

AUS DER KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. NICOLAI MAASS)
IM UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN, CAMPUS KIEL
AN DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

**Gemini-Schwangerschaften an der
Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel –
eine zehnjährige Auswertung zu
Anamnese, Verlauf und Outcome**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Cristina Salgueiro Neves
aus Bad Segeberg

Kiel, 2015

**1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christel Waltraud Eckmann-Scholz,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe**

**2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jan-Thorsten Gräsner,
Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin**

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2016

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 30.06.2016

**gez.: Priv.-Doz. Dr. Ibrahim Alkatout
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Ausschussvorsitzender)**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Risikofaktoren und ihre Auswirkungen.....	1
1.1.1 Gestationsdiabetes (GDM).....	2
1.1.2 Vorzeitige Wehentätigkeit (WT).....	3
1.1.3 Zervixinsuffizienz (CI).....	3
1.1.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE).....	4
1.1.5 Chorionizität und fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS).....	5
1.1.6 Abort und intrauteriner Fruchttod (IUFT).....	6
1.1.7 Fehlbildungen.....	7
1.2 Ziel der Arbeit.....	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Patientenpopulation.....	8
2.1.1 Ausschlusskriterien.....	8
2.2 Datenerhebung.....	8
2.2.1 Sonographische Untersuchungen in der Schwangerschaft.....	8
2.2.1.1 Indikationen zur Feindiagnostik.....	8
2.2.1.2 Untersucher und Inhalte der Untersuchung.....	9
2.2.1.3 Geräte und Untersuchungshergang.....	9
2.2.2 Vervollständigung des Datensatzes und Definition der relevanten Variablen.....	9
2.2.3 Klassifikation der Fälle.....	10
3. Ergebnisse	11
3.1 Anamnestische Daten.....	11
3.1.1 Konzeption.....	11
3.1.2 Chorionizität.....	12
3.2.1 Gestationsdiabetes (GDM).....	12
3.2.1.1 Gestationsdiabetes und Anamnese.....	13

3.2.1.2 Schwangerschaftsverläufe	14
3.2.1.3 Komplikationen	16
3.2.1.4 Outcome	17
3.2.2 Wehentätigkeit (WT).....	17
3.2.3 Zervixinsuffizienz (CI).....	18
3.2.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE).....	20
3.2.5 Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)	22
3.2.6 Fehlbildungen.....	23
3.2.6.1 Anamnese	23
3.2.6.2 Kardiale Fehlbildungen	24
3.3 Outcome	26
3.3.1 Geburtsmodi und Chorionizität	26
3.3.2 Geburtsmodi und Gestationsalter	26
3.3.3 Geburtsmodi und Indikationen.....	28
3.3.4 Geburtsmodi im Vergleich	29
3.4 Besondere Fälle	33
4. Diskussion	35
4.1 Gestationsdiabetes (GDM).....	35
4.2 Zervixinsuffizienz (CI).....	38
4.3 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE).....	39
4.4 Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)	42
4.5 Aborte und intrauterine Fruchttode (IUFT).....	43
4.6 Fehlbildungen.....	44
5. Zusammenfassung	46
Anhänge.....	48
Danksagung.....	54
Lebenslauf	55
Literaturverzeichnis	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Konzeptionsarten	11
Abbildung 2: Gestationsdiabetes und BMI	13
Abbildung 3: Gestationsalter bei vorzeitiger Wehentätigkeit	17
Abbildung 4: Gestationsalter bei Zervixinsuffizienz	18
Abbildung 5: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen im Überblick.....	20
Abbildung 6: Gestationsalter bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen als Geburtsindikation	22
Abbildung 7: Fehlbildungen im Überblick.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	4
Tabelle 2: Relevante Parameter.....	10
Tabelle 3: Chorionizitäten und ihre Konzeption	12
Tabelle 4: Übersicht der Gestationsdiabetes-Fälle	15
Tabelle 5: Gestationsalter und fetale Geburtsgewichte bei Zervixinsuffizienz in Abhängigkeit eines Eingriffes	19
Tabelle 6: Anamnestiche Daten sowie Outcome bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	21
Tabelle 7: Konzeption und Chorionizität aller SS mit fetalen Fehlbildungen.....	24
Tabelle 8: Fetale Herzfehler und Outcome	25
Tabelle 9: Gestationsalter in Hinblick auf Geburtsmodi	27
Tabelle 10: Verteilung der Geburtsmodi.....	28
Tabelle 11: Verteilung der Geburtsindikationen in Hinblick auf Geburtsmodi	29
Tabelle 12: Spontanpartus in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter.....	30
Tabelle 13: Spontanpartus und Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter.....	30
Tabelle 14: Primäre Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter.....	31
Tabelle 15: Sekundäre Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter.....	32
Tabelle 16: Cito-Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter	32
Tabelle 17: Besondere Fälle in der Übersicht	33
Tabelle 18: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	48
Tabelle 19: BMI des Gesamtkollektivs mit bekanntem BMI.....	48
Tabelle 20: Chorionizitäten des Gesamtkollektivs.....	48
Tabelle 21: Intrauterine Fruchttodes-Fälle	49

Tabelle 22: Feten, die postpartal verstarben.....	49
Tabelle 23: Verteilung der Fehlbildungen mit Bezug auf Durchschnittsalter und -BMI.....	50
Tabelle 24: Hypoplastisches Linksherzsyndrom(HLHS)- und Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom (HRHS)-Fälle	50
Tabelle 25: Fallot'sche-Tetralogie-Fälle	51
Tabelle 26: anderweitige kardiale Fehlbildungen	51
Tabelle 27: Ventrikulomegalie-Fälle.....	51
Tabelle 28: Plexus-Choroideus-Zysten-Fälle	52
Tabelle 29: andere neurologische Fälle.....	52
Tabelle 30: urologische Fehlbildungsfälle	52
Tabelle 31: genetische Fehlbildungsfälle	52
Tabelle 32: komplexe Fehlbildungssyndrome.....	53
Tabelle 33: andere Fehlbildungen	53
Tabelle 34: Klumpfuß-Fälle	53

Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
AD	Amniodrainage
ANS	Atemnotsyndrom
ART	assistierte Reproduktionstechnik
BMI	Body-Mass-Index
BS	Blasensprung
BZ	Blutzucker
CI	Zervixinsuffizienz
CTG	Cardiotokographie
CVS	Chorionic villous sampling (= Chorionzottenbiopsie)
DA	diamniot
DC	dichorial
DCDA	dichorial diamniot
DM	Diabetes mellitus
FA	Familienanamnese
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
GCT	50g- Glucose-Screening-Test (=Glucose-Challenge-Test)
GDM	Gestationsdiabetes
GG	Geburtsgewicht
GM	Geburtsmodus
HELLP	H aemolysis, e levated l iver enzymes, l ow p latelets (= Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie)
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRHS	hypoplastisches Rechtsherzsyndrom
HSE	hypertensive Schwangerschaftserkrankung
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction (=intrauterine Wachstumsrestriktion)
IVF	In-vitro-Fertilisation
MA	monoamniot
MAD	mittlerer arterieller Druck
MC	monochorial
MCDA	monochorial diamniot
MCMA	monochorial monoamniot
NT	Nackentransparenz
oGTT	oraler Glucose-Toleranztest
PI	Pulsatility index
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SGA	Small-for-Gestational-Age
Spp	Spontanpartus
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
US	Ultraschall
WT	Wehentätigkeit

1. Einleitung

Mehrlingsschwangerschaften gelten als Risikoschwangerschaften [1, 2], sowohl für die Schwangere als auch für die Feten. Eine Frühgeburt, Präeklampsie, Wachstumsrestriktion, das fetofetale Transfusionssyndrom sowie das erhöhte Risiko einer Sectio caesarea sind unter anderem Komplikationen, die auftreten können [1]. Mehrlingsschwangerschaften tragen zudem mit rund 20% zur perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei [3].

Assistierte Reproduktionstechniken wie die In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) stellen eine gute Methode für Frauen mit Kinderwunsch dar. Der Gebrauch der assistierten Reproduktionstechniken ist über die Jahre gestiegen: 1982 waren es noch 742 Behandlungen, 2013 handelte es sich um 80.955 Behandlungen [4]. Mit Einsatz der assistierten Reproduktionstechniken ist auch die Zahl an Mehrlingsschwangerschaften über die Jahre gestiegen: 2000 waren 14,45% der Geminigeburten mittels ICSI und IVF konzipiert [5, 6], 2012 betrug der Anteil sogar 16,01% [4, 6].

Assistierte Reproduktionstechniken sind aber auch mit diversen Risiken verbunden wie zum Beispiel der Entwicklung einer Präeklampsie [7].

Im Folgenden werden einige weitere Risikofaktoren einer Schwangerschaft näher erläutert:

1.1 Risikofaktoren und ihre Auswirkungen

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für chromosomale Aberrationen des Feten (zum Beispiel Trisomie 21), Fehlbildungen, Sectiones und schwangerschaftsbedingte Komplikationen (Fehlgeburten, Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie) [8].

Auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) stellt einen Risikofaktor für Schwangere und Feten dar. Der BMI ist der Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Zentimeter zum Quadrat. Laut World Health Organisation (WHO) gilt ein BMI zwischen 25,0 und 29,9 als Präadipositas, ein BMI über 30,0 hingegen als Adipositas [9]. Mit einem adipösen BMI erhöht sich in der Schwangerschaft das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie [10, 11], eines Gestationsdiabetes, einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, einer vorzeitigen Wehentätigkeit sowie für die Sectio caesarea als Geburtsmodus [10]. Präkonzeptionelle Adipositas steigert zudem das Risiko für eine Fehlgeburt [12] und einen intrauterinen Fruchttod [10]. Zudem ist sie mit fetalen Fehlbildungen wie Neuralrohr-, Bauchwanddefekten oder kongenitalen Herzfehlern assoziiert [13].

1.1.1 Gestationsdiabetes (GDM)

Der Gestationsdiabetes ist eine der Hauptstoffwechselstörungen während der Schwangerschaft, der bei ca. 6% aller Schwangerschaften auftritt [14]. Er ist definiert als eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wird [15, 16].

Eine große Rolle bei der Entwicklung eines solchen Diabetes spielen hierbei ein vorheriger GDM, ein makrosomes Kind aus vorheriger Schwangerschaft, das Gewicht der Schwangeren, ihr Lebensstil (Ernährung, Bewegungsmangel) wie auch familiäre Prädisposition [17]. Mit einem GDM besteht ein erhöhtes Risiko für ein makrosomes Kind [18], eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, die Entwicklung eines postpartalen Diabetes mellitus Typ II [16, 18] sowie fetalen Fehlbildungen wie zum Beispiel Herzfehler [19].

Es wird angenommen, dass beim GDM ein Funktionsdefekt der insulinproduzierenden Beta-Zellen und eine Insulinresistenz vorliegen [2]. Durch die Insulinresistenz kommt es kompensatorisch zu einer erhöhten Insulinausschüttung, um den Glucosetransport in die Muskel- und Fettzellen zu gewährleisten [2]. Durch die Hyperglykämie der Mutter erhöht sich auch die fetale Insulinsekretion [2]. Insulin stimuliert das fetale Wachstum, was zur Makrosomie führt [2]. Eine Makrosomie (ein Geburtsgewicht >95.Perzentile) erschwert den Spontanpartus durch das erhöhte Risiko einer Schulterdystokie. Eine Schulterdystokie ist eine nach der Geburt des fetalen Kopfes auftretende inkorrekte Einstellung der kindlichen Schultern in das Becken der Mutter und stellt eine schwere Komplikation im Rahmen der regelrechten Geburt dar. Es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit der Sectio als Geburtsmodus. Dieser Eingriff birgt allerdings viel mehr Risiken als eine natürliche Geburt (Blutungen, Gerinnungsstörungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen, Verletzung angrenzender Organe, Narkoseprobleme wie auch bei späteren Geburten die Gefahr einer Uterusruptur) [20].

Postpartal entwickeln die Kinder Hypoglykämien bedingt durch den Entzug des maternalen hyperglykämischen Blutes [2]. Zudem wirkt sich die erhöhte fetale Insulinproduktion negativ auf die Surfactant-Ausbildung aus [2, 21]. Der Surfactant-Faktor, produziert in der 23+0 bis 33+6 Schwangerschaftswoche (SSW), erhöht die Oberflächenspannung der Alveolen. Dadurch verhindert er das Kollabieren der Alveolen und sorgt damit für einen adäquaten Sauerstoffaustausch in der Lunge. Sollte der Surfactant-Faktor fehlen bzw. nicht ausreichend vorhanden sein, kann es beim Frühgeborenen zum Atemnotsyndrom (ANS) kommen, woran das frühgeborene Kind auf Grund der pulmonalen Insuffizienz versterben kann.

Auf Grund der durch den Diabetes bedingten Mikroangiopathien kann es zudem zu einer Plazentainsuffizienz kommen, welche das Risiko des intrauterinen Fruchttodes erhöht [22].

Derzeit werden die Schwangeren diätetisch bzw. mittels Insulin eingestellt. Allerdings ist die Einstellung erschwert durch wechselnde Hormon- und Stoffwechsellage der Schwangeren im Schwangerschaftsverlauf. Deswegen sind regelmäßige Blutzuckerlaufkontrollen wichtig, um eine adäquate Einstellung gewährleisten und damit die Risiken minimieren zu können.

1.1.2 Vorzeitige Wehentätigkeit (WT)

Vorzeitige Wehentätigkeit birgt die Gefahr einer Frühgeburt. Von einer Frühgeburt spricht man definitionsgemäß vor der vollendeten 36+0 SSW [23]. Vorzeitige Wehentätigkeit kann verschiedene Ursachen haben wie beispielsweise psychische und physische Belastungen, Infektionen und Nikotinabusus. Kritisch wird die WT im Zeitraum zwischen der 23+0 und 33+6 SSW auf Grund der mangelnden Surfactant-Produktion. Wenn innerhalb dieses Zeitraums vorzeitige Wehen auftreten sollten, ist nach Ausschluss einer Kontraindikation eine Tokolyse indiziert, um die Schwangerschaftsdauer zu verlängern [24]. 48 Stunden Gewinn sind ausreichend für eine Atemnotsyndrom-Prophylaxe. Die Atemnotsyndrom-Prophylaxe umfasst die Gabe eines einzelnen Zyklus von Betamethason (zweimal 12mg intramuskulär im Abstand von 24 Stunden) und reduziert signifikant die perinatale Mortalität und Morbidität [25].

1.1.3 Zervixinsuffizienz (CI)

Auch eine Zervixinsuffizienz erhöht das Risiko einer Frühgeburt. Eine CI ist eine Schwäche des Gebärmutterverschlusses mit dem Unvermögen die Frucht die volle Zeit der Schwangerschaft im Uterus zu halten [26]. Klinisch zeigt sich eine schmerzlose Zervixdilatation. Diese stellt ein erhöhtes Risiko für ascendierende Infektionen dar, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einhergehen. Mittel der Wahl zur Diagnostik einer CI ist die transvaginale Ultraschalluntersuchung. Im Ultraschall gemessene Zervixlängen von weniger als 25mm in der 20. SSW [27] oder die Entwicklung einer trichterförmigen Zervix während des 2. und beginnenden 3. Trimenons [28] sind als Zeichen für eine CI beschrieben worden. Typische Risikofaktoren für eine CI sind unter anderem ein vorzeitiger Blasensprung vor der 31+6 SSW, eine vorherige Konisation, kongenitale uterine Anomalien, forcierte Zervixdilatationen sowie mindestens zwei intrauterine Fruchttode, besonders wenn der intrauterine Fruchttod in jeder Schwangerschaft zu einem früheren Zeitpunkt stattfand [29]. Nach aktueller Studienlage gibt es derzeit verschiedene Therapiemöglichkeiten: Als nichtinvasive Methode steht neben Bettruhe die Pessarversorgung zur Verfügung. Dem gegenüber steht die invasive Cerclage nach McDonald

und Shirodkar. Sowohl die Pessar- als auch die Cerclageversorgung können zu einer Schwangerschaftsverlängerung führen [30, 31] und werden als gleichwertige Methoden betrachtet [32].

1.1.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE)

In 6-8% aller Schwangerschaften kommt es zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE) [33]. Beispielweise ist bei Geminischwangerschaften das Präeklampsie-Risiko ca. zwei- bis dreifach höher als bei Einlingsschwangerschaften [8, 34]. Die Rate an schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bei Geminigravidität wurde mit 12,9% doppelt so hoch beschrieben wie bei Einlingsschwangerschaft [34]. Präeklampsie und Eklampsie tragen zudem zu ca. 10-15% zur maternalen Mortalität bei [33, 35, 36]. Nach Empfehlungen der amerikanischen und australischen Fachgesellschaften sowie der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy kann man die HSE wie in Tabelle 1 einteilen [36-41]:

Gestationshypertonie	Nach der abgeschlossenen 20. SSW auftretende Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren
Präeklampsie	Gestationshypertonie und Proteinurie (≥ 300 mg/24h nachgewiesen im 24-h-Sammelurin oder > 30 mg/mmol Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanurin), die nach der abgeschlossenen 20. SSW aufgetreten sind. Präeklampsie wird als schwere Präeklampsie bezeichnet, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird: <ul style="list-style-type: none"> - Blutdruck $\geq 160/110$ mm Hg, - Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $\geq 79,6$ μmol/l (entspricht 0.9 mg/dl) oder Oligurie < 500 ml/24 h), - Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, persistierende Oberbauchschmerzen), - Lungenödem, - hämatologische Störungen (Thrombozytopenie < 100 Gpt/l, Hämolyse), - neurologische Symptome (starke Kopfschmerzen, Sehstörungen), - fetale Wachstumsrestriktion (fetales Schätzwicht $< 5.$ Perzentile und/oder pathologischer Doppler der A. umbilicalis)
Eklampsie	Im Rahmen einer Präeklampsie auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können
HELLP-Syndrom	Trias aus: (H) hemolysis (Hämolyse) (EL) elevated liver enzymes (pathologisch erhöhte Leberenzyme) (LP) low platelets (Thrombozytopenie (<100 Gpt/l))
Chronische Hypertonie	Präkonzeptionell oder in der ersten Schwangerschaftshälfte (vor der 20.SSW) diagnostizierte Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg
Propfpräeklampsie	Chronische Hypertonie und neu aufgetretene / sich verschlechternde Proteinurie nach der 20. SSW oder Auftreten klinischer oder laborchemischer Merkmale der schweren Präeklampsie

Tabelle 1: Einteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Regelmäßige Blutdruckkontrollen wie auch Urin- und Laborkontrollen dienen neben sonographischen Markern wie zum Beispiel uterine Gefäßdoppler zur Früherkennung. Die Zielblutdruckwerte sollten dabei unter 150 mmHg systolisch und unter 100 mmHg diastolisch liegen [41].

1.1.5 Chorionizität und fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Bei Mehrlingsschwangerschaften ist die Bestimmung der Chorionizität wichtig [42], da bei monochorialischer Schwangerschaft ein erhöhtes fetales Risiko für zum Beispiel intrauterinen Fruchttod, postnatalen Tod sowie neurologischen Schädigungen besteht [43, 44].

