

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

**Retrospektive Datenanalyse zu Prävalenz, Spektrum
und Outcome von Mehrlingsschwangerschaften mit
genetisch oder strukturell auffälligen Feten**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Kea-Sophie Weber
aus Hamburg

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Weichert

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Yorck Hellenbroich

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.10.2019

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	III
II Abkürzungsverzeichnis	V
III Tabellenverzeichnis	VI
IV Abbildungsverzeichnis	VII
V Hinweise	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Einführende Betrachtungen zu Mehrlingsschwangerschaften	1
1.2 Physiologie der Embryonalentwicklung	3
1.3 Besonderheiten der Mehrlingsentstehung	4
1.4 Sonographische Diagnostik bei Mehrlingsanlagen	7
1.5 Fehlbildungstendenzen bei Einlingen und Mehrlingen	10
1.5.1 Überblick	10
1.5.2 Risikoprofil von Mehrlingsanlagen	10
1.5.3 Bedeutung der Monochorionizität für Fehlbildungen	11
1.5.4 Wertigkeit von Wachstumsdiskrepanzen und Abortgeschehen	13
1.6 Reproduktion / Fertilisation	15
1.6.1 Komplikationen infolge von assistierter Reproduktion	16
1.7 Zielsetzung der Arbeit / Fragestellung und Hypothesen	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Variablen	19
2.2.1 Zielvariable „Diagnose“	20
2.2.2 Einflussvariable „Konzeption“	21
2.2.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht	21
2.2.4 Maternale Variablen	22
2.3 Ausschlusskriterien	22
2.4 Patientenkollektiv	22
2.5 Methoden der statistischen Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Häufigkeiten	24
3.1.1 Auffälligkeiten	24
3.1.2 Chorionizität	27
3.1.3 Konzeption	28
3.2 Korrelationen	29
3.2.1 Diagnosen und Chorionizität	30
3.2.2 Diagnosen und Konzeption	35
3.2.3 Chorionizität und Konzeption	38
3.2.4 Gestationsalter und Auffälligkeiten	40
3.2.5 Geburtsgewicht in Abhängigkeit von der Chorionizität	41
3.2.6 Body-Mass Index (BMI)	42
3.2.7 Nikotinabusus in der Schwangerschaft	45
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4 Diskussion	49
4.1 Ergebnisse im Kontext mit vorangegangenen Untersuchungen	49
4.1.1 Gehäufte Auffälligkeiten	50
4.1.2 Chorionizität als Determinante des Outcomes?	51
4.1.3 Konzeption als Determinante des Outcomes?	52
4.1.4 Festlegung der Chorionizität durch den Konzeptionsmodus?	53
4.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit	54
4.3 Implikationen der Ergebnisse für Klinik und Forschung	55

5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64
7 Anhang.....	71
8 Danksagung	87
9 Lebenslauf	88
10 Eidesstattliche Versicherung.....	89

II Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniocentesis, Amniozentese	IVH	Intraventricular Haemorrhage, intraventrikuläre Blutung
ARSA	Aberrant Right Subclavian Artery	KI	Konfidenzintervall
ART	Assistierte Reproduktionstechnik	LT	Lebenstag
ASD	Atrium-Septum-Defekt	MCDA	Monochorial-diamnial (s. auch mo-di)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	MCMA	Monochorial-monoamnial (s. auch mo-mo)
BMI	Body Mass Index	MI	Mitralklappeninsuffizienz
BVDH	Berufsverband Deutscher Human-genetiker e.V.	mo-di	Monochorial-diamnial (s. auch MCDA)
CFC	Cardio-Fazio-Cutanes-Syndrom	mo-mo	Monochorial-monoamnial (s. auch MCMA)
cfDNA	Cell-free DNA / zellfreie DNA	MSR	Mutterschaftsrichtlinien
CRL	Crown-Rump-Length (s. auch SSL)	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CTG	Kardiotokographie	NIPD	Nicht-invasive Pränataldiagnostik
CVS	Chorionic Villous Sampling, Chorionzottenbiopsie	NT	Nuchal-Translucancy-Diameter, Nacken-Transparenz-Dichte
DCDA	Dichorial-diamnial (s. auch di-di)	OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.	OEIS	Kloakenekstrophie: Omphalozele, Ekstrophie, Imperforate Anus und Spinale Defekte
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	ÖGUM	Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
di-di	Dichorial-diamnial (s. auch DCDA)	OH	Ovulations-Hemmer
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	OR	Odds Ratio
DNA	Desoxyribonukleinsäure, deoxyribonucleid acid	PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein A
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	p. c.	Post Conceptionem
ETS	Erst-Trimester-Screening	p. m.	Post Menstruationem
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins	PID	Präimplantationsdiagnostik
FB	Fehlbildung	PM	Perinatale Mortalität
FBS	Fetal Blood Sample, Fetalblutentnahme	PND	Pränataldiagnostik
FFTS	Feto-Fetales Transfusionssyndrom (s. auch TTTS)	RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
FPN	Frozen Pronucleus	RDS	Respiratory Distress Syndrome
FPR	Falsch-Positiv-Rate	SET	Single-Embryo-Transfer
FW	Fruchtwasser	SGA	Small for Gestational Age
GA	Gestationsalter	Sign	Signifikanz
GfH	Deutsche Gesellschaft für Human-genetik e.V.	slUGR	Selective Intrauterine Growth Restriction (s. auch slUWR)
GI-Trakt	Gastro-Intestinal-Trakt	slUWR	Selektive Intrauterine Wachstumsrestriktion (s. auch slUGR)
HCG	Humanes Choriongonadotropin	SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ICD	International Classification of Diseases	SSL	Scheitel-Steiß-Länge (s. auch CRL)
ICSI	Intracytoplasmatische Spermien-Injektion	SST	Schwangerschaftstag
IPD	Invasive Pränataldiagnostik	SSW	Schwangerschaftswoche
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	TAPS	Twin Anaemia Polycythemia Sequence
IUFD	Intrauterine Fetal Death (s. auch IUFT)	TOPS	Twin Oligohydramnios Polyhydramnios Sequence
IUFT	Intrauteriner Fruchttod (s. auch IUFD)	TRAP	Twin Reversed Arterial Perfusion
IUGR	Intrauterine Growth Restriction	TTTS	Twin to Twin Transfusion Syndrome (s. auch FFTS)
IUWR	Intrauterine Wachstumsrestriktion (s. auch IUGR)	US	Ultraschall
IVF	In-Vitro-Fertilisation	VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
		VZO	Verkehr zum optimalen Zeitpunkt
		ZNS	Zentrales Nervensystem

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung Mehrlingsgeburten in Deutschland	3
Tabelle 2: Geminischwangerschaften mit Auffälligkeiten	24
Tabelle 3: Anzahl Kinder mit Auffälligkeiten	24
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung Konzeption (gruppiert)	27
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Chorionizität	30
Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit für mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Chorionizität	30
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Anzahl der gesunden Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität	32
Tabelle 8: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit von der Chorionizität	33
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung gesunde und auffällige Kinder in Abhängigkeit von der Konzeption	34
Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit von der Konzeption	35
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung Chorionizität in Abhängigkeit von der Konzeption	38
Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit für Chorionizität in Abhängigkeit von der Konzeption	38
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit vom BMI	43
Tabelle 14: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit vom BMI	43
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit vom Nikotinabusus	45
Tabelle 16: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum	45
Tabelle 17: Maternales Alter bei Geburt, Statistisches Bundesamt Wiesbaden	71
Tabelle 18: Lebendgeburten in Deutschland, Statistisches Bundesamt Wiesbaden	72
Tabelle 19: Mehrlingsgeburten in Deutschland, Statistisches Bundesamt Wiesbaden	73
Tabelle 20: Auszug Exceltabelle „Zwillinge 2000-2015“	75
Tabelle 21a: Fallzahlen Einzeldiagnosen	76
Tabelle 21b: Gruppierung der ICD-10 Kriterien	78
Tabelle 21c: Gruppierung Einzeldiagnosen	79
Tabelle 22: Fallzahlen Gruppierungen Diagnosen	79
Tabelle 23: Fallzahlen Gruppierungen Konzeption	80
Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung gruppiertter Diagnosen	80
Tabelle 25: Weitere Gruppierung der Einzeldiagnosen	81
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung weiter gruppiertter Diagnosen	81
Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung Chorionizität	81
Tabelle 28: Wahrscheinlichkeit für zwei auffällige Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität	81
Tabelle 29: Wahrscheinlichkeit für mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Konzeption	82
Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Chorionizität	82
Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Konzeption	83

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Originalpublikation D. Hellin "Häufigkeit der Zwillingschwangerschaft beim Menschen" ..	2
Abbildung 2: Plazentation und Implantation (vereinfacht)	4
Abbildung 3: Verteilung der Chorionizität und Amnionizität bei Gemini.....	5
Abbildung 4, 5, 6: Entwicklungsvarianten monozygoter Zwillingsanlagen in Abhängigkeit vom Teilungszeitpunkt.....	6
Abbildung 7: Sonographisches λ -Zeichen bei dichorial-diamnialen Gemini	8
Abbildung 8: Sonographisches T-Zeichen bei monochorial-diamnialen Gemini	9
Abbildung 9: Monochoriale Plazenta einer Zwillingschwangerschaft (konkordantes Wachstum)..	14
Abbildung 10: Monochoriale Plazenta einer Zwillingschwangerschaft (Wachstumsdiskrepanz).....	14
Abbildung 11: Verteilung gruppierter Diagnosen	25
Abbildung 12: Verteilung Patientenkollektiv 2000-2015	27
Abbildung 13: Graphische Darstellung gruppierter Konzeption	28
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Chorionizität.	30
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der gesunden Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität	32
Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien (nach Chorionizität)	33
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien (bei ICSI).	36
Abbildung 18: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien (bei IVF).....	36
Abbildung 19: Verteilung der Chorionizitäten nach Konzeptionsmodus	39
Abbildung 20: Zeitpunkt der Entbindung in SSW gruppiert nach Diagnosen.	40
Abbildung 21: Geburtsgewicht von Zwillingen abhängig von der Chorionizität	41
Abbildung 22: Vorschlag zur gezielten Diagnostik bei Mehrlingsschwangerschaften	57
Abbildung 23: Einlinge im Vergleich mit Zwillingen	74
Abbildung 24: Body-Mass-Index laut Deutschem Bundesamt.....	84
Abbildung 25: Verteilung Diagnose „Sonstige“ auf BMI.....	84
Abbildung 26: Empfehlung bei unkomplizierter monochorialer Zwillingschwangerschaft.....	85
Abbildung 27: Ultraschallempfehlung bei komplikationsloser Zwillingschwangerschaft	86

V Hinweise

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen weitestgehend verzichtet. Sämtliche männlichen Personenbezeichnungen gelten für beide Geschlechter.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, besonders zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissenstand zur Zeit der Drucklegung entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen ist dies zu berücksichtigen.

1 Einleitung

Das zunehmende Alter werdender Mütter – der Altersdurchschnitt bei Erstgebärenden in Deutschland lag im Jahr 1980 bei 26,4 Jahren; 2014 durchschnittlich bei 30,9 Jahren (siehe Anhang *Tabelle 17: Maternales Alter bei Geburt, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2016*) - sowie die hoch entwickelten reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten der heutigen Zeit eröffnen vielfältige Chancen, z. B. bei unerfülltem Kinderwunsch, bergen aber auch potentielle Risiken für Mutter und Kind (Dudenhausen, 2009; Russell et al., 2003).

Dadurch zunehmend auftretende Mehrlingsschwangerschaften stellen dabei nicht nur ein nachweislich gesteigertes Risiko für die werdende Mutter bezüglich schwangerschaftsinduzierter Erkrankungen dar, sondern gefährden die Feten auch im Hinblick auf Auffälligkeiten bzw. prä-, sub- und postpartalen Komplikationen (Fallis, 2013a; Heyl, 2001; Keith & Blickstein, 2006; Kilby, 2010; McNamara et al., 2015).

Diese Arbeit befasst sich mit dem Auftreten und der Verteilung von Auffälligkeiten bei Mehrlingsschwangerschaften – speziell bei Zwillingen – und betrachtet eventuell vorhandene Zusammenhänge der jeweiligen Auffälligkeit mit verschiedenen Variablen, wie zum Beispiel der Chorionizität oder dem Modus der Konzeption.

Zur Vereinfachung werden physiologische Zusammenhänge, Diagnostik und Auffälligkeiten vornehmlich am Beispiel von Zwillingsschwangerschaften dargestellt. Die Ergebnisse lassen sich in den wesentlichen Punkten auch auf höhergradige Schwangerschaften anwenden.

1.1 Einführende Betrachtungen zu Mehrlingsschwangerschaften

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes werden heutzutage in Deutschland rund 700.000 Lebendgeburten pro Jahr verzeichnet (siehe Anhang *Tabelle 18: Lebendgeburten in Deutschland, Statistisches Bundesamt 2016*). Weniger als zwei Prozent dieser Geburten werden durch Mehrlingsgeburten repräsentiert. Die tatsächliche Anzahl der konzipierten Mehrlingsschwangerschaften ist allerdings vermutlich höher einzuschätzen, da nicht alle Schwangerschaftsanlagen als Mehrlingsanlagen

erkannt werden und davon auszugehen ist, dass es durch nicht bemerkte oder nicht erfasste Frühaborte zu Reduktionen oder kompletten Abbrüchen der Schwangerschaft kommt (Heyl, 2001).



Abbildung 1: Originalpublikation D. Hellin "Häufigkeit der Zwillingschwangerschaft beim Menschen", München 1895

Der deutsche Arzt Dionys Hellin hat 1895 in seinem Beitrag „Die Ursache der Multiparität der uniparen Tiere überhaupt und der Zwillingschwangerschaft beim Menschen insbesondere“ erstmals eine Regel zur Häufigkeit von Zwillings- und Mehrlingsgeburten aufgestellt, die bis in die heutige Zeit Geltung hat: „Während man sagen kann, dass beim Menschen durchschnittlich eine Zwillingsgeburt auf etwa 89 einfache Geburten vor- kommt, tritt eine Drillingsge- burt auf 89² einfache Gebur- ten auf, eine Vierlingsgeburt auf 89³...“ (Hellin, 1895, S. 25).

Vergleicht man die mit der Hellin-Regel erhobenen Zahlen mit denen des statistischen Bundesamtes Deutschland, ergab sich für Deutschland im Mittel in den Jahren von 1950 - 1990 ein sehr gutes Abbild der Hellin-Regel. Nach Einschätzung verschiedener Quellen ließ sich diese Relation bereits ab dem frühen 19. Jahrhundert in der Zahl der Mehrlingsgeburten ableiten (Zeleny, 1921). Ab 1990 wurde dagegen eine deutliche Steigerung der Mehrlingsraten verzeichnet (Chauhan et al., 2010).

Auch wenn in der Originalpublikation Hellins ursprünglich das Verhältnis von 1:89 angegeben wird, wird in der aktuellen Literatur stets die angepasste Formel mit 1:85 benutzt.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung Mehrlingsgeburten in Deutschland
Vergleich der Mehrlingsraten nach Hellin mit den Daten des Statistischen Bundesamtes (ausführliche Tabellen mit Fallzahlen im Anhang)

	Zwillinge		Drillinge		Vierlinge	
Hellin	1:85	1,176%	1:85 ²	0,0138%	1:85 ³	0,00016%
Deutschland bis 1990	1:96	1,038%	1:95 ²	0,0110%	1:58 ³	0,00049%
Deutschland 1991 - 2014	1:67	1,494%	1:49 ²	0,0410%	1:44 ³	0,00116%
Deutschland 1950 - 2015	1:84	1,198%	1:67 ²	0,0220%	1:51 ³	0,00074%

Wie bereits ausgeführt, sind o.g. Abweichungen hinsichtlich gesteigerter Mehrlingschwangerschaften am ehesten als Effekt der immer älter werdenden Schwangeren zu sehen. (Dudenhausen, 2009; Dudenhausen & Maier, 2010). Zusätzlich zu der natürlichen Rate an Mehrlingsschwangerschaften addieren sich die sogenannten exogenen Mehrlingsgraviditäten, die aus der assistierten Reproduktion hervorgehen (Krampl et al., 2006).

Je nach Literaturangaben tragen Zwillingsschwangerschaften per se ein höheres Risiko für kongenitale Anomalien als Einlingsgraviditäten mit einem a priori Risiko von etwa 2 – 3 %. In dizygoten dichorialen Zwillingsschwangerschaften steigt dieses auf etwa 4 - 8 %, bei monochorialen Zwillingspaaren ist sogar von einem nochmals doppelt so hohen Risiko auszugehen (Gupta et al., 2010).

1.2 Physiologie der Embryonalentwicklung

Die Entstehung und Erhaltung einer Schwangerschaft ist ein komplexer Vorgang, genauso wie die voranschreitende Embryonalentwicklung.

Die Entstehung der Schwangerschaft beginnt nach der Ovulation mit der Befruchtung der Eizelle durch das Spermium und dauert bei Einlingsschwangerschaften regelhaft 40 Wochen post menstruationem (p. m.) bzw. 38 Wochen post conceptionem (p. c.).

Mehrlingsschwangerschaften haben in der Regel eine etwas kürzere Dauer, begründet durch die Mehrlingsanlage selbst.

Auf die Konzeption folgt die Konjugation von Spermium und Eizelle zur Zygote. Die darauffolgenden Zellteilungen führen über das Morula-Stadium zur Blastozyste, die nach Implantation im Uterus-Cavum den Embryoblast und Trophoblast bildet. Daraus entstehen im Verlauf die Embryoanlage, die Plazenta und die beiden Eihäute, das Amnion und Chorion.

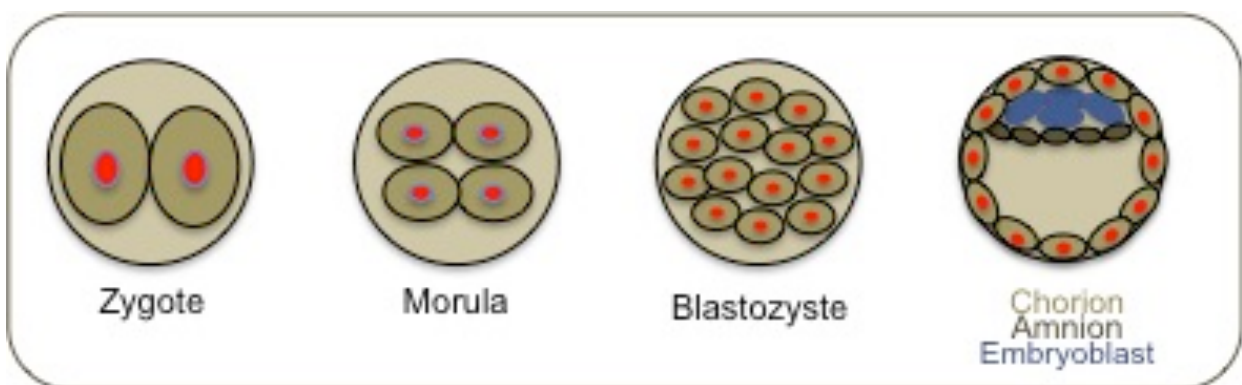


Abbildung 2: Plazentation und Implantation (vereinfacht) – Einlings-Zygote im 2-Zell-Stadium

Ab dem zehnten Tag p. c. beginnt über Invasion von Zotten der Anschluss des Trophoblasts an das mütterliche Gefäßsystem. Es entsteht der uteroplazentare Kreislauf. Bis zur achten Schwangerschaftswoche (SSW) findet die Embryogenese statt. Dabei erfolgt die Organanlage in folgender zeitlicher Reihenfolge:

ZNS → Herz → Augen, Ohren, Extremitäten → Zähne, Gaumen → äußere Genitalien.

Ab der neunten Schwangerschaftswoche findet die Ausreifung des Organismus, die sogenannte Fetogenese statt.

1.3 Besonderheiten der Mehrlingsentstehung

Von einer Mehrlingsanlage spricht man, wenn sich zwei oder mehr Embryonen zeitgleich in einer Schwangerschaft entwickeln.

Bei der Entstehung von Mehrlingen unterscheidet man zunächst, wie viele Eizellen befruchtet wurden. Dies charakterisiert die Zygotität. Bei Zwillingen spricht man von mono- oder dizygoten Gemini. Des Weiteren unterscheiden sich die Fruchtanlagen in

der Chorionizität und Amnionizität – also durch die Eihautverhältnisse. Beim Chorion handelt es sich um die äußere, beim Amnion um die innere Eihaut. Analog der Zygosität spricht man dabei von mono- oder dichorialen bzw. mono- oder diamnialen Zwillingen. Bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften spricht man dementsprechend von mono-/di-/trichorial-mono-/di-/triamnialen Drillingen etc.

Zwei Drittel aller Zwillingsschwangerschaften sind dizygot. Bei lediglich einem Drittel handelt es sich um monozygote Zwillinge (4:1000 Schwangerschaften) (Dudenhausen & Maier, 2010; Krüssel et al., 2008).

Dizygote Zwillinge sind immer dichorial-diamnial. Monozygote Zwillinge können dichorial (1/3) oder monochorial (2/3) sein. Eine sehr seltene Variante der monochorialen Zwillinge sind monochorial-monoamniale Zwillingsschwangerschaften. In diesem Fall teilen sich die Embryonen sämtliche Eihäute sowie die Plazenta.

Die im Folgenden abgebildeten Zygoten befinden sich jeweils im 2-Zell-Stadium kurz nach der Konjugation.

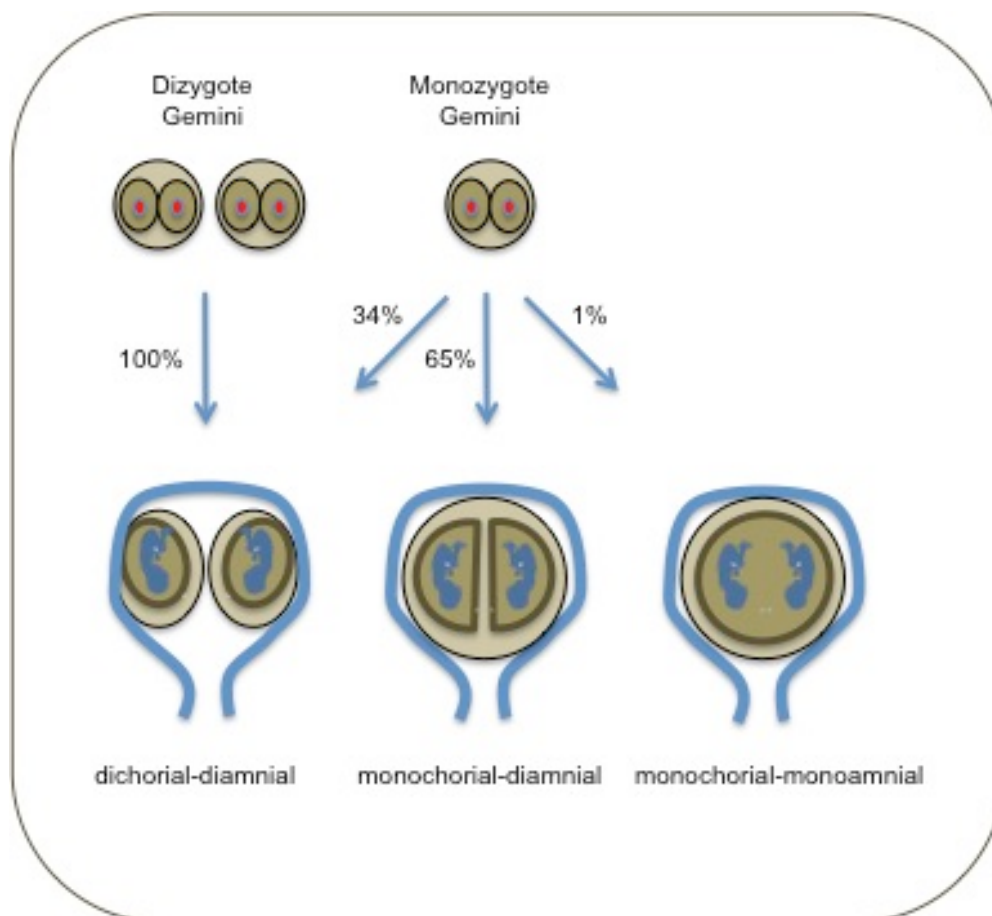


Abbildung 3: Verteilung der Chorionizität und Amnionizität bei Gemini: die braune Fruchthöhle mit brauner Linie beschreibt das Amnion, die schwarze Linie mit beigefarbener Höhle das Chorion.

Die Ausbildung der verschiedenen monozygoten Varianten hängt maßgeblich von dem Zeitpunkt der Teilung der Chorionanlagen bzw. Amnionhöhlen ab.

Monozygote Zwillinge:

bis Tag 3 nach Konzeption (p. c.) = dichorial-diamniale (DCDA) Gemini

Tag 4 - 8 p. c. = monochorial-diamniale (MCDA) Gemini

Tag 9 - 12 p. c. = monochorial-monoamniale (MCMA) Gemini

Bei einer späteren Teilung besteht das Risiko der Ausbildung sogenannter Doppel-
fehlbildungen wie Pagusbildungen (siamesische Zwillingsanlagen) (Tutschek et al.,
2005).

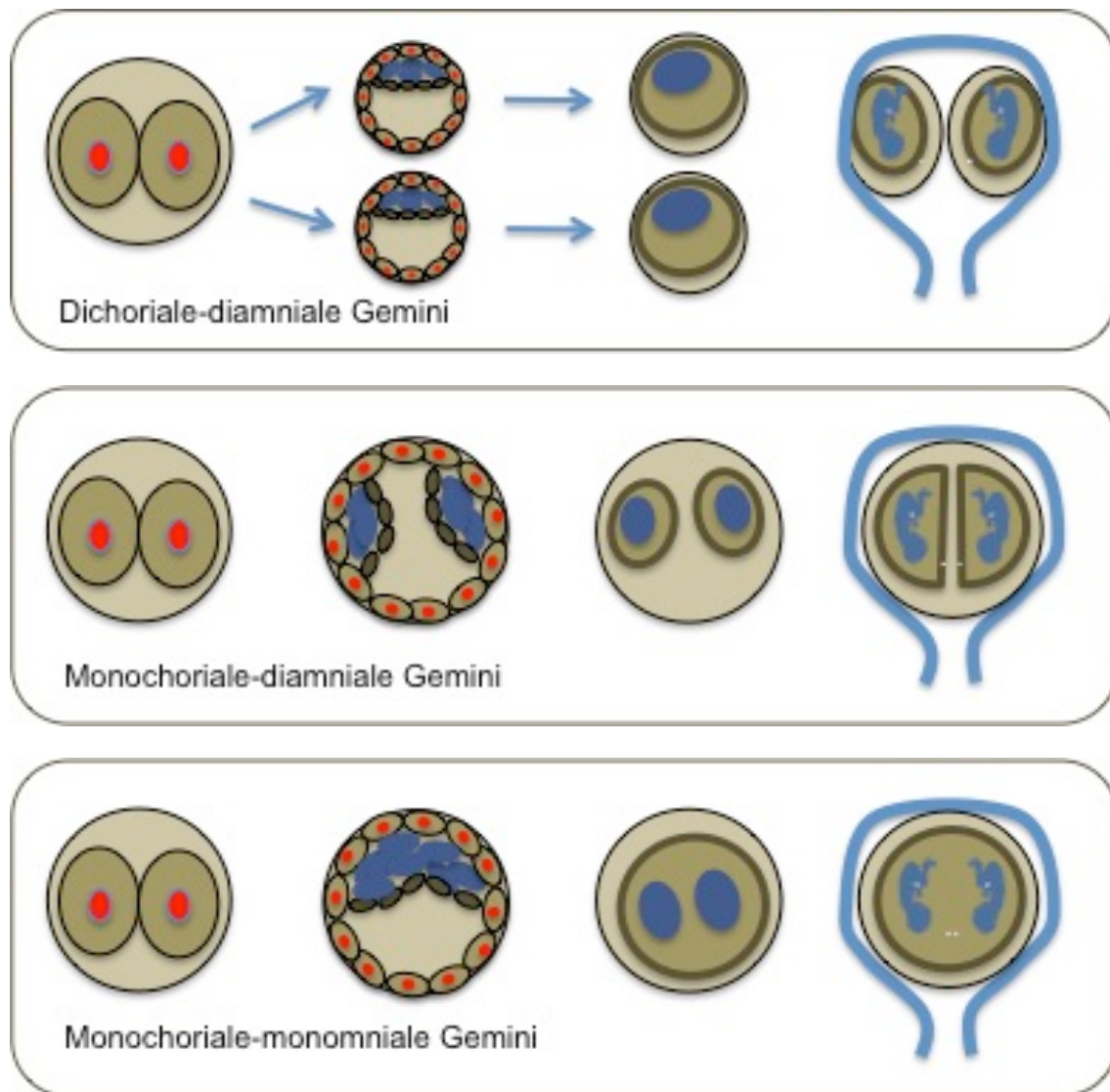


Abbildung 4, 5, 6: Entwicklungsvarianten monozygoter Zwillingsanlagen in Abhängigkeit vom Teilungszeitpunkt; Teilung bis Tag 3: di-di, Tag 4-8: mo-di, Tag 9-12: mo-mo Gemini.

1.4 Sonographische Diagnostik bei Mehrlingsanlagen

Da bei Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für Aborte, Fehlbildungen, Wachstumsdiskrepanzen oder maternale schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen besteht, ist die sonographische Feststellung von mehr als einer Fruchtanlage und die konsekutive Determinierung der Chorionizität und Amnionizität von zentraler Bedeutung für das Management und die Prognose dieser Schwangerschaften.

Laut den deutschen Mutterschaftsrichtlinien sind drei Ultraschall-Vorsorge-Untersuchungen standardmäßig vorgesehen. Bei festgestellten Risikoschwangerschaften (auch Mehrlingsschwangerschaften) oder Auffälligkeiten in der Schwangerschaft bzw. bei vorangegangenen Untersuchungen können weitere Ultraschalltermine angesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016; Rosery et al., 2004).

