

Aus der
Abteilung Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Prospektive Untersuchung der körperlichen Fitness von
Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mit Hilfe
einer assistierten Befruchtung gezeugt wurden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Marie Kramer

aus
Bonn

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Nikolaus Haas
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Nina Rogenhofer
Drittes Gutachten: Priv.Doz. Dr. Robert Ochsenkühn

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2026

I. Inhaltsverzeichnis

I. <i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
II. <i>Widmung</i>	6
III. <i>Zusammenfassung</i>	7
IV. <i>Abstract</i>	8
V. <i>Abbildungsverzeichnis</i>	9
VI. <i>Tabellenverzeichnis:</i>	10
VII. <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	11
1. <i>Einleitung</i>	13
1.1. Prävalenz und Gründe der Infertilität	13
1.2. Reproduktionsmedizinische Technik zur Behandlung der Infertilität.....	13
1.2.1. Insemination.....	14
1.2.2. In-Vitro-Fertilisation	14
1.2.3. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	15
1.2.4. Intratubarer Gametentransfer	16
1.3. Morbidität mithilfe künstlicher Befruchtung gezeugter Kinder	17
1.3.1. Schwangerschaft und Geburt	17
1.3.2. Lungenfunktion	18
1.3.3. Angeborene Fehlbildungen	18
1.3.4. Morbidität des Herzkreislaufsystems	19
1.4. Körperliche Fitness als Marker des kardiovaskulären Risikos	21
1.4.1. Ernährungsverhalten	21
1.4.2. Bewegungsverhalten	21
1.4.3. Muskelkraft	22
1.4.4. Kardiorespiratorische Fitness	22
1.5. Fragestellung.....	22
2. <i>Material und Methoden</i>	24
2.1. Ethik Votum	24
2.2. Studiendesign	24
2.3. Schwangerschaft und Geburt	24
2.4. Erfassung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens.....	24
2.4.1. Erfassung des Ernährungsverhaltens.....	25
2.4.2. Erfassung des Bewegungsverhaltens	27
2.5. Messung anthropometrischer Daten	28

I Inhaltsverzeichnis 4

2.5.1. Hautfaltenmessung (Calipometrie)	28
2.6. Elektrokardiogramm	30
2.7. Evaluation der körperlichen Fitness.....	30
2.7.1. Evaluation der Muskelkraft	30
2.8. Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness	31
2.8.1. Sechs-Minuten-Gehtest.....	31
2.8.2. Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run	32
2.9. Statistische Auswertung.....	35
3. Ergebnisse	36
3.1. Ethik Votum	36
3.2. Studiendesign	36
3.3. Patientencharakteristik	37
3.4. Ernährungs- und Bewegungsverhalten	39
3.4.1. Ernährungsverhalten	39
3.4.2. Bewegungsverhalten	40
3.5. Messung anthropometrischer Daten	41
3.6. Elektrokardiogramm	42
3.7. Evaluation der körperlichen Fitness.....	43
3.7.1. Muskelkraft	43
3.8. Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness	44
3.8.1. Sechs-Minuten-Gehtest.....	44
3.8.2. Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run	45
3.9. Maximale Sauerstoffaufnahme	47
3.10. Subgruppenanalyse.....	48
3.10.1. Körperfettanteil.....	48
3.10.2. Handdynamometrie	49
3.10.3. Sechs-Minuten-Gehtest.....	49
3.10.4. PACER Test.....	50
3.10.5. Belastungstest mit Ausschluss Frühgeborener.....	51
3.10.6. Maximale Sauerstoffaufnahme	52
3.11. Korrelationen	52
3.11.1. Fragebögen.....	52
3.11.2. Muskuläre und kardiorespiratorische Fitness	53
3.11.3. Einfluss des Alters auf $VO_{2\text{ max}}$ in ART und Kontrollgruppe	53
4. Diskussion	55
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	55

4.2. Pathophysiologische Überlegungen für verminderte kardiorespiratorische Fitness	
55	
4.2.1. Parenterale Risikofaktoren, Schwangerschaft und Geburt	56
4.2.2. Anthropometrische Daten.....	56
4.2.3. Ernährungs- und Bewegungsverhalten	57
4.2.4. Muskelkraft und kardiorespiratorische Fitness.....	57
4.2.5. Weitere Gründe für verminderte kardiorespiratorische Fitness erwachsener ART Probanden.....	58
4.3. Limitationen.....	61
4.3.1. Limitationen Studentenkollektiv	61
4.3.2. Limitationen der Methodik.....	61
4.4. Klinischer Ausblick und präventive Überlegungen	62
Literaturverzeichnis	64
Anhang	68
Danksagung	69
Affidavit	70
Publikationsliste	72

II. Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mich während meines gesamten Weges unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

III. Zusammenfassung

Weltweit sind über 10 % der Männer und Frauen unfruchtbar. Immer mehr Paare mit unerfülltem Kinderwunsch suchen neben den medikamentösen oder operativen Behandlungsalternativen beider Geschlechter die Möglichkeit einer assistierten Befruchtung. Jährlich werden inzwischen mehr als 200 000 Kinder in Europa mithilfe einer künstlichen Befruchtung gezeugt. Damit ist die assistierte Reproduktionstechnik ein aktuelles und an Relevanz zunehmendes Thema.

Wie Studien bereits aufzeigen konnten geht die künstliche Befruchtung mit einer Vielzahl an Risiken einher, wie das vermehrte Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen, Frühgeburen oder Fehlbildungen. Kinder, die mithilfe einer assistierten Befruchtung (Assisted Reproductive Technology, ART) gezeugt wurden, weisen zudem ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Dies äußert sich beispielsweise durch eine erhöhte Prävalenz an arterieller Hypertonie oder einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit steht auch in der gesunden Population im engen Zusammenhang mit der kardiorespiratorischen Fitness. Daher ist das Ziel dieser Studie eine erstmalige Analyse der kardiorespiratorischen Fitness von ART Kindern und jungen Erwachsenen.

Die Studienkohorte umfasst 67 ART Kinder und 86 Kontrollkinder im Alter von vier bis 26 Jahren. Zunächst wurde anhand eines Fragebogens der Ernährungs- und Bewegungszustand der Studienteilnehmer erfasst. Danach wurden anthropometrische Daten erfasst und ein Belastungstest durchgeführt. Dieser bestand aus der Erfassung der Muskelkraft mithilfe eines Handdynamometers, sowie der Erfassung der kardiorespiratorischen Fitness mithilfe des Sechs-Minuten-Gehtests und des Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER Tests). Danach wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\ max}$) der Teilnehmer berechnet, wobei dieser Wert repräsentativ für die kardiovaskuläre Fitness steht.

Die Ergebnisse zeigen bei gleichartigem Ernährungs- und Bewegungsverhalten der gesamten Studienkohorte eine signifikant verminderte kardiovaskuläre Fitness in der ART Gruppe der erwachsenen Studienteilnehmer. Die minderjährigen Studienteilnehmer zeigten diesen Unterschied noch nicht, allerdings wurde in Korrelationsanalysen eine signifikante Tendenz zur Abnahme des $VO_{2\ max}$ Wertes mit Zunahme des Alters festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass ART Kinder im Laufe der Jahre eine verminderte kardiorespiratorische Fitness und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko entwickeln könnten. Um diesen Prozess hinauszuzögern oder bestmöglich sogar zu verhindern, könnten präventive Maßnahmen hilfreich sein. Ein gesunder Lebensstil mit ausreichend körperlicher Bewegung wird daher speziell für ART Kinder empfohlen. Zusätzlich könnte die Erfassung eines Risikoprofils hilfreich sein, um frühzeitig präventiv behandeln zu können. Regelmäßige körperliche Untersuchungen sollten angestrebt werden um Frühformen rechtzeitig zu erkennen und kardiorespiratorische Fitnesstests sollten frühzeitig durchgeführt werden, da die kardiorespiratorische Fitness eine valide Korrelation mit dem Langzeitüberleben darstellt.

IV. Abstract

Worldwide over 10% of men and women are infertile. An increasing number of couples with unfulfilled desire for children are seeking the option of assisted reproduction alongside the pharmaceutical or surgical treatments available to both genders. Currently, in Europe more than 200,000 children are conceived through artificial fertilization each year. Therefore, assisted reproductive technology (ART) is a current and increasingly relevant topic.

As studies have already shown, ART is associated with a variety of risks, such as an increased incidence of pregnancy complications, premature births, and congenital defects. Children conceived through ART also exhibit a higher cardiovascular risk. Studies have shown an increased prevalence of arterial hypertension or increased vascular stiffness. Increased vascular stiffness is closely related to a lack of cardiorespiratory fitness in the healthy population. Therefore, the aim of this study was to perform a first time analysis of the cardiorespiratory fitness of ART children and young adults.

The study cohort contains 67 ART children and 86 control children aged four to 26 years. Initially, the nutritional and exercise status of the study participants was assessed, using a questionnaire. Anthropometric data were then collected, and an exercise test was performed. The exercise test consisted of assessing muscle strength using a hand dynamometer, as well as measuring cardiorespiratory fitness using the six minute walk test and the Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER). The maximum oxygen uptake ($\text{VO}_{2 \text{ max}}$) of the participants was then calculated, which is representative of their cardiovascular fitness.

The results show that - besides a similar nutritional and exercise behavior of the entire study cohort there is a significantly reduced cardiovascular fitness in the ART group of adult study participants. The minor study participants did not show this difference yet, but correlation analyses showed a significant tendency towards a decrease in $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ value with increasing age.

In summary, it can be said that ART children did develop reduced cardiorespiratory fitness and thus an increased cardiovascular risk over the years. Preventive measures could be helpful in delaying or even preventing this process. A healthy lifestyle with sufficient physical activity is recommended especially for ART children. Additionally, the assessment of a risk profile could be helpful to treat preventively at an early stage. Regular physical examinations should aim to detect early forms in a timely manner, and cardiorespiratory fitness tests should be carried out early, since cardiorespiratory fitness represents a valid correlation with long-term survival.

V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Insemination. Einführung des spermiengefüllten Katheters durch die Vagina in den Gebärmutterhals. Selbstständiges Wandern der Spermien zur Eizelle mit anschließender Befruchtung. Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	14
<i>Abbildung 2: In-Vitro-Fertilisation (IVF). Entnahme befruchtungsfähiger Eizellen aus dem Eierstock. Natürliche Verschmelzung der Eizelle mit der Samenzelle im Labor. Anschließende Einführung des entstandenen Embryos in die Gebärmutter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	15
<i>Abbildung 3: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Entnahme einer Eizelle aus dem Eierstock. Iatrogene Injektion einer Samenzelle in diese Eizelle mit anschließender Einführung des entstandenen Embryos in die Gebärmutter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	16
<i>Abbildung 4: Intratubarer Gametentransfer (GIFT). Entnahme einer Eizelle und Spermien mit anschließender Injektion in die Gebärmutter. Ziel der natürlichen Verschmelzung im Eileiter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	17
<i>Abbildung 5: 3-Faltenmethode nach Jackson und Pollock, Erwachsenen und weiblich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	29
<i>Abbildung 6: 3-Faltenmethode nach Jackson und Pollock, Erwachsenen und männlich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	29
<i>Abbildung 7: 2-Faltenmethode nach Slaughter et al., Kinder, weiblich und männlich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.</i>	29
<i>Abbildung 8: Caliper zur Hautfaltenmessung (links), Bestimmung der Hautfalte nach der 3-Falten-Methode an der rechten Brust. Quelle: Marie Kramer.</i>	30
<i>Abbildung 9: Handdynamometer (oben links), Handdynamometer mit Krafteinwirkung (oben rechts), Handdynamometer in Ausgangsposition und lockerer Hand (unten links und rechts). Quelle: Marie Kramer.</i>	31
<i>Abbildung 10: Sechs-Minuten-Gehtest. Quelle: Marie Kramer.</i>	32
<i>Abbildung 11: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER). Quelle: Marie Kramer.</i>	33
<i>Abbildung 12: Rekrutierung des Studienkollektivs der ART Gruppe. ART, Assisted Reproductive Technology.</i>	36
<i>Abbildung 13: Gewichtsklassifikation in ART und Kontrollgruppe. ART, Assisted Reproductive Technology; BMI, Body-Mass-Index.</i>	39
<i>Abbildung 14: Relativer Körperfettanteil (%) in ART und Kontrollgruppe **p<0,01. ART, Assisted Reproductive Technology.</i>	42
<i>Abbildung 15: Sechs-Minuten-Gehtest Gehstrecke, Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe **p<0,01. ART, Assisted Reproductive Technology.</i>	45
<i>Abbildung 16: PACER Test Gesamtstunden ***p<0,001. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.</i>	47
<i>Abbildung 17: Einteilung der VO₂max Werte der Teilnehmer ab 10 Jahren der ART und Kontrollgruppe in festgelegte Kategorien nach dem Departement of California. ART, Assisted Reproductive Technology.</i>	48
<i>Abbildung 18: PACER Test einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe ***p<0,001. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.</i>	51
<i>Abbildung 19: Korrelation VO₂max mit dem Alter in ART und Kontrollgruppe. ART, Assisted Reproductive Technology.</i>	53

VI. Tabellenverzeichnis:

<i>Tabelle 1: 14-Item-Mediterranean Assessment Tool, [33]</i>	25
<i>Tabelle 2: Mediterranean Diet Quality Index for Children and Teenagers (KIDMED), [34]</i>	26
<i>Tabelle 3: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER) VO₂ max Standards nach Leitlinien des California Department of Education, weibliches Geschlecht.</i>	34
<i>Tabelle 4: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER) VO₂ max Standards nach Leitlinien des California Department of Education, männliches Geschlecht.</i>	35
<i>Tabelle 5: Patientencharakteristika in ART und Kontrollgruppe. BMI, Body-Mass-Index. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck.</i>	38
<i>Tabelle 6: Bewegungsverhalten erwachsener Studienteilnehmer in ART und Kontrollgruppe. MET-Minuten, Metabolisches Äquivalent. 1 MET entspricht 1 kcal/kg/h. WHO, World Health Organization.</i>	40
<i>Tabelle 7: Bewegungsverhalten kindlicher und jugendlicher Studienteilnehmer in ART und Kontrollgruppe. WHO, World Health Organisation.</i>	41
<i>Tabelle 8: Anthropometrische Charakteristika in ART und Kontrollgruppe</i>	41
<i>Tabelle 9: Elektrokardiographische Charakteristika in ART und Kontrollgruppe</i>	43
<i>Tabelle 10: Sechs-Minuten-Gehtest Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. SpO₂, Sauerstoffsättigung.</i>	44
<i>Tabelle 11: PACER Test Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.</i>	46
<i>Tabelle 12: VO₂ max Wert und Standards in ART und Kontrollgruppe.</i>	47
<i>Tabelle 13: Körperfettanteil einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.</i>	48
<i>Tabelle 14: Sechs-Minuten-Gehtest einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.</i>	49
<i>Tabelle 15: PACER Test, Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.</i>	50
<i>Tabelle 16: Belastungstest-Ergebnisse und VO₂ max Werte mit Ausschluss Frühgeborener in ART und Kontrollgruppe. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.</i>	51
<i>Tabelle 17: VO₂ max Wert einer Subgruppenanalyse mit Kindern und Erwachsenen in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.</i>	52

VII. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ART	Assisted Reproductive Technology
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bpm	Beats per Minute (Schläge pro Minute)
DBP	Diastolic Blood Pressure (Diastolischer Blutdruck)
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii/ et aliae (und andere)
GIFT	Gamete Intrafallopian Transfer (Intratubarer Gametentransfer)
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In Vitro Fertilisation
KIDMED	Mediterranean Diet Quality Index for children and teenagers
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	männlich
MEDAS	14-Item-Mediterranean Assessment Tool
MET	Metabolic Equivalent of Task
P.	Perzentile
PACER	Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run
PAN	Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen
PID	Präimplantationsdiagnostik
SBP	Systolic Blood Pressure (Systolischer Blutdruck)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
w	weiblich
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Prävalenz und Gründe der Infertilität

Weltweit liegt bei 10 % der Frauen eine Infertilität vor, womit die World Health Organization (WHO) dies als neue „Social Disease“ definiert. [1] Laut WHO wird Unfruchtbarkeit als eine Krankheit definiert, die durch das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach ≥ 12 Monaten regelmäßigen und ungeschützten Geschlechtsverkehr gekennzeichnet ist. [2] Schätzungen zufolge leben weltweit 48 Millionen Paare mit Unfruchtbarkeit. [3]

Beim weiblichen Geschlecht kann Unfruchtbarkeit durch Anomalien im Bereich der Gebärmutter, der Eierstöcke oder der Eileiter verursacht werden. [2] Außerdem spielen Ovulationsstörungen eine große Rolle. Ein Ausbleiben des Eisprungs oder eine zu geringe Menge ausgeschütteter Hormone können zur Verhinderung der Schwangerschaft führen. [2]

12 % aller Männer sind unfruchtbar und tragen damit zur Kinderlosigkeit bei Paaren bei. [4] Beim Mann wird Unfruchtbarkeit, wie auch bei der Frau, durch Anomalien der Geschlechtsorgane, sowie durch Probleme beim Samenerguss, durch eine zu geringe Menge an Spermien oder eine unzureichende Motilität der Spermien verursacht. [2]

Immer mehr Paare mit unerfülltem Kinderwunsch suchen neben den medikamentösen oder operativen Behandlungsalternativen beider Geschlechter die Möglichkeit einer assistierten Befruchtung auf. Laut In Vitro Fertilisation (IVF) – Register vom Jahr 2019 zählt man europaweit über 200.000 Kinder die pro Jahr mit Hilfe einer assistierten künstlichen Befruchtung (Assisted Reproductive Therapie, ART) gezeugt wurden. [5] Insgesamt werden in Europa über 900.000 IVF - Zyklen pro Jahr durchgeführt. [5]

In Deutschland wurden für das Jahr 2019 insgesamt 110.786 Behandlungszyklen im IVF-Register dokumentiert, dabei ist Deutschland in Europa nach Russland und Spanien das Land mit den meisten Eingriffen. [5]

Das Jahrbuch 2021 des IVF-Registers zeigt die steigende Tendenz der durchgeföhrten Eingriffe. [6] Im Jahr 2020 wurden bereits 111.752 Behandlungszyklen dokumentiert. Ebenfalls ersichtlich ist das steigende maternale Alter, welches im Jahr 2020 durchschnittlich bei 35,6 Jahren lag. [6] Zusätzlich wird von einem zunehmenden Anteil über 40 jähriger Mütter berichtet. [6]

1.2. Reproduktionsmedizinische Technik zur Behandlung der Infertilität

Für eine assistierte Befruchtung existieren verschiedene Herangehensweisen. Im Folgenden sollen die Techniken Insemination, In-Vitro-Fertilisation (IVF), intrazytoplasmatische Spermieninjektion oder Mikroinsemination (ICSI) und intratubarer Gametentransfer (GIFT) kurz näher betrachtet werden. [7]

1.2.1. Insemination

Eine Möglichkeit einer künstlichen Befruchtung ist die Insemination. Hauptsächliches Einsatzgebiet ist diese Reproduktionstechnik bei einer verringerten Spermienqualität des Mannes. Der Zeitpunkt des Eisprungs sollte genau ermittelt werden. Am errechneten Tag wird ein Katheter über die Vagina in den Gebärmutterhals geführt. Der Katheter ist mit einer mit Spermien gefüllten Spritze verbunden. Nach Injizieren der Samenzellen in den Gebärmutterhals (intrazervikal), in die Gebärmutter (intrauterin) oder in den Eileiter (intratubar) wandern diese eigenständig zur Eizelle mit anschließender natürlicher Verschmelzung der Samenzelle mit der Eizelle.

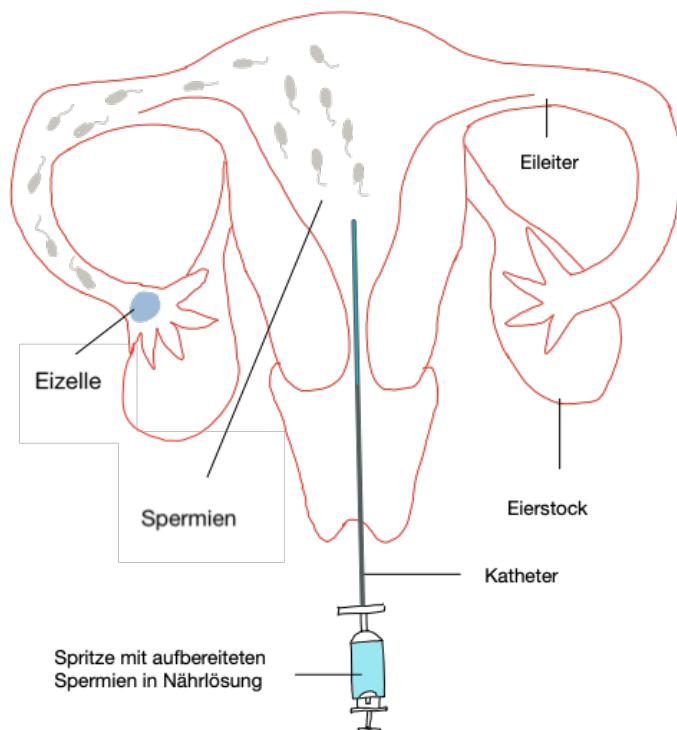


Abbildung 1: Insemination. Einführung des spermiengefüllten Katheters durch die Vagina in den Gebärmutterhals. Selbstständiges Wandern der Spermien zur Eizelle mit anschließender Befruchtung. Grafik erstellt durch Marie Kramer.