Gemini können mono- oder dizygot sein: Dizygote Gemini entstehen aus zwei Eizellen, die mit jeweils einem Spermium befruchtet wurden. In der Regel entwickeln sich daraus dichoriale diamniote Gemini. Es entstehen zwei Embryonen, zwei Plazenten und zwei Amnionhöhlen. Monozygote Gemini entstehen aus einer mit einem Spermium befruchteten Eizelle, die sich in zwei Embryonen aufteilt. Abhängig vom Teilungszeitpunkt der befruchteten Eizelle können monozygote Zwillinge monochorialischer monoamniot oder monochorialischer diamniot sein. Erfolgt die Teilung zwischen dem 4. und 7. postkonzeptionellen Tag, entsteht eine monochoriale diamniote SS. Erfolgt sie nach dem 7. postkonzeptionellen Tag, entsteht eine monochoriale monoamniote SS. Bei einer monochorialischer diamnioten SS haben beide Embryonen eine gemeinsame Plazenta bei getrennten Amnionhöhlen. Beide Anteile der Plazenta sind dabei mittels Gefäßanastomosen miteinander verbunden [45]. Diese Anastomosen sind bei monochorialischer diamnioten Gemini gefährlich, da sich durch diese ein fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS) entwickeln kann. Von einem fetofetalem Transfusionssyndrom spricht man, wenn zwei Kriterien erfüllt sind: Es muss eine monochoriale diamniote SS vorliegen wie auch ein Oligohydramnion (definiert als maximale vertikale Ausbreitung unter 2cm) des einen Feten wie ein Polyhydramnion (definiert als maximale vertikale Ausbreitung von über 8cm) des anderen Feten. Durch die Gefäßanastomosen kommt es zu einem Ungleichgewicht in der Blutverteilung der Feten: Der Akzeptor entwickelt eine Polyglobulie mit Hypervolämie, der Donor eine Anämie mit gleichzeitiger Hypovolämie [1]. Wird ein fetofetales Transfusionssyndrom nicht frühzeitig erkannt, kann die Mortalitätsrate bis zu 100% betragen [46]. Heutige Therapie der Wahl ist die fetoskopische Laserkoagulation zwischen der 15+0 und 25+6 Schwangerschaftswoche, da sie der seriellen Amniotomie überlegen ist [1, 47].

1.1.6 Abort und intrauteriner Fruchttod (IUFT)

Laut World Health Organization (WHO) ist der Abort als ein Verlust einer Schwangerschaft bis zur 23+6 SSW definiert [48]. Die häufigste Ursache für rezidivierende Aborte stellen embryonale bzw. fetale Chromosomenaberrationen dar [49, 50]. Mit zunehmendem maternalem Alter steigt das Risiko solcher Chromosomenaberrationen wie zum Beispiel einer Trisomie 21 [8]. Als ein Risikofaktor für Aborte gilt dementsprechend ein erhöhtes maternales Alter [8]. Im Rahmen der Pränataldiagnostik liefern bestimmte Laborwerte wie auch eine sonographisch ermittelte erhöhte Nackentransparenzmessung einen Hinweis für eine Trisomie 21. Eine definitive Aussage zum fetalen Karyotyp liefern allerdings nur die invasive Chorionzottenbiopsie (CVS) bzw. die Amniozentese (AC). Diese sind mit einem Abortrisiko von 1:200 beschrieben [51, 52].

Als weiterer Risikofaktor wird derzeit die Konzeptionsmethode diskutiert. Dafür finden sich allerdings gegensätzliche Studienlagen: Sowohl den Spontankonzeptionen [53] als auch den assistierten Reproduktionstechniken [54] werden ein erhöhtes Abortrisiko zugeschrieben.

Der intrauterine Fruchttod (IUFT) ist ein ab der 24+0 SSW stattfindender Verlust der Schwangerschaft. Er ist nach Personenstandsverordnung (PStV § 31) definiert als Gewicht der Leibesfrucht mit mindestens 500 Gramm und ohne Merkmale des Lebens (keine Herzaktion, keine Nabelschnurpulsation und keine natürliche Lungenatmung nach Trennung vom Mutterleib) [55].

2012 betrug laut statistischem Bundesamt die Totgeburtenrate in Deutschland 0,37% [6], bei Mehrlingsschwangerschaften lag sie bei 0,86% [6].

Es werden verschiedene Risikofaktoren für einen IUFT beschrieben: Ein präkonzeptionell adipöser BMI ist mit einem zweifach höheren Risiko verbunden [12]. Ein Gestationsdiabetes stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar wegen der damit verbundenen Mikroangiopathien der Plazenta [22]. Zudem ließ sich ein IUFT häufiger nach Spontankonzeptionen feststellen [56].

Russo et al. 2013 beschrieben ein höheres IUFT-Risiko bei Geminischwangerschaften (monochorial diamniot und dichorial diamniot) als bei Einlingsschwangerschaften [57]. Zu erklären sei dies durch eine erhöhte Rate an fetofetalen Transfusionssyndromen bei monochorialen diamnioten Schwangerschaften sowie einer erhöhten Fehlbildungsrate bei dichorialen diamnioten Schwangerschaften [57].

1.1.7 Fehlbildungen

Mehrlingsschwangerschaften sind im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen assoziiert [58]. Besonders die monochorialen Schwangerschaften zeigen ein höheres Fehlbildungsrisiko als dichoriale Schwangerschaften [58]. Bei Dichorionizität sei das Risiko fetaler Fehlbildungen in etwa so groß wie bei Einlingsschwangerschaften [58]. Weitere Risikofaktoren, besonders für Herzfehler, stellen unter anderem ein Gestationsdiabetes [59], assistierte Reproduktionstechniken [60] und maternale Adipositas dar [19]. In der Fehlbildungsdiagnostik bietet die Sonographie eine zuverlässige Methode zur Früherkennung [61].

1.2 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Managements bei Geminigraviditäten im stationären Aufenthalt sowie im Therapiemanagement hinsichtlich Gestationsdiabetes, vorzeitiger Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Dazu wurden die Art der Konzeption und Chorionizität der Schwangerschaft in Hinblick auf Schwangerschaftsverlauf und Outcome der Schwangeren und Feten analysiert. Besonders im Schwangerschaftsverlauf lag der Schwerpunkt von Seiten der Schwangeren bei Entwicklungen eines Gestationsdiabetes, vorzeitiger Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und anderweitigen Komplikationen sowie die Gabe von Tokolytika und Atemnotsyndrom-Prophylaxe. Bei den Feten wurden Wachstums- und Gewichtsdiskrepanzen zwischen den Gemini, Aborte, intrauterine Fruchttode, Fehlbildungen und Frühgeburten analysiert.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Kohorten-Studie durchgeführt.

2.1 Patientenpopulation

Die Untersuchungsdaten von schwangeren Patientinnen, bei denen in der Zeit vom 01.01.2001 bis 31.12.2011 in der Pränataldiagnostik der Kieler Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe eine Gemini-Schwangerschaft diagnostiziert bzw. kontrolliert wurde, wurden mittels des klinischen Dokumentationssystems ViewPoint gespeichert. Insgesamt waren 706 Schwangerschaften mit Gemini dokumentiert.

2.1.1 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Schwangerschaften, bei denen sich eine Geminischwangerschaft sonographisch nicht bestätigte. Aus dem Patientinnenkollektiv von 706 Frauen wurden insgesamt 25 Fälle ausgeschlossen, sodass 681 Fälle für die Auswertung zur Verfügung standen.

2.2 Datenerhebung

In dieser Studie erfolgte eine Erfassung von Daten, die im Rahmen der Ultraschalluntersuchungen an der Kieler Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe über zehn Jahre gesammelt worden waren.

2.2.1 Sonographische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Nach den Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung sind Ultraschalluntersuchungen in einer regelrecht verlaufenden Schwangerschaft in den folgenden Schwangerschaftswochen indiziert: Erstes Screening (zwischen 8+0 und 11+6 SSW), zweites Screening (zwischen 18+0 und 21+6 SSW), drittes Screening (zwischen 28+0 und 31+6 SSW). Sollten sich hier auffällige Befunde ergeben, sind im Rahmen des Screenings weitere Kontrollen indiziert [62].

2.2.1.1 Indikationen zur Feindiagnostik

Ergibt sich aus den Screeninguntersuchungen die Notwendigkeit zur weiterführenden Diagnostik, so gehören diese nicht mehr zum Screening, wohl aber zur Mutterschaftsvorsorge. Neben auffälligen Befunden in den Screeninguntersuchungen sind die

Indikationen für diese zielgerichteten Untersuchungen zum Beispiel eine bestehende Mehrlingsschwangerschaft, ein präexistenter Diabetes mellitus, die Durchführung intrauteriner Eingriffe, der Ausschluss von fetalen Fehlbildungen bei vorhergehendem Verdacht sowie eine Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik [62].

2.2.1.2 Untersucher und Inhalte der Untersuchung

Alle sonographischen Untersuchungen in der vorliegenden Studie wurden von qualifizierten Spezialisten der pränatalen Ultraschalldiagnostik der „Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin“ (DEGUM) Stufe II/III durchgeführt und mittels der Software ViewPoint dokumentiert. Die Ultraschalluntersuchungen wurden transabdominal durchgeführt und beinhalteten ausführliche biometrische und sonoanatomische Untersuchungen entsprechend den aktualisierten Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (vgl. dazu [63]).

2.2.1.3 Geräte und Untersuchungshergang

Vor der eigentlichen sonographischen Untersuchung wurde bei allen Patientinnen eine gründliche Anamnese durchgeführt. Diese beinhaltete Fragen zur derzeitigen Schwangerschaft, eine gynäkologische und geburtshilfliche Anamnese, sowie eine Familienanamnese und Fragen zu präexistenten Erkrankungen und Medikamenteneinnahme. Im Rahmen dessen wurden Daten bezüglich Größe und Gewicht vor der Schwangerschaft, Alkohol- und Nikotinkonsum erhoben. Bei der geburtshilflichen Anamnese wurden außerdem Zahl, Verlauf und Outcome der vorausgegangenen Schwangerschaften erfragt.

Vor der ersten Untersuchung wurde die Schwangere gemäß den Mutterschaftsrichtlinien über Ziele, Inhalte sowie vor allem Grenzen in der geburtshilflichen Sonographie aufgeklärt.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen entweder mit einem ATL HDi 8000 sono CT (Koninklijke Philips N.V, Amsterdam, NL), einem GE Voluson E8 (GE Healthcare, Chalfont St Giles, GB) oder einem Phillips iu 22 (Koninklijke Philips N.V, Amsterdam, NL).

Die Dokumentation erfolgte mittels der ViewPoint-Pia Fetal Database Software von GE Healthcare (Chalfont St Giles, GB).

2.2.2 Vervollständigung des Datensatzes und Definition der relevanten Variablen

Die in Tabelle 2 dargestellten Parameter wurden als für die Studie relevant festgelegt. Daraufhin wurde der Datensatz von 681 Patientinnen nach eben diesen Informationen

durchgesehen und fehlende Daten in den Archiven und Geburtsbüchern der Kieler Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie in den EDV-basierten klinischen Dokumentationssystemen gesucht [ViewPoint, ORBIS (Agfa Health Care, Mortsel, Belgien), OS-EPA (optimal systems GmbH, Berlin, Deutschland)]. Ergänzt wurde der Datensatz mittels standardisiertem Fragebogen, welcher den Schwangeren postalisch zugesandt wurde.

Mütterliche Kriterien	Präpartaler BMI Alter Nikotinabusus Anzahl der Graviditäten Anzahl bisheriger Geburten samt Auffälligkeiten Eigenanamnese (Vorerkrankungen, Vor-Operationen) Familienanamnese Sozialanamnese Medikamentengebrauch Auffälligkeiten während der SS
Fetale Kriterien	Ultraschall-Auffälligkeiten Chorionizität Konzeption Fehlbildungen Outcome
Zeitpunkt	SSW der Entbindung Datum der Erstvorstellung

Tabelle 2: Relevante Parameter

Einige Merkmale wurden noch weiter kategorisiert: Die „Anzahl vorausgegangener Geburten“ wurde gruppiert in eine, zwei, drei oder mehr vorausgegangene Geburten, das Merkmal „Nikotinabusus“ wurde dichotomisiert (ja/nein).

2.2.3 Klassifikation der Fälle

Im weiteren Verlauf der Datenerhebung erfolgte eine Klassifikation der Untersuchungsergebnisse in Anamnese mit Konzeptionen und Chorionizität, SS-Verlauf mit Gestationsdiabetes, Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, hypertensiven Schwangerschafts-erkrankungen, fetofetalem Transfusionssyndrom, dem Outcome mit Aborten, intrauterinen Fruchttoden, Fehlbildungen, Geburten sowie eine Darstellung besonderer Fälle. Die Fehlbildungen wurden weiter unterteilt: Kardiale Fehlbildungen, neurologische Fehlbildungen, urologische Fehlbildungen, genetische und komplexe Fehlbildungen sowie anderweitige Fehlbildungen.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die anamnestischen Daten, die Schwangerschaftsverläufe sowie das Outcome dieser Schwangerschaften dargestellt.

3.1 Anamnestische Daten

3.1.1 Konzeption

Bei 611 (89,72%) SS war die Konzeptionsart bekannt. Es ergab sich folgende Verteilung:

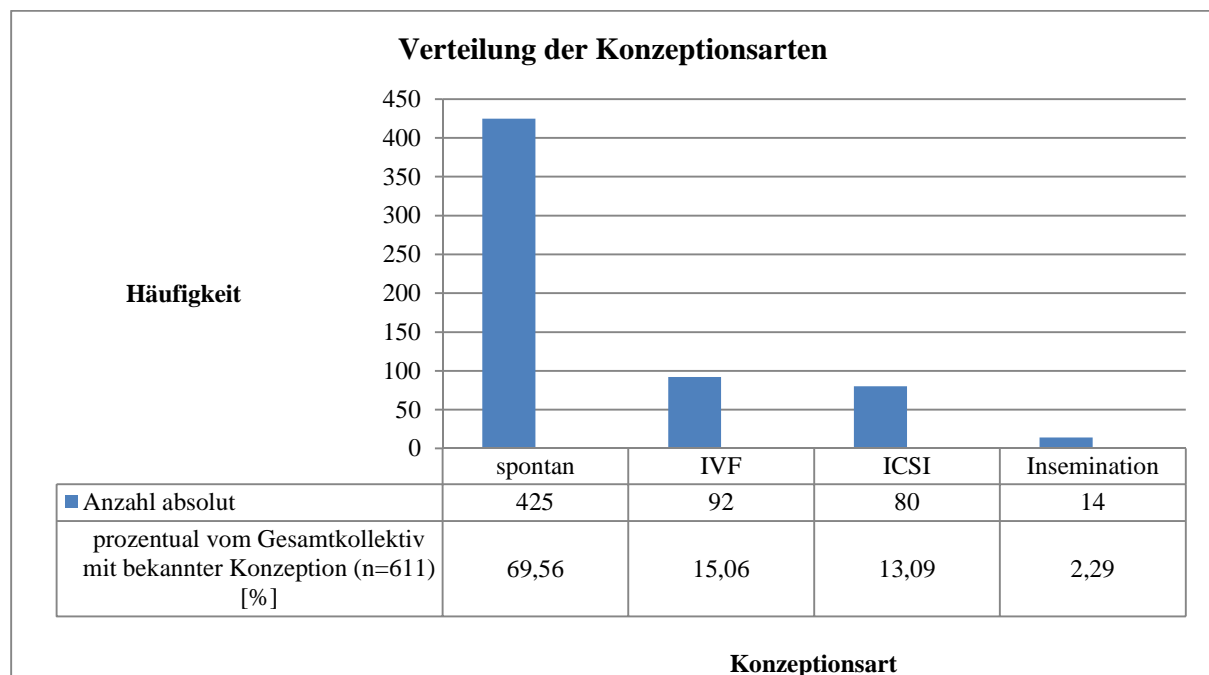


Abbildung 1: Verteilung der Konzeptionsarten

Wie sich in der Abbildung 1 zeigt, waren 425 (69,56%) der SS spontan konzipiert und 186 (30,44%) SS mittels ART. Davon waren 92 (15,06%) SS durch IVF, 80 (13,09%) SS durch ICSI und nur 14 (2,29%) durch Insemination konzipiert.

Es gab drei Schwangere durch ART, die zuvor eine Eizellspende erhielten: Die erste dieser SS endete durch primäre Sectio in der 34+2 SSW bei Verdacht auf Präeklampsie bei Zustand nach Nierentransplantation und Thrombose. Die zweite SS endete in der 36+0 SSW durch primäre Sectio bei maternalem Wunsch. Die dritte SS endete in der 36+3 SSW durch sekundäre Sectio bei Geburtsstillstand in der Austreibungsphase, exazerbierter schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und beginnender Präeklampsie.

3.1.2 Chorionizität

Bei 21 (3,08%) SS war die Chorionizität nicht dokumentiert bzw. unsicher. Von den 660 (96,92%) SS mit dokumentierter bzw. bekannter Chorionizität waren 515 (78,03%) SS dichorial diamniot (DCDA), 136 (20,61%) SS waren monochorial diamniot (MCDA) und 9 (1,36%) SS monochorial monoamniot (MCMA). Die jeweiligen Verteilungen der Konzeptionsarten in Hinblick auf Chorionizität finden sich in der unten stehenden Tabelle 3.

Chorionizität		DCDA		MCDA		MCMA	
		Anzahl absolut	Prozentual von n= 515 [%]	Anzahl absolut	Prozentual von n= 136 [%]	Anzahl absolut	Prozentual von n= 9 [%]
Konzeption	spontan	284	55,15	119	87,5	9	100
	IVF	88	17,09	1	0,74	0	0
	ICSI	77	14,95	1	0,74	0	0
	Insemination	14	2,71	0	0	0	0
	unbekannt	52	10,1	15	11,02	0	0
gesamt		515	100	136	100	9	100

Tabelle 3: Chorionizitäten und ihre Konzeption

Insgesamt zeigten sich 145 monochoriale SS im Vergleich zu 515 dichorialen SS. Unabhängig von der Chorionizität überwiegt der Anteil an Spontankonzeptionen. Die monochorialen SS waren mit einem Anteil von 128/145 (88,28%) fast vollständig spontan konzipiert. Dichoriale SS hingegen erwiesen eine etwas in Richtung ART verschobene Häufigkeitsverteilung: 284 Spontankonzeptionen im Vergleich zu 179 ART. Mit 88 IVF- und 77 ICSI-Konzeptionen dominierten diese beiden Konzeptionsmethoden bei dichorialen diamnioten SS im Vergleich zu 14 Inseminationen.

3.2. Schwangerschaftsverlauf

3.2.1 Gestationsdiabetes (GDM)

Von 681 Patientinnen entwickelten 34 (4,99%) Schwangere einen GDM. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Anamnese, Schwangerschaftsverlauf, Komplikationen und Outcome bei SS mit GDM dargestellt:

3.2.1.1 Gestationsdiabetes und Anamnese

Anamnestisch hatten 2 Schwangere in einer vorherigen SS einen GDM mit makrosomen Feten. In unserer Studie entwickelten sich in den aktuellen SS dieser Patientinnen normgewichtige Feten: Die erste SS endete in der 35+2 SSW durch primäre Sectio und Geburtsgewichten von 2320g und 2520g (je 10-25.Perzentile). Geburtsindikation war ein pathologischer Doppler eines Feten bei insulinpflichtigem GDM sowie Zustand nach postpartalem Kindstod. Die andere SS endete in der 36+4 SSW durch primäre Sectio bei Verdacht auf fetale Gewichtsdiskrepanz und maternaler Adipositas per magna als Geburtsindikationen. Die Kinder wogen 2730g (10.-25.Perzentile) und 2960g (25.-50.Perzentile).