Im Ersttrimester-Ultraschall (9. - 12. SSW) werden zunächst der intrauterine Sitz der Schwangerschaft sowie eine vorhandene Herzaktion gesichert. Nach einer Überarbeitung der Mutterschaftsrichtlinien 2008, wird darüber hinaus bei Mehrlingen bei diesem Ultraschalltermin gefordert, dass die Eihautverhältnisse exakt bestimmt werden, da ein Nachweis in späterem Schwangerschaftsalter häufig schwierig und nicht immer eindeutig ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013).

Laut der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM) können zudem in der 11. - 14. SSW bereits 40 - 55 % der Anomalien (z. B. auffällige NTD, Bauchwanddefekte, schwere Herzfehler) erkannt werden.

Eine zweite Ultraschall-Untersuchung im zweiten Trimester, ob als Basis- oder erweiterte Untersuchung durch den Facharzt oder als Feindiagnostik durch einen Pränataldiagnostiker, dient der Feststellung der strukturellen und funktionellen Integrität des sich entwickelnden Feten (Eichhorn et al., 2006; Merz et al., 2012).

Im Rahmen des dritten Screenings im dritten Trimester sollen u. a. Wachstumsrestriktionen, Auffälligkeiten der Fruchtwassermenge und andere Störungen in der Versorgung der Feten ausgeschlossen werden.

Da bei Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für Aborte oder Auffälligkeiten bzw. Fehlbildungen besteht, werden hier durch die Mutterschaftsrichtlinien ab Diagnosestellung engmaschigere Ultraschalluntersuchungen empfohlen.

Ab der 24. SSW werden unter Umständen wöchentliche Doppler-Ultraschall-Kontrollen, ggf. auch stationär, mit engmaschigen CTG-Kontrollen notwendig (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2010).

Aus den genannten Empfehlungen ergibt sich, dass die präzise sonographische Feststellung der Amnion- und Chorionverhältnisse von maßgeblicher Bedeutung ist (Krampl, 2011).

Dichoriale Zwillingschwangerschaften haben eine vierschichtige Trennmembran (Amnion, Chorion, Chorion, Amnion). Im Ultraschall ist besonders in der Frühschwangerschaft (bis zur 14. SSW) das λ - oder „twin-peak“-Zeichen zu erkennen (siehe Abbildung 7).

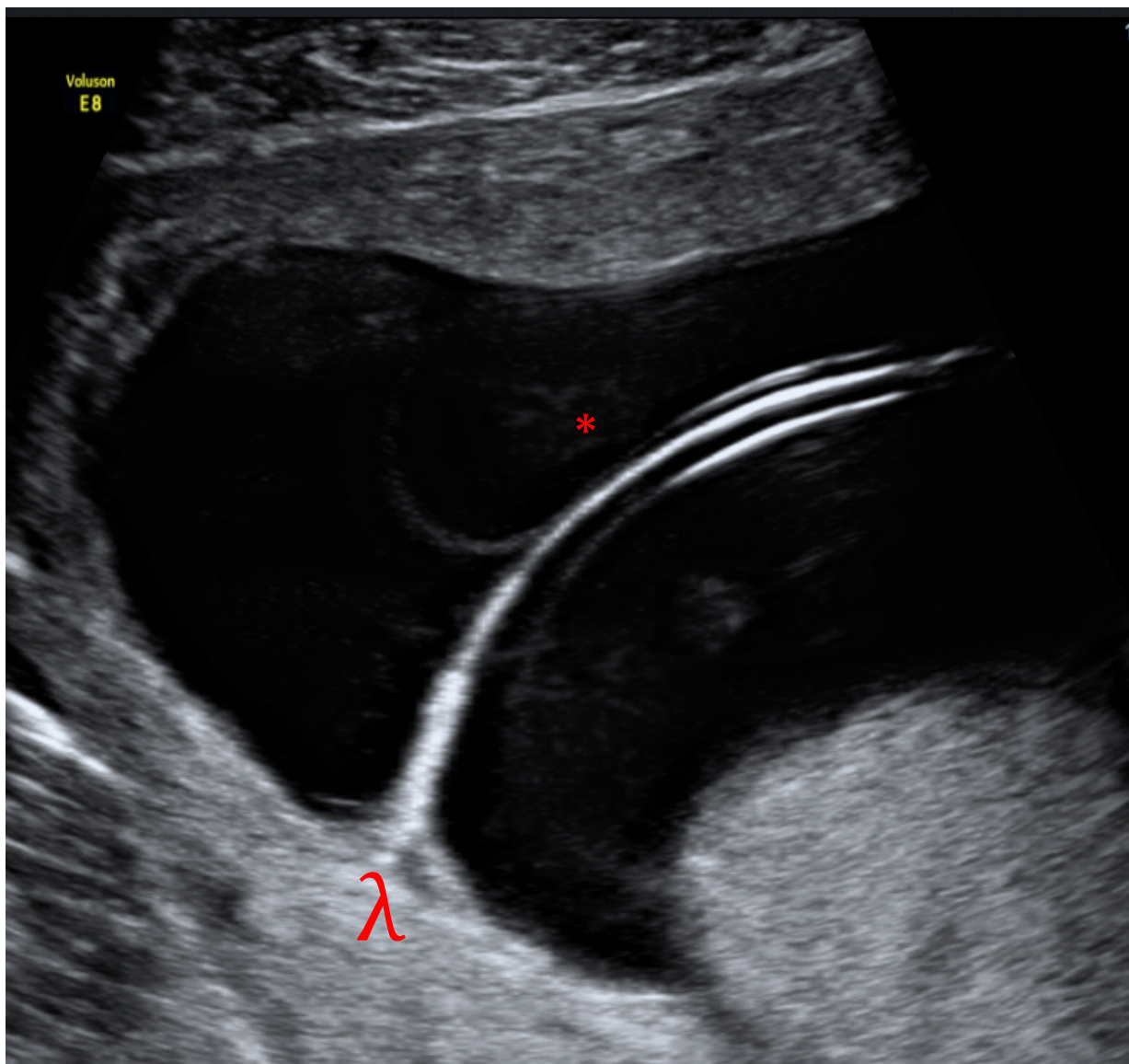


Abbildung 7: Sonographisches λ -Zeichen bei dichorial-diamnialen Gemini (*mit vierschichtiger Trennmembran).

Monochorial-diamniale Zwillinge teilen sich ein Chorion und sind lediglich durch eine dünne zweischichtige Membran der Amnionbläschen getrennt. Diese Membran trifft orthogonal auf das Chorion und bildet so in der späten Schwangerschaft das „T-Zeichen“. Da diese Membran sehr dünn sein kann, werden monochorial-diamniale Zwillinge häufig fälschlicherweise als monoamniotische Schwangerschaften klassifiziert – insbesondere bei ungünstigem akustischen Fenster (hoher BMI der Schwangeren) (Weisz et al., 2005).

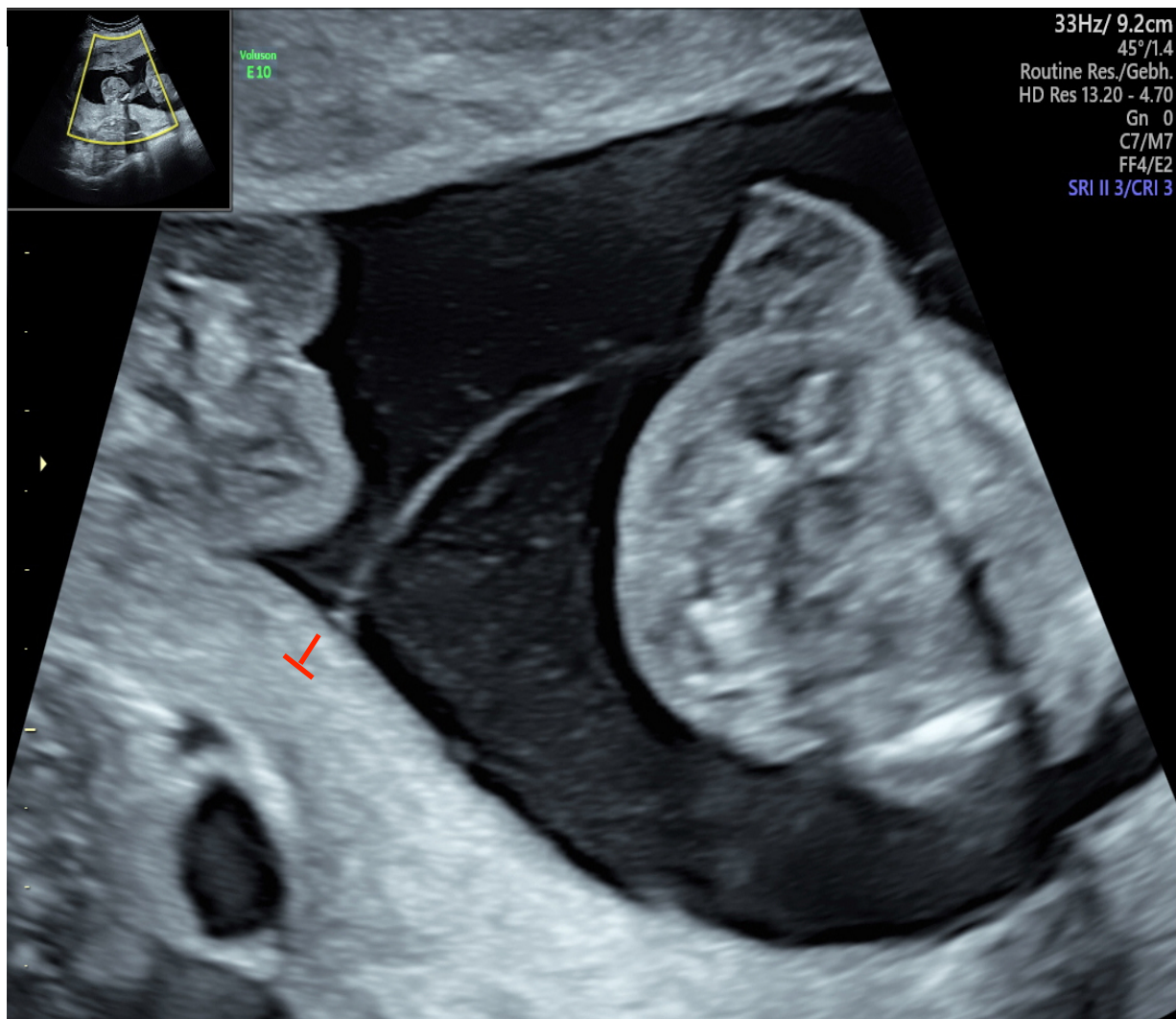


Abbildung 8: Sonographisches T-Zeichen bei monochorial-diamnialen Gemini.

Da monochorial-monoamniotische Zwillinge eine einzige gemeinsame Fruchthöhle besitzen, ist keine Trennmembran erkennbar. Es besteht das hohe Risiko von Gefäßanastomosen (nahezu 100 %) sowie Nabelschnurkomplikationen (Sebire et al., 2000).

1.5 Fehlbildungstendenzen bei Einlingen und Mehrlingen

1.5.1 Überblick

Aufgrund der immer besseren Versorgung von früher oft ungünstig, nicht selten auch letal verlaufenden Krankheitsbildern bei Feten und Neonaten, wie z. B. extreme Frühgeburtlichkeit oder Infektionen (sowohl intrauterin als auch postpartal), bilden angeborene Fehlbildungen mittlerweile die zweithäufigste Ursache für Säuglingssterblichkeit.

Laut EUROCAT-Register („European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins“) sind circa 20 % der Fehlbildungen multifaktoriell bedingt. Bei etwa 15 % der Anomalien liegt ursächlich eine Chromosomenstörung vor, während zwei bis zehn Prozent auf Infektionen basieren. In fast 60 % der Fälle ist die Ursache allerdings immer noch unklar. (EUROCAT-Register, 2012; Mielke & Hecher, 2014; Schulz, 2008).

In den unterschiedlichen Stadien der Schwangerschaft sind verschiedene Schädigungen des Feten und dessen Vorstufen möglich. Sie werden je nach Zellstadium unterteilt in Geno- und Gametopathien sowie Blastopathien. Im späteren Schwangerschaftsverlauf (ab dem 14. Tag p. c.) können Embryo- und Fetopathien auftreten (Schneider et al., 2011). Die Ursachen hierfür sind vielfältig und können sowohl infektiöser oder toxischer Genese sein als auch durch Antikörperbildung (Rhesus-Inkompatibilität) oder durch Stoffwechselstörungen bedingt sein (Philipp et al., 2005).

1.5.2 Risikoprofil von Mehrlingsanlagen

Mehrlingsschwangerschaften weisen im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für intrauterine Wachstumsrestriktionen, Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit und perinatale Mortalität auf. Sie gelten demnach definitionsgemäß als Risikoschwangerschaften (Krampl, 2011).

Zusätzlich zu den o. g. Risiken, denen per se auch Einlinge ausgesetzt sind, erhöht sich dieses Risiko bei Gemini noch um zwillingsspezifische Komplikationen, wie z. B. das fetotofetale Transfusionssyndrom (FFTS) oder andere Anomalien (TAPS, TRAP).

Insgesamt haben Mehrlingsschwangerschaften ein um den Faktor 1,2 - 2 erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten verglichen mit Einlingsschwangerschaften (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung - PND-Online, 2016; Gupta et al., 2010). Zu unterscheiden sind dabei jedoch immer die Chorionizität und Amnionizität, da diese unterschiedlich hohe Risikoraten für verschiedene Komplikationen aufweisen.

Unabhängig davon ist die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei Gemini, u. a. aufgrund früher einsetzender uteroplazentärer Dysfunktion, um zwei bis vier Wochen kürzer als bei Einlingen (je nach Quelle zwischen 35 und 37 SSW, siehe auch: Schwangerschaftsdauer im Vergleich Einlinge vs. Mehrlinge im Anhang *Abbildung 23: Einlinge im Vergleich mit Zwillingen*). Sie gelten daher definitionsgemäß als Frühgeburten und sind den gleichen Komplikationen ausgesetzt, wie frühgeborene Einlinge (Dudenhausen, 2009; Krampfl, 2011; Mielke & Hecher, 2014; Tutschek et al., 2005).

1.5.3 Bedeutung der Monochorionizität für Fehlbildungen

In der Literatur wird das Risiko für Fehlbildungen unter Berücksichtigung der Zygotizität und Chorionizität kontrovers diskutiert (Dudenhausen & Maier, 2010; Krampfl et al., 2006; Tutschek et al., 2005).

Laut Krampfl 2001 zeigt sich keine Häufung bestimmter Fehlbildungen bei Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen. Zwillingspezifische Doppelfehlbildungen wie Pagusbildung oder FFTS sind davon selbstverständlich ausgeschlossen. (Krampfl, 2011). Tutschek hingegen beschreibt eine erhöhte Rate angeborener Anomalien zumindest bei monozygoten Zwillingen. Diese liegen mit einer Rate von 3,7 % etwas über der Fehlbildungsrate von dizygoten Zwillingen (2,5 %). Die Rate von 2,5 % angeborenen Anomalien entspricht der von Einlingen (Tutschek et al., 2005).

Einig sind sich die Autoren, dass monochorial-monoamniotale (mo-mo) Zwillingschwangerschaften insgesamt ein schlechteres Outcome als dichorial-diamniotale (di-di) Schwangerschaften zeigen (Krampfl, 2011).

Das Risikopotential komplizierter Zwillingschwangerschaften lässt sich gut anhand der monochorialen Zwillingschwangerschaften darstellen. Auf einige dieser Auffälligkeiten soll im Folgenden cursorisch eingegangen werden.

Feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Eine relevante und nur bei monochorialen Zwillingen auftretende Komplikation ist das fetto-fetale Transfusionssyndrom (FFTS) oder auch TTTS (twin to twin transfusion syndrome). Es betrifft in dieser Gruppe je nach Literaturangabe 15 – 30 % der Geminigraviditäten (Bermúdez et al., 2002; Heyn, 2006; Krامل, 2011; Maass & Schiessl, 2012; Ortiz & Martinez, 2012; Quarello et al., 2008; Stirnemann et al., 2010; Ville, 2007). Mo-mo Schwangerschaften sind hierbei wesentlich seltener betroffen als mo-di Graviditäten.

Ursächlich ist ein durch plazentare Gefäßanastomosen bedingtes Ungleichgewicht des fetalen Blutflusses, das ein hohes Risiko für perinatale Mortalität (PM) und Morbidität birgt und unbehandelt in etwa 90 % der Fälle zum intrauterinen Fruchttod mindestens eines Feten führt (Maass & Schiessl, 2012; Yamamoto & Ville, 2006).

Andere Störungen der Integrität von monochorialen Mehrlingsanlagen sind die Twin Oligohydramnios Polyhydramnios Sequence (TOPS - häufigste Form des FFTS), Twin Anaemia Polycythemia Sequenz (TAPS) und Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) (Kilby, 2010; Lewi, Gucciardo et al., 2010; Lewi, Valencia et al., 2010; Liu et al., 1992; Moldenhauer, 2015; Sepulveda et al., 2009).

Die Prognose für das Überleben beider Zwillinge unterscheidet sich je nach vorliegender Störung und ist bei TRAP (mit parasitärem Zwilling) am schlechtesten (kardiale Dekompensation mit perinatalem Versterben des „Pump-Zwillings“ in 35 – 50 % der Fälle) (Hartge & Weichert, 2012; Lewi et al., 2008; Sepulveda et al., 2009; Stamilio et al., 2010).

Entsprechend den verschiedenen Varianten und Ausprägungen und in Abhängigkeit der SSW werden verschiedene Therapiekonzepte empfohlen, die die perinatale Mortalität und Morbidität bis auf 55 % senken können (Lewi, Gucciardo, et al., 2010; Moldenhauer, 2015). Die gängigen Therapieverfahren sind zur Zeit die perkutane fetoskopische Laserkoagulation (Groussolles et al., 2012), ein Clippen der plazentaren Anastomosen oder die wiederholte Amniondrainage. Bisherige Studien zeigten den besten Erfolg bei der Laserablation zwischen der 16. und 26. SSW (Senat et al., 2004; Wagner et al., 2009).

Nabelschnurkomplikationen

Monoamniotische Zwillinge zeigen interessanterweise ein geringeres Risiko für FETS. Dafür sind Nabelschnurkomplikationen aufgrund der fehlenden Trennwand fast obligat. Der diagnostische Ansatz besteht im Wesentlichen in engmaschigen Kontrollen und einer primären Sectio caesarea (ab der 33. - 34. SSW) (RCOG Green-top Guideline, 2017).

1.5.4 Wertigkeit von Wachstumsdiskrepanzen und Abortgeschehen

Intrauterine Wachstumsrestriktion IUWR (IUGR)

Das fetale Wachstum von Zwillingen unterscheidet sich signifikant von dem der Einlinge. Einlinge zeigen im dritten Trimester der Schwangerschaft bis zur 37. SSW ein lineares Wachstum, während die Wachstumskurve von Zwillingen in der 32. SSW sistiert. In der Folge wiegen Zwillinge in der 37. SSW bis zu 600 g weniger als Einlinge (Breathnach et al., 2011; Corsello & Piro, 2010). Ein Kriterium für die Diagnose einer IUGR ist ein Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile. Bei Neugeborenen entspricht das ca. einer Differenz von 800 g im Vergleich mit am Termin geborenen Einlingen (Schneider et al., 2011).

Für die weitere Klassifizierung ist es wichtig festzuhalten, ob ein konstitutioneller Minderwuchs oder eine pathologische Wachstumsrestriktion vorliegt. Letztere ist in der Regel Folge einer Minderversorgung (z. B. aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder FETS). Seltener sind genetische (chromosomale) Ursachen für eine IUGR zu finden. Zwillingsschwangerschaften haben dabei ein bis zu 3-fach erhöhtes Risiko für eine IUGR im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften (Einlinge: 3 - 10 %; Zwillinge 9 - 30 %) (Corsello & Piro, 2010; Grubinger & Scheier, 2011).

Besonders bei monochorialen Zwillingen kommt es häufig zu einer Gewichtsdis-kordanz der Feten (12 - 25 %) (Grubinger & Scheier, 2011; Staneva et al., 2002). Bei dichorialen Plazentaverhältnissen hingegen nur bei 6 - 12 % (Krampl et al., 2006). Man spricht hier von einer selektiven intrauterinen Wachstumsrestriktion (sIUWR, sIUGR). Die Definition der sIUWR variiert. Anhand des umbilikoplazentaren Blutflusses des kleineren Zwillings kann die sIUWR in drei Typen eingeteilt werden, die mit unterschiedlich hohen Risiken für das Versterben oder für Fehlbildungen einhergehen (Figueras & Gratacós, 2014).

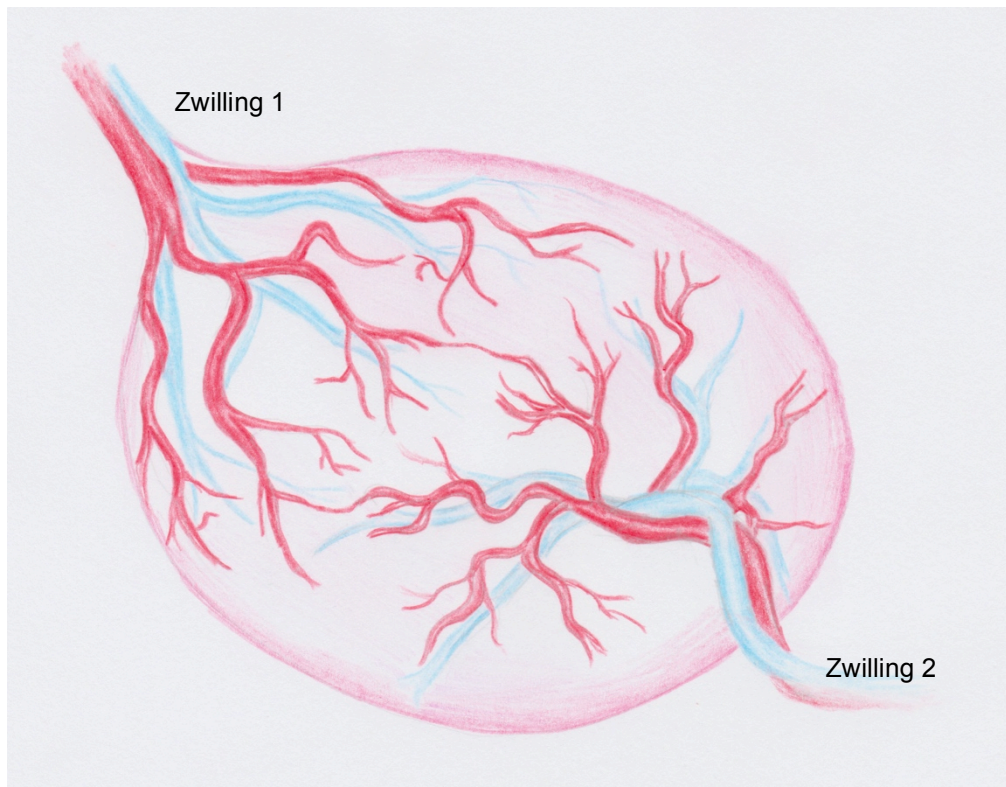


Abbildung 9: Monochoriale Plazenta einer Zwillingsschwangerschaft mit konkordantem Wachstum und ausgeglichener Aufteilung der Plazenta mit wenigen Anastomosen von Zwilling 1 zu 2 und umgekehrt (Quelle: Eigene Zeichnung in Anlehnung an Hecher et al., 2008).

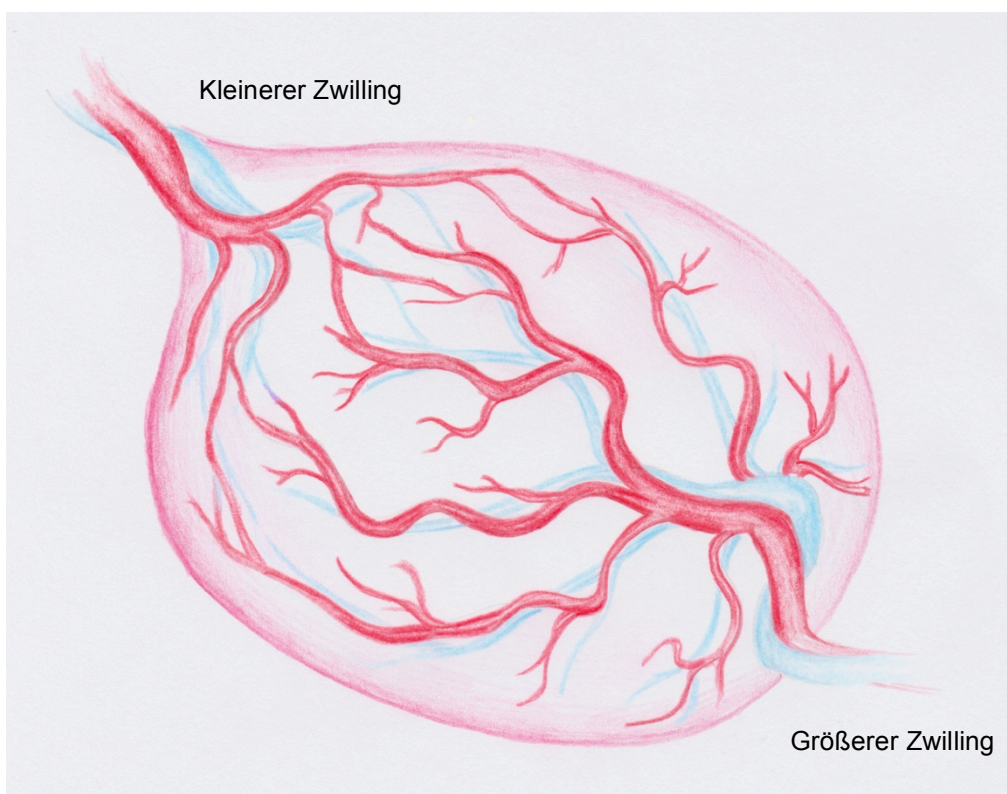


Abbildung 10: Monochoriale Plazenta einer Zwillingsschwangerschaft mit Wachstumsdiskrepanz und ungleicher Aufteilung der Plazentaanteile mit vielen große Anastomosen (Quelle: Eigene Zeichnung in Anlehnung an Hecher et al., 2008).

Insgesamt liegt die Komplikationsrate bei Zwillingen aller Chorionizitäten infolge von IUWR und SGA (Small for Gestational Age) bei rund 40 %. Des Weiteren steigt das Risiko für neonatale Mortalität und Anpassungsstörungen z. B. im Sinne eines Respiratory Distress Syndrome (RDS) ohne oder infolge von Frühgeburtlichkeit (Dudenhausen & Maier, 2010).

Intrauteriner Fruchttod (IUFT/IUFD)

Bei Mehrlingsschwangerschaften ist die Rate eines IUFT aufgrund o. g. Risiken signifikant erhöht. Er tritt bei 0,5 - 6,8 % aller Zwillingsschwangerschaften auf (Krampl, 2011; Maass & Schiessl, 2012).

Bei monochorialen Zwillingen besteht aufgrund der plazentaren Konstellation nach dem Versterben eines Zwillings im Gegensatz zu dichorialen ein deutlich erhöhtes Risiko für den überlebenden Zwilling für IUFT (15 % vs. 3 %), Frühgeburtlichkeit (68 % vs. 54 %) und neurovaskuläre Schäden (26 % vs. 2 %) (Corsello & Piro, 2010; Krampl, 2011; Malhotra et al., 2009; Moldenhauer, 2015). Die Schädigung des überlebenden Zwillings ist am ehesten Folge einer möglichen Embolisation durch thrombogenes Material (Dudenhausen & Maier, 2010; Krampl et al., 2006; Liu et al., 1992). Als Therapiemaßnahme stehen hier je nach SSW die baldige Entbindung des vitalen Zwillings oder eine engmaschige Überwachung ggf. mit unterstützender Koagulation von anastomosierten Gefäßen im Vordergrund.

1.6 Reproduktion / Fertilisation

„Seid fruchtbar und mehrt euch“ (1. Mose, Kapitel 1, Vers 28) (Luther, 1912). Schon dieses Zitat aus der Bibel zeigt die Bedeutung der Fortpflanzung, die auch in der heutigen Zeit noch Bestand hat. Allerdings stellt die natürliche Reproduktion für viele Paare ein zunehmendes Problem dar. Die Rate an ungewollt kinderlosen Paaren in Industrienationen wird je nach Quelle mit 10 - 15 % und ansteigender Tendenz angegeben (Muck, 2006; Diedrich et al., 2007; Dossow, 2004).

Der assistierten Reproduktionsmedizin (ART) stehen heutzutage eine ganze Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, um eine Schwangerschaft künstlich entstehen zu

lassen. Die am häufigsten angewandten Techniken sind immer noch IVF und ICSI (Muck, 2006; Deutsches IVF Register, 2013).

Die ART ist in Deutschland u. a. durch das Embryonenschutzgesetz streng geregelt. Um höhergradige Mehrlingsschwangerschaften nach Möglichkeit zu verhindern, dürfen maximal drei Embryonen pro Zyklus eingesetzt bzw. erzeugt werden (Bundesrepublik Deutschland, 2001). Weiterhin besteht international die Empfehlung zum Single-Embryo-Transfer (SET).

1.6.1 Komplikationen infolge von assistierter Reproduktion

Die erhöhte Mehrlingsrate nach assistierter Reproduktion erklärt sich zum einen durch den angesprochenen Transfer von mehreren befruchteten Eizellen oder aufgrund einer Superovulation nach Hormongabe.