Wenn die künstliche Befruchtung innerhalb des Körpers nicht funktioniert, gibt es alternative Reproduktionstechniken, die außerhalb des Körpers vorgenommen werden können.

1.2.2. In-Vitro-Fertilisation

Anwendungsgebiet der In-Vitro-Fertilisation ist das Vorliegen hormoneller Störungen der Frau oder von Funktionsstörungen der Eileiter. Bei dieser Art der assistierten Befruchtung ist eine hormonelle Stimulation der Frau üblich, welche zu einer vermehrten Produktion von Eizellen führen kann. Der Frau werden befruchtungsfähige Eizellen (In Deutschland sind bis zu drei Eizellen auf einmal erlaubt) aus dem Eierstock entnommen und dem Mann Spermien aus dem Ejakulat. Das Ziel dieser Behandlung ist nun die natürliche Verschmelzung der Eizelle mit der Samenzelle in einer speziellen Nährlösung im Labor. Wenn der Vorgang erfolgreich ist, kommt die befruchtete

Eizelle, jetzt Embryo genannt, in einen Brutschrank in welchem der Entwicklungsprozess fortgeschreitet. Zwischen dem zweiten und sechsten Tag nach Entnahme der Eizelle werden bis zu drei der entwickelten Embryonen wiederum der Gebärmutter übertragen. Dies geschieht mithilfe eines Katheters über die Vagina der Frau. [7]

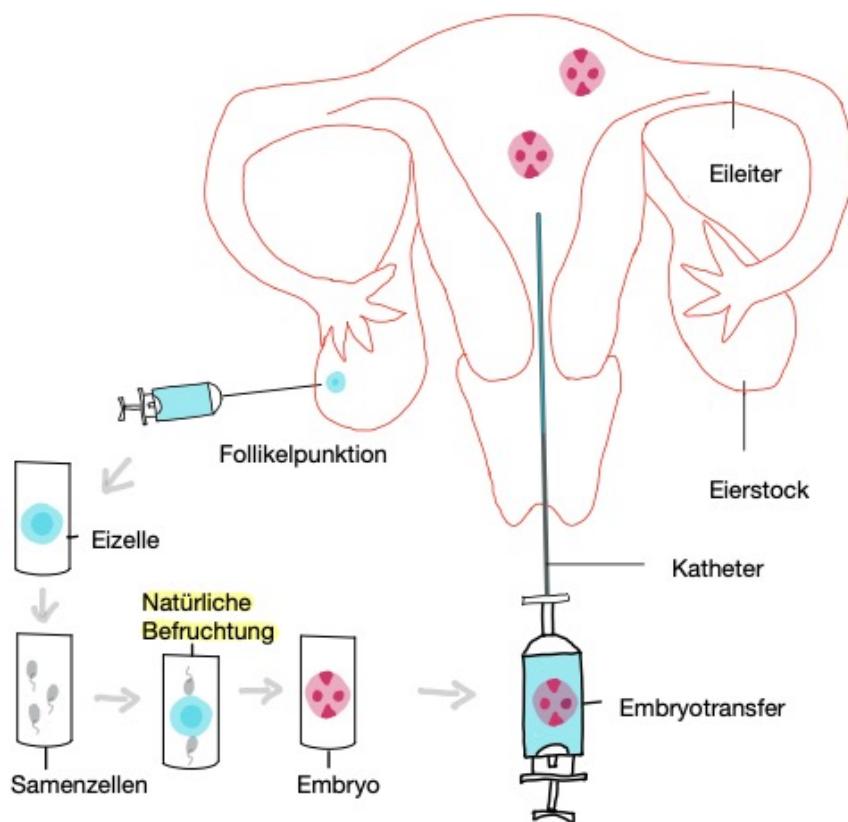


Abbildung 2: In-Vitro-Fertilisation (IVF). Entnahme befruchtungsfähiger Eizellen aus dem Eierstock. Natürliche Verschmelzung der Eizelle mit der Samenzelle im Labor. Anschließende Einführung des entstandenen Embryos in die Gebärmutter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.

1.2.3. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Eine weitere Möglichkeit der künstlichen Befruchtung ist die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Hierbei wird ein einzelnes Spermium aus dem Ejakulat oder operativ aus den Hoden bzw. Nebenhoden gewonnen. Mithilfe einer feinen hohlen Glasnadel wird dieses aufgesogen und unter dem Mikroskop in eine zuvor entnommene Eizelle injiziert. Dabei kann der sonst natürliche Vorgang des Eindringens von Samenzelle in Eizelle iatrogen herbeigeführt werden. Auch hier wird der Embryo nachfolgend wieder in die Gebärmutter eingesetzt. Anwendungsgebiet dieser Reproduktionsmethode ist das Vorliegen von Störungen der Spermienbildung bzw. der Spermienfunktion. [7]

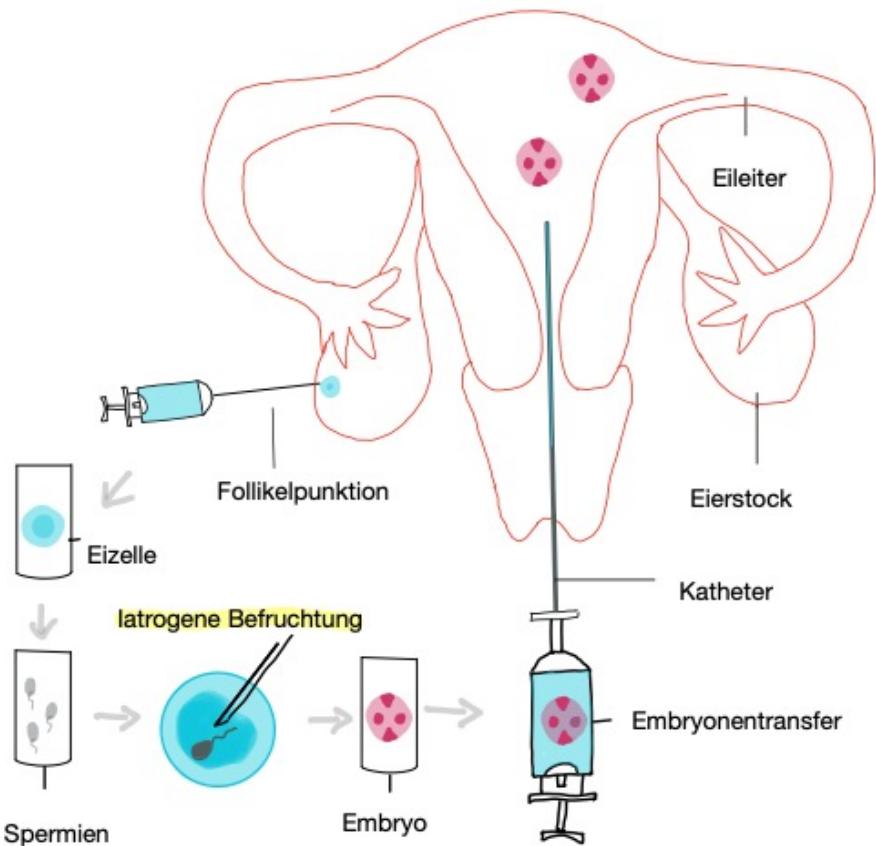


Abbildung 3: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Entnahme einer Eizelle aus dem Eierstock. latogene Injektion einer Samenzelle in diese Eizelle mit anschließender Einführung des entstandenen Embryos in die Gebärmutter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.

1.2.4. Intratubarer Gametentransfer

Eine Mischform aus Insemination und IVF ist der intratubare Gametentransfer (Gamete Intrafallopian Transfer, GIFT). Hierbei werden sowohl Samenzellen als auch befruchtungsfähige Eizellen mithilfe eines Katheters in den Eileiter der Frau injiziert, wobei die eigentliche Befruchtung im Eileiter stattfinden soll.

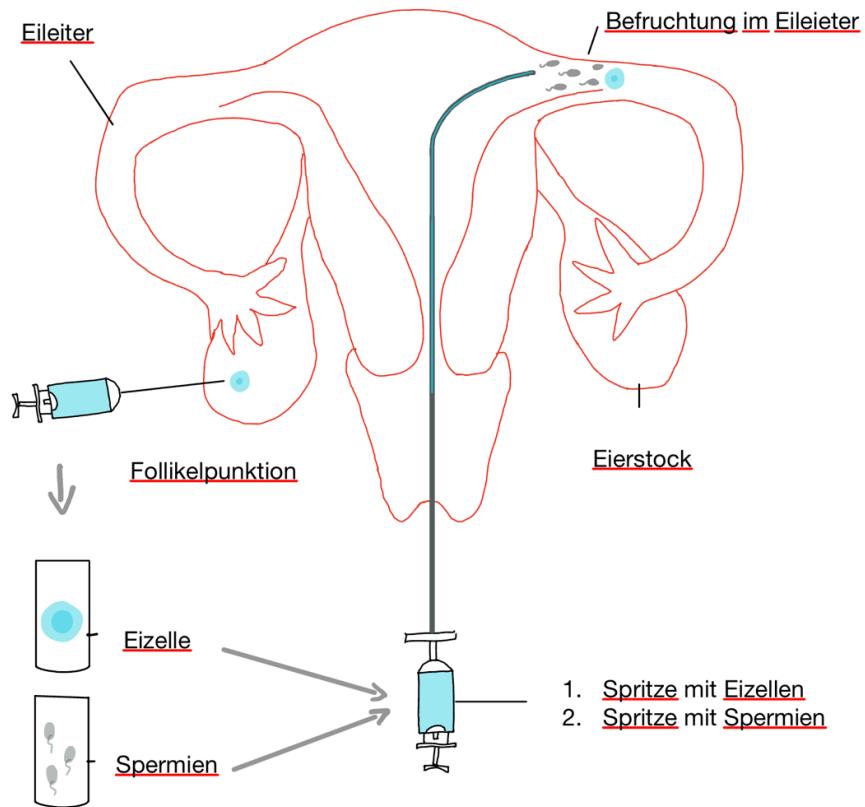


Abbildung 4: Intratubarer Gametentransfer (GIFT). Entnahme einer Eizelle und Spermien mit anschließender Injektion in die Gebärmutter. Ziel der natürlichen Verschmelzung im Eileiter. Grafik erstellt durch Marie Kramer.

1.3. Morbidität mithilfe künstlicher Befruchtung gezeugter Kinder

Weltweit wurden mittlerweile mehr als 8 Millionen künstlich gezeugte Kinder geboren. [8] In der Literatur konnte jedoch eine erhöhte Morbidität mithilfe von ART gezeugter Kindern und Jugendlicher aufgezeigt werden. Dies umfasst die Bereiche: Schwangerschaft und Geburt, Lungenfunktion, Angeborene Fehlbildungen und Morbidität des Herzkreislaufsystems.

1.3.1. Schwangerschaft und Geburt

Bei Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung wird das vermehrte Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen wie Wachstumsretardierung, Totgeburt oder hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen beschrieben. [9] Pandey et al. konnten in Bezug auf Hypertension, Präekampsie und Eklampsie eine absolute Zunahme von 2% bei ART Schwangerschaften feststellen. [9] Die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft nach künstlicher Befruchtung liegt im Jahre 2019 laut IVF-Register bei 18,3 %. [5] Im Vergleich dazu lag die Zwillingsrate bei natürlich gezeugten Kindern im Jahr 2018 in Deutschland bei 1,79 %. [10] Dieser erhebliche Unterschied kann auf zwei Hauptgründe zurückgeführt werden. Zum einen werden beim Embryonentransfer zumeist zwei oder drei Embryonen in die Gebärmutter eingesetzt, und zum anderen

ist eine Stimulation des Eisprungs vor einer künstlichen Befruchtung üblich, welche zum Heranreifen mehrerer Eizellen führt. Die mittels ART gezeugten Zwillinge werden durchschnittlich eine Woche früher geboren als spontan gezeugte Zwillinge. [11]

Das Risiko einer Frühgeburt beziehungsweise einem zu geringen Geburtsgewicht wird bei ART Kindern häufiger angetroffen. [8] In einem Datenkollektiv bestehend aus über 70 000 ART Kindern, geboren in den USA, waren 26,1% Frühgeburten. [12] Im Vergleich dazu betrug die Frühgeburtenrate bei Einschluss aller Kinder, geboren im gleichen Zeitraum ebenfalls in den USA, lediglich 10%. 18,3% der ART Säuglinge hatten ein Geburtsgewicht von < 2500 g, wobei in der Gesamtpopulation bei lediglich 8,3% der Kinder ein zu geringes Geburtsgewicht festgestellt werden konnte. [12] Demzufolge treten auch die gefürchteten Komplikationen einer Frühgeburt wie Hirnblutungen, Zerebralparesen und Atemstörungen (Siehe 1.3.2.) bei ART Kindern vermehrt auf.

1.3.2. Lungenfunktion

In einer Kohorte von über 60 000 ART Kindern aus England konnte eine signifikant höhere Anzahl an Krankenhausaufenthalten aufgrund einer respiratorischen Erkrankung beschrieben werden. [13] Die respiratorischen Erkrankungen dieser ART Kinder können einen engen Zusammenhang mit den in 1.3.1. beschriebenen Vorkommnissen während oder nach der Geburt haben. Kinder, die ein sehr geringes Geburtsgewicht aufweisen oder zu früh geboren werden, weisen in der späteren Kindheit eine hohe Prävalenz an Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) auf. Häufig entwickelt sich diese chronische Lungenerkrankung bei Säuglingen, die aufgrund einer nicht vollständig ausgereiften Lunge in ihren ersten Lebenswochen bis Lebensmonaten auf eine künstliche Beatmung angewiesen sind. Im späteren Leben können Atemwegsstörungen wie Asthma oder andere Krankheiten des Respirationstraktes vermehrt auftreten. [14]

1.3.3. Angeborene Fehlbildungen

Das Risiko einer angeborenen Fehlbildung ist bei Kindern, die mithilfe einer künstlichen Befruchtung gezeugt wurden erhöht. [9], [15] Hansen et al. untersuchten die Prävalenz von Fehlbildungen bei 301 Kindern die mithilfe von ICSI gezeugt wurden und 837 Kindern, die mithilfe von IVF gezeugt wurden. Bei 8,6 % der ICSI Gruppe und 9,0 % der IVF Gruppe konnte eine Fehlbildung festgestellt werden. Im Vergleich dazu wurden 4000 Kindern untersucht, die auf natürliche Weise gezeugt wurden. Hierbei zeigte sich eine Prävalenz an angeborenen Fehlbildungen von 4,2 %. [16]

Die Fehlbildungen können in unterschiedlichen Bereichen auftreten. ART Kinder haben ein erhöhtes Risiko für urogenitalen Fehlbildungen wie Hypospadie oder Kryptorchismus. [17] Das Quotenverhältnis aus einer Metanalyse von Zhang et al. bezüglich des Auftretens von urogenitalen Fehlbildungen in ART und Kontrollgruppe beträgt 1,6. [18] Auch muskuloskelettale Fehlbildungen werden mit einem relativen Risiko von 1,35 beobachtet und Herzfehlbildungen mit einem Quotenverhältnis von 1,28. [15] Auf die Herzfehlbildungen wird im folgenden Abschnitt (1.3.4.1.) näher eingegangen.

1.3.4. Morbidität des Herzkreislaufsystems

1.3.4.1. Herzfehlbildungen

In Deutschland gaben Lindinger et al. eine Gesamtprävalenz von Kindern mit angeborenen Herzfehlern von 1,08 % in ihrer bundesweiten Studie im Zeitraum Juli 2006 bis Juni 2007 an (PAN: Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen). Die Diagnostik dieser Herzfehler wurde mithilfe von Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung, Operation oder Autopsie durchgeführt. [19]

Die italienische wissenschaftliche Gruppe unter Giorgione et al. konnten in ihrer Metaanalyse aufzeigen, dass Kinder, die durch ICSI oder IVF gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko auf einen angeborenen Herzfehler haben. Zusammengefasst wurden die Ergebnisse von über 25 000 ART Kindern und über 280 000 Vergleichskindern aus acht verschiedenen Studien. Hierbei zeigte sich eine Prävalenz von 1,30% an klinisch bedeutsamen kongenitalen Herzfehlbildungen in der ART Kohorte im Vergleich zu 0,68% in der Kontrollgruppe. Zu diesen angeborenen Herzfehlern gehören unter anderem die Fallot'sche Tetralogie, die Transposition der großen Gefäße, das hypoplastisches Linksherzsyndrom und der atrioventrikuläre Septumdefekt. [20]

1.3.4.2. Arterielle Hypertonie

Neben Herzfehlbildungen wird in einigen Studien außerdem eine erhöhte Prävalenz an arterieller Hypertonie beschrieben. [21]

Meister et al. konnten in ihrer Studie mit 52 ART gezeugten Kindern und einer Vergleichsgruppe bestehend aus 43 spontan gezeugten Kindern eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit und eine erhöhte Intima-Media-Dicke bei den ART konzipierten Probanden feststellen. Acht der 52 Kindern wiesen einen arteriellen Hypertonus auf, in der Vergleichsgruppe war es lediglich ein Teilnehmer. [21]

In der OMEGA Studie aus den Niederlanden wurde eine Kohorte von 225 ART Kindern und 225 Kontrollkindern bezüglich arterieller Hypertonie untersucht. [22] Die Ergebnisse zeigten einen signifikant höheren systolischen und diastolischen Blutdruck in der ART Gruppe. (Systolischer Blutdruck: 109 vs. 105 mmHg, und diastolischer Blutdruck: 61 vs. 59 mmHg) [22]

Den Ergebnissen der OMEGA Studie oder der Studie von Meister et al. stehen jedoch andere Ergebnisse gegenüber. Hallidey et al. konnte beispielweise keine signifikanten Unterschiede im Blutdruck von 193 jungen ART Erwachsenen (Durchschnittsalter 27 Jahre) und 86 Vergleichsprobanden finden. [23] Demnach muss die Frage, ob ART Kinder vermehrt eine arterielle Hypertonie aufweisen weiter erforscht werden.

1.3.4.3. Gefäßfunktion

Kardiovaskuläre Erkrankungen treten in den westlichen Nationen immer häufiger auf und sind mittlerweile eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. [24] Im Jahr 2012 starben weltweit 17,5 Millionen Menschen an einer kardiovaskulären Erkrankung. [24]

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen im engen Zusammenhang mit der Veränderung der Struktur der Gefäßwände. [25] Die Elastizität eines Gefäßes setzt sich aus der relativen Volumenänderung in Bezug auf eine Änderung des Drucks zusammen. Je steifer die Gefäße, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit und desto höher ist in weiterer Folge auch das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Damit kann die arterielle Gefäßsteifigkeit als ein Marker des kardiovaskulären Risikos gesehen werden. Die Steifigkeit der Gefäße zeigt im weiteren Sinn ein Anzeichen einer verfrühten Gefäßalterung, sie ist also mit einem erhöhten Herzkreislaufrisiko assoziiert. [25]

Die arterielle Gefäßsteifigkeit steigt im Alter und steht im engen Zusammenhang mit einer Vielzahl an Krankheiten. [25] Für die Berechnung der arteriellen Gefäßsteifigkeit werden die Parameter Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex und zentraler Blutdruck erhoben. Diese nehmen Bezug auf die Gesamt mortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und koronare Schlaganfallereignisse. Durch diese Werte können Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden und gegebenenfalls frühzeitig und adäquat behandelt werden. [25]

In einem Kollektiv an ART Kindern und Jugendlichen konnte aufgezeigt werden, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen, die auf natürliche Weise gezeugt wurden, signifikant erhöht ist. [26] Das Kollektiv der in den USA durchgeföhrten Studie bestand aus 17 Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 14 Jahren bei welchen Komplikationen während der Schwangerschaft wie Präeklampsie oder Frühgeburt im Vorhinein ausgeschlossen wurden. Damit konnte vermieden werden, dass diese Risikofaktoren die Ergebnisse in Hinblick auf das vaskuläre System verfälschen können.

Da sich die ersten durch künstliche Befruchtung entstandenen Kinder momentan im jungen Erwachsenenalter befinden, gibt es noch keine Studien über manifeste Herzkreislaufferkrankungen dieser Probanden. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass ART Nachkommen möglicherweise ein erhöhtes Herzkreislaufrisiko aufweisen, visualisiert durch vermehrte Herzfehlbildungen, eine verschlechterte Herzfunktion, eine vermehrte Prävalenz an arterieller Hypertonie und eine verschlechterte Gefäßfunktion durch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit. [19], [21], [26]

1.4. Körperliche Fitness als Marker des kardiovaskulären Risikos

Laut bereits durchgeföhrten Studien besteht ein enger Zusammenhang von arterieller Gefäßsteifigkeit mit der körperlichen Fitness. Je größer die körperliche Fitness einer Person, desto kleiner das Ausmaß der arteriellen Gefäßsteifigkeit und in Folge dessen auch desto kleiner das kardiovaskuläre Risiko. [27]

Die körperliche Fitness setzt sich aus verschiedenen Einflussfaktoren zusammen. Sie steht im engen Zusammenhang mit dem Bewegungsverhalten, also dem Ausmaß der Gesamtaktivität in Bezug auf Sport in der Freizeit, im Beruf sowie im Alltag. Darüber hinaus hat das Ernährungsverhalten bekanntermaßen einen Einfluss auf die körperliche Fitness. Muskelkraft und kardiorespiratorische Fitness bilden ebenfalls zwei Hauptbestandteile der körperlichen Fitness eines Menschen.