Die BMI-Verteilung der Schwangeren des GDM-Kollektivs findet sich in Abbildung 2:

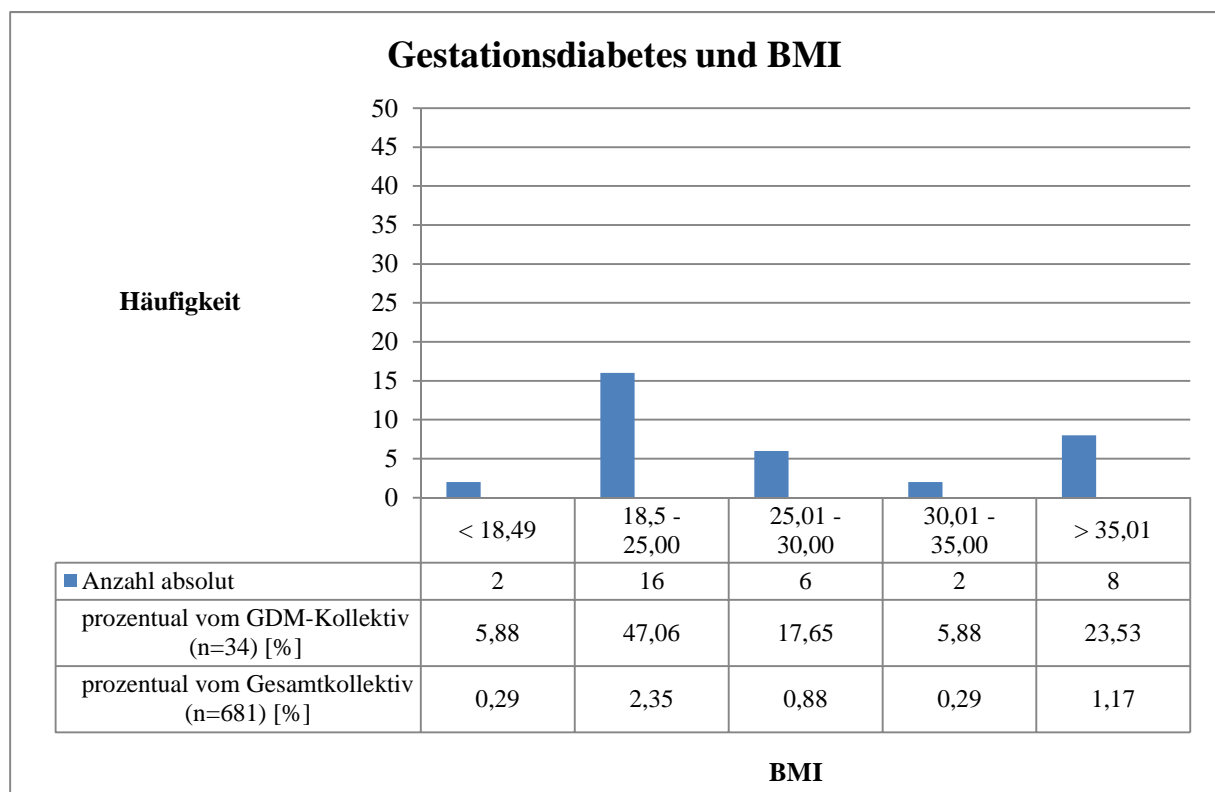


Abbildung 2: Gestationsdiabetes und BMI

Es zeigten sich zu gleichen Anteilen Schwangere mit normwertigem BMI (n=16) sowie mit BMI oberhalb der Norm (n=16), wovon 10 Patientinnen eine Adipositas und 6 Patientinnen eine Präadipositas aufwiesen. Bei den Normgewichtigen gab es 4 positive

Familienanamnesen für Diabetes mellitus, bei den Adipösen waren es 3 positive Familienanamnesen.

In Tabelle 4 findet sich ein Vergleich zwischen den SS mit GDM und normgewichtigen Schwangeren und den SS mit GDM und adipösen Schwangeren: Die SS der adipösen Schwangeren endeten durchschnittlich in der 35+0 (± 2) SSW bei durchschnittlichen Geburtsgewichten von 2545g ± 919 g (25.-50.Perzentile). An Komplikationen traten in den SS mit Adipositas und GDM eine Präeklampsie, eine Eklampsie, 3 Feten mit pathologischer Cardiotokographie sowie 2 Feten mit Fehlbildungen (Ventrikulomegalie (n=1) und komplexes Fehlbildungssyndrom (n=1)) auf. Die SS der normgewichtigen Patientinnen endeten durchschnittlich in der 36+0 (± 1) SSW mit durchschnittlichen Geburtsgewichten von 2383g ± 508 g (3.-10.Perzentile). Bei den SS mit normgewichtigem BMI kam es mit 4 Fällen zu weniger Komplikationen als bei den SS mit adipösem BMI (n=7). An Komplikationen traten bei normgewichtigem BMI eine Eklampsie, ein pathologischer Doppler eines Feten, eine Plazentainsuffizienz und eine Hydronephrose eines Feten auf.

3.2.1.2 Schwangerschaftsverläufe

In Tabelle 4 findet sich eine Übersicht aller GDM-Fälle, ein Vergleich der Schwangeren mit GDM und normwertigem BMI bzw. Adipositas sowie der Vergleich zwischen SS mit insulinpflichtigem GDM und diätetisch eingestelltem GDM. Dargestellt wurden Konzeption, Chorionizität, Geburtsmodi (Sectio vs. Spontanpartus (Spp)), Gestationsalter (GA), Geburtsgewichte (GG) sowie Komplikationen (hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE), vorzeitige Wehentätigkeit (WT) und/oder Blasensprung (BS), pathologische Cardiotokographie (CTG) und/oder Doppler, intrauterine Fruchttode (IUFT), Aborte, andere) und Fehlbildungen.

	Alle GDM-Fälle (n=34)	GDM mit normwertigem BMI (n=16)	GDM mit Adipositas (n=10)	Insulinpflichtiger GDM (n=8)	Diätetisch eingestellter GDM (n=26)
Konzeption	spontan (19) IVF (n= 7) ICSI (n=6) unbekannt (n=2)	spontan (n=8) IVF (n=5) ICSI (n=3) unbekannt (n=1)	spontan (n=6) IVF (n=1) ICSI (n=3)	spontan (n=5) IVF (n=0) ICSI (n=2) unbekannt (n=1)	spontan (n=14) IVF (n=7) ICSI (n=4)
Chorionizität	DCDA (n=25) MCDA (n=9)	DCDA (n=16) MCDA (n=2)	DCDA (n=7) MCDA (n=3)	DCDA (n=5) MCDA (n=3)	DCDA (n=20) MCDA (n=6)
Geburtsmodi	Sectio (n=26) Spp (n=6) unbekannt (n=2)	Sectio (n=13) Spp (n=3)	Sectio (n=8) Spp (n=2)	Sectio (n=6) Spp (n=1) unbekannt (n=1)	Sectio (n=20) Spp (n=5) unbekannt (n=1)
GA [SSW]	< 33+6 (n=6) 34+0-36+6 (n=17) 37+0 (n=9)	< 33+6 (n=5) 34+0-36+6 (n=12) 37+0 (n=6)	< 33+6 (n=1) 34+0-36+6 (n=5) 37+0 (n=3)	< 33+6 (n=1) 34+0-36+6 (n=6) 37+0 (n=0)	< 33+6 (n=5) 34+0-36+6 (n=11) 37+0 (n=9)
GG [g]	2314 (±613)	2383 (±508)	2545 (±919)	2188 (±333)	2678g (±641)
Perzentile	10.-25.	3.-10.	25.-50.	10.-25.	10.
Komplikationen					
HSE	Präeklampsie(n=2) Eklampsie (n=2)	 Eklampsie(n=1)	Präeklampsie(n=1) Eklampsie (n=1)	 Eklampsie (n=1)	Präeklampsie(n=2) Eklampsie (n=1)
vorzeitige WT und/oder vorzeitiger BS				Vorzeitiger BS (n=2)	Vorzeitige WT und/oder vorzeitiger BS (n=3)
pathologische CTG und/oder Doppler		pathologische Doppler (n=1)	pathologisches CTG (n=3)	pathologische CTG und/oder Doppler (n=2)	pathologische CTG und/oder Doppler (n=2)
IUFT	n=1; GA: 34+3 SSW				
Abort	n=2; GA: 23+2 SSW				
andere	Plazentainsuffizienz (n=4)	Plazentainsuffizienz (n=1)			Polyhydramnion (n=3)
Fehlbildungen	Ventrikulomegalie (n=1) Holoprosenzephalie (n=1) Hydronephrose (n=1) Komplexes Fehlbildungs- syndrom (n=1)	 Hydronephrose (n=1)	Ventrikulomegalie (n=1) Komplexes Fehlbildungs- syndrom (n=1)	Ventrikulomegalie (n=1)	

Tabelle 4: Übersicht der Gestationsdiabetes-Fälle

Bei 8 (23,53%) Schwangeren war eine Blutzuckereinstellung mittels Insulin indiziert. 26 (76,47%) Patientinnen erhielten eine diätetische Einstellung. Die Feten der insulinpflichtigen Schwangeren wogen durchschnittlich 2188g \pm 333g (10.-25.Perzentile) bei einem durchschnittlichen Gestationsalter von 34+0 (\pm 1) SSW. 6/8 (75%) der SS mit insulinpflichtigem GDM endeten durch Sectio bei Indikationen wie vorzeitigem Blasensprung (n=1), maternaler Erschöpfung (n=1), pathologischem Doppler eines Feten (n=1), vorzeitiger Plazentalösung bei Eklampsie (n=1) und Dezelerationen im CTG eines Feten (n=1).

Die Feten der diätetisch eingestellten Patientinnen waren im Vergleich leichter mit durchschnittlich 2678g \pm 641g (10.Perzentile) bei einem längeren Gestationsalter von 37+0 (\pm 2) SSW. Dominierender Geburtsmodus der diätetisch eingestellten SS war die Sectio mit einem Anteil von 20/26 (76,92%) und Geburtsindikationen wie zum Beispiel maternale Erschöpfung (n=4), vorzeitige Wehentätigkeit und/oder vorzeitiger Blasensprung (n=3), Präeklampsie (n=2), Eklampsie (n=1), pathologisches CTG oder Doppler eines Feten (n=2) und Polyhydramnion eines Feten (n=3).

3.2.1.3 Komplikationen

Vier (11,76%) Patientinnen entwickelten zusätzlich eine Plazentainsuffizienz. Die Feten mit Plazentainsuffizienz waren im Durchschnitt leichter mit 1760g \pm 428g (3.-10.Perzentile) als die Feten ohne Plazentainsuffizienz mit 2138g \pm 281g (10.-25.Perzentile). Dies entspricht einer Differenz von durchschnittlich 378g (17,68%). Die SS mit Plazentainsuffizienz endeten durch Sectio in der durchschnittlich 34+0 (\pm 2) SSW.

Bei 4 (11,76%) Schwangeren kam es zusätzlich zu einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, davon 2 Patientinnen mit Präeklampsie und 2 Patientinnen mit Eklampsie. Die SS der präeklampsischen Schwangeren endeten beide durch primäre Sectio in der 35+3 SSW und 36+2 SSW. Die SS der eklampsischen Patientinnen endeten durch Cito-Sectio in der 29+1 SSW und 32+3 SSW.

Insgesamt traten ein intrauteriner Fruchttod bei Holoprosenzephalie in der 34+3 SSW sowie ein Abort beider Feten bei vorzeitigem Blasensprung in der 23+2 SSW auf. Vier Feten wiesen Fehlbildungen auf: Ventrikulomegalie (n=1), Holoprosenzephalie (n=1), Hydronephrose (n=1) sowie ein Fetus mit komplexem Fehlbildungssyndrom (Mikro-, Lisenzephalie, Pachygyrie, Balkenhypoplasie, Dymorphiezeichen).

3.2.1.4 Outcome

Von den 34 SS mit GDM (siehe Tabelle 4) gibt es bei 32 (94,12%) SS ein bekanntes Outcome. Die Kinder der Schwangeren mit GDM und bekanntem Outcome (n=32) waren mit durchschnittlich 2314g \pm 613g (10.-25.Perzentile) leichter als die Kinder der Schwangeren ohne GDM mit 3322g \pm 674g (25.-50.(-75.)Perzentile). Die durchschnittliche Gewichtsdiskrepanz war bei den SS mit GDM mit 179g \pm 64g geringer als bei den SS ohne GDM mit 253g \pm 65g. 23 (71,87%) der SS mit GDM endeten frühgeburtlich durch Spontanpartus (n=4) und Sectio (n=19) als Geburtsmodi, davon 6 (18,75%) SS vor der 33+6 SSW. Hingegen zeigten 9 (28,13%) SS ein Gestationsalter von 37+0 SSW mit der Sectio als führenden Geburtsmodus.

3.2.2 Wehentätigkeit (WT)

147 (21,59%) Schwangere entwickelten vorzeitige Wehen im SS-Verlauf. Bei 103 (70,07%) SS kam es zur vorzeitigen, zervixwirksamen Wehentätigkeit. Diese SS endeten durchschnittlich in der 33+3 SSW. 34 (23,13%) Schwangere entwickelten im Verlauf vorzeitige, nicht zervixwirksame Wehen. Ihre SS endeten durchschnittlich in der 34+2 SSW. Für die verbliebenen 10 (6,8%) SS gab es keine Angaben zum Outcome.

Für die Gestationsalter ergab sich folgende Verteilung:

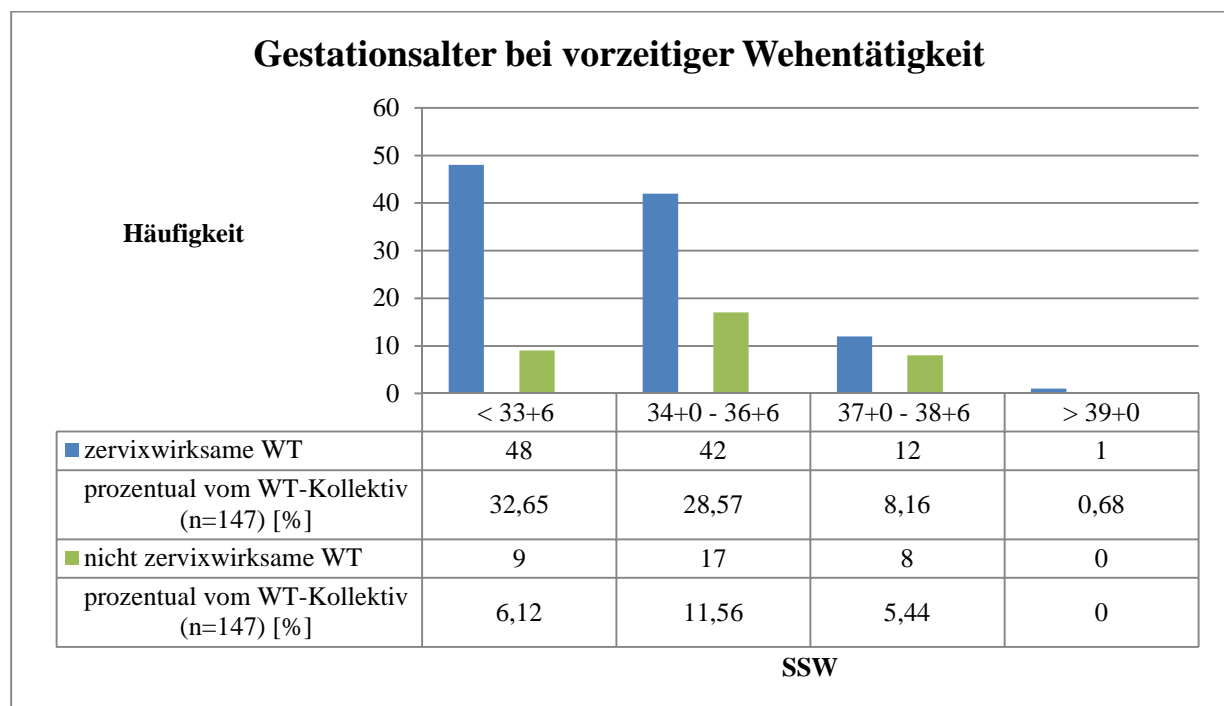


Abbildung 3: Gestationsalter bei vorzeitiger Wehentätigkeit

90 (61,22%) SS endeten frühgeburtlich u.a. bedingt durch zervixwirksame Wehen, davon 48 (53,33%) SS vor der 33+6 SSW, welche mit dem Abschluss der fetalen Surfactant-Produktion einhergeht. 78/90 (86,67%) Patientinnen erhielten ANS-Prophylaxe und Tokolyse.

Hingegen endeten 26 (17,69%) SS mit vorzeitigen, aber nicht zervixwirksamen Wehen vor der 37+0 SSW, davon 9 (34,61%) SS vor der 33+6 SSW. Von diesen erhielten 17/26 (65,38%) Patientinnen ANS-Prophylaxe und Tokolyse. Geburtsindikationen waren zum Beispiel ein vorzeitiger Blasensprung (n=9), maternale Erschöpfung (n=3) und eine Nabelschnurumschlingung (n=3).

Insgesamt zeigte sich bei 116 (78,91%) SS eine Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu 21 (14,28%) termingerechten SS. Somit endeten mehr SS frühgeburtlich, sobald im SS-Verlauf eine vorzeitige Wehentätigkeit auftrat.

3.2.3 Zervixinsuffizienz (CI)

Bei 51 (7,49%) Schwangeren kam es zur Zervixinsuffizienz, davon fehlten bei 3 SS Angaben zum Outcome. Bezüglich der 48 SS mit Outcome zeigte sich hinsichtlich der Gestationsalter folgende Verteilung:

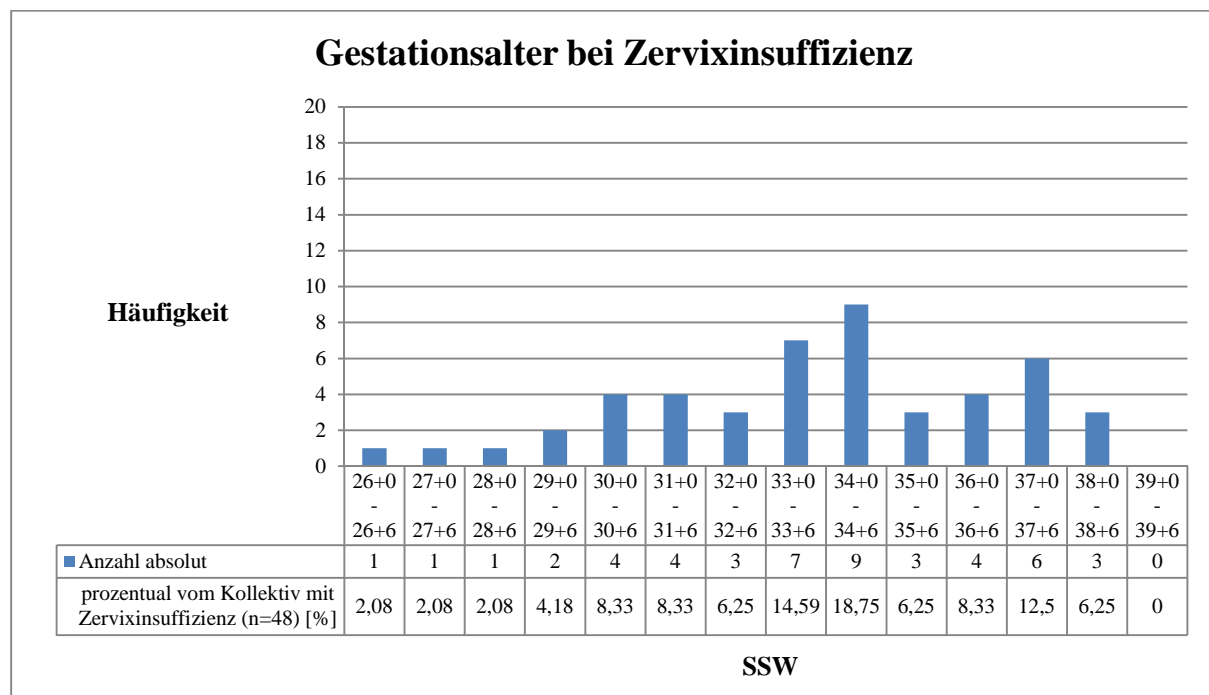


Abbildung 4: Gestationsalter bei Zervixinsuffizienz

38 (74,51%) der SS mit Zervixinsuffizienz endeten vor der 36+6 SSW, davon allein 23 (45,1%) SS vor der 33+6 SSW. Nur 9 (18,75%) SS endeten termingerecht.

Ursächlich schien bei 8 (15,69%) Patientinnen eine Infektion, davon 2 Schwangere mit Kolpitis, deren SS in der 37+3 SSW und 34+0 SSW endeten. 2 SS entwickelten ein Polyhydramnion, 7 (13,72%) Schwangere hatten einen Abort in der Vorgeschichte, 14 (27,45%) Patientinnen entwickelten vorzeitige Wehen. Anamnestisch erwies sich bei einer Schwangeren eine Konisation in der Vorgeschichte.