Die Auswirkungen von ART auf das Outcome von Mehrlingsschwangerschaften werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Mehrere internationale Studien konnten keine gehäuften Wachstumsrestriktionen oder erhöhte Raten an SGA-Kindern bei Mehrlingen nach ART im Gegensatz zu spontan konzipierten Mehrlingen belegen (Koudstaal, 2000; Schieve et al., 2002). Dies gilt auch für Fehlbildungstendenzen oder Frühgeburtslichkeit nach ART im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften (Bonduelle et al., 2003; Keith & Blickstein, 2006; Van Steirteghem et al., 2002).

Nur wenige Studien zeigten eine signifikante Erhöhung von untergewichtigen Kindern, (Organ-)Fehlbildungen oder Chromosomenschäden, insbesondere nach ICSI (Muck, 2006; Hansen et al., 2002). Diese werden an entsprechender Stelle weitergehend thematisiert.

1.7 Zielsetzung der Arbeit / Fragestellung und Hypothesen

Die vorgestellten Studien und Literaturdiskussionen zeigen, dass Mehrlingsschwangerschaften aufgrund verschiedener Parameter als Risikoschwangerschaften gelten. Das vermutete erhöhte Fehlbildungsrisiko soll in dieser Arbeit untersucht und auf verschiedene Einflussfaktoren hin analysiert werden.

Grundlage dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse des Datenpools eines tertiären Zentrums für Pränataldiagnostik mit naturgemäß hohem Anteil an Mehrlingsschwangerschaften auch infolge von ART.

Zentrale Fragen dieser Arbeit sind:

- Wie hoch ist die Rate an Auffälligkeiten und Aborten und welche Fehlbildungen treten gehäuft auf?
- Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen Anomalien und der Chorionizität?
- Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen Anomalien und der Konzeption?
- Werden Schwangerschaften mit auffälligen Feten früher beendet?
- Ist das Geburtsgewicht der Neugeborenen abhängig von der Fehlbildung bzw. gibt es eine Häufung von niedrigeren Geburtsgewichten bei bestimmten Anomalien?

Zielsetzung der Arbeit:

- Entwicklung einer Empfehlung für pränatal-geburtshilfliches Vorgehen bei Geminischwangerschaften.
- Beratung der Eltern bei festgestellter fetaler Anomalie bzw. bei Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für Auffälligkeiten.

2 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden rund 3.000 Datensätze von Zwillingschwangerschaften ausgewertet. Als Grundlage der Datenerhebung diente die Datenbank des Bereiches Pränatalmedizin und spezielle Geburtshilfe der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Hier werden alle dort betreuten Schwangerschaften über das Ultraschall-Programm „View Point“ (GE Healthcare, Boston, USA) zur Berichterstellung und Bildverwaltung dokumentiert.

2.1 Studiendesign

Zunächst wurden alle Zwillingschwangerschaften aus den Jahren 2000 - 2015 aus dem View Point-Programm extrahiert und in Microsoft Excel (Excel Version 14.6.6, 2011, Microsoft, Redmond, USA) exportiert. Berücksichtigt wurden dabei zunächst alle Ultraschalltermine der Schwangeren inklusive diverser Variablen, die im Kapitel 2.2 (Variablen) näher erläutert werden.

Die übertragenen Datensätze wurden anonymisiert und nur noch anhand der Patientennummer unterschieden. Anschließend erfolgte der Ausschluss von Duplikaten und fälschlicherweise eingelesenen Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaften (> Gemini). Der Ausschluss der Duplikate beinhaltete auch die Entfernung der doppelten Ultraschalldaten. Es wurde jeweils der letzte US-Termin für die Auswertung berücksichtigt. Als Endpunkt galt die Geburt bzw. der Abbruch / Abort der Schwangerschaft. Im nächsten Schritt erfolgte die Vereinheitlichung und Anpassung der Begrifflichkeiten und Formate. Alle Datumsangaben wurden in das Format JJJJ-MM-TT übertragen und dementsprechend formatiert. Uneinheitliche Begriffe der Diagnosen und Chorionizität wurden unter einem Begriff zusammengefasst (z. B. TTTS, Feto-fetales Transfusionssyndrom, Akzeptor FFTS → FFTS). Redundante Informationen wurden auf Übereinstimmung überprüft (z. B. Chromosomensatz: XY; Geschlecht: männlich). Nach Bereinigung der vorliegenden Daten erfolgte die Gruppierung der Diagnosen. Die genaue Gruppierung wird in den jeweiligen Kapiteln erläutert.

Qualitative Variablen mit nominellem Messniveau wurden numerisch codiert, um die Auszählung zu vereinfachen.

2.2 Variablen

Ein exemplarischer Auszug der ursprünglichen Excel-Datei befindet sich im Anhang. (Tabelle 20: Auszug Exceltabelle „Zwillinge 2000-2015“).

Die berücksichtigten Variablen waren folgende:

- Patientennummer
- Geburtsdatum Patientin
- Alter der Patientin am US-Termin
- Konzeptionsmodus
- Gravidität #
- Parität #
- US-Datum
- SS-Alter am US-Termin
- Geburtsdatum Kind
- Lebendes Kind am US-Termin (ja / nein)
- Ausgang der SS (lebend ja / nein)
- Geschlecht Kind
- Geburtsgewicht Kind
- Diagnose Outcome bei Geburt
- Chorionizität
- Details Chorionizität
- Chromosomenanalyse
- Maternale Größe
- Maternales Gewicht vor SS und am US-Termin
- BMI vor SS und am US-Termin
- Nikotinabusus (ja / nein)

Zusätzlich wurde aus den erhobenen Daten das Alter des Kindes in SSW am Termin der Entbindung errechnet.

Zum besseren Verständnis wird im Folgenden noch kurz auf die Gruppierungen der verschiedenen Variablen eingegangen. Gruppiert wurden die Variablen „Diagnose“ und „Konzeption“.

2.2.1 Zielvariable „Diagnose“

Als Zielvariable der Studie galt die Diagnose der Kinder. Messpunkte waren die Geburt und die Zeitpunkte der dokumentierten Ultraschalluntersuchung.

Zunächst wurde eine Übersicht aller vorkommenden Auffälligkeiten erstellt. Bei Feten mit multiplen Fehlbildungen wurde eine Selektion der gravierendsten als Hauptdiagnose vorgenommen. Die komplette Liste der Einzeldiagnosen kann im Anhang eingesehen werden (*Tabelle 21a: Fallzahlen Einzeldiagnosen*).

Zur Vereinfachung werden die Begriffe „Auffälligkeit“, „Anomalien“ und „Fehlbildung“ im Folgenden weitestgehend synonym verwendet und je nach betreffendem System (Organanomalien, Chromosomenanomalien, Gefäßfehlbildungen etc.) sprachlich angepasst.

Anschließend erfolgte die Sortierung der Einzeldiagnosen nach Vorlage der ICD-10-Kategorisierung (WHO (World Health Organization), 2016) nach angeborenen Fehlbildungen des Nervensystems (Q00-Q07), des Auges, Ohres, Gesichts (Q10-Q18) inklusive Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte (Q35-Q37), des Kreislaufsystems (Q20-Q28), des Atmungssystems (Q30-Q34), des Verdauungssystems (Q38-Q45), der Genitalorgane und des Harnsystems (Q50-Q56, Q60-Q64), des muskuloskelettalen Systems (Q65-Q79), Chromosomenanomalien (Q90-Q99), geminiassozierte Anomalien, sowie „Sonstige“. Eine Übersicht der untergeordneten Fehlbildungen kann im Anhang eingesehen werden (*Tabelle 21b: Gruppierung der ICD-10 Kriterien* und *Tabelle 21c: Gruppierung Einzeldiagnosen*).

Zusätzlich wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2500 g und / oder einer Geburt vor der 37+0 SSW als „Frühgeburten“ klassifiziert. Bei den nicht lebend geborenen Kindern wurde unterschieden zwischen Abort (darunter fallen Spontanabort (nicht verhalten), missed abortion sowie Abbrüche jedweder Genese) und IUFT. Die Unterscheidung erfolgte dabei nach Geburtsgewicht und SSW (Abort: ≤ 500 g oder ≤ 20 . SSW; IUFT: > 500 g oder > 20 . SSW). Eine weitere große Gruppe bildeten die Kinder ohne Auffälligkeiten („gesund“) und diejenigen mit einer IUWR (Definition siehe Kapitel 1.5.4).

Bei teilweise noch zu kleinen daraus resultierenden Fallzahlen war eine weitere Zusammenfassung der Gruppierungen nötig, die mit Fallzahlen im Anhang eingesehen werden kann (*Tabelle 22: Fallzahlen Gruppierungen Diagnosen*).

Da die Gruppierungen je nach Abfrage abweichen können, werden diese an den entsprechenden Stellen erläutert.

2.2.2 Einflussvariable „Konzeption“

Die betrachteten Einflussvariablen waren die „Chorionizität“ und die „Konzeption“. Die Chorionizität wurde in vorhergehenden Kapiteln bereits eingehend erläutert und in ihrer Verteilung beleuchtet. Die Konzeption im betrachteten Patientenkollektiv deckte sowohl spontane als auch assistierte Reproduktionsmaßnahmen ab. Auch hier mussten die Daten aufgrund kleiner Fallzahlen einzelner Merkmale in sinnvollen Gruppen zusammengefasst werden. Daraus resultierten die dann ausgewerteten Gruppen „unbekannt“, „spontan“, „ovarielle Stimulation / Hormongabe“, „ICSI“, „IVF“ und „Insemination“. Konzeption unter Ovulationshemmern (OH) wurde dabei unter „spontaner Konzeption“ eingeordnet. Unter „Hormongabe“ bzw. „ovarielle Stimulation“ wurden dabei alle Methoden der Ovulationsauslösung, sowie Verkehr zum optimalen Zeitpunkt (VZO) gruppiert unabhängig davon, ob nach Clomifengabe oder unter Gonal F. Details der Gruppierung können im Anhang eingesehen werden (*Tabelle 23: Fallzahlen Gruppierungen Konzeption*).

Aufgrund uneinheitlicher Dokumentation ist leider nicht sichergestellt, dass Schwangerschaften, die mithilfe von Hormonstimulation erzeugt wurden, nicht inkorrekt als „spontan“ dokumentiert wurden.

In der weiteren Auswertung wurden kleine Untergruppen aufgrund zu geringer Fallzahlen teilweise nicht in die Korrelationsauswertung miteinbezogen. Dies wird an entsprechender Stelle angemerkt.

2.2.3 Gestationsalter und Geburtsgewicht

Weitere betrachtete Variablen waren das Geburtsgewicht der Kinder und das Alter in Schwangerschaftswochen bei Entbindung. Das Gestationsalter wurde anhand des

Geburtsdatums und des Schwangerschaftsalters am Datum des dokumentierten Ultraschalls ermittelt.

2.2.4 Maternale Variablen

Betrachtete maternale Faktoren waren der BMI der Schwangeren sowie das Rauchverhalten bzw. Nikotinabusus.

2.3 Ausschlusskriterien

Aufgrund der Tatsache, dass nicht alle ultraschalluntersuchten Schwangerschaften auch in der Frauenklinik Lübeck entbunden wurden, waren nicht alle Daten final dokumentiert und somit der Endpunkt der Geburt nicht bei allen Patientinnen erfasst. Zur Betrachtung der Zusammenhänge einzelner Variablen wurden daher die Merkmale „unbekannt“ bzw. leere Felder aus den finalen Auswertungen exkludiert, da sie keine Aussage zulassen. In den initialen Häufigkeitsauszählungen wurden sie hingegen noch aufgeführt, da sie keine Verfälschung der Ergebnisse bedingen. Fehlerhaft dokumentierte Fälle wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Wiederholte Zwillingschwangerschaften der gleichen Patientin wurden dagegen in das Patientenkollektiv eingeschlossen und als separate Fälle gewertet.

2.4 Patientenkollektiv

Ursprünglich wurde ein Datensatz von $n = 3748$ Fällen (Anzahl der dokumentierten Feten) eingelesen. Unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich insgesamt ein Kollektiv von 1289 Patientinnen mit entsprechend 2578 Feten.

Bei verschiedenen Abfragen wurden aufgrund der geringen Fallzahlen einiger Untergruppen diese nicht berücksichtigt.

2.5 Methoden der statistischen Auswertung

Die aus dem Ultraschall extrahierten und in Excel übertragenen Daten wurden weitestgehend numerisch codiert und grob gruppiert in das Statistikprogramm SPSS (SPSS Statistics Version 23.0.0.2, IBM, Armonk, USA) eingelesen.

Eine vorab Codierung und Gruppierung fand dabei bei allen kategorialen, qualitativen Variablen (wie z. B. Diagnosen) statt. Kategoriale Variablen mit wenigen Merkmalsausprägungen, sowie dichotome Variablen (z. B. Nikotin: ja, nein; Chorionizität) wurden lediglich codiert und nicht gruppiert. Quantitative Variablen mit metrischem Niveau wurden beibehalten.

Für die kategorialen Variablen wurden zunächst deskriptive Häufigkeiten (absolut und prozentual) berechnet und anschließend Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen untersucht.

Nach vorausgegangener statistischer Beratung durch Dipl. Stat. Anne Daubmann (Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Eppendorf) erfolgte die Darstellung der Zusammenhänge mittels eines gemischten Modells mit multinomialer Regression. Aufgrund der komplexen Zusammengehörigkeit der Variablen, konnten Zusammenhänge zwischen der Chorionizität (betrifft zwei Feten, mit gleicher Merkmalsausprägung) und Auffälligkeiten (können bei beiden Feten uneinheitlich sein) nicht mit einer linearen Regression abgebildet werden.

Zunächst wurden die auf Zusammenhänge zu prüfenden Variablen mit dem Likelihood-Quotienten-Test unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson auf ihre Vorhersagekraft geprüft. Das Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothese lag bei $p < 0,05$.

Anschließend wurden die gewählten Variablen untereinander auf das Vorhandensein von Korrelationen überprüft. Dazu wurde wieder ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen und ein Konfidenzintervall für $\text{Exp}(B)$ (Odds ratio) von 95 %.

Um Übertragungsfehler zu vermeiden, wurden die Daten vor der statistischen Auswertung stets auf Plausibilität überprüft (z. B. Sortierung nach Alter).

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeiten

3.1.1 Auffälligkeiten

Um das Vorhandensein von Anomalien bzw. Auffälligkeiten und ggf. vorhandene Zusammenhänge genauer betrachten zu können, wurde zunächst eine Häufigkeitsverteilung von auffälligen und gesunden Kindern erstellt. Bei der Auszählung wurden alle gesunden Kinder sowie Frühgeburten der Kategorie „gesund“ zugeordnet. In der Kategorie „mindestens ein Kind auffällig“ wurden alle Zwillingsschwangerschaften berücksichtigt, in denen mindestens ein Kind eine Anomalie oder Auffälligkeit aufwies, unabhängig davon, ob das andere Kind „auffällig“ war oder einen unbekannten Status hatte. Die fehlenden Werte spiegeln die Schwangerschaften wider, in denen nicht mindestens ein Kind mit einer Auffälligkeit dokumentiert ist. D.h. hier sind sowohl Schwangerschaften mit einem gesunden Kind und einem unbekannten Status erfasst, als auch Schwangerschaften mit zweimal unbekanntem Status. Da diese Auswertung sich auf beide Kinder als Kollektiv einer Schwangerschaft bezieht – anders als bei der Analyse der Diagnosen - wurden diese o. g. Konstellationen als ungültige bzw. fehlende Werte aus der finalen Analyse genommen.

Tabelle 2: Geminischwangerschaften mit Auffälligkeiten

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Beide Kinder gesund	896	69,5	75,3	75,3
Mindestens ein Kind auffällig	294	22,8	24,7	100,0
Gesamt	1190	92,3	100,0	
Fehlend	99	7,7		

Tabelle 3: Anzahl Kinder mit Auffälligkeiten

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Beide Kinder gesund	896	69,5	75,3	75,3
Ein Kind auffällig	177	13,7	14,9	90,2
Beide Kinder auffällig	117	9,1	9,8	100
Gesamt	1190	92,3	100	
Fehlend	99	7,7		

Bei rund einem Viertel der Zwillingsschwangerschaften war mindestens ein Kind von einer Auffälligkeit betroffen (gesund n = 869, 75,3 %; auffällig n = 294, 24,7 %). Schwangerschaften mit zwei Kindern mit Anomalien traten in rund 10 % der Zwillingsschwangerschaften auf (n = 117, 9,8 %).

Um exakter zu bestimmen, welche Auffälligkeiten gehäuft vorkamen, erfolgte im nächsten Schritt die Auszählung der Einzeldiagnosen (siehe Anhang *Tabelle 21: Fallzahlen Einzeldiagnosen*).

Aufgrund der besseren Auswertbarkeit wurden einzelne Diagnosen in übergeordneten Gruppen zusammengefasst. Basis bildeten die ICD-10-Kriterien (siehe Kapitel 2.2.1). Zusätzlich zu den Diagnosen wurde zunächst zwischen „Kind gesund“, d. h. Kind ohne Auffälligkeiten und am Termin geboren und „Frühgeburt“, d. h. Kind ohne Auffälligkeiten vor der abgeschlossenen 37. SSW geboren, unterschieden.

Die tabellarische Darstellung kann im Anhang eingesehen werden (*Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung gruppierter Diagnosen*).

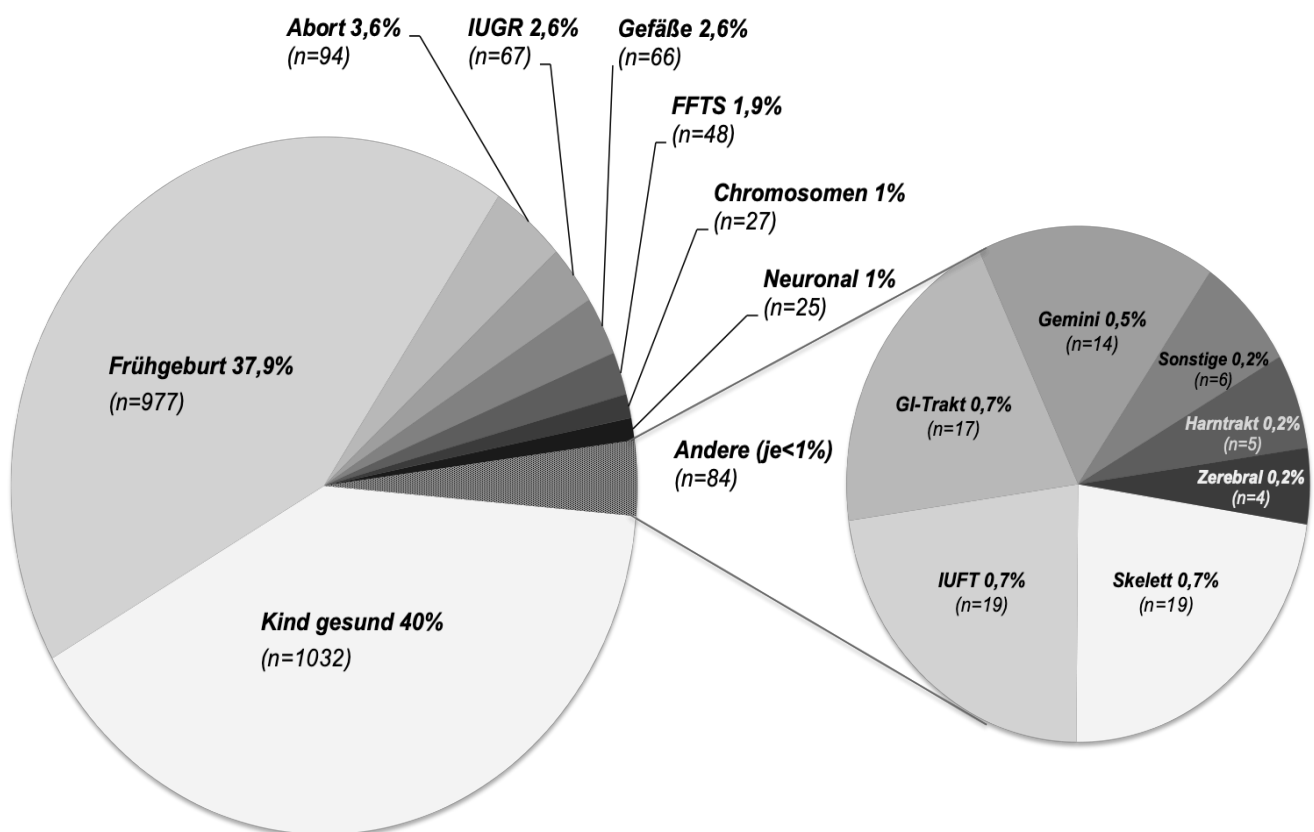


Abbildung 11: Verteilung gruppierter Diagnosen

(Gefäße=Gefäßfehlbildungen inkl. Herzfehlern, Chromosomen=Chromosomenanomalien; Neuronal, Skelett, Zerebral, GI-Trakt, Harntrakt=Auffälligkeiten des genannten Organsystems).

Die detaillierte Aufteilung der Gruppierung kann Kapitel 2.2.1 sowie den Tabellen 21a-c und Tabelle 22 im Anhang entnommen werden.

Bei der Auswertung der gruppierten Diagnosen zeigte sich, dass lediglich rund ein Sechstel aller Kinder Auffälligkeiten aufwiesen (Kind gesund n = 1032; Frühgeburt n = 977; gesamt 77,9 %; Auffälligkeiten 16 %; unbekannt 6,1 %).

Den größten Teil machte die Gruppe der Aborte mit 3,6 % (n = 94) aus, gefolgt von IUWR (n = 67, 2,6 %) und Gefäßfehlbildungen (n = 66, 2,6 %). Das Feto-fetale-Transfusions-Syndrom trat in 1,9 % (n = 48) der Fälle auf. Andere Störungen kamen mit je 1 % oder weniger vor. Im Zuge der Auswertung wurden daher verschiedene weiterführende Gruppierungen vorgenommen. Hierzu wurden neuronale, zerebrale und muskulo-skelettale Fehlbildungen unter „Zerebral/Skelettal“ zusammengefasst und die Gruppe „Organfehlbildungen“ durch das Zusammenfassen jeglicher Fehlbildungsdiagnosen der Gefäße (inklusive des Herzens), der Harn- und Geschlechtsorgane, sowie des GI-Traktes gebildet.

Das FFTS wurde zusammen mit zwillingsspezifischen Einzeldiagnosen (s. Tabelle 21c im Anhang) zur Variablengruppe „Gemini“ zusammengefasst (Details siehe Anhang *Tabelle 25: Weitere Gruppierung der Einzeldiagnosen* und *Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung weiter gruppierten Diagnosen*).

Auf dieser Gruppierung basierend ergab sich schließlich folgende Aufteilung des Patientenkollektivs:

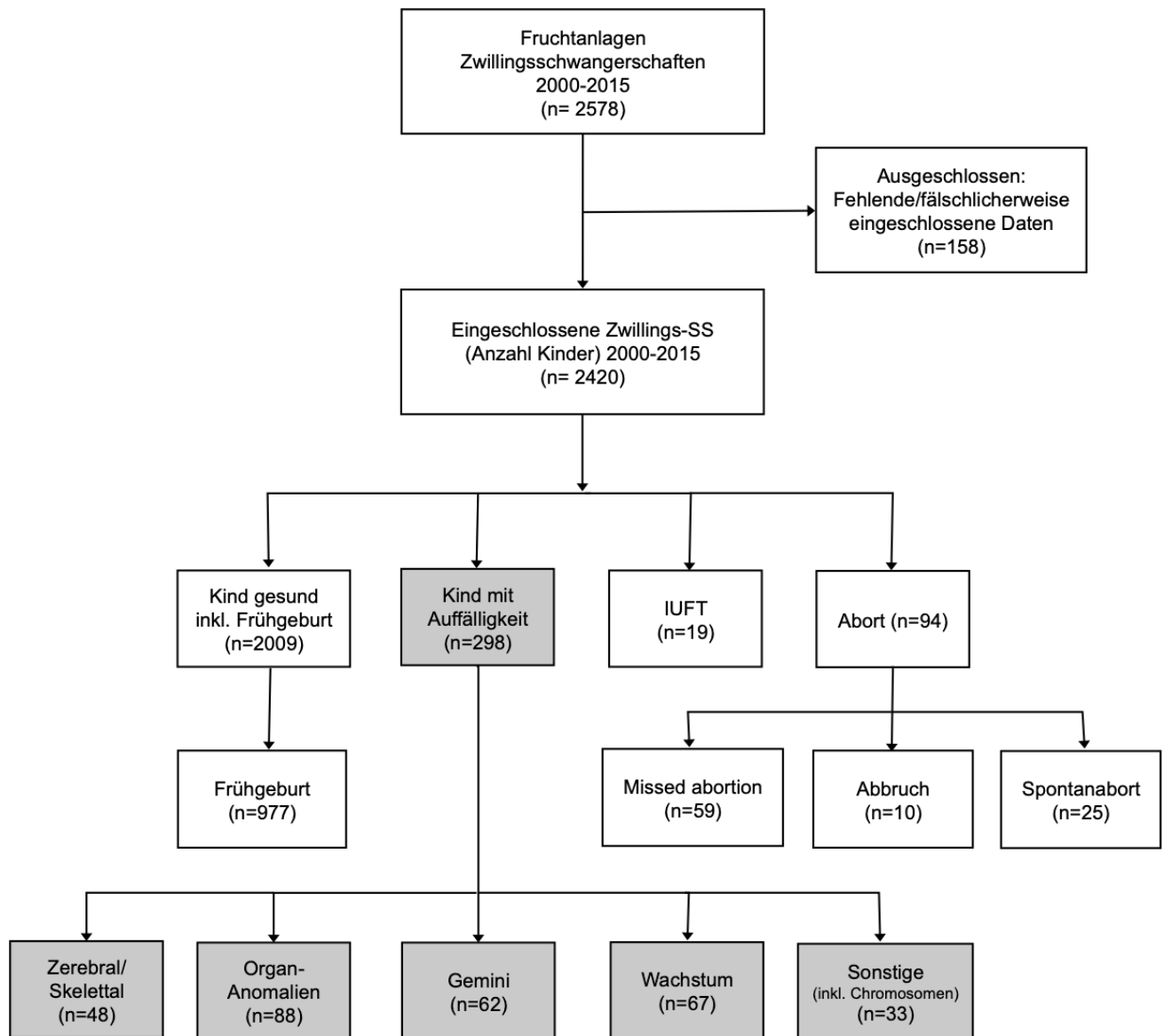


Abbildung 12: Verteilung Patientenkollektiv 2000-2015
Details der Gruppierung siehe Anhang Tabelle 25

3.1.2 Chorionizität

Der Chorionizität kommt im Zusammenhang mit Anomalien bei Zwillingsschwangerschaften eine maßgebliche Rolle zu. Aus diesem Grund wurde zunächst eine reine Häufigkeitsauszählung der verschiedenen Chorionizitäten der inkludierten Schwangerschaften vorgenommen (Tabellarische Aufstellung siehe Anhang *Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung Chorionizität*).

Erwartungsgemäß machten die monochorial-monoamnialen Zwillingsschwangerschaften einen Anteil von unter zwei Prozent aus (n = 42, 1,6 %). Mehrheitlich fanden

sich dichorial-diamniale Zwillingsanlagen (n = 1764, 68,4 %). Die monochoorial-diamnialen Gemini bildeten einen Anteil von 19,6 % (n = 504).

In der späteren Betrachtung wurden die Schwangerschaften mit unbekannten Chori-onizitäten (n = 268, 10,4 %) aus der Auswertung genommen.

3.1.3 Konzeption

Auch bei der Feststellung der Konzeption erfolgte zunächst eine reine Mengenaus-zählung der verschiedenen Modi. Aufgrund der kleinen Fallzahlen vieler Untergrup-pen, wurden auch hier entsprechende Modi zusammengefasst (siehe Anhang *Tabel-le 23: Fallzahlen Gruppierungen Konzeption*). Eine genaue Erläuterung der Gruppie-rung kann auch Kapitel 2.2.2 entnommen werden.

Die gewählte Gruppierung erbrachte folgende Verteilung / Ergebnisse:

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung Konzeption (gruppiert)

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente
Spontan	1166	45,2	45,2
ICSI	360	14,0	59,2
IVF	178	6,9	66,1
Ovulationsauslöser	84	3,3	69,4
Insemination	54	2,1	71,5
Unbekannt	736	28,5	100,0
Gesamt	2578	100,0	

Details zur Zusammenfassung der Gruppen siehe Kapitel 2.2.2 und Tabelle 23 im Anhang.

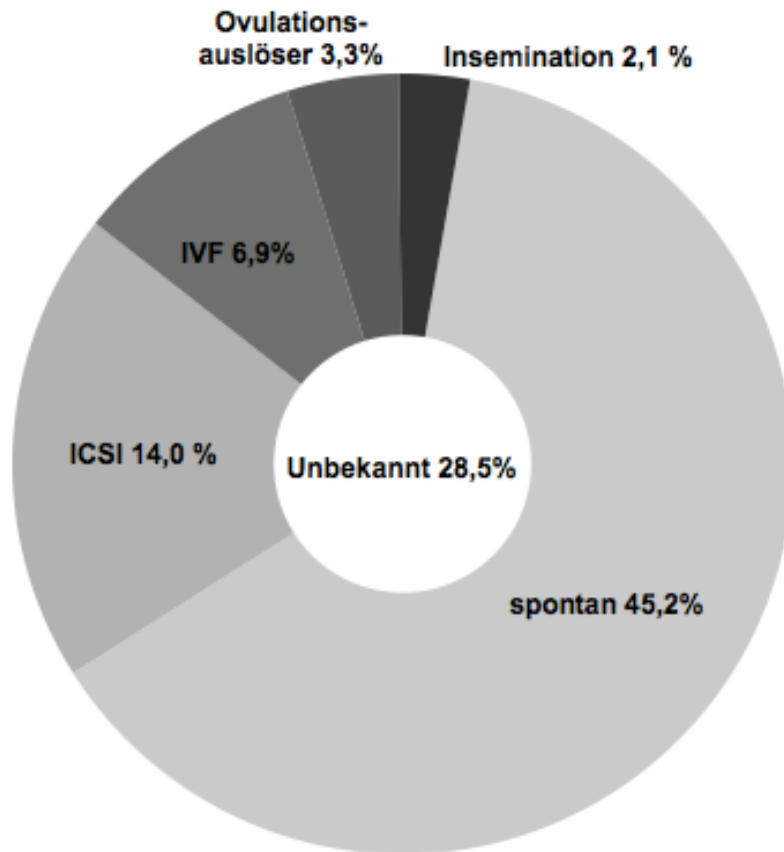


Abbildung 13: Graphische Darstellung gruppiertter Konzeption

Die spontane, nicht assistierte Empfängnis machte fast die Hälfte aller betrachteten Schwangerschaften aus ($n = 1166$, 45,2 %). Weitere Modi mit größeren Fallzahlen waren ICSI ($n = 360$, 14,0 %) und IVF ($n = 178$, 6,9 %).