Um sich ein umfassendes Gesamtbild der körperlichen Fitness der Probanden machen zu können, müssen diese vier Untersuchungsparameter miteinbezogen werden. Diese wurden einerseits aufgestellt in anamnestische Untersuchung anhand von Fragebögen sowie physische Untersuchungen anhand verschiedener Belastungstests.

1.4.1. Ernährungsverhalten

Das Ernährungsverhalten hat einen Einfluss auf die Herzkreislaufgesundheit. Laut durchgeföhrten Studien hat die mediterrane Ernährungsweise einen positiven Einfluss auf die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. [28] Bekanntermaßen hat eine Diät mit hohem Anteil an Zucker und Fetten einen negativen Einfluss auf den Körper und führt damit zu einem höheren Risiko der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die mediterrane Diät empfiehlt einen weitgehenden Verzicht auf zuckerhaltige Lebensmittel. Ungesättigte Fettsäuren wie Olivenöl sollen hierbei gegenüber den gesättigten Fettsäuren überwiegen, außerdem zählen pflanzliche Lebensmittel sowie weißes Fleisch und Fisch zu den Hauptbestandteilen dieser Ernährungsweise. [28]

1.4.2. Bewegungsverhalten

Anamnestisch kann die körperliche Gesamtaktivität nach Leitlinien der WHO befragt werden. WHO-Leitlinien zur körperlichen Aktivität und sitzendem Verhalten enthalten evidenzbasierte Empfehlungen für die Gesundheit von Kindern und Erwachsenen. Die Leitlinien beschreiben den Zusammenhang von körperlicher Aktivität in Bezug auf Häufigkeit, Intensität und Dauer mit einer Minderung von Gesundheitsrisiken. Anhand der Fragen kann auf körperliche Aktivität bzw. Ruhephasen pro Tag rückgeschlossen werden, womit bestehende kardiovaskuläre Risiken assoziiert werden können. Die WHO empfiehlt bei Kindern zwischen 5 und 17 Jahren eine moderate

körperliche Ausdaueraktivitätseinheit von 60 Minuten pro Tag, sowie intensive körperliche Aktivitäten und muskelaufbauende Aktivitäten an 3 Tagen pro Woche. [29]

Die Empfehlungen für Erwachsene zwischen 18 und 64 Jahren liegt nach WHO bei ≥ 150 Minuten moderater körperlicher Betätigung und ≥ 75 Minuten intensiver körperliche Betätigung pro Woche, sowie muskelaufbauender körperlicher Aktivitäten an zwei oder mehr Tagen die Woche. [29]

1.4.3. Muskelkraft

Die Muskelkraft steht im engen Zusammenhang mit der Mortalität. Je geringer die Muskelkraft desto höher ist das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. [30] Die Handkraft kann repräsentativ für die Gesamtmuskelkraft eingesetzt werden und erweist sich als zuverlässiger Prognosefaktor für verschiedene Erkrankungen und Mortalität, insbesondere für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. [31]

1.4.4. Kardiorespiratorische Fitness

Die kardiorespiratorische Fitness kann klinisch mit Hilfe des maximalen Sauerstoffwertes ($VO_{2\ max}$) bestimmt werden. Der $VO_{2\ max}$ Wert gibt an, wie viel Sauerstoff der Körper bei maximaler Belastung aufnehmen kann. $VO_{2\ max}$ wird in ml/min/kg angegeben. Je höher dieser Wert, desto höher ist auch die kardiorespiratorische Fitness und je niedriger der Wert, desto niedriger ist die kardiorespiratorische Fitness. Der $VO_{2\ max}$ Wert kann als pathophysiologischer Diagnoseparameter für verschiedene Krankheiten, insbesondere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems verwendet werden. [32]

1.5. Fragestellung

Diese Promotion beschäftigte sich mit der Erforschung von Teilaспектen der Gesamtstudie, mit besonderem Fokus auf Fitness, Muskelkraft, Ernährungs- und Bewegungsverhalten der mittels ART gezeugten Individuen. Hierbei sollte evaluiert werden, inwieweit statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der kardiorespiratorischen Fitness, der Muskelkraft, des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen, die mithilfe von ART gezeugt wurden, im Vergleich zu auf natürlichem Wege gezeugten Individuen feststellbar wären, die als Marker für eventuelle präventive Maßnahmen dienen könnten. Die Fragestellung der Arbeit war somit, ob solche Unterschiede zunächst grundsätzlich bestehen, sowie weiterhin in welchem Ausmaß, eingegrenzt auf die Parameter kardiorespiratorischer Fitnesszustand, Muskelkraft, Ernährungs - und Bewegungsverhalten, und ob und inwieweit ein möglicher Einfluss auf das gesundheitliche Gesamtbild der ART Kinder daraus abgeleitet werden kann. Mit Hinsicht auf eventuelle präventive Maßnahmen fokussierte sich die Fragestellung darauf, ob und inwieweit unterschiedliches Ernährungs- oder Bewegungsverhalten der ART Individuen einen Einfluss auf die Messergebnisse haben könnten.

2. Material und Methoden

2.1. Ethik Votum

Für diese Studie wurde ein Ethik-Votum durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität Münchens beauftragt und genehmigt. Vor Studieneinschluss wurde allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung ausgehändigt. Bei Minderjährigen erhielten die Eltern oder Sorgeberechtigten eine zusätzlich Einverständniserklärung. Vor Beginn der Untersuchung musste diese Einverständniserklärung ausgefüllt und seitens der Probanden der Durchführung der Studie zugestimmt werden.

2.2. Studiendesign

In Zusammenarbeit mit dem Hormon- und Kinderwunschzentrum der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) wurden 700 Paare angeschrieben, welche von 1998 bis 2018 erfolgreich eine assistierte künstliche Befruchtung (IVF, GIFT oder ICSI) am LMU-Klinikum in Anspruch genommen haben und ein Kind dabei gezeugt wurde. Entsprechende Paare wurden anhand einer Datenbank ausfindig gemacht, welche durch das Hormon- und Kinderwunschzentrum der LMU für die Studie zur Verfügung gestellt wurde.

Die Vergleichsgruppe wurde hinsichtlich Alter und Geschlecht dem ART Kollektiv angepasst und bestand aus insgesamt 86 spontan gezeugten Kindern und Erwachsenen im Alter von 4 bis 26 Jahren. Rekrutiert wurden diese Probanden im Großraum München. Die Vergleichsprobanden durften keine Erkrankungen aufweisen.

2.3. Schwangerschaft und Geburt

Anhand des Mutterpasses wurden Informationen bezüglich Schwangerschaft und Geburt übernommen. Hierbei wurde vor allem Augenmerk auf das maternale Alter, das Geburtsgewicht, die Geburtsgröße und die Schwangerschaftsdauer gelegt.

2.4. Erfassung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens

Zur Erfassung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens wurde zu Beginn der Untersuchung ein Fragebogen an die Probanden ausgeteilt. (Fragebögen siehe Anhang)

2.4.1. Erfassung des Ernährungsverhaltens

2.4.1.1. Ernährungsverhalten Erwachsene

Das Ernährungsverhaltens von Probanden ≥ 18 Jahre wurde anhand des 14-Item-Mediterranean Assessment Tool (MEDAS) erfasst. [33] Dieser Fragebogen besteht aus 14 Fragen, welche der gezielten Abfrage der Adhärenz zur mediterranen Diät dienen. [33] Für jede zutreffende Antwort erhält der Proband einen Punkt. Die Punkte werden am Schluss zusammengezählt, womit ein Einblick in die Ernährungsweise der Probanden gegeben wird und die Essensgewohnheiten der Teilnehmer untereinander verglichen werden können. [33] Tabelle 1 veranschaulicht die entsprechenden Fragen des MEDAS und die dazugehörige Punktekriterien.

Tabelle 1: 14-Item-Mediterranean Assessment Tool, [33]

Fragen	1 Punkt, falls:
1. Portionen Gemüse pro Tag (1 Portion: 200g)	≥ 2
2. Stücke Obst pro Tag (1 Portion: 1 Stück Obst)	≥ 3
3. Portionen Hülsenfrüchte pro Woche (1 Portion: 150g)	≥ 3
4. Portionen Nüsse pro Woche (1 Portion: 30g)	≥ 3
5. Portionen Fisch pro Woche (1 Portion: 100-150g)	≥ 3
6. Portionen rotes Fleisch (1 Portion: 100-150g)	< 1
7. Lieber Hähnchen und Truthahn oder Rindfleisch und Schweinefleisch	Ja
8. Olivenöl als Hauptfettquelle	Ja
9. Olivenöl pro Tag (Anzahl Esslöffel)	≥ 4 Esslöffel
10. Gekochtes Gemüse, Nudeln oder Reis (Anzahl pro Woche)	≥ 2
11. Portionen Butter pro Tag (1 Portion: 12g)	< 1
12. Nicht selbstgemachtes Gebäck (Anzahl pro Woche)	< 3
13. Zuckerhaltige Getränke (Anzahl pro Tag)	< 1
14. Gläser Wein (Anzahl pro Woche)	≥ 7

2.4.1.2. Ernährungsverhalten Kinder und Jugendliche

Das Ernährungsverhalten der minderjährigen Probanden wurde anhand des Mediterranean Diet Quality Index for Children and Teenagers, (KIDMED) [34] erfasst. Bestehend aus 16 Fragen bezieht sich dieser Test auf das mediterrane Ernährungsverhalten. Für jede Antwort bekommen die Kinder jeweils einen Pluspunkt oder einen Minuspunkt, wodurch zum Schluss eine Gesamtsumme von bis zu 12 Punkten erreicht werden kann. Die Summe wird in drei Level unterteilt: > 8 Punkte = optimale Mediterrane Ernährungsweise, 4-7 Punkte = Verbesserung wünschenswert, ≤ 3 = sehr schlechtes Ernährungsverhalten. [35], [36] Tabelle 2 veranschaulicht die gestellten Fragen im Fragebogen und die dazugehörigen Punktekriterien.

Tabelle 2: Mediterranean Diet Quality Index for Children and Teenagers (KIDMED), [34]

Fragen	Punkte
1. Ein Stück Frucht pro Tag	+1
2. Zweites Stück Frucht pro Tag	+1
3. Frisches Gemüse einmal am Tag	+1
4. Frisches Gemüse mehrmals am Tag	+1
5. Regelmäßiger Verzehr von Fisch (Mindestens 2-3-mal pro Woche)	+1
6. Mehr als einmal pro Woche Fast Food	-1
7. Hülsenfrüchte mehrmals pro Woche	+1
8. Nudeln und Reis mehrmals in der Woche (Mindestens 5-mal pro Woche)	+1
9. Müsli und Getreideprodukte zum Frühstück	+1
10. Regelmäßiger Verzehr von Nüssen (Mindestens 2-3-mal pro Woche)	+1
11. Olivenöl als Hauptfettquelle	+1
12. Regelmäßiges Ausfallen des Frühstücks	-1
13. Milchprodukte zum Frühstück (Joghurt, Milch, etc.)	+1
14. Kuchen und Kekse zum Frühstück	-1
15. Täglicher Verzehr von 2 Joghurts und Käse (40g)	+1
16. Süßigkeiten mehrmals täglich	-1

2.4.2. Erfassung des Bewegungsverhaltens

2.4.2.1. Bewegungsverhalten Erwachsene

Für die Erfassung des Bewegungsverhaltens der ≥ 18 -Jährigen wurde die deutsche Version des Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) angewandt. [37] Dieser Fragebogen wird seitens der WHO bereitgestellt.

Die Probanden erhielten Fragen bezüglich der körperlichen Aktivität, welche während einer gewöhnlichen Woche abgeleistet wird.

Die Studienteilnehmer mussten beantworten, inwieweit die alltägliche Arbeit intensive oder moderate körperliche Aktivität beinhaltet (an wie vielen Tagen die Woche und wie viele Stunden/Minuten am Tag). Ebenso mussten die körperliche Aktivität zur Fortbewegung, Krafttraining, sowie intensive und moderate sportliche Gewohnheiten in der Freizeit angegeben werden, falls gegeben auch hier an wie vielen Tagen die Woche und wie viele Stunden am Tag.

Anschließend mussten die Probanden angeben, wie viele Stunden pro Tag sie mit Sitzen bzw. Ruhen verbringen und ob sich das Bewegungsverhalten durch die Corona-Pandemie nicht verändert, verbessert oder verschlechtert hat.

Die GPAQ-Daten wurden anschließend in das Metabolischen Äquivalent (MET-Minute) umgewandelt. [37] Eine MET-Minute entspricht 1 kcal/kg/h und ist per Definition der Energieverbrauch im Sitzen. Im Vergleich zum Sitzen ist der Energieverbrauch bei moderater körperlicher Aktivität um ein Vierfaches höher (4 MET-Minuten) und um ein Achtfaches höher bei intensiver körperlicher Aktivität (8 MET-Minuten). [37] In der Analyse wurden Werte für die beiden Kategorien Gesamt-MET-Minuten und Freizeit-MET-Minuten berechnet.

Ein Gesamtwert von mindestens 600 MET-Minuten wird von der WHO pro Woche empfohlen. Für die Freizeit wurde in der Studie ein Gesamtwert von mindestens 600 MET-Minuten pro Woche als Empfehlung festgelegt.

Ein tägliches Sitzverhalten von 800 Minuten pro Tag wird von der WHO als Grenzwert des empfohlenen Zeitraums definiert. Mehr als 800 Minuten, die pro Tag mit Sitzen oder Ruhen verbracht werden, werden gemäß gesundheitlichen Leitlinien der WHO nicht empfohlen.

2.4.2.2. Bewegungsverhalten Kinder und Jugendliche

Probanden unter 18 wurden nach dem Schema der WHO-Guidelines für Kinder und Jugendliche evaluiert. [29] Demnach wird von der WHO eine moderate körperliche Aktivität von ≥ 60 Minuten pro Tag empfohlen. Intensive körperliche und muskelaufbauende Aktivitäten sollte mindestens drei Mal pro Woche ausgeführt werden. Das Sitzverhalten soll bei Kindern und Jugendlichen sollte 480 Minuten am Tag nicht überschreiten. [38]

2.5. Messung anthropometrischer Daten

Bei jedem Probanden wurde zu Beginn der Untersuchung Körpergewicht (kg) und Körpergröße (cm), sowie Sauerstoffsättigung (SpO_2 , %), systolischer Blutdruck (SBP, mmHg), diastolischer Blutdruck (DBP, mmHg) und Herzfrequenz (Schläge/Minute) gemessen. Danach wurde der Tailenumfang (cm) und Hüftumfang (cm) gemessen und der Taillen-Hüft-Quotient berechnet. Der Taillen-Hüft-Quotient (Waist-to-hip ratio) kann als Wert für die Fettverteilung im Körper herangezogen werden. Je höher der Wert, desto höher ist der körperliche Fettanteil.

Bei Studienteilnehmern < 18 Jahren wurde die Gewichtsklasse anhand pädiatrischer Body Mass Index - Perzentilen (BMI, kg/m^2 , P.) bestimmt. [39] Die Aufteilung war dabei wie folgt: Untergewicht falls $\text{BMI} < 5$ P., Normalgewicht falls $\text{BMI} \geq 5$. P. und < 90 . P., Übergewicht falls $\text{BMI} \geq 90$. P. und < 97 . P., Adipositas bei einem BMI von ≥ 97 . P.) [40]

Bei Teilnehmern ≥ 18 Jahren wurde folgende Gewichtsklassifikation angewandt: Untergewicht bei einem BMI von $< 18 \text{ kg}/\text{m}^2$, Normalgewicht bei einem BMI von $\geq 18 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, Übergewicht bei einem BMI von $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, sowie Adipositas bei einem BMI von $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

2.5.1. Hautfaltenmessung (Calipometrie)

Zur Bestimmung der Körperfettmasse und fettfreien Masse wurde außerdem eine Hautfaltenmessung durchgeführt. Die Dicke der Hautfalte wurde hierbei mit einem sogenannten Skinfold Caliper, einer Art Zange bestimmt (Marke: Harpenden, Firma: Baty, Großbritannien). [41]

Bei der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde bei allen erwachsenen Teilnehmern die 3-Falten-Methode nach Jackson und Pollock angewandt. Bei weiblichen und männlichen Teilnehmern ≥ 18 Jahren erfolgten drei Messungen. Die Hautfalten der Frauen wurden suprailiacal rechts (anterior, 2-3 cm oberhalb des Beckenkamms auf Höhe der vorderen Axillarlinie), am linken Trizeps (mittig zwischen Acromion und Olecranon), am linken Oberschenkel (anterior, mittig zwischen Hüft- und Kniegelenk) gemessen. (Siehe Abbildung 5) [42] Bei den Männern wurde zunächst der Unterarmumfang gemessen, danach erfolgte eine Hautfaltenmessung am linken Oberschenkel (anterior, mittig zwischen Hüft- und Kniegelenk), am linken Abdomen (zwei cm lateral des Bauchnabels) und an der rechten Brust (mittig zwischen vorderer Axillarlinie und Brustwarze), (Siehe Abbildung 6) [43] Alle Messungen erfolgten in cm.

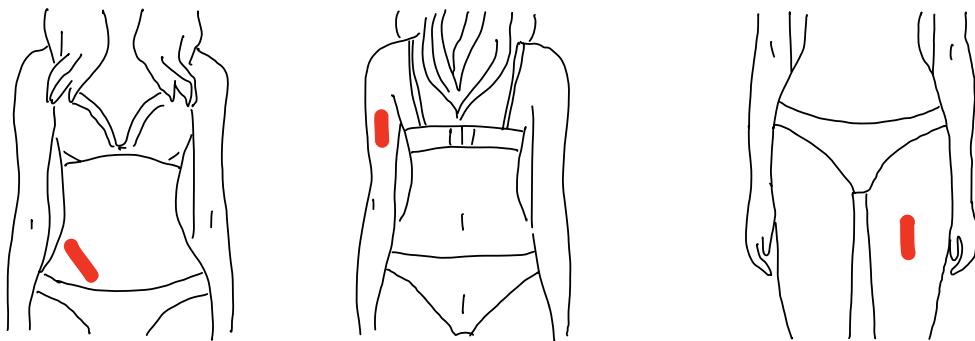


Abbildung 5: 3-Faltenmethode nach Jackson und Pollock, Erwachsenen und weiblich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.

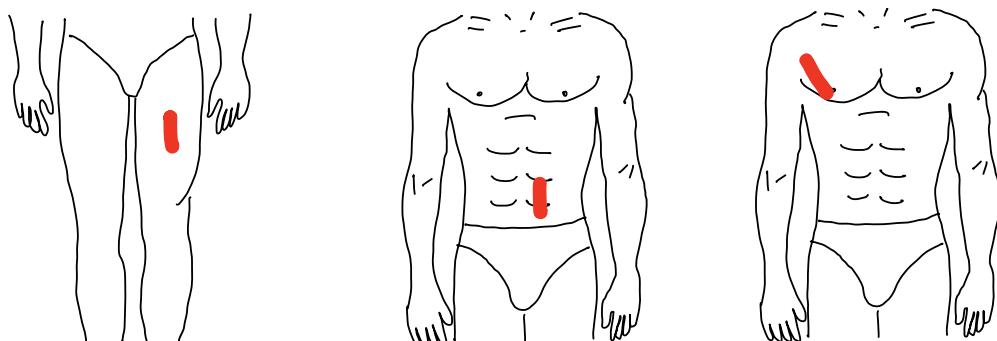


Abbildung 6: 3-Faltenmethode nach Jackson und Pollock, Erwachsenen und männlich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.

Für Kinder und Jugendliche wurde die 2-Falten-Methode nach Slaughter et al. angewandt. Hierbei erfolgten lediglich zwei Messungen. [41] Die zwei Hautfalten wurden subscapular rechts (unterhalb des Schulterblattes) und am rechten Trizeps (posterior, mittig zwischen Acromion und Olecranon) und gemessen. (Siehe Abbildung 7) Alle Messungen erfolgten in cm.

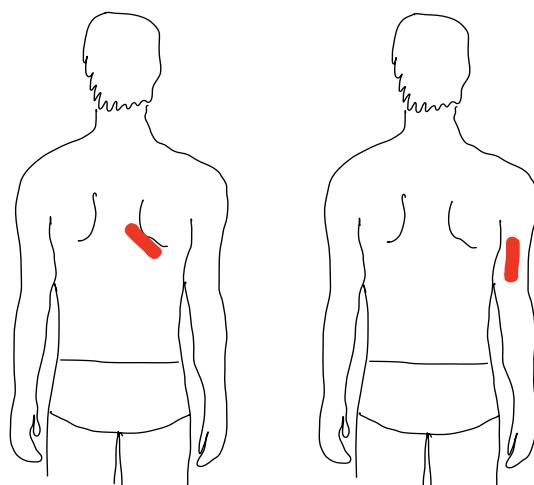


Abbildung 7: 2-Faltenmethode nach Slaughter et al., Kinder, weiblich und männlich, Grafik erstellt durch Marie Kramer.