Bei 9 (17,65%) Patientinnen war ein Eingriff indiziert, davon 8 invasive Cerclage- und eine nichtinvasive Pessarversorgung. Somit benötigten 42 (82,23%) Schwangere keinen Eingriff. In Tabelle 5 sind die SS mit Zervixinsuffizienz in Hinblick auf Gestationsalter und Geburtsgewichte in Abhängigkeit eines Eingriffes dargestellt:

		CI und Cerclage [abs.]	CI und Pessar [abs.]	CI ohne Eingriff [abs.]
GA [SSW]	< 33+6	4	1	20
	34+0 – 36+6	3	0	12
	37+0 – 38+6	1	0	7
	> 39+0	0	0	0
Durchschnitts-GA [SSW]		34+0 (±2)	30+4	32+0 (±2)
Durchschnitts-GG [g]		2152 (±588)	1519 (±41)	2086 (±674)
Perzentile		10.-25.	25.-50.	25.-50.

Tabelle 5: Gestationsalter und fetale Geburtsgewichte bei Zervixinsuffizienz in Abhängigkeit eines Eingriffes

Nach Cerclage endeten die SS durchschnittlich in der 34+0 (±2) SSW im Vergleich zu 30+4 SSW nach Pessarversorgung. Die Feten der Cerclageversorgten SS waren leichter mit durchschnittlich 2152g ±588g (10.-25.Perzentile) als die Feten der Pessarversorgten SS mit 1519g ±41g (25.-50.Perzentile).

Das Gestationsalter bei Patientinnen ohne Eingriff war mit durchschnittlich 32+0 (±2) SSW länger als nach Pessarversorgung (30+4 SSW), aber kürzer als nach Cerclageversorgung (34+0 SSW). Die Geburtsgewichte der Kinder der SS ohne Eingriff lagen zwischen der 25. und 50. Perzentile wie bei der Pessarversorgten SS.

3.2.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE)

49 (7,19%) Schwangere entwickelten eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung. Einen Überblick der Verteilungen findet sich in der unten stehenden Abbildung 5:

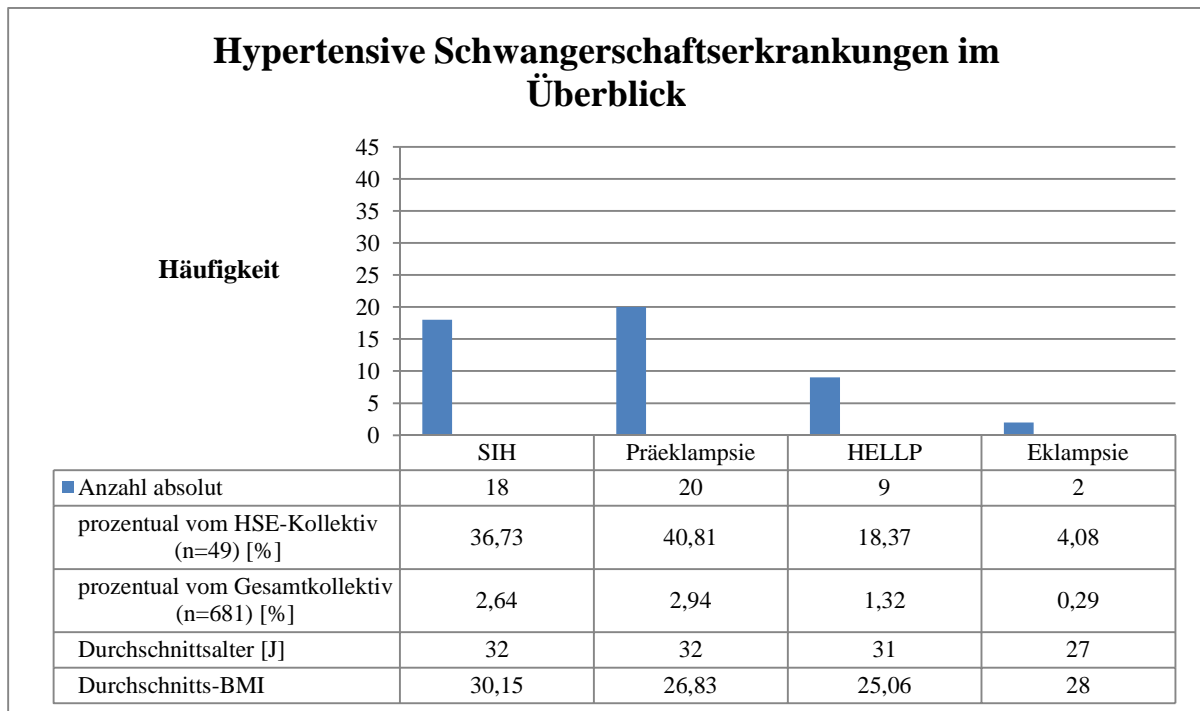


Abbildung 5: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen im Überblick

Zu fast gleichen Anteilen zeigten sich bei den Schwangeren eine Präeklampsie (20/49) bzw. eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) (18/49). Hinsichtlich der BMI-Verteilung fand sich bei 21 (42,86%) Schwangeren ein mindestens präadipöser BMI im Vergleich zu 28 (57,14%) Schwangeren mit normwertigem BMI. Eine Verteilung der anamnestischen Daten sowie der Daten zum Outcome zu den jeweiligen Erkrankungen findet sich in der Tabelle 6: Die SS waren überwiegend dichorial diamniot und spontaner Konzeption. 7/20 (35%) der SS mit Präeklampsie waren mittels ART konzipiert im Vergleich zu 4/9 (44,44%) der SS mit HELLP-Syndrom bzw. 3/18 (16,67%) der SS mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie. Insgesamt zeigten sich aus dem HSE-Kollektiv 14/49 (28,57%) SS nach ART, wovon 7 (50%) SS eine Präeklampsie, 4 (28,57%) SS ein HELLP-Syndrom und 3 (21,43%) SS eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie entwickelten.

	SIH (n=18)		Präeklampsie(n=20)		HELLP (n=9)		Eklampsie (n=2)	
	[abs.]	proz. von n=18 [%]	[abs.]	proz. von n=20 [%]	[abs.]	proz. von n=9 [%]	[abs.]	proz. von n=2 [%]
Positive FA für Hypertonus	5	27,78	5	25	0	0	1	50
Spontankonzeption	11	61,11	13	65	5	55,56	2	100
ART	3	16,67	7	35	4	44,44	0	0
DCDA	9	50	17	85	9	100	1	50
MCDA	3	16,67	3	15	0	0	1	50
Outcome bekannt	7	38,89	17	85	9	100	2	100
GA [SSW]	35+0 (±3)		35+0 (±3)		34+0 (±3)		30+0 (±2)	
GG [g]	2223 (±362)		2287 (±580)		2202 (±725)		1486 (±296)	
Perzentile	10.		10.		10.-25.(-50.)		25.-50.	

Tabelle 6: Anamnestische Daten sowie Outcome bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Von 35/49 der SS ist das Outcome bekannt. Es kam zu 26 Sectiones und 9 Spontanpartus. In der unten stehenden Abbildung 6 findet sich eine Verteilung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen als Geburtsindikation. Unabhängig von der jeweiligen hypertensiven Schwangerschaftserkrankung endeten 25 (71,43%) SS frühgeburtlich, davon 8 (32%) SS vor der 33+6 SSW. 10 (28,57%) SS endeten nach der 37+0 SSW. Die Feten der SS mit Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie waren leichter (10.Perzentile) als bei HELLP-Syndrom (10.-25.(-50.) Perzentile) bzw. Eklampsie (25.-50.Perzentile). Zusätzlich entwickelten 2 Schwangere ein postpartales HELLP-Syndrom im Wochenbett. Die SS dieser Patientinnen endeten in der 34+5 SSW und 38+3 SSW bei ähnlichen fetalen Geburtsgewichten (10.-25.Perzentile) wie bei den SS mit präpartalem HELLP-Syndrom.

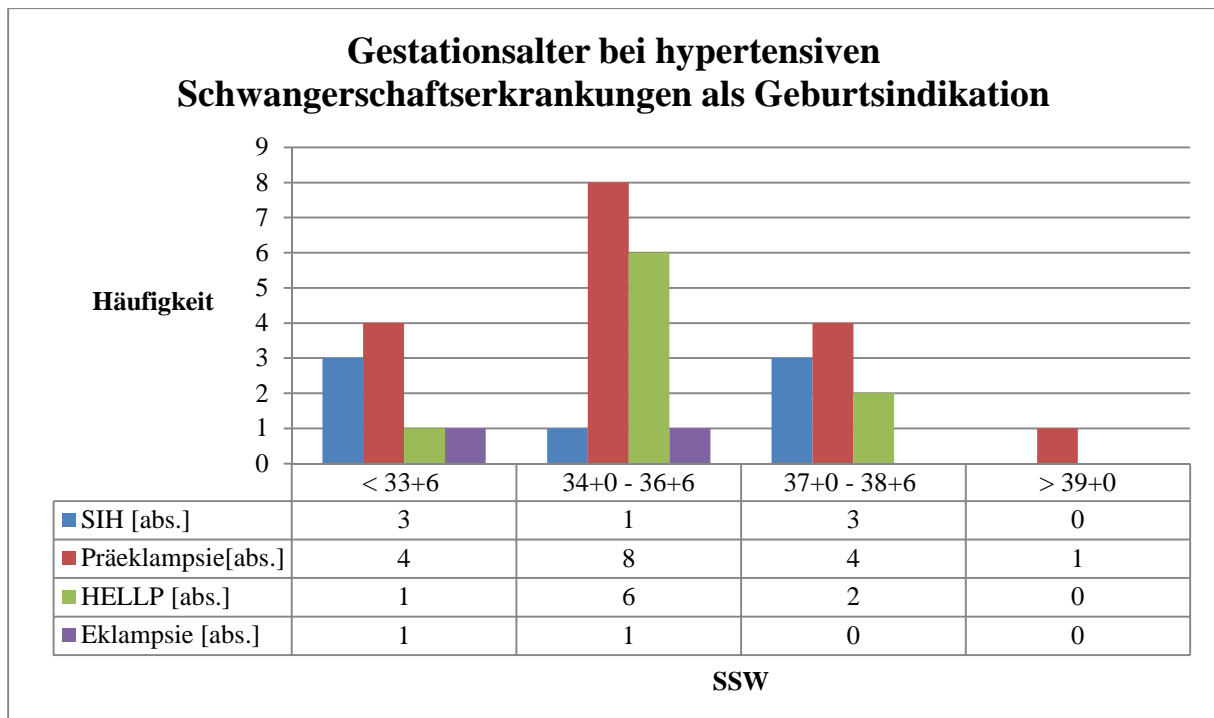


Abbildung 6: Gestationsalter bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen als Geburtsindikation

3.2.5 Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)

8/132 (6,06%) monochoriale diamniote SS entwickelten im Verlauf ein fetofetales Transfusionssyndrom. 5 SS endeten vor der 36+6 SSW, nur eine SS endete termingerecht in der 38+0 SSW nach Laserung. Insgesamt erfolgte bei 5 SS eine Laserung und bei 3 SS eine Amniotomie.

Die erstgeborenen Feten wogen durchschnittlich 2030g \pm 673g ((3.-)10.-25.Perzentile) im Vergleich zu 1629g \pm 572g (3.Perzentile) des Zweitgeborenen. Dies entspricht einer Differenz von durchschnittlich 401g (21,34%). Dominierender Geburtsmodus war die Sectio (6/8).

Es kam zum Abort von drei Feten: In der ersten SS abortierte der Donor in der 22+6 SSW nach Laserung bei Gefäßanomalie. Die zweite SS endete in der 22+3 SSW im Abort beider Feten bei akutem FFTS mit stuck-twin-Phänomen. Aufgrund der kleinen Fallzahl findet hier keine weitere Beschreibung statt.

3.2.6 Fehlbildungen

Bei 45 Feten kam es zur Entwicklung einer Fehlbildung (siehe Abbildung 7).

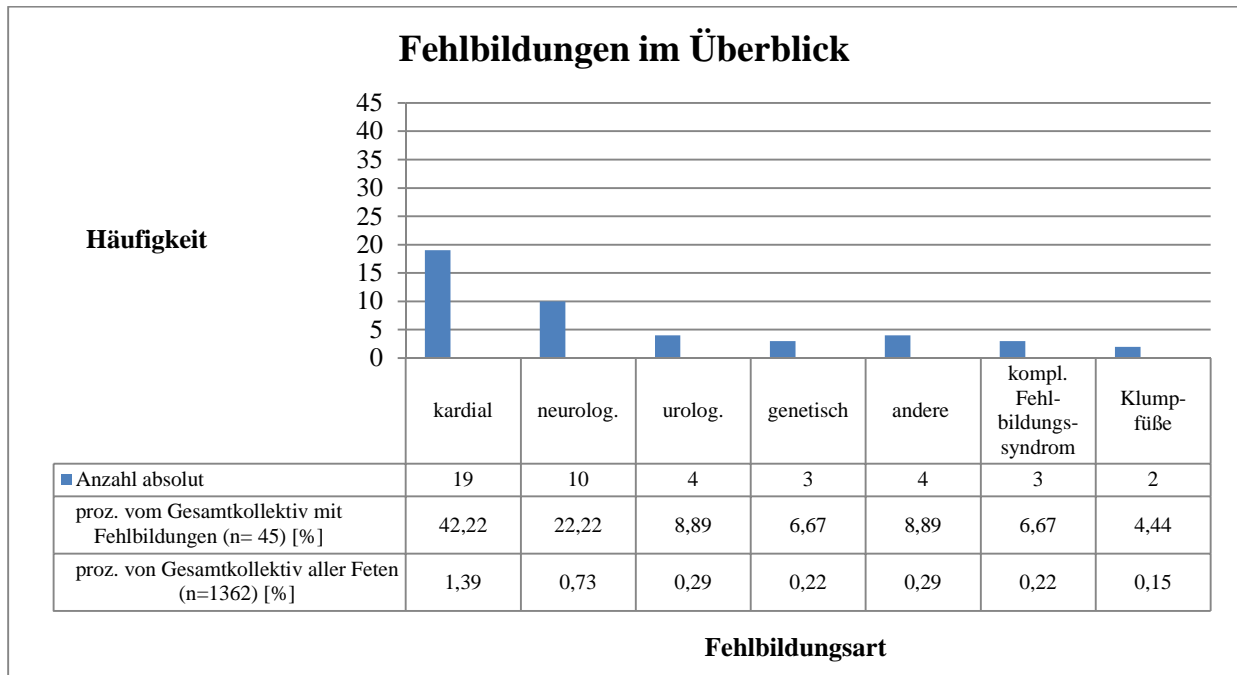


Abbildung 7: Fehlbildungen im Überblick

Auffällig war, dass mit einem Anteil von 29/45 (64,44%) vor allem kardiale und neurologische Fehlbildungen auftraten. Sowohl genetisch bedingte Fehlbildungen (zum Beispiel Omphalozele bei Trisomie 18), urologische und anderweitige Fehlbildungen traten bei einem deutlich kleineren Anteil auf. Insgesamt zeigte sich eine Fehlbildungsrate von 3,3%.

3.2.6.1 Anamnese

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Konzeptionen und Chorionizitäten aller SS mit fetalen Fehlbildungen dargestellt:

Konzeption	Chorionizität	
	Anzahl absolut	proz. vom Fehlbildungs-Kollektiv (n=45) [%]
spontan	26	57,78
IVF	6	13,33
ICSI	9	20
Insemination	1	2,22
unbekannt	3	6,67

Tabelle 7: Konzeption und Chorionizität aller SS mit fetalen Fehlbildungen

26 (57,78%) SS waren spontan konzipiert und 16 (35,55%) durch ART. 32 (71,42%) der SS waren dichorial diamniot, 9 (20%) SS waren monochorial diamniot und zwei SS monochorial monoamniot.

3.2.6.2 Kardiale Fehlbildungen

Hier sollen nur exemplarisch einige kardiale Fehlbildungen vorgestellt werden. Diese Daten wurden bereits verpubliziert [64], werden hier aber noch einmal besprochen. In Tabelle 8 findet sich eine Auflistung dieser exemplarisch genannten Fälle: Bei einer monochorialen SS zeigte sich ein hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) beider Feten nach spontaner Konzeption. Beide Feten überlebten mit einem Gestationsalter von 35+3 SSW und Geburtsgewichten von 2500g (25.-50.Perzentile) und 2444g (10.-25.Perzentile).

Eine dichoriale SS nach Eizellspende und ICSI zeigte einen Feten mit HLHS und kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien, einer atretischen Aortenklappe sowie geschlossenem Vorhofseptum. Dieser Fetus verstarb postpartal in der 38+1 SSW.

Bei einer monochorialen SS kam es zur signifikanten Wachstumsdiskrepanz eines Feten. Diese SS endete in der 36+0 SSW durch primäre Sectio bei Wachstumsdiskrepanz und Geburtsgewichten von 2675g (10.-25.Perzentile) und 1660g (<3.Perzentile). Bei dem größeren Fetus wurde eine Pulmonalatresie diagnostiziert.

Ein Fetus einer dichorialen SS hatte eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) bei auffälliger Nackentransparenz(NT)-Messung und unauffälliger Chorionzottenbiopsie (CVS) und Amniozentese (AC). Die SS endete in der 36+2 SSW. Der Fetus überlebte.

In einer dichorialen SS wurde beim ersten Fetus ein HLHS und beim zweiten ein Markerchromosom diagnostiziert. Diese SS endete in der 31+5 SSW durch Cito-Section bei vorzeitigem Blasensprung (BS), Wehentätigkeit (WT) und terminaler Bradykardie des ersten Fetus. Postpartal verstarb der erste Fetus.

Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Fehlbildung	Geburt und Geburtsgewichte	Outcome
2	spontan	MCDA	HLHS	35+3 SSW sek. Sectio bei vorzeitiger WT u. BS	überlebt
1	Eizellspende und ICSI	DCDA	HLHS mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien, atretischer Aortenklappe sowie geschlossenem Vorhofseptum	38+1 SSW prim. Sectio	verstorben
1	spontan	DCDA	HLHS Fetus I und Markerchromosom Fetus II	31+5 SSW Cito-Section bei vorzeitigem BS, WT, term. Bradykardie Fetus I	Fetus I verstorben, Fetus II überlebt
1	spontan	MCDA	Pulmonalatresie	36+0 SSW prim. Sectio bei Wachstumsdiskrepanz;	überlebt
1	spontan	DCDA	HOCM bei auffälliger NT-Messung und unauffälligem Karyotyp nach CVS und AC	36+2 SSW prim. Sectio	überlebt

Tabelle 8: Fetale Herzfehler und Outcome

3.3 Outcome

Es erfolgten 496 Geminigeburten, wovon 986/992 (99,4%) Feten überlebten. Insgesamt kam es zu 29 (4,26%) Aborten und 7 (1,03%) intrauterinen Fruchttoden.

Im Verlauf entwickelten sich 30 (6,05%) Einlingsschwangerschaften bedingt durch 18 Einzelaborte und 7 intrauterine Fruchttode. Bei 22 (73,33%) der Einlingsschwangerschaften war das Outcome bekannt: Dominierender Geburtsmodus war vor der 36+6 SSW die Sectio caesarea (11/13), nach der 37+0 SSW verschob sich die Verteilung zu Gunsten der Spontangeburt (7/9).

3.3.1 Geburtsmodi und Chorionizität

Insgesamt erfolgten 145 (29,23%) reine Spontangeburt, 334 (67,34%) reine Sectiones sowie 17 (3,43%) kombinierte Geburtsmodi. Unabhängig von der Chorionizität war die Sectio dominierender Geburtsmodus. Es zeigten sich unabhängig vom Geburtsmodus mehr Spontankonzeptionen als ART: Bei den Spontanpartus waren 43 SS spontan konzipiert im Vergleich zu 6 SS durch ART. Bei den Sectiones waren 64 SS spontan konzipiert und 36 SS durch ART.