Anmerkung: Auch wenn die Oozytendonation in Deutschland rechtlich nicht erlaubt ist, so werden dennoch Kinder entbunden, die beispielsweise im Ausland über diese Methode gezeugt wurden. Diese ART findet sich daher auch in der Auswertung und ist in den Untergruppen ICSI und IVF enthalten.

3.2 Korrelationen

Aufgrund der Beschränkung der Daten auf lediglich ein Universitätszentrum mit angeschlossenem Kinderwunschzentrum war die Untersuchungsstichprobe formal nicht repräsentativ für das deutsche Gesamtkollektiv. Dennoch erwarteten wir aufgrund der hohen Fallzahlen ein Ergebnis, das dem in Deutschland geborener Kinder nach IVF, ICSI oder spontaner Schwangerschaft entspricht.

3.2.1 Diagnosen und Chorionizität

Im ersten Schritt wurde eine Häufigkeitsverteilung für auffällige und gesunde Kinder im Zusammenhang mit der Chorionizität erstellt. Auf dieser Grundlage wurde die Hypothese, dass monochorial-monoamniotische Zwillinge ein schlechteres Outcome bezüglich Auffälligkeiten haben als Kinder mit anderen Chorionizitäten (mo-di, di-di) geprüft. Bei einem Viertel aller Schwangerschaften war mindestens ein Zwilling von einer Anomalie betroffen. In den restlichen 75 % der Schwangerschaften waren beide Kinder gesund.

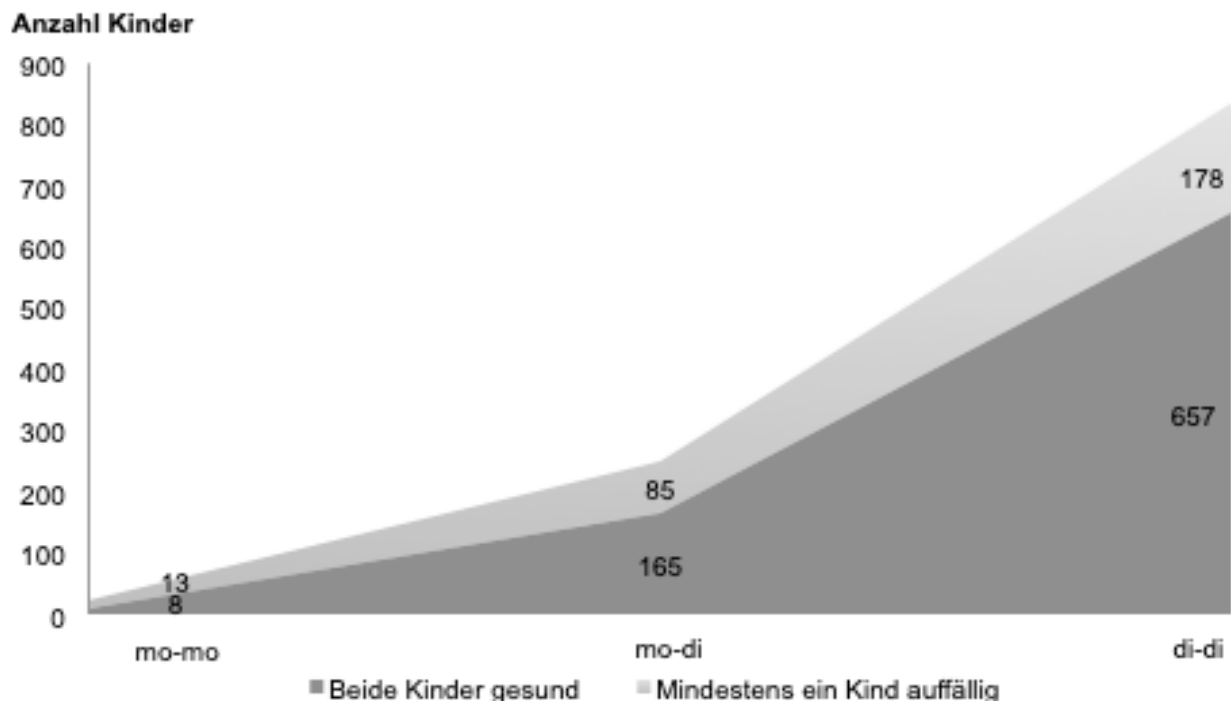


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung mindestens ein auffälliges Kind abhängig von der Chorionizität.

Bei den betroffenen Schwangerschaften kam es mit 61,9 % überproportional häufig zu Auffälligkeiten bei den mo-mo Schwangerschaften (bei 13 der 21 berücksichtigten mo-mo Schwangerschaften war mindestens ein Kind auffällig im Sinne der Fragestellung).

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Chorionizität

		Chorionizität			Gesamt
		mo-mo	mo-di	di-di	
Beide Kinder gesund	Anzahl (n)	8	165	657	830
	% innerhalb von Chorionizität	38,1%	66,0%	78,7%	75,0%
Mindestens ein Kind auffällig	Anzahl (n)	13	85	178	276
	% innerhalb von Chorionizität	61,9%	34,0%	21,3%	25,0%
Gesamt	Anzahl (n)	21	250	835	1106

Die Wahrscheinlichkeit mindestens ein auffälliges Kind zu haben (im Gegensatz zu zwei gesunden Kindern) war bei monochorial-monoamnioten Schwangerschaften im Vergleich zu dichorial-diamnioten Schwangerschaften in unserem Kollektiv um das rund 6-fache erhöht (OR 5,998, 95%-KI 2,448 - 14,696). Monochorial-diamniote Schwangerschaften wiesen, verglichen mit di-di Schwangerschaften, immerhin ein fast doppelt so hohes Risiko auf (OR 1,901, 95%-KI 1,395 - 2,592).

Laut Likelihood-Quotienten-Test war dieser Zusammenhang signifikant (Signifikanz = 0,000).

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit für mind. ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Chorionizität

	Signifikanz	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)	
			Untergrenze	Obergrenze
Monochorial-monoamniot	0,000	5,998	2,448	14,696
Monochorial-diamniot	0,000	1,901	1,395	2,592
Dichorial-diamniot				

Die Referenzkategorie lautet: beide Kinder gesund.

Auch das Risiko, dass beide Zwillinge Auffälligkeiten aufweisen, war bei mo-mo Schwangerschaften erhöht. Bei rund 10 % aller Geminischwangerschaften (aller Chorionizitäten) waren beide Zwillinge auffällig. Innerhalb der monochorial-monoamnioten Schwangerschaften wiesen sogar in 52,4 % beide Kinder Auffälligkeiten auf.



Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der gesunden Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität

Die Graphik (Abbildung 15) mit zugehöriger Tabelle verdeutlicht klar den hohen Anteil an zwei auffälligen Kindern innerhalb einer Schwangerschaft mit monochorial-monoamnialen Verhältnissen. Berücksichtigt werden muss hierbei allerdings die geringe Stichprobengröße.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Anzahl der gesunden Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität

		Chorionizität			Gesamt
		mo-mo	mo-di	di-di	
Beide Kinder gesund	Anzahl (n)	8	165	657	830
	% innerhalb von Chorionizität	38,1%	66,0%	78,7%	75,0%
Ein Kind auffällig	Anzahl (n)	2	28	135	165
	% innerhalb von Chorionizität	9,5%	11,2%	16,2%	14,9%
Beide Kinder auffällig	Anzahl (n)	11	57	43	111
	% innerhalb von Chorionizität	52,4%	22,8%	5,0%	10,0%
Gesamt	Anzahl (n)	21	250	835	1106

Diese signifikanten Zusammenhänge konnten auch im Modell nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit zwei auffällige Kinder zu haben war, wie in der vorherigen Abfrage, bei monochorial-monoamnialen Schwangerschaften signifikant erhöht

(OR 21,009, 95%-KI 8,032 - 54,954). Monochorial-diamniale Schwangerschaften hatten immerhin ein um das 3,4-fach erhöhtes Risiko für zwei auffällige Kinder im Gegensatz zu dichorial-diamnialen Geminigraviditäten (OR 5,278, 95%-KI 3,430 - 8,123) (siehe Likelihood-Quotiententafel im Anhang *Tabelle 28: Wahrscheinlichkeit für zwei auffällige Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität*).

Die Hypothese, dass Geminischwangerschaften abhängig von ihrer Chorionizität ein erhöhtes Risiko für Anomalien haben, konnte bestätigt werden. Daraufhin wurde analysiert welche Auffälligkeiten gehäuft vorkamen und ob es auch hier signifikante Zusammenhänge mit der Chorionizität gab. Die detaillierte Häufigkeitsverteilung kann im Anhang eingesehen werden (*Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Chorionizität*).

Aufgrund der relativen Seltenheit von monochorial-monoamnialen Zwillingschwangerschaften, bildeten sie auch in dieser Auswertung nur eine sehr kleine Gruppe. Nach Rücksprache mit der statistischen Beratung zeigte sich, dass signifikante Ergebnisse nur durch Ausschluss dieser Chorionizität erreicht werden konnten. Im Folgenden wurden die monochorial-monoamnialen Schwangerschaften daher bei dieser Teilanalyse aus Gründen der Auswertbarkeit nicht berücksichtigt.

In den einzelnen Abfragen fanden sich signifikante Zusammenhänge ($p = 0,000$) für die Diagnosen „Gemini“ (beinhaltet zwillingspezifische Anomalien sowie FFTS) und „Abort“ (beinhaltet Abort und IUFT). Das Risiko für einen Abort war demnach bei einer mo-di Schwangerschaft um das 3,208-fache höher als bei einer di-di Schwangerschaft (OR 3,208, 95%-KI 2,118 - 4,86).

Eine zwillingspezifische Anomalie trat bei mo-di Schwangerschaften sogar rund 64-mal so häufig auf wie bei einer di-di Schwangerschaft (OR 64,286, 95%-KI 19,896 - 207,719). Dieser Fakt ist leicht nachvollziehbar, da die Kategorie „zwillingspezifische Anomalien“ das FFTS beinhaltete, welches naturgemäß nur bei monochorialen – und dort gehäuft bei diamnialen – Schwangerschaften auftritt.

Tabelle 8: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit von der Chorionizität

		95%-KI für Exp(B)			
		Signifikanz	Exp(B)	Untergrenze	Obergrenze
Sonstige	monochorial-diamnial	0,748	1,149	0,493	2,677
	dichorial-diamnial				
Zerebral/Skelettal	monochorial-diamnial	0,397	1,368	0,662	2,824
	dichorial-diamnial				
Wachstum	monochorial-diamnial	0,172	1,484	0,842	2,616
	dichorial-diamnial				
Organe	monochorial-diamnial	0,486	1,211	0,707	2,074
	dichorial-diamnial				
Gemini	monochorial-diamnial	0	64,286	19,896	207,719
	dichorial-diamnial				
Abort	monochorial-diamnial	0	3,208	2,118	4,86
	dichorial-diamnial				

Die Referenzkategorie lautet: gesund.

Die Zusammenhänge dieser multinomialen Regression waren laut Likelihood-Quotienten-Test signifikant (Signifikanz = 0,000).

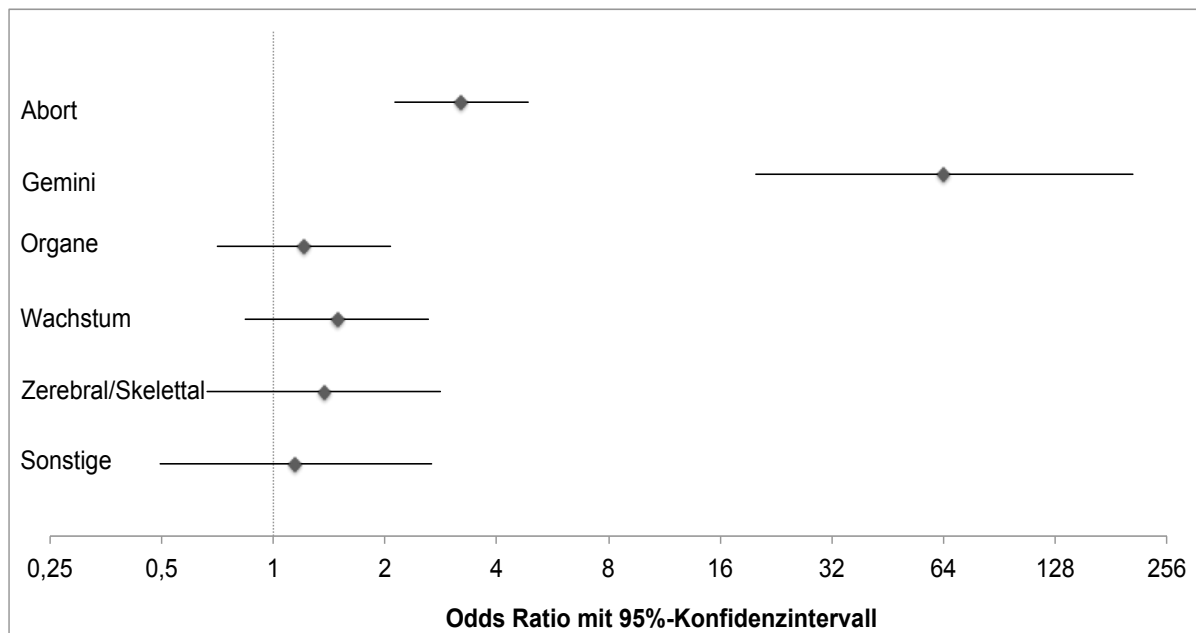


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien bei mo-di Schwangerschaften im Vergleich zu di-di Schwangerschaften. Lediglich bei geminispezifischen Anomalien und Aborten ließen sich Signifikanzen abbilden.

3.2.2 Diagnosen und Konzeption

Auch die Konzeption wurde zunächst auf das vermehrte Vorhandensein von Anomalietendenzen untersucht. Aufgrund der zu kleinen Fallzahlen der Variablen „ovarielle Stimulation / Hormongabe“ und „Insemination“ wurden alle folgenden Abfragen ohne diese Fälle durchgeführt. Aufgrund der uneinheitlichen Dokumentation im Ultraschallprogramm View Point besteht die Möglichkeit, dass diese Fälle im Kollektiv der spontanen Konzeption inkludiert wurden. Probeweise durchgeführte Analysen dieser später ausgeschlossenen Variablen-Gruppe führten zu keinen validen Ergebnissen.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung gesunde und auffällige Kinder in Abhängigkeit von der Konzeption

		Konzeption			Gesamt
		ICSI	IVF	spontan	
Beide Kinder gesund	Anzahl (n)	127	61	416	604
	% innerhalb von Konzeption	73,8%	72,6%	73,6%	73,6%
Mindestens ein Kind auffällig	Anzahl (n)	45	23	149	217
	% innerhalb von Konzeption	26,2%	27,4%	26,4%	26,4%
Gesamt	Anzahl (n)	172	84	565	821

In der reinen Häufigkeitsverteilung zeigte sich keine ausgeprägte Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine Auffälligkeit bei mindestens einem Kind in Abhängigkeit von der Konzeption. Die Schwangerschaften mit mindestens einem auffälligen Kind machten unabhängig von der Art der Konzeption jeweils rund ein Viertel der Schwangerschaften aus.

Auch wenn die Abfrage selbst mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant galt, ließen sich innerhalb der Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge abbilden (siehe Anhang *Tabelle 29: Wahrscheinlichkeit für mindestens ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Konzeption*).

Auch die reduzierte Abfrage mit lediglich der Unterscheidung zwischen gesunden und auffälligen Kindern ergab keine signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen. Um festzustellen, ob es in den einzelnen Untergruppen der Diagnosen signifikante Häufungen bei den verschiedenen Modi der Konzeption gibt, wurde zusätzlich eine nach Diagnosen aufgeschlüsselte Abfrage erstellt (siehe Anhang *Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Konzeption*).

Auch in dieser Abfrage gab es keine auffälligen Häufungen von Anomalien bezogen auf die Konzeption. Bemerkenswert könnten lediglich die leichte Erhöhung des Vorkommens von zerebralen / skelettalen Fehlbildungen bei IVF-Schwangerschaften (3,9 % im Gegensatz zu 1,7 % bei spontanen SS), sowie das seltenere Vorkommen von Wachstumsstörungen bei IVF-Kindern (0,6 % vs. 3,5 % bei spontanen SS) sein. Organfehlbildungen kamen mit einer leicht erhöhten Tendenz bei ICSI vor (5,8 % vs. 3,3 % bei spontanen SS).

Die Kategorie „Gemini“ war leider aufgrund des Fehlens von Datensätzen in den Kategorien IVF und ICSI nicht verwertbar. Das zeigte sich auch in der Auswertung der Signifikanz für geminispezifische Auffälligkeiten, in der die Berechnung keine plausiblen Werte lieferten.

Tabelle 10: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit von der Konzeption
Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit der Konzeption

		95%-KI für Exp(B)			
		Signifikanz	Exp(B)	Untergrenze	Obergrenze
Sonstige	ICSI	0,742	0,846	0,313	2,286
	IVF	0,615	0,686	0,158	2,979
	spontan				
Zerebral/Skelettal	ICSI	0,364	1,447	0,652	3,213
	IVF	0,066	2,282	0,948	5,495
	spontan				
Wachstum	ICSI	0,953	1,019	0,539	1,929
	IVF	0,070	0,159	0,022	1,165
	spontan				
Organe	ICSI	0,040	1,777	1,026	3,077
	IVF	0,663	1,201	0,526	2,742
	spontan				
Gemini	ICSI	0,998	0,000	0,000	.c
	IVF		0,000	1,336E-09	1,336E-09
	spontan				
Abort	ICSI	0,210	0,655	0,338	1,269
	IVF	0,596	1,208	0,601	2,426
	spontan				

Die Referenzkategorie lautet: gesund.

Die grundsätzlichen Zusammenhänge dieser Regression waren laut Likelihood-Quotienten-Test signifikant (Signifikanz = 0,044). Da die Voraussetzungen zur Ablehnung der Nullhypothese einen p-Wert von $< 0,05$ annehmen, ist die Aussagekraft einer Regression mit $p = 0,044$ allerdings als eingeschränkt zu betrachten.

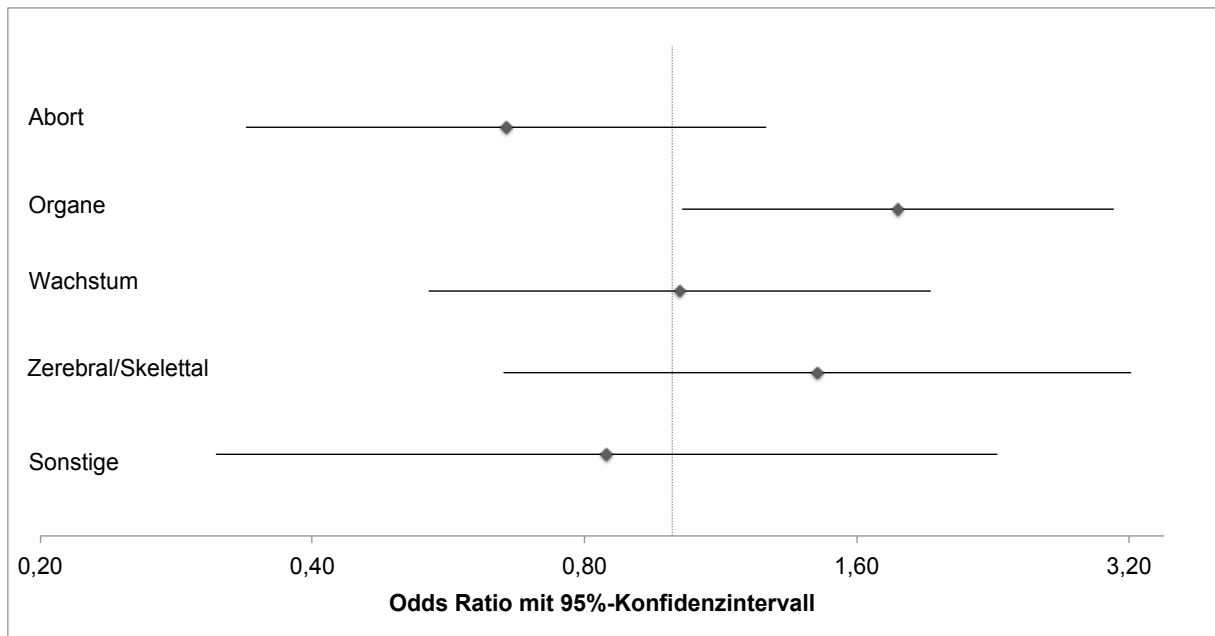


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien bei ICSI Konzeption im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften. Signifikanzen ließen sich bei Organfehlbildungen abbilden.

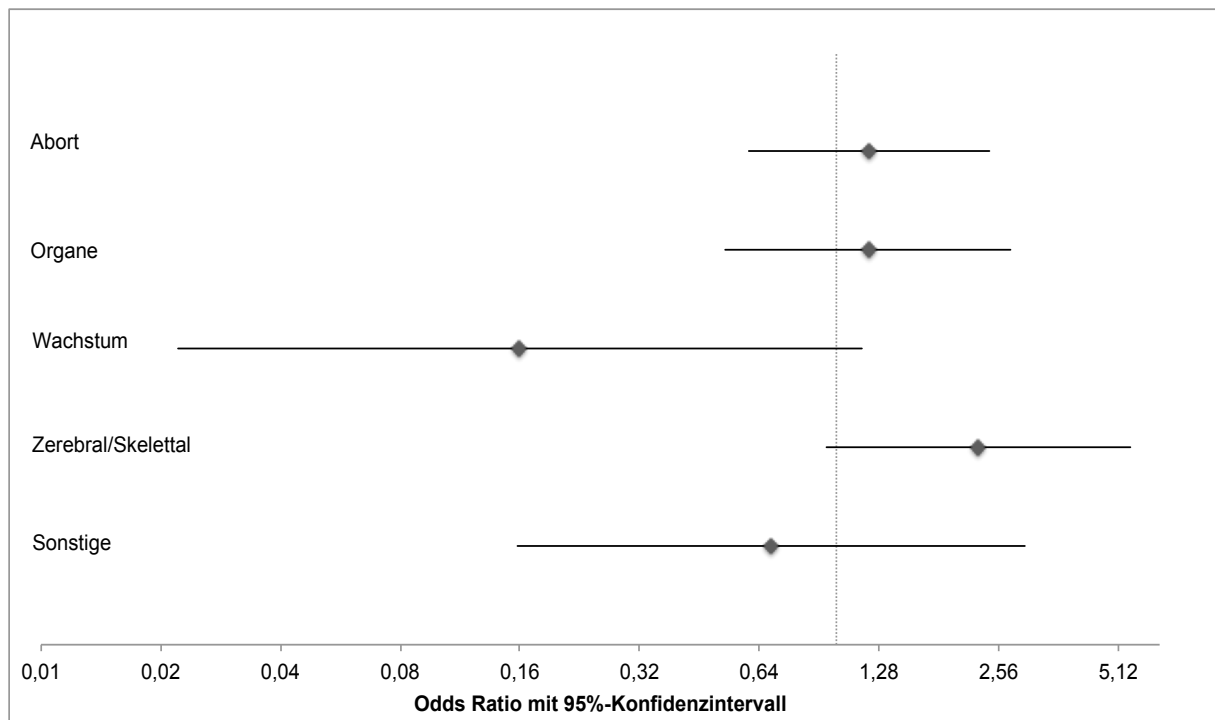


Abbildung 18: Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Anomalien bei IVF Konzeption im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften. Sehr breiter KI bei Wachstumsauffälligkeiten.

Signifikante Zusammenhänge ließen sich im Kollektiv der ICSI-Schwangerschaften bei der Diagnose Organfehlbildungen (inkl. kardialen und vaskulären Anomalien) abbilden (Signifikanz = 0,040, OR 1,777, 95%-KI 1,026 - 3,077). Demnach wäre das Risiko für eine Organfehlbildung bei einem Kind nach ICSI-Behandlung um das 1,8-fache erhöht gegenüber einer spontan konzipierten Schwangerschaft.

Aborte waren laut der Analyse bei durch ICSI konzipierten Schwangerschaften seltener als bei spontanen. Dieser Zusammenhang war mit einem Signifikanz-Wert von 0,210 jedoch nicht signifikant.

Das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht, hat der Unterschied in der Gruppe der Zerebral / Skelettalen Anomalien ($p = 0,066$) bei IVF.

In anderen Gruppen fanden sich keine relevanten Unterschiede.

3.2.3 Chorionizität und Konzeption

Im folgenden Schritt wurden die Häufigkeitsverteilung der Konzeption und Chorionizität betrachtet und auf eventuell vorhandene Zusammenhänge untersucht.

Der größte Teil der Schwangerschaften aus diesem Kollektiv war spontan entstanden (68,1 %). In dieser Gruppe waren 67,0 % di-di Schwangerschaften. Da diese Gruppe den größten Anteil innerhalb der gesamten Gruppe der Konzeption ausmachte, wirkte diese Häufung plausibel. Die Häufigkeitsverteilungen entsprachen im Wesentlichen den zuvor einzeln ausgezählten Variablen.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung Chorionizität in Abhängigkeit von der Konzeption

		Konzeption			Gesamt
		ICSI	IVF	spontan	
Monochorial-monoamnial	Anzahl (n)	6	2	22	30
	% innerhalb von Konzeption	1,7%	1,2%	2,0%	1,8%
Monochorial-diamnial	Anzahl (n)	12	8	342	362
	% innerhalb von Konzeption	3,4%	4,8%	31,0%	21,2%
Dichorial-diamnial	Anzahl (n)	334	156	740	1230
	% innerhalb von Konzeption	94,9%	94,0%	67,0%	72,2%
Gesamt	Anzahl (n)	352	166	1104	1622
	% innerhalb von Chorionizität	21,7%	10,2%	68,1%	100,0%

Bemerkenswert waren zum einen der verhältnismäßig hohe Anteil an di-di Schwangerschaften im ICSI- und IVF-Kollektiv (ICSI 94,9 %, IVF 94,0 %, spontan 67 %) und zum anderen die Verteilung der monochoiral-diamnialen Zwillinge auf die verschiedenen Konzeptionsmodi (ICSI 3,4 %, IVF 4,8 %, spontan 31 %).

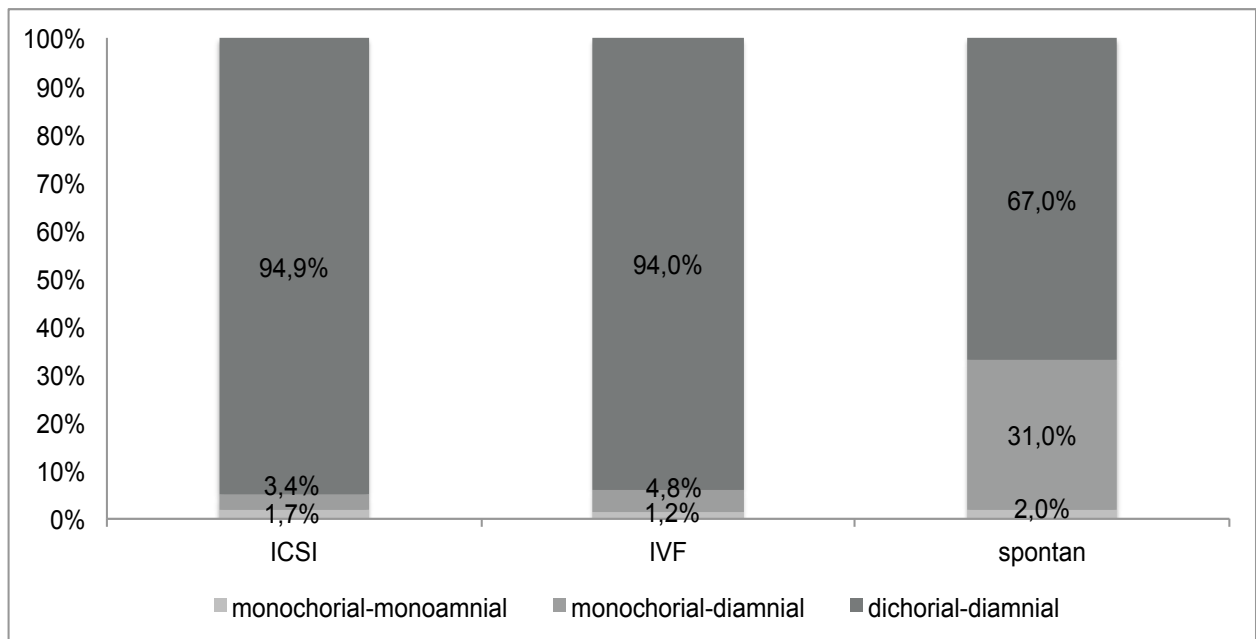


Abbildung 19: Verteilung der Chorionizitäten nach Konzeptionsmodus. Bemerkenswert hoher Anteil an di-di Schwangerschaften im ICSI- und IVF-Kollektiv.

