

University of Groningen

Neurodevelopmental outcome of children born following assisted reproductive technology

Middelburg, Karin Janette

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Middelburg, K. J. (2011). *Neurodevelopmental outcome of children born following assisted reproductive technology: 0-2 years*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1. Inleiding

Het aantal kinderen dat wordt geboren na hulp bij voortplanting is het laatste decennium aanzienlijk gestegen. De gezondheid en ontwikkeling van deze kinderen is hierdoor van algemeen belang geworden. In dit proefschrift wordt de neurologische, motorische en cognitieve ontwikkeling van kinderen geboren na geassisteerde voortplantingstechnieken tot een leeftijd van 2 jaar geëvalueerd. Onderliggende biologische mechanismen die een potentieel slechtere ontwikkeling zouden kunnen verklaren worden bestudeerd. Het proefschrift bestaat uit 4 delen.

Deel I; Literatuuroverzicht

Hoofdstuk 2 bevat een systematisch overzichtsartikel van studies die de ontwikkeling van kinderen geboren na *in vitro* fertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) vergelijken met de ontwikkeling van kinderen die na een natuurlijke conceptie zijn ontstaan. Als uitkomstmaten voor ontwikkeling zijn neuromotore ontwikkeling, cognitie, taalontwikkeling en gedrag beschreven. De methodologische kwaliteit van de studies is beoordeeld aan de hand van de onderzoeksopzet, uitval gedurende de follow-up, de blinding van de onderzoekers, de validiteit van de gebruikte onderzoeksinstrumenten, de confounders die in de analyse werden meegenomen en de grootte van de onderzoeksgroep of de aanwezigheid van een power analyse. Drieëntwintig van 59 studies zijn van goede kwaliteit bevonden, waarvan 9 studies gebaseerd op nationale registers en 14 cohortstudies. De registerstudies suggereren dat IVF/ICSI op zichzelf de kans op ernstige cognitieve of neuromotore stoornissen niet vergroot, maar dat de wel aanwezige associatie tussen IVF/ICSI en cerebrale parese wordt veroorzaakt door een associatie tussen voortplantingstechnieken en risicofactoren voor neuromotore stoornissen, zoals vroeggeboorte. De cohortstudies van goede kwaliteit rapporteerden over het algemeen geen overmaat aan ontwikkelingsstoornissen na IVF of ICSI. Echter, het overgrote deel van de studies onderzocht kinderen tot de peuterleeftijd en kan daardoor geen uitspraak doen over stoornissen die op oudere leeftijd ontstaan (zoals stoornissen in de fijne motoriek of dyslexie). Samenvattend is er tot nu toe geen negatief effect van voortplantingstechnieken op de neurologische ontwikkeling vastgesteld, maar kwalitatief hoogwaardig onderzoek met kinderen vanaf schoolleeftijd is schaars.

Deel II: Het Groningse cohort van kinderen geboren na voortplantingstechnieken

Het Groningse onderzoek van kinderen geboren na voortplantingstechnieken evalueert de afzonderlijke effecten van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie

(COH) en de IVF procedure op de neurologische ontwikkeling. Groepen kinderen geboren na conventionele IVF, dan wel IVF in de gemodificeerde natuurlijke cyclus (MNC-IVF), en kinderen van subfertiele ouders na een natuurlijke conceptie (NC) worden hiertoe met elkaar vergeleken.

In **hoofdstuk 3** wordt de neuromotore ontwikkeling van kinderen in bovengenoemde groepen vergeleken op de leeftijd van 3 maanden. Achtenzestig eenlingen geboren na COH-IVF, 57 eenlingen geboren na MNC-IVF, en 90 NC eenlingen werden vergeleken. Aanvullend werd het effect van subfertiliteit bestudeerd door de data te vergelijken met gegevens van de algemene, grotendeels fertiele referentiepopulatie ($n = 450$). De vroege neuromotore ontwikkeling kan worden gemeten met behulp van de kwaliteit van gegeneraliseerde bewegingen op de leeftijden van 2 weken en 3 maanden. Licht en duidelijk afwijkende bewegingspatronen werden even vaak geobserveerd in eenlingen geboren na COH-IVF, MNC-IVF en een natuurlijke conceptie. Echter de eenlingen in deze drie subfertiele groepen lieten vaker licht afwijkende bewegingen zien dan eenlingen in de referentie populatie. Door deze bevindingen lijkt een minder optimale ontwikkeling eerder geassocieerd met subfertiliteit dan met voortplantingstechnieken.

In **hoofdstuk 4** wordt de neurologische conditie van de kinderen in het cohort op de leeftijden van 4, 10 en 18 maanden onderzocht. De nadruk ligt hier op het voorkomen van lichte neurologische disfunctie. Door het groeiende aantal kinderen dat momenteel ontstaat met behulp van voortplantingstechnieken, worden ook subtiele ontwikkelingsstoornissen en gezondheidsproblemen van belang voor de samenleving. Het neurologisch onderzoek resulteert in een neurologische optimaliteitsscore (NOS), een score over het vloeiende bewegingsverloop en een klinische neurologische classificatie. Minimaal neurologisch disfunctioneren leidt al snel tot minder vloeiend verlopende bewegingen en is daardoor een sensitieve maat voor lichte ontwikkelingsproblematiek. Er werd in dit onderzoek geen verschil gevonden in de NOS, het vloeiend verlopen van de bewegingen, of het voorkomen van lichte neurologische disfunctie van eenlingen na COH-IVF, MNC-IVF of eenlingen na een natuurlijke conceptie. Er werd in geen van de groepen ernstige neurologische afwijkingen geconstateerd. Samenvattend werd er geen effect van ovariële hyperstimulatie of de IVF procedure op de neurologische uitkomst van kinderen van 4 tot 18 maanden aangetoond.

In **hoofdstuk 5** wordt de neurologische conditie van de kinderen op de leeftijd van 2 jaar geëvalueerd. Er werd opnieuw gebruik gemaakt van data van een referentiegroep, dit maal een geselecteerde fertiele referentiegroep ($n=101$), om ook het effect van subfertiliteit te kunnen onderzoeken. Er werd geen verschil in de NOS, het vloeiend verlopen van bewegingen en het voorkomen van lichte neurologische disfunctie gevonden tussen eenlingen ontstaan na COH-IVF,

MNC-IVF en eenlingen geboren na een natuurlijke conceptie. Opvallend genoeg scoorden de kinderen van de subfertiele paren beter op deze uitkomstmaten dan de referentiegroep. Concluderend is de neurologische conditie van tweejarige geboren na voortplantingstechnieken en een natuurlijke conceptie vergelijkbaar en lijkt subfertiliteit niet geassocieerd met een slechtere neurologische uitkomst.

In **hoofdstuk 6** worden de mentale en psychomotorische ontwikkeling en het gedrag van de kinderen op de leeftijd van 2 jaar bestudeerd met behulp van de Bayley Ontwikkelingsschalen en Achenbach's kindergedragsvragenlijst. Het effect van subfertiliteit wordt bestudeerd door vergelijking van het cohort met de referentiegroep uit hoofdstuk 5. Er werden geen verschillen gevonden tussen de COH-IVF, MNC-IVF en NC groep. Gedrag en ontwikkeling in de subfertiele groepen was grotendeels vergelijkbaar met de referentiegroep. Als uitzondering scoorden kinderen van subfertiele paren hoger op de schaal betreffende angstig of depressief gedrag. Samenvattend vinden we geen effect van ovariële hyperstimulatie, de IVF procedure of subfertiliteit zelf op cognitie, psychomotorische ontwikkeling of gedrag tot op tweejarige leeftijd.

De resultaten van het onderzoek naar de ontwikkeling van de kinderen uit het Groningse cohort zijn geruststellend. Het is echter goed te beseffen dat subtiele neurologische disfunctie op oudere leeftijd kan ontstaan, daarom is het noodzakelijk om het follow-up onderzoek te continueren.

Deel III; Follow-up van kinderen geboren na IVF met Pre-implantatie Genetische Screening

In dit gedeelte van het proefschrift wordt het effect van pre-implantatie genetische screening (PGS) op de neurologische ontwikkeling van het kind onderzocht. Het onderzoek werd uitgevoerd in een samenwerkingsverband tussen het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we een prospectief follow-up onderzoek van kinderen van paren die deelnamen aan het 'Groningse' deel van het gerandomiseerde onderzoek naar het effect van PGS. De primaire uitkomstmaat van het follow-up onderzoek is een afwijkende neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden. Secundair zijn neurologische uitkomst voor 18 maanden, het type lichte neurologische disfunctie, opname op de neonatale intensive care (NICU) en prevalentie van aangeboren afwijkingen. Twintig vrouwen in de PGS groep en 26 vrouwen in de controle groep namen deel aan het onderzoek met respectievelijk 25 en 31 kinderen. Vijf zwangerschappen na PGS en 4 zwangerschappen in de controle groep resulteerden in de geboorte van ten minste 1 kind met een afwijkende neurologische uitkomst (25 vs. 15%). Lichte disfunctie in de fijne motoriek en in de tonusregulatie leken vaker voor te komen na PGS. Neurologische

uitkomst voor 18 maanden en aantallen NICU opnames en aangeboren afwijkingen per zwangerschap waren vergelijkbaar in de groepen. Op kindniveau was het percentage ongunstige neurologische uitkomsten echter enigszins hoger na PGS. Alles samen genomen zijn de ontwikkelingsuitkomsten van kinderen geboren na IVF met en zonder PGS in dit onderzoek niet erg verschillend. Als gevolg van de relatief kleine onderzoeksgroep kan echter ook niet geconcludeerd worden dat er geen relatie is tussen PGS en ongunstige ontwikkelingsuitkomsten.

Hoofdstuk 8 beschrijft de resultaten van het follow-up onderzoek van de 'Amsterdamse' en 'Groningse' kinderen geboren na IVF met of zonder PGS op de leeftijd van 2 jaar. Mentale, psychomotorische, neurologische en gedragsmatige uitkomsten van de kinderen zijn geëvalueerd met behulp van de Bayley Ontwikkelingsschalen, het neurologisch onderzoek volgens Hempel en Achenbach's kindergedragsvragenlijst. Vierenvijftig kinderen na IVF met PGS en 77 kinderen na IVF zonder PGS namen deel aan het onderzoek. Er werden geen verschillen gevonden in mentale en psychomotorische ontwikkeling en gedrag tussen de groepen, maar kinderen geboren na IVF met PGS hadden lagere neurologische optimaliteitscores op de leeftijd van twee. Mediane scores op alle ontwikkelingstesten lagen in de normale range. Concluderend lijkt conceptie middels PGS niet geassocieerd aan ernstige mentale, neurologische en gedragsmatige afwijkingen op tweejarige leeftijd. De lagere neurologische optimaliteitscores van kinderen geboren na IVF met PGS geven echter aan dat de neurologische ontwikkeling na PGS op de leeftijd van 2 jaar net iets minder gunstig is. Dit zou een voorbode kunnen zijn van een minder gunstige ontwikkelingsneurologische conditie op lange termijn. Het is daarom van belang dat follow-up onderzoek gecontinueerd wordt.

De uitkomsten van de follow-up onderzoeken van kinderen geboren na IVF met PGS benadrukken het belang van de evaluatie van de veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken voordat grootschalige implementatie plaatsvindt.

Deel IV: Algemene discussie en ideeën voor toekomstig onderzoek

In **hoofdstuk 9** worden de bevindingen van het onderzoek in dit proefschrift bediscussieerd. In het Groningse cohort van kinderen geboren na voortplantingstechnieken werden geen nadelige effecten van ovariële hyperstimulatie of de IVF procedure op de neurologische ontwikkeling gevonden tot tweejarige leeftijd. Follow-up van kinderen geboren na IVF met PGS toonde geen relatie tussen conceptie middels PGS en stoornissen in de mentale, psychomotorische en gedragsmatige uitkomst. Er werden echter wel lagere neurologische optimaliteitscores gevonden bij kinderen in de PGS groep.

Sterke punten van het Groningse cohort onderzoek zijn de unieke

studiegroepen, het lage percentage uitval tijdens de follow-up, de representatieve groep en het gebruik van gedetailleerde, gestandaardiseerde, leeftijdsspecifieke onderzoeksinstrumenten. Het onderzoek wordt beperkt door de relatief kleine onderzoeksgroep en jonge leeftijd van follow-up. Sterke punten van het PGS onderzoek zijn de randomisatie van de subfertiele paren en het hoge percentage deelname aan het follow-up onderzoek. Het belangrijkste minpunt van de studie is de relatief kleine groepen.

Subfertiliteit is geassocieerd met ongunstige perinatale uitkomsten. In ons onderzoek vonden we echter geen consistente relatie tussen neurologische ontwikkeling en subfertiliteit, mogelijk als gevolg van selectiebias. Opheldering van deze relatie zou kunnen bijdragen aan het optimaliseren van de zorg voor zwangeren en zuigelingen.

Toekomstig onderzoek moet zich richten de ontwikkeling van oudere kinderen, adolescenten en tweelingen geboren na voortplantingstechnieken. Daarnaast verdient onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten van kinderen geboren na voortplantingstechnieken aandacht. De veiligheid van nieuwe reproductieve technieken moet geëvalueerd worden voordat grootschalige implementatie van deze technieken plaatsvindt.