Das Gestationsalter der monochorialen monoamnioten SS war mit 33+0 (± 2) SSW kürzer als der monochorialen diamnioten bzw. dichorialen diamnioten SS mit jeweils 35+0 (± 2) SSW.

267 der dichorialen diamnioten SS endeten durch Sectio, 111 SS durch Spontanpartus. Die Feten der dichorialen diamnioten SS wogen durchschnittlich 2400g ± 637 g (10.-25.Perzentile). Die durchschnittlichen Geburtsgewichte der monochorialen diamnioten SS betragen 2269g ± 643 g ((3.-)10.-25.Perzentile). Dominierender Geburtsmodus war die Sectio caesarea mit insgesamt 72 Sectiones verteilt auf 30 primäre Sectiones, 35 sekundäre Sectiones und 7 Cito-Sectiones bei Hauptindikationen wie vorzeitigem Blasensprung (n=22) und vorzeitiger bzw. unhemmbarer Wehentätigkeit (n=14). 24 SS endeten per Spontanpartus.

7/8 der monochorialen monoamnioten SS endeten durch primäre Sectio, nur eine SS endete durch Spontanpartus. Die Kinder dieser SS wogen durchschnittlich 1884g ± 425 g (10.-25.Perzentile).

3.3.2 Geburtsmodi und Gestationsalter

Eine Verteilung aller Geburten mit Gestationsalter in Hinblick auf die Geburtsmodi findet sich in der unten stehenden Tabelle 9:

GM	GA [SSW]							
	< 33+6		34+0 - 36+6		37+0 – 38+6		> 39+0	
	Anzahl absolut	Prozentual von allen Geburten (n=496) [%]	Anzahl absolut	Prozentual von allen Geburten (n=496) [%]	Anzahl absolut	Prozentual von allen Geburten (n=496) [%]	Anzahl absolut	Prozentual von allen Geburten (n=496) [%]
Spp	18	3,63	52	10,48	55	11,09	20	4,03
Prim. Sectio	39	7,86	68	13,71	66	13,31	6	1,21
Sek. Sectio	39	7,86	58	11,69	33	6,65	8	1,61
Cito-Sectio	10	2,02	5	1,01	2	0,4	0	0
Spp + Sectio	3	0,6	4	0,81	10	2,02	0	0
gesamt	109	21,97	187	37,7	166	33,47	34	6,85

Tabelle 9: Gestationsalter in Hinblick auf Geburtsmodi

Insgesamt 296 (59,68%) SS endeten frühgeburtlich überwiegend durch Sectio (n=219) bei einem Durchschnittsgewicht von 2044g \pm 550g (10.-25.) Perzentile). 190 (64,19%) SS endeten dabei vor der 33+6 SSW. Insgesamt überlebten 291 der 296 frühgeburtlichen Gemini. Dies entspricht einer Frühgeburten-Überlebensrate von 98,31%.

166 (33,47%) SS endeten zwischen der 37+0 und 38+6 SSW, davon 55 SS durch Spontanpartus und 101 SS durch Sectio. Die Kinder wogen durchschnittlich 2764g \pm 353g (10.-25.Perzentile). 165 (99,4%) Feten überlebten.

200 (40,32%) SS endeten termingerecht, davon 34 (6,85%) SS nach der 39+0 SSW mit durchschnittlichen Geburtsgewichten von 3055g \pm 370g (10.-25. (-50.) Perzentile). Alle Feten überlebten. Die Geburtsmodi verteilten sich auf 75 Spontanpartus und 115 Sectiones.

Insgesamt verstarben 6 Feten. Dies entspricht einer neonatalen Mortalitätsrate von 6/987 (0,61%). 5 (0,51%) Feten verstarben dabei vor der 33+6 SSW, nur ein Fetus verstarb postpartal termingerecht in der 38+1 SSW: Die erste SS zeigte ein Prune-Belly-Syndrom (IVF-konzipiert) eines Feten und endete in der 30+5 SSW. Bei der zweiten SS (ICSI-konzipiert) wurde beim ersten Fetus ein hypoplastisches Linksherzsyndrom mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien, einer atretischen Aortenklappe sowie einem geschlossenem Vorhofseptum diagnostiziert. Diese SS endete in der 38+1 SSW. Drei Feten verstarben durch Darmperforation (n=1) in der 23+3 SSW, Nabelschnurknoten (n=1) in der 24+3 SSW und Nabelschnurumschlingungen (n=1) in der 24+2 SSW.

3.3.3 Geburtsmodi und Indikationen

Die Verteilung aller Geburtsmodi findet sich in der unten stehenden Tabelle 10:

Geburtsmodus	Zwilling I		Zwilling II	
	Anzahl absolut	Prozentual von Geburten (n=496) [%]	Anzahl absolut	Prozentual von Geburten (n=496) [%]
Spontanpartus	162	32,66	145	29,23
Primäre Sectio	179	36,09	179	36,09
Sekundäre Sectio	138	27,82	144	29,03
Cito-Sectio	17	3,43	28	5,65
gesamt	496	100	496	100

Tabelle 10: Verteilung der Geburtsmodi

Eingeschlossen in der Tabelle 10 sind 17 Geburten, bei denen ein Wechsel des Geburtsmodus erfolgte, da im Verlauf des Spontanpartus Komplikationen auftraten, die eine Sectio indizierten. Hauptindikationen dafür waren ein pathologisches CTG (n=11) des zweiten Feten, Quer- bzw. Beckenendlage (n=5), Armvorfälle, drohende Asphyxie sowie Geburtsstillstände (je n=2). Diese 17 Geburten beinhalten 11 Geburten, bei denen der erste Zwilling durch Spontanpartus und der zweite durch Cito-Sectio kamen, wie auch 6 Geburten mit zuerst erfolgtem Spontanpartus und anschließender sekundärer Sectio.

Gleichzeitig zeigt sich in Tabelle 10 aber bei 145 (29,23%) SS, dass ein Spontanpartus beider Feten möglich war im Vergleich zu 334 (67,33%) SS durch Sectio. Davon waren fast genauso viele Sectiones geplant wie ungeplant (179 vs. 155).

Eine Verteilung der Geburtsmodi mit den jeweiligen Indikationen findet sich in der unten stehenden Tabelle 11:

Geburtsmodus	Spontanpartus	Primäre Sectio	Sekundäre Sectio	Cito-Sectio	gesamt [abs.]
Geburtsindikation					
Vorzeitiger BS [abs.]	39	13	63	7	122
Vorzeitige WT [abs.]	19	23	52	5	99
Prim. / sek. Wehenschwäche [abs.]	18	4	9	2	33
Maternale Erschöpfung [abs.]	8	9	7	0	24
HSE [abs.]	7	20	6	2	35
V.a.Amioninfektionssyndrom [abs.]	0	5	9	2	16
Vorzeitige Plazentalösung [abs.]	0	0	1	1	2
Geburtsstillstand [abs.]	1	0	39	2	42
Pathologisches CTG [abs.]	1	15	18	10	44
Pathologischer Doppler [abs.]	0	22	2	2	26
Wachstumdiskrepanz [abs.]	0	22	0	0	22
Kindslage (Beckenend- /Querlage) [abs.]	0	15	10	2	27
Wunsch der Patientin [abs.]	0	4	2	0	6
FFTS [abs.]	0	4	0	0	4
Fetale Fehlbildung [abs.]	0	4	0	0	4
Nabelschnurumschlingung [abs.]	0	1	0	1	2
Fruchtblasenprolaps [abs.]	0	0	3	0	3
Nabelschnurvorfall [abs.]	0	0	0	3	3
Arm- / Fußvorfall [abs.]	0	0	1	2	3
V.a. Plazentainsuffizienz [abs.]	0	5	3	1	9

Tabelle 11: Verteilung der Geburtsindikationen in Hinblick auf Geburtsmodi

Der vorzeitige Blasensprung stellte den Großteil der Geburtsindikationen dar unabhängig vom Geburtsmodus. Einen ähnlich hohen Anteil zeigte die vorzeitige Wehentätigkeit. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zeigten als dominierenden Geburtsmodus die primäre Sectio. Bei einem Geburtsstillstand erfolgte überwiegend eine sekundäre Sectio. Bei pathologischem Doppler-Wert bzw. Wachstumdiskrepanz erfolgte überwiegend eine primäre Sectio.

3.3.4 Geburtsmodi im Vergleich

In den folgenden Tabellen 12-16 sind die jeweiligen Geburtsmodi in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter dargestellt.

Konzeption	Spontan		IVF		ICSI		Insemination		unbekannt		gesamt	
	Abs.	n=104 [%]	Abs.	n=12 [%]	Abs.	n=11 [%]	Abs.	n=3 [%]	Abs.	n=15 [%]	Abs.	n=14 5 [%]
GA [SSW]												
≤ 33+6	9	8,65	3	25	3	27,27	1	33,33	2	13,33	18	12,41
34+0 - 36+6	34	32,69	5	41,67	5	45,46	1	33,33	7	46,67	52	35,86
37+0 – 38+6	43	41,35	3	25	2	18,18	1	33,33	6	40	55	37,94
≥ 39+0	18	17,31	1	8,33	1	9,09	0	0	0	0	20	13,79
gesamt	104	100	12	100	11	100	3	100	15	100	145	100

Tabelle 12: Spontanpartus in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter

Es zeigten sich bei den Spontanpartus zu ähnlichen Anteilen Frühgeburten (n=70) wie auch termingerechte SS (n=75), wobei 107/145 (73,79%) der SS zwischen der 34+0 und 38+6 SSW endeten. Insgesamt waren 104 SS spontaner Konzeption im Vergleich zu 26 ART-konzipierte SS. Die Hauptindikationen der Spontanpartus waren ein vorzeitiger Blasensprung (n=44), vorzeitige Wehentätigkeit (n=24), Wehenschwäche (n=19) und maternale Erschöpfung (n=10).

In Tabelle 13 sind Geburten mit kombinierten Geburtsmodi dargestellt: 10 (58,82%) SS dieser Gruppe endeten nach der 37+0 SSW im Vergleich zu 7 (41,18%) Frühgeburten.

Konzeption	Spontan		IVF		ICSI		Insemination		unbekannt		gesamt	
	Abs.	n=9 [%]	Abs.	n=2 [%]	Abs.	n=2 [%]	Abs.	n=1 [%]	Abs.	n=3 [%]	Abs.	n=17 [%]
GA [SSW]												
≤ 33+6	2	22,22	0	0	0	0	0	0	1	33,33	3	17,65
34+0 - 36+6	1	11,11	1	50	0	0	1	100	1	33,33	4	23,53
37+0 – 38+6	6	66,67	1	50	2	100	0	0	1	33,33	10	58,82
≥ 39+0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	9	100	2	100	2	100	1	100	3	100	17	100

Tabelle 13: Spontanpartus und Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter

Vergleicht man die Gruppe der Spontanpartus mit denen der Sectiones (siehe Tabelle 14-16) dominiert bei beiden die Spontankonzeption. Allerdings endeten die SS durch Sectio überwiegend frühgeburtlich: Bei primärer Sectio zeigte sich ein Frühgeburtenanteil von 107/179 (59,78%) im Vergleich zu 97/138 (70,28%) bei sekundärer Sectio und 15/17 (88,24%) bei Cito-Sectio. Bei den Sectiones endeten lediglich 14/345 (4,06%) SS nach der 39+0 SSW.

Konzeption	Spontan		IVF		ICSI		Insemination		unbekannt		Gesamt	
	Abs.	n=116 [%]	Abs.	n=29 [%]	Abs.	n=23 [%]	Abs.	n=3 [%]	Abs.	n=8 [%]	Abs.	n=179 [%]
GA [SSW]												
≤ 33+6	28	24,14	4	13,79	3	13,04	1	33,33	3	37,5	39	21,79
34+0 - 36+6	45	38,79	10	34,48	7	30,43	2	66,67	4	50	68	37,99
37+0 – 38+6	41	35,35	13	44,83	11	47,83	0	0	1	12,5	66	36,87
≥ 39+0	2	1,72	2	6,9	2	8,7	0	0	0	0	6	3,35
gesamt	116	100	29	100	23	100	3	100	8	100	179	100

Tabelle 14: Primäre Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter

Bei den Sectiones lagen die Hauptindikationen beim vorzeitigen Blasensprung (n=84), vorzeitiger Wehentätigkeit (n=83), Geburtsstillstand bzw. ein pathologisches CTG (n=43) und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (n=28). Während bei primärer Sectio der Großteil der SS Gestationsalter von 34+0 bis 38+6 SSW zeigte (134/179), lässt sich eine solche Aufteilung bei sekundärer Sectio und Cito-Sectio nicht mehr darstellen: Durch sekundäre Sectio (siehe Tabelle 15) endeten die SS überwiegend zwischen der 34+0 und 36+6 SSW. Die Cito-Sectiones (siehe Tabelle 16) erfolgten überwiegend vor der vollendeten 33+6 SSW (10/17).

Konzeption	Spontan		IVF		ICSI		Insemination		unbekannt		Gesamt	
	Abs.	n=84 [%]	Abs.	n=29 [%]	Abs.	n=16 [%]	Abs.	n=2 [%]	Abs.	n=11 [%]	Abs.	n=138 [%]
GA [SSW]												
≤ 33+6	21	25	10	34,48	4	25	1	50	3	42,86	39	28,26
34+0 - 36+6	38	45,24	9	31,03	6	37,5	1	50	4	57,14	58	42,03
37+0 – 38+6	21	25	8	27,59	4	25	0	0	0	0	33	23,91
≥ 39+0	4	4,76	2	6,9	2	12,5	0	0	0	0	8	5,8
gesamt	84	100	29	100	16	100	3	100	7	100	138	100

Tabelle 15: Sekundäre Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter

Konzeption	Spontan		IVF		ICSI		Insemination		unbekannt		Gesamt	
	Abs.	n=13 [%]	Abs.	n=2 [%]	Abs.	n=1 [%]	Abs.	n=0 [%]	Abs.	n=1 [%]	Abs.	n=17 [%]
GA [SSW]												
≤ 33+6	7	53,85	1	50	1	100	0	0	1	100	10	58,82
34+0 - 36+6	4	30,77	1	50	0	0	0	0	0	0	5	29,42
37+0 – 38+6	2	15,38	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11,76
≥ 39+0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gesamt	13	100	2	100	1	100	0	0	1	100	17	100

Tabelle 16: Cito-Sectio in Hinblick auf Konzeptionsart und Gestationsalter

3.4 Besondere Fälle

Besonderheit	Anzahl absolut	Prozentual vom Gesamtkollektiv (n=681) [%]	GA [SSW]	Outcome der Schwangeren und Feten
Uterusatonie	4	0,59	37+5 31+3 38+5 36+4	lebend
Uterusruptur	1	0,15	38+3	lebend
Postpartale kardiale Dekompensation	1	0,15	35+5	lebend
GDM und Eklampsie	2	0,29	29+1 32+3	lebend
gesamt	9	1,32		

Tabelle 17: Besondere Fälle in der Übersicht

Es zeigten sich 4 Fälle mit Uterusatonie, eine Uterusruptur bei Zustand nach Sectio, eine postpartale kardiale Dekompensation einer Schwangeren bei peripartaler Entwicklung einer Kardiomyopathie sowie 2 Fälle, bei denen die Schwangeren zusätzlich zu einem Gestationsdiabetes eine Eklampsie entwickelten. In 3.4.1 wird noch ein besonderer Fall erwähnt, der bereits publiziert wurde [65].

3.4.1 Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) bei monochorialen Gemini ohne Nachweis eines fetofetalen Transfusionssyndroms

Bei Blasensprung und Verdacht auf fetofetalem Transfusionssyndrom erfolgte bei monochorialer diamnioter Geminigravidität die Vorstellung einer 36-jährigen Drittgravida, Zweitpara in der 26+0 SSW in die Perinatalmedizin der Universitätsklinik. Vorherige SS waren unauffällig bei negativer Familienanamnese für Chromosomenaberrationen oder Herzfehler. Sonographisch war Fetus II leicht wachstumsretardiert bei normaler Echokardiographie und Doppler-Untersuchung und Blasenfüllung. Fetus I zeigte sonographisch eine Herzinsuffizienz bei kardialer Hypertrophie, pathologischem Doppler und funktioneller Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz. Es wurde eine antibiotische Therapie begonnen und die SS engmaschig kontrolliert mittels Ultraschall. Innerhalb von drei Tagen normalisierten sich die Doppler-Werte von Fetus I. Eine Pulmonalstenose war nicht mehr darstellbar bei verbliebener leichter Trikuspidalinsuffizienz. Fetus II zeigte weiterhin

normale Doppler-Werte und keine weitere Progredienz der Wachstumsretardierung. In der 29+3 SSW kam es zur Sectio mit Geburtsgewichten von 1450g (25.-50.Perzentile) und 1270g (25.-50.Perzentile) bei unhemmbarer Wehentätigkeit. Die Nabelschnur von Fetus II zeigte eine Insertio velamentosa. Die postpartale Echokardiographie von Fetus I zeigte eine unauffällige Pulmonalklappen-Anatomie. Der rechte Ventrikel war stark hypokontraktil bei ausgeprägter Trikuspidalinsuffizienz. Der linke Ventrikel war hypovolämisch. 12 Stunden postpartal verstarb Fetus I auf Grund von Herzkreislaufversagen. Die Ursache für diesen pathologischen SS-Verlauf bleibt unklar.

4. Diskussion

Laut statistischem Bundesamt wurden 2013 in Deutschland 12.355 SS mit Mehrlingsgeburten registriert, davon 12.119 Geminigeburten [66]. Bei insgesamt 682.069 Geburten entspricht das einem Mehrlingsanteil von 1,81% bzw. einem Geminianteil von 1,78% [66, 67]. Die Anteile sind in den letzten Jahren gestiegen, unter anderem bedingt durch die Reproduktionsmedizin [4]: 2010 lag der Mehrlingsanteil bei 1,74% bzw. der Geminianteil bei 1,71% [66, 67]. Somit ist eine Zunahme von Mehrlings- und damit auch von Risikoschwangerschaften festzustellen. Zusätzlich können Komplikationen auftreten wie eine Frühgeburt, Präeklampsie, das erhöhte Risiko einer Sectio caesarea, Wachstumsrestriktion sowie das fetofetale Transfusionssyndrom [1]. Im Weiteren werden folgende Krankheitsbilder diskutiert: Gestationsdiabetes, Zervixinsuffizienz, hypertensive Schwangerschafts-erkrankungen, fetofetales Transfusionssyndrom, Aborte, intrauterine Fruchttode sowie Fehlbildungen.

4.1 Gestationsdiabetes (GDM)

Prinzipiell wird für Schwangere von Seiten der Deutschen Diabetes Gesellschaft als Screeningverfahren der 3-Stunden-orale-Glucose-Toleranztest (oGTT) empfohlen. Yogeve et al. 2014 verglichen dahingehend die Unterschiede zwischen Einlings- und Zwillingschwangerschaften mit 50g-Glucose-Screening-Test (GCT) bzw. 3-Stunden-oGTT und fanden heraus, dass bei Zwillingschwangerschaften der GCT mit einer höheren falsch positiven Rate sowie mit einem niedrigeren positiv prädiktiven Wert assoziiert war [68]. Die Bestimmung gewisser Blutparameter (hochsensitives C-reaktives Protein (CRP) und Nüchtern-Blutzucker) im ersten Trimenon wurden bereits mit einer Korrelation für eine spätere GDM-Entwicklung beschrieben [69]. Hier stellt sich die Frage, inwiefern sich dies für Geminischwangerschaften anwenden lässt. Dahingehend wären weitere Studien sinnvoll zur rechtzeitigen Früherkennung eines GDM.