Signifikante Korrelationen zeigten sich ausschließlich bei den monochoiral-diamnialen Schwangerschaften. Demnach war die Wahrscheinlichkeit für diese Chorionizität bei ICSI und IVF im Gegensatz zu spontanen Schwangerschaften geringgradig verringert (ICSI: OR 0,072, 95%-KI 0,038 - 0,136; IVF: OR 0,115, 95%-KI 0,06 - 0,22). Im Umkehrschluss bedeutet das, dass spontan konzipierte Schwangerschaften eine leichte Tendenz hatten, gehäuft monochoiral-diamnial zu sein.

Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit für Chorionizität in Abhängigkeit von der Konzeption

		Signifikanz	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)	
				Untergrenze	Obergrenze
Monochoiral-monoamniot	ICSI	0,387	0,668	0,268	1,664
	IVF	0,167	0,358	0,083	1,535
	spontan				
Monochoiral-diamnial	ICSI	0,000	0,072	0,038	0,136
	IVF	0,000	0,115	0,060	0,220
	spontan				

Die Referenzkategorie lautet: dichorial-diamnial.

3.2.4 Gestationsalter und Auffälligkeiten

Hinsichtlich der bisher erhobenen Ergebnisse stellte sich die Frage, ob Kinder mit Auffälligkeiten früher entbunden werden als gesunde Kinder (und im nächsten Schritt, ob das Geburtsgewicht niedriger ist). Die Abfrage ergab, dass gesunde Gemini im Mittel zwischen der 36. und 37. SSW entbunden wurden. Aborte fanden naturgemäß gehäuft in der 8. und 13. SSW statt. Kinder mit Auffälligkeiten wurden nur wenig früher entbunden als gesunde Kinder. Eine geringe Abweichung nach unten ergab sich lediglich bei Kindern mit zwillingsspezifischen Anomalien. Hier wurde die Entbindung gehäuft früher vorgenommen – auch als vorzeitige Entbindung mit oder ohne Therapie bei z. B. FFTS / TOPS etc. (Gestationsalter bei Geburt 28 - 29 SSW). Das Gestationsalter (GA) bei Geburt war in der Regel bei beiden Gemini gleich – unabhängig davon, ob beide Gemini gesund waren oder ein bzw. beide Gemini Auffälligkeiten aufwiesen. Ausschließlich im Falle eines Abortes nur eines Zwillings gab es wenige Fälle, in denen der zweite Zwilling später entbunden wurde.

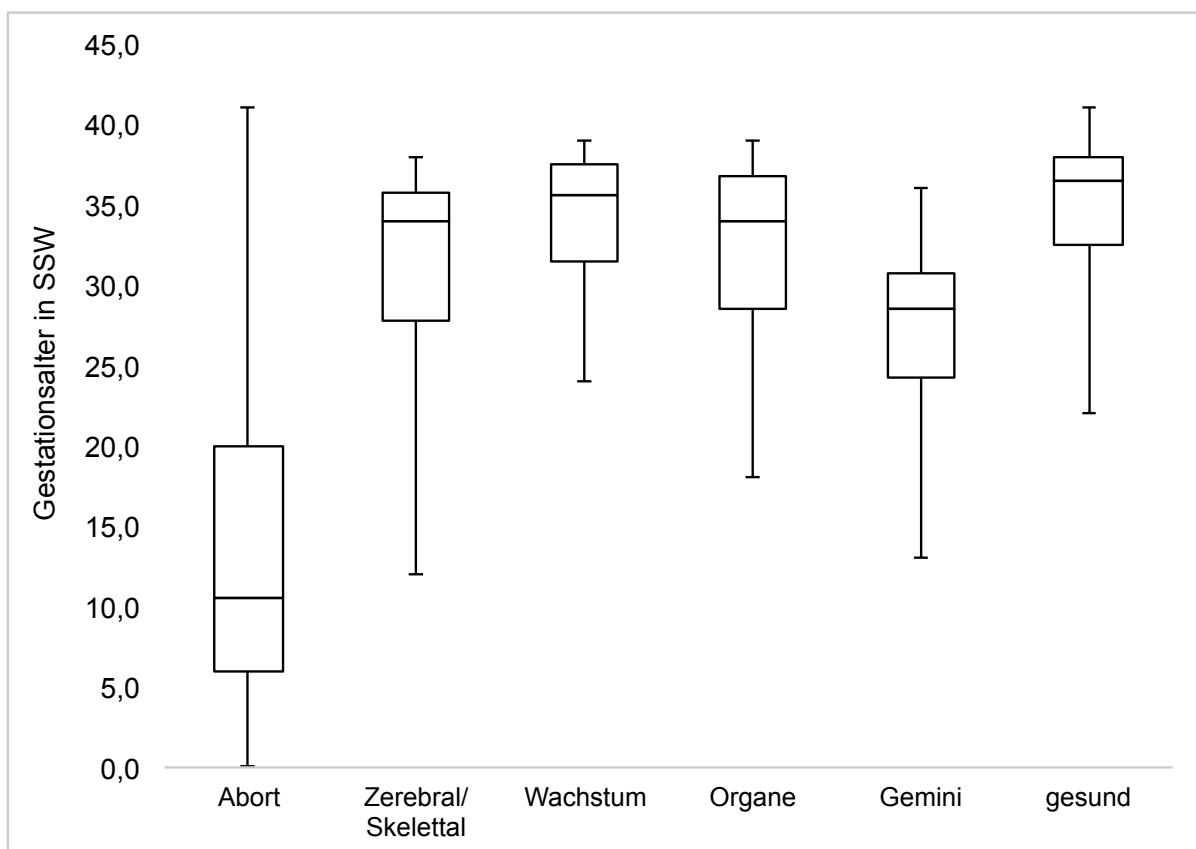


Abbildung 20: Zeitpunkt der Entbindung in SSW gruppiert nach Diagnosen. Geburten mit zwillings-spezifischen Auffälligkeiten werden insgesamt früher entbunden. Aborte erwartungsgemäß vor der 20. SSW.

3.2.5 Geburtsgewicht in Abhängigkeit von der Chorionizität

Nach der Auswertung des Gestationsalters mit dem Ergebnis, dass – abgesehen von Kindern mit zwillingsspezifischen Auffälligkeiten und bei Aborten – Schwangerschaften aller Diagnosen nur wenig früher entbunden werden als gesunde Kinder, stellte sich weiterhin die Frage, ob das Gestationsalter und auch das Geburtsgewicht von der Chorionizität abhängig sind.

Bei der Analyse des Gestationsalters in Abhängigkeit von der Chorionizität ergaben sich zunächst keine Tendenzen. Alle Geburten hatten ihre Häufung im Intervall der 31. - 41. SSW. Bei genauerer Aufschlüsselung zeigte sich jedoch, dass monochorial-monoamniotale Zwillinge im Mittel früher entbunden wurden als mo-di und di-di Schwangerschaften. Diamniotale Zwillinge wurden vorwiegend um die 37. SSW geboren während mo-mo Entbindungen gehäuft bereits in der 32. - 35. SSW stattfanden. Demzufolge wurde geprüft, ob diese Neugeborenen annahmegemäß auch ein geringeres Geburtsgewicht aufweisen.

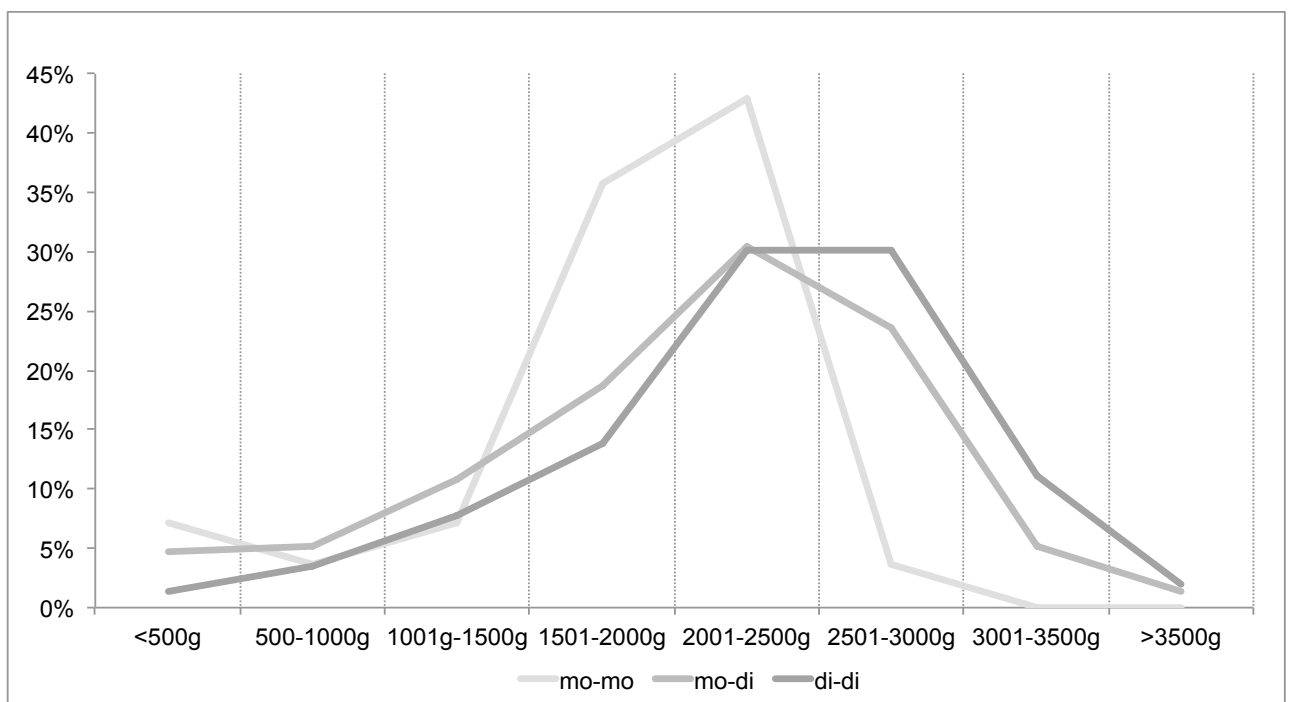


Abbildung 21: Geburtsgewicht von Zwillingen abhängig von der Chorionizität. Monochorial-monoamniotale Zwillinge wiegen im Schnitt 500 g weniger als diamniotale.

Erwartungsgemäß hatten mo-mo Zwillinge ein Geburtsgewicht von 1500 - 2500 g während diamniotale Zwillinge im Mittel ein um rund 500 g höheres Geburtsgewicht aufwiesen (2000 - 2500 g).

3.2.6 Body-Mass Index (BMI)

Die zunächst ausgewertete Verteilung der Body-Mass-Indizes der eingeschlossenen Patientinnen ergab weitestgehend eine Normalverteilung für Frauen von 18 - 45 Jahre (siehe Anhang *Abbildung 24: Body-Mass-Index laut Deutschem Bundesamt*).

57,6 % der Patientinnen waren vor der Schwangerschaft normalgewichtig (BMI 18,5 - 24,9). Lediglich der Wert für adipöse Patientinnen (BMI > 30) lag mit 16,5 % leicht über dem Bundesdurchschnitt. Eine Auswertung der Gewichtszunahme bzw. der Gewichtsdyamik in der Schwangerschaft wurde nicht vorgenommen.

Der Vergleich des maternalen BMI mit der Häufung von verschiedenen Diagnosen ergab, dass Schwangerschaften von adipösen Patientinnen prozentual am seltensten von Auffälligkeiten betroffen waren (gesunde Kinder: Adipositas 80,1 %, Normalgewicht 78,7 %, Übergewicht 77,8 %, Untergewicht 75,9 %).

Fetale Diagnosen mit Häufungen außerhalb eines normalgewichtigen maternalen BMI waren zerebrale oder skelettale Fehlbildungen und Organanomalien bei Untergewicht (Zerebral / Skelettal: Untergewicht 6,9 %, Normalgewicht 1,9 %; Organe: Untergewicht 8,6 %, Normalgewicht 3,5 %). Das bedeutet, dass bei Kindern von untergewichtigen Patientinnen 2,5 - 3,6-mal so häufig Anomalien (im Rahmen der genannten Diagnosen) auftraten wie bei Kindern von normalgewichtigen Schwangeren. Eine weitere Abweichung zeigte sich bei der Diagnose „Sonstiges“ (beinhaltet hauptsächlich Chromosomenstörungen) bei Patientinnen mit Übergewicht (BMI 25 - 29,9). Dort waren 2,5-mal so viele Feten von einer Auffälligkeit betroffen wie im Kollektiv der normalgewichtigen Mütter (Übergewicht: 3,0 %, Normalgewicht: 1,2 %). Bei näherer Betrachtung der einzelnen Diagnosen aus diesem Kollektiv ließ sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Trisomien feststellen. Allerdings sind die Fallzahlen hier zu gering, um entsprechende Rückschlüsse ziehen zu können (siehe Anhang *Abbildung 25: Verteilung Diagnose „Sonstige“ auf BMI*).

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit vom BMI

		Body-Mass-Index				Gesamt
		Unter- gewicht (<16-18,4)	Normal- gewicht (18,5-24,9)	Über- gewicht (25-29,9)	Adipositas (30->40)	
Sonstige	Anzahl (n)	0	12	12	2	26
	% innerhalb von BMI	0,0%	1,2%	3,0%	0,7%	1,5%
Zerebral/ Skelettal	Anzahl (n)	4	19	11	7	41
	% innerhalb von BMI	6,9%	1,9%	2,8%	2,4%	2,3%
Wachstum	Anzahl (n)	1	31	8	8	48
	% innerhalb von BMI	1,7%	3,0%	2,0%	2,7%	2,7%
Organe	Anzahl (n)	5	36	18	13	72
	% innerhalb von BMI	8,6%	3,5%	4,5%	4,5%	4,1%
Gemini	Anzahl (n)	0	31	5	8	44
	% innerhalb von BMI	0,0%	3,0%	1,3%	2,7%	2,5%
Gesund	Anzahl (n)	44	801	311	234	1390
	% innerhalb von BMI	75,9%	78,7%	77,8%	80,1%	78,6%
Abort	Anzahl (n)	2	50	16	11	79
	% innerhalb von BMI	3,4%	4,9%	4,0%	3,8%	4,5%
Unbekannt	Anzahl (n)	2	38	19	9	68
	% innerhalb von BMI	3,4%	3,7%	4,8%	3,1%	3,8%
Gesamt	Anzahl (n)	58	1018	400	292	1768
	% innerhalb von Diagnosen	3,3%	57,6%	22,6%	16,5%	100,0%

Die Zusammenhänge dieser Regression waren insgesamt laut Likelihood-Quotienten-Test mit einem $p = 0,142$ nicht signifikant.

Tendenzen zeigten sich jedoch, passend zur Häufung in diesem Kollektiv, bei der Korrelation Präadipositas und sonstigen Diagnosen. Innerhalb dieser Abfrage bildeten sich Signifikanzen aus ($p = 0,022$). Demnach hätte eine übergewichtige Patientin ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für „sonstige“ fetale Auffälligkeiten (im Speziellen Chromosomenstörungen) gegenüber einer normalgewichtigen Schwangeren (Signifikanz = 0,022, OR 2,576, 95%-KI 1,145 - 5,794).

Das Risiko ein Kind mit einer zerebralen oder skelettalen Auffälligkeit zu haben, wäre bei maternalem Untergewicht um das fast 4-fache erhöht (Signifikanz = 0,019, OR 3,833, 95%-KI 1,250 - 11,747).

Die Kategorien „Gemini“ und „Sonstige“ waren aufgrund des Fehlens von Datensätzen in der Kategorie Untergewicht nicht verwertbar. Das zeigt sich auch in der Auswertung der Signifikanzen, die in der die Berechnung keine plausiblen Werte lieferten.

Tabelle 14: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit vom BMI

		95%-KI für Exp(B)			
		Signifikanz	Exp(B)	Untergrenze	Obergrenze
Sonstige	Untergewicht		6,06E-09	6,06E-09	6,06E-09
	Übergewicht	0,022	2,576	1,145	5,794
	Adipositas	0,465	0,571	0,127	2,567
	Normalgewicht				
Zerebral/Skelettal	Untergewicht	0,019	3,833	1,250	11,747
	Übergewicht	0,299	1,491	0,702	3,169
	Adipositas	0,605	1,261	0,524	3,037
	Normalgewicht				
Wachstum	Untergewicht	0,604	0,587	0,078	4,402
	Übergewicht	0,310	0,665	0,302	1,462
	Adipositas	0,759	0,883	0,401	1,948
	Normalgewicht				
Organe	Untergewicht	0,064	2,528	0,946	6,760
	Übergewicht	0,393	1,288	0,720	2,302
	Adipositas	0,523	1,236	0,645	2,369
	Normalgewicht				
Gemini	Untergewicht		3,97E-09	3,97E-09	3,97E-09
	Übergewicht	0,071	0,415	0,160	1,078
	Adipositas	0,759	0,883	0,401	1,948
	Normalgewicht				
Abort	Untergewicht	0,667	0,728	0,172	3,091
	Übergewicht	0,512	0,824	0,462	1,469
	Adipositas	0,406	0,753	0,386	1,470
	Normalgewicht				

Die Referenzkategorie lautet: gesund.

3.2.7 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

Die Untersuchung des Nikotinkonsums der Patientinnen ergab eine Verteilung von 73 % Nichtraucherinnen und 12 % Raucherinnen. Die fehlenden Prozente ergeben sich aus den Fällen ohne Dokumentation des Nikotinverhaltens.

Insgesamt zeigte sich eine Häufung von fetalen Auffälligkeiten bei Raucherinnen lediglich in den Kategorien „Wachstum“ (3,9 % vs. 2,8 % bei Nichtraucherinnen) und „Gemini“ (5,2 % vs. 2,2 % bei Nichtraucherinnen).

Interessant war hierbei, dass sich bei anderen Auffälligkeiten eine leichte Häufung bei Nichtraucherinnen zeigte. Der Anteil der gesunden Kinder lag bei den Raucherinnen bei 83,2 % (Nichtraucherinnen 80,1 %).

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit vom Nikotinabusus

		Nikotinabusus		
		ja	nein	Gesamt
Sonstige	Anzahl (n)	2	28	33
	% innerhalb von Nikotin	0,6%	1,5%	1,3%
Zerebral/Skelettal	Anzahl (n)	2	42	48
	% innerhalb von Nikotin	0,6%	2,2%	1,9%
Wachstum	Anzahl (n)	12	52	67
	% innerhalb von Nikotin	3,9%	2,8%	2,6%
Organe	Anzahl (n)	5	70	88
	% innerhalb von Nikotin	1,6%	3,7%	3,4%
Gemini	Anzahl (n)	16	41	62
	% innerhalb von Nikotin	5,2%	2,2%	2,4%
Gesund	Anzahl (n)	258	1507	2009
	% innerhalb von Nikotin	83,2%	80,1%	77,9%
Abort	Anzahl (n)	13	86	113
	% innerhalb von Nikotin	4,2%	4,6%	4,4%
Unbekannt	Anzahl (n)	2	56	158
	% innerhalb von Nikotin	0,6%	3,0%	6,1%
Gesamt	Anzahl (n)	310	1882	2578
	% innerhalb von Diagnosen	12,0%	73,0%	100,0%

Signifikante Zusammenhänge ergaben sich in der Kategorie der zwillingspezifischen Auffälligkeiten. Bei 75 % der Fälle handelte es sich dabei um ein FFTS. Raucherinnen hatten somit ein 2,3-faches Risiko für eine Schwangerschaft mit FFTS im Vergleich mit Nichtraucherinnen (OR 2,279, 95%-KI 1,260 - 4,123).

Die Abfrage war laut Likelihood-Quotienten-Test signifikant.

Tabelle 16: Wahrscheinlichkeit für Diagnosen in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

		Signifikanz	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)	
				Untergrenze	Obergrenze
Sonstige	Raucherin	0,234	4,17E-01	9,90E-02	1,76E+00
	Nichtraucherin				
Zerebral/Skelettal	Raucherin	0,078	0,278	0,067	1,156
	Nichtraucherin				
Wachstum	Raucherin	0,362	1,348	0,710	2,560
	Nichtraucherin				
Organe	Raucherin	0,062	0,417	0,167	1,044
	Nichtraucherin				
Gemini	Raucherin	0,006	2,279	1,260	4,123
	Nichtraucherin				
Abort	Raucherin	0,683	0,883	0,486	1,606
	Nichtraucherin				

Die Referenzkategorie lautet: gesund.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die betrachteten Zwillingschwangerschaften zeigten signifikante Erhöhungen für Auffälligkeiten: Bei 25 % der Schwangerschaften war mindestens ein Kind auffällig, in 10 % wiesen sogar beide Kinder Auffälligkeiten i. S. der Fragestellung auf.

Auf die einzelnen Kinder bezogen wurden bei etwa einem Sechstel Anomalien beobachtet. Gehäuft vorkommende Auffälligkeiten waren Aborte, Wachstumsstörungen sowie Gefäß- bzw. Organfehlbildungen und zwillingsspezifische Anomalien.

Bezogen auf die Chorionizität stellte sich eine Normalverteilung dar, bei der monochorial-monoamniotale Zwillingschwangerschaften mit rund 1,6 % das kleinste Kollektiv und dichorial-diamniotale Gemini das größte (rund 70 %) bildeten. Monochorial-diamniotale Gemini fanden sich in etwa 20 %.

Verglichen mit dichorial-diamnialen Schwangerschaften wiesen mo-mo Schwangerschaften ein stark erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten auf (6-fach erhöhtes Risiko). Bei mo-di Schwangerschaften war das Risiko für Anomalien auf das Doppelte erhöht verglichen mit di-di Schwangerschaften. Zwillingsspezifische Anomalien im Speziellen waren bei mo-di Gemini sogar 64-mal häufiger.

Beim Konzeptionsmodus überwogen die spontan konzipierten Schwangerschaften gefolgt von ICSI (14 %) und IVF (7 %) Schwangerschaften. Die durch ICSI konzipierten Mehrlingsschwangerschaften wiesen ein geringfügig erhöhtes signifikantes Risiko für Organfehlbildungen auf.

In der Auswertung der Zusammenhänge zwischen der Konzeption und der Chorionizität deutete sich eine geringgradige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für mo-di Schwangerschaften nach spontaner Konzeption an.

Gemini mit Auffälligkeiten wurden nur geringfügig früher als gesunde Zwillinge entbunden. Mo-mo Zwillinge wurden im Schnitt 2 - 5 Wochen früher entbunden als mo-di und di-di Zwillinge und wogen rund 500 g weniger.

Insgesamt bestand bei monochorial-monoamniotalen Zwillingen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtslichkeit, ein vermindertes Geburtsgewicht und andere Auffälligkeiten.

Die Auswertung des maternalen BMI ergab keine Signifikanzen. Tendenzen für ein erhöhtes Risiko für Trisomien bei Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 (Präadipositas / Übergewicht) konnten allerdings abgebildet werden.

Nikotinabusus in der Schwangerschaft schien in der Auswertung kaum ein erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten zu ergeben. Gesunde Kinder waren mit 83,2 % (aller Diagnosen) bei Raucherinnen prozentual sogar häufiger als bei Nichtraucherinnen (80,1 % gesunde Kinder).

Eine signifikante Verdopplung des Risikos für Auffälligkeiten bei Raucherinnen ergab sich jedoch in der Kategorie zwillingspezifischer Auffälligkeiten (insbesondere FFTS) im Vergleich mit Nichtraucherinnen.

4 Diskussion

Der Euphorie über die Erfolge der Reproduktionsmedizin bei unerfülltem Kinderwunsch steht die Sorge um ein etwaiges erhöhtes Risiko von Anomalien besonders bei Mehrlingen gegenüber.

Unter anderem deswegen bekommt die Frage, ob Mehrlinge, abhängig von verschiedenen Faktoren, ein schlechteres Outcome bzw. eine höhere Rate an Auffälligkeiten aufweisen als Einlinge, eine besondere Relevanz. Ein wesentliches Ziel sollte sein, betroffene Eltern adäquat und ihrer individuellen Situation entsprechend informieren und beraten zu können.

Besonderes Augenmerk lag in der vorliegenden Arbeit dabei auf möglichen Unterschieden des Outcomes in Abhängigkeit von der Chorionizität und der Konzeption.

4.1 Ergebnisse im Kontext mit vorangegangenen Untersuchungen

In rund 25 % der untersuchten Geminigraviditäten wies mindestens ein Kind eine Auffälligkeit auf. Bei jeder zehnten Schwangerschaft waren sogar beide Zwillinge betroffen. Darüber, dass Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kinder bergen, herrscht in der aktuellen Literatur überwiegender Konsens (Fallis, 2013a; Gupta et al., 2010; Kilby, 2010; Malone et al., 1996; Mielke & Hecher, 2014). Lediglich in einer Studie von Boyle et al. findet sich ein vermindertes Risiko für chromosomale Störungen bei Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen (Boyle et al., 2013). Die Autoren unterstreichen ihre Daten mit einer weiteren breit angelegten Studie über das Vorkommen von Trisomie 21 bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften (Boyle et al., 2014). Hier konnte bei einem Kollektiv von rund 15 Millionen Geburten mit rund drei Prozent Mehrlingen (ins Patientenkollektiv einbezogen wurden alle Schwangerschaften > 20. SSW) festgestellt werden, dass das Risiko für Trisomie 21 für den einzelnen Mehrling nur etwa halb so groß ist, wie für Einlinge (OR 0,58; 95%-KI 0,53 - 0,62).

Als Begründung für diese kontroversen Ergebnisse werden vor allem zwei Thesen angeführt: Zum einen hat die Testung von Mehrlingen auf Auffälligkeiten anhand von

Serumtests einen geringeren Aussagewert, weshalb es bei Mehrlingen zu einer höheren Rate an invasiver Pränataldiagnostik (IPD) und damit zusammenhängenden Aborten kommen kann (0,5 - 1 % eingriffsbedingtes Abortrisiko) (Enzensberger et al., 2012; Kähler et al., 2013). Zum anderen haben laut Boyle Mehrlingsschwangerschaften ein ohnehin höheres Risiko für Aborte, sodass naturgemäß weniger Zwillinge mit Trisomie 21 die 20. SSW erreichen (Chauhan et al., 2010).

Eine Reihe von aktuellen Untersuchungen widerlegt jedoch die Ausführungen Boyles. Demnach erscheint – trotz des sehr großen Patientenkollektives von Boyle – die Hypothese des erhöhten Fehlbildungsrisikos für Mehrlinge im Gegensatz zu Einlingen valider.

Die Daten der vorliegenden Arbeit zur Prävalenz von Anomalien im Bezug auf die Anzahl der auffälligen Kinder in einer Schwangerschaft zeigten mit denen aus der Literatur vergleichbare Ergebnisse.

Während in dem, in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv in 9,8 % der Schwangerschaften beide Gemini eine Auffälligkeit aufwiesen (siehe *Tabelle 3: Anzahl Kinder mit Auffälligkeiten*), werden in der ausgewerteten Literatur Werte von 8 - 11,4 % angegeben.

4.1.1 Gehäufte Auffälligkeiten

Die detaillierte Auswertung aller Auffälligkeiten der Mehrlingsschwangerschaften ergab, dass Aborte hierbei den größten Anteil der Diagnosen ausmachten (4,4 %). Weitere Gruppen mit größeren Fallzahlen waren Organanomalien (inklusive Gefäß- und kardialen Anomalien) (3,4 %), Wachstumsauffälligkeiten (2,6 %), und geminispezifische Anomalien (2,4 %) (vergleiche *Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung weiter gruppierter Diagnosen*).

Frühgeburten wurden in unserem Kollektiv den gesunden Kindern zugeordnet, machten aber einen Anteil von 37,9 % (gegenüber gesunden am Termin geborenen Kindern: 40,0 %) aller untersuchter Kinder aus. Gemini haben demnach ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtslichkeit.

Besonders das Kollektiv der mo-mo Zwillingsschwangerschaften wurden zwischen der 32. und 35. SSW entbunden. Dies entspricht weitestgehend den RCOG-Empfehlungen (RCOG Green-top Guideline, 2017). Allerdings wurde in der Abfrage nicht unterschieden nach primärer oder sekundärer Sectio und Spontanpartus.

Aktuelle Datenerhebungen (prospektiv / retrospektiv) kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Chen et al., 2014; D'Antonio & Bhide, 2014; Fallis, 2013b; Kilby, 2010): So waren 62,3 % der untersuchten Zwillingschwangerschaften von Fumagalli et al. Frühgeburten (Fumagalli et al., 2015). Zudem hatten die von Fumagalli untersuchten Gemini ein erhöhtes Risiko für Wachstumsauffälligkeiten verglichen mit Einlingen (Fumagalli et al., 2015; Oepkes & Sueters, 2017).

Am aussagekräftigsten waren jedoch die Zusammenhänge zwischen der Chorionizität und den jeweiligen Diagnosen.

4.1.2 Chorionizität als Determinante des Outcomes?

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten spiegeln – nach Bereinigung um unbekannte Chorionverhältnisse - im Bezug auf die Chorionizität die Normalverteilung in Deutschland wider (mo-mo: 1,6 %; mo-di: 19,6 %; di-di 68,4 %).

Bis 2009 war die Angabe der Chorionizität durch den betreuenden Facharzt keine verpflichtende Angabe im Mutterpass.

Trotz der relativ geringen Fallzahl konnte für monochorial-monoamniotale Gemini ein 6-fach erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten bei mindestens einem Kind abgeleitet werden (im Vergleich zu di-di). Diese besondere Gefährdung von mo-mo Schwangerschaften deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Daten (Cordero et al., 2006; Oepkes & Sueters, 2017).

Die besondere Konstellation der monochorial-monoamnioten Gemini ergab in der vorliegenden Auswertung erwartungsgemäß eine Häufung von zwillingspezifischen Problemen (28,6 %) und Abortgeschehen (16,7 %).