Die Fettmasse wurde als absoluter Wert in kg, sowie in Prozent berechnet. Zur Bestimmung der absoluten Fettmasse wurde bei Erwachsenen eine geschlechterspezifische Formel nach Jackson und Pollock verwendet. [43], [42] Bei Kindern wurden etablierte Formeln nach Slaughter et al. angewandt: [40]

Mädchen: $(Trizeps + Subscapular)^2 - 2,5$

Jungen: $1,21 (Trizeps + Subscapular) - 0,008 \times (Trizeps + Subscapular)^2 - 1,7$ (Präpubertär)

$1,21 (Trizeps + Subscapular) - 0,008 \times (Trizeps + Subscapular)^2 - 3,4$ (Pubertär)

$1,21 (Trizeps + Subscapular) - 0,008 \times (Trizeps + Subscapular)^2 - 5,5$ (Postpubertär)

Die Fettmasse in Prozent wurde mit absoluter Fettmasse \times Gewicht $\div 100$ berechnet. Die fettfreie Masse (Lean Body Mass) ergibt sich aus der absoluten Fettmasse – Körpergewicht.

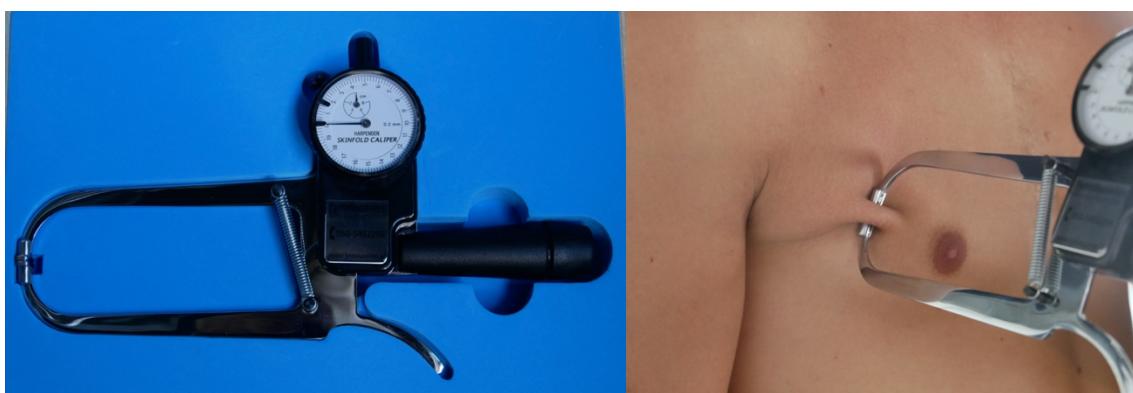


Abbildung 8: Caliper zur Hautfaltenmessung (links), Bestimmung der Hautfalte nach der 3-Falten-Methode an der rechten Brust. Quelle: Marie Kramer.

2.6. Elektrokardiogramm

Bei jedem Probanden wurde ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben und ausgewertet. Hierbei wurden Rhythmus und Lagetyp bestimmt und die Herzzeiten (Herzfrequenz (bpm), PQ-Zeit (ms), QRS-Dauer (ms), QT/QTc (ms) und P-Welle (ms)) ausgewertet. Ebenso wurde der Sokolow-Lyon-Index zur Evaluation von Rechts- bzw. Linksherzbelastung herangezogen. Zur Berechnung des Sokolow-Lyon-Index werden die Brustwandableitungen nach Wilson verwendet.

2.7. Evaluation der körperlichen Fitness

2.7.1. Evaluation der Muskelkraft

Um ein Gesamtbild über die körperliche Fitness der Probanden zu bekommen, wurde die Handmuskelkraft (Hand-Grip-Strength) in Kilogramm mithilfe der Handdynamometrie evaluiert. Laut Studien besteht ein enger Zusammenhang zwischen der allgemeinen körperlichen Fitness und der Handmuskelkraft. [30] Mit Hilfe eines Handdynamometers (Firma: Jamar® HYDRAULIC HAND DYNAMOMETER, Jamar, Lafayette Instrument Company, USA) wurde die Griffstärke der Probanden gemessen. Das Handdynamometer wurde der Handgröße angepasst. Die Messung

erfolgte an der dominanten Hand des Probanden. In sitzender Haltung auf einem Stuhl mit Armlehne wurden drei Versuche durchgeführt, wobei stets die beste Messung (in kg) in die Analyse aufgenommen wurde. [30]



Abbildung 9: Handdynamometer (oben links), Handdynamometer mit Krafteinwirkung (oben rechts), Handdynamometer in Ausgangsposition und lockerer Hand (unten links und rechts).
Quelle: Marie Kramer.

2.8. Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness

2.8.1. Sechs-Minuten-Gehtest

Für die Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness wurde der Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt. (Protokoll siehe Anhang) Hierbei erfolgte vor sowie nach dem Gehtest eine Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Puls). Die Probanden mussten über einen Zeitraum von sechs Minuten zwischen zwei ausgelegten Markierungen im Abstand von 20 Metern zügig hin und hergehen. [44] Die Anweisung lautete, maximal schnell zu gehen, jedoch war kein Rennen oder Joggen erlaubt. Nach jeder Minute wurde den Probanden die noch verbleibende Zeit angesagt. Nach Ablauf der sechs Minuten wurden sie angewiesen, an Ort und Stelle zu verharren, so dass die Vitalparameter erneut erhoben werden konnten.



Abbildung 10: Sechs-Minuten-Gehtest. Quelle: Marie Kramer.

2.8.2. Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run

Neben dem Sechs-Minuten-Gehtest dient auch der Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER) als Test zur Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness der Probanden. [45] (Protokoll siehe Anhang)

Bei dem PACER Test müssen die Probanden zwischen zwei Markierungen hin- und herlaufen. Die Markierungen werden im Abstand von 20 Metern aufgestellt. Ein Lautsprecher spielt währenddessen Audiosignale ab, wobei nach jedem Ton die gegenüberliegende Markierung erreicht werden muss. Die Audiosignale wurden von einer geprüften, heruntergeladenen Datei des Cooper Institutes über ein Smartphone durch den Untersucher abgespielt. [46] Der Abstand der Audiosignale wird minütlich kürzer, somit müssen die Probanden mit stetiger Geschwindigkeitssteigerung laufen. Die Geschwindigkeit zu Beginn ist 8,5 km/h und nimmt um 0,5 km/h pro Minute zu, bis hin zu einer Maximalgeschwindigkeit von 18,5 km/h. Der Test gilt als beendet, wenn insgesamt zwei Runden nicht mehr vor dem nächsten Audiosignal zuende gebracht werden können oder wenn die Probanden selbst abbrechen müssen.

Kinder < 10 wurden während des Laufens durch den Untersucher begleitet, um den richtigen Ablauf des Tests und die maximale Motivation des Kindes zu gewährleisten.

Vor Durchführung des PACER Tests sowie einer Minute, fünf Minuten und 10 Minuten nach Durchführung des PACER Tests wurden Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Puls) erhoben. [45] Der Grund des Abbruchs wurde erfragt und entsprechend in der Analyse berücksichtigt. In die Auswertung eingeschlossen wurden ausschließlich jene Teilnehmer, welche eine kardiorespiratorische oder muskuläre Ursache als Grund des Abbruchs nannten. Teilnehmer, die aufgrund von Verletzungen, mangelnder Motivation oder anderen Gründen frühzeitig abbrechen mussten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Abnahme der Herzfrequenz nach Durchführung des Belastungstests wurde über den Zeitraum von einer bis fünf Minuten sowie über den Zeitraum von einer bis 10 Minuten berechnet.

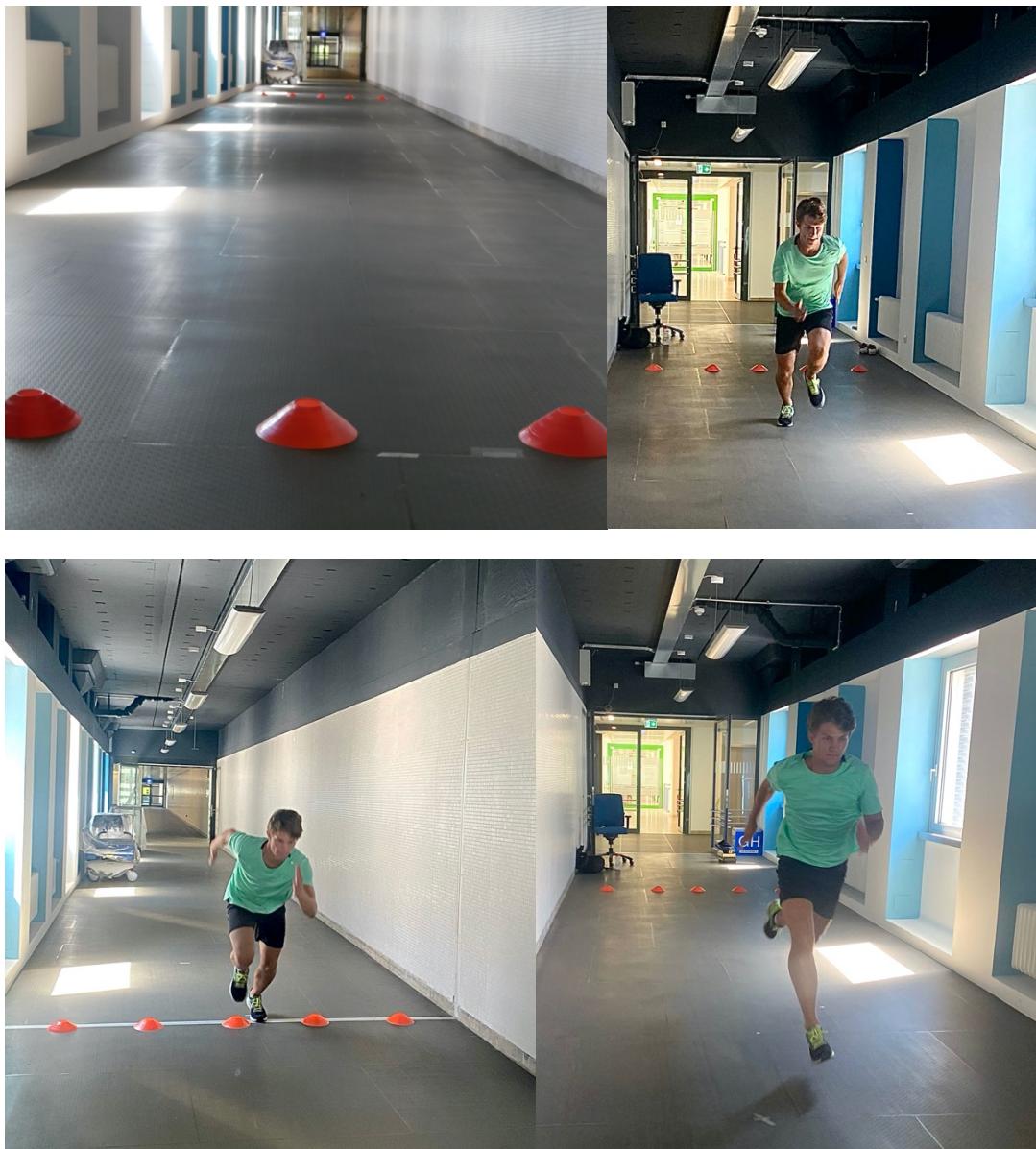


Abbildung 11: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER). Quelle: Marie Kramer.

2.8.2.1. Berechnung der maximalen Sauerstoffsufnahme

Der $\text{VO}_{2\text{max}}$ Wert (ml/min/kg) zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffsufnahme wurde mit den Daten des PACER Tests ermittelt. Für Kinder \geq acht Jahre und junge Erwachsene < 24 Jahre wurden etablierte Formeln von Matsuzaka et al. verwendet. Mithilfe des Einschlusses von Geschlecht, Alter, BMI und Anzahl der erreichten PACER Runden kann die maximale Sauerstoffsufnahme berechnet werden. [47] Für junge Erwachsene zwischen 18 und 23 Jahren wurde folgende Formel angewandt:

$$42,4 - 2,85 \times \text{Geschlecht} - 0,488 + \text{BMI} + 0,247 \times \text{Gesamtrunden}$$

Der $\text{VO}_{2\text{max}}$ Wert von Kindern und Jugendlichen \geq acht Jahre wurde mithilfe folgender Formel berechnet:

$$61,1 - 2,20 \times \text{Geschlecht} - 0,462 \times \text{Alter} - 0,862 \times \text{BMI} + 0,192 \times \text{Gesamtrunden}$$

Für beide Formeln wurde für das männliche Geschlecht mit 0 und für das weibliche Geschlecht mit 1 gerechnet. [47]

2.8.2.2. Leitlinien des California Department of Education

Nach den Leitlinien des California Department of Education wurden für Kinder ab 10 Jahren und junge Erwachsene geschlechterangepasste Richtwerte des $\text{VO}_{2\text{max}}$ angegeben (siehe Tabelle 3 und 4). Es wurden drei verschiedene Bereiche unterschieden: Gesundheitsrisiko (Health Risk), verbesserungsdürftig (Needs Improvement) und gesunde Fitness (Healthy Fitness). [48] Mit den berechneten Werten der beiden Formeln nach Matsuzaka wurden die Daten der Studienteilnehmer in die drei Bereiche eingeteilt und nach Unterschieden zwischen ART und Kontrollgruppe ausgewertet.

Tabelle 3: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER) $\text{VO}_{2\text{max}}$ Standards nach Leitlinien des California Department of Education, weibliches Geschlecht.

Alter (Jahre)	Gesundheitsrisiko VO_2 (ml/min/kg)	Verbesserungsdürftig VO_2 (ml/min/kg)	Gesunde Fitness VO_2 (ml/min/kg)
10	$\leq 37,3$	37,4 – 40,1	$\geq 40,2$
11	$\leq 37,3$	37,4 – 40,1	$\geq 40,2$
12	$\leq 37,0$	37,1 – 40,0	$\geq 40,1$
13	$\leq 36,6$	36,7-39,6	$\geq 39,7$
14	$\leq 36,3$	36,4-39,3	$\geq 39,4$
15	$\leq 36,0$	36,1-39,0	$\geq 39,1$
16	$\leq 35,8$	35,9-38,8	$\geq 38,9$
17	$\leq 35,7$	35,8-38,7	$\geq 38,8$
18+	$\leq 35,3$	35,4-38,5	$\geq 38,6$

Tabelle 4: Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER) $VO_{2\max}$ Standards nach Leitlinien des California Department of Education, männliches Geschlecht.

Alter (Jahre)	Gesundheitsrisiko VO_2 (ml/min/kg)	Verbesserungsdürftig VO_2 (ml/min/kg)	Gesunde Fitness VO_2 (ml/min/kg)
10	$\leq 37,3$	37,4 – 40,1	$\geq 40,2$
11	$\leq 37,3$	37,4 – 40,1	$\geq 40,2$
12	$\leq 37,6$	37,7 – 40,2	$\geq 40,3$
13	$\leq 38,6$	38,7- 41,0	$\geq 41,1$
14	$\leq 39,6$	39,7-42,4	$\geq 42,5$
15	$\leq 40,6$	40,7-43,5	$\geq 43,6$
16	$\leq 41,0$	41,1-44,0	$\geq 44,1$
17	$\leq 41,2$	41,3-44,1	$\geq 44,2$
18+	$\leq 41,2$	41,3-44,2	$\geq 44,3$

2.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der dieser Dissertation zugrundeliegenden Daten erfolgte mithilfe SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics, Version: 28.0.0.0 (190)). Kategoriale Werte werden absolut sowie in Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Tests zwischen beiden Gruppen verglichen.

Die metrischen Daten wurden bei einer Stichprobe von <30 zunächst mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie anhand visueller Beurteilung von Histogrammen auf Normalverteilung geprüft. Bei vorhandener Normalverteilung wurde der ungepaarte T-Test angewandt und die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt und die Daten als Median sowie Spannweite (Minimum-Maximum) angegeben.

Der bivariate Zusammenhang (r) wurde bei normalverteilten Daten mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten sowie bei nicht normal verteilten Daten mithilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Ethik Votum

Für diese Studie liegt ein positives Ethik Votum seitens der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München vor. (Datum des positiven Votums: 27.12.2020, Projektnummer: 20-0844) Die vor Studieneinschluss ausgeteilten schriftlichen Einverständniserklärungen wurden unterschrieben. Bei Minderjährigen wurde zusätzlich eine Einverständniserklärung der Eltern oder Sorgeberechtigten unterschrieben.

3.2. Studiendesign

Insgesamt konnten 69 ART Probanden und 86 Vergleichsprobanden für die Studie rekrutiert werden. 2 ART Probanden wurden nach Teilnahme aufgrund von Zustand nach Chemotherapie und Zustand nach Herzoperation exkludiert. Sämtliche Vergleichsprobanden wurden in die Studie aufgenommen.

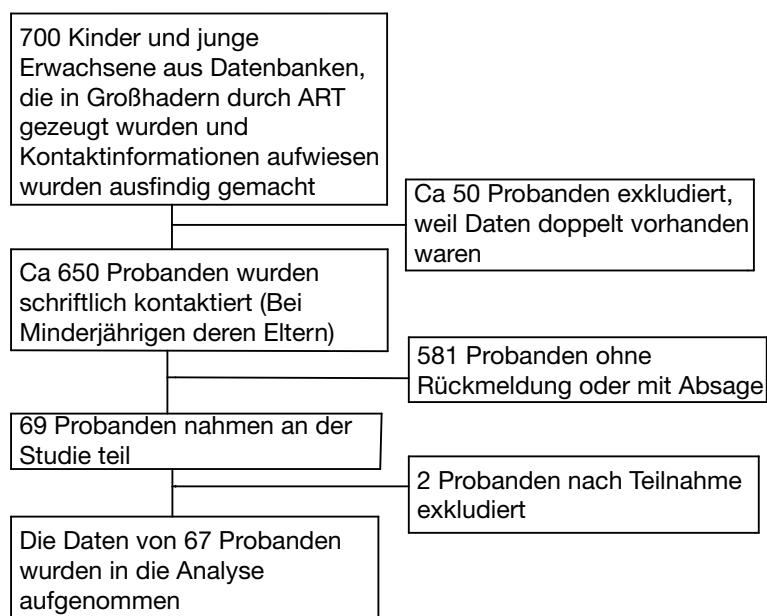


Abbildung 12: Rekrutierung des Studienkollektivs der ART Gruppe. ART, Assisted Reproductive Technology.

3.3. Patientencharakteristik

Von den 67 eingeschlossenen ART Probanden, wurden 16 Probanden mithilfe von IVF, 50 Probanden mithilfe von ICSI und ein Proband mittels von GIFT gezeugt.

Ein ART Proband wies eine bikuspide Aortenklappe auf, ein ART Proband befand sich im Zustand nach verheilter Myokarditis und ein ART Proband hatte eine Cholesterinerhöhung in der Vorgeschichte. 4 ART Probanden nahmen ein orales Kontrazeptivum ein, ein ART Proband nahm regelmäßig Methylphenidat zur Behandlung von ADHS ein.

Sechs Kontrollprobanden nahmen ein orales Kontrazeptivum ein, ein Kontrollproband nahm regelmäßig Methylphenidat zur Behandlung von ADHS ein und ein Kontrollproband nahm regelmäßig Bisoprolol bei Migräne ein.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Geschlecht. Die ART Gruppe wies ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und eine signifikant niedrigere Geburtsgröße, eine signifikant geringere Schwangerschaftsdauer und ein signifikant höheres maternales Alter bei Konzeption auf. Körpergröße, Körpermengewicht, Körperoberfläche und BMI waren in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Patientencharakteristika beider Gruppen werden in Tabelle 5 näher veranschaulicht.

Tabelle 5: Patientencharakteristika in ART und Kontrollgruppe. BMI, Body-Mass-Index. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck.

Variable	ART (n=67)	Kontrollgruppe (n=86)	p-Wert
Alter (Jahre)	12,74 ± 5,84	13,43 ± 5,98	0,470
weiblich (n (%))	39 (58,21)	44 (51,16)	0,385
Körpergewicht (kg)	41,97 ± 19,42	45,27 ± 18,68	0,288
Körpergröße (cm)	146,82 ± 21,98	152,67 ± 23,05	0,114
Körperoberfläche (m ²)	1,29 ± 0,39	1,37 ± 0,39	0,211
BMI (kg/m ²)	18,21 ± 3,64	18,38 ± 3,26	0,770
untergewichtig (n (%))	4 (6)	6 (7)	0,965
normalgewichtig (n (%))	58 (87)	74 (86)	
übergewichtig (n (%))	5 (7)	6 (7)	
adipös (n (%))	0 (0)	0 (0)	
SBP (mmHg)	112,74 ± 14,21	115,29 ± 11,40	0,111
DBP (mmHg)	69,87 ± 9,07	70,30 ± 9,04	0,386
Schwangerschaft und Geburt			
Geburtsgewicht (g)	2785 ± 789	3405 ± 515	<0,001***
Geburtsgröße (cm)	49,22 ± 4,55	51,58 ± 3,10	<0,001***
Schwangerschaftsdauer (Wochen)	36,89 ± 3,88	38,90 ± 1,79	<0,001***
Maternales Alter (Jahre)	34,44 ± 3,67	31,82 ± 4,21	<0,001***
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. BMI, Body-Mass-Index. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. ***p<0,001			

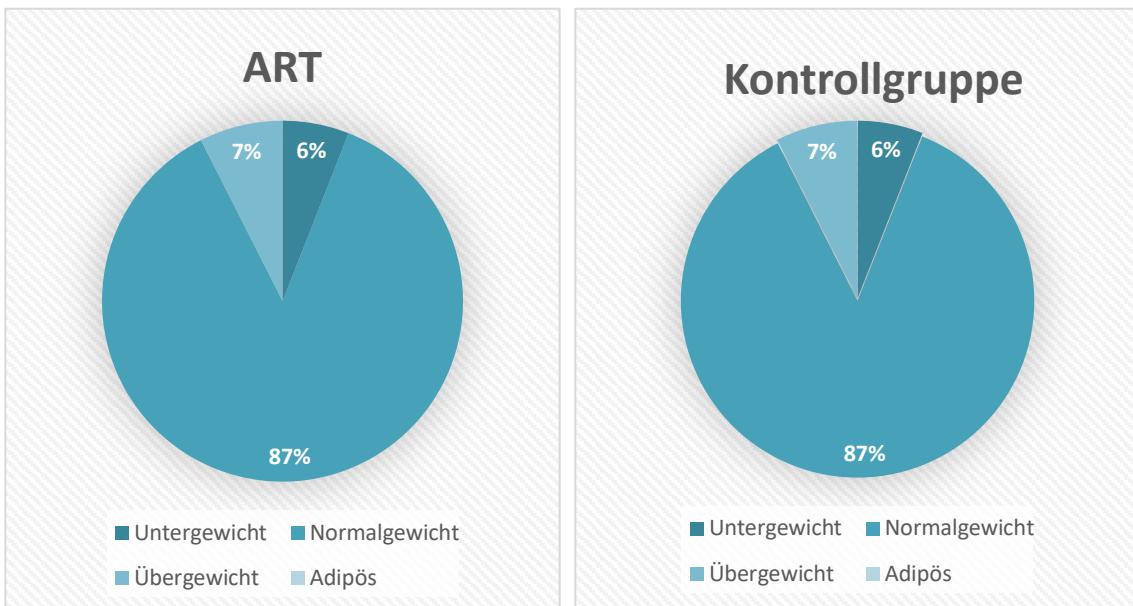


Abbildung 13: Gewichtsklassifikation in ART und Kontrollgruppe. ART, Assisted Reproductive Technology; BMI, Body-Mass-Index.