Ein adipöser BMI wie auch ein erhöhtes Alter der Mutter stellen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines GDM dar [11, 17]. Dies zeigte sich auch in diversen Studien [18, 70]. Auch wenn sich in unseren Beobachtungen zu gleichen Anteilen ein normwertiger BMI wie auch ein mindestens präadipöser BMI zeigte, so erwies sich hingegen eine höhere GDM-Rate bei den normgewichtigen Patientinnen im Vergleich zu adipösen Patientinnen (47,06% vs. 29,41%). Da die normgewichtigen Patientinnen mit GDM im Vergleich zu denen ohne GDM

durchschnittlich älter waren (32 Jahre vs. 31 Jahre) bei gleichzeitig geringerer Quote an positiven Familienanamnesen, ließe sich überlegen, ob vielleicht ein weiterer Faktor entscheidend für die Entwicklung eines GDM wäre wie beispielsweise die Anzahl der Graviditäten oder die Konzeptionsart. Auffällig war, dass in unserem Kollektiv über 50% der Schwangeren mit GDM Plurigravidae waren im Vergleich zu knapp 30% Primigravidae. Rajput et al. 2014 erwiesen in ihren Untersuchungen, dass das Risiko einen GDM zu entwickeln unter anderem mit über drei Graviditäten signifikant steigt [71]. Ebenso wurde ein erhöhtes Auftreten von GDM bei Multiparität beschrieben [72]. Dies könnte mit der wiederholten Exposition der wechselnden Hormon- und Stoffwechsellage der Schwangeren einhergehen, wobei sicherlich von einer multifaktoriellen Genese auszugehen ist.

Insgesamt bestätigte sich in unseren Beobachtungen ein kürzeres Gestationsalter in den SS adipöser Patientinnen (35+0 SSW) als in den SS normgewichtiger Patientinnen (36+0 SSW), wobei die Feten der adipösen Schwangeren (25.-50.Perzentile) schwerer waren als die Feten der normgewichtigen Schwangeren (3.-10.Perzentile). Von den besagten SS mit GDM zeigte sich allerdings kein Fall mit Makrosomie und/oder größeren Gewichtsdiskrepanzen im Vergleich zu SS ohne GDM. Dies passt zu den Ergebnissen von Guillen et al. 2014 [73].

In Hinblick auf die Konzeption zeigte sich nach Studien von Wang et al. 2013 bei Patientinnen mit Gemini und GDM keine signifikante Differenz in der Likelihood-Ratio zwischen spontaner Konzeption und ART [74]. In unserer Studie lag der GDM-Anteil nach Spontankonzeption bei 55,88% im Vergleich zu 38,23% nach ART, sodass wir diese Ergebnisse nicht verifizieren können. Interessanterweise fand sich in ihrer Studie hingegen eine höhere Odds-Ratio bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften und ART im Vergleich zu Patientinnen ohne ART [74].

In unseren Beobachtungen fiel auf, dass die Kinder der diätetisch eingestellten Patientinnen bei GDM durchschnittlich leichter waren (10.Perzentile) als die Kinder der insulineingestellten Patientinnen (10.-25.Perzentile) entsprechend den Ergebnissen von Sajani et al. 2014 [72]. Die SS der diätetisch eingestellten Schwangeren zeigten allerdings ein durchschnittlich längeres Gestationsalter von 37+0 SSW als die SS der insulineingestellten Patientinnen mit 34+0 SSW. Dies ließe schließen, dass eine Insulineinstellung ein besseres Outcome der Kinder in Hinblick auf Gestationsalter und Geburtsgewichte impliziert. Eine rein diätetische Einstellung zeigte bei uns kein Benefit hinsichtlich der Geburtsgewichte für die Kinder. Dies mag an einer erschweren Blutzucker-Einstellung liegen, zumal eine

Schwangere im SS-Verlauf durch die Hormonumstellungen einen unterschiedlichen Insulinbedarf abzudecken hat. Die nicht adäquate Einstellung führt zu tendenziell durchschnittlich höheren Blutzuckerwerten, die zu Mikroangiopathien und so auch zu Plazentainsuffizienzen führen. Damit einhergehend kommt es zu einer früheren Entbindung wie auch zu leichteren Geburtsgewichten der Kinder. Wider den Ergebnissen von Guillen et al. 2014 [73] wurde der Effekt der Behandlung eines GDM, selbst einer milden Form, auch in anderweitigen Studien als positiv beschrieben [14]. Hierzu wären weitere Studien in Hinblick auf den rechtzeitigen Therapiebeginn sowie auf Grenz- und Richtwerte von zum Beispiel Blutwerten sinnvoll. Um negative Folgen für Mütter und Kinder zu verhindern, wäre es ratsam, dieses Patientinnenklientel besonderer Vorsorge und sonographischer Kontrollen der Feten zu unterziehen, um mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Des Weiteren wurde Kindern, deren Mütter einen GDM entwickelten, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie und psychomotorischen Einschränkungen zugeschrieben [14]. Hierzu können wir keine Aussage treffen im Rahmen der retrospektiven Studie.

Cruz et al. 2014 beobachteten allerdings einen protektiven Effekt des GDM bei Gemini: Sie beschrieben eine 50% verminderte Rate an neonatalem Versterben, eine reduzierte Anzahl an niedrigen 5-Minuten-Apgar-Werten sowie weniger Small-for-Gestational-Age-(SGA)-Vorkommen [75]. In unseren Daten zeigte sich hingegen eine höhere Rate an SGA bei den SS mit GDM. Sie lag bei 3/68 (4,4%) im Vergleich zu 23/1294 (1,78%) bei SS ohne GDM. Bei den SS mit GDM verstarb kein Kind postpartal, wohingegen sich bei den SS ohne GDM eine neonatale Mortalitätsrate von 6/987 (0,61%) zeigte. Ursächlich dafür waren Herzfehler, ein Prune-Belly-Syndrom und Komplikationen auf Grund von extremer Frühgeburtlichkeit (24+4SSW) wie zum Beispiel eine Darmperforation. In unsere Studie war die Rate an 5-Minuten-Apgarwerten von 8-10 Punkten bei den SS mit GDM mit 58/60 (96,67%) etwas höher als bei SS ohne GDM (884/943 (93,74%)). Wir können also den von Cruz et al. 2014 beschriebenen protektiven Effekt eines GDM zumindest in Hinblick auf eine verminderte Rate an neonatalem Versterben und niedrigeren 5-Minuten-Apgar-Werten verifizieren.

4.2 Zervixinsuffizienz (CI)

In unserer Studie stellte sich heraus, dass die Cerclageversorgten SS durchschnittlich 2 Wochen länger dauerten als die SS mit unversorgter CI. Cerclageversorgung bei klinischer CI beinhalten ein ähnliches Outcome wie auch ein ähnlich hohes Risiko einer Frühgeburt von Gemini- bzw. Einlingsschwangerschaften [30]. Poggi et al. 2012 beobachteten in ihrer Studie Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften und Cerclageversorgter CI in Hinblick auf BMI und Gestationsalter [76]. Es zeigte sich ein gegensätzlicher Zusammenhang zwischen BMI und Gestationsalter, sodass die Schlussfolgerung war, dass ein erhöhter BMI ein kürzeres Gestationsalter mit sich bringt [76]. Dies ließ sich in unseren Beobachtungen verifizieren: Bei den Patientinnen mit Cerclage und präadipösem bzw. adipösem BMI betrug das durchschnittliche Gestationsalter 31+0 (± 1) SSW im Vergleich zu denen mit normwertigem BMI und einem durchschnittlichen Gestationsalter von 35+0 (± 2) SSW. Somit zeigt die Cerclageversorgung einen positiven Einfluss auf das Outcome der Kinder bei Patientinnen mit normwertigem BMI. Eine prophylaktische Cerclageversorgung ist nicht sinnvoll, denn sie stellt einen invasiven Eingriff dar, der auch mit Risiken verbunden ist. Zumindest bei Patientinnen ohne CI in der Vorgeschichte und Geminischwangerschaft zeigte sich in der aktuellen Literatur nach prophylaktischer Cerclageversorgung kein geringeres Risiko für Frühgeburtslichkeiten [77]. In unserer Studie erfolgte keine prophylaktische Cerclageanlage, sodass wir dazu keine Aussage treffen können.

Eine weniger invasive Methode stellt das Pessar dar: Der Pessareinsatz bei CI zeigt in der Literatur einen positiven Effekt in Hinblick auf eine Gestationsalterverlängerung bei geringerem invasiven Risiko im Vergleich zur Cerclage [31]. In unseren Beobachtungen zeigte die Pessarversorgte SS ein zwei Wochen kürzeres Gestationsalter als die unversorgten SS (30+4 SSW vs. 32+0 SSW). Allerdings gab es in unseren Beobachtungen nur eine Pessarversorgte Schwangerschaft mit CI (1,96%). Dies stellt somit keine signifikante Kontrollgruppe dar für den Therapievergleich einer CI. Somit können wir diese Ergebnisse weder verifizieren noch verwerfen. Weitere Studien zum Vergleich der Therapiemöglichkeiten in Hinblick auf das Risiko-Benefit-Profil wären sinnvoll. Alfirevic et al. 2013 [78] führten dahingehend schon Beobachtungen durch, allerdings bei Einlingsschwangerschaften. Sie verglichen das Outcome bei Patientinnen mit vorherigen Frühgeburten und aktuell sonographisch verkürzter Zervix in Hinblick auf Cerclage-, Pessar- und vaginaler Progesterontherapie [78]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in

der Anzahl der Frühgeburten vor der 36+6 SSW [78]. Lediglich im Vergleich zwischen Pessarversorgung und vaginaler Progesterongabe stellte sich heraus, dass eine signifikant höhere Inzidenz an Frühgeburten vor der 33+6 SSW bei den Progesteronbehandelten Patientinnen vorlag [78]. In unserem Kollektiv erfolgte keine Progesterontherapie, sodass hierzu keine Ergebnisse vorliegen.

Als mögliche Risikofaktoren für eine CI zeigten sich bei uns zu 15,69% Infektionen, 3,92% Polyhydramnien, 27,45% vorzeitige Wehentätigkeit und 13,72% Aborte in der Vorgeschichte. Bezüglich der Infektionen war allerdings keine weitere Klassifizierung möglich auf Grund der mit einer retrospektiven Studie einhergehenden Datenlage. Dementsprechend können wir hierzu keine Aussage treffen.

4.3 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE)

Zur Entwicklung einer HSE gibt es verschiedene Risikofaktoren wie beispielsweise eine Geminigravidität, das Alter der Mutter, ein erhöhter maternaler BMI, eine positive Familienanamnese für einen arteriellen Hypertonus oder ein vorbestehender Diabetes mellitus [8, 10]. In unserer Auswertung zeigte sich eine HSE-Rate von 7,19%, davon alleine 2,94% mit Präeklampsie. Die entspricht ungefähr den beschriebenen Inzidenzen in der aktuellen Literatur [33, 79].

In aktuellen Studien wurde einem erhöhten präkonzeptionellem BMI ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie zugesprochen [11, 38, 70]. Diese Aussage konnten wir nicht verifizieren: Wir beobachteten eher, dass bei Patientinnen mit präkonzeptionell normwertigem BMI mit einem Anteil von 55% häufiger eine Präeklampsie auftrat als mit präadipösem (25%) bzw. adipösem (20%) BMI.

Als weitere Risikofaktoren einer Präeklampsie könnte auch die Art der Chorionizität in Betracht gezogen werden: In unseren Beobachtungen zeigte sich nämlich mit 80% bei dichorialen Gemini eine höhere Rate an Präeklampsie-Fällen gegenüber 20% bei monochorialen Gemini. Diverse Studien beschrieben ebenfalls solche Beobachtungen [3, 80]. Allerdings sind genaue Pathomechanismen für die Entwicklung einer Präeklampsie noch unbekannt. Derzeit wird eine immunologische Inkompatibilität zwischen Mutter und Fetus vermutet, die zu Endothelschäden und damit zu einem Ungleichgewicht zwischen den Prostaglandinen Thromboxan und Prostazyklin führt [36]. Thromboxan ist ein

vasokonstriktives und Thrombozytenaggregationsförderndes Prostaglandin. Prostazyklin stellt seinen Gegenspieler dar.

Nach ART resultieren meist dichoriale diamniote SS. Hier stellt sich natürlich die Frage, ob die Art der Konzeption ein erhöhtes Risiko für eine HSE darstellt. In unserer Studie entwickelten von den 14 Patientinnen mit ART aus dem HSE-Kollektiv 50% eine Präeklampsie und 28,57% ein HELLP-Syndrom. 2013 ist in den USA eine deutliche höhere Rate an Präeklampsie bei IVF-Geminischwangerschaften beschrieben worden als bei IVF-Einlingsschwangerschaften [7]. Sazonova et al. 2013 beschrieben eine signifikant höhere Rate an Präeklampsie-Fällen bei Gemini-SS nach IVF [7]. Allerdings verglichen sie das Outcome zwischen Schwangeren mit 2 IVF-Behandlungen und zwei Einlings-SS und Schwangeren mit nur einer IVF-Behandlung und einer Gemini-SS [7]. Es stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang mit der Anzahl der Feten einer jeweiligen SS gibt.

Diverse Studien beschrieben eine Fremd-Eizellspende als Risikofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie [81, 82]. Von unseren drei Fällen mit Eizellspende entwickelte nur eine Patientin nach ART eine Präeklampsie (33%). Bei dieser kleinen Fallzahl können wir diese Ergebnisse weder verifizieren noch verwerfen. Weitere Forschungen besonders in Hinblick auf die Konzeptionsart von Geminigraviditäten wären sinnvoll zur weiteren Risikominimierung und besserem Therapiemanagement.

Allerdings können auch Krankheitsbilder, die während der SS entstehen, ein erhöhtes Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder Präeklampsie darstellen: Bekannt ist, dass zum Beispiel ein Gestationsdiabetes das Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder Präeklampsie steigert [73]. Deswegen sind regelmäßige Kontrollen der Vitalparameter, Urinwerte, Kontrollen der Dopplerwerte wie auch der fetalen Biometrie zum rechtzeitigen Erkennen eines Krankheitsgeschehens und rechtzeitigen Intervenieren von Nöten. Weitere Studien wären sinnvoll in Hinblick auf Frühwarnzeichen beispielsweise in Veränderungen bestimmter Laborparameter oder mittels sonographischer Biometrie- und Dopplerwerte. Svirsky et al. 2014 untersuchten wie geeignet der mittlere arterielle Druck (MAD) der Mutter und der Pulsatility Index (PI) der uterinen Gefäße im Doppler im Ersttrimesterscreening als Marker für Präeklampsie sind [83]. Sie fanden heraus, dass bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie der Doppler-PI bei monochorialen SS signifikant höher war als bei dichorialen SS ($p < 0,01$) [83]. Unabhängig von der Chorionizität zeigte sich bei SS mit Präeklampsie ein signifikant höherer MAD ($p < 0,02$) mit einem niedrigeren

Doppler-PI ($p < 0,01$) als bei SS ohne Präeklampsie [83]. Als optimaler Zeitpunkt zur Früherkennung einer Präeklampsie sind nach Gallo et al. 2014 MAD-Messungen in der 10+6 bis 12+6 SSW wie auch in der 19+6 bis 23+6 SSW [84]. Tayyar et al. 2014 beschrieben allerdings bei MAD- und Doppler-PI-Messungen der uterinen Gefäße zwischen der 29+6 und 32+6 SSW eine 90% Detektionsrate von SS, die im weiteren Verlauf eine Präeklampsie entwickelten [85]. Khalil et al. 2014 beobachteten in ihrer Studie bei Schwangeren ohne Präeklampsie einen mit dem Gestationsalter steigenden uterinen Doppler-PI, wohingegen der MAD zwischen der 11+6 und 23+6 SSW zuerst absank und dann wieder anstieg [86]. Patientinnen mit Präeklampsie zeigten im Vergleich einen höheren uterinen Doppler-PI und MAD, wobei der Doppler-PI erst ab der 32+6 SSW und der MAD bereits ab der 11+6 SSW signifikant anstieg [86]. Entsprechend dieser Studienlage wäre es sinnvoll im Rahmen des Ersttrimesterscreenings Grenzwerte und Zeiträume festzulegen zur Früherkennung einer Präeklampsie. Bezüglich der MAD-Werte und uterinen Doppler-PI bei Präeklampsie war in unserer Studie keine weitere Klassifizierung möglich auf Grund der mit einer retrospektiven Studie einhergehenden Datenlage. Dementsprechend können wir hierzu keine Aussage treffen.

Henry et al. 2013 verglichen zwischen Einlingen und Gemini die Inzidenz sowie das Frühgeburtenaufkommen bei einer schweren Präeklampsie und zeigten eine höhere Inzidenz für Präeklampsie bei Geminigraviditäten mit 2,4% als bei Einlingsschwangerschaften mit 0,4% [87]. Die Geminigraviditäten endeten häufiger frühgeburtlich [87]. Der Ausprägungsgrad der Präeklampsie war unabhängig vom Gestationsalter in beiden Gruppen ähnlich [87]. In unserer Studie lag der Frühgeburtenanteil verteilt auf 10 Jahre bei Präeklampsie bei 4,05%. Unser Anteil ist höher als der von Henry et al. 2013 beschriebene, da im Rahmen der Datenlage unserer Studie keine weitere Klassifizierung einer Präeklampsie eruiert war.

Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) korrelieren in Einlingsschwangerschaften miteinander [88]. Nach unseren Ergebnissen ließ sich bei den Geminigraviditäten eine positive Korrelation nicht bestätigen, da kein Fall mit IUGR bei Präeklampsie auftrat entsprechend den Ergebnissen von Fox et al. 2014 [88]. Dass sich bei uns keine IUGR bei Präeklampsie zeigte, kann daran liegen, dass die Feten entbunden wurden, bevor es zu einer signifikanten Entwicklung einer IUGR kommen konnte.

Regelmäßige Kontrollen von Schwangeren mit Präeklampsie sind nicht nur peripartal wichtig, sondern auch postpartal: Breetveld et al. 2014 fanden heraus, dass Frauen, die nach Präeklampsie hyperten verblieben, ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung innerhalb der folgenden 10-30 Jahre haben [89]. Gleichzeitig haben Frauen, die zehn Jahre nach der präeklampsischen SS normotensiv verblieben, ein gleiches Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung wie die normal gesunde Bevölkerung [89]. Derlei Langzeitstudien nach HELLP-Syndrom und Präeklampsie wären sinnvoll zur Evaluierung etwaiger postpartaler Langzeitriskien für Mütter und Kinder.

4.4 Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Das FFTS ist eine Komplikation, die in 8-10% der monochorialen diamnioten SS vorkommt [90]. Es tritt häufiger bei monochorialen diamnioten SS auf als bei monochorialen monoamnioten SS, da monochoriale diamniote Plazenten öfter mehr tiefe arteriovenöse und weniger oberflächliche arterioarterielle Anastomosen als monochoriale monoamniote Plazenten haben [91]. In unseren Beobachtungen entwickelten 6,06% der monochorialen diamnioten SS ein FFTS. Das Vorliegen eines FFTS steigert die perinatale Morbidität und Mortalität um 10-15% bei Monochorionizität [92]. Besonders die Kombination der Monochorionizität mit einem FFTS steigert die Prävalenz einer strukturellen kongenitalen Herzerkrankung wie beispielsweise einer Anomalie der großen Arterien im weiteren Verlauf [93]. Ebenso wurde bei den Rezipienten nach FFTS häufiger Abnormitäten des rechten Ausflusstraktes beobachtet [94]. Das rechtzeitige Erkennen eines FFTS ist somit essentiell für das weitere Vorgehen. Man fand heraus, dass sich die ventrikulären konventionellen Doppler wie auch der Gewebedoppler beim zukünftigen Rezipienten abnormal verhielten und signifikant höher waren als bei den Kontrollgruppen, für den linksventrikulären Doppler sogar mit einer angegebenen Sensitivität von 91,7% und einer Spezifität von 88,6% [95]. Bezüglich des Donors wurden rechtsventrikulär signifikant niedrigere Doppler beschrieben im Vergleich zur Kontrollgruppe [95]. Dies war allerdings nicht Bestandteil unserer Auswertung.