Das Risiko für Anomalien bei monochorial-diamnioten Schwangerschaften war im Vergleich mit di-di Gemini doppelt so hoch. Das belegen auch zahlreiche Studien zur Chorionizität und Fehlbildungsrisiken (Corsello & Piro, 2010; D'Antonio et al., 2016). Laut Oepkes und Sueters wird analog hierzu eine von vier monochorialen Zwillingschwangerschaften mit zwillingspezifischen Anomalien (FFTS, TAPS, TRAP) diagnostiziert (Oepkes & Sueters, 2017).

Die Verteilung der Anomalien bei mo-di Zwillingen ähnelte denen der mo-mo Schwangerschaften (geminispezifische Auffälligkeiten: 9,3 %; Aborte 8,5 %). Monochorial-diamniotale Zwillinge haben im Vergleich mit di-di Gemini ein um das 64-fache

erhöhte Risiko für zwillingsspezifische Auffälligkeiten. Aborte treten hier dreimal so häufig auf. Ähnliche Angaben finden sich in der aktuellen Literatur. So beschrieben Oepkes und Sueters 2017 ein zehnprozentiges Risiko für FFTS bei monochorialen Zwillingen. Ein Erklärungsansatz für diese geringe Abweichung ist, dass Oepkes und Sueters in ihrer Auswertung der monochorialen Zwillinge nicht zwischen mono- und diamnialen Geminigraviditäten unterscheiden. Zusätzlich wurden in der aktuellen Auswertung dieser Arbeit weitere Erkrankungen als nur das FFTS unter geminispezifischen Auffälligkeiten gruppiert (Oepkes & Sueters, 2017).

Bei den di-di Schwangerschaften lag das höchste Risiko hingegen im Bereich der Organanomalien (3,5 %) gefolgt von Aborten (3,1 %). Die Literaturrecherche lieferte hierzu nicht ganz einheitliche Ergebnisse. Jedoch waren nach der Studie von Russo et al. in einer Auswertung von rund 47.000 Fällen in 75 % strukturelle Fehlbildungen (i. S. von Organanomalien) die Hauptursache für Abortgeschehen (Russo et al., 2013).

4.1.3 Konzeption als Determinante des Outcomes?

Nach Angaben des Deutschen IVF Registers 2015 (Czeromin et al., 2016) wurden in übergreifenden prospektiven Auswertungen von 30 teilnehmenden Zentren fast 100.000 Zyklen mit ART behandelt – davon rund 56.000 mit ICSI oder IVF. Dabei kam es bei beiden Verfahren bei etwa je einem Drittel der behandelten Zyklen zu erfolgreichen Schwangerschaften. Rund 20 % der erzeugten und lebend geborenen Kinder waren Zwillinge.

Über das gesamte Kollektiv betrachtet, also sowohl Einlinge, Zwillinge sowie wenige Drillinge und Vierlinge, standen Aborte mit im Mittel 20 % bei beiden Verfahren in ihrer Häufigkeit an erster Stelle. Organfehlbildungen (insbesondere kardialer Genese) und muskuloskelettale Anomalien machten einen weiteren großen Anteil aus (Rabe et al., 2002). Zusammenfassend gab es im Gegensatz zu Einlingen jedoch ausdrücklich keine signifikante Erhöhung des Risikos für Auffälligkeiten – weder bei ICSI- oder IVF-Regimen noch bei spontan erreichten Schwangerschaften.

Die reine Häufigkeitsverteilung bezüglich der Konzeption in dieser Auswertung war zwar erwartungsgemäß ähnlich der Literaturrecherche (Spontan: 45,2 % (n = 1166);

ICSI: 14,0 % (n = 360); IVF: 6,9 % (n = 178)), hier ließen sich aber kaum signifikante Zusammenhänge mit Auffälligkeiten abbilden. Lediglich bei ICSI-Prozeduren deutete sich eine minimale Erhöhung des Risikos für Organfehlbildungen (inkl. kardialen und vaskulären Anomalien) gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften an (OR 1,78).

Eine breit angelegte systematische Metaanalyse hierzu von Bertelsmann et al. zeigte kein erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten bei Schwangerschaften nach ICSI oder IVF im Vergleich zu spontaner Zeugung (Bertelsmann et al., 2008).

Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass assistierte reproduktive Maßnahmen vorrangig bei Paaren angewandt werden, bei denen eine Schwangerschaft auf natürlichem Wege nicht erreicht werden kann. Diese Tatsache wirft die Frage auf, ob es allein dadurch zu einer erhöhten oder verminderten Fehlbildungsrate kommt. Im betrachteten Kollektiv wurde die ART im Durchschnitt bei älteren Frauen angewandt (Durchschnittsalter spontan: 31 Jahre, Range: 17 - 44; ICSI / IVF: 34 Jahre, Range: 24 - 47). Dies ist bei der Interpretation der Daten hinsichtlich des Risikos für Anomalien zu berücksichtigen. Andererseits ist zu bedenken, ob eine natürliche Selektion durch die Auswahl und den assistierten Einsatz von Eizellen, die spontan keine Implantation vollzogen hätten, unterbunden oder durch ggf. vollzogene Präimplantationsdiagnostik (PID) sogar noch verstärkt wird.

Zusammenfassend ergab die Bewertung der aktuellen Literatur in der Zusammenschau mit den eigenen Daten keinen signifikanten Anhalt dafür, dass durch IVF und ICSI gezeugte Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gegenüber spontan empfangenen Kindern aufweisen (Bonduelle et al., 2002; Fedder et al., 2013; Lie et al., 2005).

4.1.4 Festlegung der Chorionizität durch den Konzeptionsmodus?

Der Zusammenhang zwischen dem Konzeptionsmodus und der Chorionizität wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während Dotlic et al. eine Häufung von dichorialen Gemini nach ART feststellt, beschreiben Knopman et al. eine Häufung von monocho-rial-diamnialen Zwillingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion (Andrijasevic et al., 2014; Fallis, 2013a; Knopman et al., 2010).

Ein möglicher Erklärungsansatz von Krampfl und Schneider et al. für gehäuftes Vorkommen von monochorialen Gemini besonders nach ICSI ist, dass es durch die assistierte Reproduktion zu einer iatrogen Schädigung der Zona pellucida und somit einer Abschnürung von Blastozystenanteilen kommen könnte (Krampfl, 2011; Schneider et al., 2011; Wenstrom et al., 1993). Sobek et al. erklären ein vermehrtes Vorkommen von monochorialen Gemini nach ART nicht durch die Intervention selbst sondern durch hereditäre Faktoren. Sie vermuten ein autosomal dominanten Erbgang für Monochorionizität (Sobek et al., 2015).

Nach Auswertung eigener Daten war die Wahrscheinlichkeit für mo-di Gemini nach ICSI (OR 0,072) und IVF (OR 0,115) im Gegensatz zu spontanen Schwangerschaften verringert. Im Umkehrschluss bedeutete das, dass spontan konzipierte Mehrlingsschwangerschaften häufiger monochorial-diamnial waren. In der Häufigkeitsauszählung kam es dementsprechend zu vermehrten di-di Gemini nach ICSI und IVF (ICSI: 94,9 %, IVF: 94 %, spontan: 67 %).

4.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Kritisch zu beleuchten ist in dieser Arbeit das Studiendesign der retrospektiven Datenerhebung. Die Daten stammen aus dem Ultraschallregister der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Gynäkologie) zu Lübeck aus den Jahren 2000 - 2015.

Zum einen sind bei retrospektiver Datenerhebung fehlende Datensätze häufig nur schwer zu reproduzieren und können daher nicht berücksichtigt werden. Eine andere Schwierigkeit besteht in den nicht ganz einheitlich verwendeten Termini für gleiche medizinische Sachverhalte.

Bei diesem retrospektiven Design muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass auch nach Anpassung der Begrifflichkeiten und Selektion der vollständigen Datensätze, der Einfluss potentieller unabhängiger Ko-Variablen auf die Datenanalyse aller Subgruppen (wie z. B. die Genanlagen des Vaters, ethnische Zugehörigkeit der Eltern, Alkoholkonsum und andere maternale Risikokonstellationen) nicht komplett ausgeschlossen werden kann.

Allerdings sind konstitutionelle Faktoren und Umwelteinflüsse im vorliegenden Kollektiv eher von untergeordneter Bedeutung.

Leider konnten zahlreiche Datensätze hinsichtlich der Chorionizität nicht ausgewertet werden, da diese Angabe den dokumentierenden Gynäkologen früher nicht abverlangt wurde und auch heute noch viele Fachärzte vor eine große Herausforderung stellt.

Aufgrund der naturgemäß geringen Anzahl an monochorial-monoamnioten Zwillingen waren diese in dieser Arbeit zwar normalverteilt repräsentiert, für eine valide Auswertung jedoch in zu geringer Fallzahl vertreten. Die Arbeit kann daher im Bezug auf diese Variable lediglich Tendenzen aufzeigen, die in größeren Studien belegt werden müssten.

4.3 Implikationen der Ergebnisse für Klinik und Forschung

Die erhobenen Daten können für die Entwicklung von Empfehlungen für pränatal-geburtschilfliches Vorgehen herangezogen werden. Sie sollen der Beratung der Eltern bei festgestellter fetaler Anomalie oder bei Schwangerschaften mit erhöhtem Fehlbildungsrisiko dienen.

4.3.1 Implikationen für die Praxis

Insgesamt kann die vorliegende Arbeit bestätigen, dass bei Mehrlingen ein erhöhtes Risiko für Aborte, Frühgeburtslichkeit und Fehlbildungen / Anomalien gegenüber Einlingen besteht. Die assistierten Reproduktionsverfahren haben – trotz der durch die British Fertility Society herausgegebenen Empfehlung zum sogenannten Single-Embryo-Transfer (SET) und der vermehrten länderübergreifenden Anwendung – eine vermehrte Mehrlingsrate zur Folge (Boyle et al., 2014; Cutting et al., 2008; Czeromin et al., 2016; Krampl, 2011; Luke et al., 2009; Pandey et al., 2012).

Das unterstreicht, dass werdende Eltern vorab besonders bei der Anwendung von ART über dieses Risiko aufgeklärt werden müssen – und in der Regel auch schon werden. Ein einheitliches standardmäßiges Vorgehen, auch in Kenntnis der vorher bestimmten vorliegenden Chorionizität wäre daher wünschenswert. Auf letzteres sollte in der ambulanten Situation / Betreuung dringend geachtet werden, da Eintragungen wie unbekannte Chorionizität in der heutigen Zeit nicht zulässig und so nicht zu akzeptieren sind.

Ein Vorschlag für die Praxis wäre eine einheitliche Vorgehensweise bei der gezielten Diagnostik von Mehrlingsschwangerschaften analog der folgenden Abbildung (*Abbildung 22: Orientierender Vorschlag zur gezielten Diagnostik bei Mehrlingsschwangerschaften*).

Nach sonographischer Feststellung der Schwangerschaft und dem intrauterinen Sitz der Fruchtanlage sollte den werdenden Eltern zunächst der standardisierte Ultraschall-Termin im Rahmen des Ersttrimester-Screenings angeboten werden. Dort kann eine eventuelle Mehrlingsschwangerschaft festgestellt und das weitere Vorgehen besprochen werden.

Bei Auffälligkeiten eines oder mehrerer Feten müssen die Eltern über die Möglichkeiten sowohl der invasiven als auch der nicht-invasiven Pränataldiagnostik sowie deren mögliche Konsequenzen informiert werden. Diese Beratung sollte auch in jedem Fall sowohl therapeutische als auch die pränatalen Möglichkeiten eines selektiven Fetozids bzw. Schwangerschafts-Abbruch (für schwere Störungen mit infauster Prognose) im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen nach § 218a beinhalten. Wünschenswert wäre in diesem Zusammenhang die volle Kostenübernahme der Untersuchung durch die Krankenkassen.

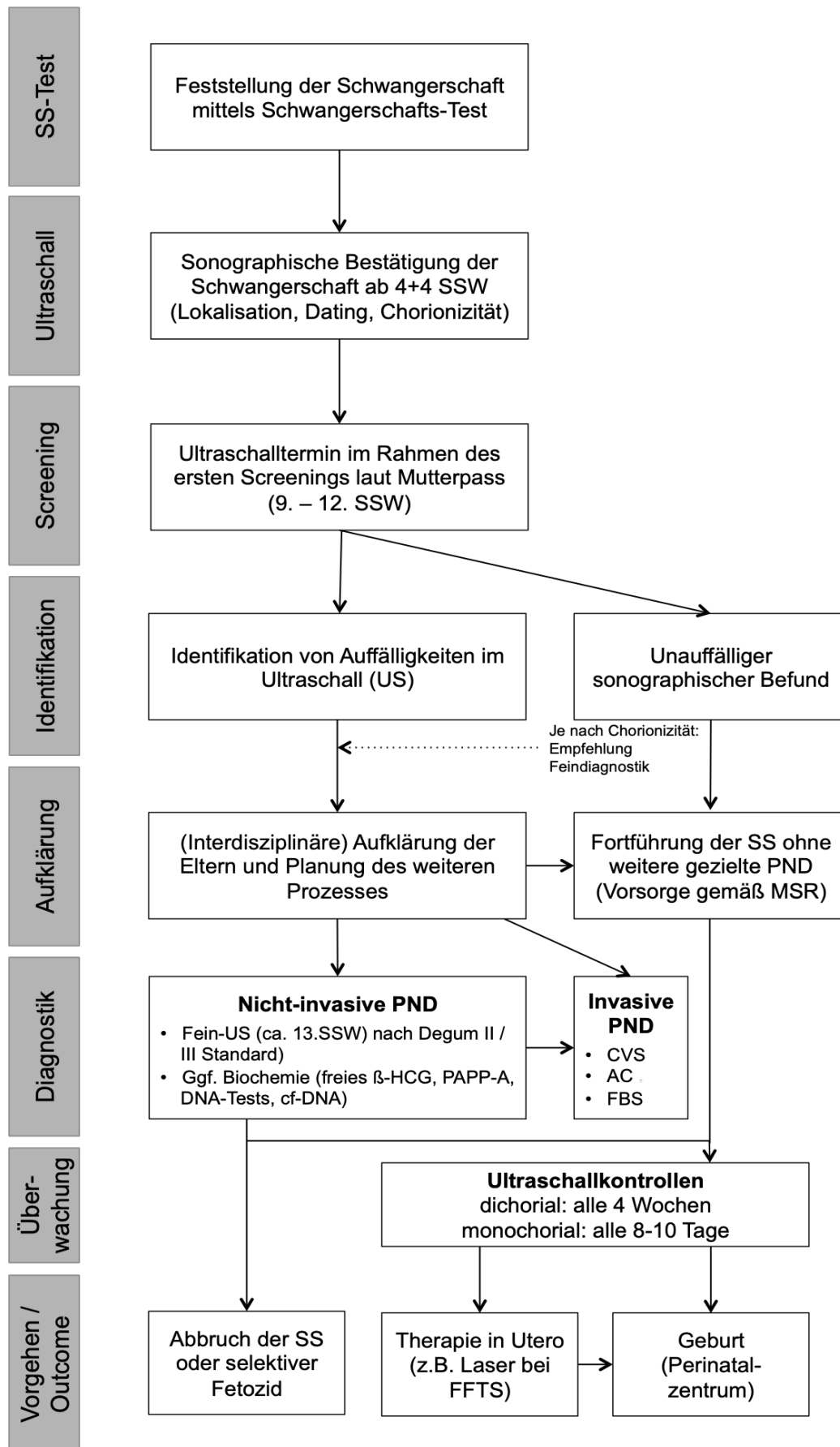


Abbildung 22: Orientierender Vorschlag zur gezielten Diagnostik bei Mehrlingsschwangerschaften. Weiterführende Erklärung im folgenden Text. (ETS = Ersttrimester-Screening, PND = Pränataldiagnostik, MSR = Mutterschaftsrichtlinie, CVS = chorionic villous sampling, AC = Amniozentese, FBS = fetal blood sample).

Grundsätzlich konnten, basierend auf den u. g. Leitlinien / Guidelines in der Zusammenschau folgende Empfehlungen für die Praxis herausgearbeitet werden:

Vorschlag zur Praxisempfehlung bei Feststellung einer Mehrlingsschwangerschaft:

- Ausstellung eines speziellen **Mutterpasses** (wie im MSR vorgesehen) mit spezifischer konsequenter Dokumentation auch von Gewicht und BMI der Mutter (Gewichtszunahme bei FFTS) und Wachstumsdiskrepanzen (CRL).
- Feststellung und Dokumentation der Amnion- und **Chorionverhältnisse** zur weiteren Planung.
- Feste **Nomenklatur** der jeweiligen Feten (z. B. Fet 1: tiefliegender Fetus etc.) und die konsequente Beibehaltung dieser Nomenklatur während der gesamten Schwangerschaft.
- 2 - 4 wöchige **Ultraschall-Termine** abhängig von der Chorionizität (monochoriale Gemini sind gefährdeter für Aborte und zwillingsspezifische Anomalien). Zwischen der 16. - 26. SSW sogar in erhöhter Frequenz (8 - 10 tägige Kontrollen). Ein frühes Erkennen von Auffälligkeiten verbessert das Outcome signifikant (vergleiche Anhang *Abbildung 26: Empfohlenes Vorgehen bei unkomplizierter monochorialer Zwillingsschwangerschaft in Anlehnung an NICE Guidelines* und *Abbildung 27: Ultraschallempfehlung bei komplikationsloser Zwillingsschwangerschaft*).
- Regelmäßige Kontrollen des **fetalen Wachstums** (SSL, Umbilical-Arterien-Fluss) inklusive Messung der Fruchtwassermenge (in jeder Amnionhöhle) aufgrund des hohen Risikos für Wachstumsrestriktionen. Zusätzlich sollte die Füllung der fetalen Blasen dokumentiert werden.
- Aufklärung der Mutter über das Risiko des **FFTS** bei monochorialen Gemini und mögliche Symptome, die für ein FFTS sprechen könnten (plötzliche Bauchumfangsvermehrung, Dyspnoe), sowie regelmäßige Kontrollen (auch nach der 26. SSW).

- Aufgrund des erhöhten Frühgeburtrisikos: regelmäßige Kontrolle der Zervix-Länge.
- Aufnahme der Schwangeren in ein **Perinatalzentrum** mindestens des Levels II oder höhergradig bei festgestellten fetalen Auffälligkeiten (nach Möglichkeit Level I).
- Anbieten und Erklärung der invasiven und nicht-invasiven **PND** ab der 10. SSW.
- Quintero Staging bei FFTS zur weiteren Therapie-Planung.
- Aufklärung über die Möglichkeit der **selektiven Reduktion** bei höhergradigen oder gefährdeten Mehrlingsschwangerschaften.
- Aufklärung über **Sectio** bei mo-mo Zwillingen aufgrund des hohen Risikos für Nabelschnurumschlingungen und perinatalem Versterben bei vaginaler Entbindung.

Berücksichtigt wurden Leitlinien / Empfehlungen der folgenden Gesellschaften:

- The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
- Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Arbeitskreis (ÖGUM)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
- Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften (AWMF)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)
- Mutterschaftsrichtlinien

Die genannten Leitlinien unterscheiden sich geringgradig in den Empfehlungen – ein dezidierter Vergleich soll nicht Zielsetzung und Inhalt dieser Arbeit sein (Deutsche

Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht (AG MedR), 2010; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) & Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH), 2011; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016; Kähler et al., 2013; Kehl, 2016; Merz et al., 2012; Rempen et al., 2010; Rosery et al., 2004).

4.3.2 Implikationen für weitere Untersuchungen

Aufgrund der hohen Abortrate bei Mehrlingen wäre die Entwicklung eines Vorgehens zur Erhaltung der Schwangerschaft bei Versterben oder selektivem Fetozyd eines Zwillings denkbar. Die verschiedenen Szenarien in Abhängigkeit der Chorionizität und dem Gestationsalter werden in dieser Arbeit nicht thematisiert und könnten weiterführend behandelt werden.

Bei den im Rahmen dieser Untersuchung ausgewerteten Fällen waren bei Aborten oder schweren Fehlbildungen meist beide Feten betroffen und starben beide gleichzeitig ab. Bei ganz frühem Abort wurde der gesunde Zwilling häufig am Termin geboren. Bei erfolgreich behandeltem FFTS erfolgte meist die gleichzeitige Entbindung beider Zwillinge.

Die Ergebnisse bezüglich des fehlenden negativen Einflusses von ART auf das Outcome bei Zwillingen müssen im weiteren wissenschaftlichen Diskurs die Frage aufwerfen, ob ART bei Einlingen in ähnlicher Weise keinen negativen Einfluss hat (Pandey et al., 2012). Laut einer breit angelegten Literaturrecherche bis zurück in die 1990er Jahre von Gleicher & Barad haben Einlinge aus ART ein signifikant schlechteres perinatales Outcome als spontan gezeugte Einlinge, wohingegen sich das Outcome bei Zwillingen umgekehrt verhält (Gleicher & Barad, 2009).

Diskussionswürdig sind weiterhin die Fragen, wann der Einsatz von PND (invasiv und nicht-invasiv) und vor allem die Präimplantationsdiagnostik (PID) dazu geeignet sind, das Outcome der Schwangerschaft zu verbessern und inwieweit eine ethische Vertretbarkeit gewährleistet ist (Richter-Kuhlmann, 2017; Korzilius, 2016; Frommel, 2016).

Der Ultraschall diagnostik als der Methode der Wahl kommt im pränatalen Screening auch im Weiteren eine wesentliche Rolle zu. Der Einsatz und Vorteil einer invasiven

pränatalen Diagnostik (IPD) insbesondere bei Mehrlingsschwangerschaften wird in der Literatur kritisch diskutiert, insbesondere vor dem Hintergrund der seit einigen Jahren verfügbaren nicht-invasiven pränatalen Tests von zellfreier plazentarer DNA (cfDNA) aus dem mütterlichen Blut (Kiworr et al., 2016). In einer aktuell verfassten Stellungnahme der DEGUM heißt es hierzu, dass das Screening auf Trisomie 21 bei Zwillingschwangerschaften eine vergleichbar hohe Entdeckungsrate bei ebenso niedriger FPR-Rate wie bei Einlingsschwangerschaften aufweist (Kozłowski et al., 2018). Verlässliche Zahlen zur Performance des Screenings auf Trisomie 18 und 13 liegen derzeit noch nicht vor. Hierüber müssen die ratsuchenden Paare im Vorfeld aufgeklärt werden.

5 Zusammenfassung

Weltweit, insbesondere aber in den westlichen Industrienationen, stieg die Rate an Zwillingsschwangerschaften in den letzten beiden Dekaden stetig an. Die zunehmende Inanspruchnahme assistierter reproduktiver Techniken ist nur eine Erklärung dieses Phänomens.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen gehäuft auftretenden Auffälligkeiten bei Geminischwangerschaften und verschiedenen Variablen aufzuzeigen und die Bedeutung potentieller assoziierter Risikofaktoren herauszuarbeiten.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste insgesamt 1.289 sonographisch dokumentierte Geminischwangerschaften mit entsprechend 2.578 Feten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein der Jahre 2000 bis 2015.

1.032 (40 %) der Kinder waren gesund, 977 (37,9 %) gesund aber frühgeboren und 411 (16%) Kinder wiesen beim Ultraschall Auffälligkeiten auf.

Untersucht wurden Zusammenhänge von Auffälligkeiten mit fetomaternalen Faktoren wie Chorionizität, Konzeptionsmodus, maternalem BMI und Nikotinkonsum.

Das, in der Literatur beschriebene und durch aktuelle Studien belegte, erhöhte Risiko von monochorial-monoamnialen Zwillingen für Auffälligkeiten, konnte in der Auswertung der vorliegenden Daten bestätigt werden. Monochoriale Mehrlingsanlagen unterscheiden sich hinsichtlich ihres vorgeburtlichen und perinatalen Managements in vielerlei Hinsicht von dichorialen Anlagen, was die Notwendigkeit einer frühzeitigen korrekten Klassifizierung der Chorionizität unterstreicht.

Monochorial-monoamniale Zwillinge hatten im Vergleich mit dichorial-diamnialen Gemini ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (sechsfach erhöht), Frühgeburtlichkeit (Entbindung 2 - 5 Wochen früher) sowie ein vermindertes Geburtsgewicht (rund 500 g leichter). Da monochorial-monoamniale Eihautverhältnisse allerdings naturgemäß sehr selten (je nach Kollektiv bei 1 - 1,8 %) vorkommen, lag der Fokus der Betrachtungen und bei den Empfehlungen eher auf den Gruppen der monochorial-diamnialen und dichorial-diamnialen Gemini.

Geminispezifische Anomalien – insbesondere das FFTS – traten bei monochoorial-diamnialen Zwillingspaaren verglichen mit dichorial-diamnialen erwartungsgemäß 64-mal so häufig auf.

In der Auswertung der Zusammenhänge zwischen der Konzeption und der Chorionizität deutete sich eine geringgradige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für mo-di Schwangerschaften nach spontaner Konzeption an. Da diese mit einem erhöhten Risiko für Anomalien einhergehen, sollte in der Konsequenz darauf ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Die aktuelle Studienlage demonstriert jedoch, genau wie die eigenen Ergebnisse, keine signifikante Erhöhung eines Fehlbildungsrisikos für Schwangerschaften, die nach ART konzipiert wurden.

Bei Raucherinnen war das Risiko für zwillingsspezifische Auffälligkeiten im Vergleich mit Nichtraucherinnen verdoppelt. Es fand sich jedoch, auch in multivariaten Abfragen, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Chorionizität.

Die Erkenntnisse verdeutlichen die Relevanz der stringenten Dokumentation, besonders der Chorionizität bei Mehrlingen.

Die vorliegende Arbeit kann zusammenfassend mögliche Ansatzpunkte für die weitere Ausarbeitung von standardisierten Vorgehensweisen bei der Betreuung und gezielten Diagnostik von Mehrlingsschwangerschaften bieten. Weiterführend kann sie als Grundlage für eine Empfehlung der Aufklärung der werdenden Eltern dienen.

Zusätzlich wären weiterführende größere Studien zum Management von Mehrlingsschwangerschaften bei Versterben eines Feten (oder selektivem Fetozyd) vor dem Hintergrund der ohnehin hohen Abortrate bei Mehrlingen wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

- Andrijasevic, S., Dotlic, J., Aksam, S., Micic, J. & Terzic, M. (2014). Impact of conception method on twin pregnancy course and outcome. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 74(10), 933-939.
- Bermúdez, C., Becerra, C. H., Bornick, P. W., Allen, M. H., Arroyo, J. & Quintero, R. A. (2002). Placental types and twin-twin transfusion syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(2), 489-494.
- Bertelsmann, H., Gomes, H. D. C., Mund, M., Bauer, S. & Matthias, K. (2008). Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung. *Deutsches Ärzteblatt*, 105, 11-18.
- Bonduelle, M., Liebaers, I., Deketelaere, V., Derde, M. P., Camus, M., Devroey, P. & Van Steirteghem, A. (2002). Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Human Reproduction*, 17(3), 671-694.
- Bonduelle, M., Ponjaert, I., Steirteghem, A. Van, Derde, M.-P., Devroey, P. & Liebaers, I. (2003). Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 18(2), 342-50.
- Boyle, B., McConkey, R., Garne, E., Loane, M., Addor, M. C., Bakker, M. K., ... Dolk, H. (2013). Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: A registry-based study in 14 European countries 1984-2007. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120(6), 707-716.
- Boyle, B., Morris, J. K., McConkey, R., Garne, E., Loane, M., Addor, M. C., ... Dolk, H. (2014). Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: Implications for prenatal screening. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121(7), 809-820.
- Breathnach, F., McAuliffe, F., Geary, M., Daly, S., Higgins, J. R., Dornan, J., ... Malone, F. D. (2011). Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstetrics and Gynecology*, 118(1), 94-103.
- Bundesrepublik Deutschland. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG) (2001).
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung - PND-Online. (2016). Fehlbildungen eines Mehrlings. www.pnd-online.de (Tag des Zugriffs: 3.10.2016)
- Chauhan, S. P., Scardo, J. A., Hayes, E., Abuhamad, A. Z. & Berghella, V. (2010). Twins: Prevalence, problems, and preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(4), 305-315.
- Chen, F., Teng, H., Teng, Y., Wang, W., Zhao, J., Wu, M., ... Mi, J. (2014). Trend and outcome of multiple pregnancies in Beijing, 1996-2010. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 35(3), 276-9.
- Cordero, L., Franco, A. & Joy, S. D. (2006). Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. *Journal of Perinatology*, 26(3), 170-175.
- Corsello, G. & Piro, E. (2010). The world of twins: an update. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 23 Suppl 3(October), 59-62.

- Cutting, R., Morroll, D., Roberts, S. A., Pickering, S., Rutherford, A. & on behalf of the BFS and ACE. (2008). Elective Single Embryo Transfer: Guidelines for Practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Human Fertility*, 11(3), 131-146.
- Czeromin, U., Tandler-Schneider, A., Krüssel, J.-S. & Gnoth, C. (2016). D. I. R. Jahrbuch 2015. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 2016(5), 191-223.
- D'Antonio, F. & Bhide, A. (2014). Early pregnancy assessment in multiple pregnancies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(2), 201-214.
- D'Antonio, F., Familiari, A., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A. T., Manzoli, L., Khalil, A. & Bhide, A. (2016). Sensitivity of first-trimester ultrasound in the detection of congenital anomalies in twin pregnancies: population study and systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 95(12).
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht (AG MedR). (2010). Leitlinie Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Schwangerenvorsorge. *AWMF 015/044 (S1)*, 3.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (2010). Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft - Federführende Leitlinien der DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) & Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH). (2011). S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. *Medizinische Genetik*, 23(2), 281-323.
- Deutsches IVF Register. (2013). Assistierte Reproduktion in Deutschland - IVF-Register. *Climate Change 2013: The Physical Science Basis*, 1(September 2013), 1-36.
- Diedrich, K., Schultze-Mosgau, A., Holzgreve, W., Jonat, W., Schneider, K.-T. M. & Weiss, J. M. (2007). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. (Vol. 1). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Dossow, C. (2004). Anamnestische Risikofaktoren für Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft sowie für die Entwicklung einer kindlichen Fehlbildung nach intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). *Med. Diss.* Lübeck.
- Dudenhausen, J. W. (2009). Management of Multiple Pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 3(September), 45-49.
- Dudenhausen, J. W. & Maier, R. F. (2010). Perinatale Probleme von Mehrlingen. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(38), 663-8.
- Eichhorn, K.-H., Schramm, T., Bald, R., Hansmann, M. & Gembruch, U. (2006). Qualitätsanforderungen an die DEGUM-Stufe I bei der geburtshilflichen Ultraschalldiagnostik im Zeitraum 19 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Der Medizin*, 27(2), 185-187.
- Enzensberger, C., Pulvermacher, C., Degenhardt, J., Kawacki, A., Germer, U., Gembruch, U., ... Axt-Fliedner, R. (2012). Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall in Der Medizin*, 33(7), E75-E79.
- EUROCAT-Register. (2012). Prevalence Tables. www.eurocat-network.eu (Zugriff: 28.01.2016)
- Fallis, A. G. (2013a). *Die Gynäkologie. Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 53(9), 1689-1699.