3.4. Ernährungs- und Bewegungsverhalten

3.4.1. Ernährungsverhalten

3.4.1.1. Ernährungsverhalten Erwachsene

Das zu Beginn der Studie erfasste Ernährungsverhalten wurde bei den erwachsenen Probanden anhand des MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) von Martinez et. al erfasst. [33] Anhand des Fragebogens kann auf grundlegende Ernährungsgewohnheiten der Probanden geschlossen werden. Dies dient zum Ausschluss von Adipositas, sowie bereits bestehender kardiovaskulärer Risiken durch überwiegend fettreiche und zuckerhaltige Ernährung. Dieser Fragebogen wurde von 17 erwachsenen Probanden der ART Gruppe und 22 erwachsenen Probanden der Kontrollgruppe ausgewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im MEDAS-Score zwischen ART und Kontrollprobanden ($6,18 \pm 2,51$ vs. $7,05 \pm 1,76$; $p=0,211$).

3.4.1.2. Ernährungsverhalten Kinder und Jugendliche

Die minderjährigen Probanden erhielten zur Erfassung des Ernährungsverhaltens den KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index For Children and Teenagers) von Garcia et. al. [34] Hierbei konnten maximal 12 Punkte erreicht werden. Ausgewertet wurden 50 Fragebögen der ART Kinder und 64 Fragebögen der Kontrollkinder. Das Ergebnis zeigte, wie bei den erwachsenen Studienteilnehmern, keinen signifikanten Unterschied zwischen der ART und Kontrollgruppe auf. ($6,92 \pm 2,11$ vs. $6,26 \pm 2,34$; $p=0,116$).

3.4.2. Bewegungsverhalten

3.4.2.1. Bewegungsverhalten Erwachsene

Das Bewegungsverhalten wurde in MET (Metabolic Equivalent of Task) -Minuten pro Woche (1 MET-Minute entspricht 1 kcal/kg/h) veranschaulicht. In den errechneten Kategorien Gesamt MET-Minuten pro Woche und den Freizeit MET-Minuten pro Woche sowie in den Kategorien Erreichung der WHO-Mindestempfehlung Gesamt bzw. Freizeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen ART und Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Bewegungsverhalten erwachsener Studienteilnehmer in ART und Kontrollgruppe. MET-Minuten, Metabolisches Äquivalent. 1 MET entspricht 1 kcal/kg/h. WHO, World Health Organization.

Variable	ART (n=17)	Kontrollgruppe (n=22)	p-Wert
Gesamt MET-Minuten pro Woche	5316 ± 4229	4440 ± 2411	0,464
Freizeit MET -Minuten pro Woche	840 (0-7920)	1600 (300-8640)	0,788
≥ 600 Gesamt MET-Minuten (n (%))	15 (93,8)	21 (95,5)	0,819
≥ 600 Freizeit MET-Minuten (n (%))	12 (70,6)	18 (81,2)	0,409
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. MET-Minuten, Metabolisches Äquivalent. 1 MET-Minute entspricht 1 kcal/kg/h. WHO, World Health Organisation.			

3.4.2.2. Bewegungsverhalten Kinder und Jugendliche

Bei den minderjährigen Probanden erfüllten insgesamt 87,5% der Probanden die WHO Empfehlung von ≥ 60 Minuten aerober Aktivität pro Woche, bei der ART Gruppe waren es 92%. Das empfohlene intensive Bewegungsverhalten der WHO von ≥ drei Mal pro Woche konnten bei beiden Gruppen etwas mehr als die Hälfte der Kinder erfüllen. Etwas weniger Kinder der Kontrollgruppe im Vergleich zur ART Gruppe erfüllten außerdem das vorgegebene Sitzverhalten. (Siehe Tabelle 7.)

Tabelle 7: Bewegungsverhalten kindlicher und jugendlicher Studienteilnehmer in ART und Kontrollgruppe. WHO, World Health Organisation.

Variable	ART (n=50)	Kontrollgruppe (n=64)	p-Wert
≥ 60 min aerobe Aktivität pro Tag erfüllt (n (%))	46 (92,0)	56 (87,5)	0,437
≥ dreimal intensive Aktivität pro Woche erfüllt (n (%))	28 (56,0)	38 (59,4)	0,717
< 480 min Sitzen oder Ruhen pro Tag erfüllt (n (%))	42 (84,0)	46 (71,9)	0,126
Kategorial Werte werden absolut und in Prozent (%) angegeben. Der p-Wert wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet. WHO, World Health Organization.			

3.5. Messung anthropometrischer Daten

Tabelle 8 veranschaulicht die anthropometrischen Daten beider Gruppen. Der durch die Hautfaltenmessung berechnete relative Körperfettanteil, erwies sich als signifikant höher im ART Kollektiv. (Siehe Abbildung 14.) Hüftumfang, Taillenumfang und Taille-Hüft-Quotient wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

Tabelle 8: Anthropometrische Charakteristika in ART und Kontrollgruppe

Variable	ART (n=67)	Kontrollgruppe (n=86)	p-Wert
Taillenumfang (cm)	63,88 ± 11,78	64,51 ± 10,67	0,730
Hüftumfang (cm)	74,47 ± 16,60	73,55 ± 13,20	0,709
Taille-Hüft-Quotient	0,87 ± 0,08	0,88 ± 0,07	0,224
Körperfettanteil (kg)	9,83 ± 7,55	8,64 ± 5,70	0,287
Körperfettanteil (%)	20,94 ± 7,44	18,07 ± 6,96	0,008**
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. **p<0,01.			

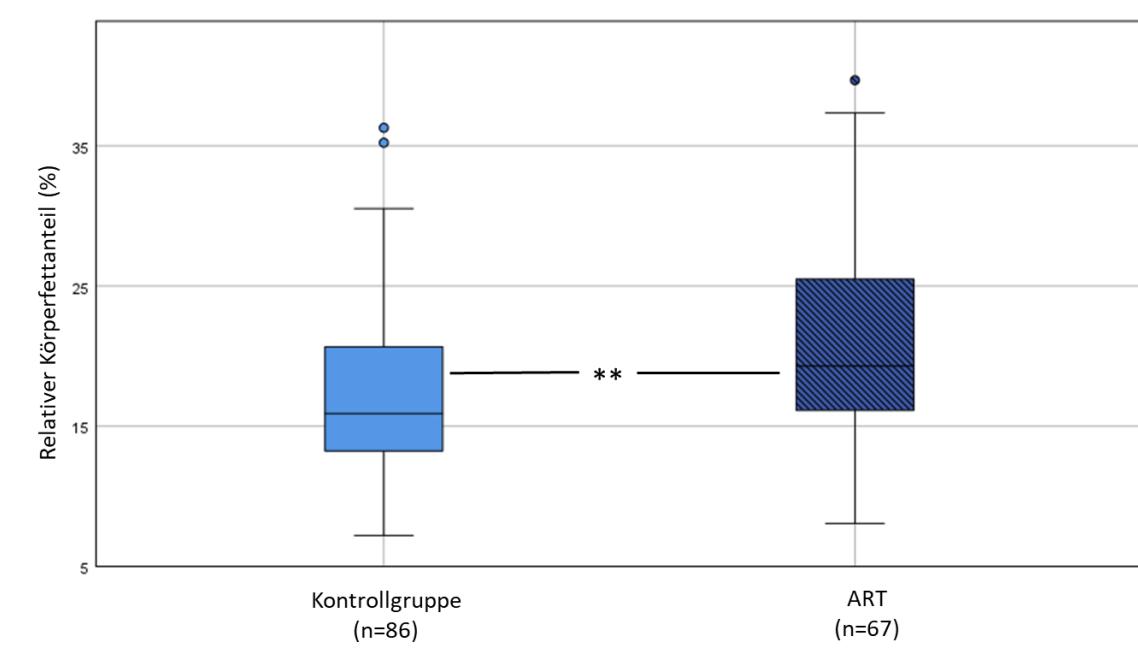


Abbildung 14: Relativer Körperfettanteil (%) in ART und Kontrollgruppe ** $p<0,01$. ART, Assisted Reproductive Technology.

3.6. Elektrokardiogramm

Tabelle 9 veranschaulicht elektrokardiographische Charakteristika von ART und Kontrollgruppe. Es wurden ausschließlich Studienteilnehmer mit unauffälligem EKG Befund zur weiteren Fitnessdiagnostik zugelassen. Die Ergebnisse zeigen sowohl in Herzfrequenz (bpm) als auch in PQ-Zeit (ms), QRS-Dauer (ms), QT/QTc (ms) und P-Welle (ms) keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen.

Tabelle 9: Elektrokardiographische Charakteristika in ART und Kontrollgruppe

Variable	ART (n=67)	Kontrollgruppe (n=86)	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge/min)	73,72 ± 12,46	72,55 ± 14,61	0,601
PQ Zeit (ms)	135,67 ± 20,85	138,79 ± 18,03	0,323
QRS Dauer (ms)	82,15 ± 10,87	84,65 ± 10,22	0,146
QT Zeit (ms)	386,34 ± 31,07	388,44 ± 34,36	0,697
QTc Zeit (ms)	423,55 ± 29,07	420,84 ± 20,81	0,502
P-Dauer (ms)	86,49 ± 11,36	88,49 ± 11,56	0,287
Schenkelblock n (%)	15 (22)	27 (31)	0,215
Sokolow-Lyon-Index rechts (mV)	0,70 ± 0,35	0,63 ± 0,32	0,252
Sokolow-Lyon-Index links (mV)	2,83 ± 0,81	2,71 ± 0,87	0,390
Lagetyp (n):			
Rechtstyp n (%)	4 (6)	4 (5)	0,341
Indifferenztyp n (%)	10 (15)	10 (12)	
Steiltyp n (%)	53 (79)	68 (79)	
Linkstyp n (%)	0 (0)	4 (5)	
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. Kategoriale Daten werden absolut und in Prozent (%) angegeben. Der p-Wert wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet.			

3.7. Evaluation der körperlichen Fitness

3.7.1. Muskelkraft

Die Muskelkraft wurde bei 86 Teilnehmern der Kontrollgruppe und 66 Probanden der ART Gruppe evaluiert. Der höchste Wert von drei Messungen wurde für jeden Studienteilnehmer in die Analyse einbezogen. Das Ergebnis der maximalen Handkraft zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen ART und Kontrollgruppe ($21,86 \pm 12,90$ kg vs. $24,78 \pm 13,88$ kg, p-Wert = 0,188).

3.8. Evaluation der kardiorespiratorischen Fitness

3.8.1. Sechs-Minuten-Gehtest

Im Rahmen des Sechs-Minuten-Gehtests wurden die Daten von insgesamt 86 Vergleichsprobanden und 66 ART Probanden für die Auswertung eingeschlossen. Die maximal erreichte Gehstrecke war in der Kontrollgruppe signifikant höher, ebenso konnte in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer systolischer Blutdruck unmittelbar nach dem Gehtest festgestellt werden. Die restlichen Vitalparameter (Puls, Sauerstoffsättigung und Diastolischer Blutdruck) waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 10: Sechs-Minuten-Gehtest Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. SpO₂, Sauerstoffsättigung.

Variable	ART (n=66)	Kontrollgruppe (n=86)	p-Wert
Maximale Gehstrecke (m)	634,31 ± 122,16	683,63 ± 107,00	0,009**
Vitalparameter vor Testdurchführung			
Prä SBP (mmHg)	112,74 ± 14,21	115,29 ± 11,40	0,222
Prä DBP (mmHg)	70,30 ± 9,04	69,87 ± 9,07	0,772
Prä Puls (Schläge/min)	83,21 ± 13,40	79,70 ± 13,76	0,117
Prä SpO ₂ (%)	98,47 ± 7,91	98,19 ± 0,94	0,742
Vitalparameter nach Testdurchführung			
Post SBP (mmHg)	123,77 ± 18,36	131,72 ± 17,46	0,007**
Post DBP (mmHg)	73,41 ± 10,11	75,43 ± 9,77	0,215
Post Puls (Schläge/min)	116,70 ± 20,44	115,23 ± 21,97	0,675
Post SpO ₂ (%)	97,27 ± 1,59	97,44 ± 1,37	0,483
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. SpO ₂ , Sauerstoffsättigung. **p<0,01			

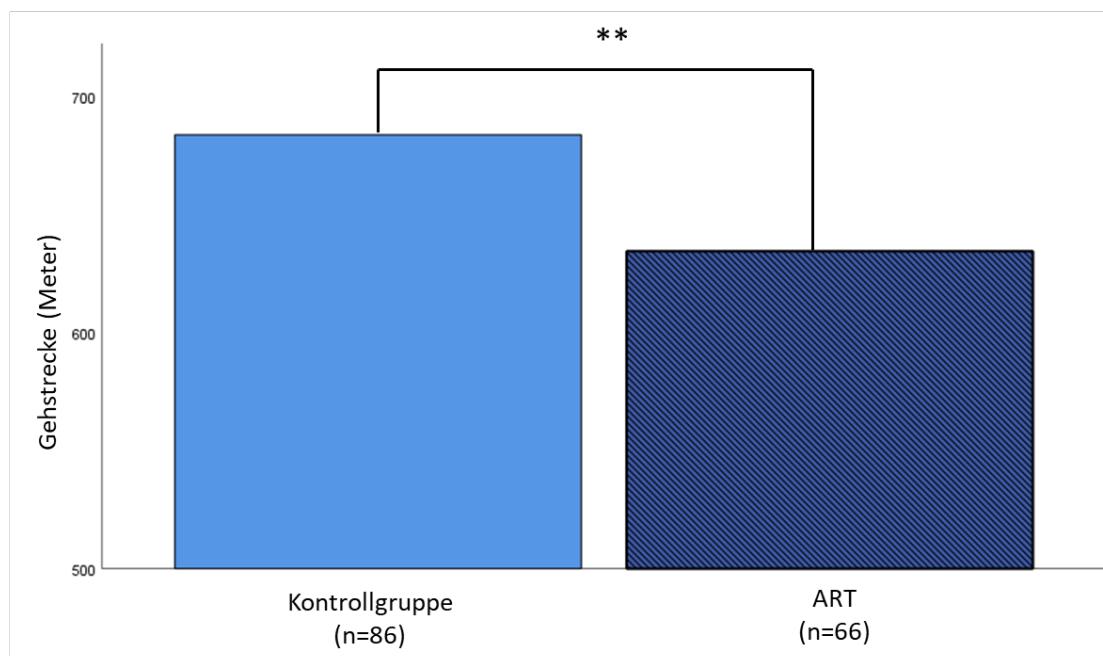


Abbildung 15: Sechs-Minuten-Gehtest Gehstrecke, Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe
** $p<0,01$. ART, Assisted Reproductive Technology.

3.8.2. Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run

Der PACER Test wurden von 81 Kontrollprobanden und 63 ART Probanden ausgewertet. Tabelle 11 verweist auf entsprechende Ergebnisse des PACER Tests sowie Vitalparameter beider Gruppen. Die Anzahl der erreichten Runden im PACER Test war in der ART Gruppe signifikant niedriger. (Siehe Abbildung 16) Der systolische und diastolische Blutdruck, gemessen eine Minute nach Abschluss des PACER Tests war bei der Kontrollgruppe signifikant höher, ebenso wie der diastolische Blutdruck nach fünf Minuten.

Tabelle 11: PACER Test Ergebnisse in ART und Kontrollgruppe. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.

Variable	ART (n=63)	Kontrollgruppe (n=81)	p-Wert
PACER Rundenanzahl	22,17 ± 12,74	35,25 ± 24,43	<0,001***
Vitalparameter vor Testdurchführung			
Prä SBP (mmHg)	111,89 ± 13,12	115,27 ± 11,53	0,097
Prä DBP (mmHg)	69,70 ± 8,53	69,75 ± 8,97	0,973
Prä Puls (Schläge/min)	83,14 ± 11,53	81,82 ± 16,00	0,578
Prä SpO ₂ (%)	97,84 ± 1,51	98,18 ± 0,95	0,103
Vitalparameter 1 Minute nach Testdurchführung			
Post 1 Min SBP (mmHg)	135,78 ± 18,92	143,36 ± 17,11	0,013*
Post 1 Min DBP (mmHg)	74,32 ± 9,43	77,94 ± 9,87	0,028*
Post 1 Min Puls (Schläge/min)	137,45 ± 23,22	139,94 ± 22,20	0,508
Post 1 Min SpO ₂ (%)	96,95 ± 1,50	97,14 ± 1,31	0,416
Vitalparameter 5 Minuten nach Testdurchführung			
Post 5 Min SBP (mmHg)	117,50 ± 14,88	119,66 ± 12,26	0,334
Post 5 Min DBP (mmHg)	68,06 ± 8,27	70,88 ± 7,11	0,030*
Post 5 Min Puls (Schläge/min)	111,41 ± 11,31	108,73 ± 12,62	0,182
Post 5 Min SpO ₂ (%)	96,72 ± 1,25	97,02 ± 1,17	0,130
Vitalparameter 10 Minuten nach Testdurchführung			
Post 10 Min SBP (mmHg)	112,00 ± 12,65	113,45 ± 10,59	0,449
Post 10 Min DBP (mmHg)	67,84 ± 9,50	69,76 ± 9,38	0,222
Post 10 Min Puls (Schläge/min)	108,84 ± 12,72	105,81 ± 10,00	0,106
Post 10 Min SpO ₂ (%)	96,70 ± 1,29	96,79 ± 1,37	0,710
Abnahme Puls 1 bis 5 Min (%)	17,57 ± 10,84	21,35 ± 12,77	0,063
Abnahme Puls 1 bis 10 Min (%)	19,51 ± 11,04	22,66 ± 15,64	0,178
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. SBP, Systolischer Blutdruck. DBP, Diastolischer Blutdruck. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run. *p<0,05, ***p<0,001.			

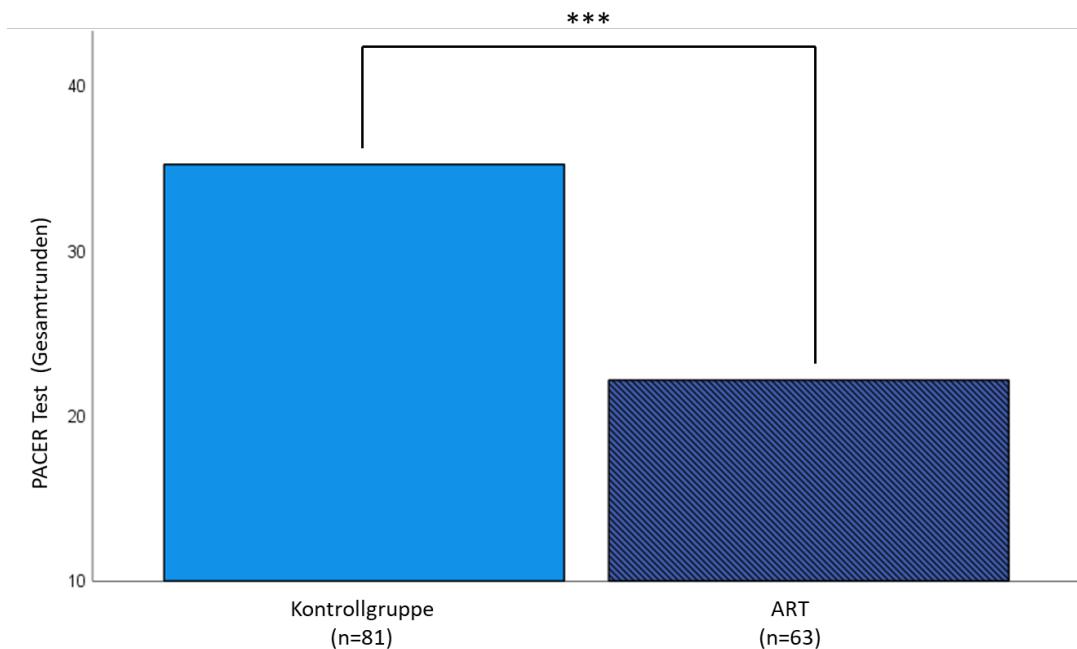


Abbildung 16: PACER Test Gesamtrunden *** $p<0,001$. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.