4.5 Aborte und intrauterine Fruchttode (IUFT)

Joo et al. 2012 beschrieben eine höhere Abortrate in spontan konzipierten SS als in SS durch ART [53]. Andere Studien beschrieben eine erhöhte Abortrate nach IVF [54]. Zudem zeigten Joo et al. 2012 mehr Aborte bei monochorialen SS als bei dichorialen SS mit Ursachen wie beispielsweise kongenitalen Fehlbildungen und Amnioninfektionssyndrom [53]. Auch D'Antonio et al. 2013 zeigten in ihren Studien signifikant höhere Abortraten vor der 23+6 SSW bei monochorialen SS als bei dichorialen SS, die sich nach der 23+6 SSW wieder relativierten [96]. In unseren Beobachtungen zeigten sich ebenfalls mehr Aborte nach Spontankonzeption (51,72%) als nach ART (41,38%). Allerdings kam es mit 68,97% bei dichorialen SS häufiger zum Abort als bei monochorialen SS mit 31,03%, sodass wir die aktuelle Datenlage nicht komplett verifizieren können.

Henningsen et al. 2014 beschrieben für Gemini ein geringeres Risiko für einen Infans mortuus nach ART als nach Spontankonzeptionen [56]. Diese These können wir nicht widerlegen oder verifizieren, da alle unsere Fälle mit IUFT spontaner Konzeption waren und somit keine Kontrollgruppe zum Vergleich existierte. In unseren Beobachtungen zeigte sich allerdings eine etwas höhere IUFT-Rate bei monochorialen SS (57,14%) als bei dichorialen SS (42,86%), den Ergebnissen anderer Studien widersprechend [96]. Allerdings muss man bei unseren Zahlen beachten, dass drei (75%) dieser monochorialen SS zusätzlich einen Nikotinabusus der Mutter vorwiesen. Bei einem Feten fand man in der Pathologie auch den Anhalt für eine akute sowie chronische Plazentainsuffizienz, sodass die Genese des IUFT dieser drei SS nicht allein durch die Chorionizität zu erklären sein sollte.

Russo et al. 2013 beschrieben ein erhöhtes Risiko eines IUFT bei monochorialen diamnioten SS und dichorialen diamnioten SS im Vergleich zu Einlingen [57]. Als mögliche Ursachen beschrieben sie das fetofetale Transfusionssyndrom bei monochorialen diamnioten SS und schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen bei dichorialen diamnioten SS [57]. Bei Ausschluss der Fälle mit schwerwiegenden Fehlbildungen bei dichorialer diamnioter SS sei das Risiko für einen IUFT entsprechend dem von Einlingen [57]. Dies lässt darauf schließen, dass bei Ausschluss einer Komorbidität der Feten bei Geminigravidität zumindest bei dichorialer diamnioter SS kein erhöhtes Risiko für einen IUFT vorliegt. In unserer Auswertung zeigte sich bei den drei dichorialen diamnioten SS nur eine SS ohne Komorbidität des Feten, da die anderen beiden SS fetale Fehlbildungen vorwiesen. Dementsprechend können wir bei dieser kleinen Fallzahl keine Aussage über das IUFT-Risiko treffen.

4.6 Fehlbildungen

In der Fehlbildungsdiagnostik bietet die Sonographie eine zuverlässige Methode zur Früherkennung [61]. Das Problem der fetalen Herzfehler liegt in der frühen und genauen pränatalen Diagnostik. Unsere Daten zeigten eine Verbesserung der Genauigkeit der Diagnosestellung für fetale Herzfehler.

In diversen Studien [58, 60, 97, 98] wird ein positiver Zusammenhang zwischen ART und kongenitalen Fehlbildungen beschrieben, in anderen wurde dieser wiederum ausgeschlossen [99, 100]. Vergleicht man bei Gemini die Fehlbildungsrate nach IVF oder Insemination bzw. Spontankonzeption, wird nach IVF (aber nicht nach Insemination) eine höhere Prävalenz kongenitaler Fehlbildungen als nach Spontankonzeption beschrieben [98]. Dies ließ sich in unseren Beobachtungen bestätigen: Insgesamt zeigte sich ein Fehlbildungsanteil von 7,44% nach ART und 6,17% nach Spontankonzeption. Davon zeigten sich höhere Fallzahlen an kardialen und neurologischen Fehlbildungen nach ICSI mit 77,78% als nach IVF mit 33,33%. Somit beobachteten wir eine erhöhte Rate an Fehlbildungen nach ART, besonders nach ICSI.

Tararbit et al. 2014 untersuchten u.a. die Korrelation zwischen ART und der Fallot'schen-Tetralogie und beobachteten eine 3,5fach höhere Odds-Ratio zwischen ART und der Fallot'schen-Tetralogie [97]. Gleichzeitig wurde der Multiparität im Vergleich zu ART ein geringerer Effekt zugesprochen [97]. Wir können auf Grund einer zu kleinen Fallzahl keine Aussage dazu treffen.

In Hinblick auf kongenitale Fehlbildungen bei Gemini nach ART gab es Untersuchungen zwischen eingefrorenen und frischen Eizellen, wo sich kein Unterschied der Fehlbildungsraten darstellen ließ [101]. Fedder et al. 2013 verglichen hingegen das neonatale Outcome sowie kongenitale Fehlbildungen bei Kindern nach ICSI mit testikulärem bzw. epididymalem Sperma und sahen in der Gesamtheit aller beobachteten Fehlbildungen keine erhöhte Fehlbildungsrate in Abhängigkeit der Spermaquelle [102]. Interessanterweise beobachteten sie allerdings eine erhöhte kardiale Fehlbildungsrate bei männlichen Einlingen nach ICSI mit epididymalem Sperma [102]. Diesbezüglich können wir keine Aussage treffen.

Die Überlebensrate von Kinder mit kongenitalem Herzfehler hat sich im Laufe der Zeit verbessert, sofern die Patientinnen in ein spezialisiertes Zentrum mit erfahrenen Kinderkardiologen und –kardiochirurgen überwiesen wurden. Vor 15 Jahren lag die

perinatale Mortalitätsrate für Kinder mit hypoplastischem Linksherzsyndrom noch bei 30-40%. Heutzutage beträgt sie nur noch 10-15% [103, 104]. Unsere Daten bestätigten diese Daten. Zudem konnten wir verifizieren, dass solche Schwangerschaften ohne weitere zusätzliche Komplikationen durchaus bis zum Termin fortgeführt werden können. Die Möglichkeit des Spontanpartus ist dabei gegeben, dennoch zeigte sich in unserer Studie mit 35% eine erhöhte Inzidenz für die Sectio caesarea als Geburtsmodus.

Die Entwicklung von Fehlbildungen bezüglich Genese, Diagnostik- und Therapiemanagement bedarf weiterer Studien. Untersuchungen hinsichtlich der Konzeptionsarten, besonders auch in Hinblick auf die postpartale Entwicklung der Kinder, sollten weiter vertieft werden.

5. Zusammenfassung

Mehrlingsschwangerschaften gelten als Risikoschwangerschaften [1, 2], da sie mit rund 20% zur perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsrate beitragen [3]. Nach Daten des statistischen Bundesamtes ist eine Zunahme von Mehrlings- und damit auch von Risikoschwangerschaften festzustellen [66, 67], unter anderem bedingt durch assistierte Reproduktionstechniken [4]. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Managements bei Geminigraviditäten im stationären Aufenthalt sowie im Therapiemanagement hinsichtlich auffälligem Schwangerschaftsverlauf.

Bei dieser retrospektiven Studie wurden 681 Geminigraviditäten vom 01.01.2001 bis 31.12.2011 ausgewertet, die an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel untersucht wurden.

Es erfolgten insgesamt 496 Geminigeburten, davon 29,23% reine Spontangeburt, 67,34% reine Sectiones sowie 3,43% gemischte Geburtsmodi. Insgesamt waren die Schwangerschaften überwiegend spontan konzipiert mit der Sectio caesarea als dominierenden Geburtsmodus. Der Frühgeburtenanteil betrug 59,68% bei einer Frühgeburten-Überlebensrate von 98,31%. 40,42% der Schwangerschaften waren hingegen termingerecht. 4,99% der Patientinnen entwickelten einen Gestationsdiabetes. Je 47,06% dieser Patientinnen hatten einen Body-Mass-Index zwischen 18,5-24,9 bzw. über 25,0. 23,53% der Schwangeren wurden mit Insulin und 76,47% rein diätetisch eingestellt. Bei den Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes zeigten sich niedrigere Geburtsgewichte (10.-25.Perzentile) als ohne Gestationsdiabetes (25.-50.(-75.)Perzentile) bei einer durchschnittlich niedrigeren Gewichtsdiskrepanz. Die Frühgeburtsrate betrug 71,87%, davon endeten 17,65% der Schwangerschaften vor der 34+0 Schwangerschaftswoche.

21,59% der Schwangerschaften zeigten vorzeitige Wehen. 78,8% der Schwangerschaften endeten frühgeburtlich, davon 38,8% vor der 34+0 Schwangerschaftswoche. Es gab 14,2% termingerechte Schwangerschaften. Insgesamt erhielten 64,6% der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen Tokolyse und Atemnotsyndrom-Prophylaxe.

Bei 7,49% der Schwangeren kam es zur Zervixinsuffizienz. 74,51% dieser Schwangerschaften waren frühgeburtlich gegenüber 18,75% termingerechten Schwangerschaften. 17,65% der Patientinnen erhielten eine Cerclage, 1,96% ein Pessar und 82,35% keinen Eingriff. Die Schwangerschaften ohne Eingriff endeten zu 82,05% frühgeburtlich, davon 51,28% vor der 34+0 Schwangerschaftswoche. 17,95% der Schwangerschaften ohne Eingriff waren termingerecht. Die Schwangerschaften mit

Intervention endeten zwischen der 30+2 und 36+0 Schwangerschaftswoche. Das durchschnittliche Gestationsalter war nach Cerclage- länger als nach Pessarversorgung bei niedrigeren Geburtsgewichten (10.-25.Perzentile) als mit Pessar (25.-50.Perzentile).

Es zeigte sich eine Rate für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen von 7,19%, davon alleine 2,94% mit Präeklampsie und 1,32% mit HELLP-Syndrom. Insgesamt waren 28,57% dieser Schwangerschaften mittels assistierten Reproduktionstechniken konzipiert, wovon 50% der Schwangerschaften eine Präeklampsie und 28,57% ein HELLP-Syndrom entwickelten. Beim Kollektiv mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zeigte sich eine Frühgeburtsrate von 71,43%. Bei Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zeigten sich niedrigere Geburtsgewichte (10.Perzentile) als bei HELLP-Syndrom (10.-25.(-50.) Perzentile) bzw. Eklampsie (25.-50.Perzentile). Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 35+0 (± 3) Schwangerschaftswochen.

Insgesamt zeigte sich eine Fehlbildungsrate von 3,3%. Höhere Fehlbildungsraten zeigten sich nach assistierten Reproduktionstechniken als nach Spontankonzeption (7,44% vs. 5,94%), vor allem kam es zu kardialen und neurologischen Fehlbildungen nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion.

Wir konnten den protektiven Effekt eines Gestationsdiabetes hinsichtlich einer verminderten neonatalen Mortalitätsrate und einer verminderten Rate an niedrigeren 5-Minuten-APGAR-Werte bestätigen. Gleichzeitig zeigten wir, dass bei einem Gestationsdiabetes keine Makrosomie oder größere Gewichtsdiskrepanz auftrat. Zudem fanden wir heraus, dass eine rein diätische Einstellung eines Gestationsdiabetes keinen Benefit für die kindlichen Geburtsgewichte zeigt. Wir konnten zeigen, dass unabhängig vom Body-Mass-Index die Cerclageversorgung bei Zervixinsuffizienz einen positiven Einfluss auf das Outcome der Kinder hat. Dies gilt allerdings nicht für prophylaktische Cerclageanlagen. Zudem konnten wir aktuelle Inzidenzen für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen verifizieren. Entgegen der aktuellen Studienlage zeigten wir allerdings, dass eine Präeklampsie häufiger bei normgewichtigen Patientinnen auftrat. Eine erhöhte Fehlbildungsrate nach assistierten Reproduktionstechniken, besonders nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion, konnten wir bestätigen. Demnach erscheint ein Fehlbildungsscreening bei solchen Schwangerschaften notwendig.

Langzeitstudien von Gemini-Schwangerschaften mit auffälligem Schwangerschaftsverlauf bezüglich der Auswirkungen für Schwangere und Feten erscheinen sinnvoll.

Anhänge

Alter [J]	Anzahl absolut	prozentual vom Gesamtkollektiv (n=681) [%]
< 18 J	3	0,44
18-35 J	478	70,19
> 35 J	200	29,37

Tabelle 18: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

BMI	Anzahl absolut	prozentual von BMI-Kollektiv (n= 619) [%]
< 18,5	26	4,2
18,5 – 25	398	64,3
25,1 -30	118	19,06
> 30,1	77	12,44

Tabelle 19: BMI des Gesamtkollektivs mit bekanntem BMI

Chorionizität	Anzahl absolut	prozentual vom Gesamtkollektiv (n= 681) [%]
DCDA	515	75,62
MCDA	136	19,97
MCMA	8	1,18
Thorakopagus	1	0,15
unbekannt	21	3,08
gesamt	681	100

Tabelle 20: Chorionizitäten des Gesamtkollektivs

Fallnr.	GA des IUFT [SSW]	Konzeption	Chorionizität	Verdachtsgrund	maternales Alter [J]	maternaler BMI
49	35+0	spontan	MCDA	V.a. akute und chronische Plazentainsuffizienz	25	29,7
87	29+1	spontan	DCDA	V.a. komplexes Fehlbildungssyndrom	31	23,6
238	25+3	spontan	MCDA	keine Angaben	35	24,2
418	24+1	spontan	MCDA	V.a. akutes FFTS	22	22,9
447	unbekannt	spontan	MCDA	keine Angaben	20	38,8
497	34+3	spontan	DCDA	Holoprosenzephalie, Hydrozephalus	30	29,3
565	30+0	spontan	DCDA	keine Angaben	25	23,5
Gesamtzahl der Fälle						7

Tabelle 21: Intrauterine Fruchttodes-Fälle

Fall-Nr.	US-Auffälligkeit	Invasiver Eingriff	Konzeption	GA [SSW] und GM	Outcome
363	keine	nein	spontan	24+4: sekundäre Sectio bei unhemmbarer WT und Nabelschnurumschlingung	Fetus I verstarb 1 Tag postpartal
389	Fetus I HLHS mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien, atretischer Aortenklappe sowie geschlossenem Vorhofseptum	nein	Eizellspende und ICSI	38+1: primäre Sectio	Fetus I verstorben
506	keine	nein	IVF	23+3: Spp	Beide Feten hatten postpartal eine Darmperforation, Fetus I verstarb
440	Fetus II: Prune-Belly-Syndrom, Dolichocephalie, zerebrale Ventrikulomegalie, ausgedehnter Bauchwanddefekt	CVS: unauffällig	IVF	30+5: sekundäre Sectio bei Zervixinsuffizienz, grünem Fruchtwasser und fetaler Fehlbildung	Fetus II verstarb
549	HLHS Fetus I Markerchromosom Fetus II	AC: unauffällig Fetus I	spontan	31+5: Cito- Sectio bei vorzeitigem BS, WT und terminaler Bradykardie Fetus I	Fetus I verstorben, Fetus II überlebt
612	keine	nein	IVF	24+2: sekundäre Sectio bei vorzeitigem Blasensprung, mäterner Sepsis (bei Fetus II ein echter Nabelschnurknoten und 3x straffe Nabelschnurumschlingung)	Fetus II verstorben

Tabelle 22: Feten, die postpartal verstarben

Fehlbildungsart	Anzahl absolut	Durchschnittsalter der Pat. [J]	Durchschnitts-BMI der Pat.
kardial	19	32,19	26,16
neurologisch	10	31	28,85
urologisch	4	36,67	28,70
genetisch	3	31,67	23,13
andere	4	29,5	24,55
komplexe Fehlbildungssyndrome	3	31	28,73
Klumpfüße	2	27,5	23,05
gesamt	45	31,71 (±5,6)	26,07 (±6,6)

Tabelle 23: Verteilung der Fehlbildungen mit Bezug auf Durchschnittsalter und -BMI

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
59	1	ICSI	DCDA	HLHS	unbekannt
76	1	spontan	DCDA	HRHS	überlebt
198	1	spontan	DCDA	HLHS	überlebt
389	1	Eizellspende und ICSI	DCDA	HLHS mit kongenitaler Korrigierung der Transposition und atretischer Aortenklappe sowie geschlossenem Vorhofseptum	postpartal verstorben (38+1 SSW)
505	2	spontan	MCDA	HLHS	überlebt
549	1	spontan	DCDA	HLHS Fetus I Markerchromosom Fetus II	Fetus I postpartal verstorben (31+5 SSW), Fetus II überlebt
681	1	ICSI	DCDA	HLHS	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle:					8

Tabelle 24: Hypoplastisches Linksherzsyndrom(HLHS)- und Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom (HRHS)-Fälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
204	1	spontan	MCDA	Fallot	überlebt
222	1	ICSI	DCDA	Fallot und Pulmonalatresie	unbekannt
282	1	spontan	MCDA	Fallot und Pulmonalatresie	überlebt
358	1	spontan	MCDA	Fallot und auffällige Schädelform, Nierenveränderungen	überlebt
387	1	IVF	DCDA	Fallot	unbekannt
644	1	unbekannt	unbekannt	Fallot	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle					6

Tabelle 25: Fallot'sche-Tetralogie-Fälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
81	1	spontan	MCDA	Aortenisthmusstenose	überlebt
88	1	spontan	MCDA	Pulmonalatresie	überlebt
398	1	Insemination	DCDA	Valvuläre Aortenstenose und bikuspidale Aortenklappe	überlebt
446	1	spontan	MCMA	Trikuspidalatresie	unbekannt
555	1	spontan	DCDA	HOCM bei auffälliger Nackentransparenzmessung und unauffälligem Karyotyp nach CVS und AC	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle					5

Tabelle 26: anderweitige kardiale Fehlbildungen

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
218	1	IVF	DCDA	Borderline-Ventrikulomegalie	überlebt
624	1	spontan	DCDA	zerebrale Ventrikulomegalie und Nackenödem	Abort (11+3 SSW)
680	1	ICSI	DCDA	Ventrikulomegalie	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle					3

Tabelle 27: Ventrikulomegalie-Fälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
123	1	spontan	DCDA	Plexus-choroideus-Zyste	überlebt
214	1	spontan	DCDA	Plexus-choroideus-Zyste	unbekannt
Gesamtanzahl der Fälle					2

Tabelle 28: Plexus-Choroideus-Zysten-Fälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
325	1	spontan	MCDA	Mikrozephalie, Lissenzephalie, Pachygyrie und Balkenhypoplasie	überlebt
430	1	ICSI	DCDA	leichte Brachykephalie	unbekannt
497	1	spontan	DCDA	Holoprosenzephalie und Hydrozephalus	IUFT (34+3 SSW)
616	1	spontan	MCDA	occipitale Enzephalozele	Abort (22+4 SSW)
679	1	ICSI	DCDA	Corpus-Callosum-Agenesie und Ventrikulomegalie	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle:					5

Tabelle 29: andere neurologische Fälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
180	2	IVF	DCDA	plumpes Nierenbecken	überlebt
239	1	unbekannt	DCDA	Hydronephrose	überlebt
525	1	spontan	DCDA	Hydronephrose	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle					4

Tabelle 30: urologische Fehlbildungsfälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
44	1	spontan	DCDA	Omphalozele bei Trisomie 18	Fetozid
196	1	unbekannt	DCDA	AV-Kanal bei Trisomie 21	Fetozid
327	1	spontan	DCDA	AV-Kanal bei Trisomie 21	Fetozid
Gesamtanzahl der Fälle					3

Tabelle 31: genetische Fehlbildungsfälle

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
342	1	ICSI	DCDA	symmetrische Skelettdysplasie vom rhizomelischen Typ	Abort (22+3 SSW)
435	1	spontan	DCDA	Heterotaxiesyndrom	überlebt
440	1	IVF	DCDA	Prune-Belly-Syndrom	postpartal verstorben
Gesamtanzahl der Fälle					3

Tabelle 32: komplexe Fehlbildungssyndrome

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
50	1	ICSI	DCDA	Larynxatresie	Fetozid
63	1	spontan	MCDA	Darmatresie	überlebt
263	1	spontan	MCMA	Thorakopagus	Abruptio
408	1	IVF	DCDA	multiple kutane Hämangiome mit fünf Leberhämangiomen	überlebt
Gesamtanzahl der Fälle:					4

Tabelle 33: andere Fehlbildungen

Fallnr.	Anzahl betroffener Feten [abs.]	Konzeption	Chorionizität	Pränatale Diagnose	Outcome
145	1	spontan	unbekannt	Klumpfüße	überlebt
186	1	spontan	DCDA	Klumpfüße	unbekannt
Gesamtanzahl der Fälle					2

Tabelle 34: Klumpfuß-Fälle

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Privatdozentin Dr. Eckmann-Scholz für die Vergabe dieses Promotionsthemas sowie die stete und motivierende Betreuung dieser Arbeit bedanken. Danken möchte ich auch Prof. Dr. Jonat wie auch Prof. Dr. Maass für die Nutzung von Arbeitsmöglichkeiten in der Universitätsfrauenklinik.

Mein Dank gilt außerdem den Hebammen der Schwangerenambulanz wie auch den Hebammen des Kreißsaals und den Damen aus der Dokumentation der Gynäkologie für die Hilfe bei der Daten- und Aktensuche.

Ganz besonderen Dank gilt Basti für seine Unterstützung, seine Geduld und sein immer offenes Ohr für mich. Ich möchte hiermit auch Nadine danken für die Pausen, Spaziergänge und ermutigenden Gespräche.

Vor allem jedoch möchte ich meinen Eltern und Geschwistern danken für ihre stete Unterstützung, ihre Ermutigung und den Rückhalt, den sie mir geben. Aus diesem Grund möchte ich ihnen diese Arbeit widmen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Cristina Salgueiro Neves
Anschrift Gerhardstr. 9
24105 Kiel

Geburtsdatum, -ort 14.10.1986, Bad Segeberg
Staatsangehörigkeit portugiesisch

Akademischer Werdegang

06/2012 – 06/2015 Dissertation an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

10/2008 – 06/2015 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 08/2010
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/2014
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 06/2015
Abschluss: Staatsexamen Humanmedizin

Schulischer Werdegang

04/2007 – 08/2008 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin am Bildungszentrum für Gesundheitsfachberufe am Universitätsklinikum Schleswig – Holstein gGmbH

1997 – 2006 Städtisches Gymnasium in Bad Segeberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Praktisches Jahr und Famulaturen

12/2014 – 04/2015	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel
09/2014 – 12/2014	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Chirurgischen Fachabteilung des Spital Schwyz in Schwyz, Schweiz
05/2014 – 09/2014	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik des Klinikum Itzehoe, Itzehoe
02/2013 – 03/2013	Vierwöchige Teilnahme am Kardiovaskulären Praktikum in der Herz- und Gefäß-Klinik GmbH, Bad Neustadt
07/2012 – 08/2012	Dreiwöchige Famulatur in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel
02/2013 – 03/2012	Sechzehntägige Famulatur in der Radiologie im MVZ Prüner Gang, Kiel Zweiwöchige Famulatur in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
08/2011	Zweiwöchige Famulatur in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel Zweiwöchige Famulatur in der Radiologie im MVZ Prüner Gang, Kiel
04/2011	Dreiwöchige Famulatur im Herzzentrum der Segeberger Kliniken, Bad Segeberg

Außercurriculäre Tätigkeiten

10/2009 – 10/2013

Mitglied der Fachschaft Medizin

- gewählte Fachschaftsvertreterin
- Sitz in diversen Berufungskommissionen
- Mit-Ansprechpartnerin für die Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein (KVSH) für das Projekt „Land.Arzt.Leben.“
- Organisatorin der Erstsemester-Wochenendfahrten
- Lokalvertreterin der Kieler Fachschaft für Medizin an Mitgliederversammlungen und Bundeskongressen der Vertretung der Medizinstudenten in Deutschland (bvmd)
- Homepage-Pflege
- E-Mail-Beauftragte

2011 – 2013

Studentisches Mitglied im Studienausschuss

2011 – 2013

Wissenschaftliche Hilfskraft des Kursus der Makroskopischen Anatomie (Präparierkurs)

2011 – 2012

gewähltes Mitglied als Vertretung für Studierende im Konvent der Medizinischen Fakultät

2011 – 2012 Mitglied des Logistik-Organisationsteams für die Ausrichtung des 1. Kieler Bundeskongress für die Vertretung der Medizinstudenten in Deutschland (bvmd)

Sommersemester 2010

Teilnahme am physiologischem Kolloquium mit einem Vortrag zur Funktion von Multi-Drug-Resistance-Proteinen

Literaturverzeichnis

1. Grubinger E, Scheier M. (2011), *Mehrlingsschwangerschaften - Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität*, J Gynäkol Endokrinol, 5(2): p. 14-19.
2. Jinhua W, Jianbo G, Jinluo C. (2014), *Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance pregnant women*, Pak J Med Sci, 30(6): p. 1203-1208.
3. Singh A, Singh A, Surapaneni T, et al. (2014), *Pre-eclampsia (PE) and chorionicity in women with twin gestations*, J Clin Diagn Res, 8(1): p. 100-2.
4. Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM), Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ), Dachverband Reproduktionsmedizin (DVR), et al. (2014), *Deutsches IVF-Register-Jahrbuch 2013*, J Reproduktionsmed Endokrinol, 5-6: p. 239-73.
5. Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM), Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ), Dachverband Reproduktionsmedizin (DVR), et al. (2001), *Deutsches IVF-Register-Jahrbuch 2001*.
6. Statistisches Bundesamt. (2012), *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit (Natürliche Bevölkerungsbewegung 2012)*, Fachserie 1(Reihe 1.1).
7. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, et al. (2013), *Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy*, Fertil Steril, 99(3): p. 731-7.
8. Ritzinger P, Dudenhausen JW, Holzgreve W. (2011), *Späte Mutterschaft und deren Risiken*, J Reproduktionsmed Endokrinol, 8: p. 112-22.
9. World Health Organization (WHO). (2014), *Obesity and overweight*.
10. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, et al. (2008), *Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition*, Obes Rev, 9(2): p. 140-150.
11. Frederick IO, Rudra CB, Miller RS, et al. (2006), *Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia*, Epidemiology, 17(4): p. 428-434.
12. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. (2005), *Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death*, BJOG, 112(4): p. 403-408.
13. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al. (2003), *Maternal obesity and risk for birth defects*, Pediatrics, 111(5 Pt 2): p. 1152-1158.
14. Towpik I, Wender-Ozegowska E. (2014), *Is diabetes mellitus worth treating?*, Ginekol Pol, 85(3): p. 220-5.
15. Serlin DC, Lash RW. (2009), *Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus*, Am Fam Physician, 80(1): p. 57-62.
16. Berry DC, Neal M, Hall EG, et al. (2013), *Rationale, design, and methodology for the optimizing outcomes in women with gestational diabetes mellitus and their infants study*, BMC Pregnancy Childbirth, 13: p. 184.
17. Metzger BE, Coustan DR. (1998), *Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee*, Diabetes Care, 21 Suppl 2: p. B161-7.
18. Gonzalez Gonzalez NL, Goya M, Bellart J, et al. (2012), *Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes*, J Matern Fetal Neonatal Med, 25(7): p. 1084-9.
19. Blomberg MI, Kallen B. (2010), *Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring*, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 88(1): p. 35-40.

20. Habek D, Carski rez. In: Habek D, et al. (2009), *Obstetrical surgery*, Zagreb: Medical benefits: p. 220-242.
21. Sugahara K, Iyama K, Sano K, et al. (1994), *Differential expressions of surfactant protein SP-A, SP-B, and SP-C mRNAs in rats with streptozotocin-induced diabetes demonstrated by in situ hybridization*, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 11(4): p. 397-404.
22. Rackham O, Paize F, Weindling A. (2009), *Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control*, *Postgrad Med*, 121(4): p. 26-32.
23. World Health Organisation (WHO). (1975), *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death*.
24. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. (2012), *Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis*, *BMJ*, 345: p. e6226.
25. Crowley P. (2006), *Prophylactic corticosteroids for preterm birth*, *Cochrane Database Syst Rev*, 3(1).
26. Schmidt A. (2009), *Frühzeitiger Totaler Muttermundverschluss und Notcerclage (Analyse von zwei operativen Verfahren zur Verhinderung von habituellen Spätaborten und chancenarmen Frühgeburten)*, *Med. Diss., Berlin*.
27. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. (2004), *Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth?*, *Am J Obstet Gynecol*, 191: p. 298-303.
28. Ayers JW, DeGroot RM, Compton AA, et al. (1988), *Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm clinical effacement in patients at risk for premature delivery*, *Obstet Gynecol*, 71: p. 939-44.
29. Lo C. (2009), *The incompetent cervix*, *Obstet Gynecol*, 11(2): p. 30-2.
30. Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. (2014), *Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations*, *Am J Obstet Gynecol*, 211(1): p. 46.e1-5.
31. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. (2013), *Cervical pessary for preventing preterm birth*, *Cochrane Database Syst Rev*, 5: p. Cd007873.
32. Antczak-Judycka A, Sawicki W, Spiewankiewicz B, et al. (2003), *Comparison of cerclage and cerclage pessary in the treatment of pregnant women with incompetent cervix and threatened preterm delivery*, *Ginek Pol*, 74(10): p. 1029-36.
33. Berzan E, Doyle R, Brown CM. (2014), *Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives*, *Curr Hypertens Rep*, 16(9): p. 473.
34. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. (2010), *Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations*, *Journal für endokrinologische Gynäkologie*, 4: p. 10-2.
35. Duley L. (2009), *The global impact of pre-eclampsia and eclampsia*, *Semin Perinatol*, 33(3): p. 130-137.
36. Turner JA. (2010), *Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update*, *Int J Womens Health*, 2: p. 327-37.
37. National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program. (2000), *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*, *Am J Obstet Gynecol*, 183(1): p. S1-22.
38. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al (2001), *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*, *Hypertens Pregnancy*, 20(1): p. IX-XIV.
39. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. (2002), *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia*, *Int J Gynaecol Obstet*, 77(1): p. 67-75.

40. Lowe SA, Brown MA, Dekker G, et al. (2009), *Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008*, Aust N Z J Obstet Gynaecol, 49(3): p. 242-6.
41. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. (2010), *Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy.*, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 46.
42. Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, et al., (2003), *Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies?*, Am J Obstet Gynecol, 193(3 Pt 1): p. 757-61.
43. Taylor MJ. (2006), *The management of multiple pregnancy*, Early Hum Dev 82(6): p. 365-70.
44. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al., (2007), *Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas*, Am J Obstet Gynecol, 197(6): p. 587 e1-8.
45. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. (2000), *Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome*, Am J Obstet Gynecol, 182(2): p. 417-26.
46. Baschat A, Chmait RH, Deprest J, et al. (2011), *Twin-to-twin-transfusion-syndrom (TTTS)*, J Perinat Med 39(2): p. 107-12.
47. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. (2004), *Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin-transfusion-syndrom*, N Engl J Med, 351(2): p. 136-44.
48. World Health Organization (WHO). (1977), *Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths (Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976)*, Acta Obstet Gynecol Scand, 56(3): p. 247-53.
49. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, et al. (2005), *Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors*, J Genet Couns, 14(3): p. 165-81.
50. Robberecht C, Pexsters A, Deprest J, et al. (2012), *Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss*, Prenat Diagn, 32(10): p. 933-42.
51. Wright CF, Burton H. (2009), *The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis*, Hum Reprod Update, 15(1): p. 139-51.
52. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. (2011), *Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies*, J Obstet Gynaecol Can, 33(7): p. 736-50.
53. Joo JG, Csaba A, Szigeti Z, et al. (2012), *Spontaneous abortion in multiple pregnancy: focus on fetal pathology*, Pathol Res Pract, 208(8): p. 458-61.
54. Oloyede OA, Iketubosin F, Bamgbopa K. (2012), *Spontaneous fetal reduction and early pregnancy complications in multiple pregnancies following in vitro fertilization*, Int J Gynaecol Obstet, 119(1): p. 57-60.
55. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes (Personenstandsverordnung - PStV) § 31 Lebendgeburt, Totgeburt, Fehlgeburt.*
56. Henningsen AA, Wennerholm UB, Gissler M, et al. (2014), *Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group*, Hum Reprod, 29(5): p. 1090-6.
57. Russo FM, Pozzi E, Pelizzoni F, et al. (2013), *Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 170(1): p. 131-6.

58. Boyle B, McConkey R, Garne E, et al. (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, 120(6): p. 707-16.
59. Gilboa SM, Correa A, Botoo LD, et al. (2010), *Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects*, Am J Obstet Gynecol, 202(1): p. 51.e1-51.e10.
60. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. (2013), *Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis*, Hum Reprod Update, 19(4): p. 330-53.
61. Joo GJ, Csatlós E, Borzsonyi B, et al. (2011), *Fetopathological investigations after induced abortions performed in mid-term gemini pregnancies*, Pathol Res Pract, 207(7): p. 443-7.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2013), *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*.
63. Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg C, et al. (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 (6): p. 593-596.
64. Eckmann-Scholz C, Hoffmann U, Kramer HH, et al. (2012), *Perinatal management of high risk pregnancies complicated by severe fetal heart defects*, J Matern Fetal Neonatal Med.
65. Eckmann-Scholz C, Diehl W, Kanzow M, et al. (2014), *Monochorionic twin pregnancy complicated by right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO) of one fetus without proof of a twin-twin transfusion syndrome*, Ultraschall in Med.
66. Statistisches Bundesamt. (2014), *Natürliche Bevölkerungsbewegung (Frauen mit Mehrlingsgeburten)*, Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabelle/GeburtenMehrlinge.html>.
67. Statistisches Bundesamt. (2014), *Natürliche Bevölkerungsbewegung (Geborene und Gestorbene)*, Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabelle/GeboreneGestorbene.html>.
68. Yogev Y, Eisner M, Hirsch L, et al. (2014), *The performance of the screening test for gestational diabetes in twin versus singleton pregnancies*, J Matern Fetal Neonatal Med, 27(1): p. 57-61.
69. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, et al. (2014), *Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices*, J Matern Fetal Neonatal Med: p. 1-6.
70. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, et al. (2014), *Obesity and adverse pregnancy outcomes in twin pregnancies*, J Matern Fetal Neonatal Med, 27(4): p. 355-9.
71. Rajput M, Bairwa M, Rajput R. (2014), *Prevalence of gestational diabetes mellitus in rural Haryana: A community-based study*, Indian J Endocrinol Metab, 18(3): p. 350-4.
72. Sajani TT, Rahman MT, Karim MR. (2014), *Maternal and fetal outcome of mothers with gestational diabetes mellitus attending BIRDEM Hospital*, Mymensingh Med J, 23(2): p. 290-8.
73. Guillen MA, Herranz L, Barquiel B, et al. (2014), *Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies*, Diabet Med, 31(12): p. 1651-6.

74. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, et al. (2013), *Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment*, Hum Reprod, 28(9): p. 2554-61.
75. Cruz M, Foeller M, Zhao S, et al. (2014), *Are adverse neonate outcomes in gestational diabetes mellitus twin gestations decreased compared with nondiabetic twins?*, Obstet Gynecol, 123 (Suppl 1): p. 46S.
76. Poggi SH, Vyas NA, Pezzullo JC, et al. (2012), *Does increasing body mass index affect cerclage efficacy?*, J Perinatol 32(10): p. 777-9.
77. Roman AS, Saltzman DH, Fox N, et al. (2013), *Prophylactic cerclage in the management of twin pregnancies*, Am J Perinatol, 30(9): p. 751-4.
78. Alfirovic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, et al. (2013), *Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix*, Ultrasound Obstet Gynecol, 41(2): p. 146-51.
79. Ghulmiyyah L, Sibai B. (2012), *Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia*, Semin Perinatol, 36(1): p. 56-59.
80. Sparks TN, Cheng YW, Phan N, et al. (2013), *Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity?*, J Matern Fetal Neonatal Med, 26(13): p. 1273-7.
81. van Dorp W, Rietveld AM, Laven JS, et al. (2014), *Pregnancy outcome of non-anonymous oocyte donation: a case-control study*, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 182: p. 107-12.
82. Simeone S, Serena C, Rambaldi MP, et al. *Risk of preeclampsia and obstetric outcome in donor oocyte and autologous in vitro fertilization pregnancies*. Minerva Ginecol, 2014.
83. Svirsky R, Yagel S, Ben-Ami I, et al. (2014), *First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index*, Prenat Diagn, 34(10): p. 956-60.
84. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, et al. (2014), *Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation*, Fetal Diagn Ther, 36(1): p. 28-37.
85. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon LC, et al. (2014), *Competing risk model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30-33 weeks' gestation*, Fetal Diagn Ther, 36(1): p. 18-27.
86. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, et al. (2014), *Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia*, Ultrasound Obstet Gynecol, 43(5): p. 541-7.
87. Henry DE, McElrath TF, Smith NA. (2013), *Preterm severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies*, J Perinatol, 33(2): p. 94-7.
88. Fox NS, Saltzman DH, Oppal S, et al. (2014), *The relationship between preeclampsia and intrauterine growth restriction in twin pregnancies*, Am J Obstet Gynecol, 211(4): p. 422.e1-5.
89. Breetveld N, Ghossein-Doha C, van Kuijk S, et al. (2014), *Cardiovascular disease risk is only elevated in hypertensive, formerly preeclamptic women*, BJOG.
90. Simpson LL. (2013), *Twin-twin transfusion syndrome*, Am J Obstet Gynecol, 208(1): p. 3-18.
91. Al Riyami N, Al-Rusheidi A, Al-Khabori M. (2013), *Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies*, Oman Med J, 28(3): p. 173-7.
92. Benoit RM, Baschat AA. (2014), *Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment*, Am J Perinatol, 31(7): p. 583-94.

93. Springer S, Mlczoch E, Krampfl-Bettelheim E, et al. (2014), *Congenital heart disease in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome*, *Prenat Diagn*, 34(10): p. 994-9.
94. Michelfelder E, Tan X, Cnota J, et al. (2014), *Prevalence, spectrum, and outcome of right ventricular outflow tract abnormalities in twin-twin transfusion syndrome: A large, single-center experience*, *Congenit Heart Dis*.
95. Zanardini C, Prefumo F, Fichera A, et al. (2014), *Fetal cardiac parameters for prediction of twin-to-twin transfusion syndrome*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44(4): p. 434-40.
96. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. (2013), *Early fetal loss in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41(6): p. 632-6.
97. Tararbit K, Lelong N, Houyel L, et al. (2014), *Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach*, *Orphanet J Rare Dis*, 9: p. 27.
98. Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, et al. (2012), *Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study*, *Hum Reprod*, 27(3): p. 902-9.
99. Bassiouny YA, Bayoumi YA, Gouda HM, et al. (2014), *Is intracytoplasmic sperm injection (ICSI) associated with higher incidence of congenital anomalies? A single center prospective controlled study in Egypt*, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 27(3): p. 279-82.
100. Han JL, Chen H, Niu ZH, et al. (2010), *A 10-year survey on birth defects after in vitro fertilization-embryo transfer in Shanghai*, *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 45(2): p. 124-7.
101. Levi Setti PE, Albani E, Morengi E, et al. (2013), *Comparative analysis of fetal and neonatal outcomes of pregnancies from fresh and cryopreserved/thawed oocytes in the same group of patients*, *Fertil Steril*, 100(2): p. 396-401.
102. Fedder J, Loft A, Parner ET, et al. (2013), *Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study*, *Hum Reprod*, 28(1): p. 230-40.
103. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, et al. (2010), *Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrom: a 12-year single-center survey*, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(2): p. 359-65.
104. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, et al. (2009), *Hypoplastic left heart syndrom*, *Lancet*, 374(9689): p. 551-64.