- Fallis, A. G. (2013b). RCOG Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK)*, 53(9), 1689-1699.
- Fedder, J., Loft, A., Parner, E. T., Rasmussen, S. & Pinborg, A. (2013). Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: A controlled national cohort study. *Human Reproduction*, 28(1), 230-240.
- Figueras, F. & Gratacós, E. (2014). Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy* 36(2), 86-96.
- Frommel, M. (2016). Wann müssen genetische Untersuchungen von Embryonen im Blastozystenstadium von einer nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommission genehmigt werden? *Gutachten im Auftrag, 02.06.2016, Kiel*.
- Fumagalli, M., Schiavolin, P., Bassi, L., Groppo, M., Uccella, S., De Carli, A., ... Mosca, F. (2015). The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes. *American Journal of Perinatology*, 33(01), 063-070.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2013). Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. In *Bericht zum Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. § 24 und § 24e SGB V bzw. § 8 Abs. 1 des Gesetzes über die Krankenversicherung der Landwirte (KVLG 1989) (pp. 5-12)*.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts - Richtlinien“) (2016) *Bundesanzeiger AT 19.07.2016 B5 1-25*.
- Gleicher, N. & Barad, D. (2009). Twin pregnancy, contrary to consensus, is a desirable outcome in infertility. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2426-31.
- Groussolles, M., Sartor, A., Connan, L. & Vayssière, C. (2012). Evolution of middle cerebral artery peak systolic velocity after a successful laser procedure for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39(3), 354-356.
- Grubinger, E. & Scheier, M. (2011). Mehrlingsschwangerschaften - Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität. *Journal Für Gynäkologische Endokrinologie*, 21(2), 14-19.
- Gupta, P., Faridi, M. M. & Dev, G. (2010). Congenital malformations in twins: effect of chorionicity and zygosity. *Indian Pediatrics*, 47(4), 343-4.
- Hansen, M., Kurinczuk, J. J., Bower, C. & Webb, S. (2002). The Risk of Major Birth Defects after Intracytoplasmic Sperm Injection and in Vitro Fertilization. *New England Journal of Medicine*, 346(10), 725-730.
- Hartge, D. R. & Weichert, J. (2012). Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(1), 81-88.
- Hecher, K., Diemert, A., Diehl, W. & Lewi, L. (2008). Monochorialität: Risiken und intrauterine Therapie. *Gynakologe*, 41(10), 781-789.
- Hellin, D. (1895). *Die Ursache der Multiparität der uniparen Tiere überhaupt und der Zwillingschwangerschaft beim Menschen insbesondere*. Seitz und Schauer.

- Heyl, W. (2001). Epidemiologie der Mehrlingsschwangerschaft. *Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt* (1st ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Heyn, G. (2006). Gezielte Diagnostik rettet Leben. *Pharmazeutische Zeitung online*, 5.
- Joseph, K. S., Liu, S., Demissie, K., Wen, S. W., Platt, R. W., Ananth, C. V., ... Kramer, M. S. (2003). A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 3(1), 3.
- Kähler, C., Gembruch, U., Heling, K.-S., Henrich, W. & Schramm, T. (2013). Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. *Ultraschall in Der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 34(05), 435-440.
- Kehl, S. (2016). Leitlinien zur Intrauterinen Wachstumsrestriktion. *Leitlinienprogramm Der DGGG, OEGGG, SGGG, S2k AWMF-R* (Intrauterine Wachstumsrestriktion), 86.
- Keith, L. G. & Blickstein, I. (2006). *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome*. New England Journal of Medicine (2nd ed.). Oxon: Informa Healthcare UK Ltd.
- Kempe, A. & Gembruch, U. (2008). Spezielle Aspekte der Entbindungsplanung bei Zwillingen. *Gynäkologe*, 41(10), 790-802.
- Kilby, M. (2010). Multiple pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 15(6), 305.
- Kiworr, M., Bauer, A. W. & Cullen, P. (2016). Schritte auf dem Weg zur Eugenik. *Deutsches Ärzteblatt*, 114(6), A 255-257.
- Knopman, J., Krey, L. C., Lee, J., Fino, M. E., Novetsky, A., Noyes, N. & al., et. (2010). Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center. *Fertility and Sterility*, 94(2), 502-510.
- Korzilius, H. (2016). Präimplantationsdiagnostik: Der Wunsch nach einem gesunden Kind. *Deutsches Ärzteblatt*, 113(33-34), 1480-1481.
- Koudstaal, J. (2000). Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Human Reproduction*, 15(4), 935-940.
- Kozlowski, P., Burkhardt, T., Gembruch, U., Gonser, M., Kähler, C., Kagan, K., ... Schramm, T. (2018). DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall in Der Medizin - European Journal of Ultrasound*.
- Krampl, E. (2011). Mehrlinge. *Die Geburtshilfe* (4. Auflage, pp. 924-939). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Krampl, E., Hirtenlehner, K. & Strohmer, H. (2006). Mehrlinge. *Die Geburtshilfe* (3. Auflage, pp. 799-815). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Krüssel, J. S., Hess, A. P. & Bielfeld, P. (2008). Häufigkeit und Entwicklungsformen von Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologe*, 41(10), 763-771.
- Lewi, L., Gucciardo, L., Van Mieghem, T., de Koninck, P., Beck, V., Medek, H., ... Deprest, J. (2010). Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 27(3), 121-33.
- Lewi, L., Jani, J., Blickstein, I., Huber, A., Gucciardo, L., Van Mieghem, T., ... Deprest, J. (2008). The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(5), 514.e1-514.e8.

- Lewi, L., Valencia, C., Gonzalez, E., Deprest, J. & Nicolaides, K. H. (2010). The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(3), 213.e1-4.
- Lie, R. T., Lyngstadaas, A., Ørstavik, K. H., Bakketeig, L. S., Jacobsen, G. & Tanbo, T. (2005). Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 34(3), 696-701.
- Liu, S., Benirschke, K., Scioscia, A. L. & Mannino, F. L. (1992). Intrauterine death in multiple gestation. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 41(1), 5-26.
- Luke, B., Brown, M. B., Grainger, D. A., Stern, J. E., Klein, N. & Cedars, M. I. (2009). The effect of early fetal losses on twin assisted-conception pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2586-2592.
- Luther, M. (1912). *Die Bibel*. 1. Mose, Kapitel 1, Vers 28.
- Maass, N. & Schiessl, B. (2012). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (Vol. 1). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Malhotra, A., Menahem, S., Shekleton, P. & Gillam, L. (2009). Medical and ethical considerations in twin pregnancies discordant for serious cardiac disease. *Journal of Perinatology* 29(10), 662-67.
- Malone, F. D., Craigo, S. D., Chelmow, D. & D'Alton, M. E. (1996). Outcome of twin gestations complicated by a single anomalous fetus. *Obstetrics and Gynecology*, 88(1), 1-5.
- McNamara, H. C., Kane, S. C., Craig, J. M., Short, R. V & Umstad, M. P. (2015). A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 172-191.
- Merz, A. E., Eichhorn, K., von Kaisenberg, C., Schramm, (2012). Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18+0 bis 21+6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med*, 33, 593-596.
- Mielke, G. & Hecher, K. (2014). VII Pränatale Medizin und Neonatologie 50. *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. Springer Medizin Verlag.
- Moldenhauer, J. S. & Johnson M. P. (2015). Diagnosis and Management of Complicated Monochorionic Twins, *Clinical Obstetrics and Gynecology* 58(3), 632-642.
- Muck, C. R. (2006). Somatische Entwicklung von Kindern nach Assistierter Reproduktion unter Berücksichtigung ihres genetischen Wachstumspotentials. *Med. Diss*, Lübeck.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2011). Multiple pregnancy - NICE Clinical guideline 129.
- Oepkes, D. & Sueters, M. (2017). Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 38, 59-70.
- Ortiz, J. U. & Martinez, J. M. (2012). A Systematic Approach to the Differential Diagnosis and Management of the Complications of Monochorionic Twin Pregnancies, *Fetal Diagnosis and Therapy* 32(3), 145-155.
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) & Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM). Allgemeine Information Ultraschall in der Schwangerschaft (2018).

- Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S. & Maheshwari, A. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 18(5), 485-503.
- Philipp, T., Reiner, A. & Philipp, K. (2005). Morphologie und Zytogenetik des Frühaborts. *Speculum - Zeitschrift Für Gynäkologie Und Geburtshilfe*, 23(2), 20-26.
- Quarello, E., Roume, J., Molho, M., Gorincour, G., Saada, J., Simon, I., ... Ville, Y. (2008). Twins discordant for fetal skeletal abnormalities: A natural confrontation between the two siblings. *Prenatal Diagnosis*, 28(1), 21-27.
- Rabe, T., Thaele, M. & Felberbaum, R. (2002). D.I.R. Jahrbuch 2002. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 1.
- RCOG Green-top Guideline. (2017). Management of Monochorionic Twin Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(1), e1-e45.
- Rempen, A., Chaoui, R., Kozłowski, P., Häusler, M., Terinde, R. & Wisser, J. (2010). Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft. *FRAUENARZT*, 42, 327 ff.
- Richter-Kuhlmann, E. (2017). Reproduktionsmedizin: Ein Kind auf Bestellung. *Deutsches Ärzteblatt*, 114(11), C 444-445.
- Rosery, H., Maxis-Bergemann, S., Rosery, B. & Bergemann, R. (2004). *Ultraschall in der Schwangerschaft : Beurteilung der routinemäßigen Schwangerschafts-ultraschalluntersuchungen unter Maßgabe der Mutterschaftsrichtlinien. Band 10.* (1st ed.).
- Russell, R. B., Petrini, J. R., Damus, K., Mattison, D. R. & Schwarz, R. H. (2003). The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstetrics and Gynecology*, 101(1), 129-135.
- Russo, F. M., Pozzi, E., Pelizzoni, F., Todyrenchuk, L., Bernasconi, D. P., Cozzolino, S. & Vergani, P. (2013). Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: A comparison of risks and causes. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1), 131-136.
- Schieve, L. A., Meikle, S. F., Ferre, C., Peterson, H. B., Jeng, G. & Wilcox, L. S. (2002). Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology. *New England Journal of Medicine*, 346(10), 731-737.
- Schneider, H., Husslein, P.-W. & Schneider, K. T. M. (2011). *Die Geburtshilfe* (Vol. 1). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schulz, D. (2008). *Das Geburtenregister Hessen - eine Untersuchung der Fehlbildungsprävalenz.* Lübeck.
- Sebire, N. J., Souka, A., Skentou, H., Geerts, L. & Nicolaides, K. H. (2000). First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 16(3), 223-225.
- Senat, M.-V., Deprest, J., Boulvain, M., Paupe, A., Winer, N. & Ville, Y. (2004). Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351(2), 136-44.
- Sepulveda, W., Wong, A. E., Bustos, J. C., Flores, X. & Alcalde, J. L. (2009). Acardiac fetus complicating a triplet pregnancy: management and outcome. *Prenatal Diagnosis*, 29(8), 794-9.

- Sobek, A., Zbořilová, B., Procházka, M., Šilhánová, E., Koutná, O., ...Klásková, E. (2015). High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself. *Fertility and Sterility*, 103(3), 756-760.
- Stamilio, D. M., Fraser, W. D. & Moore, T. R. (2010). Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(1), 3-16.
- Staneva, K. N., Hagen, K., Koepcke, E. & Sadenwasser, W. (2002). Intrauterine Retardierung (IUGR), *Korasion*, 3.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2016). Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- Stirnemann, J. J., Mougeot, M., Proulx, F., Nasr, B., Essaoui, M., Fouron, J. C. & Ville, Y. (2010). Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 35(1), 19-27.
- Tutschek, B., Rolf, R. & Henrich, W. (2005). *Pränataldiagnostik und Geburtsmedizin. Endokrinologie*, 3, 54- 62.
- Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (2013), Ambulante Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften. *Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin (FHK-GHFMM-SOP)*.
- Van Steirteghem, A., Bonduelle, M., Devroey, P. & Liebaers, I. (2002, March 1). Follow-up of children born after ICSI. *Human Reproduction Update*, 8(3), 111-116.
- Ville, Y. (2007, December). Twin-to-twin transfusion syndrome: Time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30 (7), 924-927.
- Wagner, M. M., Lopriore, E., Klumper, F. J., Oepkes, D., Vandenbussche, F. P. H. A. & Middeldorp, J. M. (2009). Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(3), 286.e1-286.e6.
- Weisz, B., Pandya, P., Dave, R. & Jauniaux, E. (2005). Scanning for chorionicity: Comparison between sonographers and perinatologists. *Prenatal Diagnosis*, 25(9), 835-838.
- Wenstrom, K. D., Syrop, C. H., Hammitt, D. G. & Van Voorhis, B. J. (1993). Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction. *Fertility & Sterility*, 60(3), 510-14.
- WHO (World Health Organization). (2016). DIMDI - ICD-10-GM Vorabfassung 2017.
- Yamamoto, M. & Ville, Y. (2006). Recent findings on laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 18(2), 87-92.
- Zeleny, C. (1921). The relative numbers of twins and triplets. *Science (New York, N.Y.)*, 53(1368), 262-3.

7 Anhang

Tabelle 17: Maternales Alter bei Geburt, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2016

Durchschnittliches Alter der Mutter bei der Geburt ihrer lebend geborenen Kinder

Statistik der Geburten in Deutschland

Durchschnittl. Alter der Mutter bei der Geburt (Jahre)

Jahr	Familienstand der Eltern		
	verheiratet	nicht verheiratet	Insgesamt
1991	28,3	25,4	27,9
1992	28,5	25,8	28,1
1993	28,8	26,2	28,4
1994	29	26,6	28,6
1995	29,3	26,8	28,9
1996	29,5	27	29,1
1997	29,7	27,2	29,3
1998	29,9	27,3	29,4
1999	30,1	27,5	29,5
2000	30,3	27,5	29,6
2001	30,4	27,5	29,7
2002	30,6	27,5	29,8
2003	30,7	27,7	29,9
2004	30,8	27,8	30
2005	30,9	27,8	30
2006	31	27,9	30,1
2007	31,1	28,1	30,2
2008	31,3	28,3	30,3
2009	31,4	28,4	30,4
2010	31,4	28,6	30,5
2011	31,5	28,8	30,6
2012	31,6	28,9	30,7
2013	31,7	29,2	30,8
2014	31,8	29,4	30,9

Alter der Mutter:

Differenz zwischen Geburtsjahr des Kindes und dem

Geburtsjahr der Mutter ('Geburtsjahrmethode').

(C)opyright Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016

Stand: 08.05.2016 - 17:52:35

Tabelle 18: Lebendgeburten in Deutschland, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2016**Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht**

Statistik der Geburten in Deutschland

Lebendgeborene (Anzahl)

Jahr	männlich	weiblich	Insgesamt
1950	578191	538510	1116701
1951	571699	534681	1106380
1952	571152	533932	1105084
1953	564929	530100	1095029
1954	572559	537184	1109743
1955	575079	538329	1113408
1956	586127	551042	1137169
1957	602041	563514	1165555
1958	607095	568775	1175870
1959	641377	602545	1243922
1960	648928	612686	1261614
1961	675417	638088	1313505
1962	677283	639251	1316534
1963	696986	658609	1355595
1964	698046	659258	1357304
1965	682200	643186	1325386
1966	677053	641250	1318303
1967	653649	618627	1272276
1968	624373	590595	1214968
1969	587443	554923	1142366
1970	537922	509815	1047737
1971	521361	492035	1013396
1972	463472	438185	901657
1973	418899	397070	815969
1974	413510	391990	805500
1975	402790	379520	782310
1976	409749	388585	798334
1977	414649	390847	805496
1978	415866	392753	808619
1979	419590	397627	817217
1980	444148	421641	865789
1981	442540	419560	862100
1982	442759	418516	861275
1983	425439	402494	827933
1984	417247	395045	812292
1985	417248	396555	813803
1986	434901	413331	848232
1987	446671	421298	867969
1988	459051	433942	892993
1989	451586	428873	880459
1990	465379	440296	905675
1991	426098	403921	830019
1992	414807	394307	809114
1993	410071	388376	798447
1994	395869	373734	769603
1995	392729	372492	765221
1996	409213	386800	796013
1997	417006	395167	812173
1998	402865	382169	785034
1999	396296	374448	770744
2000	393323	373676	766999
2001	377586	356889	734475
2002	369277	349973	719250
2003	362709	344012	706721
2004	362017	343605	705622
2005	351757	334038	685795
2006	345816	326908	672724
2007	351839	333023	684862
2008	349862	332652	682514
2009	341249	323877	665126
2010	347237	330710	677947
2011	339899	322786	662685
2012	345629	327915	673544
2013	349820	332249	682069
2014	366835	348092	714927

Tabelle 19: Mehrlingsgeburten in Deutschland, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2016

Mehrlingsgeburten: Deutschland, Jahre, Art der Mehrlingsgeburt
 Statistik der Geburten in Deutschland
 Mehrlingsgeburten (Anzahl)

Jahr	Zwillingsgeburten	Drillingsgeburten	Vierlingsgeb. und mehr
1950	13103	104	2
1951	13181	103	1
1952	12698	111	1
1953	12295	107	2
1954	12728	99	1
1955	13089	111	0
1956	13307	119	1
1957	13380	122	0
1958	13428	113	3
1959	14183	128	4
1960	14509	111	1
1961	14701	137	0
1962	14657	128	2
1963	14817	128	1
1964	15028	116	0
1965	14365	117	3
1966	13773	147	0
1967	13018	110	1
1968	12186	107	1
1969	11296	95	2
1970	10250	103	1
1971	9751	91	0
1972	8558	64	2
1973	7699	81	1
1974	7554	78	2
1975	7186	72	0
1976	7488	74	5
1977	7141	75	2
1978	7243	60	1
1979	7371	60	2
1980	7967	94	6
1981	7781	103	7
1982	7867	95	5
1983	7792	76	9
1984	7909	124	11
1985	8249	137	17
1986	8792	138	15
1987	9186	158	22
1988	9483	217	21
1989	9544	215	20
1990	10024	204	13
1991	9620	234	11
1992	9564	240	12
1993	9826	276	11
1994	9744	262	11
1995	10095	280	10
1996	11063	386	16
1997	11465	401	13
1998	11702	491	10
1999	11481	486	9
2000	11546	398	9
2001	11064	346	11
2002	11438	341	1
2003	11148	295	5
2004	12032	338	10
2005	10447	242	10
2006	10538	223	3
2007	10829	247	8
2008	10820	247	5
2009	11026	251	9
2010	11573	258	7
2011	11254	230	6
2012	11648	230	3
2013	12119	230	6
2014	12977	282	11

(C)opyright Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016
 Stand: 28.01.2016 - 21:29:57

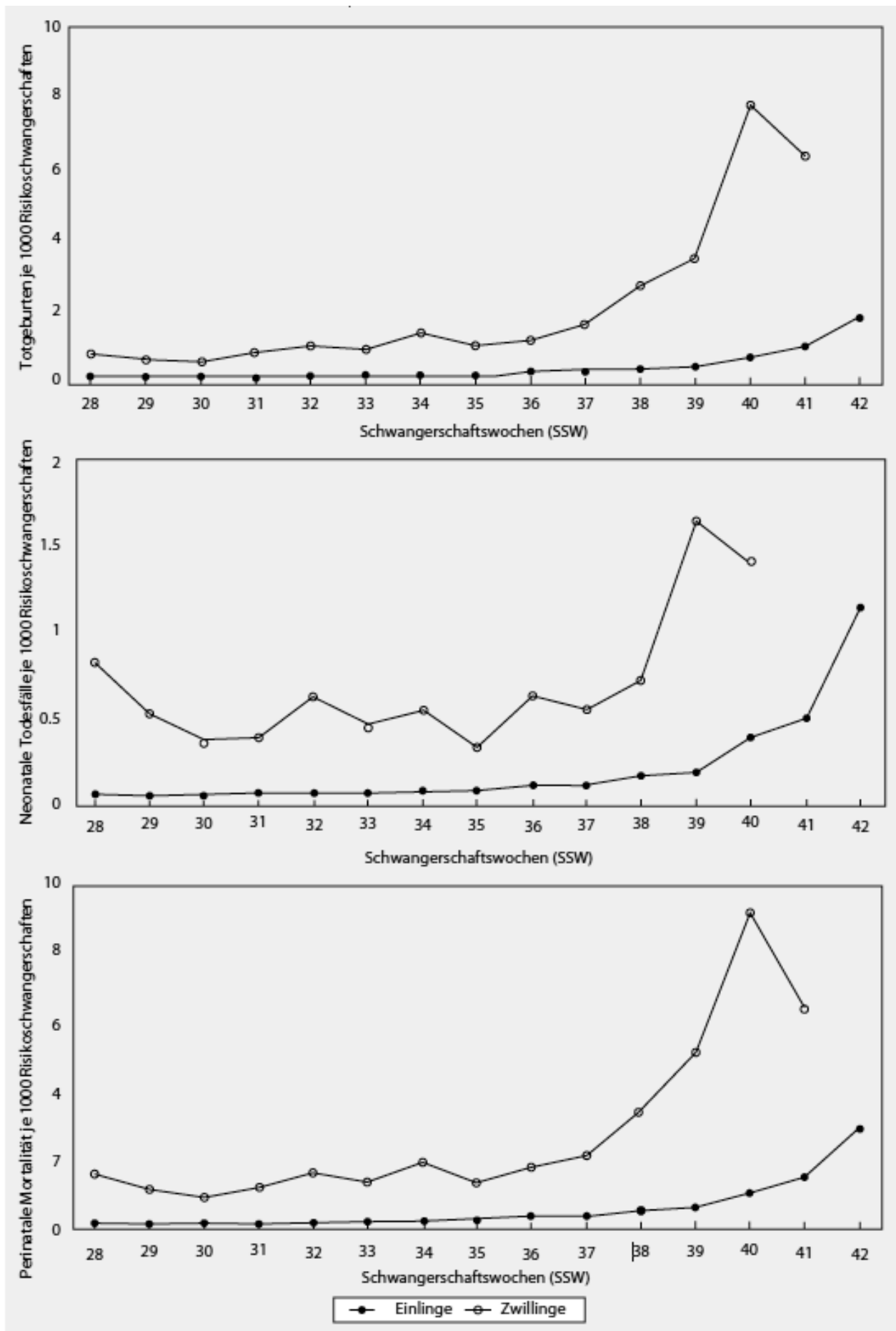


Abbildung 23: Einlinge im Vergleich mit Zwillingen: Totgeburten, neonatale Todesfälle und perinatale Mortalität abhängig vom Schwangerschaftsalter (Kanada, ohne Ontario) 1991–1997 (Mod. nach Joseph et al., 2003) Quelle: (Kempe & Gembruch, 2008).

Patienten-Nr.	Geb.Dat Patient	Age	Konzeption	Konz. Code	G	P	US Date	USW	USD	Fet.Nr.	Geb.Dat Kind	SSW Geburt	SST Geburt	lebens Code	lebens Code	Sex	Sex Code	Ausgang Code	Ausgang Code	Gewicht Geburt	Diagnose Outcome	Diagnose Gruppierung	Diagnose Code	Chorionizität	Chor Code	Mat. Größe	Kg vor SS	BMI vor SS	Kg bei US	BMI bei US	Nikotin	Nik. Code	Zig / Tag	Lage	Chromosomen-analyse	Chor Details
1	1963-04-25	38	IVF	7	2	1	2001-02-14	21	0	37	2001-06-06	37	0	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	2370 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	173	78	25,1		nein	nein	2					
1	1963-04-25	38	IVF	7	2	1	2001-02-14	21	0	37	2001-06-06	37	0	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	2340 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	173	78	25,1		nein	nein	2					
2	1992-08-23	20		0	2	2	2015-05-31	37	4		2015-06-01	37	5	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	2290	Frühgeburt	11	dichorial-diamnion	22	160	65,6					0	0 Querlage				
2	1992-08-23	20		0	2	2	2015-05-31	37	4		2015-06-01	37	5	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	2560		999	dichorial-diamnion	22	160	65,6					0	0 Schädellage				
3	1967-05-31	34	ICSI	6	1	2	2001-04-15	36	1		2001-04-23	37	2	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	2680 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	172	59,5	20,1	59,5	20,1	nein	nein	2				
3	1967-05-31	34	ICSI	6	1	2	2001-04-15	36	1		2001-04-23	37	2	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	2670 Fallot'sche Tetralogie	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	172	59,5	20,1	59,5	20,1	nein	nein	2				
4	1984-03-27	25	spontan	1	1	1	2008-12-15	20	2		2009-04-14	37	3	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	2740 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	182	64	19,3	81,5	24,6	nein	nein	2		0 Querlage		
4	1984-03-27	25	spontan	1	1	1	2008-12-15	20	2		2009-04-14	37	3	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	2470 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	182	64	19,3	81,5	24,6	nein	nein	2		0 Reine Steißlage		
5	1989-06-23	24		0	1	1	2013-05-15	35	3		2013-05-27	37	1	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	2950		999	dichorial-diamnion	22	173	66					0	0 Querlage				
5	1989-06-23	24		0	1	1	2013-05-15	35	3		2013-05-27	37	1	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	2850		999	dichorial-diamnion	22	173	66					0	0 vordere HHL				
6	1987-01-28	21	spontan	1	1	1	2008-04-29	34	1		2008-05-17	36	5	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	3140 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	170	60	20,8	62	21,5	nein	nein	2		0 Il.vordere HHL		
6	1987-01-28	21	spontan	1	1	1	2008-04-29	34	1		2008-05-17	36	5	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	1740 Kind gesund.	Kind gesund	10	dichorial-diamnion	22	170	60	20,8	62	21,5	nein	nein	2		0 Schädellage		
7	1980-07-11	28		0	1	1	2008-08-07	31	2		2008-08-08	31	3	ja	1 männlich	1	1	lebens	1	1740 Frühgeburt, Kind gesund.	Frühgeburt	11	dichorial-diamnion	22	164	62	23,1	73	27,1	nein	nein	2		0 Schädellage		
7	1980-07-11	28		0	1	1	2008-08-07	31	2		2008-08-08	31	3	ja	1 weiblich	2	1	lebens	1	1890 Frühgeburt, Kind gesund.	Frühgeburt	11	dichorial-diamnion	22	164	62	23,1	73	27,1	nein	nein	2		0 Schädellage		
8	1977																																			

Tabelle 21a: Fallzahlen Einzeldiagnosen

Fallzahlen Diagnose Outcome

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente
Abbruch	158	6,1	6,1
Acranius-Acardius	10	0,4	6,5
Androgenitales Syndrom	3	0,1	6,6
Anencephalus	1	0,0	6,7
Aortenisthmusstenose	2	0,1	6,7
ARSA	4	0,2	6,9
ASD	1	0,0	6,9
Asphyxie	20	0,8	7,7
atyp. Sehnenfaden im Ventrikel	1	0,0	7,8
Bloch-Sulzberger-Syndrom	1	0,0	7,8
Body-Stalk-Anomalie	1	0,0	7,9
CFC-Syndrom	1	0,0	7,9
Conjoined Twins	6	0,2	8,1
Doppelnieren	4	0,2	8,3
Extrarenales Nierenbecken	1	0,0	8,3
Fallot	7	0,3	8,6
Fetus papyraceus	1	0,0	8,7
FFTS	8	0,3	9,0
FFTS Akzeptor	20	0,8	9,7
FFTS Donor	20	0,8	10,5
Fibuladysplasie	1	0,0	10,6
Frühgeburt	977	37,9	48,4
Fußfehlbildung	6	0,2	48,7
Gastroschisis	4	0,2	48,8
Gaumenspalte	1	0,0	48,9
Hämangiom	2	0,1	49,0
Harntransportstörung	1	0,0	49,0
Hexadaktylie	2	0,1	49,1
Holoprosencephalus	1	0,0	49,1
Hörstörung	1	0,0	49,1
Hufeisenniere	1	0,0	49,2
Hydrocephalus	2	0,1	49,3
Hydronephrose	2	0,1	49,3
Hydrops fetalis	1	0,0	49,4
Hypoxie	1	0,0	49,4
Ileumatresie	1	0,0	49,5
Ileumperforation	1	0,0	49,5
intrazerebrale Zyste	1	0,0	49,5
IUFT	19	0,7	50,3
IUGR	67	2,6	52,9
IVH	16	0,6	53,5
Kerbe im medianen Alveolarfortsatz	1	0,0	53,5
Kind gesund	1032	40,0	93,6
Lissenzephalie	1	0,0	93,6
Lungenhypoplasie	1	0,0	93,6
Magenpförtnerverdickung	1	0,0	93,7
Megaureter	1	0,0	93,7
MI	2	0,1	93,8
Mikromelie	1	0,0	93,8
Missed abortion	59	2,3	96,1
Nierendysplasie	1	0,0	96,2
OEIS-Komplex	1	0,0	96,2
Omphalozele	1	0,0	96,2
Osteogenesis imperfecta	2	0,1	96,3
Ovarialzyste	3	0,1	96,4
Peter Plus Syndrom	1	0,0	96,5
Plexuszyste	1	0,0	96,5
Pulmonalstenose	4	0,2	96,7
Pylorushypertrophie	1	0,0	96,7
Segmentale Darmaplasie	1	0,0	96,7