3.9. Maximale Sauerstoffaufnahme

Tabelle 12 veranschaulicht die maximale Sauerstoffaufnahme, berechnet anhand des PACER Testergebnisses für ART und Kontrollkollektiv. Dargestellt sind die Ergebnisse der Studienteilnehmer, die am PACER Test teilgenommen haben. Dabei kamen zwei unterschiedliche Formeln zum Einsatz (für die Minderjährigen ab acht Jahren bzw. für Erwachsene bis 23 Jahre). Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Gesamtwert in der ART Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der erreichte $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert wurde gemäß dem Department of California für Studienteilnehmer ab 10 Jahren zusätzlich in die drei Kategorien Health Risk, Needs Improvement und Healthy Fitness unterteilt. [48]

Tabelle 12: $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert und Standards in ART und Kontrollgruppe.

Variable	ART (n=46)	Kontrollgruppe (n=60)	p-Wert
$\text{VO}_{2\text{ max}}$ Gesamt (ab 8 Jahren) (ml/min/kg)	$42,16 \pm 4,86$	$44,93 \pm 4,91$	**0,005
	ART (n=32)	Kontrollgruppe (n=45)	
Gesundheitsrisiko (n (%))	4 (12,5)	2 (4,4)	0,149
Verbesserungsdürftig (n (%))	7 (21,9)	5 (11,1)	
Gesunde Fitness (n (%))	21 (65,6)	38 (84,5)	
Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Analyse der Daten verwendet. ** $p<0,01$.			

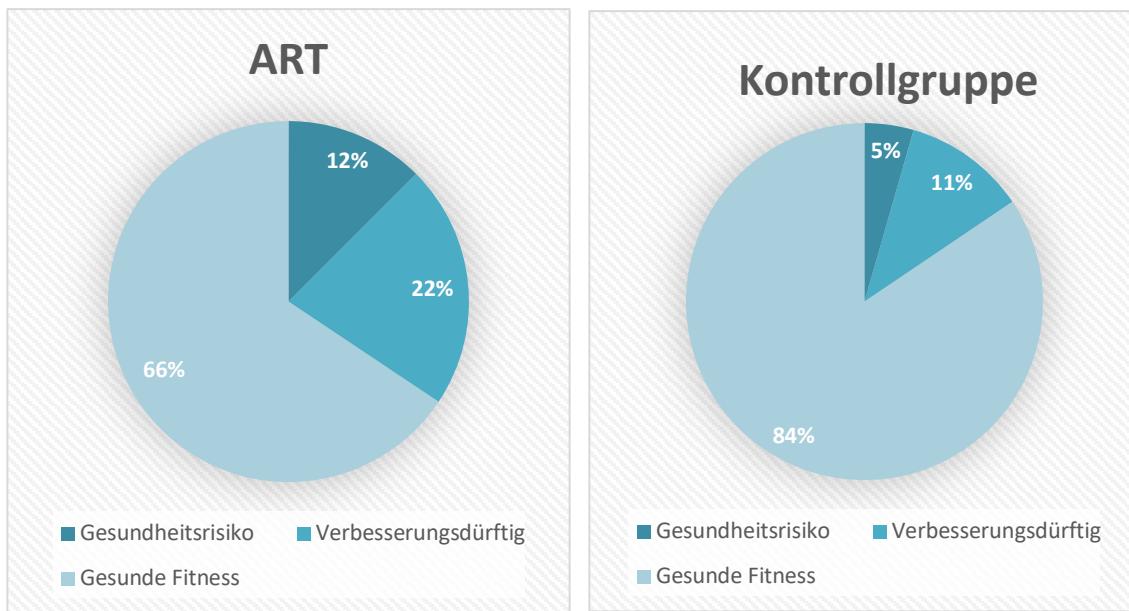


Abbildung 17: Einteilung der $VO_{2 \text{ max}}$ Werte der Teilnehmer ab 10 Jahren der ART und Kontrollgruppe in festgelegte Kategorien nach dem Departement of California. ART, Assisted Reproductive Technology.

3.10. Subgruppenanalyse

3.10.1. Körperfettanteil

Der Körperfettanteil von Erwachsenen und Kindern wurde getrennt analysiert. Ein signifikant höherer Körperfettanteil ergab sich bei den Erwachsenen der ART Gruppe sowie in der Untergruppe der weiblichen erwachsenen Teilnehmern der ART Gruppe.

Tabelle 13: Körperfettanteil einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.

Variable	ART	Kontrollgruppe	p-Wert
Körperfettanteil Erwachsene (kg)¹	$20,16 \pm 6,07$	$14,42 \pm 4,98$	**0,002
Körperfettanteil Erwachsene (w) (kg) ²	$20,40 \pm 5,14$	$15,57 \pm 5,02$	*0,021
Körperfettanteil Erwachsene (m) (kg) ³	$19,40 \pm 9,47$	$12,41 \pm 4,51$	0,106
Körperfettanteil Kinder (kg)⁴	$6,63 \pm 4,43$	$6,63 \pm 3,90$	0,699
Körperfettanteil Kinder (w) (kg) ⁵	4,13 (2,20-17,19)	5,27 (2,36-17,18)	0,470
Körperfettanteil Kinder (m) (kg) ⁶	5,37 (2,20-17,44)	4,976 (1,81-19,45)	0,734
Fallzahlen der einzelnen Subgruppen in ART vs. Kontrollgruppe: 1(17 vs. 22), 2(13 vs. 14), 3(4 vs. 8), 4(50 vs. 63), 5(26 vs. 30), 6(24 vs. 33).			

Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. (w) weiblich, (m) männlich. * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

3.10.2. Handdynamometrie

Die Muskelkraft, gemessen mithilfe der Handdynamometrie, wurde bei Erwachsenen und Kindern getrennt analysiert. Sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Muskelkraft zwischen ART und Kontrollgruppe. (Erwachsene: (35(24-60) vs. 38(20-66), p-Wert=0,440; Kinder: 14(3-44) vs. 16,75(6-47), p-Wert=0,128)

3.10.3. Sechs-Minuten-Gehtest

Für die Ergebnisse der Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtests wurden Kinder und Erwachsene getrennt voneinander sowie in den Untergruppen weiblich und männlich betrachtet. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant größere Gehstrecke bei den erwachsenen Frauen und Männern, sowie in der Gesamtgruppe der erwachsenen Teilnehmer der Kontrollgruppe. Bei den Kindern konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 14: Sechs-Minuten-Gehtest einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.

Variable	ART	Kontrollgruppe	p-Wert
Gehtest Strecke Erwachsene Gesamt (Meter)¹	680 (516-754)	800 (560-920)	0,001**
Gehtest Strecke Erwachsene (w) ²	670 (598-754)	796 (560-880)	0,040*
Gehtest Strecke Erwachsene (m) ³	659,03 \pm 98,06	800,73 \pm 74,78	0,019*
Gehtest Strecke Kinder Gesamt (Meter)⁴	628,37 \pm 134,34	655,58 \pm 93,17	0,216
Gehtest Strecke Kinder (w) ⁵	599,66 \pm 88,98	642,65 \pm 83,59	0,073
Gehtest Strecke Kinder (m) ⁶	724 (680-813)	680 (473-920)	0,716
Fallzahlen der einzelnen Subgruppen in ART vs. Kontrollgruppe: 1(16 vs. 22), 2(12 vs. 14), 3(4 vs. 8), 4(50 vs. 64), 5(26 vs. 30), 6(24 vs. 34).			
Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. (w) weiblich, (m) männlich. * $p<0,05$, ** $p<0,01$.			

3.10.4. PACER Test

Die Rundenanzahl des PACER Tests wurde für folgende Altersklassen untersucht: < 10 Jahre, ≥ 10 / < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre. Zusätzlich wurden die Subgruppen in männliches und weibliches Geschlecht aufgeteilt. Eine signifikant höhere Rundenanzahl zwischen der Kontrollgruppe ergab sich bei den Mädchen < 10 Jahren und bei den Erwachsenen (Gesamtkollektiv) ab 18 Jahren.

Tabelle 15: PACER Test, Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.

Variable	ART	Kontrollgruppe	p-Wert
Rundenanzahl Kinder <10 Jahre (Gesamtkollektiv)¹	9,5 (4-31)	15,5 (5-60)	0,047*
Rundenanzahl Kinder <10 Jahre (w) ²	9 (4-23)	19 (5-35)	0,008**
Rundenanzahl Kinder <10 Jahre (m) ³	19 (5-31)	13 (7-60)	0,956
Rundenanzahl Kinder ≥10 / <18 Jahre (Gesamtkollektiv)⁴	32,24 ± 13,91	37,57 ± 20,11	0,299
Rundenanzahl Kinder ≥10 / <18 Jahre (w) ⁵	24,00 ± 10,94	29,31 ± 14,53	0,386
Rundenanzahl Kinder ≥10 / <18 Jahre (m) ⁶	32 (15-62)	32 (15-62)	0,267
Rundenanzahl Erwachsene ≥ 18 Jahre (Gesamtkollektiv)⁷	24,29 ± 7,18	56,14 ± 26,64	<0,001***
Rundenanzahl Erwachsene > 18 Jahre (w) ⁸	24,00 ± 7,47	42,00 ± 16,60	0,005**
Rundenanzahl Erwachsene > 18 Jahre (m) ⁹	25,00 ± 7,44	79,13 ± 24,07	0,002**
Fallzahlen der einzelnen Subgruppen in ART vs. Kontrollgruppe: 1(29 vs. 31), 2(18 vs. 15), 3(10 vs. 15), 4(21 vs. 30), 5(8 vs. 13), 6(13 vs. 17), 7(14 vs. 21), 8(10 vs. 13), 9(4 vs. 8).			
Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. (w) weiblich, (m) männlich. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.			

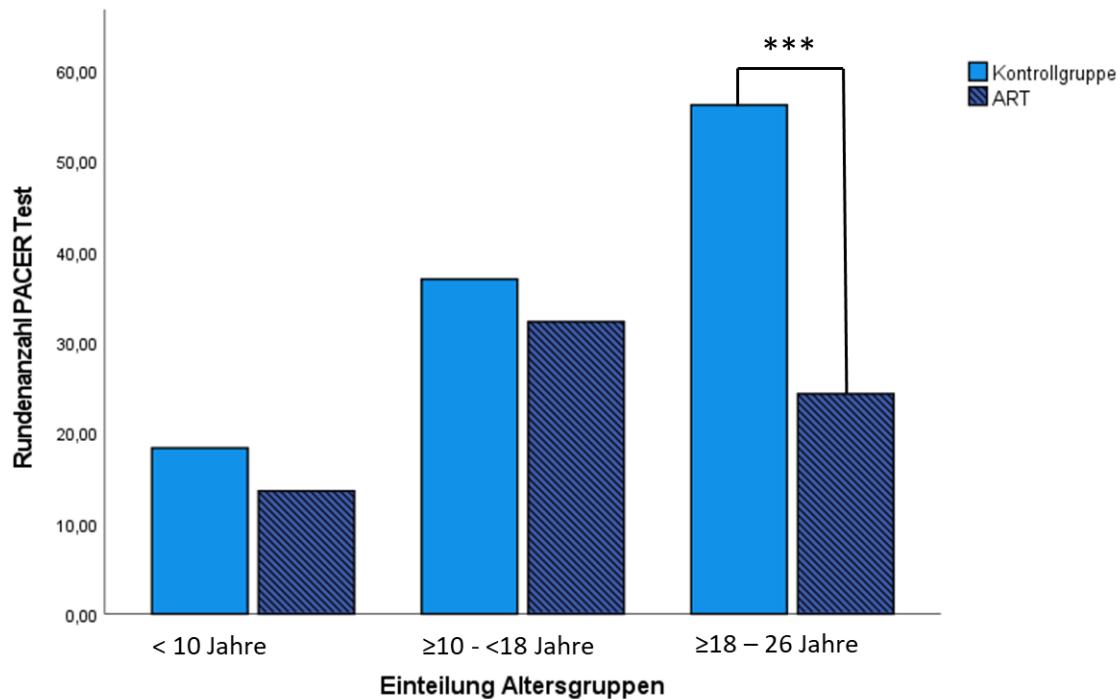


Abbildung 18: PACER Test einer Subgruppenanalyse in ART und Kontrollgruppe *** $p<0,001$. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.

3.10.5. Belastungstest mit Ausschluss Frühgeborener

Eine Subgruppenanalyse wurde jeweils in einer Kohorte von Kindern und Erwachsenen vorgenommen, die in der ≥ 37 . Schwangerschaftswoche geboren wurden. (Siehe Tabelle 16) Hierbei wurden folgende Variablen untersucht: die Rundenanzahl des PACER Tests, die Gehstrecke des Sechs-Minuten Gehtests und der maximale Sauerstoffwert.

Bei den minderjährigen Studienteilnehmern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in PACER Rundenanzahl, Gehteststrecke und $VO_{2\text{ max}}$ Wert festgestellt werden, bei den erwachsenen Studienteilnehmern war die Kontrollgruppe bei allen drei Variablen jedoch signifikant besser als die ART Gruppe.

Tabelle 16: Belastungstest-Ergebnisse und $VO_{2\text{ max}}$ Werte mit Ausschluss Frühgeborener in ART und Kontrollgruppe. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run.

Variable	ART	Kontrollgruppe	p-Wert
Geburt ≥ 37. Schwangerschaftswoche (Kinder)			
Rundenanzahl PACER ¹	19,5 (5-62)	22 (5-100)	0,100
Gehstrecke (m) ²	$608,21 \pm 102,99$	$655,21 \pm 97,76$	0,047
$VO_{2\text{ max}}$ (ml/min/kg) ³	44,57 (36-48)	44,96 (35-57)	0,662
Geburt ≥ 37. Schwangerschaftswoche (Erwachsene)			

Rundenanzahl PACER ⁴	$25,50 \pm 3,59$	$50,73 \pm 20,76$	***<0,001
Gehstrecke (m) ⁵	$657,67 \pm 67,26$	$750,51 \pm 102,94$	*0,009
VO ₂ max (ml/min/kg) ⁶	$36,78 \pm 2,02$	$41,95 \pm 3,88$	*0,006
Fallzahlen der einzelnen Subgruppen in ART vs. Kontrollgruppe: 1(29 vs. 53), 2(29 vs. 57), 3(17 vs. 39), 4(8 vs. 15), 5(10 vs. 16), 6(7 vs. 10).			
Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. PACER, Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run. *p<0,05, ***p<0,001.			

3.10.6. Maximale Sauerstoffaufnahme

Alle Kinder ab acht Jahren wurden in weibliche und männliche Studienteilnehmer unterteilt. Auch alle Erwachsenen ab 18 Jahren wurden in die Gruppen weiblich und männlich unterteilt. Ein signifikant höherer VO₂ max Wert ergab sich bei den Frauen und Männern der Kontrollgruppe über 18 Jahren.

Tabelle 17: VO₂ max Wert einer Subgruppenanalyse mit Kindern und Erwachsenen in ART und Kontrollgruppe. (w) weiblich, (m) männlich.

Variable	ART	Kontrollgruppe	p-Wert
VO ₂ max Kinder (w), (ml/min/kg) ¹	43,19 (36-48)	44,15 (36-48)	0,371
VO ₂ max Kinder (m), (ml/min/kg) ²	$45,94 \pm 2,66$	$46,47 \pm 4,79$	0,650
VO ₂ max Erwachsene (w), (ml/min/kg) ³	$36,78 \pm 2,96$	$41,76 \pm 5,12$	*0,027
VO ₂ max Erwachsene (m), (ml/min/kg) ⁴	$34,49 \pm 0,60$	$49,52 \pm 6,28$	**0,007
Fallzahlen der einzelnen Subgruppen in ART vs. Kontrollgruppe: 1(17 vs. 21), 2(17 vs. 24), 3(8 vs. 10), 4 (3 vs. 5).			
Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median und Spannweite präsentiert. Für normalverteilte Variablen wurde der ungepaarte T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test. (w) weiblich, (m) männlich. *p<0,05, **p<0,01.			

3.11. Korrelationen

3.11.1. Fragebögen

Das Gewicht der Probanden korrelierte signifikant negativ mit dem Wert des erfassten Ernährungsverhaltens des KIDMED der minderjährigen Teilnehmer in beiden Gruppen. ($r = -0,429$,

$p=0,003$, ART und $r= -0,336$, $p=0,007$, Kontrollgruppe) Die BMI Perzentile der minderjährigen Gesamtkohorte korrelierte ebenfalls negativ mit dem Ergebnis des KIDMED: $r=-0,083$, $p=0,382$.

3.11.2. Muskuläre und kardiorespiratorische Fitness

Je mehr Runden im PACER-Test erreicht werden konnten desto höher war der systolische und diastolische Blutdruck zehn Minuten nach Durchführung des PACER-Tests. ($r= 0,474$, $p<0,001$ und $r= 0,331$, $p<0,001$)

3.11.3. Einfluss des Alters auf $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ in ART und Kontrollgruppe

Der $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ Wert zeigt eine signifikant negative Korrelation mit dem Alter der ART Probanden. ($r=-0,739$, $p<0,001$). Diese Korrelation ist im Vergleich dazu bei der Kontrollgruppe nicht signifikant. ($r=0,344$, $p=-0,107$)

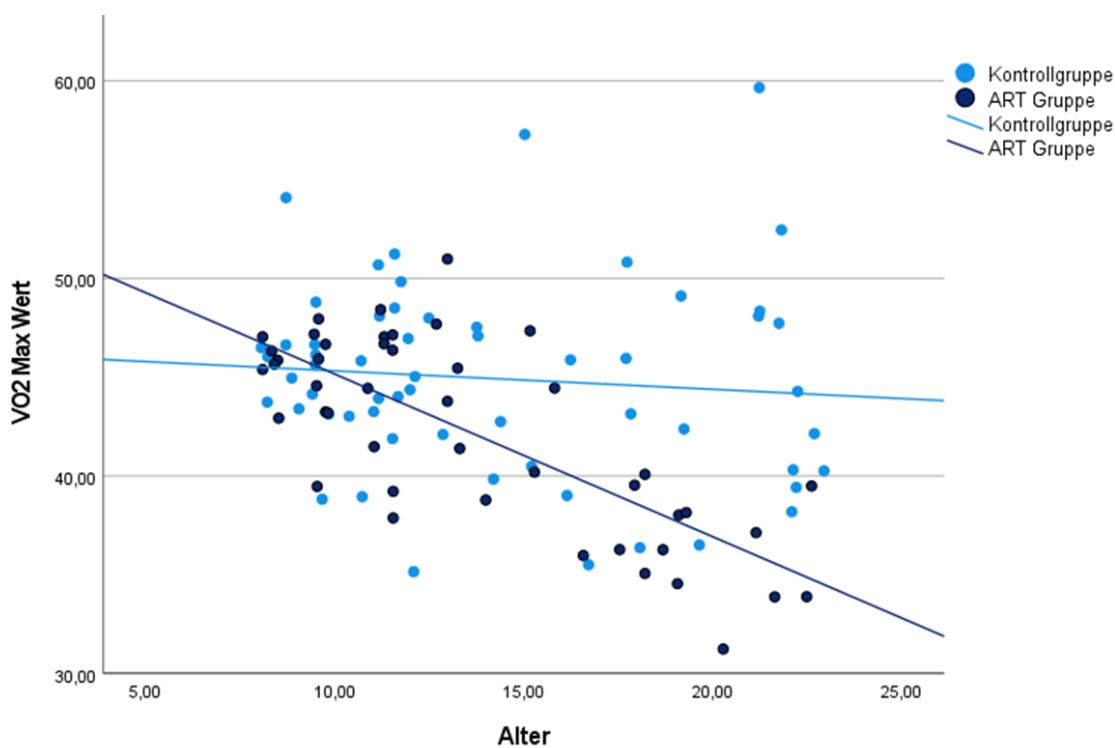


Abbildung 19: Korrelation $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ mit dem Alter in ART und Kontrollgruppe. ART, Assisted Reproductive Technology.

Bei Subgruppenkorrelationen des $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ Wertes mit den erwachsenen Teilnehmern kann eine signifikant positive Korrelation des maximalen Sauerstoffwertes sowohl mit den Ergebnissen des Sechs-Minuten-Gehtests, als auch mit den Ergebnissen des PACER Tests erkannt werden. ($\text{VO}_{2 \text{ max}}$ mit Gehstrecke: $r=0,666$, $p<0,001$, $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ mit Runden des PACER Tests: $r=0,969$, $p<0,001$) Die Ergebnisse des MEDAS zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem $\text{VO}_{2 \text{ max}}$ Wert. ($r=0,200$, $p=0,290$)

Bei den Kindern kann man diesen positiven Zusammenhang ebenfalls feststellen. ($\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Gehstrecke: $r=0,311$, $p=0,004$, $\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Runden des PACER Tests: $r=0,697$, $p<0,001$) Außerdem wurde in einer Korrelationsanalyse der Zusammenhang des Körperfettanteil und der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Kindern gemessen, wobei eine signifikant negative Korrelation bestätigt wurde. ($\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Körperfettanteil in Prozent: $r=-0,644$, $p<0,001$) Die Ergebnisse des KIDMED, also der Ernährungszustand der Kinder zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit dem $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert. ($r=0,081$, $p=0,468$)

Schließlich zeigten Korrelationen mit $\text{VO}_{2\text{ max}}$ und Geburtsgewicht oder Schwangerschaftswochen (< 37. Schwangerschaftswoche) sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern keinen signifikanten Zusammenhang. (Kinder: $\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Geburtsgewicht: $r=-0,009$, $p=0,938$, $\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Schwangerschaftswochen <37: $r=-0,058$, $p=0,620$; Erwachsene: $\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Geburtsgewicht: $r=0,110$, $p=594$, $\text{VO}_{2\text{ max}}$ mit Schwangerschaftswochen <37: $r=0,033$, $p=0,874$)

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie wurde erstmals ein umfangreicher prospektiver Ansatz zur Erfassung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens, sowie der muskulären und kardiorespiratorischen Fitness von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mithilfe einer künstlichen Befruchtung gezeugt wurden, verfolgt und diese mit einer gematchten Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund zahlreicher bereits durchgeföhrter Studien, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei ART Kindern aufzeigten, diente diese Studie der kardiologischen Risikoerfassung der ART Kinder. Insgesamt liegen Untersuchungsergebnisse von 67 Probanden in der ART Gruppe und 86 Probanden in der Kontrollgruppe vor. Das Durchschnittsalter in der ART Gruppe war 13,43 Jahre und in der Kontrollgruppe 12,74 Jahre. Die Ergebnisse zeigen eine signifikant verminderte kardiorespiratorische Fitness bei ART Nachkommen auf.

Es konnte eine signifikant verminderte Anzahl erreichter PACER Rundenanzahl (22,17 vs. 35,25 Runden) sowie erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (634,31 vs. 683,63 m), ein signifikant geringerer $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert (42,16 vs. 44,93 ml/min/kg) und eine signifikant höhere Körperfettmasse bei den erwachsenen ART Probanden (20,16 vs. 14,42 kg) festgestellt werden. Bei den minderjährigen Probanden konnte bei den zuvor genannten Variablen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Ernährungs- und Bewegungsverhalten, die Muskelkraft, sowie der BMI unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die ART Gruppe zeigte einen im älteren Lebensalter zunehmend geringer werdenden $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert auf.

4.2. Pathophysiologische Überlegungen für verminderte kardiorespiratorische Fitness

Die analysierten Ergebnisse zeigen eine verminderte kardiorespiratorische Fitness der erwachsenen ART Probanden auf. Diese Aussage wird durch mehrere Ergebnisse im Belastungstest gestützt. Die erwachsenen ART Probanden erzielten sowohl ein signifikant schlechteres Ergebnis im PACER Test (24,29 vs. 56,14 Runden), als auch eine signifikant kürzere Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (680 vs. 800 m) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert, welcher zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness dient, ist in der ART Gruppe der erwachsenen Probanden signifikant niedriger (weiblich: 36,78 vs. 41,76 ml/min/kg; männlich: 34,49 vs. 49,52 ml/min/kg). Bei den Kindern konnte kein signifikanter Unterschied erkannt werden, jedoch korrelierte der $\text{VO}_{2\text{ max}}$ innerhalb der ART Kohorte negativ mit dem Alter. Dies spricht für eine altersbezogene Abnahme des $\text{VO}_{2\text{ max}}$ in ART Probanden, welche im Kontrollkollektiv nicht signifikant war.

Auf die möglichen Gründe für dieses Ergebnis wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen. Gegebenenfalls wird zusätzlich mithilfe weiterer durchgeföhrter Untersuchungen der Studie argumentiert werden können.

4.2.1. Parenterale Risikofaktoren, Schwangerschaft und Geburt

Bekanntermaßen tritt eine Frühgeburt unter Kindern, die mithilfe einer künstlichen Befruchtung gezeugt wurden häufiger auf. [9] Dies trifft auch auf die vorliegende Studie zu. Es kann eine signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer der ART Kinder festgestellt werden. Es zeigt sich außerdem ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und eine signifikant niedrigere Geburtsgröße in der ART Kohorte.

Bei Frühgeborenen ist die Lunge während der Geburt häufig noch nicht vollständig entwickelt. Folglich müssen die Säuglinge in ihrer ersten Lebenszeit künstlich beatmet werden. Diese künstliche Beatmung sowie die zusätzliche notwendige O₂-Gabe kann zu einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einer chronischen Lungenerkrankung führen. [14] Kinder die mithilfe einer künstlichen Befruchtung gezeugt wurden zeigen ein signifikant höheres Auftreten von BPD. [49] Eine BPD kann zu einer schlechteren kardiorespiratorischen Fitness führen. [50]

Um diesen möglichen Einflussfaktor bei der Analyse auszuschließen, wurden die Ergebnisse in den Sechs-Minuten-Geh und PACER Tests sowie die VO₂ max Werte in einer Subgruppenanalyse mit Ausschluss der Kinder, die < 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, geprüft. Separat wurden zusätzlich die Ergebnisse der frühgeborenen Studienteilnehmer analysiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Unterschiede zur Kontrollgruppe in den Belastungstests und im VO₂ max Wert mit Ausschluss der Frühgeborenen bei den ART Erwachsenen signifikant niedriger blieben. Dennoch ist fraglich, inwiefern die Frühgeburtlichkeit in dieser Studie einen Einfluss auf die Ergebnisse der ART Gruppe hinsichtlich der kardiorespiratorischen Fitness hatte.

4.2.2. Anthropometrische Daten

Ein erhöhtes Körpergewicht, ein höherer BMI sowie eine geringere Körpergröße könnten zu schlechteren Ergebnissen in den Belastungstests führen. Sowohl Körpergröße als auch Körpergewicht waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Der gemessene Körperfettanteil zeigte bei den erwachsenen ART Teilnehmern einen signifikant höheren Wert. Norrman et al. untersuchten in ihrer Studie in einer Kohorte von über 120 000 ART Kindern, die im Zeitraum 1984 bis 2015 in Skandinavien geboren wurden, die Auswirkungen der künstlichen Befruchtung in Bezug auf das Körpergewicht der Kinder. Es konnte ein signifikant höheres Risiko für Adipositas bei den ART Kindern im Vergleich zu den über 7 000 000 Kontrollkindern festgestellt werden. [51] Jedoch zeigen Richtwerte nach Gallagher et al. auf, dass der höhere Adipositaswert der folgenden Studie (HeARTerY) noch keine klinische Relevanz zeigt. Die Normwerte für den Körperfettanteil liegen nach seiner Studie bei jungen Frauen zwischen 21% und 33% und bei jungen Männern bei 8% bis 20%. [52] Die Mittelwerte beider Gruppen in der HeARTerY Studie liegen damit noch im Normbereich.

4.2.3. Ernährungs- und Bewegungsverhalten

Ein vom Kontrollkollektiv abweichendes Ernährungs- oder Bewegungsverhalten könnte ausschlaggebend für eine schlechtere kardiorespiratorische Fitness der ART Probanden sein. Dies kann jedoch anhand der Ergebnisse widerlegt werden.

Das Ernährungsverhalten zeigt sowohl bei den Kindern und Jugendlichen nach Vorlage des KID-MED als auch bei den Erwachsenen nach Vorlage des MEDAS, keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Auch das Bewegungsverhalten der Probanden ist nach Abgleich mit den WHO Standards bei Kindern und Erwachsenen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Aussagekraft der Fragebögen wurde anhand einer Korrelationsanalyse überprüft. Hierbei zeigte sowohl das Gewicht als auch der BMI bei den minderjährigen Teilnehmern eine signifikant negative Korrelation zu der erreichten Punktzahl im Ernährungsfragebogen. Je ungesünder sich die Teilnehmer ernährten desto höher war demnach auch ihr Gewicht und ihr BMI.

Zusätzlich konnten Korrelationsanalysen zeigen, dass die maximale Sauerstoffaufnahme keinen relevanten Zusammenhang mit den Ergebnissen der Ernährungsfragebögen ergab. Der Ernährungszustand hatte demnach in unserer Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Probanden hinsichtlich ihrer kardiorespiratorischen Fitness.

4.2.4. Muskelkraft und kardiorespiratorische Fitness

Da der Puls der Probanden nach dem Sechs-Minuten-Gehtest keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen aufwies, kann auf eine gleichermaßen ausgeprägte Anstrengung der ART und Kontrollprobanden rückgeschlossen werden. Auch beim PACER Test zeigt der Puls nach Durchführung der Belastung keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen.

Die Kontrollgruppe reagiert auf die Anstrengung der Belastungstests sowohl mit einem signifikant höheren systolischen Blutdruck als auch mit einem signifikant höheren diastolischen Blutdruck im Vergleich zur ART Gruppe. Die Betrachtung von PACER Rundenanzahl und Blutdruck zeigt eine signifikant positive Korrelation in beiden Gruppen. Je mehr Runden im PACER Test gelaufen wurden, desto mehr stiegen systolischer und diastolischer Blutdruck. Der höhere Blutdruck der Kontrollgruppe nach dem Test kann mit der höheren Anzahl gelaufener Runden bzw. mit der insgesamt höheren körperlichen Belastbarkeit durch die höhere kardiorespiratorische Fitness im Vergleich zur ART Gruppe erklärt werden.

Die gemessene Abnahme der Herzfrequenz über den Zeitraum von einer Minute bis fünf bzw. zehn Minuten nach Belastung war bei den Vergleichsprobanden nicht signifikant, wenn auch tendenziell größer im Vergleich zur ART Gruppe. Diese Ergebnisse könnten weitere Untersuchungen sinnvoll erscheinen lassen, die die Annahme, dass die Herzfrequenz der ART Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe langsamer sinkt, statistisch signifikant belegen, in dieser Untersuchung war dies jedoch nicht der Fall.

Ein Anstieg der Herzfrequenz während einer körperlichen Belastung ist unter anderem auf eine Verringerung des Vagustonus zurückzuführen. [53] Nach der Belastung findet eine vagale Reaktivierung statt und der Puls sinkt wieder. Die allgemeine Abnahme der Vagusaktivität stellt einen Risikofaktor für die Mortalität dar. [53] Wenn demnach der Puls nach einer körperlichen Belastung langsamer sinkt, kann eine verringerte Vagusaktivität als Ursache vermutet werden, mit welcher ein gestiegenes Mortaliätsrisiko erklärbar wäre. [53] Maddox et al. zeigen zum Beispiel in ihrer Studie ein erhöhtes Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer niedrigeren Herzfrequenzerholung. [54]

4.2.5. Weitere Gründe für verminderte kardiorespiratorische Fitness erwachsener ART Probanden

Nach Ausschluss einiger möglicher Einflussfaktoren in Bezug auf die geringere kardiorespiratorische Fitness der Probanden aus der ART Gruppe unserer Studie stellt sich nun die Frage, inwiefern künstliche Befruchtung einen Einflussfaktor auf diese Ergebnisse darstellt. Einerseits kann die Technologie der assistierten Befruchtung zu einem ätiologischen Faktor führen, andererseits können aber auch genetische Faktoren der Eltern eine Rolle spielen. Möglich wäre auch ein Einfluss durch andere, beispielsweise risikoreicheres exploratives Verhalten hemmende Erziehungsstile oder auch altersbedingt unterschiedliche Erziehungsschwerpunkte bedingt durch die durchschnittlich älteren Mütter und Väter der ART Kinder. Im folgenden Abschnitt wird auf diese beiden möglichen Ursachen näher eingegangen.

4.2.5.1. ART als Risikofaktor

Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Reproduktionstechniken. Auf vier häufig verwendete Techniken wurde in der Einleitung näher eingegangen. Bei jeder Technik wird ein unterschiedlich ausgeprägter Eingriff in die natürliche Fortpflanzung vorgenommen. Dieser künstliche Eingriff könnte ein Risikofaktor für einen Entwicklungsnachteil des Fetus darstellen.

In zahlreichen Studien wird derzeit die sogenannte fetale Programmierung untersucht. Diese Forschungsrichtung beschäftigt sich mit der Hypothese, dass pränatale Faktoren einen möglichen Einfluss auf die spätere Gesundheit eines Kindes haben können. Dabei kann das Erkrankungsrisiko (oder auch vor einer Erkrankung schützende Faktoren) aufgrund epigenetischer Faktoren, die nicht in der DNA der Gameten, sondern in deren abschnittsweiser Expression bzw. Inhibition unter anderem durch Methylierung von Promotoren begründet liegen, über mehrere Generationen übertragen werden. [55] Besonders gravierend können diese Einflüsse während kritischer Phasen der fetalnen Entwicklung sein. Da die künstliche Befruchtung in den hochkomplexen Bereich der Fortpflanzung eingreift, ist gut vorstellbar, dass hier noch unbekannte Prozesse unterbunden werden könnten, die diese epigenetischen Faktoren auf das Genom des entstehenden

Kindes vermitteln und damit eine mögliche Folge in Bezug auf die spätere kindliche Gesundheit entsteht.

Mit möglichen epigenetischen Zusammenhängen in Bezug auf ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko im späteren Leben, setzte sich der britische Epidemiologe David Barker bereits im Jahr 1995 auseinander. [56] Er stellte die sogenannte „Barker-Hypothese“ oder „Thrifty-Phenotype“-Hypothese auf. [57] Diese besagt, dass äußerliche Faktoren, wie beispielsweise die Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft einen Einfluss auf Risikofaktoren des Kindes haben können. Barker et al. beobachteten, dass eine maternale Unterernährung zunächst zum Untergewicht des Kindes und in weiterer Folge zu einem erhöhten Diabetesrisiko im Erwachsenenalter des Fetus führte. Die Phase der Minderversorgung mit Nährstoffen während der Schwangerschaft prägt somit das Energiestoffwechselmuster des Kindes. Auf eine spätere „Überversorgung“ mit Nahrung kann keine adäquate Anpassung erfolgen, was in der Folge zu metabolischen Erkrankungen des Kindes führen kann. Dieses Phänomen könnte auch in der Phase der Befruchtung seinen Ursprung haben. Inwiefern sich der Pathomechanismus erklären lässt wird derzeit noch erforscht. Die oben erwähnte fetale Programmierung zeigt jedoch bereits Hinweise auf molekularbiologische Veränderungen, welche unter anderem durch eine Veränderung der Histone die Genexpression modellieren können. [57]

Da die verschiedenen Reproduktionstechniken unterschiedlich ausgeprägte Eingriffe in natürliche Vorgänge vornehmen, sind die einzelnen Methoden wichtige Forschungsansätze, eine mögliche fetale Programmierung bei derartigen Eingriffen zu ergründen. Die am häufigsten angewandten Methoden (ICSI und IVF) haben ihren Unterschied in der Vorgehensweise im Labor. Bei ICSI wird ein Spermium gezielt in die Eizelle injiziert, bei IVF hingegen geschieht die Befruchtung im Labor ohne äußeren Einfluss. Inwiefern sich dieser „kleine Unterschied“ in der weiteren fetalen Entwicklung bemerkbar macht ist noch unzureichend erforscht. Studien konnten bereits ein höheres Risiko auf kongenitale Fehlbildungen bei der ICSI Reproduktionstechnik feststellen. [58] In einer Studie von Lie et al. wurde das Ausmaß schwerwiegender Geburtsfehler nach ICSI versus IVF Behandlung miteinander verglichen, hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. [59]

4.2.5.2. Genetische Faktoren

Die Daten dieser Studie zeigen in der ART Gruppe ein signifikant höheres Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder. Bevor eine künstliche Befruchtung in Betracht gezogen wurde, erfolgte bei den meisten Familien eine lange Phase, in der versucht wurde, auf natürliche Art und Weise schwanger zu werden. Es ist bekannt, dass ein höheres Alter der Mutter zu einem höheren Schwangerschaftsrisiko und einem höheren Erkrankungsrisiko des Kindes führt. [60] Auch bei Vätern mit höherem Alter ist das Risiko unter anderem für Frühgeburtlichkeit, bestimmte genetische Störungen oder ein erniedrigtes Geburtsgewicht erhöht. [61]

Eine vermehrte Häufigkeit von Fehlgeburten bei Paaren kann neben Anomalien der Geschlechtsorgane oder Schwierigkeiten in der Spermienproduktion des Mannes auch auf Probleme chromosomaler oder genetischer Art zurückzuführen sein. Auch wenn die Eltern selbst keine Symptome aufweisen kann es vorkommen, dass beide Partner Träger eines bestimmten rezessiven Gens sind, welches bei einem gemeinsamen Kind die dadurch bedingte Erkrankung entstehen lassen würde. Die Chance auf den natürlichen Prozess der Verhinderung der Entstehung bzw. der vorzeitigen Beendigung einer nicht Entwicklungsfähigen Schwangerschaft mit einem Kind, bei dem eine schwerwiegenden Krankheit vorliegt, wird somit eliminiert. Durch das künstliche Eingreifen mit einer assistierten Befruchtung kann demnach das Auftreten dieser genetisch bedingten Erkrankungen erhöht sein.

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) kann dieses Risiko reduzieren. [62] Seit 2011 ist diese Diagnostik auch in Deutschland rechtlich zugelassen. Hierbei werden am Tag 5 nach Befruchtung ein bis zwei Zellen des Embryos entnommen. Es dürfen hierbei ausschließlich Trophoblasten, die äußeren Zellen, die später die Plazenta bilden, entnommen werden. Anschließend werden verschiedene Tests zur genetischen Diagnostik durchgeführt. [63]

Die oben genannte natürliche Elimination setzt aber nicht nur bei schwerwiegenden, genetisch bedingten Erkrankungen ein, sondern auch bei anderen zu gesundheitlichen Problemen des werdenden Kindes führenden Umständen. Demnach kann es folglich Konditionen geben, die selbst mithilfe einer PID im Zuge einer künstlichen Befruchtung nicht entdeckt werden. Genau diese weitergegebenen Einschränkungen (bzw. die nicht weitergegebenen protektiven epigenetischen Faktoren) könnten die Ursache für die hohe Prävalenz an Fehlbildungen, Gefäßerkrankungen oder, wie in dieser Studie festgestellt, geringere kardiorespiratorische Fitness bei ART Kindern ausmachen. Eine Bestätigung dieser Theorie zeigen bereits durchgeführte Studien, die das vermehrte Auftreten einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität bei ART Eltern feststellten. [64], [65]

4.2.5.3. Sozioökonomische Ursachen

Wie auch in unserer Studie bestätigt, zeigt sich ein durchschnittlich höheres maternales Alter bei den ART Kindern. Wie im oberen Absatz bereits erwähnt, kann dies zu einem erhöhten Schwangerschaftsrisiko und demnach auch zu einem erhöhten Krankheitsrisiko des Kindes führen. Jedoch könnten auch Sozioökonomische Ursachen einen maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben. Der Erziehungsstil dieser älteren Mütter könnte sich beispielsweise von jenen Müttern unterscheiden, welche den langen und häufig sehr emotionalen Prozess einer künstlichen Befruchtung nicht durchlaufen müssten. Die ART Mütter könnten beispielsweise in vielen Situationen ängstlicher reagieren und zu einer Tendenz des umgangssprachlich als Heli-kopter-Erziehungsstil bekannten Erziehungsstils neigen. Hierbei zeigen die Eltern einen überfürsorglichen und verunsicherten bzw. auch das Kind verunsichernden Umgang mit ihren Kindern. Diese Erziehung könnte einen ungünstigen Einfluss auf das Ernährungs- und Bewegungsverhalten der Kinder haben.

4.3. Limitationen

4.3.1. Limitationen Studentenkollektiv

Das Studienkollektiv wurde bestmöglich nach Alter und Geschlecht in den beiden Gruppen angepasst. Für alle Studienteilnehmer wurden die gleichen Bedingungen geschaffen. Alle Teilnehmer wurden vorab über die Untersuchungen informiert und alle Teilnehmer hatten die gleiche Reihenfolge beim Durchführen der einzelnen Abschnitte der Studie. Nicht ausschließen kann man das Auftreten kleiner Unterschiede in der Durchführung der Tests. In unserem Studienteam, bestehend aus einem Arzt und drei Doktorandinnen wurden jedoch alle Mitarbeiter gleichermaßen zu Beginn der Studie auf alle Untersuchungen vorbereitet und entsprechend ausgebildet.

Eine gegeben Limitation könnte außerdem das unterschiedliche peripartale Risikoprofil sein. Dies umfasst beispielsweise das unterschiedliche maternale Alter, sowie die unterschiedliche Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften oder ein variierendes Geburtsgewicht in den beiden Kohorten. Zunächst wurden alle Frühgeborenen explizit in die Hauptanalyse eingeschlossen, da die Frühgeburtlichkeit ein mit einer künstlichen Befruchtung eng verbundenes Risiko darstellt. Dennoch wurden zusätzliche Subanalysen mit Ausschluss der Frühgeborenen durchgeführt, um etwaige Differenzen aufzuzeigen. Die ART Kohorte sollte eine naturgetreue Zusammenstellung aller vor kommenden Risiken darstellen.

Die Kohorte der ART Kinder bestand aus insgesamt 67 Teilnehmern und sollte in zukünftigen Studien bestmöglich erweitert werden. Von 700 angeschriebenen Familien, welche im Klinikum Großhadern die Behandlung einer künstlichen Befruchtung in Anspruch nahmen, haben sich jedoch lediglich 70 Familien dazu bereit erklärt an dieser Studie teilzunehmen. Ein Grund dafür, dass es so schwierig war, mehr Studienteilnehmer zu rekrutieren, könnte sein, dass es sich um ein sehr sensibles Thema handelt.

4.3.2. Limitationen der Methodik

Das von uns erstellte Fragebogeninstrument bestand aus dem Zusammenschluss von international anerkannten Fragebögen, angepasst an das Alter der Probanden.

Die weitverbreitete bioelektrische Impedanzanalyse ist eine gebräuchliche Standardmethode zur Ermittlung des Körperfettanteils. Jedoch mussten bei dieser Studie das Durchhaltevermögen und die Kooperation der überwiegend minderjährigen Probanden berücksichtigt werden. Daher wurde die schnellere und einfachere Methode der Hautfaltenmessung verwendet. Die Messung der Hautfalten zur Berechnung des Körperfettanteils wurde geschlechterspezifisch und altersgemäß angepasst. Die bei Erwachsenen angewandte 3-Falten-Methode bzw. die bei Kindern eingesetzte 2-Falten-Methode sind internationale etablierte Varianten zur Erhebung des Körperfettanteils. Bei Durchführung der Messung mit Hilfe der Hautzange (Caliper) wurde auf eine bestimmungsgemäße und genaue Anwendung dieser Methode geachtet. Der eingesetzte Caliper wird in zahlreichen Studien wie auch bei Shete et al. zur Bestimmung des Körperfettanteils verwendet.

[66] Alle Doktoranden in der Arbeitsgruppe, welche diese Untersuchung abwechselnd durchführten, wurden zu Beginn der Studie auf vergleichbares Outcome der Messwerte hin geschult. Das Auftreten möglicher Unterschiede bei der individuellen Durchführung wurde somit sowie auch durch detaillierte Anleitungen im Studienprotokoll auf ein Minimum reduziert.

Zur Beschreibung der körperlichen Fitness wurde in zahlreichen Studien die positive Korrelation mit der Muskelkraft festgestellt. Bohannon et al konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass die Muskelkraft positiv mit der Handkraft korreliert. [67] Die Messung der Handkraft wurde mithilfe des Handdynamometers durchgeführt, welcher für jede Altersklasse einsetzbar und schnell durchführbar ist.

Der Sechs-Minuten-Gehtest wird bei verschiedenen Erkrankungen sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness eingesetzt. [68] In ihrer Studie konnten Innocenti et al. einen signifikanten Unterschied im Sechs-Minuten-Gehtest zwischen Kindern die regelmäßig Sport betrieben und Kindern die unregelmäßig Sport betrieben aufweisen. [69] Es wurde während der gesamten Studie schnell durchführbare und simple Methoden angewandt, welche für die überwiegend minderjährigen Probanden einfach und leicht verständlich ausführbar waren. Um die Fitness bei unseren Probanden festzustellen wurde daher, neben PACER Test und Handdynamometrie, der 6-Minuten-Gehtest ausgewählt.

Der PACER Test konnte in einer Metaanalyse von Mayorga et al. eine hohe Korrelation zum $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert aufweisen. [45] Da der $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert einen wichtigen Marker im Zusammenhang mit der kardiorespiratorischen Fitness darstellt, wurde der PACER Test für diese Studie ausgewählt und im Anschluss der $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wert mittels einer Formel berechnet. Studien von Leger und Lambert zeigen, dass der PACER Test eine valide Methode zur anschließenden Berechnung des $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Wertes darstellt. [70]

Tests wie die Spiroergometrie könnten zur direkten Bestimmung des $\text{VO}_{2\text{ max}}$ Werts während einer Untersuchung angewandt werden. Allerdings entschieden wir uns in unserem Studiendesign gegen diese zeitaufwändigere und kompliziertere Methode aufgrund unseres ohnehin bereits sehr umfangreichen Methodenspektrums bei überwiegend minderjährigen.

4.4. Klinischer Ausblick und präventive Überlegungen

Die Ergebnisse belegen eine Auswirkung auf die kardiorespiratorische Fitness und das damit verbundene kardiovaskuläre Risiko bei ART gezeugten Individuen, die mit großer Wahrscheinlichkeit den Umständen der künstlichen Befruchtung zugeordnet werden kann. Diese Beobachtung sollte in klinischer Hinsicht dringend berücksichtigt werden. Zunächst ist ein gesunder Lebensstil mit ausreichend körperlicher Aktivität nach Vorgaben der WHO bei ART Kindern und Erwachsenen empfohlen, um kardiovaskuläre Risikofaktoren zu reduzieren. Die Ernährungsweise sollte hinsichtlich der Minimierung kardiovaskulärer Erkrankungen an eine mediterrane Ernährungsweise angepasst werden. Zusätzlich könnte eine systematische Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils von ART Kindern hilfreich sein um frühzeitig präventiv behandeln zu

können. Regelmäßige kardiovaskuläre Untersuchungen sollten erfolgen, um Frühformen zu erkennen. Die frühzeitige Durchführung kardiovaskulärer Fitnesstests könnte dabei hilfreich sein, da die kardiorespiratorische Fitness eine valide Korrelation mit dem Langzeit-Überleben aufweist. Aufklärungsgespräche mit werdenden Eltern in Betracht auf mögliche präventive Maßnahmen wie ausreichend körperliche Bewegung und eine gesunde Ernährung des Kindes sollten eingeführt werden. Zwar müssen in Zukunft noch weitere Studien mit größeren Kohorten durchgeführt werden, dennoch bietet das Ergebnis der Studie bereits eine klare Tendenz im Sinne der Bestätigung der Ausgangshypothese, dass es im ART Kollektiv tatsächlich eine geringere kardiorespiratorische Fitness gibt. Wie diskutiert kommen hierbei zwar auch andere kausale Zusammenhänge als beispielsweise genannten, dem Vorgang der künstlichen Befruchtung zuordbaren epigenetischen Mechanismen in Frage, dennoch erscheint eine erhöhte klinische Aufmerksamkeit bereits geboten.

Literaturverzeichnis

1. Szamatowicz, M., *Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations*. Ginekol Pol, 2016. **87**(12): p. 820-823.
2. World Health Organization. *WHO's new International Classification of Diseases (ICD-11) comes into effect*. 2022, February 11; Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/11-02-2022-who-s-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)-comes-into-effect](https://www.who.int/news-room/detail/11-02-2022-who-s-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)-comes-into-effect).
3. Mascarenhas, M.N., et al., *National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys*. PLoS Med, 2012. **9**(12): p. e1001356.
4. Lotti, F. and M. Maggi, *Sexual dysfunction and male infertility*. Nat Rev Urol, 2018. **15**(5): p. 287-307.
5. Czeromin, *Jahrbuch 2019 des Deutschen IVF Registers*. Journal of reproductive Medicine and Endocrinology, 2020.
6. Czeromin, *Jahrbuch 2020 des Deutschen IVF Registers*. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, 2021.
7. Diedrich, K.L., Michael; Griesinger, Georg, *Reproduktionsmedizin*. 2020: Springer.
8. Berntsen, S., et al., *The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'*. Hum Reprod Update, 2019. **25**(2): p. 137-158.
9. Pandey, S., et al., *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 485-503.
10. Bundesamt, S., *Geburten*. 2018.
11. Saccone, G., et al., *Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(3): p. 369-376.
12. Sunderam, S., et al., *Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018*. MMWR Surveill Summ, 2022. **71**(4): p. 1-19.
13. Sutcliffe, A.G., et al., *General health in a cohort of children conceived after assisted reproductive technology in the United Kingdom: a population-based record-linkage study*. Am J Obstet Gynecol, 2022.
14. Jensen, E.A. and B. Schmidt, *Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(3): p. 145-57.
15. von Wolff, M. and T. Haaf, *In Vitro Fertilization Technology and Child Health*. Dtsch Arztebl Int, 2020. **117**(3): p. 23-30.
16. Hansen, M., et al., *The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization*. N Engl J Med, 2002. **346**(10): p. 725-30.
17. Massaro, P.A., et al., *Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis*. J Urol, 2015. **193**(5 Suppl): p. 1837-42.
18. Zhang, Z., et al., *Assisted reproductive technologies and the risk of congenital urogenital tract malformations: A systematic review and meta-analysis*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(1): p. 9-20.
19. Lindigner, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. Klin Padiatr, 2010. **222**(5): p. 321-6.
20. Giorgione, V., et al., *Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **51**(1): p. 33-42.
21. Meister, T.A., et al., *Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(11): p. 1267-1274.

22. Ceelen, M., et al., *Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1682-8.
23. Halliday, J., et al., *Health of adults aged 22 to 35 years conceived by assisted reproductive technology*. Fertil Steril, 2019. **112**(1): p. 130-139.
24. Balakumar, P., U.K. Maung, and G. Jagadeesh, *Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus*. Pharmacol Res, 2016. **113**(Pt A): p. 600-609.
25. Mortensen K, W.T., Baulmann J, Arterielle Gefäßsteifigkeit - Biomarker des kardiovaskulären Risikos und ihr Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2010.
26. Zhang, W.Y., et al., *Vascular Health of Children Conceived via In Vitro Fertilization*. J Pediatr, 2019. **214**: p. 47-53.
27. Boreham, C.A., et al., *Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project*. Hypertension, 2004. **44**(5): p. 721-6.
28. Martinez-Gonzalez, M.A., A. Gea, and M. Ruiz-Canela, *The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health*. Circ Res, 2019. **124**(5): p. 779-798.
29. World Health Organization, *WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. 2020.
30. Celis-Morales, C.A., et al., *The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants*. Eur Heart J, 2017. **38**(2): p. 116-122.
31. Leong, D.P., et al., *Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study*. Lancet, 2015. **386**(9990): p. 266-73.
32. Ben-Dov, I. and M. Segel, *[Normal or high maximal oxygen uptake: a target in health]*. Harefuah, 2012. **151**(2): p. 114-7, 126, 125.
33. Martinez-Gonzalez, M.A., et al., *A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e43134.
34. Garcia Cabrera, S., et al., *Kidmed Test; Prevalence of Low Adherence to the Mediterranean Diet in Children and Young; a Systematic Review*. Nutr Hosp, 2015. **32**(6): p. 2390-9.
35. Serra-Majem, L., et al., *Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*. Public Health Nutr, 2004. **7**(7): p. 931-5.
36. Vadiveloo, M., et al., *Rapid Diet Assessment Screening Tools for Cardiovascular Disease Risk Reduction Across Healthcare Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2020. **13**(9): p. e000094.
37. Organization, W.H., *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ), Analysis Guide*. 2020.
38. Ekelund, U., et al., *Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants*. Br J Sports Med, 2019. **53**(14): p. 886-894.
39. Plachta-Danielzik, S., et al., *Body fat percentiles for German children and adolescents*. Obes Facts, 2012. **5**(1): p. 77-90.
40. Kromeyer-Hauschild, *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2001: p. 807-818.
41. Slaughter, M.H.e.a., *Skinfold Equations for Estimation of Body Fatness in Children and Youth*. Human Biology, 1988.

42. Jackson, A.S., M.L. Pollock, and A. Ward, *Generalized equations for predicting body density of women*. Med Sci Sports Exerc, 1980. **12**(3): p. 175-81.
43. Jackson, A.S. and M.L. Pollock, *Generalized equations for predicting body density of men*. 1978. Br J Nutr, 2004. **91**(1): p. 161-8.
44. Arsa, G., et al., *Predicted Equation for VO₂ Based on a 20-Meter Multistage Shuttle Run Test for Children*. Int J Sports Med, 2018. **39**(14): p. 1049-1054.
45. Mayorga-Vega, D., P. Aguilar-Soto, and J. Viciana, *Criterion-Related Validity of the 20-M Shuttle Run Test for Estimating Cardiorespiratory Fitness: A Meta-Analysis*. J Sports Sci Med, 2015. **14**(3): p. 536-47.
46. Institute, T.C. *FitnessGram PACER Test*. 2020; Available from: <https://youtu.be/7YhHg1wwa1l>.
47. Matsuzaka, A., et al., *Validity of the Multistage 20-M Shuttle-Run Test for Japanese Children, Adolescents, and Adults*. Pediatric Exercise Science, 2004. **16**(2): p. 113-125.
48. Education, C.D.o., *FITNESSGRAM® Healthy Fitness Zone Performance Standards*. , 2019.
49. Ahmad, K.A., et al., *Outcomes of preterm infants conceived with in vitro fertilization*. J Perinatol, 2019. **39**(5): p. 717-722.
50. Svedenkrans, J., et al., *Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e80869.
51. Norrman, E., et al., *Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: A population-based cohort study*. PLoS Med, 2021. **18**(9): p. e1003723.
52. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(3): p. 694-701.
53. Cole, C.R., et al., *Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality*. N Engl J Med, 1999. **341**(18): p. 1351-7.
54. Maddox, T.M., et al., *Impaired heart rate recovery is associated with new-onset atrial fibrillation: a prospective cohort study*. BMC Cardiovasc Disord, 2009. **9**: p. 11.
55. Diaz-Garcia, C., et al., *Reproductive medicine and inheritance of infertility by offspring: the role of fetal programming*. Fertil Steril, 2011. **96**(3): p. 536-45.
56. Barker, D.J., *Fetal origins of coronary heart disease*. BMJ, 1995. **311**(6998): p. 171-4.
57. Göbl, C., *Fetale Programmierung: Einflüsse der Fetalperiode auf die spätere Entwicklung kardiometabolischer Erkrankungen*. Speculum, 2015.
58. Katalinic, A., et al., *Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study*. Fertil Steril, 2004. **81**(6): p. 1604-16.
59. Lie, R.T., et al., *Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(3): p. 696-701.
60. Frick, A.P., *Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021. **70**: p. 92-100.
61. Sharma, R., et al., *Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring*. Reprod Biol Endocrinol, 2015. **13**: p. 35.
62. Fesahat, F., F. Montazeri, and S.M. Hoseini, *Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020. **49**(5): p. 101723.
63. Wojcik, M.H., et al., *Genetic diagnosis in the fetus*. J Perinatol, 2020. **40**(7): p. 997-1006.
64. Elenkov, A., et al., *Impact of genetic risk score on the association between male childlessness and cardiovascular disease and mortality*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 18526.

65. Park, K., et al., *Adverse Pregnancy Conditions, Infertility, and Future Cardiovascular Risk: Implications for Mother and Child*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015. **29**(4): p. 391-401.
66. Shete, A.N., S.S. Bute, and P.R. Deshmukh, *A Study of VO₂ Max and Body Fat Percentage in Female Athletes*. *J Clin Diagn Res*, 2014. **8**(12): p. BC01-3.
67. Bohannon, R.W., *Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015. **18**(5): p. 465-70.
68. Mizrahi, D., et al., *The 6-minute walk test is a good predictor of cardiorespiratory fitness in childhood cancer survivors when access to comprehensive testing is limited*. *Int J Cancer*, 2020. **147**(3): p. 847-855.
69. Innocenti, D., et al., *Six minute walk test in Italian children with cystic fibrosis aged 6 and 11*. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2021. **92**(3).
70. Leger, L.A. and J. Lambert, *A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂ max*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1982. **49**(1): p. 1-12.

Anhang

Anhang 1: HeARTerY Studienprotokoll

Danksagung

Ich möchte meine Dankbarkeit und Wertschätzung an all jene ausdrücken, die dazu beigetragen haben, dass ich meine Doktorarbeit erfolgreich abschließen konnte.

Zunächst möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Felix Oberhoffer danken, der mich durch jede Phase meiner Doktorarbeit geführt hat. Die wertvolle Unterstützung, die ich von seiner Seite bekommen habe, hat einen sehr großen Beitrag zur Durchführung meiner Promotion geleistet. Sein Engagement hat mir geholfen während der Studie und des gesamten Schreibens der Arbeit den Fokus zu behalten und er war jederzeit für Fragen und Anregungen für mich da. Durch seine Hingabe und seine Begeisterung, mich als Doktorandin in allen Bereichen so sehr zu unterstützen, ist er zu einem großen Vorbild für mich geworden.

Ich möchte auch ganz herzlich meinem Promotionsausschuss danken, insbesondere Prof. Dr. med. Nikolaus Haas, der jederzeit für Feedback ansprechbar war und sich bei jedem Gespräch besonders viel Zeit für mich nahm. Ich bin sehr dankbar für seine Unterstützung und sein Vertrauen in meine Arbeit. Besonders geschätzt habe ich bei ihm seine ständige Erreichbarkeit, sowie seine Begeisterung für die Förderung seiner Doktorandinnen und Doktoranden. Zudem möchte ich mich für die vollständige Finanzierung der beiden Internationalen Kongresse „13th European Society for Prevention Research Conference and Members“ in Tallinn und „55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler“ in Hamburg bedanken, bei welchen ich die Möglichkeit hatte Ergebnisse meiner Arbeit in Form eines Vortrags zu präsentieren.

Schließlich möchte ich noch einen ganz besonderen Dank an meine Familie und Freunde aussprechen, die mich emotional unterstützt und ermutigt haben, an mich selbst zu glauben. Sie gaben mir die nötige Motivation weiterzumachen und trugen damit maßgeblich zu einem erfolgreichen Abschluss meiner Arbeit bei. Besonders hervorheben möchte ich hierbei meine Eltern, die mich nicht nur auf dem Weg zur Promotion finanziell unterstützt haben, sondern mir mein gesamtes Medizinstudium in München ermöglicht und damit einen Kindheitstraum erfüllt haben. Für ihre Ermutigung, meine Ziele zu verfolgen, und ihre grenzenlose Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Kramer, Marie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Prospektive Untersuchung der körperlichen Fitness von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mit Hilfe einer assistierten Befruchtung gezeugt wurden

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.01.2026

Ort, Datum

Marie Kramer

Unterschrift Marie Kramer

Eidesstattliche Versicherung



**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation
mit der elektronischen Fassung**

Kramer, Marie

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Prospektive Untersuchung der körperlichen Fitness von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die mit Hilfe einer assistierten Befruchtung gezeugt wurden

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 13.01.2026

Ort, Datum

Marie Kramer

Unterschrift Marie Kramer

Übereinstimmung abgegebener Exemplare

Publikationsliste

Originalarbeiten:

Paper:

1. Subjects Conceived through Assisted Reproductive Technologies Display Normal Arterial Stiffness, November 2022, Co-Autor
2. Vascular Health in Adults Born After Using Assisted Reproductive Technologies, November 2022, Co-Autor
3. Left Ventricular Diastolic Function in subjects conceived through Assisted Reproductive Technologies, November 2022, Co-Autor
4. Left Ventricular Systolic Function in subjects conceived through Assisted Reproductive Technologies, März 2023, Co-Autor
5. Vascular function in a cohort of children, adolescents and young adults conceived through assisted reproductive technologies—results from the Munich heARTerY-study, September 2023, Co-Autor
6. Kardiales Risiko nach künstlicher Befruchtung – Studienergebnisse und Pathophysiologie in Diskussion, September 2023, Co-Autor
7. Vascular Health of Females with History of Assisted Reproductive Technology, Februar 2024, Co-Autor
8. Vascular health of fathers with history of intracytoplasmic sperm injection, Juni 2024, Co-Autor
9. Twenty-Four Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Offspring Conceived Through Assisted Reproductive Technologies, April 2025, Co-Autor
10. Cardiorespiratory Fitness and Muscle Strength in Offspring Conceived through Assisted Reproductive Technologies: Results from the Munich heARTerY-Study, Juni 2025, Erstautorin

Kongressbeiträge:

1. Einfluss des maternalen BMI und Alters auf das perinatale Outcome ART-gezeugter Kinder in Deutschland. Mai 2022, Co-Autor, 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V., Aachen
2. Young adults conceived through IVF show significantly increased systolic blood pressure but normal endothelial function and intima thickness, Juli 2022, Co-Autor, 55th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Genf
3. Cardiometabolic Health in Adolescences Conceived by Assisted Reproductive Technologies: Preliminary Results from the Munich heARTerY-Study, 2022, Co-Autor, European Society for Pediatric Endocrinology, September 2022, Rom
4. Young adults conceived through assisted reproductive technologies display significantly reduced cardiorespiratory fitness, September 2022, Vortragende, 13th European Society for Prevention Research Conference and Members' Meeting, Tallinn
5. Adolescents conceived through assisted reproductive technologies display significantly reduced left ventricular diastolic function, September 2022, Co-Autor, 13th European Society for Prevention Research Conference and Members' Meeting, Tallinn
6. Normale Endothelfunktion bei mittels assistierter Reproduktionstechniken konzipierten Nachkommen, November 2022, Co-Autor, 46. Deutscher Hypertonie Kongress, Berlin

7. Significantly Increased Left Ventricular Afterload in Adolescents and Young Adults Conceived through Assisted Reproductive Technologies: Insights from the Munich heARTerY Study, Januar 2023, Co-Autor, 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK), Hamburg
8. Muscle Strength and Cardiorespiratory Fitness in Minors Conceived through Assisted Reproductive Technologies: Insights from the Munich heARTerY-Study, Januar 2023, Vortragende, 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK), Hamburg
9. Association between arterial stiffness of the common carotid artery and left ventricular function in children, adolescents and young adults, Juni 2023, Co-Autor, 56th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Dublin
10. Elevated lipoprotein(a) in the youth – effects on the vascular system, Juni 2023, Co-Autor, 56th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Dublin
11. Vascular Function of Middle-Aged Fathers with History of ICSI, Dezember 2023, Co-Autor, 47. Deutscher Hypertonie Kongress, Berlin
12. 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Young Adults Conceived through Assisted Reproductive Technologies, Mai 2024, Co-Autor, Conference: 57th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Porto
13. 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in a Cohort of Children, Adolescents and Young Adults Conceived Through Assisted Reproductive Technologies, Juni 2025, Co-Autorin, International Congress of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Research (ESPR), Wien