

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie
und Klinische Immunologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Maligne Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen nach *in-vitro* Fertilisation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sandra Helene Sophie Ziegfeld

2012

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Korreferent: Prof. Dr. med. Nikolas Stoecklein

FÜR MEINE ELTERN

1. Inhaltsverzeichnis

2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	1
2.1. Abbildungsverzeichnis	1
2.2. Tabellenverzeichnis	2
3. Abkürzungsverzeichnis.....	3
4. Einleitung.....	5
4.1. In-vitro Fertilisation.....	5
4.1.1. Historie	5
4.1.2. Ablauf	6
4.2. Tumoren im Kindesalter.....	12
4.2.1. Rhabdomyosarkom	13
4.2.2. Nephroblastom/Wilms-Tumor	14
4.2.3. Hepatoblastom	15
4.2.4. Nebennierenrindenzarzinom	16
4.3. Epigenetik	19
4.3.1. Imprinting	19
4.3.2. Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)	20
4.4. Ziel der Arbeit.....	23
5. Patienten, Material und Methoden.....	24
5.1. Erfassung von Patienten.....	24
5.2. Fragebogen	25
5.3. Auswertung.....	26
6. Ergebnisse.....	27
6.1. Einzelfallberichte.....	27
6.1.1. Patient I	27
6.1.2. Patient II.....	29
6.1.3. Patient III	30
6.1.4. Patient IV	30
6.1.5. Patient V	31
6.1.6. Patient VI	32
6.1.7. Patient VII.....	33
6.1.8. Patient VIII	35
6.1.9. Patient IX.....	35
6.1.10. Patient X.....	37

6.1.11. Patient XI.....	37
6.1.12. Patient XII	38
6.1.13. Patient XIII.....	39
6.1.14. Patient XIV	40
6.2. Zusammenfassung der Einzelfallberichte.....	42
6.3. In-vitro Fertilisation und Schwangerschaft im beobachteten Kollektiv.....	47
6.3.1. Alter und Erkrankungen der Eltern	47
6.3.2. Dauer und Gründe der Kinderlosigkeit	47
6.3.3. Art und Ablauf der assistierten Reproduktion.....	48
6.3.4. Schwangerschaft und Geburt.....	49
6.3.5. Postpartaler Verlauf.....	51
6.3.6. Geschwister	51
6.4. Erweiterte Patientenerfassung.....	52
6.4.1. Gesamtauswertung.....	52
6.4.2. Rhabdomyosarkome.....	52
6.4.3. Nephroblastome	53
6.4.4. Hepatoblastome.....	53
6.4.5. Nebennierenrindenzarzinom	53
7. Diskussion.....	55
7.1. In-vitro Fertilisation und maligne Erkrankungen.....	55
7.2. In-vitro Fertilisation und genetische Veränderungen	60
7.2.1. <i>In-vitro</i> Fertilisation und Beckwith-Wiedemann-Syndrom.....	60
7.2.2. <i>In-vitro</i> Fertilisation und genetische Veränderungen bei Rhabdomyosarkomen	61
7.2.3. <i>In-vitro</i> Fertilisation und sonstige genetische Veränderungen.....	61
7.2.4. Methodik der <i>in-vitro</i> Fertilisation und genetische Veränderungen	62
7.3. In-vitro Fertilisation und weitere Gesundheitsrisiken	63
7.3.1. Mehrlingsschwangerschaften.....	63
7.3.2. Geburtsgewicht.....	64
7.4. Ausblick.....	65
8. Zusammenfassung	66
9. Literatur	67
10. Anhang.....	74
11. Danksagung	81

2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

2.1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1:	Ultraschallbild eines stimulierten Ovars mit mehreren Follikeln	7
Abbildung 2:	Aspiration eines Follikels	7
Abbildung 3:	Embryo mit zwei Pronuklei am Tag 1 nach IVF	9
Abbildung 4:	Embryo im Zwei- Vier- und Achtzellstadium	9
Abbildung 5:	Ultraschall- und schematische Darstellung einer intrauterinen Insemination mit Hilfe eines Plastikkatheters	10
Abbildung 6:	Intracytoplasmatische Spermieninjektion	11
Abbildung 7:	Ein Monat alter Junge mit BWS	21
Abbildung 8:	Normales Imprintingmuster von Chromosom 11p15	21
Abbildung 9:	Verlust des maternalen <i>H19</i> durch Methylierung und bi-allelische <i>IGF2</i> -Expression	22
Abbildung 10:	Verlust der maternalen Methylierung von <i>KvDMR1</i> und bi-allelische Expression von <i>KCNQ1OT1</i> sowie reduzierte Expression von <i>CDKN1C</i>	22

2.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geburten in Deutschland 1998-2008	6
Tabelle 2:	Gemeldete maligne Erkrankungen und deren Häufigkeit von Kindern unter 15 Jahren zwischen 1980 und 2009	13
Tabelle 3:	Anzahl und prozentualer Anteil der versandten Fragebogen (nach Tumorentität)	25
Tabelle 4:	Tumorentitäten aller erfasster Patienten	42
Tabelle 5:	Klinische Angaben zu den 14 Patienten mit maligner Erkrankung nach IVF	43
Tabelle 6:	Klinische Angaben zu den 14 Patienten mit maligner Erkrankung nach IVF	44
Tabelle 7:	Angaben zu den 15 beobachteten soliden Tumoren	46
Tabelle 8:	Gründe für Kinderlosigkeit	47
Tabelle 9:	Schwangerschaft und Geburt	50
Tabelle 10:	Fragebogenauswertung der erweiterten Patientenerfassung	54
Tabelle 11:	Fragebogenauswertung der erweiterten Patientenerfassung (nach Tumoren)	54

3. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
ALL-BFM 2002	Therapieprotokoll der ALL-Rezidive bei Kindern
AML	akute myeloische Leukämie
AML-BFM 2004	Therapieprotokoll der AML für Kinder und Jugendliche
APGAR	Punkteschema für den klinischen Zustand von Neugeborenen
ARA-C	Cytarabin
AT/RT	atypischer teratoider/rhabdoider Tumor
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
CDKN1C	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor
CI	Konfidenzintervall
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
CT	Computertomographie
CTG	Kardiotokographie
CWS 2007	Cooperative Weichteilsarkom-Studie für RMS bei Kindern
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Euro-LB 02	Therapieprotokoll für lymphoblastische Lymphome bei Kindern
FAB	French-American-British-Klassifikation von Leukämien
FSH	Follikel-stimulierendes-Hormon
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gravida	Gravidität
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HB	Therapieprotokoll für das Hepatoblastom
hCG	humanes Choriongonadotropin
HIT-2000	Therapieprotokoll für intrakranial lokalisierte primitiv neuroektodermale Tumore und Ependymome bei Kindern und jungen Erwachsenen

HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICSI	intracytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	insulinähnliche Wachstumsfaktoren
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-Klassifikation für Rhabdomyosarkome
IVF	<i>in-vitro</i> Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
LOH	Verlust der Heterozygotie
LOI	Verlust von Imprinting
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NBL-2004	Therapieprotokoll für Neuroblastome
NHL-95	Therapieprotokoll für Non-Hodgkin-Lymphome
NNR-Ca	Nebennierenrindenzarzinom
OR	Odds Ratio
PEI	Chemotherapie bestehend aus Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
R	Resektion
RMS	Rhabdomyosarkom
aRMS	alveoläres Rhabdomyosarkom
eRMS	embryonales Rhabdomyosarkom
SIOP	Society of Paediatric Oncology
SSW	Schwangerschaftswoche
SZT	Stammzelltransplantation
TESE	testikuläre Spermiumextraktion
TNM	TNM-Klassifikation nach Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen
VP	ventrikulo-peritonealer Shunt
WAGR-Syndrom	Wilmstumor, Aniridie, urogenitalen Fehlbildungen und geistige Retardierung
WHO	World Health Organisation
WT1	Wilms-Tumorsuppressorgen 1
ZNS	Zentrales Nervensystem

4. Einleitung

4.1. *In-vitro Fertilisation*

4.1.1. Historie

Mit der Einführung der Anti-Östrogene Clomiphencitrat und Tamoxifen zur Stimulierung der Ovulation der Frau wurde im Jahre 1960 der Grundstein für die künstliche Befruchtung, auch *in-vitro* Fertilisation (IVF) genannt, gelegt. Zum ersten Mal wurde 1976 über eine Schwangerschaft nach IVF berichtet, die allerdings in einer Eileiterschwangerschaft endete (Step toe and Edwards 1976). Das erste durch IVF gezeugte Baby kam schließlich 1978 auf die Welt (Step toe and Edwards 1978). In der Bundesrepublik Deutschland wurde 1982 von der ersten Schwangerschaft durch IVF berichtet. Mit der Möglichkeit zur Kryokonservierung von Embryonen, der Einführung der ambulant durchführbaren vaginalen Follikelpunktion 1985 und der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) 1991 stieg die Effektivität und die Anzahl der IVF deutlich an (Trounson and Mohr 1983; Palermo, Joris et al. 1992). Im Jahre 2006 überschritt die Zahl der durch IVF gezeugten Kinder laut dem „International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology“ erstmals die drei Millionen (International Committee Monitoring 2008), wobei der Anteil in den Industrieländern bei 1-3% liegt (Wright, Chang et al. 2008). In Deutschland werden seit 1999 alle durch IVF induzierten Schwangerschaften im Register für *in-vitro* Fertilisation (IVF-Register) erfasst. Hier lässt sich feststellen, dass im Durchschnitt 1,6% der Neugeborenen durch IVF gezeugt wurden (siehe Tabelle 1). Der deutliche Anstieg im Jahre 2003 kann dabei durch die Beschränkung der Erstattungsfähigkeit mit Inkrafttreten des GKV (gesetzliche Krankenversicherung)-Modernisierungsgesetzes (GMG) zum 01.01.2004 begründet werden, woraufhin eine Selbstbeteiligung bei der Finanzierung der Maßnahmen eingefügt wurde. So wird aktuell überlegt die IVF durch Steuermittel zu fördern (ESchG 1990, zuletzt geändert 2001).

Für seine Pionierleistungen in der Reproduktionsmedizin mit den ersten durch IVF erzeugten Schwangerschaften erhielt Prof. Edwards im Jahre 2010 den Nobelpreis für Medizin (Step toe and Edwards 1976; Step toe and Edwards 1978; Kirby 2010).

Tabelle 1: Geburten in Deutschland 1998-2008

Jahr	Geburten insgesamt	Geburten durch IVF	Prozent
2008	682.514	7.606	1,11%
2007	684.862	12.130	1,77%
2006	672.724	11.095	1,65%
2005	685.795	10.703	1,56%
2004	705.622	10.500	1,49%
2003	706.721	18.877	2,67%
2002	719.250	13.987	1,94%
2001	734.475	12.533	1,71%
2000	766.999	10.267	1,34%
1999	770.744	10.199	1,32%
1998	785.034	9.202	1,17%

4.1.2. Ablauf

Die IVF kann in mehrere Schritte eingeteilt werden, wobei laut dem deutschen IVF-Register sämtliche Techniken, wie zum Beispiel die konventionelle IVF und die ICSI, unter dem allgemein gültigen Begriff der IVF subsumiert werden (IVF-Register 2010). So werde ich auch in dieser Arbeit den Begriff der IVF mit dem der assistierten Reproduktion gleichsetzen. Die einfache Hormonstimulation ohne anschließende künstliche Befruchtung gehört im klassischen Sinne nicht zur IVF, wird jedoch von vielen Autoren mit der IVF gleichgesetzt. Die Ovulationsinduktion mit Hilfe von Medikamenten unterliegt nicht den gleichen strengen Regularien wie IVF und ist daher schwer zu erfassen.

4.1.2.1. Stimulierung der Oozytenreifung und Einleitung der Ovulation

Mit der Stimulierung der Oozytenreifung wird zwischen dem 18. und 22. Tag des Zyklus begonnen. Dann wird die Hormonfreisetzung der Hypophyse durch einen GnRH-Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon) ausgeschaltet, somit die Eigentätigkeit der Tuben gedrosselt und die vorzeitige Ovulation vermieden. Ab dem 3. Tag der Menstruation wird durch die tägliche subkutane Injektion des Follikelstimulierenden-Hormons (FSH) mit der Stimulierung der Ovarien begonnen. Dieses regt das gleichzeitige Wachstum mehrerer Follikel an und ermöglicht die Reifung der

darin befindlichen Oozyten. Ab dem 7. Stimulationstag wird die Anzahl, Reife und Größe der heranwachsenden Follikel sowie die Schleimhautdicke des Uterus per Ultraschall kontrolliert, um in Abhängigkeit der Hormonspiegel eine Dosisanpassung vorzunehmen und den optimalen Zeitpunkt für die Gewinnung von reifen und befruchtungsfähigen Oozyten festzustellen.



Abbildung 1: Ultraschallbild eines stimulierten Ovars mit mehreren Follikeln (Rowell and Braude 2003)

Dieser liegt vor, wenn die Follikelgröße ca. 18 mm entspricht und insgesamt 5-15 Oozyten herangereift sind. Ist die gewünschte Größe und Reife der Follikel erreicht, beendet man die Stimulationsbehandlung und injiziert humanes Choriongonadotropin (hCG). Dadurch werden die Follikel hormonell auf die Ovulation vorbereitet und die endgültige Ausreifung der befruchtungsfähigen Oozyten induziert (Rowell and Braude 2003).

4.1.2.2. Follikelaspiration

Die Entnahme der befruchtungsfähigen Oozyten erfolgt 36 Stunden nach der hCG-Gabe unter Verwendung eines hochauflösenden Ultraschallgerätes in Sedierung oder Narkose. Dabei werden die Follikel mit Hilfe einer langen feinen Nadel transvaginal punktiert.



Abbildung 2: Aspiration eines Follikels (der Pfeil zeigt den Nadelverlauf) (Braude and Rowell 2003)

Der Inhalt der Follikelbläschen wird angesaugt und gesammelt. Unter einem Mikroskop werden dann die Oozyten von der Follikelflüssigkeit separiert und einem geeigneten Kulturmedium überführt, das in seiner an verschiedenen Kulturtagen wechselnden Zusammensetzung jeweils den sich ändernden Nährstoffbedürfnissen des Embryos während seiner Entwicklungsstufen angepasst ist. (Glander 1996; Braude and Rowell 2003; Goldberg, Falcone et al. 2007).

4.1.2.3. Spermiengewinnung

Parallel zur Entnahme der Oozyten wird frische Samenflüssigkeit eines Spenders per Masturbation gewonnen. Zudem ist auch eine Gewinnung von Spermien durch eine Hodenbiopsie möglich. Die gewonnene Samenflüssigkeit wird zunächst auf Konzentration, Beweglichkeit und Morphologie der Spermien hin untersucht. Das Ejakulat wird dann durch Dichtegradientenzentrifugation oder Glaswollfiltration bzw. die kombinierte Anwendung dieser Verfahren aufbereitet, so dass regelrecht konfigurierte und ausreichend bewegliche Spermien gewonnen und von störenden Bestandteilen sowie dem Seminalplasma abgetrennt werden können (Tanbo and Abyholm 1991; Rowell and Braude 2003).

4.1.2.4. Konventionelle *in-vitro* Fertilisation

Die konventionelle IVF ist eine Methode der IVF, bei der die Fertilisation außerhalb des Körpers in flachen Kulturschalen mit spezieller Nährlösung stattfindet. Hierbei werden jeder Oozyte ca. 50.000 aufbereitete und gut bewegliche Spermien zugeführt. Das Spermium dringt aus eigener Kraft in die Oozyte ein und befruchtet diese. Nach der Fertilisation werden die Kulturschalen für ca. 18 Stunden bei 37° in einem Brutschrank gelagert (Kenny 1995). Danach werden die Oozyten unter einem Mikroskop einer Befruchtungskontrolle unterzogen, wobei regulär befruchtete Zygoten zwei Pronuklei aufweisen, stellvertretend für das maternale und paternale genetische Material. Irregulär befruchtete Oozyten, ohne oder mit mehr als zwei Pronuklei, werden an dieser Stelle verworfen.

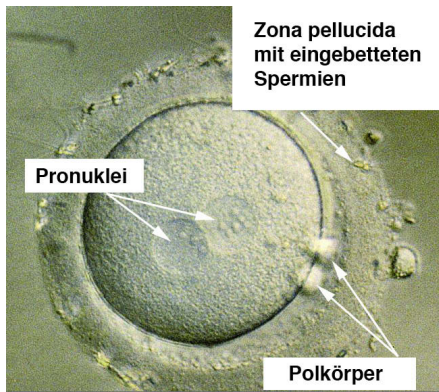


Abbildung 3: Embryo mit zwei Pronuklei am Tag 1 nach IVF (modiziert nach Braude and Rowell 2003)

In der Bundesrepublik Deutschland dürfen nur maximal drei zufällig ausgewählte Zygoten auf speziell abgestimmten Nährböden weiterkultiviert werden (ESchG 1990, zuletzt geändert 2001). Überzählig befruchtete Oozyten können allerdings auf Wunsch der Patienten für eine spätere Übertragung kryokonserviert werden. Die Kryokonservierung ist in Deutschland nur in diesem Vorkernstadium erlaubt, da es sich nach der Verschmelzung definitionsgemäß um Embryonen handelt und diese laut des Embryonenschutzgesetzes nicht kryokonserviert werden dürfen (ESchG 1990, zuletzt geändert 2001).

4.1.2.5. Embryonentransfer

In der Regel werden die Embryonen am zweiten (im Zwei- bis Vierzellstadium) oder am dritten Tag (im Vier- bis Achtzellstadium) nach der Follikelpunktion in die Gebärmutter übertragen.



Abbildung 4: Embryo im Zwei- Vier- (Braude and Rowell 2003) und Achtzellstadium (Braude and Rowell 2003)

Mit Hilfe eines dünnen biegsamen Katheters werden die Embryonen durch die Vagina und die Zervix in den Uterus eingebracht.

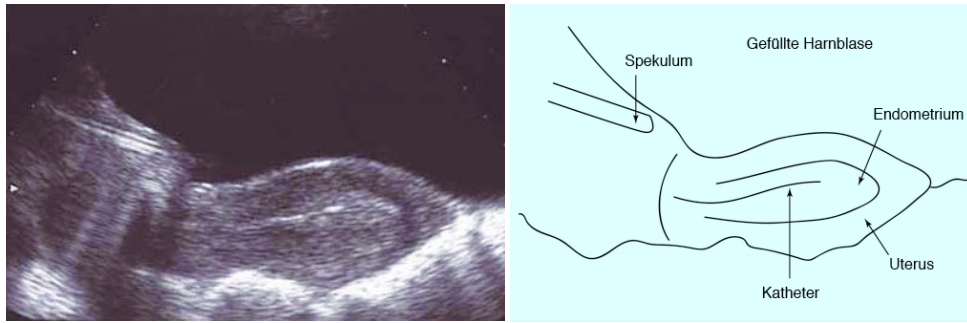


Abbildung 5: Ultraschall- (links) und schematische Darstellung (rechts) einer intrauterinen Insemination mit Hilfe eines Plastikkatheters (modifiziert nach Rowell and Braude 2003)

Die Einnistung des Embryos in die Uterusschleimhaut wird durch Alteration der oberflächlichen Zona pellucida durch einen Infrarotlaser begünstigt, so dass eine Sollbruchstelle entsteht durch die der Embryo besser in die Uterusschleimhaut gelangt. Zur Unterstützung der anschließenden Gelbkörperphase wird nach dem Transfer Gelbkörperhormon und hCG gegeben. Ungefähr 14 Tage nach der Übertragung der Embryonen kann anhand des Schwangerschaftshormons hCG festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft induziert werden konnte. Eine erste detailliertere Beurteilung der Schwangerschaft kann dann mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik nach weiteren 14 Tagen festgestellt werden (Trounson and Wood 1993; Rowell and Braude 2003; Goldberg, Falcone et al. 2007).

4.1.2.6. Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Bei einer IVF ist eine Mindestanzahl von 50.000 bis 100.000 funktionsfähiger und schnell beweglicher Spermien pro Oozyte erforderlich, um eine Befruchtung zu erzielen. Wenn das Spermogramm allerdings eine gestörte Beweglichkeit der Spermien anzeigt, Spermien-Antikörper oder sogar eine Azoospermie vorliegen, stellt die ICSI eine weitere Möglichkeit dar, einen Kinderwunsch zu erfüllen. Darüber hinaus wird die ICSI auch nach ausgebliebener Befruchtung nach konventioneller IVF durchgeführt.

Die Stimulierung der Oozytenreifung, die Einleitung der Ovulation, die Gewinnung von Follikeln und Spermien unterscheiden sich zwischen einer ICSI und der konventionellen IVF nicht. Aufgrund ihrer Dysfunktion ist den Spermien allerdings eine Befruchtung der Oozyten aus eigener Kraft nicht möglich. Daher wird ein Spermium mit einer Steckkanüle aspiriert und mit einer Injektionskapillare immobilisiert. Dann wird eine Oozyte mit einer dicken Saugkanüle fixiert und mit der Steckkanüle punktiert, wodurch sich ihre Zellmembran eindellt. Schließlich wird unter mikroskopischer Kontrolle das Spermium durch die dünne Pipette direkt in das

Ooplasma der Oozyte injiziert. Außerdem wird mit der Pipette Plasma am äußeren Rand der Oozyte angesaugt und gleichzeitig mit dem Spermium appliziert. Nachdem die Injektionsnadel zurückgezogen worden ist, ist die Einstichstelle nach wenigen Minuten nicht mehr sichtbar (Braude and Rowell 2003; Rowell and Braude 2003; Devroey and Van Steirteghem 2004).



Abbildung 6: Intracytoplasmatische Spermieninjektion (Bühler, Bals-Pratsch et al. 2010)

Die Ergebnisse der konventionellen IVF und der ICSI (hier im weiteren zusammengefasst als IVF) weisen ähnliche Erfolgszahlen auf. Insgesamt sind diese von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig, wie z.B. dem Alter der Frau, der hormonellen Reaktion auf die Ovarstimulation, der Anzahl der befruchteten Embryonen sowie auch der vielen psychosozialen Faktoren. Das deutsche Register für IVF gibt an, dass in ca. 40% der Fälle eine IVF erfolgreich verläuft (Bühler, Bals-Pratsch et al. 2010).

4.2. Tumoren im Kindesalter

Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind insgesamt zwar relativ selten, sie stellen jedoch nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern dar. Es gibt etliche genetische Erkrankungen, die mit einem erhöhtem Risiko für maligne Tumoren einhergehen, so wie zum Beispiel der Morbus Down, die Neurofibromatosen 1 und 2, das Beckwith-Wiedemann-Syndrom sowie die Multiplen endokrinen Neoplasien. Die Ätiologie maligner Erkrankungen bei Kindern ist weitgehend unklar, wobei endogenen Dispositionen eine größere Bedeutung beigemessen wird als exogenen Noxen. Typisch für den Ausgangspunkt einer onkologischen Erkrankung sind genetische Aberrationen in Form von Aktivierung eines zellulären Protoonkogens oder in Form von Verlust eines Tumorsuppressorgens. Die Symptome im Kindesalter sind meist sehr unspezifisch und überschneiden sich oft mit denen banaler Infektionskrankheiten. Eine frühe Diagnosestellung stellt den wichtigsten Prognoseparameter dar, da die Tumorprogression im Kindesalter exponentiell verläuft. Die Behandlungspunkte beinhalten abhängig von der jeweiligen Tumorart sowohl die Chirurgie, die Chemotherapie, die Bestrahlung und die Knochenmarktransplantation sowie deren Kombination. Die Therapie der verschiedenen onkologischen Erkrankung im Kindesalter ist immer auf die komplette Heilung ausgerichtet und hat insgesamt eine weitaus bessere Prognose als die malignen Erkrankungen bei Erwachsenen. So liegt die 5-Jahresüberlebensrate aller Erkrankungen insgesamt bei über 80% (Kaatsch and Spix 2008). Um die therapeutische Sicherheit und Effektivität zu optimieren und eine möglichst große Patientengruppe mit derselben Krebserkrankung zu erfassen, gibt es für die meisten Erkrankungen Therapieoptimierungsstudien. Insbesondere die psychosoziale Betreuung des Kindes sowie deren Familienmitglieder sind von großer Bedeutung.

Tabelle 2: Gemeldete maligne Erkrankungen und deren Häufigkeit von Kindern unter 15 Jahren zwischen 1980 und 2009

Erkrankungen	Anzahl	Prozent
alle	46602	100.0%
Leukämie	16103	34.6%
ZNS-Tumore	9708	20.8%
Lymphome	5566	11.9%
PNS-Tumore	3593	7.7%
Weichteilsarkome	2912	6.2%
Nierentumore	2792	6.0%
Knochentumore	2209	4.7%
Keimzelltumore	1458	3.1%
Retinoblastom	1133	2.4%
Karzinome	593	1.3%
Lebertumore	489	1.0%
andere	46	0.1%

4.2.1. Rhabdomyosarkom

Das Rhabdomyosarkom (RMS) stammt von mesenchymalen Zellen ab und zählt somit zu den Weichteilsarkomen. Histologisch wird es zu den klein-, rund- und blauzelligen Tumoren gerechnet. In Deutschland erkranken jährlich ca. 70 Patienten unter 15 Jahren an einem RMS, wobei der Altersmedian bei ca. sechs Jahren liegt. Generell sind Jungen etwas häufiger als Mädchen betroffen (Kaatsch and Spix 2008).

Die Ätiologie ist unklar. Die überwiegende Mehrzahl tritt sporadisch auf, allerdings wurden RMS in Verbindung mit kongenitalen Anomalien, familiärer Polyposis, Neurofibromatosen, dem Beckwith-Wiedemann- und dem Li-Fraumeni-Syndrom sowie bei verschiedenen genitalen Anomalien beschrieben.

Da das RMS aufgrund seines mesenchymalen Ursprungs in nahezu allen Lokalisationen angetroffen werden kann (meistens Kopf-Hals-Bereich, Urogenitaltrakt und Extremitäten), weist es eine ausgesprochene Heterogenität bezüglich seiner klinischen Symptome auf. Oft imponieren Schwellungen einer Körperregion oder es treten Beeinträchtigungen der Körperfunktionen auf. Bereits

25% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Metastasen auf, wobei hier primär die Lunge betroffen ist, gefolgt von Knochenmark und Knochen. Nur in 20% der Fälle kommt es zu Lymphknotenmetastasen. Im Terminalstadium finden sich vor allem Metastasen in Leber und Gehirn (Treuner and Koscielniak 2003).

Mikroskopisch imponiert stets ein sarkomatöses Wachstumsmuster sowie ein unterschiedliches Maß der Tumorzellen zur skelettmuskulären Differenzierung. Im immunhistochemischen Expressionsprofil reagieren die RMS positiv mit Antikörpern gegen Vimentin und Desmin, nicht aber gegen Keratin. Eine Unterteilung der RMS gelingt histologisch in embryonale und alveoläre RMS (Leuschner and Harms 1999). Die embryonalen RMS (eRMS) zeichnen sich durch das gleichzeitige Vorkommen differenzierter und undifferenzierter Zellen sowie einer variablen Zelldichte aus. Sie machen ca. 66% aller RMS aus und weisen einen Verlust der Heterozygotie (LOH) auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15.5) auf. Dagegen sind alveoläre RMS (aRMS) durch wenig differenzierte, runde und ovale Tumorzellen gekennzeichnet, die von fibrovaskulären Septen umgeben sind. Für das alveoläre RMS sind zwei charakteristische reziproke Chromosomentranslokationen identifiziert: in 2/3 der Fälle liegt eine t(2;13)(q35;q14)- und in 1/5 der Fälle eine t(1;13)(q36;q14)-Translokation vor (Sorensen, Lynch et al. 2002). Die daraus resultierenden Fusionsgene kodieren für die chimären Onkogene *PAX3/FKHR* bzw. *PAX7/FKHR*, die sich molekulargenetisch nachweisen lassen und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind (Davicioni, Anderson et al. 2010; Williamson, Missiaglia et al. 2010).

Zur Stadieneinteilung der RMS stehen das IRS- und das TMN-System zur Verfügung. Während mehr als 80% der Patienten mit Stadium I krankheitsfrei überleben, trifft dieses nur für ca. 20% der Patienten mit Stadium IV zu (laut CWS-86) (Koscielniak, Harms et al. 1999).

Die Therapie der RMS beinhaltet chirurgische, chemotherapeutische und strahlentherapeutische Maßnahmen. Die Prognose für Patienten mit primär metastasierter Krankheit sowie nach Rezidiv der Erkrankung ist ungünstig, wobei die meisten Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung auftreten.

4.2.2. Nephroblastom/Wilms-Tumor

Das Nephroblastom ist ein maligner embryonaler Nierentumor mesodermalen Ursprungs (Wilms 1899). Es ist für ca. sechs Prozent aller kindlichen Tumore

verantwortlich, wobei es etwas häufiger bei Mädchen auftritt (Kaatsch and Spix 2008). Meistens wird das Nephroblastom um das 3. Lebensjahr herum diagnostiziert, bei bilateralem Auftreten (in 5% der Fälle) allerdings früher (Breslow, Olshan et al. 1993).

Genmutationen und der Verlust von Heterozygotie (LOH) und Imprinting (LOI) sind komplexe Mechanismen, die zur Entstehung dieses Tumors beitragen (siehe Kapitel 4.3.1.) (Huff, Compton et al. 1988). Es sind mehrere Gene bekannt, die hierbei eine Rolle spielen, wobei meist das Wilms-Tumorsuppressorgen WT1 auf Chromosom 11 verändert ist (Gessler, König et al. 1992). Weiterhin ist das Nephroblastom zum Beispiel mit urogenitalen Fehlbildungen, Neurofibromatosen, dem Beckwith-Wiedemann-, dem Denys-Dash-, dem Perlman- sowie dem WAGR-Syndrom assoziiert (Gessler, Thomas et al. 1989; Pelletier, Bruening et al. 1991; Li, Squire et al. 1998). Letzteres ist durch das Auftreten von Wilmstumor, Aniridie, urogenitalen Fehlbildungen und geistiger Retardierung gekennzeichnet.

Das Nephroblastom entsteht aus entartetem, primitivem Keimgewebe der Niere, kann aber auch andere undifferenzierte Gewebetypen beinhalten. Durch die verschiedenen Gewebearten sowie die unterschiedliche Differenzierung der einzelnen Zellen zeigt sich mikroskopisch ein sehr variables Bild. Der Aufbau des Tumors entscheidet mit über den Grad seiner Bösartigkeit.

Nephroblastome werden häufig (60%) zufällig als indolente Schwellung des Abdomens palpiert (Gutjahr, Kaatsch et al. 1990). Oft wachsen sie zapfenförmig entlang der Nierenvenen. Das Nephroblastom metastasiert meist in die regionalen Lymphknoten sowie die Lunge und die Leber. Aufgrund der aus chirurgischen, chemotherapeutischen sowie zum Teil radiologischen Elementen bestehenden interdisziplinären Therapie liegen die Heilungschancen inzwischen bei 90% (Graf and Reinhard 2003).

4.2.3. Hepatoblastom

Das Hepatoblastom ist der häufigste maligne Lebertumor im Kindesalter. Sein Altersgipfel liegt zwischen 0,5 und 3 Jahren (Makin and Davenport 2010). Innerhalb der ersten 5 Lebensjahre treten ca. 80 bis 90% aller Fälle auf. Die Inzidenz des Hepatoblastoms liegt bei 0,9 auf 1.000.000 Kinder unter 15 Jahren. Der Tumor wird 1,8 mal häufiger bei Jungen als bei Mädchen verzeichnet (Kaatsch and Spix 2008).

Das Hepatoblastom ist ein embryonaler Tumor mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen, der meist solitär, gelegentlich aber auch multifokal auftritt. In 50-60% der Fälle ist der rechte Leberlappen betroffen, eine Beteiligung beider Lappen wird in 25-30% beobachtet. Gefäßeinbrüche können ebenfalls auftreten.

Über die Ätiologie ist wenig bekannt. Es wird vermutet, dass eine maligne Transformation unreifer Leberzellen eine wichtige Rolle spielt. Im Gegensatz zu manchen anderen pädiatrischen Malignomen wurden bislang keine konsistenten für die Pathogenese entscheidenden genetischen Veränderungen identifiziert. Auffällig ist jedoch die gelegentliche Assoziation mit der familiären Polyposis coli, dem Beckwith-Wiedemann- und dem Alagille-Syndrom sowie der Hemihypertrophie.

Eine asymptomatische Schwellung des Abdomens sowie Fieber, Anorexie, Erbrechen und Störungen des Allgemeinbefindens - oft auch Gedeihstörungen bei Säuglingen - sind meist die ersten klinischen Zeichen dieses Tumors.

Mikroskopisch zeigen Hepatoblastome eine sehr große Variabilität. Es finden sich zum einen epitheliale Differenzierungen in Form von kleinen primitiven anaplastischen Zellen über wenig differenzierte embryonale Zellen, gut differenzierte fetale Hepatozyten bis hin zu großen atypischen Zellen, wie man sie sonst beim hepatozellulärem Karzinom findet. Zum anderen finden sich häufig mesenchymale Komponenten. Auf Grund dieser verschiedenen Differenzierungsformen unterscheidet man zwischen zwei Typen des Hepatoblastoms: das rein epitheliale Hepatoblastom sowie das gemischt epithelial/mesenchymale Hepatoblastom.

Die häufig exzessive Erhöhung des Alpha-1-Fetoprotein-Spiegels (AFP) spielt nicht nur für die Diagnostik eine wichtige Rolle, sondern stellt auch einen Indikator und Verlaufsparemeter für den Therapieerfolg dar (von Schweinitz 1999).

In Deutschland wird das Hepatoblastom je nach Resezierbarkeit postoperativ in Stadium I bis III eingeteilt. Das Stadium IV definiert sich durch das Vorliegen von Fernmetastasen, die meist zunächst in der Lunge, seltener im Knochen auftreten. Die Therapie stellt ein kombiniertes Verfahren aus einer möglichst kompletten Tumorsektion und je nach Stadium prä- oder postoperativer Chemotherapie dar. Damit können 70-75% der Patienten geheilt werden (Roebuck, Aronson et al. 2007).

4.2.4. Nebennierenrindenzarzinom

Nebennierenrindenzarzinome (NNR-Ca) entstehen aus einer der drei Schichten der Nebennierenrinde. Mit einer Erkrankung auf eine Million Einwohner machen die

adrenokortikalen Tumore nur 0,2 % der malignen Tumore des Menschen aus. Das NNR-Ca kann in jedem Lebensalter auftreten, hat jedoch einen Altersgipfel zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt und stellt somit keinen typischen Tumor des Kindesalters dar (Wieneke, Thompson et al. 2003). Die Geschlechterverteilung ist ungefähr ausgeglichen.

Eine eindeutige ätiologische Klärung oder genetische Disposition ist nicht bekannt, allerdings treten im Rahmen der Multiplen endokrinen Neoplasie I bis zu 40% der NNR-Tumore auf, die maligne entarten können. Hier liegt eine Keimbahnmutation des Menin-Gens auf Chromosom 11q13 zugrunde. Adrenokortikale Karzinome finden sich auch im Rahmen des Li-Fraumeni- sowie des Beckwith-Wiedemann-Syndroms und treten in diesem Zusammenhang im jugendlichen Alter auf (Wagner, Portwine et al. 1994). NNR-Ca können ein- oder beidseitig, solitär oder multipel entstehen.

Zu unterscheiden sind hormonaktive von hormoninaktiven NNR-Ca, wobei bei den letzteren Frühsymptome meist fehlen und sie oft erst bei beachtlicher Größe durch Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust, Fieber oder zufällig in bildgebenden Untersuchungen auffallen. Im Gegensatz dazu werden NNR-Ca mit hormoneller Aktivität auf Grund ihrer klinischen Symptomatik in früheren Stadien entdeckt. Sie können sowohl Hormone als auch Hormonvorstufen produzieren und somit die jeweiligen klassischen biochemischen Befunde bieten (meist chushingoide Symptomatik oder Virilisierung bzw. Androgenisierung). Des Weiteren findet man östrogenproduzierende Tumore, die beim Mann immer maligne sind.

Bei Hinweisen auf das Vorliegen eines Tumors muss unabhängig vom Malignitätsverdacht immer eine hormonelle Abklärung durch Bestimmung von Kortisol, ACTH, Dexametason-Test, Aldosteron, Testosteron und DHEAS erfolgen. Eine Metastasierung des NNR-Ca erfolgt sowohl hämatogen als auch lymphogen sowie direkt in das Abdomen oder in das Retroperitoneum. Meist sind Leber, Lunge, Peritoneum sowie abdominelle und thorakale Lymphknoten betroffen.

Die Histologie der NNR-Ca stellt sich sehr variabel dar. Häufig weisen sie Koagulationsnekrosen sowie hämorrhagische oder zystisch degenerative Tumorareale auf. Dabei besteht zwischen hormonaktiven und inaktiven Karzinomen kein Unterschied.

Die Beurteilung der Dignität kann präoperativ bei Fehlen von Metastasen meist nicht sicher vorgenommen werden. Einen Hinweis auf Malignität gibt jedoch häufig eine

hormonelle Mischform mit androgener Komponente sowie eine Größe über 5 cm. Bei einer Größe von 10 cm liegt das Malignitätsrisiko bei 70 bis 80%. Vor allem bei kleineren Karzinomen fällt aber die Differenzierung zu Adenomen auf Grund von Einzelkriterien sehr schwer, weswegen man meist die parallele Anwendung von Algorithmen zur Beurteilung der Dignität heranzieht (Hough, Hollifield et al. 1979; van Slooten, Schaberg et al. 1985; Weiss, Medeiros et al. 1989). Oft fällt auch eine Abgrenzung zum hepatozellulärem Karzinom, zum alveolärem Weichteilkarzinom und zum großzelligen bronchogenem Karzinom schwer und bedarf deswegen weiterer immunhistochemischer Färbungen. Die NNR-Ca werden nach der TMN-Klassifikation eingeteilt.

Nebennierenrindenzellkarzinome werden chirurgisch versorgt und ab Stadium III chemotherapeutisch nachbehandelt. Eine präoperative Tumorpunktion ist aufgrund der Tumorzellverschleppung obsolet. Da es sich beim NNR-Ca um einen höchst aggressiven Tumor handelt, sind engmaschige Nachsorgen notwendig. Es sind keine spezifischen Tumormarker bekannt, die hormonell aktiven Rezidive können jedoch gut an der erneuten endokrinen Symptomatik und vermehrten Ausschüttung des entsprechenden Hormons erkannt werden.

Auf Grund seiner Aggressivität und der häufigen Absiedelung von Mikrometastasen hat das NNR-Ca eine schlechte Prognose, so dass neuere, moderne Verfahren der zielgerichteten Tumorthherapie beim NNR-Ca verstärkt angewendet werden (Tacon, Prichard et al. 2011).

4.3. Epigenetik

4.3.1. Imprinting

Im 19. Jahrhundert stellte Gregor Mendel fest, dass der menschliche Organismus für jedes Merkmal zwei Allele besitzt. Bei der Vererbung erhält der neu entstehende Organismus dabei jeweils eines der zwei Allele jedes Elternteils (Mendel 1865). Somit sind auch seine einzelnen Gene sowohl maternalen als auch paternalen Ursprungs.

Beim genomischen Imprinting handelt es sich um eine epigenetische Modifikation von Genen. Diese führt zu einer exklusiven Expression des maternalen oder des paternalen Gens, wohingegen das andere parentale Gen ausgeschaltet und somit nicht exprimiert wird. Die Bedeutung des genomischen Imprintings wurde das erste Mal 1984 in Studien mit Mäusen gezeigt, wodurch bewiesen wurde, dass die maternalen und paternalen Genome nicht äquivalent bei der Embryogenese mitwirken (McGrath and Solter 1984).

Das genomische Imprinting ist ein dynamischer Prozess, bei dem die strukturelle Umwandlung von chromosomalen Regionen beobachtet wird, ohne dass sich die Nukleinsäuresequenz verändert. Die beiden wichtigsten Mechanismen des Imprintings sind eine spezifische Methylierung der DNA sowie eine Modifikation der sie umgebenden Histone, wodurch die Genexpression moduliert werden kann. Durch Imprinting beeinflusste Gene sind meist in der Nähe von CpG-reichen Sequenzen zu finden (Paulsen, El-Maarri et al. 2000). So befindet sich beim Menschen die am besten untersuchte dem Imprinting unterliegende Region auf Chromosom 11p15 mit den Genen *H19*, *Igf2*, *KCNQ1OT1*, *CDKN1C* und *KCNQ1*. Derzeit sind ca. 40 Imprinting-Gene des menschlichen Organismus bekannt (Morison, Ramsay et al. 2005). Epigenetische Reprogrammierung tritt oft in der Phase der Gametogenese und der Präimplantation auf, wobei hier eher die maternalen Allele eine Rolle spielen, da das Imprinting der paternalen Gameten früher in der Gametogenese stattfindet (Manipalviratn, DeCherney et al. 2009). Da diese beiden Phasen bei der IVF iatrogen beeinflusst und potentiell verletzt werden können, ist ein diesbezüglicher Zusammenhang stetig in der Diskussion. Bezogen auf die IVF steht vor allem die DNA-Methylierung im Vordergrund, da diese zum einen hinreichender untersucht ist als die Histonmodifikation und es zum anderen wenig Beweise gibt, dass auch letztere einen Einfluß auf die künstliche Befruchtung haben kann (Manipalviratn,

DeCherney et al. 2009). Es existieren diverse DNA-Methyltransferasen, die in unterschiedlichen Stadien der Gametogenese verschiedene Methylierungsmuster erzeugen (Bestor 2000). Ungefähr 80% der Imprinting-Gene liegen in Gruppen zusammen, wodurch sie sich die Methylierungsmuster und andere regulatorische Elemente teilen können (Reik and Walter 2001). Durch die DNA-Methylierung kommt es vor allem zur transkriptionalen Repression der methylierten Gensequenzen, indem das Binden von Transkriptionsfaktoren an die Cytosine der Doppelhelix behindert wird (Bird and Wolffe 1999). Außerdem kann die CpG-Methylierung auch durch direkten Ausschluß der Transkriptionsmaschinerie aus dem methylierten Promoter die Genexpression unterdrücken.

Es ist hinreichend bewiesen, dass der Funktionsausfall der Imprinting-Gene ursächlich für die Entstehung von derzeit zehn bekannten verschiedenen Syndromen und geistig-körperlicher Behinderungen ist, wie z.B. dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Owen and Segars 2009).

4.3.2. Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom wird nach seinen charakteristischen klinischen Zeichen Exomphalos (abdominale Wanddefekte wie Umbilikalhernie), Makroglossie und Gigantismus (Makrosomie) auch als EMG-Syndrom bezeichnet (Beckwith 1963; Wiedemann 1964). Es handelt sich hierbei um eine kongenitale Erkrankung auf dem Boden eines Imprinting-Defektes und tritt in unserer Bevölkerung mit einer Häufigkeit von ca. 1:15.000 auf. Aufgrund eines vergesellschafteten ca. 1000-fach erhöhten Tumorrisikos entwickeln 20% der Kinder eine überwiegend embryonale Tumorerkrankung (Wilms-Tumoren, Hepatoblastome, Rhabdomyosarkome und Nebennierenkarzinome) (Wiedemann 1964; Junien 1992).



Abbildung 7: Ein Monat alter Junge mit BWS (Makroglossie und Umbilikalhernie) (Weksberg, Shuman et al. 2010)

Der Vererbungsmodus ist komplex, zu 85% tritt das BWS sporadisch auf. Es entsteht durch eine multigenetische Störung, die aus einer epigenetischen Modifikation innerhalb zwei verschiedener Imprinting-Domänen von größenregulatorischen Genen auf Chromosom 11p15 resultiert (Waziri M 1983).

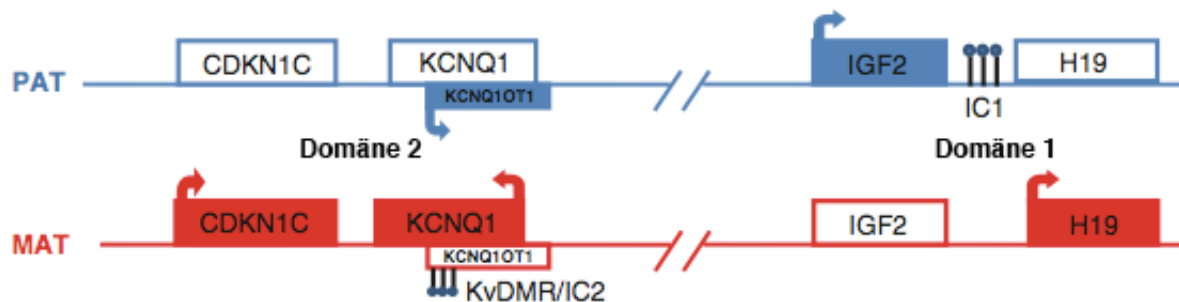


Abbildung 8: Normales Imprintingmuster von Chromosom 11p15 (Weksberg, Shuman et al. 2010)

In der Domäne 1 befindet sich das Imprinting-Zentrum DMR 1, welches die Regulierung der beiden Gene *IGF2* und *H19* übernimmt, wobei *H19* normalerweise maternal und *IGF2* paternal exprimiert wird. Beim BWS kommt es allerdings durch die Methylierung vom maternalen *H19*-Gen zu einem Verlust der *H19*- und damit zu einer bi-allelischen *IGF2*-Expression.

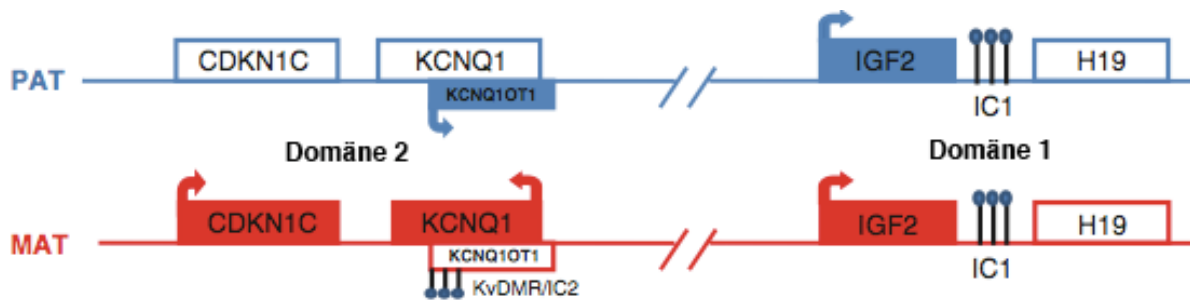


Abbildung 9: Verlust des maternalen *H19* durch Methylierung und bi-allelische *IGF2*-Expression (Weksberg, Shuman et al. 2010)

Die Domäne 2 enthält das Imprinting-Zentrum *KvDMR1* und andere für die BWS-Ätiologie relevante Gene wie zum Beispiel *KCNQ1OT1* (auch *LIT1* genannt), *KCNQ1* und *CDKN1C*. Normalerweise ist das maternale Allel von *KCNQ1OT1* durch die Methylierung von *KvDMR1* ausgeschaltet, so dass das Gen nur vom paternalen Allel exprimiert wird. Hingegen wird in 50-60% der sporadischen BWS-Erkrankungen ein Verlust dieser maternalen Methylierung von *KvDMR1* verzeichnet. Dieser wiederum führt zu einer bi-allelischen Expression von *KCNQ1OT1* und einer reduzierten Expression von *CDKN1C*, welches als Tumorsuppressorgen und potential negativer Regulator des Fetalwachstums bekannt ist (Owen and Segars 2009; Weksberg, Shuman et al. 2010).

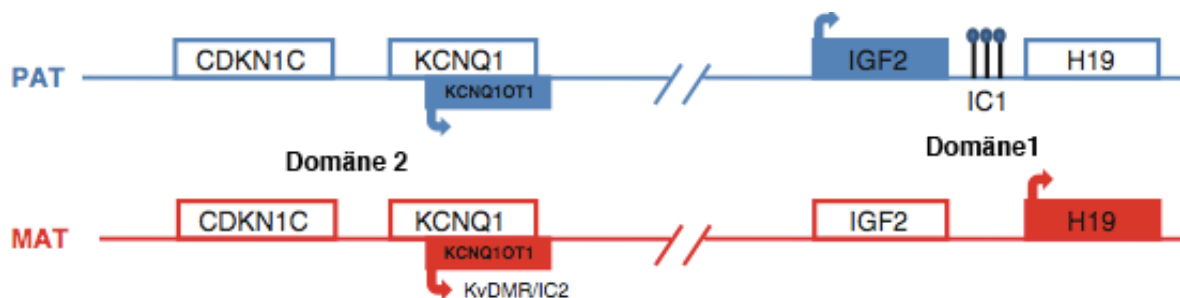


Abbildung 10: Verlust der maternalen Methylierung von *KvDMR1* und bi-allelische Expression von *KCNQ1OT1* sowie reduzierte Expression von *CDKN1C* (Weksberg, Shuman et al. 2010)

4.4. Ziel der Arbeit

Embryonale Tumoren des Kindesalters werden oft schon in sehr früher Kindheit klinisch apparent. Ihre Entstehung lässt sich auf embryonale Progenitorzellen zurückführen, die unterschiedlichen tumordisponierenden Einflüssen in der Prä- und/oder Neonatalperiode ausgesetzt sind.

Die hier vorliegende Arbeit soll zunächst verschiedene bereits bekannte Fälle von onkologischen Erkrankungen bei IVF-gezeugten Kindern aufarbeiten und deren Krankengeschichte in Form von Einzelfallberichten zusammenfassen.

Außerdem soll ein speziell durch mich nach Anregung von Professor Borkhardt konzipierter Fragebogen zur Hilfe genommen werden, um retrospektiv weitere und vor allem genauere Informationen über die bekannten Krankheitsfälle in Erfahrung zu bringen. Ebenso soll dieser dazu dienen, retrospektiv zu ermitteln, ob weitere Kinder oder Jugendliche mit auserwählten malignen Erkrankungen durch künstliche Befruchtung gezeugt wurden.

Anschließend sollen sowohl die Gemeinsamkeiten als auch die Unterschiede, die Häufigkeiten und die diversen Risikofaktoren in der Fallserie abgewogen und ausgewertet werden.

Zum Abschluss sollen die ermittelten Ergebnisse und gewonnenen Erkenntnisse mit ähnlichen Fällen großer Studien und weiterer Literatur vor allem im Hinblick auf die Häufigkeit und die genetischen Grundlagen von bestimmten Krebserkrankungen vergleichen und diskutiert werden. Hierbei soll dem potentiellen Zusammenhang zwischen IVF und dem genomischen Imprinting ein besonderes Augenmerk gewidmet werden.

5. Patienten, Material und Methoden

5.1. Erfassung von Patienten

Aus eigener klinischer Beobachtung waren mir aus fünf Kliniken (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinikum Dortmund, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinikum der Universität München) insgesamt zwölf Patienten bekannt, die nach verschiedenen Verfahren der IVF zur Behandlung der Sterilität ihrer Eltern unterschiedliche maligne Erkrankungen im Kindesalter aufwiesen.

Um die Krankheitsgeschichte der Patienten präzise erfassen zu können, arbeitete ich in den fünf verschiedenen Kliniken vor Ort die Krankenakten der einzelnen Patienten auf. Ich musste in diesen Fällen erkennen, dass die kideronkologische Anamnese den Schwerpunkt auf das aktuelle Geschehen, wie z.B. einen eventuellen Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Schmerzen und Fieber kurz vor Erkrankungsbeginn legte, ohne dass eine detaillierte Schwangerschafts- und perinatale Anamnese erfasst wurde. Um zusätzlich zur Patientendokumentation Informationen über die erkrankten Patienten zu erhalten, wurde ein durch mich ein spezieller Fragebogen (siehe Kapitel 5.2. und 10.) konzipiert und von mir an die betroffenen zwölf Familien verschickt.

Bei den zwölf Patienten traten Rhabdomyosarkome, Hepatoblastome sowie Nebennierenkarzinome auf, welches auf eine mögliche Assoziation dieser Tumoren mit assistierter Reproduktion hinwies. Zudem wird die Entstehung von Nephroblastomen im Zusammenhang mit IVF diskutiert (siehe Kapitel 4.3).

Um von weiteren Patienten, die bekannterweise an einer malignen Erkrankung litten, retrospektiv zu erfahren, ob sie durch IVF gezeugt wurden, erhielten alle Eltern von Kindern, die nach 1988 zur Welt gekommen und bis 2008 an einem der oben genannten Tumoren erkrankt sind und in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden, von mir den bereits konzipierten Fragebogen (siehe Kapitel 10). Somit habe ich insgesamt 115 Fragebogen versandt (siehe Tabelle 1). Da bei vielen Patienten die Behandlung schon Jahre zurück lag, standen mir oft keine aktuellen Adressen mehr zur Verfügung. Um möglichst alle Patienten zu erreichen, versuchte

ich diese über ehemalige Kinderärzte, Einwohnermeldeämter sowie die Telefonauskunft zu ermitteln.

Vor dem Versand der Fragebogen erhielt ich ein zustimmendes Ethikvotum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (Studennummer: 3112). Die Sorgeberechtigten der betroffenen Kinder erteilten mit Ihrer schriftlichen Einwilligung die Erlaubnis zur anonymisierten Auswertung der Fragebogen gemäß den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen und unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht.

Tabelle 3: Anzahl der versandten Fragebogen (nach Tumorentität)

Tumoren insgesamt	115
Rhabdomyosarkome	54
Nephroblastome	44
Hepatoblastome	14
Nebennierenrindenkarzinome	3

5.2. Fragebogen

Durch den speziell durch mich nach Anregungen von Professor Borkhardt konzipierten Fragebogen (siehe Kapitel 10) versuchte ich, weitere Informationen über die durchgeführte IVF und die malignen Erkrankungen der einzelnen Patienten zu erfahren.

Zunächst wurde das Alter der Eltern und des erkrankten Kindes ermittelt. Anschließend handelte der Fragebogen die Gesundheitsanamnese der Eltern ab, wobei speziell nach eventuell aufgetretenen malignen Erkrankungen und deren Therapie sowie chronischen Erkrankungen gefragt wurde. Nachfolgend wurden Fragen zur Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und den bekannten Gründen der Kinderlosigkeit gestellt. Hierbei sollte unterschieden werden, bei welchem Elternteil eine mögliche Ursache der Kinderlosigkeit lag und ob diese speziell diagnostiziert wurde. Weiterhin wurde auch darauf eingegangen, wie viele Behandlungszyklen erfolgten und welche Medikamente dafür eingesetzt wurden. Hier wurden den Familien die fünf wichtigsten Medikamente zur Auswahl vorgegeben und auf eine mögliche Mehrfachbenennung hingewiesen. Der nächste Teil des Bogens erfragte

eventuelle Aborte nach Hormonbehandlungen, Auffälligkeiten zur Schwangerschaft mit dem Kind sowie Ergebnisse der Vorsorgeuntersuchungen. Schließlich wurde die Geburt des Kindes thematisiert. Hierbei sollten die Eltern Angaben machen, ob diese termingerecht stattfand oder ob es sich um eine Frühgeburt handelte, wobei dann auch die Schwangerschaftswoche genannt werden sollte. Weiterhin fragten wir nach der Art der Entbindung (Spontangeburt, Sectio, vaginal-operative Entbindung), der Geburtsgröße, dem Geburtsgewicht, dem Kopfumfang sowie den APGAR-Werten. Ein weiterer Teil des Fragebogens ermittelte Anzahl und Geburtsjahr möglicher Geschwister. Es wurde gefragt, ob sie ebenfalls durch IVF gezeugt wurden und ob bei einem von ihnen chronische oder maligne Erkrankungen bekannt sind.

Danach sollten die Eltern die verwendeten IVF-Verfahren angeben. Sie konnten zwischen konventioneller IVF, kryokonservierter Eizelle, kryokonserviertem Spermium, kryokonservierter befruchteter Eizelle und ICSI wählen. Des Weiteren wurde nach der Anzahl der transplantierten Eizellen sowie der Art der Spermengewinnung gefragt.

Abschließend sollten die Eltern noch angeben, ob die an Krebs erkrankten Kinder noch weitere Auffälligkeiten oder Erkrankungen aufwiesen und ob sich bereits Auffälligkeiten in der U1 oder U2 zeigten.

Den Eltern wurde die Möglichkeit gegeben eigene Ergänzungen zu den vorgegeben Antwortmöglichkeiten hinzuzufügen und telefonische Rückfragen zu stellen (siehe Kapitel 10).

5.3. Auswertung

Anhand der versandten Fragebogen wurde ermittelt, welche Kinder mit bösartiger Erkrankung zusätzlich zu den 12 bereits bekannten Kindern durch IVF gezeugt wurden. Anhand der jeweiligen Patientenakten wurden durch mich vor Ort klinische Informationen zu diesen Krankheitsfällen erhoben und detailliert in den entsprechenden Fallberichten beschrieben. Die Angaben der Sorgeberechtigten auf den Fragebogen wurden tabellarisch zusammengefasst.

6. Ergebnisse

6.1. Einzelfallberichte

Von den Sorgeberechtigten der zwölf mir vorab bekannten erkrankten Kinder, erhielt ich zehn ausgefüllte Fragebogen (10/12; 83.3%) zurück. Durch den Versand der weiteren Fragebogen (siehe Kapitel 5.1.) konnte ich einen weiteren Rhabdomyosarkom- sowie einen weiteren Nephroblastompatienten ermitteln, die durch IVF gezeugt wurden. Somit konnten aus klinischer Beobachtung sowie durch die Versendung der Fragebogen insgesamt 14 Kinder beschrieben werden, die an einer malignen Erkrankung litten und durch IVF gezeugt wurden.

6.1.1. Patient I

Patientin I wurde als Zwillingsskind mit einer Größe von 46 cm und einem Geburtsgewicht von 2300 g sowie einem Kopfumfang von 34 cm termingerecht per Sectio geboren. Ihre Mutter (Gravida I, Para I) war zum Zeitpunkt der Geburt 31 Jahre alt. Ihre Zwillingsschwester ist gesund. Die Zwillinge wurden per konventioneller IVF gezeugt. Ein Jahr später kam ein weiteres gesundes Geschwisterkind auf die Welt, welches auf natürliche Weise gezeugt wurde.

Von Geburt an fiel die Patientin durch eine Klitorishypertrophie auf. Mit 2,4 Jahren kamen Virilisierungserscheinungen und eine Wachstumsakzeleration hinzu. Als Ursache wurde ein 44 x 68 x 41 mm großer androgenproduzierender Nebennierenrindentumor rechts diagnostiziert, der durch eine transabdominelle Tumorexstirpation inkl. Exstirpation der rechten Nebenniere und radikaler Lymphadenektomie entfernt wurde. Histologisch ließ sich ein niedrig malignes polymorphes Nebennierenrindenzarzinom diagnostizieren.

Drei Monate später sollte bei Patientin I ein gluteales Hämatom chirurgisch entfernt werden. Intraoperativ stellte sich dieses jedoch als tumorsuspekt dar. Die Histologie ergab ein wenig differenziertes embryonales Rhabdomyosarkom (IRS-Stadium III, TX, N0, M0) ohne Nachweis einer p53-Expression. Die Patientin erhielt eine Chemotherapie gemäß dem CWS 2002-P-Protokoll, wobei sie aufgrund einer ungünstigen Tumorgöße und der mikroskopisch inkompletten Resektion in den Hochrisikoarm eingeteilt wurde. Nach adjuvanter Chemotherapie erfolgte nach zwei Monaten eine Nachresektion bei der kein vitales Tumorstück mehr detektiert werden konnte. Zur Konsolidierung wurde eine Strahlentherapie mit einer

Gesamtdosis von 36,8 Gy durchgeführt. Eine aufgrund eines metastasensuspekten Befundes zwei Monate später durchgeführte rechtsseitige Lungenunterlappenresektion lieferte einen unauffälligen Befund.

Im Alter von 5,10 Jahren wurden bei einer Nachsorgeuntersuchung multiple metastasensuspekte Rundherde in der Lunge gefunden. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um Metastasen des bekannten Rhabdomyosarkoms sondern um Metastasen eines ausgedehnten Wilms-Tumors der rechten Niere. Die immunhistologischen Untersuchungen bestätigten ein blastemreiches Nephroblastom mit hohem Malignitätsgrad und diffuser Anaplasie. Es wurden Lymphknoten-Metastasen im rechten Oberbauch, multiple Lungen- und Lebermetastasen sowie ein Tumorthrombus in der Vena cava, der bis an den rechten Vorhof heranreichte, diagnostiziert. Zunächst wurde eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem SIOP 2001-Protokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) für metastasierte Erkrankungen (Stadium IV) durchgeführt. Drei Monate nach Erstdiagnose konnte der Tumor per Nephrektomie knapp im Gesunden entfernt werden. Weiterhin wurden eine inkomplette Entfernung des Tumorzapfens aus der Vena cava inferior sowie eine inkomplette Resektion der Lebermetastasen durchgeführt, wobei sich histologisch zahlreiche intratumorale Lymph- und Gefäßeinbrüche zeigten. Radiologisch mussten neu aufgetretene Metastasen sowie die Progredienz der bereits bekannten Metastasen festgestellt werden. Postoperativ wurde dann die Chemotherapie mit Etoposid, Carboplatin sowie Vincristin und Irinotecan fortgesetzt, wobei es zunächst zu einer Abnahme der Metastasen, schließlich aber zur Größenprogredienz kam. Fünf Monate nach Erstdiagnose wurde eine Keilexzision und Enukleation der verbliebenen Lungenmetastasen vorgenommen. Danach erhielt Patientin I eine erneute Chemotherapie mit Etoposid, Carboplatin, Vincristin, Irinotecan und Cyclophosphamid, wodurch eine Regression der Metastasen verzeichnet werden konnte. Abschließend wurden die paraaortalen Lymphknoten mit Tumorzapfenregion, Tumorloge und rechter Flanke mit einer Gesamtdosis von 25,5 Gy, die Leber mit einer Gesamtdosis von 19,5 Gy und die Lungen beidseits mit jeweils einer Gesamtdosis von 15 Gy bestrahlt. Knapp 10 Monate nach Erstdiagnose waren keine Metastasen mehr nachweisbar.

Wenige Monate später musste bei Patientin I ein vom Uterus ausgehender Tumor diagnostiziert werden, der auf Wunsch der Eltern jedoch keine histologische

Sicherung und auch keine Therapie erfuhr. Somit könnte es sich hierbei sowohl um ein Quartärmalignom als auch um eine Metastase der bekannten Malignome gehandelt haben. Patientin I verstarb dann im Alter von 6,9 Jahren.

Aufgrund der Klitorishypertrophie und des Auftretens von einem mit einem BWS assoziierten Tumors (NNR-Ca, Rhabdomyosarkom, Nephroblastom), wurde bei Patientin I ein BWS vermutet. Molekulargenetisch konnte zwar weder eine uniparentale Disomie (in 10-20% Ursache des BWS) noch eine Hypomethylierung des *KvDMR1/KCNQ1OT1*-Gens (in 50-60% Ursache des BWS) festgestellt werden, allerdings zeigte sich in einem Teil der Zellen eine Hypermethylierung von *H19*, die zu einer bi-allelischen IGF2-Expression geführt haben könnte. Im Rhabdomyosarkom ließ sich molekulargenetisch keine Translokation t(1;13) oder t(2;13) vom Typ *PAX-FKHR* nachweisen.

6.1.2. Patient II

Patientin II wurde als erstes Geschwisterkind von zweieiigen Zwillingen in der 36. Schwangerschaftswoche geboren. Sie wurden per ICSI gezeugt. Auf Grund eines Hypertonus der Mutter (42 Jahre; Gravida I; Para I) erfolgte die Entbindung per Sectio. Die Geburtslänge der Patientin betrug 51 cm, ihr Geburtsgewicht 3010 g und ihr Kopfumfang 35 cm. Der Zwillingsbruder kam mit einer einseitigen Nierenagenesie auf die Welt, darüber hinaus bestehen bei ihm keine Erkrankungen. Der Großvater mütterlicherseits sowie der Onkel väterlicherseits verstarben jeweils an einem Colonkarzinom. Die Schwester des Vaters starb nach einer der Familie unbekanntem malignen Erkrankung an einer Sepsis. Der Vater selbst und sein Cousin würden an einer bis dato unklaren Lebererkrankung leiden. Letzterer verstarb an dieser im Alter von 20 Jahren.

Patientin II fiel erstmals mit 19 Monaten durch einen indolenten Knoten an der rechten Labia majora auf. Mit 22 Monaten musste bei weiterer Größenzunahme des Knotens ein alveoläres Rhabdomyosarkom (2 x 0,5 x 0,5 cm; T1, N0, M0) diagnostiziert werden, welches in toto reseziert werden konnte. Molekulargenetisch ließ sich keine Translokation t(1;13) oder t(2;13) vom Typ *PAX-FKHR* nachweisen. Patientin II wurde mit einer Chemotherapie gemäß dem CWS 2002-P-Protokoll (Hoch-Risiko-Gruppe) behandelt. Dabei wurde die betroffene rechte Labie mit einer Gesamtdosis von 45 Gy perkutan fraktioniert bestrahlt.

Als Folge der Chemotherapie wurde ein renales Fanconi-Syndrom sowie als Folge der Bestrahlung eine Asymmetrie der Labien zuungunsten der rechten Seite bei der Patientin festgestellt. Patientin II befindet sich auch über vier Jahre nach der Erstdiagnose in Remission.

6.1.3. Patient III

Patient III kam nach ICSI als zweiter Zwilling in der 34. Schwangerschaftswoche per Sectio bei EPH-Gestose der 29-jährigen Mutter (Gravida I; Para II) zur Welt. Er wog 2010 g, war 45 cm groß und hatte einen Kopfumfang von 31 cm. Seine Zwillingsschwester ist gesund. In der Familienanamnese sind Tumorerkrankungen der älteren Verwandtschaft bekannt: sein Vater hatte einen benignen Tumor des Rückenmarks, die Großmutter väterlicherseits und die Urgroßmutter mütterlicherseits litten beide an einem Mammakarzinom und ein Onkel des Vaters hatte einen Hirntumor.

Mit 16 Monaten wurde Patient III erstmals wegen einer unklaren Schwellung unter der linken Axilla vorgestellt. Sonographisch zeigte sich ein 4 x 3 x 3 cm großer Tumor, welcher bioptisch als ein gering differenziertes embryonales Rhabdomyosarkom (T2 N0 M0) gesichert werden konnte. Molekulargenetisch ließ sich keine Translokation t(1;13) oder t(2;13) vom Typ *PAX-FKHR* nachweisen. Der Patient wurde auf Grund der ungünstigen Histologie in den Hochrisikoarm des CWS 2002-P-Protokoll eingeteilt. Er erhielt eine 25-wöchige neoadjuvante Chemotherapie. Nach dem vierten Chemozyklus und subtotaler Rückbildung wurden der Tumor (R0) sowie Teile der Pleura und die vierte Rippe reseziert und eine Keilresektion der Lingula durchgeführt. Auf eine Strahlentherapie wurde bei Patient III auf Grund des jungen Alters, sowie des R0-resezierten avitalen Tumors und der Nähe zur Lunge verzichtet.

Abschließend erhielt Patient III weitere fünf Chemotherapie-Zyklen und eine sechsmonatige Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid und Vinblastin. Diese ist seit knapp drei Jahren abgeschlossen, wobei bis zum heutigen Zeitpunkt kein Anhalt auf ein Rezidiv festgestellt werden konnte.

6.1.4. Patient IV

Patient IV wurde nach unauffälliger Schwangerschaft mit 3550 g bei einer Größe von 53 cm und einem Kopfumfang von 35,5 cm in der 37. Schwangerschaftswoche spontan geboren. Seine Mutter (Para II, Gravida I) war damals 36 Jahre alt. Er wurde

per ICSI gezeugt. Die Mutter wurde zuvor schon einmal durch eine ICSI schwanger, jedoch endete diese Schwangerschaft mit einem Abort. Der Patient hat keine Geschwister. Die Großmutter mütterlicherseits sowie ihre beiden Großtanten litten jeweils an einem Mammakarzinom, der Vater der Mutter an einem Blasenkarzinom.

Im Alter von acht Monaten fiel Patient IV durch vermehrte Unruhe, völlige Nahrungsverweigerung und eine verringerte Urinproduktion auf. Im MRT wurde eine 5 x 5 x 7 cm große die Harnblase komprimierende Raumforderung gefunden. Bei Verwachsungen dieses Tumors mit dem Blasenhalss und der proximalen Urethra im Bereich der Prostata konnte nur eine subtotale R2-Resektion erfolgen, bei welcher ein etwa 1 cm großer Resttumor zurückblieb. Histologisch wurde ein embryonales Rhabdomyosarkom, mit partiell spindelzelligen Komponenten diagnostiziert. Ein Anhalt für Lymphknoten- oder Fernmetastasen fand sich nicht. Der Patient erhielt daraufhin eine Polychemotherapie nach dem CWS-Protokoll, wobei er wegen der ungünstigen Lokalisation und einer Tumorgröße von mehr als 5 cm in den Hochrisiko-Zweig eingeteilt wurde. Da eine Bestrahlung auf Grund des Alters nicht möglich und eine Radikal-Operation mit dem Verlust der Kontinenz und der Fortpflanzungsfähigkeit verbunden gewesen wäre, erhielt Patient IV nach fünf Blöcken und partieller Remission eine regionale Tiefenhyperthermie entsprechend dem Hyper-PEI-Protokoll mit Cisplatin, Etoposid und Cyclophosphamid. Im Verlauf wurde bildmorphologisch und histologisch kein Tumor mehr festgestellt. Schließlich erfolgte neun Monate später eine fraktionierte Bestrahlung der ehemaligen bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 45 Gy.

Auch fünf Jahre nach Erstdiagnose besteht eine komplette Remission.

6.1.5. Patient V

Patient V wurde nach unauffälliger Schwangerschaft mit einem Gewicht von 3110 g bei einer Größe von 50 cm und einem Kopfumfang von 34,5 cm spontan termingerecht geboren. Seine Mutter (Gravida III, Para III) war damals 38 Jahre alt. Er wurde durch ICSI gezeugt.

Zwei zuvor geborene Brüder des Patienten sind innerhalb ihres ersten Lebensjahres an einer unklaren, vermutlich angeborenen neurodegenerativen Erkrankung mit generalisierter Hirnatrophie und starker psychomotorischer Retardierung verstorben. Eine anschließende humangenetische Abklärung ergab allerdings keine Auffälligkeiten. Der Großvater mütterlicherseits verstarb an einem Lungenkarzinom.

Im fünften Lebensmonat fiel Patient V durch eine Schwellung im Bereich der linken Flanke auf. Es musste ein Tumor mit beginnender Infiltration des Nierenbeckenkelchsystems und einem Volumen von ca. 180 ml festgestellt werden, der bildmorphologisch als Wilms-Tumor einzuordnen war. Die molekulargenetische Untersuchung des Wilms Tumor Gens WT1 ergab keine Mutation.

Es wurde sofort mit einer neoadjuvanten Chemotherapie entsprechend der Nephroblastomstudie SIOP93-01/GPOH mit Vincristin und Actinomycin D begonnen. In der 3. Woche entwickelte Patient V eine Subileus-Symptomatik nach Vincristin weswegen die letzte Vincristindosis reduziert wurde. Nach signifikanter Größenregredienz des Tumors konnte eine Tumornephrektomie vorgenommen werden. Histologisch wurde ein epithelreiches Nephroblastom ohne Anaplasie von intermediärer Malignität diagnostiziert. Postoperativ erhielt der Patient protokollgemäß eine weitere Chemotherapie, die zu einer veno occlusive disease wahrscheinlich als Folge der Chemotherapie geführt hatte. In der Folge wurde auf eine weitere Chemotherapie verzichtet und der Patient engmaschig beobachtet. Außer einer bifrontalen Hirnatrophie, die jedoch nicht zu einer verzögerten Entwicklung geführt hatte, bestehen bei dem Patienten auch zehn Jahre nach der Erstdiagnose keine Auffälligkeiten.

6.1.6. Patient VI

Patient VI wurde in der 28. Schwangerschaftswoche als zweites Kind gesunder Eltern per Not-Sectio geboren. Seine drei Jahre ältere Schwester ist gesund. Beide Kinder wurden per ICSI gezeugt. Seine Mutter (Gravida III, Para II) war zum Zeitpunkt der Geburt 33 Jahre alt. In der Familienanamnese zeigen sich verschiedene maligne Tumorerkrankungen der älteren Verwandten. So litten der Großvater, der Urgroßvater und die Urgroßmutter mütterlicherseits jeweils an einem Pankreaskarzinom. Väterlicherseits hatte die Großmutter eine Raumforderung im Bereich der Brust, der Großonkel und die Großtante hatten Hautkrebs und ein Urgroßvater Darmkrebs.

Postnatal entwickelte Patient VI ein Atemnotsyndrom und schließlich eine bronchopulmonale Dysplasie sowie eine periventrikuläre Leukomalazie nach intrazerebraler Blutung (II° links, IV° rechts). In der Folge bestand eine schwere psychomotorische Entwicklungsstörung, eine fokale Epilepsie sowie eine starke

Hörschädigung und Amaurose beidseits. Nebenbefundlich waren eine Gaumenspalte sowie Hyperpigmentierungen vor allem im Kopfbereich festzustellen.

Im Alter von 6 Monaten fiel Patient VI erstmals durch eine Hepatosplenomegalie infolge einer knotigen Raumforderung des rechten Leberlappens auf. Diese wurde biopsiert und ein fetales Hepatoblastom mit starker Expression des als hepatozellulären Marker etablierte D11-Antigens bei Negativität für Vimentin, dem epithelialen Membranantigen, Zytokeratin 7 und Alpha-1-Fetoprotein diagnostiziert. In der Computertomographie ließen sich noch zwei weitere Knoten der Leber nachweisen. Das weitere Staging lieferte einen unauffälligen Befund. Unter einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Ifosfamid, Cisplatin und Adriamycin kam es zwar zu einer Größenabnahme des Hepatoblastoms, jedoch auch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Sepsis und Herzkreislaufstillstand mit Reanimation, so dass von einer zweiten Chemotherapie abgesehen wurde. Der Tumor wurde anschließend in sano entfernt.

Im Alter von drei Jahren wurde bei Verdacht auf Bauchwandmetastasen eine Gastrostomie durchgeführt. Histologisch wurde eine abdominelle Desmoidfibromatose festgestellt. Diese tritt im Kindesalter recht selten auf und kann genau wie das Hepatoblastom im Rahmen einer familiären adenomatösen Polyposis vorkommen (Knudsen and Bulow 2000). Aufgrund der eingeschränkten Prognose bei ansteigendem AFP-Wert wurde auf eine weitere Therapie verzichtet. Der Patient verstarb im Alter von 5 Jahren.

Beim Patienten VI wurde eine interstitielle Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 (46, XY del (5) q13q22) festgestellt, welche bisher als de-novo-Deletion bei nur 16 Patienten beschrieben ist (Harprecht-Beato, Kaiser et al. 1983). All diese Patienten waren unterschiedlich alt und wiesen zahlreiche Gesichtsdysmorphien sowie eine motorische und geistige Retardierung auf. Bei einigen Patienten wurde eine Polyposis coli sowohl isoliert als auch im Rahmen eines Gardner-Syndroms festgestellt (Harprecht-Beato, Kaiser et al. 1983). Durch Untersuchung der Eltern des Patienten VI wurde festgestellt, dass es sich um eine de novo Chromosomenaberration gehandelt hat.

6.1.7. Patient VII

Patient VII wurde in der 30. Schwangerschaftswoche auf Grund einer EPH-Gestose der Mutter (28 Jahre, Gravida I, Para I) und eines pathologischen CTG des Kindes

per Sectio entbunden. Sein Geburtsgewicht betrug 980 g, seine Geburtsgröße 35 cm bei einem Kopfumfang von 27,5 cm. Bereits in der 25. SSW wurden pränatal wegen des Verdachts auf eine Wachstumsretardierung humangenetische Untersuchungen durchgeführt, wobei ein unauffälliger männlicher Karyotyp bestimmt wurde.

Postnatal litt Patient VII an den Folgen seiner Frühgeburtlichkeit. Es traten schwere obstruktive Apnoen mit Asphyxien auf und es entwickelte sich eine bronchopulmonale Dysplasie mit wiederholter Totalatektase des rechten Lungenoberlappens. Außerdem waren eine Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie eine rechtsventrikuläre Hypertrophie mit kardial bedingtem Lungenödem zu diagnostizieren. Nebenbefundlich bestanden ein Ikterus gravis neonatorum, Nabel- und Leistenhernien, eine beidseitige Nephrocalcinose, eine Hypospadie, ein Exophthalmus sowie ausgeprägte faziale Dismorphiezeichen mit extremer Makroglossie. In der klinischen Zusammenschau der Auffälligkeiten wurde ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom vermutet, welches jedoch molekulargenetisch nicht gesichert wurde.

Im dritten Lebensmonat fiel bei Patient VII sonographisch in der Leber das erste Mal eine 20 x 18 x 15 mm große rundliche Struktur und ein deutlich erhöhtes Alpha-Fetoprotein auf. Kurz darauf wurde noch ein zweiter Leberherd detektiert, der sich ebenso wie der erste im Verlauf größenprogredient zeigte. Bioptisch konnte ein fetales, rein epitheliales Hepatoblastom mit zusätzlicher Positivität für Alpha-Fetoprotein diagnostiziert werden. Daraufhin erhielt der Patient eine adjuvante Chemotherapie gemäß Protokoll HB 90 und HB 94, wobei eine Dosismodifikation für Cisplatin und Adriamycin entsprechend der Therapieempfehlungen für Säuglinge angewandt wurde. Mit acht Monaten wurden dann eine Hemihepatektomie (Segmente 5-8) sowie eine Cholezystektomie durchgeführt. Postoperativ erhielt Patient VII einen zusätzlichen Kurs Chemotherapie. Seit 13 Jahren ist der Patient rezidivfrei.

Bei bestehender Hypertension, biventrikulärer Hypertrophie, Aortenklappeninsuffizienz I° und Bradykardie erlitt Patient VII im Alter von 14 Monaten einen Herzstillstand weswegen er kurzzeitig reanimiert werden musste. Hierdurch kam es zu keinen weiteren Folgeschäden.

6.1.8. Patient VIII

Patientin VIII wurde als Zwillingskind termingerecht mit einem Geburtsgewicht von 2500 g bei einer Größe von 49 cm und einem Kopfumfang von 33,5 cm geboren. Es ist nicht bekannt, ob Patientin VIII per konventioneller IVF oder ICSI gezeugt wurde. Bei der Geburt des Mädchens war ihre Mutter 42 Jahre alt, sie war MEN I-Mutationsträgerin und verstarb im Alter von 53 Jahren an einem Bronchial-Karzinom. Bei der Patientin selbst sowie bei ihrer Zwillingsschwester und ihrer drei Jahre jüngeren Schwester wurde keine MEN I-Mutation nachgewiesen. Der Großvater mütterlicherseits litt an einem Colonkarzinom, die Tante mütterlicherseits an einem Mammakarzinom und bei der Großmutter väterlicherseits war ebenfalls ein Karzinom bekannt.

Mit knapp sieben Jahren fiel Patientin VIII zunächst mit beginnender Schambehaarung, größenbetonter Klitoris, Gewichtszunahme ohne Größenzunahme, tiefer Stimme und starker Gesichtsakne auf. Es wurde eine Pseudopubertas praecox (Tanner B1, P3-4) diagnostiziert. Des Weiteren hatte die Patientin stark erhöhte Testosteron-, DHEAS- und Androstendionspiegel und litt an Haarausfall und Hypothyreose. Als Ursache wurde ein virilisierender Nebennierentumor festgestellt, der in toto entfernt werden konnte und als Nebennierenrindenzarzinom diagnostiziert wurde. Aufgrund der R0-Resektion wurde anschließend eine watch-and-wait-Strategie verfolgt. Diese Strategie wurde auch beibehalten als sieben Monate nach der Erstdiagnose eine Lebermetastase in toto entfernt werden konnte. In der bislang fünfeinhalbjährigen Nachbeobachtungsphase zeigt sich kein Anhalt für ein erneutes Rezidiv oder einen weiteren Tumor.

Obwohl bei Patientin VIII keine Mutation im Exon 3 des MEN I-Gens festgestellt wurde, kann eine MEN-I-Erkrankung nicht vollkommen ausgeschlossen werden, da selbst bei zehn Prozent der Erkrankten mit gesicherter klinischer Diagnose und auch eindeutiger Familienanamnese im Rahmen der derzeit etablierten molekulargenetischen Diagnostik keine krankheitsauslösenden Mutationen nachgewiesen werden können (Thakker 2001). Daher erfolgen bei dieser Patientin regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen entsprechend einer MEN-I-Disposition.

6.1.9. Patient IX

Patient IX wurde in der 40. Schwangerschaftswoche (SSW) bei sistierender Geburt per sekundärer Sectio geboren. Er wog 3080 g, war 50 cm groß und hatte einen

Kopfumfang von 35 cm. Seine Mutter (Gravida I, Para I) war damals 29 Jahre alt. Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Der Patient und seine zwei Jahre jüngere gesunde Schwester wurden beide per ICSI gezeugt.

Im Alter von zweieinhalb Jahren fiel Patient IX durch hohes Fieber, Müdigkeit, Blässe, Anämie, Thrombopenie und Splenomegalie auf. Es wurde ein 9,1 x 7,2 x 4,4 cm großes Neuroblastom mit Amplifikation des Protoonkogens MCYN diagnostiziert. Des Weiteren wurden eine ausgedehnte Infiltration des Knochenmarks sowie mediastinale, retroperitoneale, retrokrurale Lymphknoten-, multiple Leber- und Schädelmetastasen und ein Pleurabefall nachgewiesen.

Aufgrund dieser Tumorausdehnung wurde Patient IX in das Stadium IV eingestuft und nach dem Hochrisikoarm der NBL-2004-Studie behandelt, wobei er eine Kombinationschemotherapie bestehend aus sechs Zyklen erhielt, durch die es zu einer vollständigen Regression der MIBG-positiven Tumormanifestationen kam. Nach erfolgter Nebennierentumorresektion in toto erhielt Patient IX eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit Melphalan, Etoposid und Carboplatin mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, der eine Retinsäurebehandlung folgte.

Vierzehn Monate nach der Erstdiagnose erlitt Patient IX ein erstes Rezidiv im Bereich der Schädelkalotte. Es erfolgte die Resektion des Tumors in toto sowie eine perkutane, fraktionierte Bestrahlung des primären Tumorbetts mit einer Gesamtdosis von 24 Gy und anschließendem Boost bis zu einer Gesamt-Zielvolumendosis von 40,5 Gy. Zur Konsolidierung erhielt der Patient anschließend eine Chemotherapie mit Topotecan und Cyclophosphamid (2 Zyklen), an die sich eine Immuntherapie unter Verwendung von dendritischen Zellvakzinen anschloss.

Weitere neun Monate später wurde ein erneutes Rezidiv mit MIBG-speichernden Herden im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule, des Beckens und fraglich okzipital diagnostiziert. Patient IX erhielt daraufhin weitere vier Zyklen einer Kombinationschemotherapie bestehend Topotecan, Cyclophosphamid und Etoposid in reduzierter Dosis in Verbindung mit zweimaliger Impfung einer dendritischen Zellvakzine.

Ein Jahr später musste ein drittes Rezidiv mit multiplen MIBG-speichernden Knochenmetastasen festgestellt werden. Aufgrund einer orbitalen Raumforderung wurde Patient IX in palliativer Hinsicht einer Bestrahlung unterzogen, die jedoch wegen rezidivierender Blutungen im HNO-Bereich abgebrochen werden musste.

Patient IX erhielt schließlich eine palliativmedizinische, häusliche Versorgung und verstarb im Alter von fünf Jahren.

6.1.10. Patient X

Patient X wurde termingerecht mit einem Geburtsgewicht von 3750 g, einer Größe von 52 cm und einem Kopfumfang von 34 cm geboren. Er wurde durch ICSI gezeugt. Seine Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 30 Jahre alt (Gravida I, Para I). Er hat ein jüngeres Geschwisterkind, welches gesund ist und ebenfalls durch IVF erzeugt wurde. Der Großvater väterlicherseits litt an einem Lungenkarzinom, die Großmutter väterlicherseits an einem Mammakarzinom.

Mit 20 Monaten fiel Patient X durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Übelkeit und Erbrechen auf. Als Ursache wurde ein Medulloblastom (WHO IV°) der hinteren Schädelgrube mit spinaler Metastasierung und Abtropfmetastasen beim Brustwirbelkörper 11 sowie ein Hydrocephalus occlusivus diagnostiziert. Der Tumor wurde direkt in toto reseziert. Im Verlauf erhielt der Patient nach dem HIT-2000-Protokoll (Arm für metastasierte Erkrankung bis zu einem Alter von vier Jahren) drei Blöcke Carboplatin und Etoposid inklusive intrathekaler MTX-Gaben, wodurch eine komplette Remission erreicht werden konnte. Anschließend wurde eine Tandem-Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt, wobei hier eine Dosisanpassung auf Grund seines ausgeprägten tubulären Nierenschadens erfolgte. Während der zweiten Hochdosischemotherapie erlitt Patient X wegen einer Elektrolytentgleisung einen generalisierten Krampfanfall. Des Weiteren wurde bei ihm eine hörgerätpflichtige Hochtonschallempfindungs-Schwerhörigkeit beidseits diagnostiziert.

Auch neun Jahre nach Erstdiagnose wurde bislang kein Rezidiv bei Patient X festgestellt. Seine Niere ist wieder voll funktionstüchtig, nur seine Hörminderung ist unverändert bestehen geblieben.

6.1.11. Patient XI

Patient XI wurde termingerecht mit einem Geburtsgewicht von 3210 g bei einer Größe von 49 cm und einem Kopfumfang von 33,5 cm geboren. Seine Mutter (Gravida I, Para I) war damals 32 Jahre alt. Er wurde durch ICSI gezeugt.

Mit zwölf Monaten wurde Patient XI wegen Schlappeheit, Apathie und Erbrechen sowie einem hängenden Augenlid rechts im Krankenhaus vorgestellt. Es wurde ein ca. 4,3 cm großer Tumor im Bereich des Hypothalamus und ein ca. 3,8 cm großer

Tumor im rechten Kleinhirnbrückenwinkel diagnostiziert, die zur Ausbildung eines Hydrocephalus sowie einer Facialis- und Okulomotoriusparese führten. Zur schnellen Entlastung des Hydrocephalus wurde bei dem Patienten eine Ventrikeldrainage angelegt und vier Tage später eine Teilresektion des hypothalamischen Herdes durchgeführt. Immunhistochemisch konnte ein atypischer teratoider/rhabdoider Tumor (AT/RT, Stadium IV) diagnostiziert werden. Postoperativ litt Patient XI neben einer Accessoriuslähmung und ständigem Erbrechen an einem therapierefraktärem Krampfleiden in dessen Folge er wiederholt auf der Intensivstation betreut werden musste. Zur dauerhaften Entlastung des weiter bestehenden Hydrocephalus wurde ihm schließlich ein ventrikulo-peritoneales Shunt-System implantiert.

Therapeutisch erhielt Patient XI eine umfangreiche Kombinationschemotherapie unter Anwendung von Topotecan, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid sowie zusätzlich über das eingesetzte Ommaya-Reservoir eine Kombination von Methotrexat, Alexan und Prednisolon intraventrikulär. Da es unter der Chemotherapie zu einer Größenzunahme beider Tumore kam, wurde eine Umstellung der Chemotherapie vorgenommen und Etoposid intraventrikulär verabreicht. Darunter kam es allerdings nur kurzfristig zu einer Größenabnahme der beiden Tumore, so dass sich schließlich der Allgemeinzustand zunehmend verschlechterte und der Patient im Alter von 15 Monaten verstarb.

Inzwischen wurden nach drei durch IVF induzierten Schwangerschaften drei Geschwister geboren, die alle gesund sind.

6.1.12. Patient XII

Patientin XII kam in der 34. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 1480 kg bei einer Größe von 43 cm und einem Kopfumfang von 34 cm nach zweieiiger Geminischwangerschaft spontan zur Welt. Sie wurde per ICSI gezeugt. Ihre Mutter war damals 35 Jahre alt. Familienanamnestisch sind keine malignen Erkrankungen bekannt.

Die Patientin fiel im Alter von 13 Jahren und einem Monat durch krampfartige Oberbauchschmerzen und ein hartes Abdomen auf. In der Bildgebung zeigte sich ein 22 x 17 x 10 cm großer, fast ausschließlich zystisch-gekammerter, Unterbauchtumor. Unter dem Verdacht auf eine Ovarialzyste erfolgte eine Laparatomie mit Salpingoovarektomie links, wobei eine gallertartige Masse aus dem Douglasraum mit

entfernt wurde. Histologisch konnte ein zystisch-juvener Granulosazelltumor gesichert werden. Mit 12% lag eine vergleichsweise eher niedrige und prognostisch günstige Mitoserate des Tumors vor. Da allerdings eine intraperitoneale Aussaat mit einer deutlich ungünstigeren Prognose einhergeht (Schneider, Calaminus et al. 2005) wurde eine Kombinationschemotherapie nach dem MAKEI-Protokoll 96 begonnen und im Verlauf unter Therapieverstärkung mit regionaler Tiefenhyperthermie fortgesetzt. Die Patientin XII befindet sich heute, ein Jahr nach der letzten Behandlung weiterhin in vollständiger Remission und ist wohlauf.

6.1.13. Patient XIII

Die Mutter des Patienten XIII war zu seiner Geburt 29 Jahre alt (Gravida I, Para I). In der Familienanamnese sind diverse Tumorerkrankungen zu verzeichnen. Er wurde durch konventionelle IVF in Großbritannien gezeugt.

Im Alter von achteinhalb Jahren fiel Patient XIII durch eine plötzlich aufgetretene indolente Lymphknotenschwellung zervikal auf. Der Patient zeigte eine obere Einflusstauung und beginnende respiratorische Probleme bei tumorbedingter Verdrängung der Trachea. Im CT zeigten sich massive Thymus- sowie Hals-Lymphknoten-Schwellungen rechts, des Weiteren eine nahezu vollständige Thrombose der Vena jugularis interna rechts. Es wurde sofort eine fünftägige Notfallchemotherapie mit einer zytoreduktiven Vorphase nach NHL-95 mit Endoxan und Prednisolon angeordnet, die schnell zu einer beginnenden Tumorregression führte. Die histologische Untersuchung der Lymphknoten-Exzision ergab ein T-lymphoblastisches Lymphom, welches mediastinal und cervical rechts lokalisiert war. Der Patient erhielt daraufhin eine Chemotherapie nach dem Euro LB 02-Protokoll, worunter sich ein ausgeprägtes Cushing-Syndrom entwickelte. Im Verlauf führte die Thrombose der Vena jugularis trotz Fragminisierung zu einer ausgeprägten Thrombose des Sinus transversus und zeitweilig auch zu einer weiteren Thrombose im Sinus sagittalis, wodurch es zu einer Volumenzunahme der Seiten- und des dritten Ventrikels kam, die schließlich die Implantation eines VP-Shunts notwendig machten. Nach deutlicher Befundbesserung mit beginnender Rekanalisation der Sinus, ohne Anhalt für eine intrakranielle Raumforderung oder ein Rezidiv, wurde mit der Dauertherapie nach dem Euro LB 02-Protokoll begonnen. Unter der Dauertherapie mussten bei Patient XIII fünf Monate später eine morgendliche Übelkeit mit Erbrechen, eine Gangataxie mit Fallneigung und Doppelbilder

verzeichnet werden. Es wurde ein isoliertes ZNS-Rezidiv des T-NHL mit einem Blastenanteil von ca. 98% im Liquor ohne Knochenmarkinfiltration diagnostiziert. Daraufhin wurde der Patient nach der ALL-Rezidivstudie des BFM 2002-Protokolls in der Therapiegruppe S2 (F1-, F2-, R1-, R2-Blöcke, intraventrikuläre Gaben von MTX, ARA-C und Prednison) behandelt. Bereits nach dem ersten F1-Block war der Liquor von Patient XIII blastenfrei. Im Anschluss an die Rezidiv-Behandlung wurde eine allogenen-unverwandte Stammzelltransplantation durchgeführt, der eine einjährige intraventrikuläre Gabe von ARA-C angeschlossen wurde.

Dem Patienten geht es drei Jahre nach der Stammzelltransplantation sehr gut. Er wird auf Grund einer Aortenklappeninsuffizienz Grad I° kardiologisch betreut. Im Thrombophiliescreening konnte kein erhöhtes Risiko festgestellt werden, da jedoch auch seine Mutter im Rahmen eines operativen Eingriffs eine Thrombose der V. lienalis mit Milzinfarkt und konsekutiven Ösophagusvarizen erlitt, scheint eine genetische Prädisposition wahrscheinlich.

6.1.14. Patient XIV

Patient XIV wurde als dritter Drilling mit einem Geburtsgewicht von 1450 g bei einer Größe von 40 cm in der 33. Schwangerschaftswoche per Sectio entbunden. Er wurde durch konventionelle IVF gezeugt. Seine Mutter (Gravida I, Para III) war bei der Geburt 30 Jahre alt. Seine beiden Geschwister sind gesund, familienanamnestisch litt der Großvater mütterlicherseits an einem Melanom und einem Harnblasenkarzinom.

Der Patient wurde im Alter von 12 Monaten mit multiplen Hämatomen und einzelnen Petechien sowie einer Hepatosplenomegalie in einer Notfallambulanz vorgestellt. Es musste eine akute myeloische Leukämie vom FAB-Typ M3 (Variante mit Nachweis von Auerstäbchen und eines Fusionsskriptes von PML und RAR-alpha entsprechend einer Translokation t(15;17)) mit Beteiligung des ZNS diagnostiziert werden. Daraufhin wurde Patient XIV gemäß des AML-BFM 2004-Protokolls in den Standardrisikoarm eingeteilt und mit einer Kombinationschemotherapie aus Cytarabin, Etoposid, Mitoxantron, Dauno- und Idarubicin sowie auf Grund der besonderen Leukämieform zusätzlich mit Retinsäure behandelt. Nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus waren keine Blasten mehr im Knochenmark nachweisbar. Nach Abschluss der Intensivphase erhielt Patient XIV eine Schädelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 18 Gy sowie eine 1½-jährige Dauertherapie mit Alexan,

Thioguanin und Retinsäure. Inzwischen befindet sich der Patient drei Jahre nach Erstdiagnose weiterhin in kompletter Remission.

6.2. Zusammenfassung der Einzelfallberichte

Von den 14 Patienten hatten vier Patienten ein Rhabdomyosarkom, jeweils zwei Patienten ein Nephroblastom, ein Hepatoblastom oder ein Nebennierenkarzinom sowie jeweils ein Kind ein Neuroblastom, ein Medulloblastom, einen Rhabdoidtumor, ein T-lymphoblastisches Lymphom, eine akute myeloische Leukämie, einen Granulosazelltumor sowie einen nicht genauer definierten Tumor des Uterus (siehe Tabelle 4 und 5). Des Weiteren fiel eine dieser Patienten (Patientin I, siehe 6.1.1.) durch vier verschiedene maligne Erkrankungen innerhalb von 6,9 Lebensjahren auf, wodurch die Anzahl der Tumoren größer ist, als die Anzahl der Patienten. Alle anderen Patienten waren ausschließlich durch einen Tumor betroffen, so dass in diesen Fällen kein Sekundärmalignom zu berichten ist. Einen Überblick über die klinischen Daten der Gesamtkohorte geben Tabelle 4 und 5.

Tabelle 4: Tumorentitäten aller erfasster Patienten

Erkrankungen	Anzahl
Rhabdomyosarkom*	4 (3x eRMS, 1x aRMS)
Nephroblastom*	2
Hepatoblastom	2
NNR-Ca*	2
Neuroblastom	1
Medulloblastom	1
AT/RT	1
Granulosazelltumor	1
Uterustumor* (nicht histologisch untersucht)	1
T-lymphoblast. Lymphom	1
AML	1

* vier verschiedene Tumorentitäten wurden bei Patientin I beobachtet

Tabelle 5: Klinische Angaben zu den 14 Patienten mit maligner Erkrankung nach IVF

Patient	Erkrankung (Stadium)	Alter bei Diagnose (Jahre, Monate)	Behandlungsprotokoll	Rezidiv	Status
I	NNR-Karzinom (II,niedrig maligne)	2,4	(nur Operation)	nein	V
	eRMS (IRS III)	2,7	CWS 2002-P (Hochrisikoarm)	nein	
	Nephroblastom (blastemreich)	5,1	SIOP 2001-P	nein	
	Uterus-Tumor	n.b.	/	nein	
II	aRMS	1,10	CWS 2002-P (Hochrisikoarm)	nein	R
III	eRMS	1,4	CWS 2002-P (Hochrisikoarm)	nein	R
IV	eRMS	0,8	CWS 2002-P (Hochrisikoarm) + Tiefenhyperthermie	nein	R
V	Nephroblastom (I)	0,5	SIOP 93-01	nein	R
VI	Hepatoblastom	0,6	HB 99	nein	V
VII	Hepatoblastom	0,3	HB 90 und HB 94	nein	R
VIII	NNR-Karzinom	7,0	Operation	ja	R
IX	Neuroblastom (IV)	2,5	NBL-2004-Studie (Hochrisikoarm) + SZT	ja, 3x	V
X	Medulloblastom (IV)	1,8	HIT-2000-P +Hochdosischemotherapie + SZT	nein	R
XI	AT/RT (IV)	1,0	individuelle Kombinationschemotherapie	nein	V
XII	juвениler Granulosazelltumor	1,1	MAKEI-P 96+Tiefenhyperthermie	nein	R
XIII	T-lymphoblastisches Lymphom (III/IV)	8,5	NHL-95 + Euro LB 02-P + ALL-Rezidivstudie + SZT	ja	R
XIV	Akute myeloische Leukämie (FAB-Typ M3)	1,0	AML-BFM 2004-P (Standardrisikoarm)	nein	R

(V: Patient verstarb an Grunderkrankung; R: Patient lebt in kompletter Remission; SZT: Stammzelltransplantation; n.b.: nicht bekannt)

Unter den 14 erfassten Patienten waren mit neun Jungen (9/14; 64.3%) und fünf Mädchen (5/14; 35.7%) ein Übergewicht des männlichen Geschlechts zu verzeichnen. Der Altersmedian bei Erstdiagnose der Erkrankung lag bei 1 Jahr und 7 Monaten (1,7 Jahren), wobei der jüngste Patient 0,4 und der älteste 13,1 Jahre war. Neben einer akuten myeloischen Leukämie und einem T-lymphoblastisches Lymphom erkrankten 12 Patienten (12/14; 85.7%) an einem soliden Tumor.

Entsprechend des interdisziplinären Therapieansatzes maligner Erkrankungen erhielten 12 der betroffenen Kinder (12/14; 85.7%) eine Operation, fünf Kinder (5/12; 35.7%) wurden zusätzlich bestrahlt. Zusätzliche Therapieformen wie die regionale Tiefenhyperthermie (Wessalowski, Van Heek-Romanowski et al. 1999) oder die Intensivierung mittels Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation wurden bei fünf Kindern (5/12; 35.7%) angewandt. Drei der 14 erfassten Patienten (3/14; 21.4%) erlitten einen Rückfall ihrer Grunderkrankung, wobei bei einem Patienten drei Rezidive (Patient IX) diagnostiziert werden mussten.

Die durchschnittliche Nachverfolgungszeit seit Erstdiagnose betrug bei den 14 Patienten 7,1 Jahre. Derzeit befinden sich zehn Patienten (10/14; 71.5%) in Remission. Vier Patienten (4/14; 28.6%) erlagen Ihrer Erkrankung, wobei der jüngste Patient im Alter von 1,2 der älteste mit 7,3 Jahren (Median 5,9) verstarb. Kein Patient verstarb aufgrund von Behandlungskomplikationen.

Tabelle 6: Klinische Angaben zu den 14 Patienten mit maligner Erkrankung nach IVF

Beobachtetes Kollektiv (n=14)			
Geschlecht			
männlich	9	64.3%	
weiblich	5	35.7%	
Alter bei Diagnosestellung (Jahre, Monate)			
Median	1,7		
Minimum	0,4		
Maximum	13,1		
Art der Erkrankungen			
Leukämie/Lymphom	2	14.3%	
Solider Tumor	12*	85.7%	

Therapie		
Chemotherapie	13	92.9%
mit regionaler Tiefenhyperthermie	2	14.3%
als Hochdosischemotherapie	3	21.4%
keine Chemotherapie	1	7.1%
Radiatio	5	35.7%
keine Radiatio	9	64.3%
Operation	12	85.7%
keine Operation	2	14.3%
Rezidive der Grunderkrankung		
Rezidiv	3	21.4%
kein Rezidiv	11	78.6%
Derzeitiger Status		
R	10	71.5%
V	4	28.5%
Alter bei Tod (Jahre, Monate)		
Median	5	
Minimum	1.2	
Maximum	7.3	

* bei 12 Patienten insgesamt 15 solide Tumoren (R: Patient lebt in kompletter Remission; V: Patient verstarb an Grunderkrankung)

Bei den 12 Patienten mit soliden Tumoren wurden insgesamt 15 verschiedene Tumoren beobachtet, da Patientin I an vier verschiedenen Tumoren erkrankte. Von diesen 15 soliden Tumoren mussten bei fünf Kindern (5/12; 40.0%) bereits bei Erstdiagnose ein metastasiertes Erkrankungsstadium festgestellt werden. Einen detaillierten Überblick über die Behandlung der einzelnen Tumoren liefert Tabelle 7. Vierzehn dieser 15 soliden Tumoren (14/15; 93.3%) wurden operativ versorgt, wobei elf R0- (11/15; 73.4%) sowie einer R1- (1/15; 6.7%) und zwei R2-reseziert (2/15; 13.2%) wurden. Bei einem Tumor (1/15; 6.7%) wurde aufgrund der infausten Prognose auf eine weitere Operation verzichtet. In fünf Fällen (5/15; 33.3%) wurde bereits vor der Operation des Tumors eine neoadjuvante Chemotherapie entsprechend dem tumorspezifischen Behandlungsprotokoll der GPOH durchgeführt. Adjuvant wurden sieben Tumoren (7/15; 46.7%) mit Chemotherapie behandelt. Von

den insgesamt 15 soliden Tumoren wurden vier (4/15; 26.7%) im Laufe der Therapie bestrahlt.

Tabelle 7: Angaben zu den 15 beobachteten soliden Tumoren

Solide Tumoren (n=15)		
Metastasen bei Diagnosestellung		
mit Metastasen	5	40.0%
ohne Metastasen	9	60.0%
Therapie		
Operationen	14	93.3%
R0	11	73.4%
R1	1	6.7%
R2	2	13.2%
keine Operation	1	6.7%
Chemotherapie	12	92.9%
neoadjuvant	5	33,3%
adjuvant	7	46.7%
mit regionaler Tiefenhyperthermie	2	14.3%
als Hochdosischemotherapie	2	14.3%
keine Chemotherapie	3	20.0%
Radiatio	4	26.7%

6.3. In-vitro Fertilisation und Schwangerschaft im beobachteten Kollektiv

Neben der Aktendokumentation konnten weitere Informationen zur assistierten Reproduktion und der nachfolgenden Schwangerschaft über den eigens konzipierten Fragebogen ermittelt werden, der in 12 von 14 Fällen (12/14; 85.7%) ausgewertet werden konnte.

6.3.1. Alter und Erkrankungen der Eltern

Die Mütter waren bei der Geburt des später erkrankten Kindes im Median 32,5 Jahre alt (28-42 Jahre). Das Alter der Väter betrug im Median 37,0 Jahre (26-53 Jahre). Bei einer der Mütter war eine Schilddrüsenüberfunktion diagnostiziert. Eine weitere Mutter war als MEN I-Mutationsträgerin bekannt. Sie erkrankte an einem Bronchialkarzinom und verstarb im Verlauf (Patientin VIII). Keiner der Väter litt an einer malignen Erkrankung, allerdings wurde über einen benignen Tumor im Bereich des Rückenmarks berichtet (Patient III).

6.3.2. Dauer und Gründe der Kinderlosigkeit

Bei acht von 12 Elternpaaren (8/12; 66.7%) bestand zwischen einem und fünf Jahren ein unerfüllter Kinderwunsch. Zwei Elternpaare (2/12; 16.7%) versuchten schon über fünf Jahre ein Kind zu zeugen. Die angegebenen Gründe für die Kinderlosigkeit sind Tabelle 8 zu entnehmen. Ein Elternpaar gab ihr Alter (Mutter: 42 Jahre, Vater: 53 Jahre) als Grund für die Kinderlosigkeit und den Wunsch zur assistierten Reproduktion an.

Tabelle 8: Gründe für die Kinderlosigkeit (Mehrfachnennungen möglich)

Mutter:	5	100.0%
Tubenokklusion	2	40.0%
Endometriose	1	20.0%
Alter	1	20.0%
Vater	8	100.0%
Beweglichkeit der Spermien	3	37.5%

fokale Hypospermatogenese bei Atrophie des Hodens	1	12.5%
Verschluss des Ductus deferens	1	12.5%
Alter	1	12.5%
keine näheren Angaben	2	25.0%

6.3.3. Art und Ablauf der assistierten Reproduktion

Die 14 später an einer malignen Erkrankung leidenden Kinder wurden in neun Fällen (9/14; 64.3%) durch ICSI und in drei Fällen (3/14; 21.4%) durch konventionelle IVF gezeugt. Bei zwei Fällen (2/14; 12.3%) war eine Unterscheidung in konventioneller IVF oder ICSI nicht möglich.

Über die zur Durchführung der assistierten Reproduktion notwendige Hormonbehandlung lagen in nur wenigen Fällen detaillierte Informationen vor. So konnten alleine sechs Mütter (6/12; 50.0%) die Frage nach den eingenommenen Medikamenten nicht beantworten. Bei den übrigen Fällen wurde dreimal (3/12; 25.0%) eine Hormonkombination aus GnRH-Agonisten, FSH und Progesteron appliziert.

Die Spermengewinnung erfolgte in der Vielzahl der Fälle durch Ejakulation (9/12; 75.0%). Eine testikuläre Spermiumextraktion (TESE) wurde bei zwei Vätern durchgeführt (2/12; 16.7%). Diese litten an einer fokalen Hypospermatogenese bei Hodenatrophie (Patient X) bzw. einem Verschluss des Ductus deferens (Patient III). Eine vorherige Kryokonservierung des Spermiums wurde in zwei Fällen (9/12; 75.0%) angegeben (Patientin II und Patient X). Die Verwendung kryokonservierter Oozyten oder bereits befruchteter kryokonservierter Oozyten erfolgte bei niemanden. Bei sechs Schwangerschaften (6/12; 50.0%) wurden jeweils zwei Oozyten, bei weiteren fünf Schwangerschaften (5/12; 41.7%) jeweils drei Oozyten in den Uterus eingebracht. Neun Frauen (9/12; 75.0%) gaben an, dass 1-5 Behandlungen bis zur Induktion einer Schwangerschaft notwendig waren, in einem Fall (1/12; 8.3%) wurden sogar über fünf Behandlungen bis zur erfolgreichen Schwangerschaft durchgeführt. Über einen Abort nach einer IVF-Behandlung wurde in einem Fall (1/12; 8.3%) berichtet.

6.3.4. Schwangerschaft und Geburt

Eine detaillierte Übersicht über die klinischen Angaben der Peripartalperiode liefert Tabelle 9. Die Schwangerschaftsdauer bei den 14 Patienten betrug im Median 37 Wochen (28.-40. SSW). Fünf Kinder (5/14; 35.0%) kamen unterhalb der 36. SSW zur Welt, bei einem Kind (1/14; 7.1%) gibt es diesbezüglich gar keine Angaben. Drei Mütter (3/14; 21.4%) hatten während der Schwangerschaft mit dem später erkranktem Kind eine EPH-Gestose entwickelt. Bei den anderen Frauen waren keine Schwangerschaftskomplikationen bekannt.

In sechs von 14 Fällen (6/14; 42.8%) handelte es sich um eine Spontangeburt. Demgegenüber wurde acht Mal eine Sectio (8/14; 57.2%) durchgeführt. Die Geburtsgewichte der später erkrankten Kinder lagen im Median bei 2500 g (980-3750 g). Die Geburtslänge konnte im Median mit 49 cm (35-53 cm), der Kopfumfang mit 34 cm (27,5-35,5 cm) errechnet werden.

Tabelle 9: Klinische Angaben zu Schwangerschaft und Geburt der 14 Patienten

Patient	Geschlecht	Grund der Kinderlosigkeit	IVF/ICSI	Oozytenanzahl	SSW.	Geburtsart	Geburtsgewicht (g)	Geburtslänge (cm)	Kopfumfang (cm)	Alter der Mutter (Jahre)	Gravida/Para
I	w	m	IVF	3	37	Sectio	2300	46	34	31	I/I
II	w	m + p	ICSI	2	36	Sectio	3010	51	35	42	I/I
III	m	p	ICSI	2	33	Sectio	2010	45	31	29	I/II
IV	m	p	ICSI	2	37	spontan	3550	53	35,5	36	II/I
V	m	n.b.	ICSI	3	37	spontan	3110	50	34,5	38	III/III
VI	m	n.b.	ICSI	n.b.	28	Sectio	1085	n.b.	n.b.	33	III/II
VII	m	n.b.	n.b.	n.b.	30	Sectio	980	35	27,5	28	I/I
VIII	w	m	n.b.	n.b.	37	spontan	2500	49	33,5	42	I/I
IX	m	m + p	ICSI	2	40	Sectio	3080	50	35	38	I/I
X	m	p	ICSI	3	37	spontan	3750	52	34	30	I/I
XI	m	n.b.	ICSI	2	37	spontan	3210	49	33,5	32	I/I
XII	w	m + p	ICSI	2	34	spontan	1480	43	34	35	I/I
XIII	m	p	IVF	3	n.b.	Sectio	n.b.	n.b.	n.b.	29	I/I
XIV	m	m	IVF	3	33	Sectio	1450	40	n.b.	30	I/III
Median					37		2500	49	34	32,5	
Minimum					28		980	35	27,5	28	
Maximum					40		3750	53	35,5	42	

(n.b. = nicht bekannt; m = maternal; p = paternal)

6.3.5. Postpartaler Verlauf

Die in den Patientenakten dokumentierte weitere Peripartalanamnese war im Hinblick auf die APGAR-Werte in den meisten Fällen unvollständig. Auch über den Fragebogen waren trotz des Verweises auf den Mutterpass nur in 44% der Fälle APGAR-Werte zu erhalten. Diese betragen im Median für die 1. Minute 9 (8-10), für die 5. Minute 10 (4-10) und für die 10. Minute 10.

Im Rahmen der 1. Vorsorgeuntersuchung bis zu 24 Stunden nach erfolgter Geburt wurden durch die Eltern von keine Auffälligkeiten berichtet, jedoch konnte ich aus den Patientenakten erfahren, dass bei Patientin I von Geburt eine Klitorishypertrophie bekannt war. Patient VI litt postpartal an einer intrazerebralen Blutung und einem Atemnotsyndrom und auch Patient VII hatte postpartal mit einer Asphyxie sowie kardialen Beschwerden Probleme, des Weiteren waren bei ihm Hernien, Nephrocalzinose und fazialen Dysmorphiezeichen beschrieben. Im weiteren Verlauf gaben die Eltern von vier Kindern (4/12; 33.3%) Auffälligkeiten an, hier wurde über einmal ein Kephalthämatom genannt. Weitere Informationen konnten nicht erhoben werden.

6.3.6. Geschwister

Zehn der 14 erkrankten Patienten (10/14; 71.4%) haben Geschwisterkinder. In fünf Fällen (5/14; 35.7%) handelt es sich um das Zwillingengeborene, in einem Fall (1/14; 7.1%) um das mit als Drilling geborene Kind. Zudem sind weitere acht Geschwister der erkrankten Patienten bekannt, sieben jüngere und ein älteres Geschwisterkind. Von diesen acht Geschwistern wurden sechs mittels assistierter Reproduktion gezeugt. Zuzüglich der Zwillings- und Drillingsschwangerschaften sind somit 13 von 15 Geschwisterkinder (13/15; 86.7%) künstlich gezeugt worden. Alle Geschwisterkinder wurden als gesund beschrieben. Insbesondere traten bisher keine malignen Erkrankungen bei diesen Kindern auf.

6.4. Erweiterte Patientenerfassung

6.4.1. Gesamtauswertung

Der zur detaillierten Datenerhebung konzipierte Fragebogen wurde an weitere 115 Patientenfamilien versandt. Diese Patienten waren nach 1988 geboren und bis 2008 an einem Rhabdomyosarkom, einem Nephro-, einem Hepatoblastom oder einem Nebennierenrindenzarzinom erkrankt und wurden an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie betreut (siehe 5.1).

Von 12/115 (10.4%) Familien konnte keine aktuelle Adresse mehr ermittelt werden, so dass diese aus der Nachbeobachtung verloren gingen (lost to follow-up = LFU). Weitere 12/115 Familien (10.4%) verweigerten das Ausfüllen des Fragebogens, wodurch sich nur 91 der 115 versendeten Fragebogen (91/115; 80.0%) auswerten ließen.

Von diesen 91 Kindern wurden insgesamt vier (4/91=4.4%) auf dem Weg der assistierten Reproduktion gezeugt. Die Mutter eines weiteren Patienten (1/91=1.1%) wurde vor der Schwangerschaft einer Hormonbehandlung unterzogen, wobei der Patient nach der Hormonbehandlung auf natürlichem Weg gezeugt wurde. Bei 86 Patienten (86/91; 94.5%) wurde keine Form der assistierten Reproduktion angewandt.

Hieraus ergibt sich, dass von den ausgewerteten Fragebogen insgesamt 5.5% der Patienten mit einem der oben genannten malignen Leiden im Kindesalter entweder auf dem Weg der assistierten Reproduktion oder nach vorheriger Hormonbehandlung gezeugt wurden (siehe Tabelle 10).

6.4.2. Rhabdomyosarkome

Von den 115 in Frage kommenden Patienten, erkrankten 54/115 (47.0%) an einem Rhabdomyosarkom. Von diesen 54 Patienten fielen vier (4/54; 7.4%) aus der Nachbeobachtung heraus. Sechs Familien (6/54; 11.1%) sahen davon ab den Fragebogen auszufüllen. Somit konnten nur 44 Fragebogen (44/54; 81.5%) ausgewertet werden.

Von diesen 44 Kindern wurden drei (3/44; 6.8%) auf dem Weg der assistierten Reproduktion gezeugt (siehe Tabelle 11), wobei uns dieses bei zwei dieser drei Patienten (II und III) bereits vor dem Versand der Fragebogen bekannt war. Des Weiteren wurde durch die Auswertung der Fragebogen ein Patient gefunden, dessen

Mutter Luteinisierendes Hormon (LH) und Progesteron zum Eintreten einer Schwangerschaft eingenommen hatte, nachdem sie jahrelang auf Grund von zu wenig Gelbkörperhormon einen unerfüllten Kinderwunsch hatte. Die Zeugung erfolgte allerdings auf natürlichem Wege.

6.4.3. Nephroblastome

Der Fragebogen wurde an insgesamt 44 Patienten, die an einem Nephroblastom erkrankt waren, verschickt. Sechs Familien (6/44; 13.6%) fielen aus der Nachbeobachtung heraus, vier (4/44; 9.1%) weitere wollten nicht teilnehmen. Somit konnten 34 Fragebogen (34/44; 77.3%) ausgewertet werden. Es wurde ein bisher nicht bekannter Fall einer IVF-Schwangerschaft entdeckt (siehe Tabelle 11).

6.4.4. Hepatoblastome

Unter den 14 Hepatoblastompatienten konnte von einer Familie (1/14; 7.1%) keine aktuelle Adresse mehr ermittelt werden und in einem weiteren Fall (1/14; 7.1%) wurde der Fragebogen nicht zurückgesandt. Unter den zwölf zurückerhaltenen Fragebogen konnte kein Fall einer IVF ermittelt werden (siehe Tabelle 11).

6.4.5. Nebennierenrindenzarzinom

Es wurden insgesamt drei Fragebogen an Patienten mit einem Nebennierenrindenzarzinom verschickt, wobei ein Patient (1/3; 33.3%) nicht mehr nachverfolgt werden konnte und eine Familie (1/3; 33.3%) den Fragebogen nicht zurückgesandt hat. Eine IVF konnte bei dem verbliebenen Patienten nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: Fragebogenauswertung der erweiterten Patientenerfassung (n=115)

	Anzahl	Prozent
Patienten	115	100.0%
LFU	12	10.5%
kein Einverständnis erteilt	12	10.5%
Antwort erhalten	91	79.1%
keine IVF/Hormonbehandlung	86	74.8%
IVF	4	4.4%
Hormonbehandlung	1	1.1%

LFU: Patient konnte nicht ausfindig gemacht werden/ fiel aus Nachbeobachtung heraus

Tabelle 11: Fragebogenauswertung der erweiterten Patientenerfassung (nach Tumoren)

	Rhabdomyosarkom		Nephroblastom		Hepatoblastom		NNR-Karzinom	
Patienten	54	100.0%	44	100.0%	14	100.0%	3	100.0%
LFU	4	7.6%	6	13.6%	1	7.1%	1	33.3%
kein Interesse	6	11.1%	4	9.1%	1	7.1%	1	33.3%
Antwort erhalten	44	100.0%	34	100.0%	12	100.0%	1	100.0%
keine Hormonbehandlung	40	90.9%	33	97.1%	12	100.0%	1	100.0%
IVF/ICSI	3	6.8%	1	2.9%	0	0.0%	0	0.0%
Hormon	3	2.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

7. Diskussion

Seit der Geburt des ersten Säuglings nach einer künstlich induzierten Schwangerschaft im Jahre 1978 hat die IVF eine rasante Entwicklung erfahren. In diesen Jahrzehnten hat sich die Forschung auf die Weiterentwicklung der Reproduktionstechniken und die Minimierung der Risiken konzentriert. Erst mit zunehmender Nachverfolgungsdauer sind nun auch Erhebungen über Spätfolgen einer IVF möglich.

7.1. *In-vitro Fertilisation und maligne Erkrankungen*

Ob zu diesen Spätfolgen auch eine gehäufte Entstehung von malignen Erkrankungen zählt, wird kontrovers diskutiert.

Die maligne Entartung von Zellen ist als multifaktorielles Geschehen zu begreifen, wobei neben äußerlichen Einflüssen auch genetische Prädispositionen eine entscheidende Rolle spielen. So sind insbesondere in den letzten Jahren viele onkogene Veränderungen in der Erbsubstanz beschrieben worden, die teilweise auch aus Translokationen genetischen Materials zwischen Chromosomen bestehen (Frohling and Dohner 2008). Da im Rahmen der IVF in die Gametogenese und die Präimplantation eingegriffen wird, ist es denkbar, dass diese Verfahren zur Entstehung von malignen Erkrankungen prädisponieren.

Durch meine retrospektive Befragung von 115 Familien, konnte ich feststellen, dass 4.4% dieser Kinder durch IVF gezeugt wurden. Bezogen auf die Kinder, die an einem Rhabdomyosarkom erkrankt sind, erhöht sich der Anteil der durch IVF gezeugten Kinder auf 6.8% (siehe Tabelle 11).

Erstmalig fanden Källén et al. in einem Vergleich zwischen dem schwedischen Geburten- und Krebsregister einen Anstieg des Entartungsrisikos bei Kindern nach IVF (Källén, Finnstrom et al. 2005; Källén, Finnstrom et al. 2010). In der aktuellen Publikation (Källén, Finnstrom et al. 2010) litten von den 26.692 Kindern, die zwischen 1982 und 2005 nach IVF geboren wurden, 53 an einer malignen Erkrankung. Die Odds Ratio (OR) betrug 1.42 (95% CI: 1.09-1.87, $p=0.01$). In fünf weiteren Studien mit allerdings geringerer Fallzahl und teilweise kürzerer Nachbeobachtungszeit ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der IVF und malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen zu erkennen: Unter

diesen befinden sich zwei miteinander vergleichbar große Studien mit bis zu 6000 durch IVF gezeugten Kinder in Schweden und Australien, die einen Zeitraum von 1979 bis 1995 umfassen (Bergh, Ericson et al. 1999; Bruinsma, Venn et al. 2000). Zwei weitere Studien wurden in Großbritannien und Israel mit 2.507 bzw. 332 durch IVF gezeugte Kinder durchgeführt (Doyle, Bunch et al. 1998; Lerner-Geva, Toren et al. 2000). Auch hier lässt sich bei deutlich kleinerer Fallzahl kein Zusammenhang zwischen IVF und der Entstehung von malignen Erkrankungen finden. Diese Registerstudien wurden durch Klip et al. beanstandet, da sie keine adäquate Kontrollgruppe erhalten sollten (Klip, Burger et al. 2001). Daher verglichen Klip et al in den Niederlanden 9.484 Kinder, die durch IVF gezeugt wurden mit 7.532 Kindern von Müttern mit einem über mehr als einem Jahr unerfüllten Kinderwunsch, die allerdings noch auf einem natürlichen Weg gezeugt wurden. Auch hier konnte kein erhöhtes Malignitätsrisiko zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Klip, Burger et al. 2001).

Da es sich bei malignen Erkrankungen im Kindesalter im Vergleich zu anderen Erkrankungen um seltene Erkrankungen handelt, werden zur Feststellung einer Risikoerhöhung um 50% bei einem Signifikanzlevel von 95%, einer statistischen Stärke von 90% und 5 Jahren Nachbeobachtungszeit, Studien mit über 20.000 durch IVF gezeugten Kinder benötigt (Doyle, Bunch et al. 1998). Diese Patientenanzahl erfüllt nur die Studie von Källén et al., bei allerdings teilweise unzureichender Nachbeobachtungszeit von 1-5 Jahren (Källén, Finnstrom et al. 2010). Eine vergleichende Untersuchung zum Malignitätsrisiko nach IVF in Deutschland ist bis heute nicht existent. In Anbetracht der Tatsache, dass zwischen 1999 und 2005 87.066 Geburten im deutschen IVF-Register erfasst sind und im Jahre 2011 nun eine ausreichend lange Nachbeobachtungsperiode von sechs Jahren besteht, würde ein Vergleich des IVF- mit dem Kinderkrebsregister die bis dato umfangreichste Studie zur Abschätzung des Malignitätsrisikos darstellen. Ergänzend könnten Informationen durch die Eltern, z.B. im Rahmen der Anamnese oder der Beantwortung eines Fragebogens, gewonnen werden. Dafür ist der für die hier vorliegende Studie eigens konzipierte Fragebogen als besonders geeignet anzusehen. Trotz eines mit anderen Studien vergleichbar hohen Rücklaufs der Fragebogen von 79.1% ist aber auch in der hier vorliegenden Studie mit einer Verzerrung des Ergebnisses zu rechnen (Klip, Burger et al. 2001). Gleiches würde für eine Studie des Kinderkrebsregisters gelten, die auf den alleinigen Versand von Fragebogen ohne Abgleich mit dem IVF-Register

basiert. Zudem muss beachtet werden, dass den Eltern durch Konfrontation mit der Thematik keine Mitschuld an der Krebserkrankung ihres Kindes suggeriert wird. Daher ist die Schwangerschaftsanamnese bei Diagnose einer onkologischen Neuerkrankung behutsam vorzunehmen und der Versand eines Fragebogens durch ein persönliches Anschreiben, in dem die Fragestellungen und das Vorgehen der Erhebung genau erklärt werden, zu ergänzen.

Unter den in der großen Registerstudie von Källén et al. beschriebenen 53 Fällen einer malignen Erkrankung nach IVF litten 18 Kinder (34%) unter malignen hämatologischen Erkrankungen, davon 15 an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Zudem berichteten Petridou et al., dass die IVF einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer frühen ALL darstellt (Petridou, Sergentanis et al. 2011). In dieser Studie ermittelten sie eine OR von 2.58 (95% CI 1.37-4.84) für Kinder, die bis zum 4. Lebensjahr erkrankten und eine OR von 4.29 (95% CI 1.49-12.37) bei Manifestation einer ALL bis zum 2. Lebensjahr. Einschränkend ist bei dieser Registerstudie aus Schweden und Griechenland zu erwähnen, dass die erhöhte Inzidenz von Säuglings- und Kleinkindleukämien mit einer zunehmenden Verwendung der assistierten Reproduktion in den letzten Jahren einhergehen könnte. Genauere Angaben zu den Subtypen der ALL lagen leider nicht vor. Da die Säuglingsleukämie mit Nachweis eines Rearrangements im MLL-Gen eine schwer therapierbare Subgruppe der Leukämien im Kindesalter darstellt (Pieters, Schrappe et al. 2007), ist die Erhebung eines Zusammenhangs zwischen Manifestation dieser Leukämieform und einer Zeugung des Kindes durch IVF von besonderem Interesse und sollte in einer größeren Studie untersucht werden.

Neben den Leukämien bildeten die Neoplasien des zentralen Nervensystems mit 15 von 53 Fällen (28%) die zweitgrößte Gruppe in der Registerstudie von Källén et al (Källén, Finnstrom et al. 2010). Dabei wurde von pilozytischen Astrozytomen bis hin zu Glioblastomen von unterschiedlichsten Arten von Hirntumoren, auch von zwei Retinoblastomen, berichtet (Källén, Finnstrom et al. 2010). Darüber hinaus wurden bei Kindern nach IVF bis dato sieben Fallberichte mit Manifestation eines Hirntumors veröffentlicht. Zwei Kinder erkrankten an dem seltenen und aggressiven AT/RT (Kim, Kim et al. 2008; Cecen, Gunes et al. 2010). In je einem weiteren Fall musste ein Glioblastom (White, Giri et al. 1990; Moore, Sasco et al. 2007), ein Medulloblastom (White, Giri et al. 1990), ein Gliosarkom (Rizk, Nabbout et al. 2000), ein Astrozytom (Das, Simmons et al. 2005) und ein Plexus-Choroideus-Papillom (Cohen, Achiron et

al. 2002) diagnostiziert werden. Unter meinen betroffenen 14 Patienten ist jeweils ein AT/RT (Patient XI) und ein Medulloblastom (Patient X) zu verzeichnen.

Zudem erkrankten in der großen Registerstudie von Källén sechs Kinder an einer Langerhanszellhistiozytose sowie weitere 12 Kinder an anderen soliden Tumoren (Källén, Finnstrom et al. 2010). Interessanterweise trat im Gegensatz zu meiner Erhebung unter diesen 53 Kindern kein Rhabdomyosarkom, kein Nephroblastom, kein Nebennierenrindenzarzinom und nur ein Hepatoblastom auf. In den fünf anderen bereits dargestellten Registerstudien lassen sich zusammenfassend 28 maligne Erkrankungen nach IVF beobachten (Wiedemann 1964; Doyle, Bunch et al. 1998; Bergh, Ericson et al. 1999; Bruinsma, Venn et al. 2000; Lerner-Geva, Toren et al. 2000; Klip, Burger et al. 2001). Darunter sind neun Leukämien, zwei Lymphome und drei Tumoren des zentralen Nervensystems zu verzeichnen. Nebennierenrindenzarzinome und Rhabdomyosarkome finden sich im Gegensatz zu meiner Erhebung in keiner der sechs großen Registerstudien. Insgesamt sind 3/28 (10,7%) maligne Erkrankungen zu den embryonalen Tumoren zu klassifizieren, darunter zwei Nephroblastome. Letztere sind aufgrund des postulierten Zusammenhangs zwischen IVF und einem Beckwith-Wiedemann-Syndrom von besonderem Interesse (siehe 5.2). Zusätzliche Einzelfallberichte existieren hier jedoch nicht. Des Weiteren sind unter den embryonalen Tumoren in der Literatur drei Neuroblastome (White, Giri et al. 1990; Langer, Deeg et al. 2007) und vier Hepatoblastome (Melamed, Bujanover et al. 1982; Toren, Sharon et al. 1995; Maruyama, Ikeda et al. 1999; Pinborg, Loft et al. 2004) nach IVF beschrieben, wobei hiervon eine Erkrankung nach einer Infertilitätsbehandlung der Mutter mit Clomifen (Östrogenrezeptormodulator) und Menotropin (Gonadotropin) auftrat, bei der die Fertilisation auf natürlichem Wege stattgefunden hat (Melamed, Bujanover et al. 1982). Andere Nierentumoren wie kongenitale mesoblastische Nephrome (Shibahara, Mitsuo et al. 1999; Yigiter, Arda et al. 2008) und ein hochmalignes Klarzellsarkom der Niere wurden ebenfalls beschrieben (Toren, Sharon et al. 1995).

Insgesamt hebt sich das in meiner Studie beschriebene Patientenkollektiv deutlich von den sechs großen Registerstudien und den Einzelfallberichten ab, da ich neben Hepatoblastomen insbesondere Rhabdomyosarkome, Nephroblastome sowie Nebennierenrindenzarzinome nach IVF verzeichnen konnte. Allerdings ist hier einschränkend darzustellen, dass 12/14 Patienten in meiner Studie durch klinische Beobachtung und nicht durch eine Erhebung mittels Fragebogen oder eines

Vergleiches von IVF- und Krebsregister festgestellt wurden, so dass eine Verzerrung des Bildes nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin fällt mein Patientinkollektiv besonders durch das junge Alter bei Diagnosestellung (Median: 1,7 Jahre) auf.

Das ebenfalls zu den embryonalen Tumoren zählende Retinoblastom wird besonders mit der IVF assoziiert, konnte jedoch in meiner Erhebung nicht festgestellt werden. Dieses ist durch die geringe Inzidenz des Retinoblastoms zu erklären, die eine Erhebung durch große Registerstudien notwendig macht. So errechneten Moll et al. eine 5- bis 7-fach erhöhte Inzidenz für das Retinoblastom nach IVF (Moll, Imhof et al. 2003). Ferner beschreiben Marees et al. in ihrer niederländischen Studie ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für das Retinoblastom bei Kindern nach IVF (Marees, Dommering et al. 2009). Allerdings konnten andere Autoren diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Bruinsma, Venn et al. 2000; Klip, Burger et al. 2001; Brinton, Kruger Kjaer et al. 2004).

Einige Autoren zählen eine Hormonbehandlung zur IVF dazu, während diese in anderen Studien keine Beachtung findet. Durch meine retrospektive Erhebung konnte ich nur in einer von 115 Schwangerschaften eine alleinige Hormonbehandlung ohne nachfolgende IVF feststellen. Insgesamt findet sich auch unter den nach Hormonbehandlungen gezeugten Kindern keine statistisch signifikante Assoziation mit der Entstehung von malignen Erkrankungen. Allerdings bestand in einer dänischen Studie ein Trend zu einem erhöhten Malignitätsrisiko unter 51.063 Kindern, wobei 51 Fälle beobachtet, aber nur 44.7 solcher Fälle erwartet wurden (Brinton, Kruger Kjaer et al. 2004). Weitere kleinere Studien beschreiben einzelne Erkrankungsfälle bei Kindern, nachdem ihre Mütter Hormone zur Ovulationsinduktion oder zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft eingenommen hatten (van Steensel-Moll, Valkenburg et al. 1985; Kramer, Ward et al. 1987; Kobayashi, Matsui et al. 1991; Schwartzbaum 1992; Roman, Ansell et al. 1997; Olshan, Smith et al. 1999).

Zusammenfassend bleibt es aufgrund der dargestellten Publikationen weiterhin strittig, ob die Entstehung von malignen Erkrankungen oder bestimmten Subgruppen mit dem IVF-Verfahren zu assoziieren ist. Neben weiteren großen Registerstudien mit Ausweitung der Nachbeobachtungszeit, sollten Untersuchungen an Subgruppen maligner Erkrankungen wie z.B. der Säuglingsleukämie unter der Hinzunahme von genetischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Derzeit stellt die hier vorliegende Arbeit die größte Fallzusammenstellung mit klinischer Aufarbeitung im deutschsprachigen Raum dar.

7.2. *In-vitro* Fertilisation und genetische Veränderungen

7.2.1. *In-vitro* Fertilisation und Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Ein Zusammenhang zwischen einer IVF und der Entstehung von genetischen Veränderungen, insbesondere Imprinting-Defekten wie dem BWS (siehe 1.3.2) wird weiterhin kontrovers diskutiert. So finden sich unter zwei großen Registerstudien aus Dänemark und Schweden mit 6.052 bzw. 16.280 IVF-Kindern kein einziger Fall eines BWS (Källén, Finnstrom et al. 2005; Lidegaard, Pinborg et al. 2005). In einer weiteren Erhebung ist nur ein BWS-Fall unter 2.492 Kindern beschrieben (Bowdin, Allen et al. 2007). Auf der anderen Seite findet sich in der einzigen Fall-Kontroll-Studie unter durch IVF gezeugten Kindern mit und ohne BWS eine statistisch signifikante Assoziation (OR 17.8, CI 95% 1.8-432.9, $p=0.006$) (Halliday, Oke et al. 2004). Die hier gefundene fast 18-fach erhöhte Chance, dass ein Kind mit BWS durch IVF gezeugt wurde, stellt ein hohes Risiko dar und bedarf unbedingt weiterer Klärung. Darüber hinaus wurde unter zwei großen Erhebungen von Eltern von BWS-Kindern eine Inzidenz der IVF zwischen 2.9-5.6% festgestellt, wobei zur IVF auch die hormonelle Stimulation gezählt wurde (Sutcliffe, Peters et al. 2006; Doornbos, Maas et al. 2007). Dieses wurde damit begründet, dass auch im Rahmen der Ovulationsinduktion Imprinting-Defekte eingebracht werden könnten (Obata, Kaneko-Ishino et al. 1998; Hajkova, Erhardt et al. 2002).

Besonders hervorzuheben ist, dass unter meinen 14 Patienten bei zwei Kindern (2/14; 14%) klinisch ein BWS diagnostiziert wurde, wobei es molekulargenetisch nur in einem Fall und dort nur in einem Teil der Zellen als *H19*-Hypermethylierung bestätigt werden konnte. Demgegenüber findet sich in molekulargenetischen Studien bei BWS-Kindern nach IVF in 83-100% eine Hypomethylierung von *KvDMR1* als krankheitsverursachende genetische Veränderung (Owen and Segars 2009), die normalerweise nur bei 50 bis 60% der BWS-Kinder gefunden wird (Weksberg, Shuman et al. 2002). Ob diese epigenetischen Veränderungen nach IVF durch die Manipulation der Eizellen oder Spermien, die zur Ovarstimulation verwendeten Medikamente, das Kulturmedium oder durch die der Infertilität zugrundeliegenden genetischen Veränderungen der Eltern begründet sind, bleibt unklar.

7.2.2. *In-vitro* Fertilisation und genetische Veränderungen bei Rhabdomyosarkomen

Unter den in meiner Studie dargestellten 14 Patienten mit maligner Erkrankung nach IVF manifestierte sich das Rhabdomyosarkom insgesamt viermal und damit am häufigsten. Dabei traten ein alveoläres und drei embryonale Rhabdomyosarkome auf. In keinem dieser Tumoren ließ sich eine für das alveoläre Rhabdomyosarkom typische Translokation t(1;13) oder t(2;13) nachweisen. Aufgrund der Häufung dieser Tumorentität in meiner Erhebung sind hier weiterführende genetische Analysen der Tumoren anzustreben, so z.B. die Untersuchung auf LOH 11p15.5, die gehäuft bei embryonalen Rhabdomyosarkomen zu finden ist. Es bleibt zu klären, ob hier durch die IVF besondere genetische Aberrationen induziert wurden, die nicht rhabdomyosarkomtypisch sind und somit eine eigene Krankheitsentität beschreiben könnten. Diese Untersuchungen sind insbesondere von Interesse, da bisher nur zwei Rhabdomyosarkome nach IVF beschrieben wurden ohne das eine molekulargenetische Aufarbeitung erfolgt ist (Odone-Filho, Cristofani et al. 2002). Weiterhin fällt das sehr frühe Erkrankungsalter meiner vier Rhabdomyosarkompatienten mit einem Median von 1,55 (0,7-2,7 Jahre) auf, wohingegen das durchschnittliche Diagnosealter des Rhabdomyosarkoms bei sechs Jahren liegt (Weihkopf, Blettner et al. 2008). Ein Zusammenhang zwischen dem früherem Erkrankungsalter und der IVF-Prozedur scheint hier durchaus möglich, müsste jedoch weiter überprüft werden.

7.2.3. *In-vitro* Fertilisation und sonstige genetische Veränderungen

Während aufgrund der verwendeten Methodik in den großen Registerstudien weiterführende Angaben zur molekulargenetischen Charakterisierung der festgestellten malignen Erkrankungen fehlen, beschränken sich auch die publizierten Einzelfallberichte auf die Beschreibung der klinischen Symptomatik ohne Angaben zu molekulargenetischen Ergebnissen.

Auch mein Patientenkollektiv wurde nicht systematisch auf das Vorliegen molekulargenetischer Veränderungen hin untersucht und innerhalb einer Krankheitsentität wurden nicht die gleichen Untersuchungen durchgeführt. Eine

Ergänzung der Untersuchungen ist durch die eingeschränkte Menge an vorhandenem Untersuchungsmaterial limitiert.

7.2.4. Methodik der *in-vitro* Fertilisation und genetische Veränderungen

Die 14 IVF-Kinder in meinem Patientenkollektiv wurden in 9/14 Fällen (64.3%) durch ICSI, in 3/14 Fällen (21.4%) durch konventionelle IVF gezeugt. Dieses Verhältnis zwischen konventioneller IVF und ICSI gibt auch das IVF-Register wieder (IVF-Register 2010). Aufgrund der zusätzlichen mechanischen Einflussnahme auf das Spermium sowie die Eizelle kann vermutet werden, dass unter ICSI gehäuft genetische Aberrationen auftreten.

Allerdings ist zu bemerken, dass alleine aufgrund des zugrundeliegenden Defekts, der zur Infertilität führt, DNA-Defekte im Spermium auftreten können (Sailer, Jost et al. 1995; Lopes, Sun et al. 1998). So berichteten Lopes et al. über eine erhöhte Menge von DNA-Schädigungen in Spermienproben von Männern, wobei die Anzahl von DNA-geschädigtem Sperma negativ mit dem Erfolg der ICSI korrelierte (Lopes, Sun et al. 1998). Andererseits übergeht die bei der ICSI erfolgende iatrogene Befruchtung einer Eizelle mit einem zuvor ausgewählten Spermium den natürlichen Selektionsmechanismus, so dass auch Spermien mit schlechterer Morphologie und Beweglichkeit eine Eizelle befruchten können.

Ebenfalls wird ein erhöhtes Risiko von Geschlechtsanomalien nach ICSI diskutiert (In't Veld, Brandenburg et al. 1995). Karyotypenanalysen bei ICSI-Kindern zeigten eine erhöhte Inzidenz von väterlich übermittelten strukturellen und geschlechtschromosomalen Aberrationen (Bonduelle, Legein et al. 1996; Bonduelle, Wilikens et al. 1998; Bonduelle, Liebaers et al. 2002; Schieve, Rasmussen et al. 2004). Zudem beobachteten Bowen et al. eine milde Entwicklungsverzögerung nach Abschluss des 1. Lebensjahres bei durch ICSI gezeugten Kindern im Vergleich zu durch konventionelle IVF oder auf natürlichem Wege gezeugten Kindern. Dieses unterstützt die Vermutung einer potentiellen Übertragung von chromosomalen Aberrationen vom Vater auf sein Kind (Bowen, Gibson et al. 1998). Daher wird empfohlen, dass für ICSI benutzte Sperma zuvor auf chromosomale Aberrationen hin zu untersuchen, um die Möglichkeit einer Weitergabe dieser Defekte zu reduzieren und die Effektivität der ICSI-Prozedur zu erhöhen (Bonduelle, Liebaers et al. 2002). Darüber hinaus sind im Falle einer malignen Erkrankung eines durch ICSI oder

konventioneller IVF gezeugten Kindes neben dem Kind auch dessen Eltern auf strukturelle und geschlechtschromosomale Aberrationen hin zu untersuchen. Nur so kann festgestellt werden, ob die Methode der assistierten Reproduktion an sich und nicht zugrundeliegende, die Infertilität auslösende genetische Veränderungen zur Entstehung einer malignen Erkrankung prädisponieren.

Einen weiteren Einflussfaktor für spätere Fruchtschäden stellt das verwendete Kulturmedium dar, da die Zellphysiologie von Oozyten als auch von Embryonen durch das Kulturmedium so verändert werden kann, das unterschiedliche Genexpressionsmuster beobachtet werden (Leese, Donnay et al. 1998; Khosla, Dean et al. 2001). Daher sollte eine internationale Standardisierung der zu verwendeten Kulturmedien erfolgen.

7.3. *In-vitro Fertilisation und weitere Gesundheitsrisiken*

7.3.1. Mehrlingsschwangerschaften

Unter meinen 14 Patienten habe ich mit 5 Zwillingskindern und einem Drillingskind insgesamt sechs Mehrlingsschwangerschaften zu verzeichnen (6/14; 42.9%). Im Vergleich mit dem deutschen IVF-Register (22%) und der Rate an Mehrlingsschwangerschaften in der gesamten Bevölkerung (1-2%), ist also ein deutlich höherer Anteil an Mehrlingsschwangerschaften in meinem Patientenkollektiv zu beschreiben (IVF-Register 2010). Allerdings ist dieses mit der Rate von 47.2% an Mehrlingsschwangerschaften der maligne erkrankten Kinder aus der Studie von Källén aus 2010 vergleichbar (Källén, Finnstrom et al. 2010). Hier konnte unter den nach Mehrlingsschwangerschaft geborenen Kindern ein leichter Anstieg der Anzahl an malignen Erkrankungen festgestellt werden, ohne das dieses aber statistische Signifikanz ergab. Bei den Mehrlingsschwangerschaften nach IVF handelt es sich überwiegend um zweieiige Zwillinge, da diese meist durch den Transfer von mehreren Embryonen entstehen. Aber auch eineiige Zwillingsschwangerschaften treten häufiger als in der Normalbevölkerung auf, wobei hier die potentielle Manipulation der zona pellucida als Grund genannt wird (Schieve, Meikle et al. 2000; Milki, Jun et al. 2003).

In meinem Patientenkollektiv wurde in 50% der Fälle zwei und in 42% der Fälle drei Embryonen transplantiert, wobei sich nach Transplantation von drei Embryonen nicht mehr Mehrlingsschwangerschaften entwickelten. In Deutschland ist die Anzahl der

zu transferierenden Embryonen auf maximal drei begrenzt (ESchG 1990, zuletzt geändert 2001). In anderen Ländern existieren demgegenüber keinerlei Einschränkungen. Allerdings konnte in den letzten Jahren ein Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften verzeichnet werden, da vermehrt nur zwei Embryonen transplantiert wurden (de Mouzon, Lancaster et al. 2009; de Mouzon, Goossens et al. 2010). Dieser Rückgang ist von besonderem Interesse, da bekannt ist, dass Mehrlingsschwangerschaften mit niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit sowie höherer Sterblichkeit assoziiert sind (Koivisto, Jouppila et al. 1975). Dabei wird kontrovers diskutiert, ob Mehrlingsschwangerschaften nach IVF noch ein zusätzliches Risiko besitzen (Helmerhorst, Perquin et al. 2004; Hansen, Colvin et al. 2009). Allerdings ist bekannt, dass das Risiko von perinatalen Komplikationen bei Einlingsschwangerschaften nach IVF größer ist als bei auf natürlichem Wege gezeugten Kindern (Helmerhorst, Perquin et al. 2004; Jackson, Gibson et al. 2004; Schieve, Ferre et al. 2004; McDonald, Murphy et al. 2005).

Festzuhalten bleibt, dass in meinem Patientenkollektiv alle Geschwister – entweder nach der gleichen Schwangerschaft oder einer anderen IVF induzierten Schwangerschaft – gesund sind.

7.3.2. Geburtsgewicht

Das mediane Geburtsgewicht meiner Patienten betrug 2500 g und liegt somit unter dem durchschnittlichen Geburtsgewicht der Säuglinge in der Bundesrepublik Deutschland von ca. 3400 g (Statistisches Bundesamt and Pötzsch 2007). Auch in der Studie von Källén et al. ist das Krebsrisiko für IVF-Kinder, die bei Geburt ein zu niedriges Gewicht für ihr Gestationsalter haben, erhöht (Källén, Finnstrom et al. 2010). Ferner besteht in der Studie ein erhöhtes Krebsrisiko bei IVF-gezeugten Kindern, die bei Geburt über 4500 g wogen (Källén, Finnstrom et al. 2010). Diese Assoziation wird durch andere Studien bestätigt (Schuz, Kaatsch et al. 1999; McLaughlin, Baptiste et al. 2006; Cantwell, Forman et al. 2008) und kann mit dem ungerichteten Einfluss intrauteriner Wachstumsfaktoren erklärt werden (Milne, Laurvick et al. 2008).

7.4. Ausblick

Zusammenfassend bleiben legitime Bedenken über das Risiko von Spätfolgen nach IVF, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung maligner Erkrankungen. Daher sollte es von besonderem Interesse sein weitere und größere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit aufzulegen, um mögliche Risiken besser einschätzen zu können. Grundsätzlich sollte die IVF entsprechend ihrer zunehmenden Anwendung verstärkt beachtet werden. So sind Kinderärztinnen und -ärzte auf eine genaue Schwangerschaftsanamnese inklusive einer detaillierten Befragung bei durchgeführter IVF unabhängig vom eigentlichen Vorstellungsgrund hinzuweisen und Studentinnen und Studenten dementsprechend auszubilden.

Ebenso ist ein lebenslanges Monitoring von IVF-Kindern in regelmäßigen Intervallen notwendig und wird sowohl von Gegnern als auch Befürwortern der IVF gewünscht. Diese langfristige Nachverfolgung ist insbesondere notwendig, da sich ein Großteil der Kinder, die durch künstliche Befruchtung gezeugt wurden, derzeit noch in ihrer Kindheit oder frühen Jugend befinden.

8. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit diskutiert den Zusammenhang zwischen *in-vitro* Fertilisation und dem Auftreten maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Sie stellt die größte Einzelfallserie mit detaillierter klinischer Aufarbeitung im deutschsprachigem Raum dar. Aus klinischer Beobachtung waren mir aus fünf kideronkologischen Behandlungszentren in Deutschland insgesamt zwölf Patienten bekannt, die durch IVF gezeugt wurden und unterschiedliche maligne Erkrankungen im Kindesalter entwickelten. Das gehäufte Auftreten von Rhabdomyosarkomen, Hepatoblastomen und Nebennierenrindenzinomen unter den zwölf Patienten sowie den eventuellen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Nephroblastomen und IVF, wies auf eine mögliche Assoziation dieser Tumoren mit IVF hin. Daher stellte ich durch einen eigens konzipierten Fragebogen retrospektiv fest, welche Kinder nach 1988 zur Welt gekommen und bis 2008 an einem der oben genannten Tumoren erkrankt sind und in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Es wurden insgesamt 115 Fragebogen versandt. Bei einer Rücklaufquote von ca. 80% fand ich zwei weitere Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickelt haben und bei denen die Zeugung durch IVF bis dato nicht bekannt war. Ich stellte fest, dass insgesamt vier von 91 Patienten zwischen 1988-2008 durch IVF gezeugt wurden. Unter den Rhabdomyosarkompatienten waren es sogar drei von 44, bei den Nephroblastompatienten einer von 34. Somit ist unter diesen Patienten der Anteil an durch IVF gezeugten Kindern höher als der Anteil der gesamten IVF-Geburten eines Jahrganges. Einen Zusammenhang zwischen IVF und Imprinting-Defekten, insbesondere dem BWS, konnte ich nicht sicher belegen. Bei zwei von 14 meiner Kinder bestand klinisch ein BWS. Sonstige zugrundeliegende chromosomale Störungen oder Syndrome konnte ich nicht entdecken. Bemerkenswerterweise war das Diagnosealter meiner Patientin verhältnismäßig jung und die Mehrlingsschwangerschaftsrate gegenüber der des IVF-Registers sehr hoch. Entsprechend ihrer zunehmenden Anwendung sollte der IVF mehr Beachtung geschenkt werden. Zur Feststellung von Spätfolgen und einem möglichen Risiko von malignen Erkrankungen sind neben einer langfristigen Nachverfolgung von durch IVF gezeugten Kindern große Kontrollstudien, vor allem als Vergleich von Kinderkrebsregister und IVF-Register, durchzuführen.

9. Literatur

- Beckwith, J. B. (1963). "Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: Another syndrome?" Western Society for Pediatric Research
- Bergh, T., A. Ericson, et al. (1999). "Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study." *Lancet* 354(9190): 1579-85.
- Bestor, T. H. (2000). "The DNA methyltransferases of mammals." *Hum Mol Genet* 9(16): 2395-402.
- Bird, A. P. and A. P. Wolffe (1999). "Methylation-induced repression--belts, braces, and chromatin." *Cell* 99(5): 451-4.
- Bonduelle, M., J. Legein, et al. (1996). "Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection." *Hum Reprod* 11(7): 1558-64.
- Bonduelle, M., I. Liebaers, et al. (2002). "Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999)." *Hum Reprod* 17(3): 671-94.
- Bonduelle, M., A. Wilikens, et al. (1998). "A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI." *Hum Reprod* 13 Suppl 1: 196-207.
- Bowdin, S., C. Allen, et al. (2007). "A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders." *Hum Reprod* 22(12): 3237-40.
- Bowen, J. R., F. L. Gibson, et al. (1998). "Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection." *Lancet* 351(9115): 1529-34.
- Braude, P. and P. Rowell (2003). "Assisted conception. II--in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection." *BMJ* 327(7419): 852-5.
- Braude, P. and P. Rowell (2003). "Assisted conception. III--problems with assisted conception." *BMJ* 327(7420): 920-3.
- Breslow, N., A. Olshan, et al. (1993). "Epidemiology of Wilms tumor." *Med Pediatr Oncol* 21(3): 172-81.
- Brinton, L. A., S. Kruger Kjaer, et al. (2004). "Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs." *Fertil Steril* 81(4): 1083-91.
- Bruinsma, F., A. Venn, et al. (2000). "Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization." *Hum Reprod* 15(3): 604-7.
- Bühler, K., M. Bals-Pratsch, et al. (2010). "DIR Jahrbuch 2009." *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 7(6): 470-97.
- Cantwell, M. M., M. R. Forman, et al. (2008). "Association of early life factors and brain tumour risk in a cohort study." *Br J Cancer* 99(5): 796-9.
- Cecen, E., D. Gunes, et al. (2010). "Atypical teratoid/rhabdoid tumor in an infant conceived by in vitro fertilization." *Childs Nerv Syst* 26(2): 263-6.
- Cohen, Z. R., R. Achiron, et al. (2002). "Prenatal sonographic diagnosis of lateral ventricle choroid plexus papilloma in an in vitro fertilization-induced pregnancy." *Pediatr Neurosurg* 37(5): 267-70.
- Das, A., C. Simmons, et al. (2005). "A congenital brain tumor associated with assisted in vitro fertilization. Case report." *J Neurosurg* 103(5 Suppl): 451-3.
- Davicioni, E., J. R. Anderson, et al. (2010). "Gene expression profiling for survival prediction in pediatric rhabdomyosarcomas: a report from the children's oncology group." *J Clin Oncol* 28(7): 1240-6.

- de Mouzon, J., V. Goossens, et al. (2010). "Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE." *Hum Reprod* 25(8): 1851-62.
- de Mouzon, J., P. Lancaster, et al. (2009). "World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002." *Hum Reprod* 24(9): 2310-20.
- Devroey, P. and A. Van Steirteghem (2004). "A review of ten years experience of ICSI." *Hum Reprod Update* 10(1): 19-28.
- Doornbos, M. E., S. M. Maas, et al. (2007). "Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study." *Hum Reprod* 22(9): 2476-80.
- Doyle, P., K. J. Bunch, et al. (1998). "Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology." *Lancet* 352(9126): 452-3.
- ESchG (1990, zuletzt geändert 2001). Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz). § 1 Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken
- Frohling, S. and H. Dohner (2008). "Chromosomal abnormalities in cancer." *N Engl J Med* 359(7): 722-34.
- Gessler, M., A. König, et al. (1992). "The genomic organization and expression of the WT1 gene." *Genomics* 12(4): 807-13.
- Gessler, M., G. H. Thomas, et al. (1989). "A deletion map of the WAGR region on chromosome 11." *Am J Hum Genet* 44(4): 486-95.
- Glander, H. J. (1996). "Modern fertilization techniques." *Fortschr Med* 114(27): 333-6.
- Goldberg, J. M., T. Falcone, et al. (2007). "In vitro fertilization update." *Cleve Clin J Med* 74(5): 329-38.
- Graf, N. and H. Reinhard (2003). "Wilms-Tumore. Diagnostik und Therapie." *Onkologe* 9: 416-433.
- Gutjahr, P., P. Kaatsch, et al. (1990). "Therapie und Prognose bei 373 Kindern mit Wilms-Tumoren - Ergebnisse der bundesweiten Studie 1980-1988." *Akt Urol* 21: 132-141.
- Hajkova, P., S. Erhardt, et al. (2002). "Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells." *Mech Dev* 117(1-2): 15-23.
- Halliday, J., K. Oke, et al. (2004). "Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study." *Am J Hum Genet* 75(3): 526-8.
- Hansen, M., L. Colvin, et al. (2009). "Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital." *Hum Reprod* 24(9): 2321-31.
- Harprecht-Beato, W., P. Kaiser, et al. (1983). "Interstitial deletion in the long arm of chromosome No. 5." *Clin Genet* 23(2): 167-71.
- Helmerhorst, F. M., D. A. Perquin, et al. (2004). "Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies." *BMJ* 328(7434): 261.
- Hough, A. J., J. W. Hollifield, et al. (1979). "Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data." *Am J Clin Pathol* 72(3): 390-9.
- Huff, V., D. A. Compton, et al. (1988). "Lack of linkage of familial Wilms' tumour to chromosomal band 11p13." *Nature* 336(6197): 377-8.
- In't Veld, P., H. Brandenburg, et al. (1995). "Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection." *Lancet* 346(8977): 773.
- International Committee Monitoring, A. (2008). "Presentation of preliminary data for 2004 (24th Annual Meeting of the ESHRE)." *Hum Reprod*.

- IVF-Register, D. (2010). "DIR Jahrbuch 2009." *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 7: 470-97.
- Jackson, R. A., K. A. Gibson, et al. (2004). "Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis." *Obstet Gynecol* 103(3): 551-63.
- Junien, C. (1992). "Beckwith-Wiedemann syndrome, tumourigenesis and imprinting." *Curr Opin Genet Dev* 2(3): 431-8.
- Kaatsch, P. and J. Spix (2008). "Jahresbericht 2006/07 (1980-2006) des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik."
- Källén, B., O. Finnstrom, et al. (2010). "Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization." *Pediatrics* 126(2): 270-6.
- Källén, B., O. Finnstrom, et al. (2005). "In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods." *Fertil Steril* 84(3): 611-7.
- Källén, B., O. Finnstrom, et al. (2005). "In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73(3): 162-9.
- Kenny, D. T. (1995). "In vitro fertilisation and gamete intrafallopian transfer: an integrative analysis of research, 1987-1992." *Br J Obstet Gynaecol* 102(4): 317-25.
- Khosla, S., W. Dean, et al. (2001). "Culture of preimplantation embryos and its long-term effects on gene expression and phenotype." *Hum Reprod Update* 7(4): 419-27.
- Kim, Y. D., K. J. Kim, et al. (2008). "Secondary leukemia in a child conceived using in vitro fertilization." *Pediatr Int* 50(6): 831-2.
- Kirby, T. (2010). "Robert Edwards: Nobel Prize for father of in-vitro fertilisation." *Lancet* 376(9749): 1293.
- Klip, H., C. W. Burger, et al. (2001). "Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF." *Hum Reprod* 16(11): 2451-8.
- Knudsen, A. L. and S. Bulow (2000). "[Desmoid tumor in familial adenomatous polyposis]." *Ugeskr Laeger* 162(42): 5628-31.
- Kobayashi, N., I. Matsui, et al. (1991). "Childhood neuroectodermal tumours and malignant lymphoma after maternal ovulation induction." *Lancet* 338(8772): 955.
- Koivisto, M., P. Jouppila, et al. (1975). "Twin pregnancy. Neonatal morbidity and mortality." *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*(44): 21-9.
- Koscielniak, E., D. Harms, et al. (1999). "Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86." *J Clin Oncol* 17(12): 3706-19.
- Kramer, S., E. Ward, et al. (1987). "Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study." *J Natl Cancer Inst* 78(5): 797-804.
- Langer, T., K. H. Deeg, et al. (2007). "Postnatal respiratory distress in a dichorial twin with congenital thoracic neuroblastoma after assisted reproduction by intracytoplasmic sperm injection." *Pediatr Blood Cancer* 48(3): 358-60.
- Leese, H. J., I. Donnay, et al. (1998). "Human assisted conception: a cautionary tale. Lessons from domestic animals." *Hum Reprod* 13 Suppl 4: 184-202.
- Lerner-Geva, L., A. Toren, et al. (2000). "The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization." *Cancer* 88(12): 2845-7.
- Leuschner, I. and D. Harms (1999). "[Pathology of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma]." *Pathologe* 20(2): 87-97.
- Li, M., J. A. Squire, et al. (1998). "Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome." *Am J Med Genet* 79(4): 253-9.

- Lidegaard, O., A. Pinborg, et al. (2005). "Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study." *Hum Reprod* 20(4): 950-4.
- Lopes, S., J. G. Sun, et al. (1998). "Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection." *Fertil Steril* 69(3): 528-32.
- Makin, E. and M. Davenport (2010). "Fetal and neonatal liver tumours." *Early Hum Dev* 86(10): 637-42.
- Manipalviratn, S., A. DeCherney, et al. (2009). "Imprinting disorders and assisted reproductive technology." *Fertil Steril* 91(2): 305-15.
- Marees, T., C. J. Dommering, et al. (2009). "Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study." *Hum Reprod* 24(12): 3220-4.
- Maruyama, K., H. Ikeda, et al. (1999). "Prenatal and postnatal histories of very low birthweight infants who developed hepatoblastoma." *Pediatr Int* 41(1): 82-9.
- McDonald, S., K. Murphy, et al. (2005). "Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses." *Am J Obstet Gynecol* 193(1): 141-52.
- McGrath, J. and D. Solter (1984). "Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes." *Cell* 37(1): 179-83.
- McLaughlin, C. C., M. S. Baptiste, et al. (2006). "Birth weight, maternal weight and childhood leukaemia." *Br J Cancer* 94(11): 1738-44.
- Melamed, I., Y. Bujanover, et al. (1982). "Hepatoblastoma in an infant born to a mother after hormonal treatment for sterility." *N Engl J Med* 307(13): 820.
- Mendel, G. (1865). *Experiments in Plant Hybridization*.
- Milki, A. A., S. H. Jun, et al. (2003). "Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer." *Fertil Steril* 79(3): 503-6.
- Milne, E., C. L. Laurvick, et al. (2008). "Fetal growth and the risk of childhood CNS tumors and lymphomas in Western Australia." *Int J Cancer* 123(2): 436-43.
- Moll, A. C., S. M. Imhof, et al. (2003). "Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation." *Lancet* 361(9354): 309-10.
- Moore, S. W., A. J. Sasco, et al. (2007). "In vitro fertilization and brain tumors." *J Neurosurg* 106(5 Suppl): 418; author reply 418-9.
- Morison, I. M., J. P. Ramsay, et al. (2005). "A census of mammalian imprinting." *Trends Genet* 21(8): 457-65.
- Obata, Y., T. Kaneko-Ishino, et al. (1998). "Disruption of primary imprinting during oocyte growth leads to the modified expression of imprinted genes during embryogenesis." *Development* 125(8): 1553-60.
- Odone-Filho, V., L. M. Cristofani, et al. (2002). "In vitro fertilization and childhood cancer." *J Pediatr Hematol Oncol* 24(5): 421-2.
- Olshan, A. F., J. Smith, et al. (1999). "Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group." *Am J Epidemiol* 150(9): 930-8.
- Owen, C. M. and J. H. Segars, Jr. (2009). "Imprinting disorders and assisted reproductive technology." *Semin Reprod Med* 27(5): 417-28.
- Palermo, G., H. Joris, et al. (1992). "Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte." *Lancet* 340(8810): 17-8.
- Paulsen, M., O. El-Maarri, et al. (2000). "Sequence conservation and variability of imprinting in the Beckwith-Wiedemann syndrome gene cluster in human and mouse." *Hum Mol Genet* 9(12): 1829-41.

- Pelletier, J., W. Bruening, et al. (1991). "Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome." *Cell* 67(2): 437-47.
- Petridou, E. T., T. N. Sergentanis, et al. (2012). "In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden." *Pediatr Blood Cancer* 58(6): 930-936.
- Pieters, R., M. Schrappe, et al. (2007). "A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial." *Lancet* 370(9583): 240-50.
- Pinborg, A., A. Loft, et al. (2004). "Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000." *Hum Reprod* 19(2): 435-41.
- Reik, W. and J. Walter (2001). "Genomic imprinting: parental influence on the genome." *Nat Rev Genet* 2(1): 21-32.
- Rizk, T., R. Nabbout, et al. (2000). "Congenital brain tumor in a neonate conceived by in vitro fertilization." *Childs Nerv Syst* 16(8): 501-2.
- Roebuck, D. J., D. Aronson, et al. (2007). "2005 PRETEXT: a revised staging system for primary liver tumors of childhood." *Paedtric Radiology* 37(2): 123-132.
- Roman, E., P. Ansell, et al. (1997). "Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease?" *Br J Cancer* 76(3): 406-15.
- Rowell, P. and P. Braude (2003). "Assisted conception. I--General principles." *BMJ* 327(7418): 799-801.
- Sailer, B. L., L. K. Jost, et al. (1995). "Mammalian sperm DNA susceptibility to in situ denaturation associated with the presence of DNA strand breaks as measured by the terminal deoxynucleotidyl transferase assay." *J Androl* 16(1): 80-7.
- Schieve, L. A., C. Ferre, et al. (2004). "Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States." *Obstet Gynecol* 103(6): 1144-53.
- Schieve, L. A., S. F. Meikle, et al. (2000). "Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization?" *Fertil Steril* 74(2): 288-94.
- Schieve, L. A., S. A. Rasmussen, et al. (2004). "Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes?" *Obstet Gynecol* 103(6): 1154-63.
- Schneider, D. T., G. Calaminus, et al. (2005). "Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents." *J Reprod Med* 50(6): 439-46.
- Schuz, J., P. Kaatsch, et al. (1999). "Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth." *Int J Epidemiol* 28(4): 631-9.
- Schwartzbaum, J. A. (1992). "Influence of the mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child." *Am J Epidemiol* 135(12): 1358-67.
- Shibahara, H., M. Mitsuo, et al. (1999). "Prenatal sonographic diagnosis of a fetal renal mesoblastic nephroma occurring after transfer of a cryopreserved embryo." *Hum Reprod* 14(5): 1324-7.
- Sorensen, P. H., J. C. Lynch, et al. (2002). "PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group." *J Clin Oncol* 20(11): 2672-9.
- Statistisches Bundesamt, D. and O. Pötzsch (2007). "Geburten in Deutschland."
- Step toe, P. C. and R. G. Edwards (1976). "Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy." *Lancet* 1(7965): 880-2.

- Steptoe, P. C. and R. G. Edwards (1978). "Birth after the reimplantation of a human embryo." *Lancet* 2(8085): 366.
- Sutcliffe, A. G., C. J. Peters, et al. (2006). "Assisted reproductive therapies and imprinting disorders--a preliminary British survey." *Hum Reprod* 21(4): 1009-11.
- Tacon, L. J., R. S. Prichard, et al. (2011). "Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma." *Oncologist* 16(1): 36-48.
- Tanbo, T. and T. Abyholm (1991). "Assisted reproductive technology." *Curr Opin Obstet Gynecol* 3(5): 649-55.
- Thakker, R. V. (2001). "Multiple endocrine neoplasia." *Horm Res* 56 Suppl 1: 67-72.
- Toren, A., N. Sharon, et al. (1995). "Two embryonal cancers after in vitro fertilization." *Cancer* 76(11): 2372-4.
- Treuner, J. and E. Koscielniak (2003). "CWS-2002 P, Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie."
- Trounson, A. and L. Mohr (1983). "Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo." *Nature* 305(5936): 707-9.
- Trounson, A. O. and C. Wood (1993). "IVF and related technology. The present and the future." *Med J Aust* 158(12): 853-7.
- van Slooten, H., A. Schaberg, et al. (1985). "Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors." *Cancer* 55(4): 766-73.
- van Steensel-Moll, H. A., H. A. Valkenburg, et al. (1985). "Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia?" *Int J Epidemiol* 14(4): 555-9.
- von Schweinitz, D. (1999). "Treatment of liver tumore in children." Blackwell Science: 323-340.
- Wagner, J., C. Portwine, et al. (1994). "High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer." *J Natl Cancer Inst* 86(22): 1707-10.
- Waziri M, P. S., Hanson JW, Bartley JA (1983). "Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith – Wiedemann syndrome." *J Pediatr* 102: 873 – 876.
- Weihkopf, T., M. Blettner, et al. (2008). "Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985-2004 - a report from the population-based German Childhood Cancer Registry." *Eur J Cancer* 44(3): 432-40.
- Weiss, L. M., L. J. Medeiros, et al. (1989). "Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma." *Am J Surg Pathol* 13(3): 202-6.
- Weksberg, R., C. Shuman, et al. (2010). "Beckwith-Wiedemann syndrome." *Eur J Hum Genet* 18(1): 8-14.
- Weksberg, R., C. Shuman, et al. (2002). "Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome." *Hum Mol Genet* 11(11): 1317-25.
- Wessalowski, R., R. Van Heek-Romanowski, et al. (1999). "Estimated number of children with cancer eligible for hyperthermia based on population- and treatment-related criteria." *Int J Hyperthermia* 15(6): 455-66.
- White, L., N. Giri, et al. (1990). "Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception." *Lancet* 336(8730): 1577.
- Wiedemann, H. (1964). "Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossia, un syndrome nouveau." *J Genet Hum* 13: 223-232.
- Wieneke, J. A., L. D. Thompson, et al. (2003). "Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients." *Am J Surg Pathol* 27(7): 867-81.

- Williamson, D., E. Missiaglia, et al. (2010). "Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma." *J Clin Oncol* 28(13): 2151-8.
- Wilms, M. (1899). "Die Mischgeschwülste der Niere." Arthur Georgi, Leipzig.
- Wright, V. C., J. Chang, et al. (2008). "Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2005." *MMWR Surveill Summ* 57(5): 1-23.
- Yigiter, M., I. S. Arda, et al. (2008). "Congenital mesoblastic nephroma rich from mitosis after in vitro fertilization: a case report." *J Pediatr Surg* 43(5): E27-9.

10. Anhang

Elternfragebogen

Alle Fragen beziehen sich auf die Schwangerschaft mit Ihrem erkrankten Kind und die Geburt dieses Kindes. Wenn Fragen für Sie nicht zutreffen, bitten wir Sie, diese kurz zu streichen und zur nächsten Frage weiterzugehen.

- 1) Geburtsjahr des erkrankten Kindes:
Geburtsjahr der Mutter:
Geburtsjahr des Vaters:

- 2) Leidet einer der Eltern an einer chronischen Erkrankung? Gemeint sind Erkrankungen, die eine dauerhafte (mehr als 6 Monate) Überwachung oder Therapie erfordern?

- nein
 ja Mutter: welche seit wann
 Vater: welcheseit wann
- weiß nicht

- 3) Hatte einer der Eltern des Kindes selbst zu früherem Zeitpunkt eine Krebserkrankung?

- nein
 ja Mutter: welche seit wann
 Vater: welcheseit wann
- weiß nicht

Wenn ja, welche Krebstherapie wurde durchgeführt?

- Chemotherapie Mutter Vater
 Radiotherapie Mutter Vater

Wenn Radiotherapie, welcher Körperteil wurde bestrahlt?

- Mutter:

- Vater:
- andere Therapien?
- Mutter: welche.....
- Vater: welche
- 4) Hatten Sie Schwierigkeiten schwanger zu werden, bevor die Schwangerschaft mit Ihrem Kind eingetreten ist?
- nein
- ja
- 5) Wenn ja: wie viele Jahre hatten Sie unerfüllten Kinderwunsch?
- 1-5 Jahre
- länger als 5 Jahre
- 6) Heute weiß man, dass die Ursachen einer Kinderlosigkeit sowohl bei der Frau als auch beim Mann liegen können. Können Sie angeben, ob die Gründe der Kinderlosigkeit bekannt sind und für wen sie zutreffen?
- Mutter Ursache:
- Vater Ursache:
- 7) Ist bei Ihnen als Vater zur Behandlung der Unfruchtbarkeit eine Hormonbehandlung durchgeführt worden?
- nein
- ja
- weiß nicht
- 8) Ist bei Ihnen als Mutter eine Hormonbehandlung zur Einleitung der Schwangerschaft durchgeführt worden? Dabei ist nicht die vorherige Einnahme der Anti-Baby-Pille gemeint.
- nein
- ja
- weiß nicht

9) Wenn ja, wie oft wurde diese Behandlung (Behandlungszyklus) wiederholt, bis es zur Schwangerschaft kam?

- 1-5 Mal
- über 5 Mal
- weiß nicht

10) Wissen Sie, mit welchen Medikamenten die Hormonstimulation durchgeführt wurde?

- Gonadotropinen: Stimulation der Anreifung der Eizellen
- FSH: Follikelstimulierendes Hormon: bewirkt im Eierstock das Follikelwachstum
- LH: Luteinisierendes Hormon: bewirkt im Eierstock den Eisprung, die Gelbkörperbildung und damit die Progesteronbildung
- Progesteron: Gelbkörperhormon: bereitet die Gebärmutterschleimhaut auf die Einnistung des Embryos vor
- HCG: Humanes Choriongonadotropin
- Ich weiß nicht genau, welche Medikamente ich zur Hormonbehandlung eingenommen habe.

11) Gab es nach der Hormonbehandlung Schwangerschaft(en), die mit einem Abort oder einer Fehlgeburt endeten?

- nein
- ja wie oft:

12) War die Hormonbehandlung im Rahmen einer Behandlung zur künstlichen Befruchtung?

- nein
- ja

Wenn ja, bitte beantworten Sie uns auch die Fragen ab Nr. 21!

13) Gab es in der Schwangerschaft Komplikationen?

- nein
- ja

Es bestand eine:

18) Gab es Auffälligkeiten bei den ersten Untersuchungen?

U1: Erstuntersuchung, unmittelbar nach Geburt?

- ja
- nein
- weiß nicht

U2: Untersuchung am 3. – 10. Lebenstag?

- ja
- nein
- weiß nicht

19) Wie viele Kinder haben Sie insgesamt?

Bitte tragen Sie Geschwister und Halbgeschwister Ihres erkrankten Kindes in die folgende Tabelle ein und kreuzen Sie bitte das Zutreffende an. Bitte beginnen Sie mit dem ältesten Kind.

Geburtsjahr	Vollgeschwister des Patienten		Halbgeschwister des Patienten		gemeinsames Elternteil		geboren nach künstlicher Befruchtung	
	nein	ja	nein	ja	Vater	Mutter	nein	ja

20) Sind bei den Geschwistern Ihres erkrankten Kindes chronische Erkrankungen oder Krebserkrankungen aufgetreten?

- nein
- ja

bei: (bitte Geburtsjahr und Vorname angeben)

welche:

Die folgenden Fragen beziehen sich nur auf Kinder, die über künstliche Befruchtung gezeugt wurden.

Es gibt verschieden Verfahren der künstlichen Befruchtung, die kurz im folgenden beschrieben werden:

IVF: In Vitro Fertilisation (Befruchtung der Eizelle außerhalb des Körpers der Frau)

IVF mit Kryokonservierung der Eizelle (Die Eizelle wurde vor der Befruchtung tiefgefroren konserviert)

IVF mit Kryokonservierung der Spermien (Die Spermien waren vorher tiefgefroren)

IVF mit Kryokonservierung der bereits befruchteten Eizelle

ICSI: Intracytoplasmatische Spermieninjektion (Die Spermien werden direkt in die Eizelle gebracht)

21) Die Schwangerschaft Ihres Kindes ist durch eine künstliche Befruchtung entstanden. Welche Verfahren wurden angewandt? Meist werden heute die verschiedenen Verfahren kombiniert, da ganz häufig mehr als eine befruchtete Eizelle bzw. Embryonen in die Gebärmutter zurückgesetzt wird. Wissen Sie ob und welche unterschiedlichen Verfahren für die Befruchtung angewendet wurden?

- weiß nicht
- es wurde nur ein Verfahren angewandt
- ja, es wurden unterschiedliche Verfahren angewandt

22) Wenn ja, welche Kombination von Verfahren wurde im Behandlungszyklus genutzt, die zur Schwangerschaft Ihres erkrankten Kindes führte? Sie können, wenn zutreffend, mehrere dieser Verfahren ankreuzen, da sie kombinierbar sind:

- IVF
- Kryo-Eizelle
- Kryo-Spermium
- Kryo-befruchtete Eizelle
- ICSI

23) Wie viele befruchtete Eizellen wurden für die Schwangerschaft in die Gebärmutter gebracht?

- 1
- 2
- 3
- weiß nicht

24) Wie wurden die Spermien gewonnen?

- durch ein Ejakulat
- durch eine Punktion des Hodens
- weiß nicht

25) Sind bei Ihrem Kind noch weitere Erkrankungen/Auffälligkeiten bekannt?

- nein
- ja

welche?

seit wann?

26) Hat oder hatte Ihr Kind jemals ein Blutschwämmchen (Hämangiom)?

- nein
- ja

wie viele?

wo?

wann?

Therapie?

Wenn Sie uns weitere Mitteilungen machen möchten, finden Sie hier noch Platz dafür.

Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihre Mühe und für den Zeitaufwand recht herzlich!

11. Danksagung

Für die freundliche Bereitstellung des interessanten Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Borkhardt recht herzlich.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Schönberger, der mich während der gesamten Erstellung der Dissertation intensiv betreut hat und mir die Geduld entgegen gebracht hat, jegliche meiner Fragen zu klären.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. Graubner aus dem Klinikum der Universität München, Privatdozent Dr. Wössmann aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg und Prof. Dr. Schneider aus dem Klinikum Dortmund Mitte für Überlassung der Daten der Patienten ihrer Kliniken und die ausführliche Hilfe, meine Fragen zu beantworten.

Weiterhin danke ich Frau Groth, dass sie mir vor allem am Anfang meiner Aktenarbeit immer einen Platz in ihrem Büro zur Verfügung gestellt hat und mir bei Fragen bezüglich der einzelnen Therapieoptimierungsstudien stets Rat gab.

Ebenso danke ich den Schwestern der Station KA04, die mir immer halfen, die erforderlichen Akten herauszusuchen und mir die nötigen Fragen über die kleinen Patienten stets freundlich beantworteten.

Mein größter Dank gilt aber meinen Eltern, die es mir überhaupt erst ermöglicht haben, diese Arbeit zu schreiben, indem sie mir nicht nur während der Dissertation, sondern während meines gesamten Lebens mit wertvollen Ratschlägen geholfen haben. Vor allem aber standen sie mir immer mit viel Liebe und Zuneigung beiseite und versuchten stets, mir alle meine Wünsche zu erfüllen. Durch sie und meine Schwester Agi bin ich zu einem rundum glücklichen Menschen geworden. Ich bin sehr dankbar, in einer so aufopfernden und liebevollen Familie aufgewachsen zu sein.

Außerdem danke ich meinem lieben Peter sowie meinem gesamten Freundeskreis, die mich in Bezug auf die Dissertation immer wieder motiviert haben und immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatten, aber auch dafür, dass sie mir mein Leben allgemein sehr verschönern.