Sepsis	1	0,0	96,8
Fortsetzung Tabelle 21a: Fallzahlen			
Spontanabort	25	1,0	97,8
Teratom	1	0,0	97,8
Thorakopagus	2	0,1	97,9
Translokation	2	0,1	97,9
Triple X	2	0,1	98,0
Triploidie	4	0,2	98,2
Trisomie 13	2	0,1	98,3
Trisomie 16	1	0,0	98,3
Trisomie 18	1	0,0	98,3
Trisomie 20	1	0,0	98,4
Trisomie 21	10	0,4	98,8
Trisomie 3q	2	0,1	98,8
Turner	1	0,0	98,9
Vanishing twin	2	0,1	99,0
Ventrikulomegalie	1	0,0	99,0
Vesikoureteraler Reflux	1	0,0	99,0
Vitium cordis	1	0,0	99,1
VSD	23	0,9	100,0
Zystenniere	1	0,0	100,0
Gesamt	2578	100,0	

Tabelle 21b: Gruppierung der ICD-10 Kriterien

ICD-10 Diagnosen	Stand 2016
ICD10-Q00-Q99	Angeb.Fehlbild., Deformitäten, Chromosomenanomalien
ICD10-Q00-Q07	Angeborene Fehlbildungen des Nervensystems
ICD10-Q00	Anenzephalie und ähnliche Fehlbildungen
ICD10-Q01	Enzephalozele
ICD10-Q02	Mikrozephalie
ICD10-Q03	Angeborener Hydrozephalus
ICD10-Q04	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Gehirns
ICD10-Q05	Spina bifida
ICD10-Q06	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Rückenmarks
ICD10-Q07	Sonst. angeborene Fehlbildungen des Nervensystems
ICD10-Q10-Q18	Angeborene Fehlbildungen, Auge/Ohr/Gesicht/Hals
ICD10-Q10	Angebor. Fehlbild. d. Augenlides/Tränenapp./Orbita
ICD10-Q11	Anophthalmus, Mikrophthalmus und Makrophthalmus
ICD10-Q12	Angeborene Fehlbildungen der Linse
ICD10-Q13	Angebor.Fehlbildungen d. vorderen Augenabschnittes
ICD10-Q14	Angebor. Fehlbildung des hinteren Augenabschnittes
ICD10-Q15	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Auges
ICD10-Q16	Angebor. Fehlbild.d.Ohres m.Beeinträcht.d.Hörverm.
ICD10-Q17	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Ohres
ICD10-Q18	Sonst. Angebor.Fehlbildungen d.Gesichts u.d.Halses
ICD10-Q20-Q28	Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems
ICD10-Q20	Angeborene Fehlbildungen der Herzhöhlen
ICD10-Q21	Angeborene Fehlbildungen der Herzsepten
ICD10-Q22	Angebor.Fehlbild.d.Pulmonal- u.d.Trikuspidalklappe
ICD10-Q23	Angeborene Fehlbildungen der Aorten-/Mitralklappe
ICD10-Q24	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Herzens
ICD10-Q25	Angeborene Fehlbildungen der großen Arterien
ICD10-Q26	Angeborene Fehlbildungen der großen Venen
ICD10-Q27	Sonst. angeborene Fehlbild.d.peripheren Gefäßsyst.
ICD10-Q28	Sonst. angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsyst.
ICD10-Q30-Q34	Angeborene Fehlbildungen des Atmungssystems
ICD10-Q30	Angeborene Fehlbildungen der Nase
ICD10-Q31	Angeborene Fehlbildungen des Kehlkopfes
ICD10-Q32	Angeborene Fehlbild. der Trachea und der Bronchien
ICD10-Q33	Angeborene Fehlbildungen der Lunge
ICD10-Q34	Sonstige angeborene Fehlbildungen d.Atmungssystems
ICD10-Q35-Q37	Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte
ICD10-Q35	Gaumenspalte
ICD10-Q36	Lippenspalte
ICD10-Q37	Gaumenspalte mit Lippenspalte
ICD10-Q38-Q45	Sonst. angeb. Fehlbildungen d. Verdauungssystems
ICD10-Q38	Sonst. angeborene Fehlbildungen Zunge/Mund/Rachen
ICD10-Q39	Angeborene Fehlbildungen des Ösophagus
ICD10-Q40	Sonst.angeb. Fehlbild.d.oberen Verdauungstraktes
ICD10-Q41	Angeborene(s) Fehlen, Atresie/Stenose d.Dünndarmes
ICD10-Q42	Angeborene(s) Fehlen, Atresie/Stenose d.Dickdarmes
ICD10-Q43	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Darmes
ICD10-Q44	Angebor. Fehlbild. Gallenblase/Gallengänge/Leber
ICD10-Q45	Sonst. angeb. Fehlbildungen d. Verdauungssystems
ICD10-Q50-Q56	Angeborene Fehlbildungen der Genitalorgane
ICD10-Q50	Angeb.Fehlbild.d.Ovarien/Tubae uter./Ligg.lata ut.
ICD10-Q51	Angeborene Fehlbildungen Uterus/Cervix uteri
ICD10-Q52	Sonst. angeb. Fehlbildungen weibl. Genitalorgane
ICD10-Q53	Nondescensus testis
ICD10-Q54	Hypospadie
ICD10-Q55	Sonst. angeb. Fehlbildungen männl. Genitalorgane
ICD10-Q56	Unbestimmtes Geschlecht u. Pseudohermaphroditismus
ICD10-Q60-Q64	Angeborene Fehlbildungen des Harnsystems
ICD10-Q60	Nierenagenesie u. sonstige Reduktionsdefekte Niere
ICD10-Q61	Zystische Nierenkrankheit
ICD10-Q62	Angeborene Defekte des Nierenbeckens/Ureters
ICD10-Q63	Sonstige angeborene Fehlbildungen der Niere
ICD10-Q64	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Harnsystems
ICD10-Q65-Q79	Angeb. Fehlbild./Deform.d.Muskel-Skelett-Systeme
ICD10-Q65	Angeborene Deformitäten der Hüfte
ICD10-Q66	Angeborene Deformitäten der Füße
ICD10-Q67	Angeborene Muskel-Skelett-Deformitäten
ICD10-Q68	Sonstige angeborene Muskel-Skelett-Deformitäten
ICD10-Q69	Polydaktylie
ICD10-Q70	Syndaktylie
ICD10-Q71	Reduktionsdefekte der oberen Extremität
ICD10-Q72	Reduktionsdefekte der unteren Extremität
ICD10-Q73	Reduktionsdefekte nicht näher bez. Extremität(en)
ICD10-Q74	Sonst. angeborene Fehlbildungen der Extremität(en)
ICD10-Q75	Sonst.angeb. Fehlbild.Schädel-/Gesichtsschädelkn.
ICD10-Q76	Angebor. Fehlbild. Wirbelsäule/knöcherner Thorax
ICD10-Q77	Osteochondrodysplasie mit Wachstumsstörungen
ICD10-Q78	Sonstige Osteochondrodysplasien
ICD10-Q79	Angeborene Fehlbildung des Muskel-Skelett-System
ICD10-Q80-Q89	Sonstige angeborene Fehlbildungen
ICD10-Q80	Ichthyosis congenita
ICD10-Q81	Epidermolysis bullosa
ICD10-Q82	Sonstige angeborene Fehlbildungen der Haut
ICD10-Q83	Angeborene Fehlbildungen der Mamma (Brustdrüse)
ICD10-Q84	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Integumentes
ICD10-Q85	Phakomatosen, anderenorts nicht klassifiziert
ICD10-Q86	Angeborene Fehlbildungssyndrome bekannter Ursache
ICD10-Q87	Sonst. näher bezeichn. angeb. Fehlbildungssyndr.
ICD10-Q89	Sonstige angeborene Fehlbildungen, ao.nicht klass.
ICD10-Q90-Q99	Chromosomenanomalien, andernorts nicht klass.
ICD10-Q90	Down-Syndrom
ICD10-Q91	Edwards-Syndrom und Patau-Syndrom
ICD10-Q92	Trisomien der Autosomen, andernorts nicht klass.
ICD10-Q93	Monosomien und Deletionen der Autosomen
ICD10-Q95	Balancierte Chromos.-Rearrangements/Struktur-Mark.
ICD10-Q96	Turner-Syndrom
ICD10-Q97	Sonst. Anomalien d. Gonosomen b. weib. Phänotyp
ICD10-Q98	Sonst. Anomalien d. Gonosomen b. männl. Phänotyp
ICD10-Q99	Sonstige Chromosomenanomalien, ao. nicht klass.

Tabelle 21c: Gruppierung Einzeldiagnosen

Nervensystem (ICD Q0-7) "Nerven" Ventrikulomegalie Hydrocephalus Holoprosencephalus Lissenzephalie Anencephalus Plexuszyste Intrazerebrale Zyste IVH Muskeln/Skelett (ICD 65-79) "Skelett" Body-Stalk-Anomalie Fibuladysplasie Gastroschisis Omphalozele Hexadaktylie Syndaktylie Mikromelie Fußfehlbildung Osteogenesis imperfecta OEIS-Komplex Geschlechtsorgane & Harnsystem (ICD Q50-56/60-64) "Harn" Vesikoureteraler Reflux Doppelnieren Extrarenales Nierenbecken Harntransportstörung Hufeisenniere Hydronephrose Megaureter Nierendysplasie Zystennieren Androgenitales Syndrom Ovarialzyste	Auge/Ohr/Gesicht/Hals (ICD 10-18) "Kopf" Hörstörung Kerbe im medianen Alveolarfortsatz Peter Plus Syndrom Gaumenspalte Gemini "Gemini" Fetus papyraceus Conjoined twins vanishing twin Acranius-Arcadius Thorakopagus Sonstige inkl. Atmungssystem (ICD Q30-34) "Sonstige" Teratom Sepsis Hydrops fetalis Asphyxie Hypoxie Lungenhypoplasie Chromosomen (ICD 90-99) "Chromosomen" Trisomie 13 Trisomie 21 Trisomie 18 Trisomie 3q Trisomie 16 Trisomie 20 Triple X Triploidie Bloch-Sulzberger-Syndrom Translokation Turner	Kreislaufsystem (ICD Q20-28) "Gefäße" ASD VSD MI (Mitralklappeninsuff.) Pulmonalstenose Aortenisthmusstenose Vitium cordis Fallot atyp. Sehnenfaden im Ventrikel CFC-Syndrom ARSA Hämangiom Verdauungssystem (ICD 38-45) "Darm" Ileumatresie Ileumperforation Magenpfortnerverdickung Pankreas anulare Pylorushypertrophie Segmentale Darmaplasie Nicht lebend Abort Spontanabort Missed abortion Abbruch (enthält Fetocid und §218) IUFT Einzeldiagnosen Kind gesund Frühgeburt FFTS Akzeptor / Donor IUGR
---	--	--

Tabelle 22: Fallzahlen Gruppierungen Diagnosen

	Häufigkeit (n)	Gruppierung	Gesamt
Kind gesund	1032	gesund	2009
Frühgeburt	977		
Abort	94	Abort	113
IUFT	19		
IUGR	67	Wachstumsauffälligkeiten	67
Gefäßanomalien/Herzfehler	66	Organanomalien	88
Anomalien des GI-Traktes	17		
Anomalien der Harnorgane	5		
Geminispezifische Anomalien	14	Geminispez. Anomalien	62
FFTS	48		
Neuronale Auffälligkeiten	25	Zerebral / Skelettal	48
Zerebrale Auffälligkeiten	4		
Muskulo-Skelettale Anomalien	19		
Sonstige	6	Sonstige	33
Chromosomenstörungen	27		
(leere)	158	(leere)	158
Gesamt	2578		2578

Tabelle 23: Fallzahlen Gruppierungen Konzeption

	Häufigkeit (n)	Gruppierung	Gesamt
spontan	1162	spontan	1166
Konzeption unter OH	4		
ICSI	320	ICSI	360
ICSI mit FPN-Transfer	34		
ICSI mit Oozytendonation	6		
IVF	158	IVF	178
IVF mit FPN-Transfer	18		
IVF mit Oozytendonation	2		
Ovulationsauslöser	46	Ovulationsauslöser	84
VZO nach Clomifengabe	32		
VZO nach Gonal F	6		
homologe Insemination	46	Insemination	54
heterologe Insemination	8		
Unbekannt	736	unbekannt	736,0
Gesamt	2578		2578

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung gruppierter Diagnosen

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente
Kind gesund	1032	40,0	40,0
Frühgeburt	977	37,9	77,9
Abort	94	3,6	81,6
IUGR	67	2,6	84,2
Gefäßfehlbildungen (inkl. Herz)	66	2,6	86,7
FFTS	48	1,9	88,6
Chromosomenanomalien	27	1,0	89,6
Neuronale Anomalien	25	1,0	90,6
Muskulo-Skelettale FB	19	0,7	91,3
IUFT	19	0,7	92,1
FB des GI-Traktes	17	0,7	92,7
Geminispez. FB	14	0,5	93,3
Sonstige	6	0,2	93,5
FB der Harnorgane	5	0,2	93,7
Zerebrale Anomalien	4	0,2	93,9
(leere)	158	6,1	100,0
Gesamt	2578	100,0	

Tabelle 25: Weitere Gruppierung der Einzeldiagnosen

Neuronale Anomalien	Zerebral/Skelettale	Sonstige	Sonstige
Zerebrale Anomalien	Anomalien	Chromosomenanomalien	
Muskulo-Skelettale FB		Kind gesund	gesund
Gefäßfehlbildungen (inkl. Herz)	Organfehlbildungen	Frühgeburt	
FB der Harnorgane		Abort	Abort
FB des GI-Traktes		IUFT	
Geminispez. FB	Geminispez. FB	IUGR	Wachstumsanomalien
FFTS			

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung weiter gruppierter Diagnosen

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente
gesund	2009	77,9	77,9
Abort	113	4,4	82,3
Organanomalien	88	3,4	85,7
Wachstumsauffälligkeiten	67	2,6	88,3
Geminispez. Anomalien	62	2,4	90,7
Zerebrale Anomalien	48	1,9	92,6
Sonstige	33	1,3	93,9
(leere)	158	6,1	100,0
Gesamt	2578	100,0	

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung Chorionizität

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozente
monochorial-monoamnial	42	1,6	1,6
monochorial-diamnial	504	19,6	21,2
dichorial-diamnial	1764	68,4	89,6
unbekannt	268	10,4	100,0
Gesamt	2578	100,0	

Tabelle 28: Wahrscheinlichkeit für zwei auffällige Kinder in Abhängigkeit von der Chorionizität

	Signifikanz	Exp(B)	95% KI für Exp(B)	
			Untergrenze	Obergrenze
monochorial-monoamnial	0,000	21,009	8,032	54,954
monochorial-diamnial	0,000	5,278	3,430	8,123
dichorial-diamnial				

Die Referenzkategorie lautet: beide Kinder gesund.

Tabelle 29: Wahrscheinlichkeit für mindestens ein auffälliges Kind in Abhängigkeit von der Konzeption

	95% KI für Exp(B)			
	Signifikanz	Exp(B)	Untergrenze	Obergrenze
ICSI	0,957	0,989	0,671	1,458
IVF	0,845	1,053	0,629	1,761
spontan				

Die Referenzkategorie lautet: beide Kinder gesund.

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Chorionizität

		Chorionizität			
		monochorial- monoamniot	monochorial- diamniot	dichorial- diamniot	Gesamt
gesund	Anzahl (n)	18	358	1469	1845
	% innerhalb von Chorionizität	42,9%	71,0%	83,3%	79,9%
Abort	Anzahl (n)	7	43	55	105
	% innerhalb von Chorionizität	16,7%	8,5%	3,1%	4,5%
Organe	Anzahl (n)	3	18	61	82
	% innerhalb von Chorionizität	7,1%	3,6%	3,5%	3,5%
Wachstum	Anzahl (n)	0	17	47	64
	% innerhalb von Chorionizität	0,0%	3,4%	2,7%	2,8%
Gemini	Anzahl (n)	12	47	3	62
	% innerhalb von Chorionizität	28,6%	9,3%	0,2%	2,7%
Zerebral/Skelettal	Anzahl (n)	2	10	30	42
	% innerhalb von Chorionizität	4,8%	2,0%	1,7%	1,8%
Sonstige	Anzahl (n)	0	7	25	32
	% innerhalb von Chorionizität	0,0%	1,4%	1,4%	1,4%
(leere)	Anzahl (n)	0	4	74	78
	% innerhalb von Chorionizität	0,0%	0,8%	4,2%	3,4%
Gesamt	Anzahl	42	504	1764	2310

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung Diagnosen in Abhängigkeit von der Konzeption
Diagnosen in Abhängigkeit der Konzeption

		Konzeption			Gesamt
		ICSI	IVF	spontan	
Sonstige	Anzahl (n)	5	2	19	26
	% innerhalb von Konzeption	1,4%	1,1%	1,6%	1,5%
Zerebral/Skelettal	Anzahl (n)	9	7	20	36
	% innerhalb von Konzeption	2,5%	3,9%	1,7%	2,1%
Wachstum	Anzahl (n)	13	1	41	55
	% innerhalb von Konzeption	3,6%	0,6%	3,5%	3,2%
Organe	Anzahl (n)	21	7	38	66
	% innerhalb von Konzeption	5,8%	3,9%	3,3%	3,9%
Gemini	Anzahl (n)	0	0	41	41
	% innerhalb von Konzeption	0,0%	0,0%	3,5%	2,4%
(leere)	Anzahl (n)	13	9	27	49
	% innerhalb von Konzeption	3,6%	5,1%	2,3%	2,9%
gesund	Anzahl (n)	288	142	926	1356
	% innerhalb von Konzeption	80,0%	79,8%	79,4%	79,6%
Abort	Anzahl (n)	11	10	54	75
	% innerhalb von Konzeption	3,1%	5,6%	4,6%	4,4%
Gesamt	Anzahl (n)	360	178	1166	1704

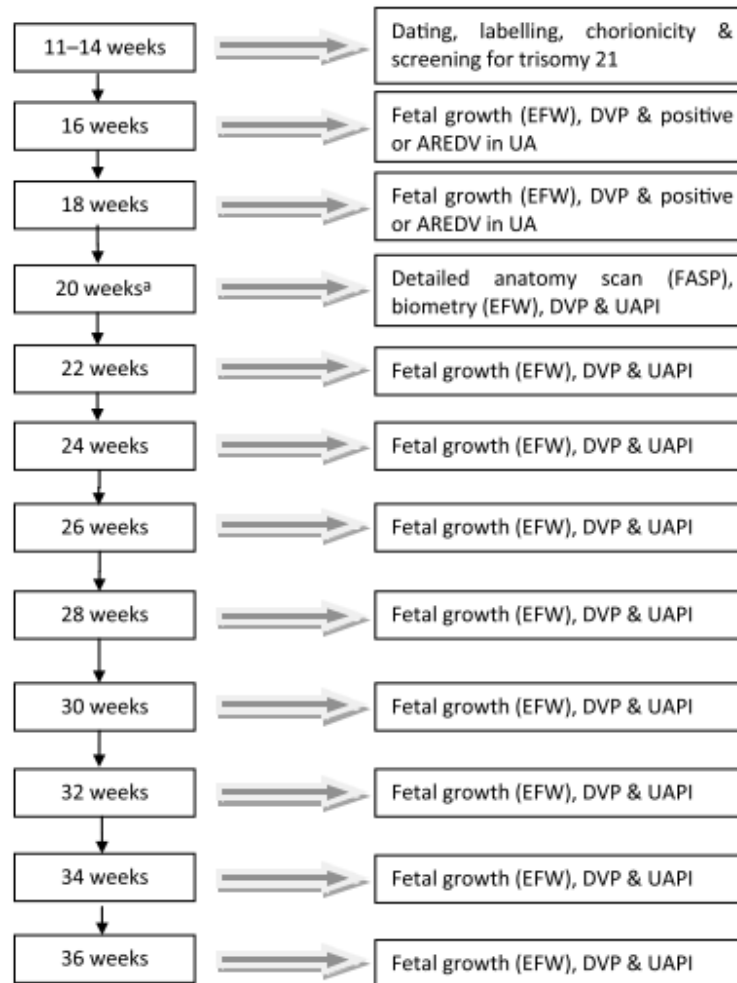
Alter	Body-Mass-Index				
	Durchschnitt ΔF	unter 18,5 kg/m ² ΔF	18,5 bis unter 25 kg/m ² ΔF	25 bis unter 30 kg/m ² ΔF	≥ 30 kg/m ² und mehr ΔF
 18 Jahre und älter	25,1	3,3	53,6	28,5	14,6
18 bis unter 20 Jahre	21,9	12,1	73,2	11,3	/
20 bis unter 25 Jahre	22,5	8,5	73,0	13,7	/
25 bis unter 30 Jahre	23,4	6,0	67,7	18,3	8,1
30 bis unter 35 Jahre	24,0	4,4	64,6	20,9	10,1
35 bis unter 40 Jahre	24,3	3,6	62,8	22,8	10,8
40 bis unter 45 Jahre	24,6	3,0	59,9	24,8	12,2
45 bis unter 50 Jahre	24,8	2,7	57,8	26,8	12,7
50 bis unter 55 Jahre	25,2	2,4	54,4	28,4	14,8
55 bis unter 60 Jahre	25,6	2,2	50,5	30,8	16,6
60 bis unter 65 Jahre	26,1	2,1	45,2	33,3	19,4
65 bis unter 70 Jahre	26,6	1,5	40,9	35,9	21,7
70 bis unter 75 Jahre	26,3	1,8	41,7	36,7	19,8
75 Jahre und älter	26,1	2,3	42,1	37,6	18,1

Die Tabelle wurde am 20.11.2018 22:33 Uhr unter www.gbe-bund.de erstellt.

Abbildung 24: Body-Mass-Index laut Deutschem Bundesamt (im Durchschnitt und Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen (in Prozent)). Gliederungsmerkmale: 2017, Deutschland, Alter, Weiblich, Body-Mass-Index.

K981									
fx 25,1									
1	G	H	I	J	K	AK		AL	AM
	Matr	Gew	Bl	G	BM	Diagnose Outcome		Diagnose Outcome Kopie vereinfacht	Diagnose Gruppirt
60	176	62		66	21,3	T 21: Fetocid in 16. SSW bei Gemini		Trisomie 21	Chromosomen
61	180	67	21	72	22,2	Tod 7. LT durch Late-Onset-Sepsis (E. coli)		Sepsis	Sonstige
128	156	56	23	58	23,8	Missed abortion bei Gemini: 69,XXY		Triploidie	Chromosomen
151	156	56	23	58	23,8	Missed abortion bei Gemini: 69,XXY		Triploidie	Chromosomen
172	175	72	24	73	23,8	Wenige Stunden postpartal wegen Hypoxie un		Hypoxie	Sonstige
644	165	65,5	24	66	24,1	Perinatale Asphyxie, V.a. cerebrale Anfälle		Asphyxie	Sonstige
645	164	65	24	66	24,5	Missed abortion bei Gemini: 69,XXX		Triploidie	Chromosomen
715	164	65	24	66	24,5	Missed abortion bei Gemini: 69,XXX		Triploidie	Chromosomen
813	171	67	23	73	24,8	Beg. Hydrops fetalis, V.a. Z.n. Infarkt links.		Hydrops fetalis	Sonstige
824	164	55		67	24,9	Steißbeinteratom und maligner Dottersacktu		Teratom	Sonstige
981	161	50	19	65	25,1	Unbalancierte Translokation auf Chromosom 8		Translokation	Chromosomen
997	161	50	19	65	25,1	Unbalancierte Translokation auf Chromosom 8		Translokation	Chromosomen
1208	170	79	27	79	27,3	T 13 bei Gemini		Trisomie 13	Chromosomen
1343	175	84	27	84	27,4	Fetocid bei Gemini: T 21		Trisomie 21	Chromosomen
1516	174	63	21	84	27,7	V.a. Trisomie 21		Trisomie 21	Chromosomen
1517	167	76	27	80	28,6	T 21: ASD II		Trisomie 21	Chromosomen
1535	158	70	28	73	29,2	Extrem Frühgeborenes, schwere Lungenhypop		Lungenhypoplasie	Sonstige
1561	180	84	26	95	29,3	IUFT: Komplexes Fehlbildungssyndrom, Übers		Trisomie 21	Chromosomen
1653	163	78	29	81	30,5	Bloch-Sulzberger-Syndrom (Incontinentia Pign		Bloch-Sulzberger-Syndrom	Chromosomen
1655	170	90		90	31,1	T 21		Trisomie 21	Chromosomen
1656	170	90	31	94	32,5	Cürettage: Turner-Syndrom		Turner	Chromosomen
1733	169	95	33	99	34,7	Cürettage: Nackenödem		Trisomie 21	Chromosomen
1896	168	93		101	35,8	T 18: VSD		Trisomie 18	Chromosomen

Abbildung 25: Verteilung Diagnose „Sonstige“ auf BMI



All routine antenatal assessment as in the NICE guidelines¹ should be followed.

^aAt the 20–24-week scan, routine cervical length measurement is not advocated¹ outside a randomised controlled trial.

Abbreviations: **AREDV** absent or reversed end-diastolic velocities; **DVP** deepest vertical pocket; **EFW** estimated fetal weight; **FASP** Fetal Anomaly Screening Programme; **UA** umbilical artery; **UAPI** umbilical artery pulsatility index.

Abbildung 26: Empfohlenes Vorgehen bei unkomplizierter monochorionaler Zwillingschwangerschaft in Anlehnung an NICE Guidelines.

Ultraschallkontrollen bei komplikationsloser Zwillingschwangerschaft

	Monochorial	Dichorial
11.-14. SSW	Bestimmung Gestationsalter und Chorionizität, NIPD, Dokumentation im Mutterpass für Gemini	
16.-20. SSW	Kontrolle alle 1-2 Wochen (Biometrie, FW-Mengen, Harnblasenfüllung, Doppler)	Biometrie alle 4 Wochen
	16. Und 20. SSW: Kontrolle der Zervixlänge	
20.-23. SSW	Organscreening	
ab 24. SSW	Kontrolle alle 1-2 Wochen (Biometrie, FW-Mengen, Harnblasenfüllung, Doppler) CTG bei klinischem Bedarf	Biometrie alle 4 Wochen Doppler bei Bedarf CTG bei klinischem Bedarf

Abbildung 27: *Ultraschallempfehlung bei komplikationsloser Zwillingschwangerschaft in Anlehnung an OEGGG und ÖGUM* (Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien Universitätsklinik für Frauenheilkunde Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin (FHK-GHFMM-SOP), 2013; Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) & Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM), 2018).

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine tiefe Dankbarkeit nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung und Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jan Weichert, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und Geduld unterstützt hat. Ich danke ihm ebenso für konstruktive Anregungen und die unermüdlichen zielführenden fachlichen Ratschläge und Hilfestellungen sowie die Überlassung notwendiger Quellen und Literatur.

Weiterhin danke ich Frau Anne Daubmann vom Zentrum für Experimentelle Medizin am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf für die eingehende statistische Beratung und Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Danken möchte ich von Herzen Christiane Winkenbach für die mehrfache Durchsicht und das mühevolle und engagierte Redigieren dieser Abhandlung.

Des Weiteren danke ich Dr. Julia Rückbrodt für die Illustrationen der Plazenten und ihre fortwährende Motivation bei dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Eltern Sybille Weber und Dr. Hans Welcker, die mich stets auf meinem Weg durch das Studium unterstützt und begleitet haben.

Danken möchte ich außerdem Thore Wiese für seine Geduld und seinen Rückhalt während der Anfertigung dieser Arbeit.

Ich widme diese Arbeit meinem Patenonkel Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Klaus Diedrich, der diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

9 Lebenslauf



Persönliche Daten

Kea-Sophie Weber
geb. am 11.07.1981 in Hamburg

Hochschulausbildung

- 2008 - 2015 Studium der Humanmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- 2001 - 2004 Duales Studium BWL mit Schwerpunkt International Business Administration, Wirtschaftsakademie Hamburg (HSBA)

Klinische Ausbildung

- 2014 - 2015 Praktisches Jahr Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie
- Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
 - BG Unfallklinikum Boberg, Hamburg
 - The Royal Melbourne Hospital, Melbourne
- 2011 - 2013 Famulaturen Innere Medizin, Anästhesie
- Gemeinschaftspraxis Graumannsweg, Hamburg
 - Hospital El Vigia, Chitre, Panama
 - Inter Health Canada, Providenciales, Turks and Caicos

Berufserfahrung

- Seit 2016 Assistenzärztin Allgemeinmedizin im MVZ Praxis Dr. Tadzic, Hamburg
- 2015 - 2016 Hausärztliche Versorgung sowie Erstuntersuchung von Flüchtlingen, Zentrale Erstaufnahme, Hamburg
- 2008 - 2015 Sitzwache und Studierendensekretariat, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, UKE Hamburg
- 2005 - 2008 Produktions-Assistenz, Filmproduktionen, deutschlandweit
- 2004 - 2005 Marketing-Assistenz, Reemtsma Cigarettenfabriken GmbH, Hamburg, Rom

Promotionsarbeit

- 2014 - 2018 Erweiterung der Datenanalyse und Fertigstellung der Promotionsarbeit
- 2013 - 2014 Krankheitsbedingte Unterbrechung der Dissertationsschrift
- 2012 - 2013 Datenanalyse und Statistische Auswertung sowie Sichtung erster Quellen zur vorliegenden Abhandlung

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift