

Diplomarbeit

Neonataler Outcome bei Zwillingen mit und ohne assistierter Reproduktion

eingereicht von

Christina Divjak

Geb.Dat.: 18.10.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Friedrich Reiterer

und

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Juni 2012

(Unterschrift)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen und mich unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Ao.Univ. Prof. Dr. Friedrich Reiterer, sowie Ass. Prof. PD. Dr. Philipp Klaritsch für ihre geduldige und kompetente Hilfe. Ihre Anregungen und Kritiken haben mir stets weitergeholfen und mich viel lernen lassen.

Auch bei Frau Irmgard Prassl und Frau Ilse Gober möchte ich mich an dieser Stelle für ihre engagierte Hilfe bei der Datenbeschaffung, sowie ihrer administrativen Hilfe bedanken.

Weiter möchte ich Julia Walch danken, welche mir freundlicherweise die gesammelten Daten ihrer eigenen Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat.

Ganz besonders danke ich auch meiner Familie:

Meinen Eltern, welche mir nicht nur mein Studium ermöglicht haben, sondern mich auch sonst in meinem Leben begleiten,

insbesondere meiner Mutter, die mich immer neu motiviert und sich viel Zeit für das Korrekturlesen genommen hat,

meinem Bruder Markus, der sich ebenfalls die Zeit genommen und einen Teil meiner Arbeit korrigiert hat.

Zusammenfassung

1. Einleitung

In den letzten Jahren kam es zu einem Anstieg von Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion (ART), aus denen auch häufiger Zwillingsschwangerschaften resultierten. Zwillinge unterliegen generell einem erhöhten Risiko für perinatale Komplikationen, welches insbesondere mit der höheren Frühgeburtenrate assoziiert ist. In der vorliegenden retrospektiven Studie sollte untersucht werden, ob eine assistierte Reproduktion die Komplikationsrate zusätzlich erhöht.

2. Methodik

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden Daten bezüglich Schwangerschaft und Neonatalperiode von Zwillingen erfasst und ausgewertet. Eingeschlossen wurden alle Zwillinge, welche zwischen 2007 und 2012 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz geboren wurden und/oder an der hiesigen Abteilung für Neonatologie behandelt worden sind. Die Erfassung der Daten erfolgte über die Informationssysteme Medocs und PIA, sowie Patientenakten und Arztbriefe. Kinder, deren Daten vollständig erhoben werden konnten, wurden anschließend auf relevante Schwangerschaftsparameter und Neonatalerkrankungen untersucht.

3. Ergebnisse

804 Kinder aus 402 Zwillingsschwangerschaften wurden in die Auswertungen mit einbezogen, davon waren 77 Schwangerschaften (154 Kinder, 19,15%) nach ART eingetreten.

Innerhalb der ART Gruppe waren 8 Paare (10,39%) monochorial und 69 (89,61%) dichorial und das durchschnittliche Alter der Mutter zur Geburt lag bei 33,3 Jahren, während in der Kontrollgruppe 69 Paare (21,23%) monochorial und 256 (78,77%) dichorial waren und das durchschnittliche Alter der Mutter zur Geburt bei 30,7 Jahren lag.

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt in der ART Gruppe lag bei 32+6 Schwangerschaftswochen, 55,83% (43 Paare) wurden vor

der 34+0 SSW geboren (very preterm), in der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei 34+4 Schwangerschaftswochen, 33,85% (110 Paare) waren very preterm.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Zwillinge lag in der ART Gruppe bei 1826g, in der Kontrollgruppe bei 2141g.

5 (3,25%) der ART Kinder verstarben postpartal, in der Kontrollgruppe waren es 4 (0,62%).

Die Kriterien einer Asphyxie erfüllten mit 7,79% (12 Kinder) mehr ART Kinder als Kinder der Kontrollgruppe (3,39% / 22 Kinder). Auch ein Respiratory Distress Syndrome mit 28,58% (44 Kinder) zu 16,61% (108 Kinder), eine Bronchopulmonale Dysplasie mit 2,60% (4 Kinder) zu 0,15% (1 Kind) sowie eine Intraventrikuläre Hirnblutung / Periventrikuläre Hirnblutung mit 6,49% (10 Kinder) zu 2,77% (18 Kinder) waren in der ART Gruppe häufiger. Das Auftreten einer Sepsis war mit 14 Kindern (9,09%) zu 17 Kindern (2,62%) ebenfalls in der ART Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe.

Bei einer Periventrikuläre Leukomalazie, einer Retinopathia Praematurorum und den Fehlbildungen gab es keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

Zwillinge nach assistierter Reproduktion zeigten ein signifikant früheres Gestationsalter, bei durchschnittlich höherem mütterlichen Konzeptionsalter, sowie ein höheres Risiko vor der 34+0 SSW geboren zu werden. Das Geburtsgewicht hingegen zeigte, abhängig vom Gestationsalter, keine Unterschiede. Das Risiko postpartalen Versterbens, eines Respiratory Distress Syndrome, einer Bronchopulmonale Dysplasie, einer Intraventrikuläre Hirnblutung / Periventrikuläre Hirnblutung oder einer Sepsis waren nach ART ebenfalls signifikant erhöht und könnten auf die höhergradige Unreife zurückzuführen sein. Eine Aussage betreffend eines möglichen unterschiedlichen neonatalen Outcomes in Bezug auf verschiedene ART Methoden ließ sich aufgrund von zu unspezifischer Angaben bezüglich der ART Methode nicht treffen.

Abstract

1. Introduction

The rate of pregnancies after assisted reproductive technologies (ART) continuously increased over the last few years also resulting in an increased number of twin pregnancies. Compared to singletons twin pregnancies feature higher rates of complications especially associated with preterm delivering. This retrospective study aimed to evaluate additional adverse effects of ART on the perinatal outcome.

2. Methods

In this retrospective data analysis information about pregnancy and the perinatal period was documented and analyzed. Twins born between 2007 and 2012 at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University Graz and/or treated at the Department of Neonatology were included. Data was extracted from the electronic databases Medocs and PIA, health records and discharge letters. Complete datasets were evaluated for relevant parameters related to pregnancy and neonatal mortality and morbidity.

3. Results

A total of 804 infants of 402 twin pregnancies were identified, including 77 pregnancies (154 infants, 19.15%) after ART.

Within the ART group 8 pairs (10.39%) were monochorionic and 69 (89.61%) dichorionic while the mean maternal age was 33.3 years, whereas in the control group 69 pairs (21.23%) were monochorionic and 256 (78.77%) dichorionic and the mean maternal age was 30.7 years.

Mean gestational age at delivery was 32+6 weeks in the ART group, 55.83% (43 pairs) were born very preterm ($\leq 34+0$ weeks) while in the control group the mean gestational age was 34+4 weeks, 33.85% (110 pairs) were born very preterm.

Mean birth weight was 1826g in the ART group and 2141g in the control group.

5 infants (3.25%) of the ART group and 4 (0.62%) of the control group died postnatal.

Infants of the ART group had a significant higher risk for asphyxia (12 infants, 7.79%) than infants of the control group (22 infants, 3.39%). The rates of respiratory distress syndrome (44 infants, 28.58%: 108 infants, 16.61%), of bronchopulmonary dysplasia (4 infants, 2.60%: 1 infant, 0.15%) and of intraventricular haemorrhage / periventricular haemorrhage (10 infants, 6.49%: 18 infants, 2.77%) have been higher in the ART group as well. Infants from the ART group were more likely to have a Sepsis (14 infants, 9.09%) than infants from the control group (17 infants, 2.62%).

The rates of periventricular leukomalacia, retinopathia praematurorum and congenital malformations were not significantly different.

4. Discussion

Twins born after ART were at increased risk for very preterm delivery ($\leq 34+0$ weeks) and the mean maternal age has been significant higher, whereas the gestational weight at delivery did not show significant differences between the groups. The risk for postnatal death, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular haemorrhage / periventricular haemorrhage or Sepsis has been significant higher for twins born after ART and could be related to the higher risk for immaturity. The influence of the different ART methods could not be evaluated, because of unspecific data.

Abkürzungsverzeichnis

usw.	-	und so weiter
ART	-	Assisted Reproductive Technology
IVF	-	In-Vitro-Fertilisation
ESchG	-	Embryonenschutzgesetz
IUI	-	Intrauterine Insemination
AIH	-	Artificial insemination with husband sperms
AID	-	Artificial insemination with donor sperms
ICSI	-	Intra Cytoplasmatic Sperm Injection
MESA	-	Microsurgical sperm aspiration
TESE	-	Testicular sperm extraction
GA	-	Gestationsalter
SSW	-	Schwangerschaftswochen
GG	-	Geburtsgewicht
SGA	-	small for gestational age
LBW	-	low birth weight
VLWB	-	very low birth weight
ELBW	-	extrem low birth weight
AGA	-	appropriate for gestational age
LGA	-	large for gestational age
FCTS	-	Feto-Fetales-Transfusionssyndrom
IUGR	-	Intrauterine growth restriction
HIE	-	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HF	-	Herzfrequenz
RDS	-	Respiratory Distress Syndrome
BPD	-	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	-	Continuous Positive Airway Pressure
IVH	-	Intraventriculäre Hirnblutung
PVH	-	Periventriculäre Hirnblutung
PVL	-	Periventriculäre Leukomalazie
ROP	-	Retinopathia Praematurorum
BEL	-	Beckenendlage
OR	-	Odds Ratio
95% CI	-	95% Konfidenzintervall
n.s.	-	nicht signifikant

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Inhaltsverzeichnis	VIII
1. Vorwort	1
2. Einleitung	2
2.1 Definitionen	2
2.2 Gemini	2
2.2.1 Häufigkeit von Zwillingsschwangerschaften	2
2.2.2 Entstehung von Zwillingen	3
2.2.3 Zygote, Chorionizität und Amnionizität	4
2.3 Assisted Reproductive Technology (ART)	6
2.3.1 Fertilitätsstörungen und Sterilität	7
2.3.2 In-Vitro-Fertilisation (IVF)	8
2.3.3 Intrauterine Insemination (IUI)	10
2.3.4 Intra Cytoplasmatic Sperm Injection (ICSI)	11
2.4 Typische Krankheitsbilder	13
2.4.1 Frühgeburtlichkeit	13
2.4.2 Mangelgeburt	14
2.4.3 Feto-Fetales-Transfusionssyndrom (FFTS)	15
2.4.4 Asphyxie und hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)	16
2.4.5 Atemnotsyndrom (RDS)	18
2.4.6 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	19
2.4.7 Hirnblutungen (IVH, PVH)	20
2.4.8 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	21
2.4.9 Sepsis	22
2.4.10 Retinopathia Praematurorum (ROP)	23
3. Methodik	25
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2 Datenerfassung	25
3.3 Relevante Parameter	26
3.4 Statistik	28

4. Ergebnisse	29
4.1 Schwangerschaft	29
4.1.1 Konzeption	29
4.1.2 Chorionizität/ Amnionizität	31
4.1.3 Alter der Mutter	33
4.1.4 Feto-Fetales-Transfusionssyndrom (FFTS)	37
4.1.5 Gestationsalter	39
4.1.6 Geburtsmodus	47
4.2 Neonatalperiode	49
4.2.1 Geburtsgewicht	49
4.2.2 Geschlecht	52
4.2.3 Sterblichkeit	54
4.2.4 APGAR und Asphyxie	56
4.2.5 Atemnotsyndrom (RDS)	57
4.2.6 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	61
4.2.7 Hirnblutungen (IVH, PVH)	62
4.2.8 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	64
4.2.9 Sepsis	66
4.2.10 Retinopathia Praematurorum (ROP)	68
4.2.11 Fehlbildungen	69
4.3 Zusammenfassung	71
5. Diskussion	73
5.1 Schwangerschaft	73
5.2 Neonatalperiode	75
5.3 Studienlimitation	79
5.4 Konklusion	80
6. Abbildungsverzeichnis	81
7. Tabellenverzeichnis	83
8. Literaturverzeichnis	85

1. Vorwort

Die Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Dies ist einerseits auf das steigende Alter der werdenden Mütter zurückzuführen, (1) andererseits auf den immer häufiger werdenden Einsatz von assistierten Reproduktionsmethoden. (2)

Durch höhere Komplikationsraten von Mehrlingen hat dieser Trend auch einen großen Einfluss auf das medizinische Versorgungssystem. (1) Insbesondere haben Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften eine höhere Inzidenz für Frühgeburtlichkeit und werden häufiger mit niedrigem Geburtsgewicht geboren, was zu einem Anstieg der perinatalen Mortalität und Morbidität führt. (3) Darüber hinaus ist noch ungeklärt, ob eine assistierte Reproduktion einen zusätzlichen Risikofaktor für neonatale Morbidität und Mortalität darstellt. Mögliche Risikofaktoren hierfür könnten ein höheres mütterliches Alter (4)(5), die Hormonbehandlung während einer ART oder die zugrundeliegenden Faktoren der Subfertilität (6) sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand einer retrospektiven Datenanalyse einige Parameter des Schwangerschaftsverlaufs sowie insbesondere die Neonatalperiode von spontan empfangenen Zwillingspaaren im Vergleich zu assistiert reproduzierten Zwillingen evaluiert, in einer Datenbank festgehalten und anschließend verglichen. Das besondere Augenmerk fällt dabei auf die Konzeption der Zwillinge, hierfür werden sie in eine ART Gruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt, aber auch die Chorionizität, sowie das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt fließen in die Auswertungen mit ein.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die theoretischen Grundlagen von Zwillingen, assistierter Reproduktion und speziellen Krankheitsbildern besprochen. In Kapitel 3 werden Material und Methoden genauer erörtert. Die Resultate der retrospektiven Datenanalyse werden in Kapitel 4 dargestellt und erläutert und anschließend in Kapitel 5 diskutiert.

2. Einleitung

2.1 Definitionen

Neonatalperiode: Die Neonatalperiode beschreibt den Zeitraum von der Geburt bis zum 28. Lebenstag. (7)

Neonatale Mortalitätsziffer: Anzahl der neonatalen Todesfälle auf 1000 Lebendgeburten. (8)

2.2 Gemini

2.2.1 Häufigkeit von Zwillingsschwangerschaften

Die Inzidenz spontaner Konzeptionen von Mehrlingen wird durch die Hellin-Regel beschrieben. (8) Sie besagt, dass es unter 85 Schwangerschaften zu einer Zwillingsschwangerschaft kommen müsste. Unter $85 \times 85 = 85^2 = 7225$ Schwangerschaften müsste es zu einer Drillingschwangerschaft kommen usw.

Inzidenz von Mehrlingsgeburten (Hellin-Regel)	
Zwillinge	1:85
Drillinge	1:85 ² = 1:7225
Vierlinge	1:85 ³ = 1:614125
Fünflinge	1:85 ⁴ = 1:52200625

Tabelle 1 Inzidenz von Mehrlingsgeburten (Hellin-Regel) (8)

Die tatsächliche Zunahme der Mehrlingsrate bei insgesamt sinkenden Geburtenzahlen sind in Abbildung 1 von Statistik Austria zu sehen. Wurden im Jahr 1991 unter 93.984 Geburten noch 925 Zwillingspaare geboren (0,98%), waren es im Jahr 2000 unter 77.546 Geburten schon 989 Zwillingspaare (1,28%) und im Jahr 2010 unter 77.638 Geburten 1.339 Zwillingspaare (1,72%).

Geborene und Geburten seit 1991 nach Mehrlingseigenschaft										
Jahr	Geborene	Geburten		Mehrlingsgeburten				Mehrlingsgeborene		
		insgesamt	Einzelgeburten	insgesamt	Zwillingsgeburten	Drillingsgeburten	Vier- u. Fünflingsgeburten	insgesamt	Lebendgeborene	Totgeborene
1991	94.950	93.984	93.039	945	925	19	1 ¹⁾	1.911	1.895	16
1992	95.641	94.599	93.577	1.022	1.004	17	1 ²⁾	2.064	2.043	21
1993	95.544	94.529	93.539	990	967	21	2 ³⁾	2.005	1.995	10
1994	92.722	91.594	90.489	1.105	1.083	21	1 ⁴⁾	2.233	2.210	23
1995	89.058	87.966	86.898	1.068	1.048	16	4 ⁵⁾	2.160	2.134	26
1996	89.208	88.132	87.085	1.047	1.019	27	1 ⁶⁾	2.123	2.108	15
1997	84.408	83.324	82.267	1.057	1.032	23	2 ⁷⁾	2.141	2.113	28
1998	81.567	80.525	79.519	1.006	972	32	2 ⁸⁾	2.048	2.036	12
1999	78.454	77.356	76.295	1.061	1.024	37	-	2.159	2.138	21
2000	78.599	77.546	76.525	1.021	989	32	-	2.074	2.059	15
2001	75.736	74.559	73.413	1.146	1.115	31	-	2.323	2.311	12
2002	78.737	77.542	76.378	1.164	1.134	29	1 ⁹⁾	2.359	2.324	35
2003	77.251	75.975	74.742	1.233	1.191	41	1 ¹⁰⁾	2.509	2.489	20
2004	79.281	78.029	76.802	1.227	1.202	25	-	2.479	2.454	25
2005	78.479	77.248	76.050	1.198	1.166	31	1 ¹⁰⁾	2.429	2.415	14
2006	78.227	76.897	75.599	1.298	1.267	30	1 ¹¹⁾	2.628	2.610	18
2007	76.541	75.204	73.904	1.300	1.263	37	-	2.637	2.612	25
2008	78.010	76.655	75.331	1.324	1.293	31	-	2.679	2.658	21
2009	76.628	75.305	74.010	1.295	1.267	28	-	2.618	2.599	19
2010	79.038	77.638	76.269	1.369	1.339	29	1 ¹²⁾	2.769	2.754	15

Q: STATISTIK AUSTRIA, Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung. Erstellt am: 19.05.2011.

1) 2 Knaben, 2 Mädchen (Tirol); - 2) Fünflinge: 2 Knaben, 3 Mädchen (Ktn); - 3) 1 Knabe, 3 Mädchen (N.Ö.), 4 Mädchen (Wien); - 4) 4 Mädchen (Tirol); - 5) 4 Knaben (N.Ö.); 1 Knabe, 3 Mädchen (N.Ö.); 1 Knabe, 3 Mädchen (Wien); 2 Knaben, 2 Mädchen (Wien); - 6) 2 Knaben, 2 Mädchen (Sbg); - 7) 1 Knabe, 3 Mädchen (N.Ö.); 3 Knaben, 1 Mädchen (O.Ö.); - 8) 1 Knabe, 3 Mädchen (N.Ö.), 4 Mädchen (N.Ö.); - 9) 1 Knabe, 3 Mädchen (Sbg); - 10) 2 Knaben, 2 Mädchen (Wien); - 11) 3 Knaben, 1 Mädchen (Ktn); - 12) 4 Mädchen (OÖ).

Abbildung 1 Statistik Austria; Geborene und Geburten seit 1991 nach Mehrlingseigenschaft (9)

2.2.2 Entstehung von Zwillingen

Bei Zwillingen lassen sich monozygote (eineieiige) von dizygoten (zweieiigen) Zwillingen unterscheiden. Eine monozygote Zwillingsschwangerschaft entsteht durch die vollständige Teilung der Zygote in zwei getrennte Tochterindividuen, wahrscheinlich hervorgerufen durch eine kurzfristige Störung in der Embryonalentwicklung. (10) Dies ist unabhängig von Alter und rassischer Zugehörigkeit der Mutter bei 3-4 von 1000 Schwangerschaften zu erwarten. (11) Eine dizygotische Schwangerschaft entsteht durch die zeitgleiche Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei Spermien. Hier besteht, neben einer mütterlichen familiären Disposition, eine zunehmende Häufigkeit mit dem Alter der Mutter, der Parität und ethnischen Unterschieden (2,4/1000 in Japan, 11/1000 in der farbigen Bevölkerung der USA). (11)

2.2.3 Zygote, Chorionizität und Amnionizität

Dizygote Zwillinge sind obligat dichorial und diamnial und machen ca. 60-70% der Zwillingsschwangerschaften aus. (8)(10) Es besteht allerdings die Möglichkeit einer sekundären Verschmelzung des Chorions und der Plazenten. (3)

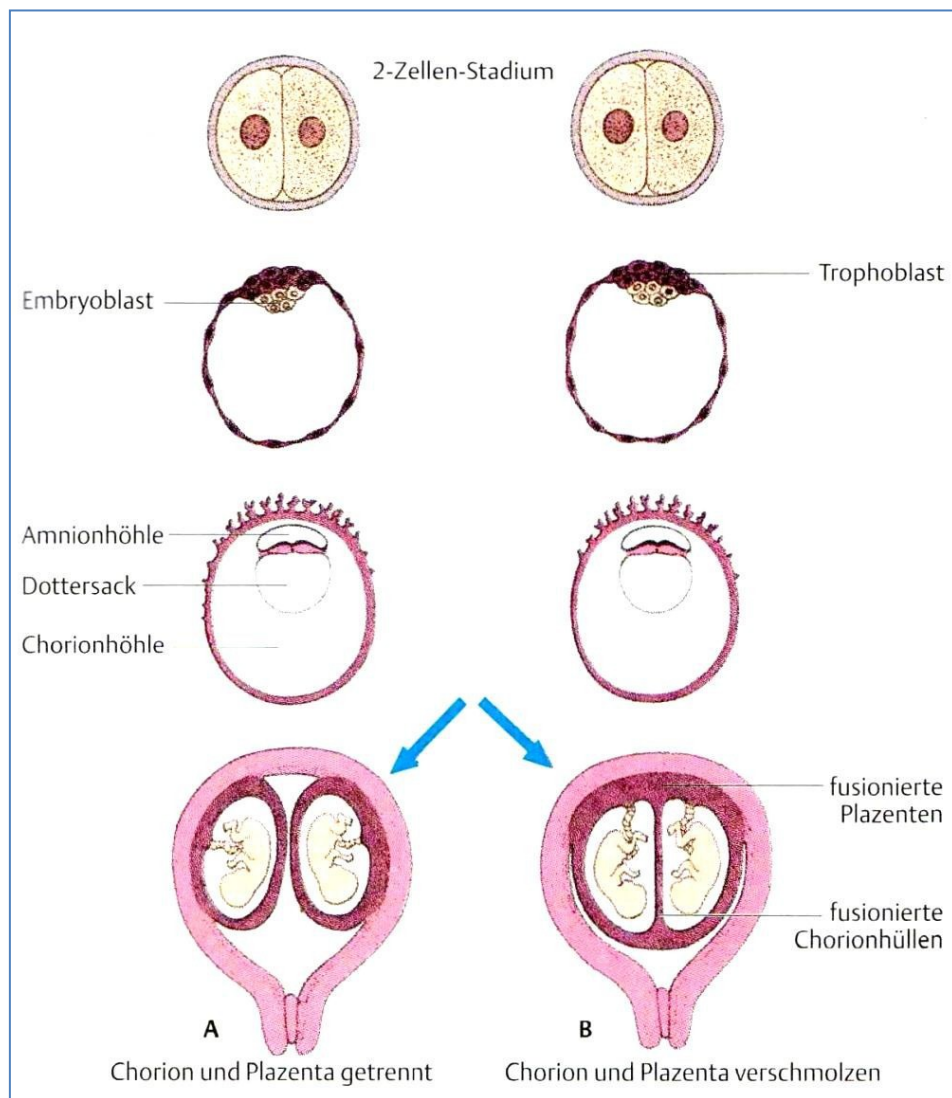


Abbildung 2 Eihäute bei dizygoten Zwillingen (3)

Monozygote Zwillinge kommen in 30-40% der Zwillingsschwangerschaften vor. (8)(10) Sie können dichorial/diamnial (29%), monochorial/diamnial (70%) oder monochorial/monoamnial (1%) sein. (8)

Entstehung von Mehrlingen: Eihautverhältnisse

Monozygot	dichorial/diamnial	Trennung <5 Tagen nach Befruchtung
	monochorial/diamnial	Trennung 5-10 Tage nach
	monochorial/monoamnial	Trennung >10 Tage nach Befruchtung
	Siamesische Zwillinge	Unvollständige Trennung >13 Tage nach Befruchtung
Dizygot	dichorial/diamnial	2 Oozyten/2 Spermien

Tabelle 2 Entstehung von Mehrlingen/ Eihautverhältnisse (8)

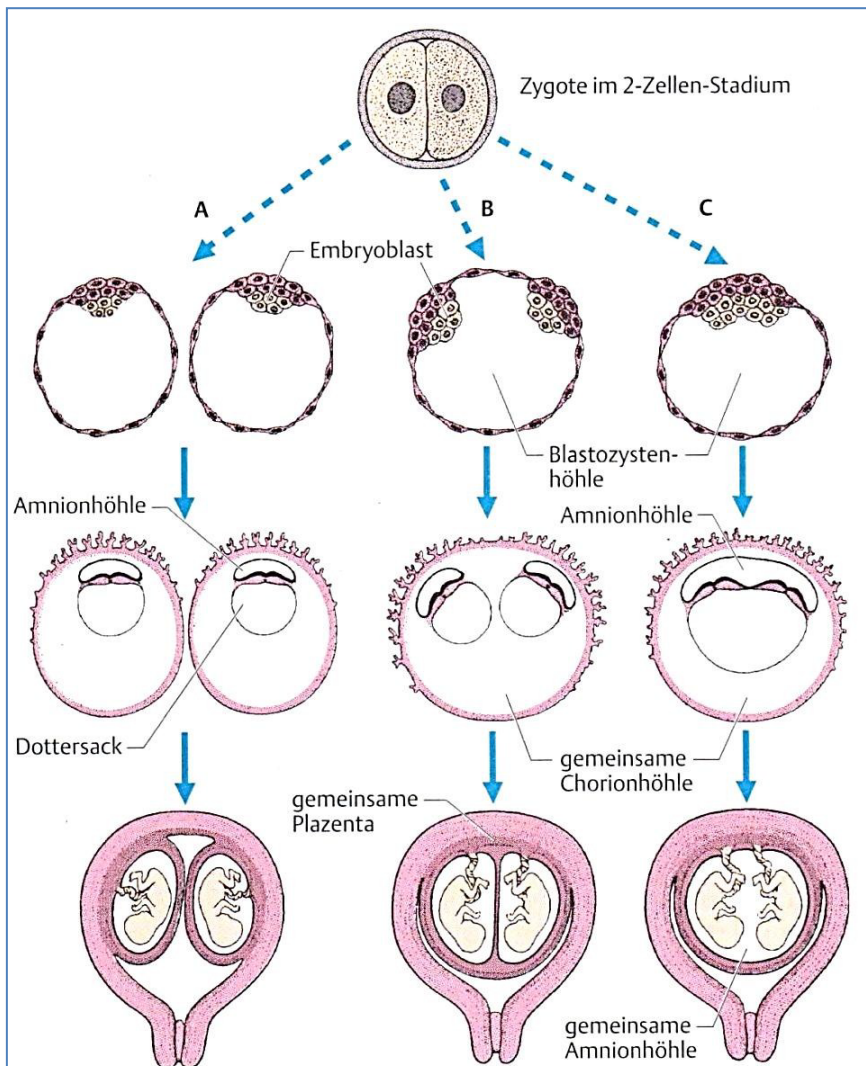


Abb. 7.12 Für die Bildung der Eihäute bei eineiigen Zwillingen gibt es drei Möglichkeiten. **A** Die Aufspaltung erfolgte im 2-Zellen-Stadium. Jeder Embryo besitzt seine eigene Plazenta sowie sein eigenes Amnion und Chorion. Nach der Implantation können die Plazenten und die Chorionhüllen miteinander verwachsen, wie bei zweieiigen Zwillingen auch. Die beiden Amnionhüllen sind jedoch immer durch Choriongewebe getrennt. **B** Aufspaltung des Embryoblasten in zwei vollständig getrennte Zellhaufen. Beide Embryonen haben eine gemeinsame Plazenta und eine gemeinsame Chorionhöhle, jedoch zwei getrennte Amnionhöhlen. **C** Aufspaltung des Embryoblasten in einem späteren Entwicklungsstadium. Die Embryonen besitzen eine gemeinsame Plazenta, eine gemeinsame Amnion- und eine gemeinsame Chorionhöhle.

Abbildung 3 Eihäute bei monozygoten Zwillingen (3)

2.3 Assisted Reproductive Technology (ART)

Die Zahl der assistierten Reproduktionen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Der deutliche Anstieg, sowohl von Versuchen, als auch von tatsächlichen Schwangerschaften ist in Abbildung 4 vom Bundesministerium für Gesundheit gut zu sehen. (12)

Tabelle 17: Anzahl der IVF-Versuche und Schwangerschaftsrate Jahr	Anzahl Versuche	Anzahl Paare	Anzahl Follikel-punktionen	Anzahl Schwanger-schaften	Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion in Prozent
2001	4.726	3.283	4.333	986	22,8
2002	4.680	3.384	4.375	1.193	27,3
2003	4.836	3.539	4.540	1.340	29,5
2004	4.878	3.614	4.575	1.320	28,9
2005	5.506	3.998	5.028	1.564	31,1
2006	5.575	4.070	5.035	1.568	31,1
2007	5.932	4.322	5.324	1.738	32,6
2008	6.096	4.483	5.320	1.729	32,5
2009	6.599	4.806	5.766	1.836	31,8
2010	6.781	5.007	5.876	1.993	33,9

Abbildung 4 Bundesministerium für Gesundheit; Anzahl der IVF-Versuche und Schwangerschaftsraten (12)

Auch der 2010 mit 21,2%, im Vergleich zu spontanen Konzeptionen, deutlich erhöhte Anteil an Zwillingschwangerschaften ist aus den Grafiken des Bundesministeriums für Gesundheit deutlich zu erkennen. (12)

Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften Zentren	Summe klinische SS	Herzaktivität: 1		Herzaktivität: 2		Herzaktivität: 3	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
öffentliche Zentren	451	354	78,5	93	20,6	4	0,9
private Zentren	1.701	1.315	77,3	363	21,3	23	1,4
2010 IVF-Fonds	2.152	1.669	77,6	456	21,2	27	1,3

Abbildung 5 Bundesministerium für Gesundheit; Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften (12)

2.3.1 Fertilitätsstörungen und Sterilität

Definitionen:

„Von einer **sterilen Partnerschaft** wird gesprochen, wenn trotz regelmäßigen Geschlechtsverkehrs ohne kontrazeptive Maßnahmen innerhalb von 2 Jahren keine Schwangerschaft eintritt.“ (13)

„Der Begriff der **weiblichen Sterilität** bezeichnet die Unfähigkeit einer Frau, zu empfangen, unabhängig von der zugrunde liegenden Störung.“ (13)

Primäre Sterilität: die Frau war noch nie schwanger (13)

Sekundäre Sterilität: es sind Schwangerschaften vorausgegangen, unabhängig davon, ob es auch zur Austragung der Leibesfrucht gekommen ist (13).

„Die **Infertilität** beschreibt die Unfähigkeit einer Frau eine empfangene Leibesfrucht bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen.“ (13)

Die **männliche Subfertilität** bezeichnet eine Qualitätseinschränkung des Ejakulats betreffend dreier Parameter (Konzentration, Motilität und Morphologie), was zu einem Ausbleiben einer spontanen Konzeption führt. (13)

Die Ursachen für Sterilität und Infertilität verteilen sich annähernd gleich auf Männer und Frauen. In 15-20% der Fälle lässt sich bei beiden Partnern eine beitragende Störung zur Ehesterilität finden. In 10-15% allerdings findet sich weder bei dem einen, noch bei dem anderen Partner eine klärende Ursache. (13)

Bei vielen Paaren stellt, nach häufig jahrelangen, oft medikamentös unterstützten Versuchen zur Konzeption, die Techniken der assistierten Reproduktion eine letzte erfolversprechende Alternative dar. (13)

2.3.2 In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Definition: „Unter In-Vitro-Fertilisation versteht man die Befruchtung von Eizellen außerhalb des Körpers zur Erzielung einer Schwangerschaft.“ (13)

Für eine In-Vitro-Fertilisation werden Eizellen der Frau und Spermien des Mannes entnommen, aufbereitet und in einem Reagenzglas zusammengeführt. Nach erfolgter Befruchtung und beginnender Teilung wird der Embryo oder die Embryonen in die Gebärmutterhöhle transferiert. (13)

Ablauf einer IVF-Behandlung	
Folikelpunktion	kontrollierte ovarielle Hyperstimulation → Entnahme der Eizellen durch transvaginale ultraschallgesteuerte Follikelpunktion
Fertilisation der gewonnenen Eizellen	sterile Gewinnung der Oozyten-Kumulus-Komplexe (Eizellen mit umgebenden Granulosazellen) → Übertragung aus der Follikelflüssigkeit in Reagenzgläser → Lagerung im Inkubator
Spermienaufbereitung	unterschiedliche Verfahren zur Gewinnung einer hochkonzentrierten Spermien suspension mit hohem Anteil gut motiler Spermien
Entwicklung der Vorkerne und Embryonen	Zusammenführung der Eizellen und Spermien im Verhältnis 1:100.000 in einem Reagenzglas → Vorkerne → Embryonen werden im 4- bis 6-Zellstadium in die Gebärmutterhöhle transferiert

Tabelle 3 Ablauf einer IVF-Behandlung (13)

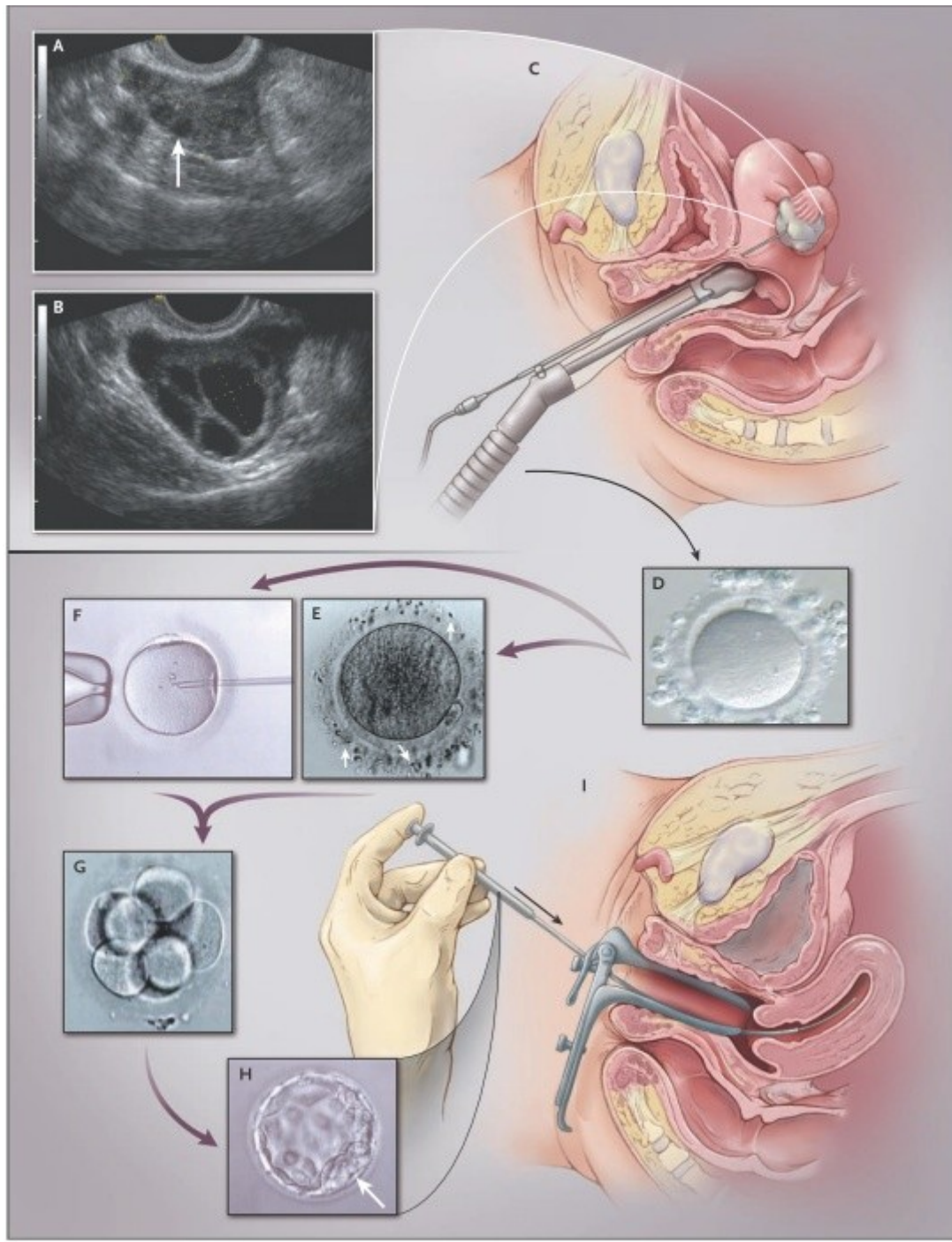


Abbildung 6: Methodik der IVF (21)

Da es laut ESchG nur zulässig ist bis zu maximal 3 Embryonen pro Behandlungszyklus weiter zu kultivieren, besteht die Möglichkeit, Eizellen im Vorkernstadium zu lagern. Hierfür werden diese kryokonserviert, also bei -196°C in flüssigem Stickstoff tiefgekühlt und können später einer weiteren Kultivierung zugeführt werden. (13)

2.3.3 Intrauterine Insemination (IUI)

Insbesondere bei der Therapie der männlichen Subfertilität, sowie einer zervikalen Ursache der Sterilität bietet sich als einer der ersten Therapieschritte die Intrauterine Insemination an, hierbei werden Spermien des Ehemannes oder eines Spenders über einen Katheter direkt in den Uterus appliziert. Durch diese Technik kann sichergestellt werden, dass eine größere Anzahl an Spermien bis zur befruchtungsfähigen Eizelle durchdringen. (13)

Ablauf einer IUI	
Aufbereitung der Spermien	Aufbereitung der Spermien zur Gewinnung einer hochkonzentrierten Spermien suspension mit gut motilen Spermien
Insemination	Applikation der Spermien suspension über einen speziellen Inseminationskatheter transvaginal in das Uteruskavum

Tabelle 4 Ablauf einer IUI (13)

Formen der IUI	
AIH = Artificial insemination with husband sperms	homolog
AID = Artificial insemination with donor sperms	heterolog

Tabelle 5 Formen der IUI (13)

2.3.4 Intra Cytoplasmatic Sperm Injection (ICSI)

Die ICSI zeigt gegenüber einer IVF-Behandlung ihre Indikationsstellung bei immunologisch bedingten Sterilitätsformen, beim Ausbleiben einer Fertilisation, sowie bei außergewöhnlich niedrigen Fertilisationsraten nach herkömmlicher IVF-Behandlung bei unauffälligem Spermogramm. (13)

Ovarielle Stimulation, Follikelpunktion, Spermienaufbereitung und Embryonentransfer zeigen die gleichen Abläufe wie bei IVF, die einzige Unterscheidung betrifft die Labormethoden, bei denen Spermien und Eizelle nicht nur zusammengeführt werden, wie bei einer IVF, sondern die Samenzelle direkt in die Eizelle injiziert wird. (13)

Spermiengewinnung	
Ejakulierte Spermien	Spermiengewinnung aus dem Ejakulat
Epididymale Spermien	Spermiengewinnung durch MESA (=Microsurgical sperm aspiration)
Testikuläre Spermien	Spermiengewinnung durch TESE (=Testicular sperm extraction)

Tabelle 6 Spermiengewinnung (13)

Technik der Intra Cytoplasmatic Sperm Injection	
Aufbereitung der Eizellen	Befreiung der Eizellen von umliegenden Granulosazellen → Beurteilung der Kernreife
Spermienaufbereitung	Aufbereitung der Spermien zur Gewinnung einer hoch konzentrierten Spermisuspension mit gut motilen Spermien
Injektion der Spermien	Spermien werden in einer Petrischale mittels Spezialpipetten in das Ooplasma injiziert

Tabelle 7 Technik der Intra Cytoplasmatic Sperm Injection (13)

Ein Vergleich der Schwangerschaftsraten zwischen IVF und ICSI, wie in den Abbildungen 6 und 7 zu sehen, zeigt allerdings durchaus vergleichbare Ergebnisse. (12)

Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI IVF-Zentren	Anz. Fälle	Anz. Punkt	Anz. SS	SSR in Prozent	Anz. Kryo	Anz. Punkt+ Kryo	Anz. SS Kryo	Anz. SS IVF + ICSI + Kryo	SSR IVF + ICSI + Kryo in Prozent
öffentliche Zentren	1.598	1.399	424	30,3	106	1.505	27	451	30,0
private Zentren	5.183	4.477	1.569	35,0	514	4.991	132	1.701	34,1
2010 IVF-Fonds	6.781	5.876	1.993	33,9	620	6.496	159	2.152	33,1

Anz. = Anzahl, Punkt = Punktion, SS = Schwangerschaft, SSR = Schwangerschaftsrate, Kryo = Versuch mit kryokonservierten Embryonen, IVF = In-vitro-Fertilisation, ICSI = Introzytoplasmatische Spermieninjektion, dAgeF = durchschnittliches Alter der Frau

Abbildung 7 Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI 1 (12)

Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI IVF-Zentren	Anz. IVF	Anz. SS IVF	SSR IVF in Prozent	dAgeF IVF	Anz. ICSI	Anz. SS ICSI	SSR ICSI in Prozent	dAgeF ICSI
öffentliche Zentren	363	98	27,0	32,6	1.010	326	32,3	32,3
private Zentren	651	232	35,6	32,6	3.758	1.337	35,6	32,9
2010 IVF-Fonds	1.014	330	32,5	32,6	4.768	1.663	34,9	32,8

Anz. = Anzahl, Punkt = Punktion, SS = Schwangerschaft, SSR = Schwangerschaftsrate, Kryo = Versuch mit kryokonservierten Embryonen, IVF = In-vitro-Fertilisation, ICSI = Introzytoplasmatische Spermieninjektion, dAgeF = durchschnittliches Alter der Frau

Abbildung 8 Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI 2 (12)

2.4 Typische Krankheitsbilder

2.4.1 Frühgeburtlichkeit

Gestationsalter (GA): Gestationsdauer: 1. Tag der letzten Menstruation bis zur Geburt. Das Gestationsalter wird in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) und Tagen ausgedrückt. (14)

Definition des Gestationsalters:	
Frühgeborenes Kind (preterm)	Neugeborenes von <37 SSW (<259 Tagen)
Termingeborenes Kind (term)	Neugeborenes von 37 bis <42 SSW (259-293)
Übertragenes Kind (postterm)	Neugeborenes von ≥42 SSW (≥294 Tage)

Tabelle 8 Definition des Gestationsalters (14)

Ätiologie: Die häufigsten Ursachen für Frühgeburtlichkeit sind vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung, ein Amnioninfektionssyndrom, Mehrlinge und mütterliche Erkrankungen. (8)(14)(15)

Klinik: Das Hauptproblem sehr kleiner Frühgeborener ist die Unreife von Organsystemen und -funktionen, die zu unterschiedlichen akuten und chronischen Erkrankungen führen können. (15)

Komplikationen der Frühgeburtlichkeit	
Komplikation	Folgen
Surfactantmangel	Atemnotsyndrom; Bronchopulmonale Dysplasie
Regulationsstörungen des Kreislaufs mit Blutdruckschwankungen	intrakranielle Blutungen; periventrikuläre Leukomalazie
Persistierender Ductus arteriosus	Bronchopulmonale Dysplasie; Hypotonie; Perfusionsschäden sämtlicher Organe
Hypothermie; Hypoglykämie	
Atemregulationsstörungen	Apnoen; Bradykardie
erhöhte Infektanfälligkeit	Sepsis
Retinopathie	

Tabelle 9 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (8)(14)(15)

2.4.2 Mangelgeburt

Geburtsgewicht (GG): Geburtsgewicht: Erstes Gewicht innerhalb der ersten Lebensstunden nach der Geburt. (8)

Definition des Geburtsgewichts:	
Untergewicht (SGA=small for gestational age)	GG <10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve; Hypotrophe Neugeborene
LBW-Infant (low birth weight)	Geburtsgewicht ≤2500g
VLWB-Infant (very low birth weight)	Geburtsgewicht ≤1500g
ELBW-Infant (extreme low birth weight)	Geburtsgewicht ≤1000g
Normalgewicht (AGA=appropriate for gestational age)	GG zwischen 10. und 90. Perzentile der populations-spezifischen intrauterinen Wachstumskurve; Eutrophe Neugeborene
Übergewicht (LGA=large for gestational age)	GG >90. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve; Hypertrophe Neugeborene

Tabelle 10 Definition des Geburtsgewichts (8)(15)

Ätiologie: Ursachen für eine Mangelgeburt sind hauptsächlich eine Sauerstoff- oder Substratunterversorgung des Fetus durch Mehrlingsschwangerschaften, fetofetale-Transfusion, mütterliche Krankheiten, Infektionen oder Plazentainsuffizienz. (8)(14)

Klinik: Untergewichtige Neugeborene haben ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen, wie einen intrauterinen Fruchttod, Asphyxie und Mekoniumaspiration und neonatale Komplikationen, wie Anpassungsstörungen, Hypothermie und Hypoglykämie, sowie für Minderwuchs und psychomotorische Entwicklungsstörungen. (8)(14)

2.4.3 Feto-Fetales-Transfusionssyndrom (FFTS)

Definition: Ungleichgewicht in der Volumenverschiebung über die (immer vorhandenen) interfetalen Plazentaanastomosen bei monochorialen Zwillingen. (34)

Risikofaktoren: Das Feto-Fetale-Transfusionssyndrom tritt nur bei monochorialen Mehrlingen auf, da nur bei diesen interfetale Anastomosen auf der Plazentaoberfläche vorkommen. (8)

Vorkommen: Bei einem gemeinsamen Chorion kommt es in 5-15% der Fälle zu einem Transfusionssyndrom. (3) Der Anteil der monozygoten Zwillingspaare mit Verbindungen im plazentaren Blutkreislauf liegt bei 80%. (16)

Klinik:

Stadieneinteilung des feto-fetalen Transfusionssyndroms (modifiziert nach Quintero et al. J Perinatol 1999; 19:550-5.)					
Stadium	Poly-/Oligohydramnion*	Fehlende Blasenfüllung des Donors	Pathologische Dopplerwerte**	Hydrops	Intrauteriner Fruchttod
I	+	-	-	-	-
II	+	+	-	-	-
III	+	+	+	-	-
IV	+	+	+	+	-
V	+	+	+	+	+

* maximales Fruchtwasserdepot > 8cm und < 2cm vor der 20. Schwangerschaftswoche (bzw. >10cm und < 2cm nach der 20. Schwangerschaftswoche)
 ** Vorhandensein einer der folgenden Dopplerauffälligkeiten: (1) Nullfluss/negativer Fluss in der Arteria umbilicalis (2) negativer Fluss im Ductus venosus (3) pulsatiler Fluss in der Vena umbilicalis

Tabelle 11 Klinik des FFTS (34)

Therapie: Als therapeutische Möglichkeiten steht heute die fetoskopische Laserkoagulationen der Shuntverbindungen zur Verfügung. (34)

Prognose: Die Prognose des FFTS ist abhängig von dem Zeitpunkt der hämodynamischen Entgleisung. Je früher diese eintritt, desto schlechter wird die Prognose für die Zwillinge. Unbehandelt liegt die Mortalität bei nahezu 100%. (8)

2.4.4 Asphyxie und hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)

Definition: Unter Asphyxie versteht man in der Neonatologie einen Sauerstoffmangel lebenswichtiger Organe, welcher intrauterin oder postnatal durch pulmonale und kardiozirkulatorische Insuffizienzen auftritt (15) und in weiterer Folge zu Nekrosen der Ganglienzellen und Infarkten oder Blutungen im Bereich des Großhirns führen können. (11) Das sich durch die daraus folgende zerebrale Hypoxie und Ischämie entwickelnde Syndrom wird als hypoxisch-ischämische Enzephalopathie bezeichnet. (8)

Ursachen: Eine Asphyxie kann sehr unterschiedliche Ursachen haben, welche allerdings alle als gemeinsame Folge zu einer Unterversorgung des Fetus führen. (15)

Ursachen einer Asphyxie	
Mutter	Uteroplazentare Insuffizienz; Hypotension; Gestose; Sedierung
Plazenta	Abruptio placentae; Placenta praevia
Nabelschnur	Nabelschnurvorfal, -umschlingung, -knoten, -riss, -kompression
Geburt	traumatisch; protrazierter Geburtsverlauf
Kind	Anämie; extreme Unreife; neuromuskuläre Erkrankungen; Erkrankungen der Atemwege und Lungen; Infektionen

Tabelle 12 Ursachen einer Asphyxie (8)(15)

Diagnostik: Der Apgar-Score dient der postnatalen Vitalitätsbeurteilung eines reifen Neugeborenen 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Geburt. Die gewonnenen Werte nach 5 und 10 Minuten korrelieren am ehesten mit der Prognose des Kindes. (8) Als Parameter werden die Herzfrequenz, die Atemanstrengung, der Muskeltonus, die Reflexe auf Sondierung der Nase und die Hautfarbe herangezogen. (8)(14)

Apgar-Score			
	0	1	2
Herzfrequenz	keine	<100/min	>100/min
Atemanstrengung	keine	langsam, unregelmäßig	gut, schreien
Muskeltonus	schlaff	gebeugte Extremitäten	gute Bewegung
Reflex auf Sondierung der Nase	keine	Grimassen	Husten, Niesen
Hautfarbe	blass, blau	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosige Hände/ Füße

Tabelle 13 Apgar-Score (8)(14)

Beurteilung des 5-Minuten-Apgar	
9-10	kein Handlungsbedarf
7-8	noch normal; Beobachtung
5-6	Intervention, Atemunterstützung
0-4	Reanimationsmaßnahmen

Tabelle 14 Beurteilung des 5-Minuten-Apgar (8)(14)

Einteilung der Asphyxie	
Asphyxia livida	1-Minuten-Apgar 4-6; HF 80-120/min; unregelmäßige Atmung
Asphyxia pallida	1-Minuten-Apgar 0-3; HF <80/min; Schnappatmung
Neue Definition	5-Minuten-Apgar <7 oder Nabelarterien-pH < 7,15

Tabelle 15 Einteilung der Asphyxie (8)(14)

Klinik: Ein perinataler Sauerstoffmangel zeigt Auswirkungen auf die gesamte kardiorespiratorische Adaptation des Neugeborenen. Durch die Hypoxie entwickelt sich rasch eine metabolische Azidose, durch welche es statt zu einer Dilatation der Lungenarterien zu einer Vasokonstriktion mit nachfolgender pulmonaler Hypertonie kommt. Diese zieht ein Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli und Foramen ovale mit Ausbildung eines persistierenden Rechts-Links-Shunts nach sich. Es entwickelt sich eine dauerhafte Sauerstoffunterversorgung des arteriellen Blutes mit schweren Schäden mehrerer Organsysteme. Es kommt unter anderem zu hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien, Krampfanfällen und Hirnblutungen, myokardialen Ischämien und Hypotonie, Atemnotsyndromen, Lungenblutungen und Nierenblutungen. (15)

Symptome einer HIE	
leichte HIE (Grad I)	Lethargie bis Übererregbarkeit; keine Krampfanfälle; Symptome bilden sich nach 24h zurück
mittelschwere HIE (Grad II)	Lethargie; Hypotonie; Krampfanfälle; Spätschäden sehr wahrscheinlich
schwere HIE (Grad III)	Stupor; Koma; schlaffer Muskeltonus bis Krampfanfälle; Hypotonie; Hirnödem; Letalität bis 80%

Tabelle 16 Symptome einer HIE (8)(14)(15)

Therapie: Die wichtigste therapeutische Option bei Asphyxie ist die Stabilisierung der Vitalparameter. Insbesondere auf eine ausreichende Oxygenierung und Ventilation, sowie einen stabilen Blutdruck ist zu achten. Zusätzlich sollten Blutzucker und Elektrolyte im Normbereich gehalten werden. (8)(14)

Prognose: Die Prognose der HIE hängt wesentlich mit dem Schweregrad und der Dauer der Asphyxie ab, bildet sich die HIE Grad I noch in 24h zurück, ist bei HIE Grad III mit einer Letalität bis zu 80% oder Spätfolgen wie schweren mentalen Störungen, Zerebralpareesen und Krampfanfällen zu rechnen. (14)(15)

2.4.5 Atemnotsyndrom (RDS)

Definition: Pulmonale Erkrankung der unreifen Lunge durch Surfactantmangel, welcher zu einem Kollaps der Alveolen und in Folge dessen zu einer verminderten Compliance und funktionellen Residualkapazität führt. (8) Der Surfactantmangel kann primär (idiopathisch) bei Frühgeburtlichkeit oder sekundär, durch Surfactant-Verbrauch auftreten. (14)

Risikofaktoren: Der größte Risikofaktor ist die Frühgeburtlichkeit, außerdem eine familiäre Disposition, primäre Sectio, Asphyxie, Chorioamnionitis, Hydrops und Diabetes der Mutter. (8)

Vorkommen: Ein primäres RDS tritt bei 60% der Frühgeborenen <30.SSW bzw. bei 50-80% der Frühgeborenen <28.SSW oder <1000g auf. (8)(14)

Klinik: Die klinischen Symptome treten unmittelbar nach der Geburt oder innerhalb der ersten 3-4 Stunden post partum auf, zeigen sich mit interkostalen Einziehungen, Dyspnoe, Tachypnoe, expiratorischem Stöhnen und Mikrozirkulationsstörungen (14)(15) und führen zu einer respiratorische Insuffizienz mit Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose (8)(11)(14)

Diagnostik: Eine röntgenologische Untersuchung des Thorax zeigt typische Veränderungen in Form eines verdichteten Lungenparenchyms mit Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen („Weiße Lunge“). (15)

Stadieneinteilung RDS	
Grad 1	Feingranuläre Zeichnung der gesamten Lunge
Grad 2	Zusätzlich positives Lungenbronchogramm jenseits des Herzschattens
Grad 3	Zusätzlich Unschärfe des Herzschattens und der Zwerchfellkonturen
Grad 4	Radiologisch weiße Lunge

Tabelle 17 Stadieneinteilung RDS (8)

Therapie: Prophylaktisch wird bei Frühgeburtsbestrebung vor Ende der 32.SSW eine Lungenreifungsinduktion mit Betamethason durchgeführt. (8)(14)
Bei RDS erfolgt die Therapie mittels Sauerstoffgabe, Beatmung, Surfactantapplikation und Behandlung der Grunderkrankung. (14)(15)

Prognose: Die Prognose ist je nach Ausgangsbedingung stark variabel. Pneumothorax, Bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathie und sekundäre Infektionen können die Folge sein. (8)(14) Die Sterblichkeit bei unreifen Frühgeborenen (<32.Woche und <1500g) liegt bei 25-30%. (11)

2.4.6 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Definition: Chronische Atemwegs- und Lungenerkrankung kleiner Frühgeborener, bei der es durch eine Inflammationsreaktion zu einem bindegewebigem Umbau der normalen Lungenstruktur mit überblähten Arealen, Atelektasen und Rarefizierung des Gefäßbettes kommt. (8)(11)(15)

Risikofaktoren: Die Hauptrisikofaktoren für eine Bronchopulmonale Dysplasie sind Lungenunreife, Beatmungstraumata und die Sauerstofftoxizität der Atmungsluft. (15)

Vorkommen: Die Häufigkeit der BPD liegt bei 1-2% der stationär behandelten Neugeborenen. Bei einem Geburtsgewicht <1500g steigt die Häufigkeit auf 10%, bei <1000g auf 30-60% an. (8)

Klinik: Symptome der Bronchopulmonalen Dysplasie sind Dyspnoe, Einziehungen, Husten, Hyperkapnie, erhöhter Sauerstoffbedarf, gehäufte pulmonale Infekte, pulmonale Hypertonie, obstruktive Bronchitis, Asthma bronchiale und Cor pulmonale. (8)(14)

Einteilung der BPD	
Eine BPD liegt vor, wenn der Sauerstoffbedarf (FiO_2) für mindestens 28 Tage über 0,21 gelegen hat und am Stichtag folgende Situation vorliegt:	
$FiO_2 = 0,21$	milde BPD
$FiO_2 < 0,30$	mäßige BPD
$FiO_2 \geq 0,30$ und Beatmung oder CPAP	schwere BPD
Stichtag:	
GA < 32 SSW	36 SSW oder bei Entlassung nach Hause
GA \geq 32 SSW	>28 Tage aber <56 Tage postnatal oder bei Entlassung nach Hause

Tabelle 18 Einteilung BPD (8)

Therapie: Die Therapie erfolgt hauptsächlich symptomatisch und beinhaltet eine adäquate Oxygenierung, ausreichende Kalorienzufuhr, Flüssigkeitsrestriktion und Diuretika, Physiotherapie, Bronchodilatoren, Glukokortikoide und Kardiale Therapie. (8)(15)

Prognose: Prognostisch ist eine BPD schwer abzuschätzen. Durch das Auswachsen neuer Alveoli können sich die Lungenveränderungen teilweise zurückbilden, eine bronchiale Hyperreagibilität bleibt allerdings häufig zurück. (15)

2.4.7 Hirnblutungen (IVH, PVH)

Risikofaktoren: Unreife, Asphyxie, Hypoxie, Azidose, traumatische Geburt (15)

Vorkommen: Das Risiko für eine Hirnblutung sowie der Schweregrad nimmt mit der Unreife der Frühgeborenen zu: In der 25.SSW liegt das Risiko bei 50%, in der 26.SSW bei 38% und in der 28.SSW bei 20%. (8) Die Hälfte aller Hirnblutungen manifestiert sich bereits am ersten Lebenstag, (8) 90% innerhalb der ersten drei Lebenstage. (14)

Diagnostik: Bei allen Frühgeborenen sollte am 1., 3. und 7. Lebenstag eine sonografische Kontrolle des Gehirns erfolgen. (8)

Klinik: Große Variabilität von asymptomatisch bis zu Atemstillstand, Bradykardie, Paresen, Hirndrucksymptomatik, Blutdruckabfall, Temperaturregulationsstörungen und Hydrozephalus. (14)

Klassifikation von Hirnblutungen nach Papile	
Grad 1	Subependymale Blutung
Grad 2	Ventrikelinbruchblutung ohne Ventrikelerweiterung
Grad 3	Ventrikelinbruchblutung mit Ventrikelerweiterung
Grad 4	Grad 1-3 mit Blutung ins Hirnparenchym

Tabelle 19 Klassifikation von Hirnblutungen nach Papile (8)

Therapie: Eine Therapie der Hirnblutung an sich ist nicht möglich, prophylaktisch sollte die Geburt schonend erfolgen, der Blutdruck stabil gehalten werden, sowie postnataler Transport, Hyperventilation mit gleichzeitiger Hypotension und Infektionen vermieden werden. (14)

Prognose: Bei Frühgeborenen gute Prognose der Hirnblutungen Grad 1-2. Hirnblutungen Grad 3 haben schwere neurologische Komplikationen in 30%, bei Parenchymläsionen in 70%, zur Folge. (8)

2.4.8 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Definition: Hypoxisch-ischämische Läsionen der weißen Substanz, als Folge einer Infarzierung mit anschließender Nekrosen- und Zystenbildung. (8)

Risikofaktoren: Die größten Risikofaktoren stellen eine Frühgeburtlichkeit, sowie pränatale Infektionen dar. (8)

Klinik: Im Akutstadium oft asymptomatisch; Hypotonie und Lethargie möglich. Später stehen motorische Ausfälle (spastische Diplegie, Zerebralparese) und Irritabilität im Vordergrund. (8)(15)

Diagnostik: Wie bei den Hirnblutungen im Rahmen der sonografischen Routinekontrollen. Beginnend wird eine periventrikuläre Echogenitätsvermehrung sichtbar, welche dann in eine periventrikuläre Zystenbildung übergeht. Diese bilden sich schließlich zurück und hinterlassen Narbengewebe(Stadium I-IV). (8)

Therapie: Keine kausale Therapie möglich; Prävention siehe Hirnblutung.

Prognose: Die Prognose ist entsprechend der Lokalisation der Schädigung. Besonders häufig betroffen sind kortikospinale Bahnen zu den Beinen, sowie Bahnen zur Sehrinde und zum Sprachzentrum. (8)

2.4.9 Sepsis

Definition: Systemische Entzündungsreaktion = Klinische Symptomatik mit Erregernachweis in Haut-/Schleimhautabstrichen; Sepsis = Erregernachweis in der Blutkultur; Septischer Schock = Sepsis mit Blutdruckabfall und Mangelversorgung sämtlicher Organe (8)(14)

Sepsis-Formen		
Frühsepsis (=early onset sepsis)	bis zum 3. Lebenstag	Erreger meist aus der mütterlichen Vaginalflora
Spätsepsis (=late onset sepsis)	nach dem 3. Lebenstag	meist nosokomiale Infektionen

Tabelle 20 Sepsis-Formen (14)

Risikofaktoren: Amnioninfektionssyndrom, mütterliche Infektion, vorzeitiger Blasensprung, protrahierte Geburt, Unreife, RDS, Beatmung, Antikörpermangel, parenterale Ernährung (14)

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt über die klinische Symptomatik, Entzündungsparametern im Blutbild und Erregernachweisen aus Abstrichen. (14)

Klinik: Eine Sepsis zeigt sich auf unterschiedliche Weise, dabei lässt sich eine Infektion aber durch kein Symptom, außer den Hauteffloreszenzen, beweisen. (14)

Klinische Hinweise auf systemische bakterielle Infektion beim Neugeborenen	
Allgemeinzustand	Trinkschwäche, Hypothermie oder Fieber, Temperaturdifferenz von > 2 °C zwischen Kerntemperatur (gemessen zwischen den Scapulae bei Rückenlage) und den Akren (Fuß), Berührungsempfindlichkeit
Herz, Kreislauf	Tachykardie ≥ 180/min (auch präpartal), Bradykardie, Blässe Zentralisation mit schlechter Hautperfusion, verlängerte Kapillarfüllungszeit > 3s, arterielle Hypotonie
Atmung	Apnoe, Stöhnen, Dyspnoe, Tachypnoe, thorakale Einziehungen, erhöhter Sauerstoffbedarf beim reifen Neugeborenen
Haut, Weichteile	Blässe, Zyanose, Petechien, Ikterus, Ödeme, Pusteln, Abszesse, Omphalitis, Paronychie, Hautrötungen an Einstichstellen oder im Verlauf eines Katheters
Magen-Darm-Trakt	geblähtes Abdomen, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Diarrhö, Nahrungsverweigerung, fehlende Darmgeräusche
ZNS	Lethargie oder Irritabilität, Muskelhypotonie oder -hypertonie, Berührungsempfindlichkeit, Krampfanfälle, gespannte Fontanelle
Stoffwechsel	unklare Hyper- oder Hypoglykämien, metabolische und respiratorische Azidose, Laktatanstieg, Ikterus, Cholestasesymptome
Spätsymptome	Ikterus, große Leber, Thrombozytopenie, Petechien, Verbrauchskoagulopathie, Schock, Hypotension

Tabelle 21 Klinische Hinweise auf systemische bakterielle Infektion beim Neugeborenen (8)

Therapie: „Entscheidend ist frühzeitiger Beginn beim ersten klinischen Verdacht.“

(14) Die Therapie besteht im Wesentlichen aus Antibiotika (entsprechend dem jeweiligen Erreger) sowie adjuvanter Therapie wie Beatmung, Stabilisierung des Blutdruckes, Volumengabe, Katecholaminen und Immunglobulinen. (8)(14)

2.4.10 Retinopathia Praematurorum (ROP)

Definition: Multifaktoriell bedingte, vasoproliferative Erkrankung der Retina bei Frühgeborenen (unter Sauerstofftherapie). (8)(14)

Risikofaktoren: Die Hauptrisikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit <36.SSW, ein Geburtsgewicht <2000g und Sauerstofftherapie. (14)

Vorkommen: Die Retinopathia praematurorum ist mit 25-50% die häufigste Erblindungsursache im Kindesalter. (14) Frühgeborene der 24.-25.SSW sind zu 76% betroffen, Frühgeborene der 26.-27.SSW zu 54%. (8)

Diagnostik: Alle Frühgeborenen <32 SSW werden augenärztlich untersucht, zusätzlich alle Frühgeborenen >32 SSW und < 36 SSW, die mehr als zwei Tage Sauerstoff erhalten haben. Termingeborene werden nur dann einer augenärztlichen Untersuchung unterzogen, wenn sie für mindestens 48h >30% Sauerstoff bekommen haben. (8)

Klinik:

Internationale Klassifikation der ROP	
Lokalisation	Zone I-III
Schweregrad	Stadium 0: kein pathologischer Befund Stadium 1: Demarkationslinie Stadium 2: Prominente Leiste Stadium 3: Wall mit extraretinaler fibrovaskulärer Proliferation Stadium 4: Partielle Netzhautablösung a) ohne b) mit Makulabeteiligung Stadium 5: Totale Netzhautablösung
Plus-Erkrankung	Gefäßdilataionen und-schlängelungen → zusätzliches Risiko
Ausmaß	bezieht sich auf die zirkumferente Lokalisation; wird als Uhrzeit angegeben

Tabelle 22 Internationale Klassifikation der ROP (8)

Therapie: Als therapeutische Optionen stehen Kryotherapie, Lasertherapie, Cerclage des Auges oder Vitrektomie zur Verfügung. Prophylaktisch könnte Vitamin E nützlich sein. (8)(14)

3. Methodik

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten aller Zwillinge, die am LKH Graz geboren wurden, ausgewertet und anschließend bezüglich ihrer Konzeptionsart verglichen.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine Zwillingsschaft, sowie die Geburt oder eine Weiterbehandlung am LKH Graz zwischen den Jahren 2003 und 2012.

Ausschlusskriterien waren eine Einlingsschaft oder höhergradige Mehrlingsschaft.

3.2 Datenerfassung

Zu Beginn wurden alle Zwillingspaare der relevanten Jahre aus der Datenbank PIA extrahiert, wodurch es zu einer Anzahl von 1326 Kindern (663 Zwillingspaaren) kam, anschließend wurden fehlende Daten durch Informationen aus dem Medocs, aus PIA, aus Arztbriefen und Karteikarten ergänzt.

Durch Gespräche mit den Kollegen, sowie Schwestern der Gebärklinik kam ich gemeinsam mit Dr. Klaritsch zu der Einsicht, dass sich erst seit dem Jahr 2007 mit Sicherheit eine Aussage bezüglich der Konzeptionsart treffen lassen kann, da dies zuvor nicht routinemäßig erhoben worden ist. Durch eine Einschränkung auf die Jahre 2007 bis 2012 reduzierte sich die Anzahl der Kinder auf 816 (408 Zwillingspaare).

Von diesen 816 Kindern (408 Zwillingspaaren) wurden 660 Kinder (330 Zwillingspaare) spontan empfangen und 156 (78 Zwillingspaare) durch assistierte Reproduktion gezeugt.

Durch vereinzelte fehlende Daten reduzierte sich die Anzahl der Kinder nochmals auf 804 Kinder (402 Zwillingspaare).

Die endgültige Anzahl der Kinder, welche in die statistische Auswertung aufgenommen wurden, waren 650 spontan empfangene Kinder (325 Zwillingspaare) und 154 durch assistierte Reproduktion gezeugte Kinder (77 Zwillingspaare).

3.3 Relevante Parameter

Für die Auswertung wurden Parameter aus zwei Kategorien untersucht; Parameter der Schwangerschaft und Parameter der Neonatalperiode.

Bezüglich der Schwangerschaft wurde die Konzeptionsart der Zwillinge ausgewertet, unterschieden wurden spontane Schwangerschaften und durch assistierte Reproduktion entstandene.

Die Chorionizität wurde in monochorial und dichorial unterteilt.

Das Alter der Mutter wurde aus dem Geburtsdatum der Mutter und dem Geburtsdatum der Kinder errechnet und in die Bereiche jünger als 20 Jahre, 20-24 Jahre, 25-29 Jahre, 30-34 Jahre, 35-39 Jahre, 40-44 Jahre, 45-49 Jahre und älter oder gleich 50 Jahre unterteilt.

Als Erkrankung der Schwangerschaft wurden die Zwillinge auf das Vorliegen eines Feto-Fetalen-Transfusionssyndroms untersucht.

Das Gestationsalter wurde nach vollendeten Schwangerschaftswochen eingeteilt.

Der Geburtsmodus wurde nach Spontangeburt, primärer Sectio, sekundärer Sectio, vaginal-operativ und Entbindung aus BEL (Beckenendlage) eingeteilt.

Parameter der Schwangerschaft
Konzeption
Chorionizität
Alter der Mutter
FFTS
Gestationsalter
Geburtsmodus

Tabelle 23 Parameter der Schwangerschaft

Die Neonatalperiode ist bis zum 28. Lebenstag definiert, aufgrund der hohen Frühgeburtlichkeit der Zwillinge wurde allerdings der Untersuchungszeitraum bis zur ersten Entlassung aus der Frühgeburtenstation bzw. der Neonatologie erweitert.

Das Geburtsgewicht der Kinder wurde in „small for gestational age“ (SGA) (GG <10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve), „appropriate for gestational age“ (AGA) (GG zwischen 10. und 90. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve) und „large for gestational age“ (LGA) (GG >90. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve) eingeteilt.

Das Geschlecht wurde nach der Geburt bestimmt (männlich/ weiblich).

Bei der Sterblichkeit wurde antepartal (vor der Geburt), subpartal (während der Geburt) und postpartal (nach der Geburt/in der Neonatalperiode) unterschieden.

Für die Beurteilung einer Asphyxie entscheidend war ein 5-Minuten-APGAR Wert unter 7 oder ein Nabelarterien-pH unter 7,15.

Des Weiteren wurden die Zwillinge auf das Vorhandensein einiger für die Neonatalperiode typischer Krankheiten untersucht.

Das Atemnotsyndrom, die Bronchopulmonale Dysplasie, Hirnblutungen, die Periventrikuläre Leukomalazie, die Sepsis und die Retinopathia Praematurorum wurden bezüglich ihrer Häufigkeiten ausgewertet und gegebenenfalls in Stadien eingeteilt.

Parameter der Neonatalperiode
Geburtsgewicht
Geschlecht
Sterblichkeit
APGAR
Atemnotsyndrom (RDS)
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)
Hirnblutungen (IVH, PVH)
Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)
Sepsis
Retinopathia Praematurorum (ROP)

Tabelle 24 Parameter der Neonatalperiode

3.4 Statistik

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte deskriptiv und mittels Fisher's exakt Test und Contingency Tables bzw. Student's t-Test oder Mann-Whitney-Test (PRISM 5, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

Ergebnisse der statistischen Tests wurden mittels p-Wert, Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall (95% CI) dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Schwangerschaft

4.1.1 Konzeption

Von den 804 Kindern (402 Zwillingspaaren) welche in die Auswertung aufgenommen wurden, sind 650 Kinder (325 Paare) spontan gezeugt worden, das sind 80,85%, die restlichen 19,15%, das sind 154 Kinder (77 Paare) sind durch assistierte Reproduktion gezeugt worden (siehe Tabelle 25 und Abbildung 8).

Innerhalb dieser Gruppe wurden 55,84% (43 Paare) durch In-vitro-Fertilisation (IVF) gezeugt, 18,18% (14 Paare) durch Intra Cytoplasmatic Sperm Injection (ICSI), 1,30% (1 Paar) durch homologe Insemination und bei 24,68% (19 Paare) wurde die Art der assistierten Reproduktion nicht näher definiert (siehe Tabelle 26 und Abbildung 9).

Konzeption	n= 402
ART	77 (19,15%)
Spontan	325 (80,85%)

Tabelle 25 Konzeption

Konzeption/ART	n= 77
IVF	43 (55,84%)
ICSI	14 (18,18%)
homologe Insemination	1 (1,30%)
nicht näher definiert	19 (24,68%)

Tabelle 26 Konzeption/ART

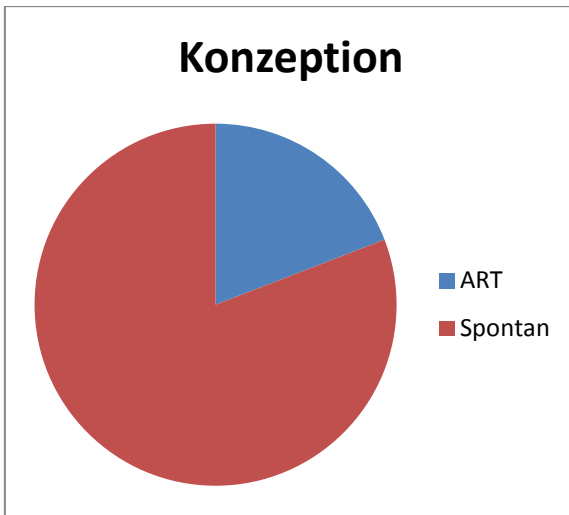


Abbildung 9 Konzeption

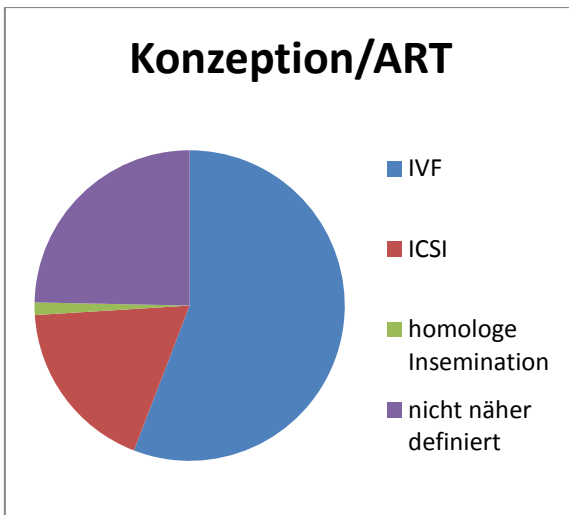


Abbildung 10 Konzeption/ART

4.1.2 Chorionizität/ Amnionizität

77 Paare (19,15%) aller Zwillinge waren monochorial, 325 Paare (80,85%) dichorial. In der ART Gruppe waren 8 Paare (10,39%) monochorial und 69 Paare (89,61%) dichorial, in der Kontrollgruppe 69 Paare (21,23%) monochorial und 256 Paare (78,77%) dichorial.

8 Paare (1,99%) aller Zwillinge waren monoamniot, 394 Paare (98,01%) diamniot. In der ART Gruppe war 1 Paar (1,30%) monoamniot und 76 (98,70%) Paare diamniot, in der Kontrollgruppe 7 Paare (2,15%) monoamniot und 318 Paare (97,85%) diamniot.

Monochorial und monoamniot waren demnach insgesamt 8 Paare (1,99%), monochorial und diamniot 69 Paare (17,16%) und dichorial und diamniot 325 Paare (80,85%). In der ART Gruppe war 1 Paar (1,30%) monochorial und monoamniot, 7 Paare (9,09%) monochorial und diamniot und 69 Paare (89,61%) dichorial und diamniot. In der Kontrollgruppe waren 7 Paare (2,15%) monochorial und monoamniot, 62 Paare (19,08%) monochorial und diamniot und 256 Paare (78,77%) dichorial und diamniot. (siehe Tabelle 28)

	Gesamt	ART	Spontan
	n= 402	n= 77	n= 325
Chorionizität			
Monochorial	77 (19,15%)	8 (10,39%)	69 (21,23%)
Dichorial	325 (80,85%)	69 (89,61%)	256 (78,77%)
Amnionizität			
Monoamniot	8 (1,99%)	1 (1,30%)	7 (2,15%)
Diamniot	394 (98,01%)	76 (98,70%)	318 (97,85%)
Chorionizität/ Amnionizität			
Monochorial/ Monoamniot	8 (1,99%)	1 (1,30%)	7 (2,15%)
Monochorial/ Diamniot	69 (17,16%)	7 (9,09%)	62 (19,08%)
Dichorial/ Diamniot	325 (80,85%)	69 (89,61%)	256 (78,77%)

Tabelle 27 Chorionizität und Amnionizität

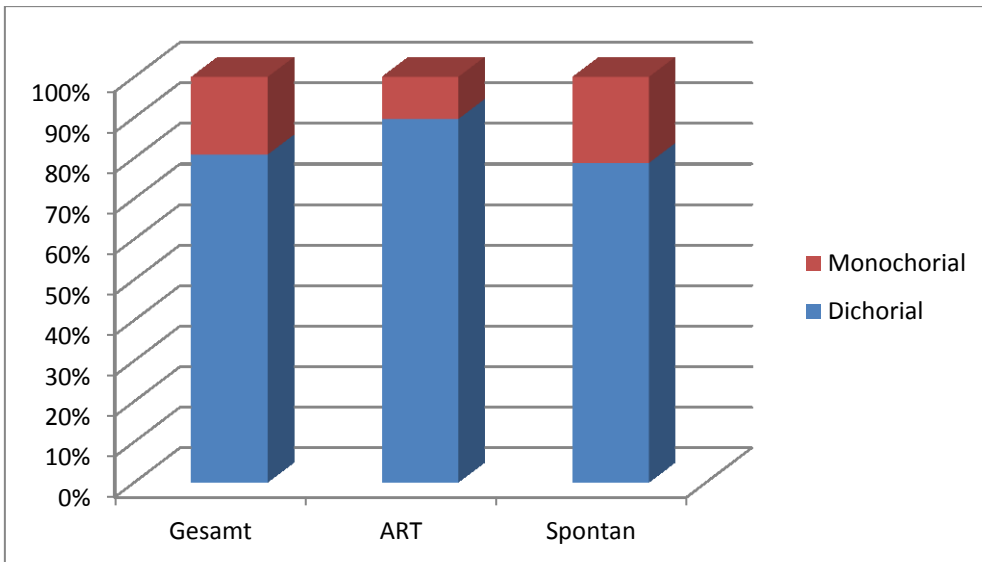


Abbildung 11 Chorionizität nach Konzeptionsart

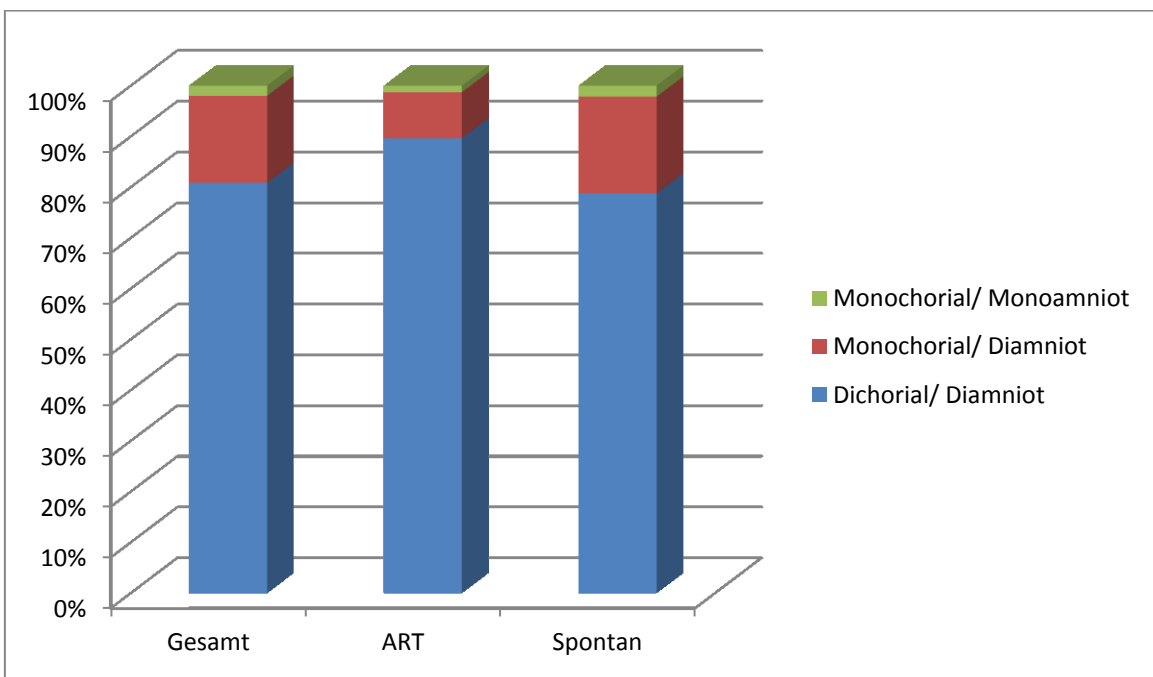


Abbildung 12 Chorionizität und Amnionizität nach Konzeptionsart

4.1.3 Alter der Mutter

Das durchschnittliche Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 31,2 Jahren, bei den spontan empfangenen Zwillingen lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 30,7 Jahren, die jüngste Gebärende war 17, die älteste 55 Jahre alt und bei den Zwillingen durch assistierte Reproduktion lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 33,3 Jahren, hier war die jüngste Gebärende 23, die älteste 48 Jahre alt. Dieses Ergebnis ergibt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von <0,0001.

Bei allen drei Gruppen lag das Maximum zwischen 30 und 34 Jahren. Die zweithäufigste Altersgruppe lag, sowohl bei der gesamten Gruppe, als auch bei der Kontrollgruppe bei 25-29 Jahren, bei der ART Gruppe lag sie bei 35-39 Jahren.

Alter der Mutter	Gesamt	ART	Spontan
	n= 402	n= 77	n= 325
unter 20	4 (1,00%)	0	4 (1,23%)
20-24	38 (9,45%)	3 (3,90%)	35 (10,77%)
25-29	112 (27,86%)	15 (19,48%)	97 (29,85%)
30-34	136 (33,83%)	28 (36,36%)	108 (33,23%)
35-39	87 (21,64%)	23 (29,87%)	64 (19,69%)
40-44	19 (4,73%)	4 (5,195%)	15 (4,61%)
45-49	5 (1,24%)	4 (5,195%)	1 (0,31%)
ab 50	1 (0,25%)	0	1 (0,31%)

Tabelle 28 Alter der Mutter

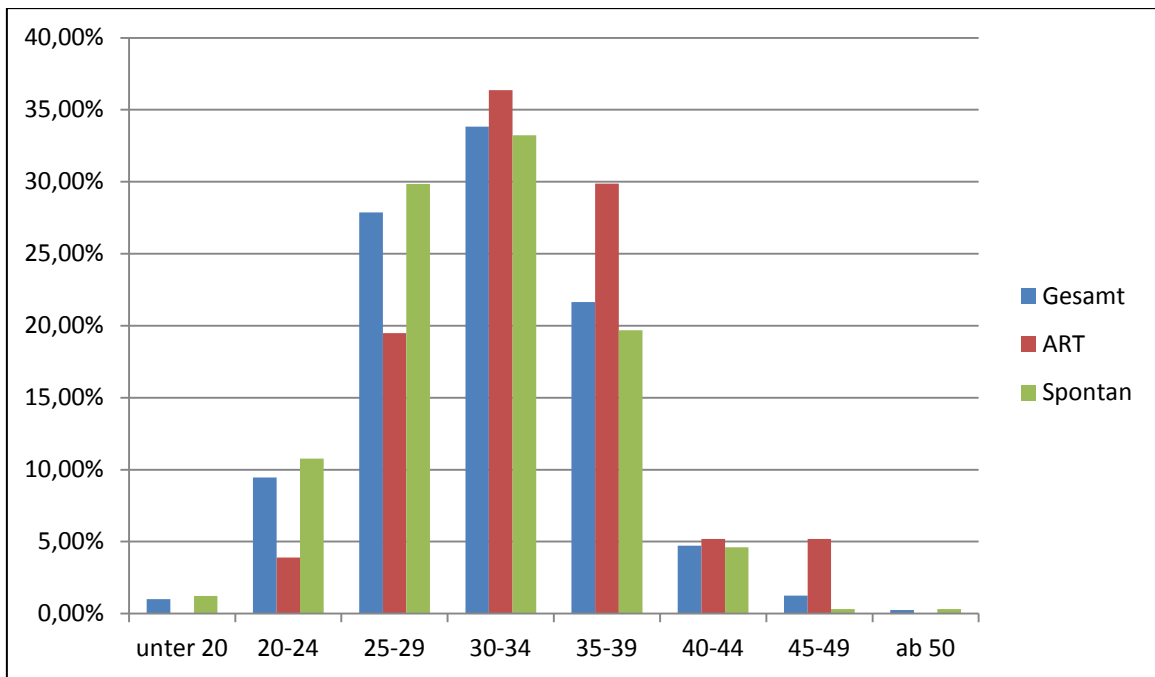


Abbildung 13 Alter der Mutter

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei dichorialen Zwillingen zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 31,5 Jahren, bei den spontan empfangenen Zwillingen lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 31,0 Jahren, die jüngste Gebärende war 17, die älteste 55 Jahre alt und bei den Zwillingen durch assistierte Reproduktion lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 33,4 Jahren, hier war die jüngste Gebärende 23, die älteste 46 Jahre alt.

Bei allen drei Gruppen lag das Maximum zwischen 30 und 34 Jahren. Die zweithäufigste Altersgruppe lag, sowohl bei der gesamten Gruppe, als auch bei der Kontrollgruppe bei 25-29 Jahren, bei der ART Gruppe lag sie bei 35-39 Jahren.

Alter der Mutter bei Dichorionizität	Gesamt	ART	Spontan
	n= 325	n= 69	n= 256
unter 20	4 (1,23%)	0	4 (1,56%)
20-24	29 (8,92%)	2 (2,90%)	27 (10,55%)
25-29	80 (24,615%)	13 (18,84%)	67 (26,17%)
30-34	119 (36,615%)	26 (37,68%)	93 (36,33%)
35-39	69 (21,23%)	21 (30,43%)	48 (18,75%)
40-44	19 (5,85%)	4 (5,80%)	15 (5,86%)
45-49	4 (1,23%)	3 (4,35%)	1 (0,39%)
ab 50	1 (0,31%)	0	1 (0,39%)

Tabelle 29 Alter der Mutter bei Dichorionizität

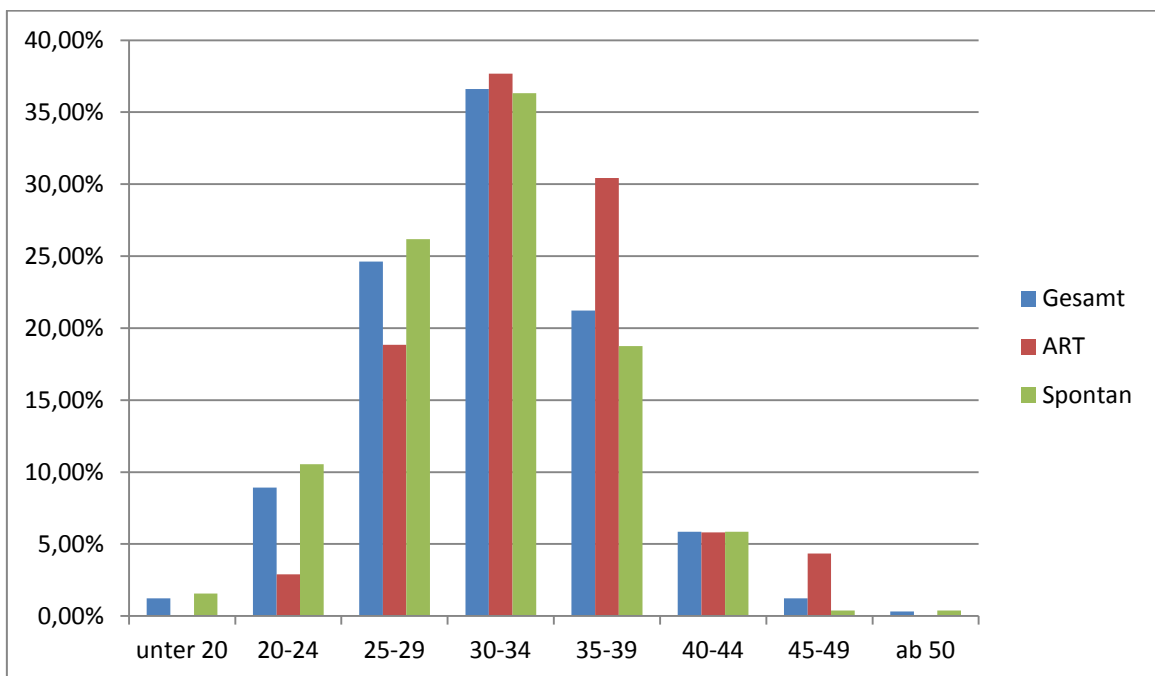


Abbildung 14 Alter der Mutter bei Dichorionizität

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei monochorialen Zwillingen zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 30,0 Jahren, bei den spontan empfangenen Zwillingen lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 29,7 Jahren, die jüngste Gebärende war 20, die älteste 38 Jahre alt und bei den Zwillingen durch assistierte Reproduktion lag das mütterliche Durchschnittsalter bei 32,5 Jahren, hier war die jüngste Gebärende 24, die älteste 48 Jahre alt.

Das Maximum liegt in der Gesamtgruppe und bei der Kontrollgruppe bei 25-29 Jahren, in der ART Gruppe liegt das Maximum zwischen 25 und 39 Jahren.

Alter der Mutter bei Monochorionizität	Gesamt	ART	Spontan
	n= 77	n= 8	n= 69
unter 20	0	0	0
20-24	9 (11,69%)	1 (12,50%)	8 (11,59%)
25-29	32 (41,56%)	2 (25,00%)	30 (43,48%)
30-34	17 (22,08%)	2 (25,00%)	15 (21,74%)
35-39	18 (23,37%)	2 (25,00%)	16 (23,19%)
40-44	0	0	0
45-49	1 (1,30%)	1 (12,50%)	0
ab 50	0	0	0

Tabelle 30 Alter der Mutter bei Monochorionizität

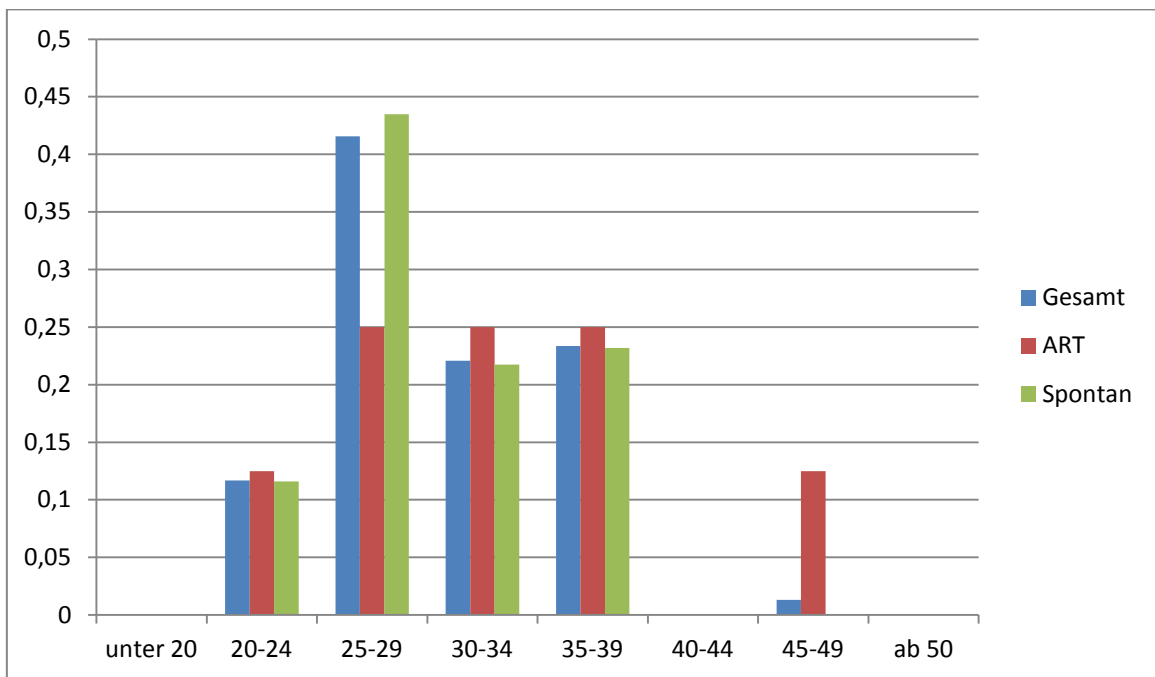


Abbildung 15 Alter der Mutter bei Monochorionizität

4.1.4 Feto-Fetales-Transfusionssyndrom (FFTS)

Das Feto-Fetale-Transfusionssyndrom ist ein Phänomen, welches nur bei monochorialen Zwillingen auftritt.

Von der Gesamtzahl der Zwillinge trat bei 14 Paaren ein FFTS aus, das sind 3,48% aller Zwillinge und 18,18% der monochorialen Paare. Von den ART Kindern trat bei 2 Paaren ein FFTS auf, das sind 2,60% aller Kinder und 25,00% der monochorialen Paare. Von der Kontrollgruppe trat bei 12 Kindern ein FFTS auf, das sind 3,69% aller Kinder und 17,39% der monochorialen Paare. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

	Gesamt	ART	Spontan
Feto-Fetales-Transfusionssyndrom	n= 402	n= 77	n= 325
FFTS	14 (3,48%)	2 (2,60%)	12 (3,69%)
Kein FFTS	388 (96,52%)	75 (97,40%)	313 (96,31%)
bei monochorialen Paaren	n= 77	n= 8	n= 69
FFTS	14 (18,18%)	2 (25,00%)	12 (17,39%)
kein FFTS	63 (81,82%)	6 (75,00%)	57 (82,61%)

Tabelle 31 FFTS

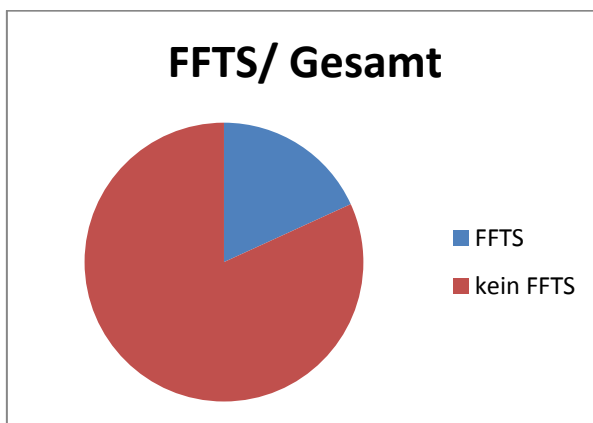


Abbildung 16 FFTS/Gesamt

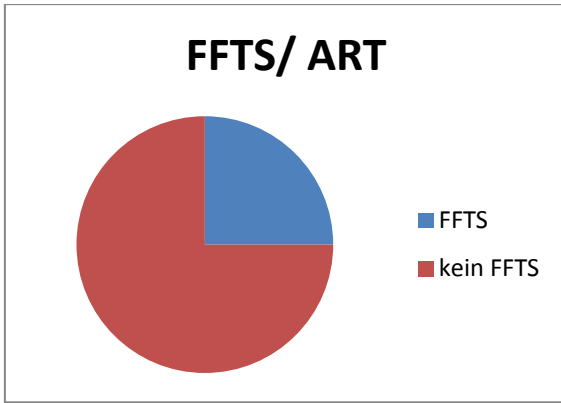


Abbildung 17 FFTS/ART

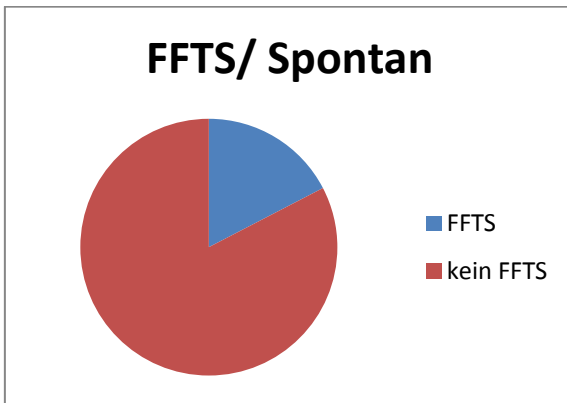


Abbildung 18 FFTS/Spontan

4.1.5 Gestationsalter

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 34+2 Schwangerschaftswochen. Die Zwillinge durch assistierte Reproduktion kamen mit durchschnittlich 32+6 Schwangerschaftswochen zur Welt und die spontan empfangenen Kinder mit durchschnittlich 34+4 Schwangerschaftswochen, was einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,0001$ ergibt.

In der Gesamtgruppe lag das Geburtenmaximum bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite bei 22 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 402 Zwillingspaaren wurden 153 Paare (38,06%) vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche geboren, wodurch sie als sehr frühgeboren gelten, 162 Paare (40,30%) wurden in oder nach der vollendeten 34. SSW, aber vor der vollendeten 37. SSW geboren, sie gelten als frühgeboren und 87 Paare (21,64%) wurden in oder nach der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche geboren, sie gelten als termingeboren.

In der Kontrollgruppe lag das Geburtenmaximum ebenfalls bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag ebenfalls bei 22 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 325 Paaren waren 110 Paare (33,85%) sehr frühgeborene Kinder, 135 Paare (41,54%) frühgeborene Kinder und 80 Paare (24,62%) termingeborene Kinder.

In der ART Gruppe lag das Geburtenmaximum bei 33 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag bei 23 bis 38 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 77 Paaren waren 43 Paare (55,84%) sehr frühgeborene Kinder, 27 Paare (35,07%) frühgeborene Kinder und 7 Paare (9,09%) termingeborene Kinder.

Das Ergebnis der sehr frühgeborenen Kinder (55,84% bei ART und 33,85% spontan) ergibt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,0001$, einer Odds Ratio von 2,472 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,729 – 3,533.

Gestationsalter	Gesamt	ART	Spontan
	n= 402	n= 77	n= 325
22+0 – 22+6	1 (0,25%)	0	1 (0,31%)
23+0 – 23+6	3 (0,75%)	1 (1,30%)	2 (0,62%)
24+0 – 24+6	4 (1,00%)	2 (2,60%)	2 (0,62%)
25+0 – 25+6	6 (1,49%)	2 (2,60%)	4 (1,23%)
26+0 – 26+6	8 (1,99%)	5 (6,49%)	3 (0,92%)
27+0 – 27+6	5 (1,24%)	0	5 (1,54%)
28+0 – 28+6	8 (1,99%)	1 (1,30%)	7 (2,15%)
29+0 – 29+6	3 (0,75%)	1 (1,30%)	2 (0,62%)
30+0 – 30+6	19 (4,73%)	7 (9,09%)	12 (3,69%)
31+0 – 31+6	21 (5,22%)	5 (6,49%)	16 (4,92%)
32+0 – 32+6	27 (6,72%)	6 (7,79%)	21 (6,46%)
33+0 – 33+6	48 (11,94%)	13 (16,88%)	35 (10,77%)
34+0 – 34+6	41 (10,20%)	7 (9,09%)	34 (10,46%)
35+0 – 35+6	52 (12,93%)	10 (12,99%)	42 (12,92%)
36+0 – 36+6	69 (17,16%)	10 (12,99%)	59 (18,16%)
37+0 – 37+6	48 (11,94%)	1 (1,30%)	47 (14,46%)
38+0 – 38+6	32 (7,96%)	6 (7,79%)	26 (8,00%)
39+0 – 39+6	7 (1,74%)	0	7 (2,15%)
<34 SSW	153 (38,06%)	43 (55,84%)	110 (33,85%)
≥34 - <37 SSW	162 (40,30%)	27 (35,07%)	135 (41,54%)
≥37 SSW	87 (21,64%)	7 (9,09%)	80 (24,62%)

Tabelle 32 Gestationsalter

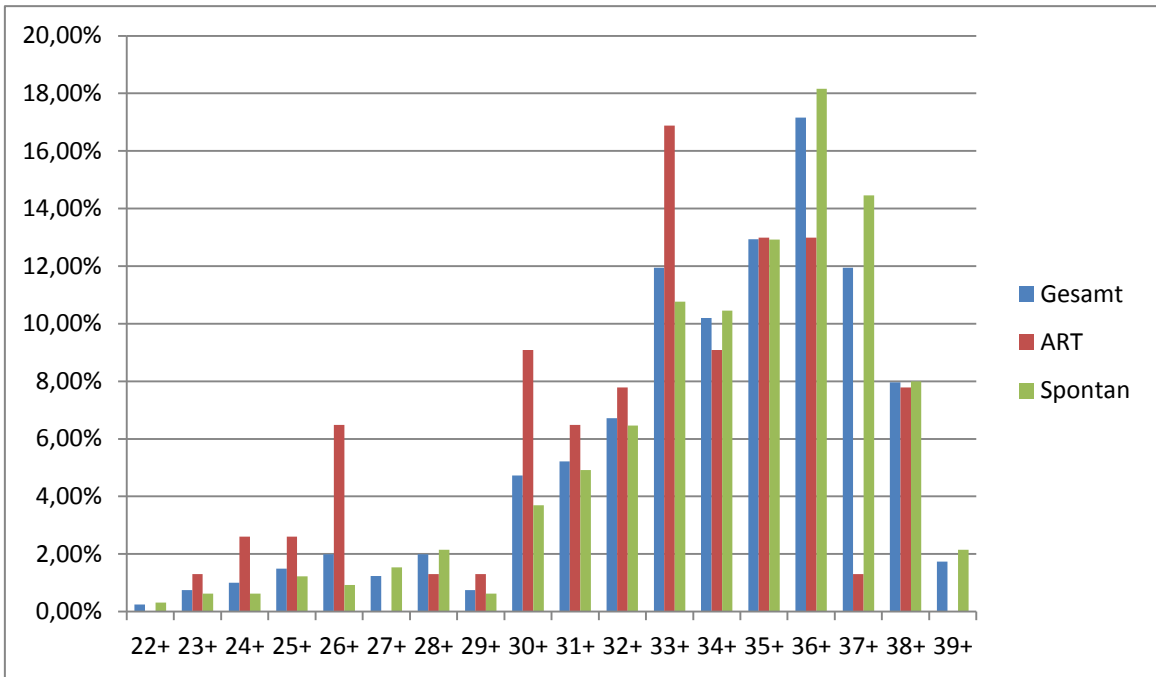


Abbildung 19 Gestationsalter

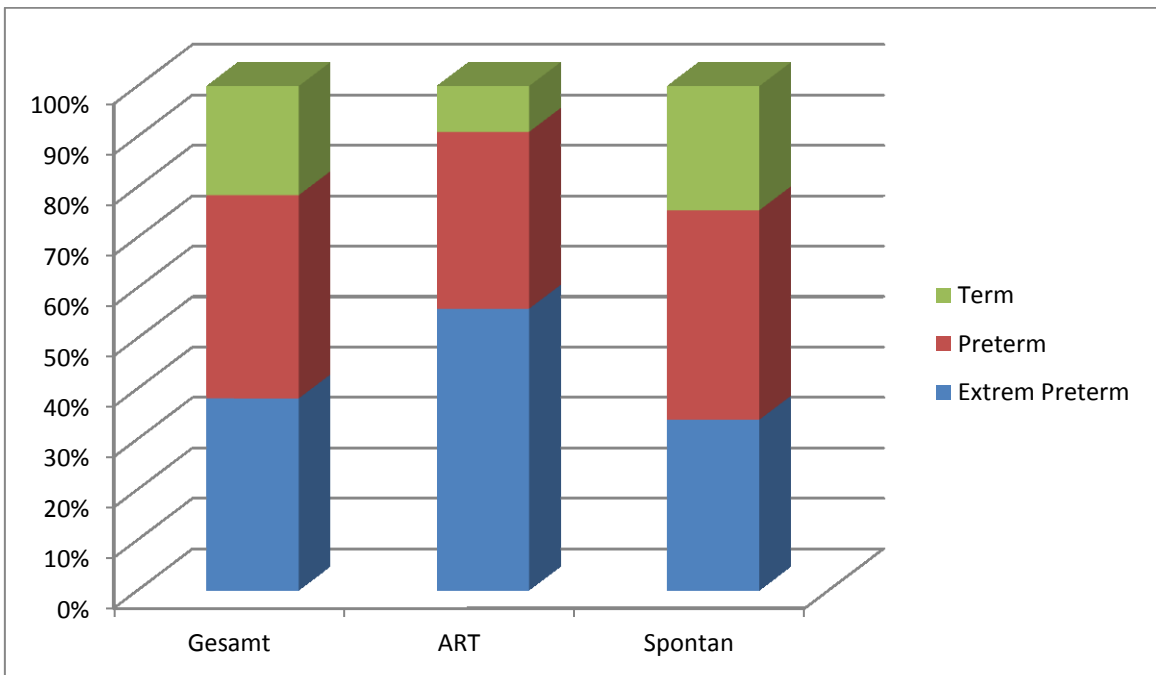


Abbildung 20 Term/Preterm

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei dichorialen Paaren lag bei 34+3 Schwangerschaftswochen. Die Zwillinge durch assistierte Reproduktion kamen mit durchschnittlich 33+0 Schwangerschaftswochen zur Welt und die spontan empfangenen Kinder mit durchschnittlich 34+6 Schwangerschaftswochen.

In der Gesamtgruppe lag das Geburtenmaximum bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag bei 23 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 325 Zwillingspaaren waren 120 Paare (36,92%) sehr frühgeborene Kinder, 127 Paare (39,08%) frühgeborene Kinder, 78 Paare (24,00%) waren termingeboren.

In der Kontrollgruppe lag das Geburtenmaximum ebenfalls bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag ebenfalls bei 22 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 256 Paaren waren 82 Paare (32,03%) sehr frühgeborene Kinder, 103 Paare (40,24%) frühgeborene Kinder und 71 Paare (27,73%) termingeborene Kinder.

In der ART Gruppe lag das Geburtenmaximum bei 33 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag bei 23 bis 38 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 69 Paaren waren 38 Paare (55,07%) sehr frühgeborene Kinder, 24 Paare (34,78%) frühgeborene Kinder und 7 Paare (10,14%) termingeborene Kinder.

bei dichorialen Paaren	Gesamt	ART	Spontan
	n= 325	n= 69	n= 256
22+0 – 22+6	0	0	0
23+0 – 23+6	3 (0,92%)	1 (1,45%)	2 (0,78%)
24+0 – 24+6	3 (0,92%)	2 (2,90%)	1 (0,39%)
25+0 – 25+6	4 (1,23%)	2 (2,90%)	2 (0,78%)
26+0 – 26+6	3 (0,92%)	3 (4,35%)	0
27+0 – 27+6	4 (1,23%)	0	4 (1,56%)
28+0 – 28+6	6 (1,85%)	1 (1,45%)	5 (1,95%)
29+0 – 29+6	3 (0,92%)	1 (1,45%)	2 (0,78%)
30+0 – 30+6	16 (4,92%)	6 (8,695%)	10 (3,91%)

31+0 – 31+6	17 (5,23%)	5 (7,25%)	12 (4,69%)
32+0 – 32+6	22 (6,77%)	6 (8,695%)	16 (6,25%)
33+0 – 33+6	39 (12,00%)	11 (15,94%)	28 (10,94%)
34+0 – 34+6	31 (9,54%)	6 (8,695%)	25 (9,77%)
35+0 – 35+6	42 (12,92%)	9 (13,04%)	33 (12,89%)
36+0 – 36+6	54 (16,62%)	9 (13,04%)	45 (17,58%)
37+0 – 37+6	42 (12,93%)	1 (1,45%)	41 (16,02%)
38+0 – 38+6	30 (9,23%)	6 (8,695%)	24 (9,37%)
39+0 – 39+6	6 (1,85%)	0	6 (2,34%)
<34 SSW	120 (36,92%)	38 (55,07%)	82 (32,03%)
≥34 - <37 SSW	127 (39,08%)	24 (34,78%)	103 (40,24%)
≥37 SSW	78 (24,00%)	7 (10,14%)	71 (27,73%)

Tabelle 33 Gestationsalter bei dichorialen Paaren

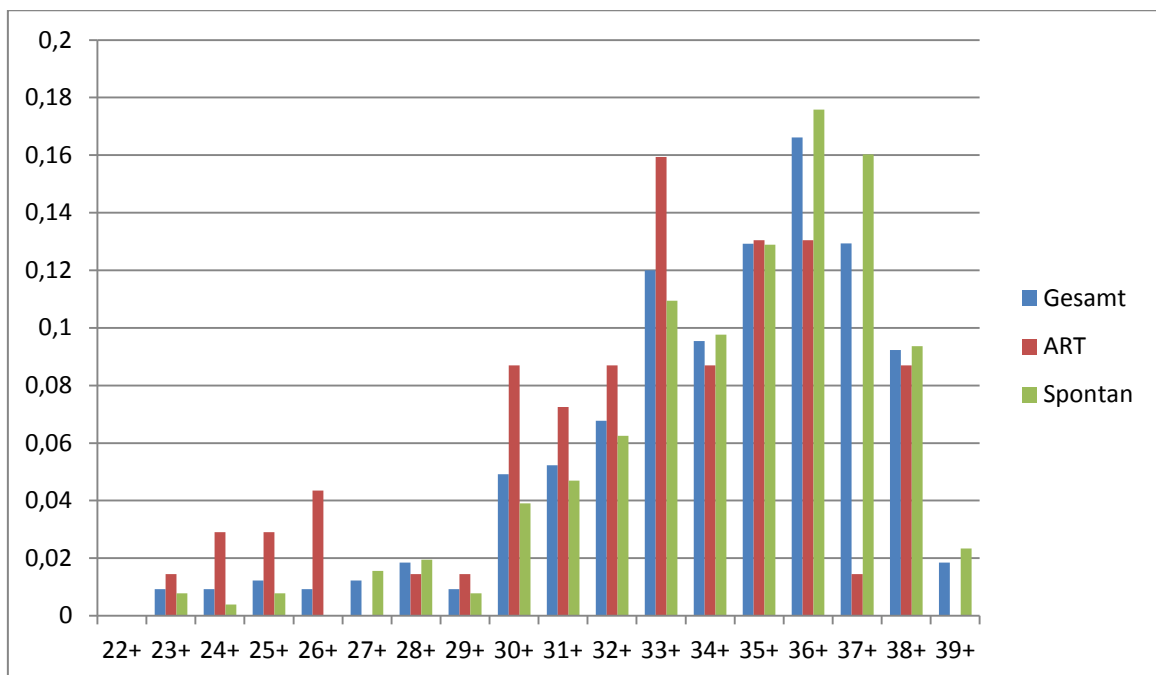


Abbildung 21 Gestationsalter bei dichorialen Paaren

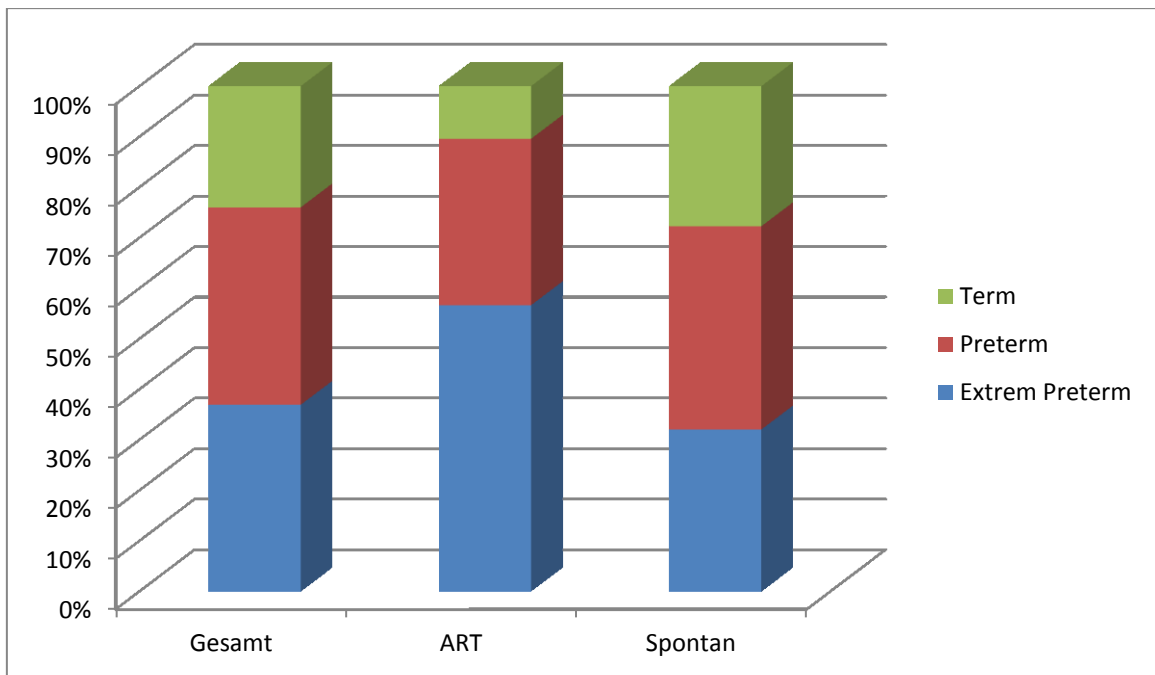


Abbildung 22 Term/Preterm bei dichorialen Paaren

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei monochorialen Paaren lag bei 33+3 Schwangerschaftswochen. Die Zwillinge durch assistierte Reproduktion kamen mit durchschnittlich 31+6 Schwangerschaftswochen zur Welt und die spontan empfangenen Kinder mit durchschnittlich 33+5 Schwangerschaftswochen.

In der Gesamtgruppe lag das Geburtenmaximum bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag bei 22 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 77 Zwillingspaaren waren 33 Paare (42,86%) sehr frühgeborene Kinder, 35 Paare (45,45%) frühgeborene Kinder, 9 Paare (11,69%) waren termingeboren.

In der Kontrollgruppe lag das Geburtenmaximum ebenfalls bei 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag ebenfalls bei 22 bis 39 vollendeten Schwangerschaftswochen. Von den 69 Paaren waren 28 Paare (40,58%) sehr frühgeborene Kinder, 32 Paare (46,38%) frühgeborene Kinder und 9 Paare (13,04%) termingeborene Kinder.

In der ART Gruppe gab es zwei Geburtenmaxima bei 26 und 33 vollendeten Schwangerschaftswochen, die Streubreite lag bei 26 bis 36 vollendeten

Schwangerschaftswochen. Von den 8 Paaren waren 5 Paare (62,50%) sehr frühgeborene Kinder und 3 Paare (37,50%) frühgeborene Kinder, kein Paar war termingeboren.

bei monochorialen Paaren	Gesamt	ART	Spontan
	n= 77	n= 8	n= 69
22+0 – 22+6	1 (1,30%)	0	1 (1,45%)
23+0 – 23+6	0	0	0
24+0 – 24+6	1 (1,30%)	0	1 (1,45%)
25+0 – 25+6	2 (2,60%)	0	2 (2,90%)
26+0 – 26+6	5 (6,49%)	2 (25,00%)	3 (4,35%)
27+0 – 27+6	1 (1,30%)	0	1 (1,45%)
28+0 – 28+6	2 (2,60%)	0	2 (2,90%)
29+0 – 29+6	0	0	0
30+0 – 30+6	3 (3,90%)	1 (12,50%)	2 (2,90%)
31+0 – 31+6	4 (5,19%)	0	4 (5,80%)
32+0 – 32+6	5 (6,49%)	0	5 (7,25%)
33+0 – 33+6	9 (11,68%)	2 (25,00%)	7 (10,14%)
34+0 – 34+6	10 (12,99%)	1 (12,50%)	9 (13,04%)
35+0 – 35+6	10 (12,99%)	1 (12,50%)	9 (13,04%)
36+0 – 36+6	15 (19,48%)	1 (12,50%)	14 (20,29%)
37+0 – 37+6	6 (7,79%)	0	6 (8,69%)
38+0 – 38+6	2 (2,60%)	0	2 (2,90%)
39+0 – 39+6	1 (1,30%)	0	1 (1,45%)
< 34 SSW	33 (42,86%)	5 (62,50%)	28 (40,58%)
≥34 - <37 SSW	35 (45,45%)	3 (37,50%)	32 (46,38%)
≥37 SSW	9 (11,69%)	0	9 (13,04%)

Tabelle 34 Gestationsalter bei monochorialen Paaren

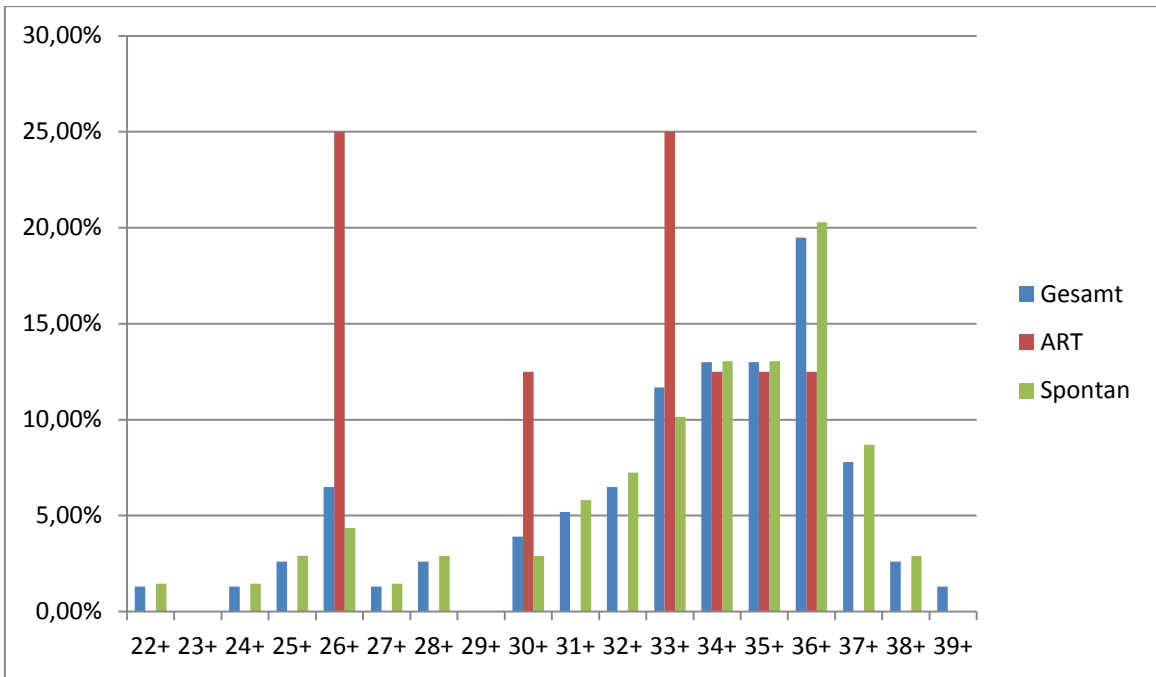


Abbildung 23 Gestationsalter bei monozygoten Paaren

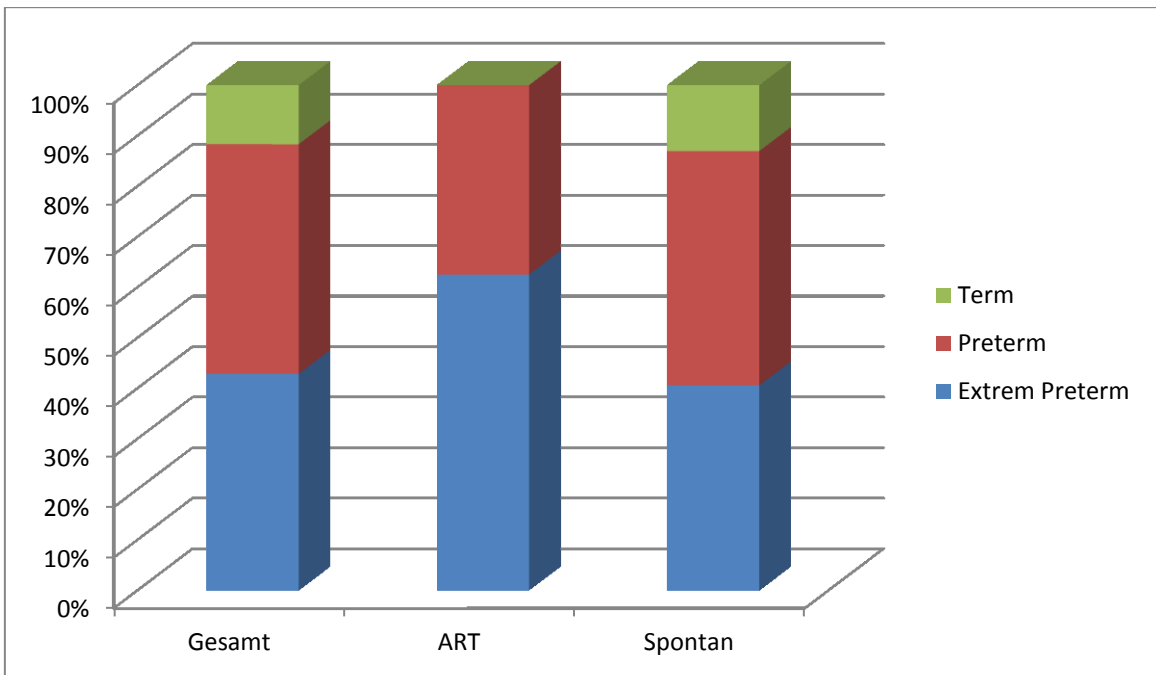


Abbildung 24 Term/Preterm bei monozygoten Paaren

4.1.6 Geburtsmodus

Von den 804 Kindern sind 116 (14,43%) mittels Spontangeburt auf die Welt gekommen, 315 (39,18%) wurden mittels primärer Sectio geboren, 356 (44,28%) mittels sekundärer Sectio, 13 (1,61%) vaginal-operativ und 4 (0,50%) wurden aus Beckenendlage entbunden.

In der ART Gruppe sind 14 Kinder (9,09%) mittels Spontangeburt auf die Welt gekommen, 71 (46,10%) wurden mittels primärer Sectio geboren, 65 (42,21%) mittels sekundärer Sectio und 4 Kinder (2,60%) vaginal-operativ.

In der Kontrollgruppe sind 102 Kinder (15,69%) mittels Spontangeburt auf die Welt gekommen, 244 (37,54%) wurden mittels primärer Sectio geboren, 291 (44,77%) mittels sekundärer Sectio, 9 (1,38%) vaginal-operativ und 4 (0,62%) wurden aus Beckenendlage entbunden.

Geburtsmodus	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
Spontangeburt	116 (14,43%)	14 (9,09%)	102 (15,69%)
primäre Sectio	315 (39,18%)	71 (46,10%)	244 (37,54%)
sekundäre Sectio	356 (44,28%)	65 (42,21%)	291 (44,77%)
vaginal-operativ	13 (1,61%)	4 (2,60%)	9 (1,38%)
Entbindung aus BEL	4 (0,50%)	0	4 (0,62%)

Tabelle 35 Geburtsmodus

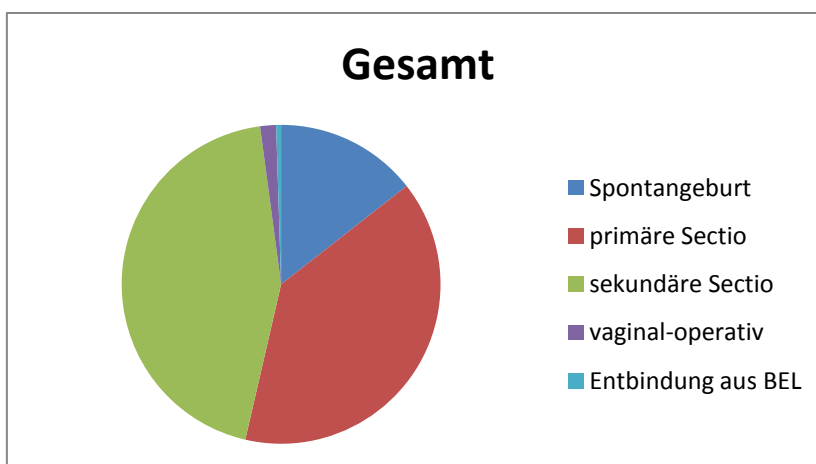


Abbildung 25 Geburtsmodus/Gesamt

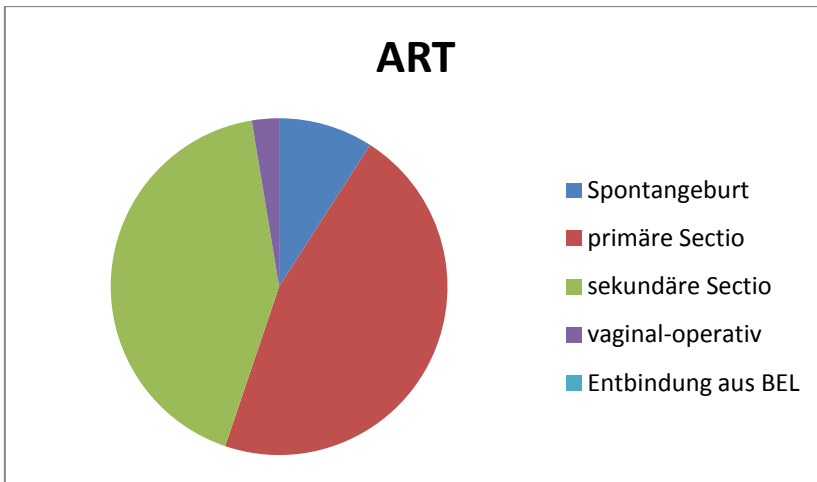


Abbildung 26 Geburtsmodus/ART

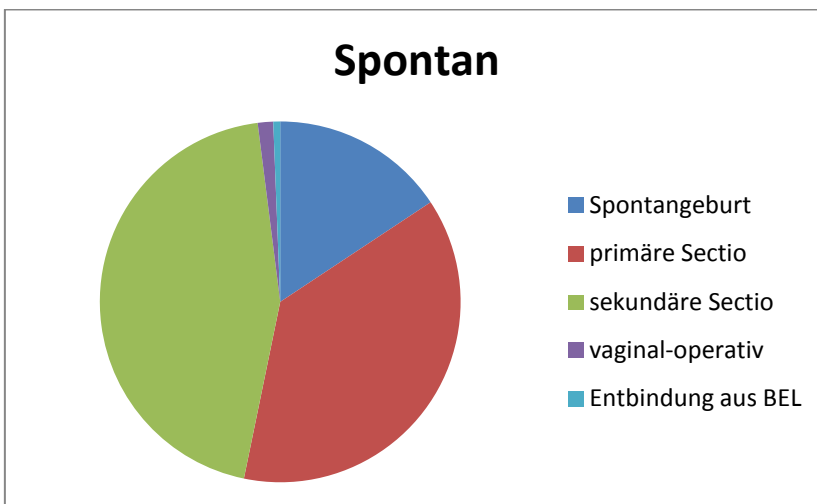


Abbildung 27 Geburtsmodus/Spontan

4.2 Neonatalperiode

4.2.1 Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht aller Zwillinge lag bei 2081g. Das leichteste Kind war 240g schwer und wurde in der 24. Schwangerschaftswoche geboren, das schwerste Kind war 3480g schwer und wurde in der 39. Schwangerschaftswoche geboren.

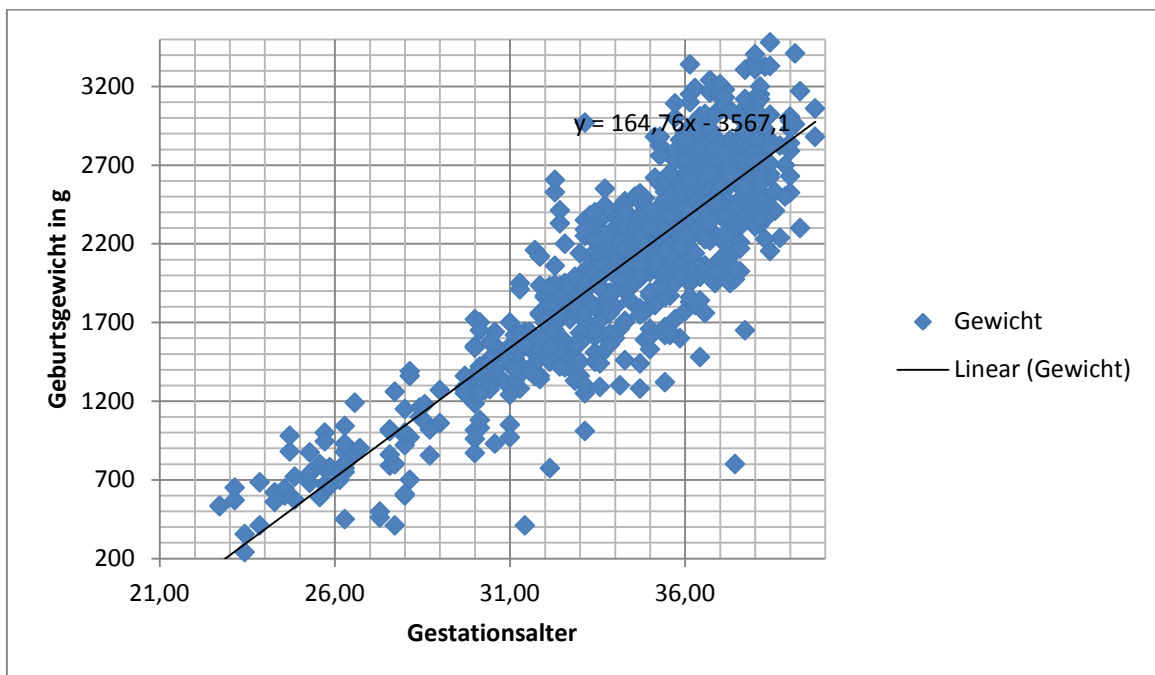


Abbildung 28 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - Gesamtgruppe

Das durchschnittliche Geburtsgewicht in der ART Gruppe lag bei 1826g. Das leichteste Kind war 240g schwer und wurde in der 24. Schwangerschaftswoche geboren, das schwerste Kind war 3404g schwer und wurde in der 39. Schwangerschaftswoche geboren.

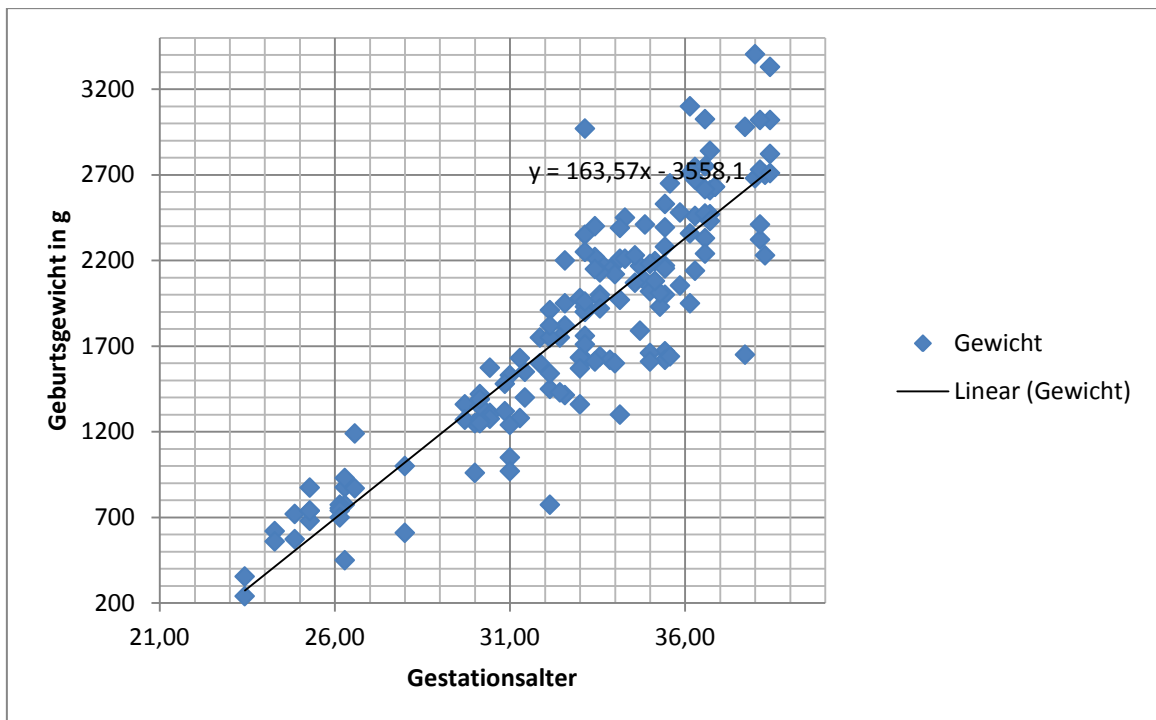


Abbildung 29 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - ART

Das durchschnittliche Geburtsgewicht in der Kontrollgruppe lag bei 2141g. Die leichtesten Kinder waren 410g schwer und wurden in der 24., 28. und 32. Schwangerschaftswoche geboren, das schwerste Kind war 3480g schwer und wurde in der 39. Schwangerschaftswoche geboren.

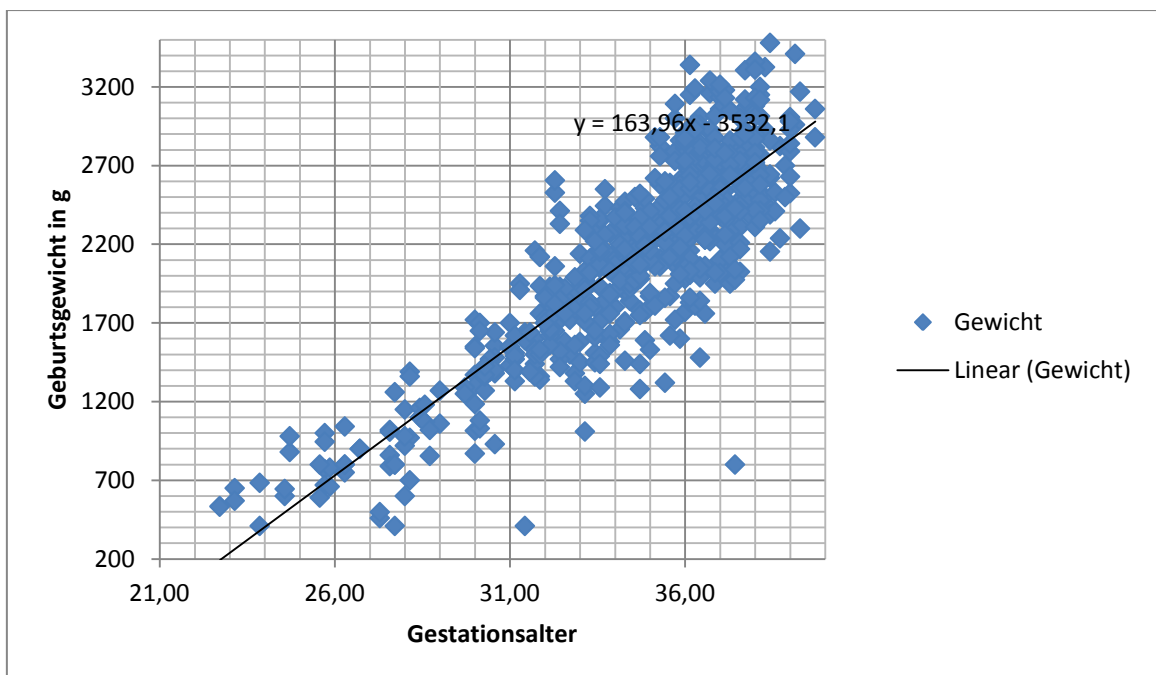


Abbildung 30 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - Kontrollgruppe

Insgesamt lagen 148 Kinder (18,41%) mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve (small for gestational age), 651 Kinder (80,97%) lagen zwischen der 10. und der 90. Perzentile (appropriate for gestational age) und 5 Kinder (0,62%) lagen über der 90. Perzentile (large for gestational age).

In der ART Gruppe waren 28 Kinder (18,18%) *small for gestational age*, 126 Kinder (81,82%) *appropriate for gestational age* und kein Kind *large for gestational age*.

In der Kontrollgruppe waren 120 Kinder (18,46%) *small for gestational age*, 525 Kinder (80,77%) *appropriate for gestational age* und 5 Kinder (0,77%) *large for gestational age*.

Das Ergebnis der Gruppen für „small for gestational age“ ist statistisch nicht signifikant.

Massigkeit	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
small for gestational age - SGA	148 (18,41%)	28 (18,18%)	120 (18,46%)
appropriate for gestational age - AGA	651 (80,97%)	126 (81,82%)	525 (80,77%)
large for gestational age - LGA	5 (0,62%)	0	5 (0,77%)

Tabelle 36 Massigkeit

4.2.2 Geschlecht

Unter den 804 Kindern, welche in die Auswertung einbezogen wurden, waren 418 männliche Säuglinge (51,99%) und 386 weibliche Säuglinge (48,01%).

In der ART Gruppe waren 78 männliche Säuglinge (50,65%) und 76 weibliche Säuglinge (49,35%).

In der Kontrollgruppe waren 340 männliche Säuglinge (52,31%) und 310 weibliche Säuglinge (47,69%).

Geschlecht	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
männlich	418 (51,99%)	78 (50,65%)	340 (52,31%)
weiblich	386 (48,01%)	76 (49,35%)	310 (47,69%)

Tabelle 37 Geschlecht

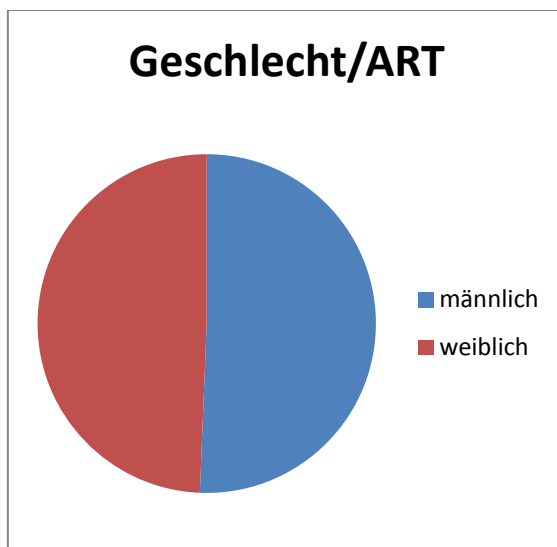


Abbildung 31 Geschlecht ART

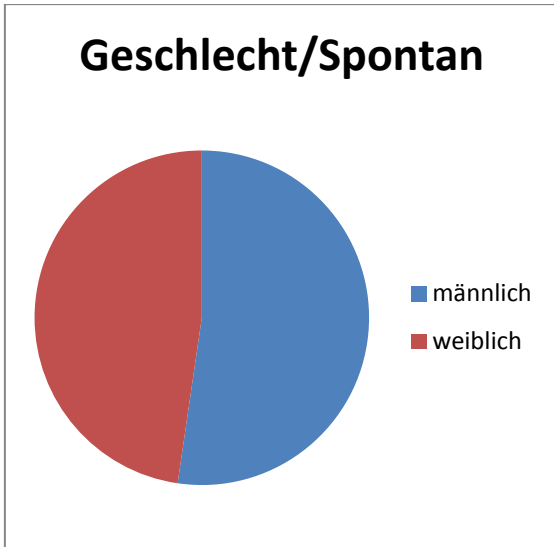


Abbildung 32 Geschlecht Spontan

4.2.3 Sterblichkeit

Von den untersuchten 804 Kindern verstarben insgesamt 3,61% (29 Kinder), 17 von ihnen (2,12%) verstarben antepartal, 3 Kinder (0,37%) subpartal und 9 Kinder (1,12%) postpartal.

In der ART Gruppe verstarben 9 (5,85%) der 154 Kinder.

3 Kinder (1,95%) verstarben antepartal, sie kamen aus drei unterschiedlichen Zwillingspaaren. Der jeweils zweite Zwilling kam in der 24., 33. bzw. 36. Schwangerschaftswoche zur Welt, ein zweiter Zwilling hatte einen intrauterinen Wachstumsrückstand und war *small for gestational age*, die anderen beiden waren *appropriate for gestational age*.

1 Kind (0,65%) verstarb subpartal in der 27. Schwangerschaftswoche, der zweite Zwilling war *appropriate for gestational age*.

5 Kinder (3,25%) verstarben postpartal, sie kamen aus vier unterschiedlichen Zwillingspaaren, welche in der 25., 26., 31. bzw. 35. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. Vier der fünf Kinder waren zum Geburtszeitpunkt *appropriate for gestational age*, eines war *small for gestational age*. Die drei überlebenden Geschwisterkinder waren alle *appropriate for gestational age*. Als Zusatzdiagnosen hatten eines der Kinder eine Aneenzephalie, 2 hatten positive Asphyxie Kriterien, 4 der verstorbenen Kinder ein RDS, 3 eine IVH/PVH und 3 eine Sepsis.

In der Kontrollgruppe verstarben 20 (3,08%) der 650 Kinder.

14 Kinder (2,15%) verstarben antepartal, sie kamen aus elf unterschiedlichen Schwangerschaften. Die jeweils zweiten Zwillinge kamen zwischen der 24. und 38. Schwangerschaftswoche zur Welt, sechs von ihnen waren *appropriate for gestational age*, zwei waren *small for gestational age*.

2 Kinder (0,31%) verstarben subpartal in der 24. Schwangerschaftswoche, sie kamen aus einer Schwangerschaft.

4 Kinder (0,62%) verstarben postpartal, sie kamen aus vier verschiedenen Zwillingspaaren, welche zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Alle vier Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt *appropriate for gestational age*. Von den vier überlebenden Geschwisterkindern war eines *small for gestational age*, zwei *appropriate for gestational age* und ein Kind war *large for*

gestational age. Als Zusatzdiagnosen hatte ein Kind positive Asphyxie Kriterien, alle 4 verstorbenen Kinder ein RDS, eines ein FFTS, 3 eine IVH/PVH, 2 eine PVL und eines eine Sepsis.

Das Ergebnis der Gesamtsterblichkeit ist statistisch nicht signifikant, postpartal ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,0158, einer Odds Ratio von 5,419 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,437 - 20,43.

Sterblichkeit	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
nicht verstorben	775 (96,39%)	145 (94,15%)	630 (96,92%)
anteptartal verstorben	17 (2,12%)	3 (1,95%)	14 (2,15%)
subpartal verstorben	3 (0,37%)	1 (0,65%)	2 (0,31%)
postpartal verstorben	9 (1,12%)	5 (3,25%)	4 (0,62%)

Tabelle 38 Sterblichkeit

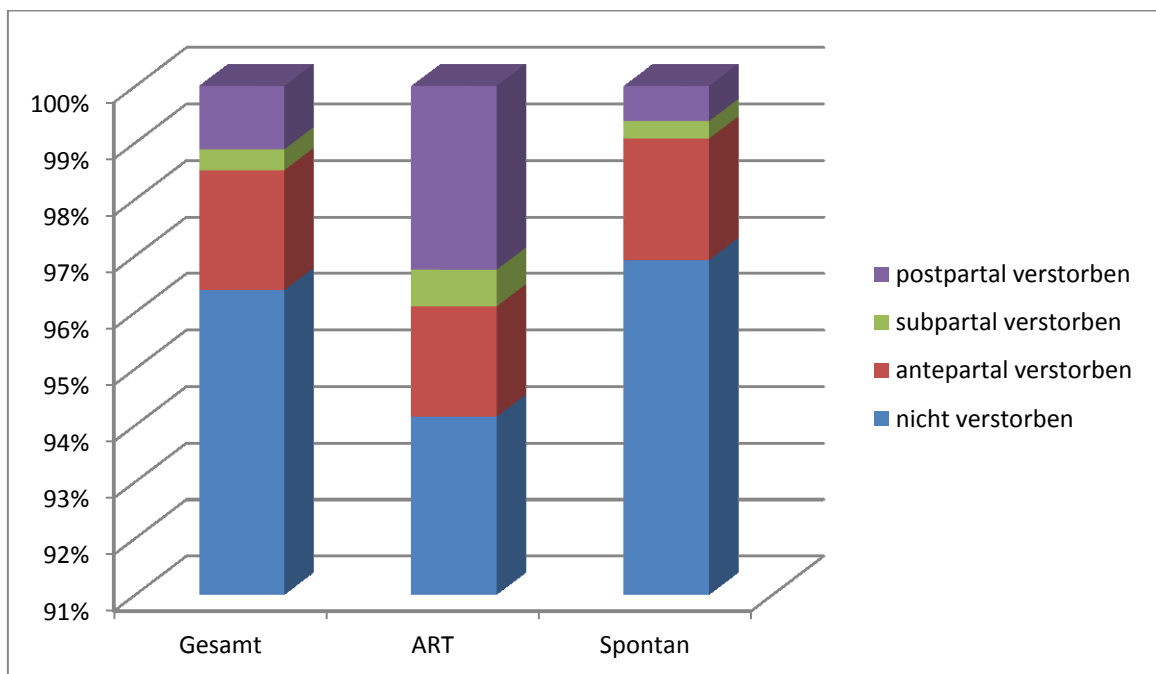


Abbildung 33 Sterblichkeit

4.2.4 APGAR und Asphyxie

Von den insgesamt 804 untersuchten Kindern erfüllten 34 Kinder (4,23%) die Kriterien für eine Asphyxie (5-Minuten-Apgar<7 oder Nabelarterien-pH<7,15), 3 dieser Kinder verstarben in weiterer Folge. 31 dieser Kinder waren preterm, das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 30+1 SSW.

In der ART Gruppe erfüllten 12 Kinder (7,79%) die Kriterien einer Asphyxie, das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 30+0 SSW, 2 dieser Kinder verstarben in weiterer Folge, sie wurden in der 26. und 35. SSW geboren.

In der Kontrollgruppe erfüllten 22 Kinder (3,39%) die Kriterien einer Asphyxie, das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 30+2 SSW, 1 Kind verstarb in weiterer Folge, es wurde in der 25. SSW geboren.

Asphyxie	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
anteptartal oder subpartal verstorben	20 (2,49%)	4 (2,60%)	16 (2,46%)
5-Minuten-Apgar<7 oder Nabelarterien-pH<7,15	34 (4,23%)	12 (7,79%)	22 (3,39%)
Asphyxie Kriterien nicht erfüllt	750 (93,28%)	138 (89,61%)	612 (94,15%)

Tabelle 39 Asphyxie

4.2.5 Atemnotsyndrom (RDS)

In dem Gesamtkollektiv der untersuchten Kinder hatten 652 (81,09%) kein RDS. 48 Kinder (5,97%) hatten ein RDS Grad I, 65 Kinder (8,09%) hatten ein RDS Grad II, 21 Kinder (2,61%) hatten ein RDS Grad III und 18 Kinder (2,24%) hatten ein RDS Grad IV.

In der ART Gruppe hatten 110 Kinder (71,42%) kein RDS. 10 Kinder (6,50%) hatten ein RDS Grad I, 20 Kinder (12,98%) hatten ein RDS Grad II und jeweils 7 Kinder (4,55%) hatten ein RDS Grad III und IV.

In der Kontrollgruppe hatten 542 Kinder (83,39%) kein RDS. 38 Kinder (5,85%) hatten ein RDS Grad I, 45 Kinder (6,92%) hatten ein RDS Grad II, 14 Kinder (2,15%) hatten ein RDS Grad III und 11 Kinder (1,69%) hatten ein RDS Grad IV.

Statistisch gesehen tritt ein RDS bei ART Kinder mit einem p-Wert von 0,0012, einer Odds Ratio von 2,01 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,337 - 3,013 häufiger auf.

RDS	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
kein RDS	652 (81,09%)	110 (71,42%)	542 (83,39%)
RDS Grad I	48 (5,97%)	10 (6,50%)	38 (5,85%)
RDS Grad II	65 (8,09%)	20 (12,98%)	45 (6,92%)
RDS Grad III	21 (2,61%)	7 (4,55%)	14 (2,15%)
RDS Grad IV	18 (2,24%)	7 (4,55%)	11 (1,69%)

Tabelle 40 RDS

Bei den monochorialen Zwillingen hatten 118 Kinder (76,62%), bzw. 11 (68,75%) in der ART Gruppe und 107 (77,54%) in der Kontrollgruppe, kein RDS.

Das größte Kollektiv mit insgesamt 12 Kindern (7,79%), bzw. 3 (18,75%) in der ART Gruppe, hatte die Diagnose RDS Grad II, in der Kontrollgruppe hatte das größte Kollektiv mit 11 Kindern (7,97%) RDS Grad I.

nach Chorionizität/ Monochorial	Gesamt	ART	Spontan
	n= 154	n= 16	n= 138
kein RDS	118 (76,62%)	11 (68,75%)	107 (77,54%)
RDS Grad I	11 (7,15%)	0	11 (7,97%)
RDS Grad II	12 (7,79%)	3 (18,75%)	9 (6,52%)
RDS Grad III	8 (5,19%)	2 (12,5%)	6 (4,35%)
RDS Grad IV	5 (3,25%)	0	5 (3,62%)

Tabelle 41 RDS nach Chorionizität/Monochorial

Bei den dichorialen Zwillingen hatten 534 Kinder (82,15%), bzw. 99 (71,74%) in der ART Gruppe und 435 (84,96%) in der Kontrollgruppe, kein RDS.

Das größte Kollektiv mit insgesamt 53 Kindern (8,16%), bzw. 17 (12,32%) in der ART Gruppe und 36 (7,03%) in der Kontrollgruppe, hatten ebenfalls die Diagnose RDS Grad II.

nach Chorionizität/ Dichorial	Gesamt	ART	Spontan
	n= 650	n= 138	n= 512
kein RDS	534 (82,15%)	99 (71,74%)	435 (84,96%)
RDS Grad I	37 (5,69%)	10 (7,25%)	27 (5,28%)
RDS Grad II	53 (8,16%)	17 (12,32%)	36 (7,03%)
RDS Grad III	13 (2,00%)	5 (3,62%)	8 (1,56%)
RDS Grad IV	13 (2,00%)	7 (5,07%)	6 (1,17%)

Tabelle 42 RDS nach Chorionizität/Dichorial

In Abhängigkeit des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt erkennt man eine höhere Inzidenz für RDS in den Wochen 24 bis 27, sowie 31 für Kinder aus assistiert reproduzierten Zwillingsschwangerschaften.

Mit 5,84% (9 Kinder) hatten Kinder aus der ART Gruppe, welche in der 27. Schwangerschaftswoche geboren wurden, am häufigsten ein RDS. Die Häufigkeit nahm bis zur 27. Schwangerschaftswoche stark zu, fiel dann über 28. bis 30. Schwangerschaftswoche wieder ab, um in der 31. Schwangerschaftswoche einen zweiten Gipfel zu erreichen und danach wieder abzufallen.

In der Kontrollgruppe nimmt die Häufigkeit bis ca. zur 31. Schwangerschaftswoche zu und ab der 34. Schwangerschaftswoche wieder ab.

nach Gestationsalter	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
kein RDS	652 (81,10%)	110 (71,42%)	542 (83,38%)
22+0 – 22+6	0	0	0
23+0 – 23+6	2 (0,25%)	1 (0,65%)	1 (0,16%)
24+0 – 24+6	6 (0,75%)	3 (1,95%)	3 (0,46%)
25+0 – 25+6	9 (1,12%)	4 (2,60%)	5 (0,77%)
26+0 – 26+6	12 (1,49%)	9 (5,84%)	3 (0,46%)
27+0 – 27+6	7 (0,87%)	0	7 (1,08%)
28+0 – 28+6	16 (1,99%)	2 (1,30%)	14 (2,15%)
29+0 – 29+6	5 (0,62%)	2 (1,30%)	3 (0,46%)
30+0 – 30+6	21 (2,61%)	8 (5,19%)	13 (2,00%)
31+0 – 31+6	19 (2,36%)	3 (1,95%)	16 (2,46%)
32+0 – 32+6	18 (2,24%)	4 (2,60%)	14 (2,15%)
33+0 – 33+6	21 (2,61%)	4 (2,60%)	17 (2,62%)
34+0 – 34+6	8 (1,00%)	1 (0,65%)	7 (1,08%)
35+0 – 35+6	5 (0,62%)	2 (1,30%)	3 (0,46%)
36+0 – 36+6	3 (0,37%)	1 (0,65%)	2 (0,31%)
37+0 – 37+6	0	0	0
38+0 – 38+6	0	0	0
39+0 – 39+6	0	0	0
< 34 SSW	136 (16,91%)	40 (25,98%)	96 (14,77%)
≥ 34 - < 37 SSW	16 (1,99%)	4 (2,60%)	12 (1,85%)

Tabelle 43 RDS nach Gestationsalter

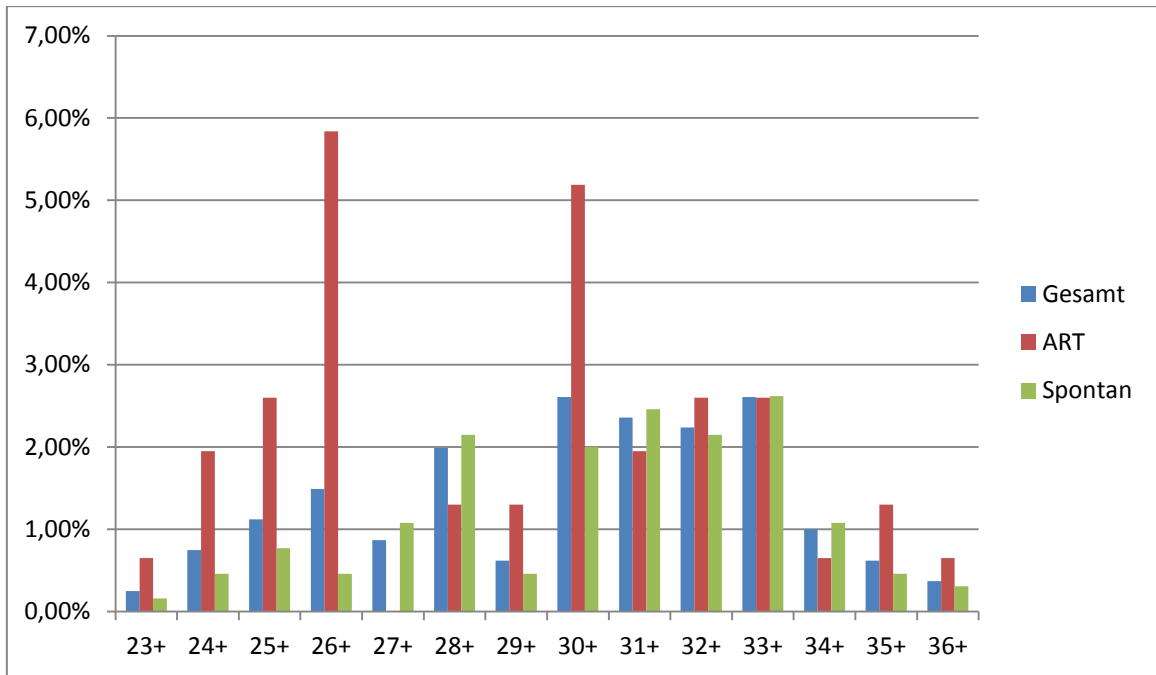


Abbildung 34 RDS nach Gestationsalter

4.2.6 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Von allen Kindern hatten 5 Kinder (0,62%) eine BPD, alle fünf Kinder waren dichorial.

In der ART Gruppe hatten 4 Kinder (2,60%) eine BPD. Diese Kinder wurden zwischen der 26. und 29. Schwangerschaftswoche geboren, zwei von ihnen waren *small for gestational age*, zwei *appropriate for gestational age*. Die beiden „*small for gestational age*-Kinder“ erfüllten beide die Kriterien einer Asphyxie, alle vier Kinder hatten ein RDS Grad II bzw. Grad IV (Sauerstoffgabe ist ein Risikofaktor für eine BPD (8)), sowie eine Sepsis.

In der Kontrollgruppe hatte 1 Kind (0,15%) eine BPD, es wurde in der 26. Schwangerschaftswoche geboren und war *appropriate for gestational age*. Bei diesem Kind wurden zusätzlich die Diagnosen eines RDS Grad IV und einer Sepsis gestellt.

Statistisch gesehen tritt eine BPD bei ART Kinder mit einem p-Wer von 0,0055, einer Odds Ratio von 17,31 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,919 - 156,0 häufiger auf.

BPD	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
kein BPD	799 (99,38%)	150 (97,40%)	649 (99,85%)
BPD	5 (0,62%)	4 (2,60%)	1 (0,15%)

Tabelle 44 BPD

4.2.7 Hirnblutungen (IVH, PVH)

Insgesamt hatten 776 Kinder (96,52%) weder eine IVH noch eine PVH, in der ART Gruppe waren es 144 (93,51%) Kinder, in der Kontrollgruppe 632 Kinder (97,23%), somit hatten insgesamt 28 (3,48%) eine IVH und/oder PVH, 10 ART Kinder (6,49%) und 18 der Kontrollgruppe (2,77%).

Dieses Ergebnis gibt einen signifikanten Unterschied mit einem P-Wert von 0,0458, einer Odds Ratio von 2,438 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,102-5,395.

6 Kinder hatten sowohl eine IVH, als auch eine PVH, 3 der Kinder waren aus der ART Gruppe, 3 aus der Kontrollgruppe.

Diese 6 Kinder verstarben alle in weiterer Folge. Alle sechs waren zur Geburt *appropriate for gestational age*, 2 erfüllten die Kriterien einer Asphyxie (ein Kind aus der ART Gruppe, eines aus der Kontrollgruppe) und alle hatten ein RDS Grad III oder IV.

Das Gestationsalter lag bei allen unter 30 Schwangerschaftswochen, die drei ART Kinder wurden in der 25. und 26. SSW geboren, die drei Kinder aus der Kontrollgruppe in der 21., 25. und 30. SSW.

Insgesamt lag das durchschnittliche Gestationsalter der Kinder mit einer IVH und/oder PVH bei 28+6 Schwangerschaftswochen, die Spannweite reicht von der 25. bis 40. SSW, in der ART Gruppe bei 27+6 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 25. bis 34. SSW, in der Kontrollgruppe bei 29+3 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 25. bis 40. SSW.

Von den insgesamt 28 Kindern mit IVH und/oder PVH waren 22 (78,57%) zum Zeitpunkt der Geburt *appropriate for gestational age*, 5 (17,86%) waren *small for gestational age* und 1 Kind (3,57%) war *large for gestational age*.

In der ART Gruppe waren von insgesamt 10 Kindern 8 (80%) *appropriate for gestational age* und 2 (20%) *small for gestational age*.

In der Kontrollgruppe waren von insgesamt 18 Kindern 14 (77,78%) *appropriate for gestational age*, 3 (16,67%) *small for gestational age* und 1 Kind (5,55%) war *large for gestational age*.

21 (75%) Kinder kamen aus dichorialen Schwangerschaften, 7 Kinder (25%) aus monochorialen. In der ART Gruppe waren alle dichorial, in der Kontrollgruppe 11 (61,11%) dichorial und 7 (38,89%) monochorial.

IVH/PVH	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
weder IVH noch PVH	776 (96,52%)	144 (93,51%)	632 (97,23%)
IVH I	12 (1,49%)	3 (1,95%)	9 (1,38%)
IVH II	6 (0,75%)	4 (2,60%)	2 (0,31%)
IVH III	5 (0,62%)	2 (1,30%)	3 (0,46%)
PVH	11 (1,37%)	4 (2,60%)	7 (1,08%)

Tabelle 45 IVH/PVH

4.2.8 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Von den insgesamt 804 Zwillingen hatten 783 Kinder (97,39%) keine PVL, in der ART Gruppe waren es 147 Kinder (95,45%) und in der Kontrollgruppe 636 (97,84%).

Insgesamt 10 Kinder (1,24%) hatten eine PVL I, 2 (0,25%) eine PVL II und 9 (1,12%) eine PVL III. In der ART Gruppe hatten 3 Kinder (1,95%) eine PVL I und 4 (2,60%) eine PVL III und in der Kontrollgruppe hatten 7 Kinder (1,08%) eine PVL I, 2 (0,31%) eine PVL II und 5 (0,77%) eine PVL III.

Dieses Ergebnis liefert keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 29+3 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 26. bis 34. SSW. In der ART Gruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 30+4, die Spannweite von der 29. bis 34. SSW und in der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 28+6, die Spannweite von der 26. bis 33. SSW.

Von den 21 betroffenen Zwillingen waren 14 (66,67%) dichorial und 7 (33,33%) monochoorial. In der ART Gruppe waren 6 (85,71%) dichorial und 1 (14,29%) monochoorial und in der Kontrollgruppe waren 8 (57,14%) dichorial und 6 (42,86%) monochoorial.

20 der 21 Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt *appropriate for gestational age*, nur ein Kind (aus der Kontrollgruppe) war *small for gestational age*.

Zwei Kinder aus der Kontrollgruppe verstarben in weiterer Folge, beide hatten eine PVL III.

Bei keiner der Schwangerschaften kam es zu einem Amnioninfektionssyndrom oder einer nachgewiesenen pränatalen Infektion, jedoch zeigten 5 Kinder postnatal Zeichen einer Sepsis, 3 der Kinder waren aus der ART Gruppe, 2 aus der Kontrollgruppe.

15 Kinder hatten zusätzlich ein RDS, 4 aus der ART Gruppe und 11 aus der Kontrollgruppe. 4 Kinder hatten zusätzlich eine PVH oder IVH, 1 Kind aus der ART Gruppe und 3 Kinder aus der Kontrollgruppe.

PVL	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
kein PVL	783 (97,39%)	147 (95,45%)	636 (97,84%)
PVL I	10 (1,24%)	3 (1,95%)	7 (1,08%)
PVL II	2 (0,25%)	0	2 (0,31%)
PVL III	9 (1,12%)	4 (2,60%)	5 (0,77%)
PVL IV	0	0	0

Tabelle 46 PVL

4.2.9 Sepsis

Insgesamt hatten 31 Kinder (3,86%) postnatal eine Sepsis, 14 (9,09%) aus der ART Gruppe und 17 (2,62%) aus der Kontrollgruppe.

Dies ergibt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0007, einer Odds Ratio von 3,724 und einem 95% Konfidenzintervall von 1,793-7,733.

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 27+5 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 24. bis 34. SSW. In der ART Gruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 27+1 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 25. bis 32. SSW und in der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 28+1 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 24. bis 34. SSW.

Von den 31 Kindern waren 23 dichorial und 8 monochorial. In der ART Gruppe waren 13 Kinder dichorial und 1 Kind monochorial und in der Kontrollgruppe waren 10 dichorial und 7 monochorial.

27 Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt *appropriate for gestational age*, 3 waren *small for gestational age* und 1 Kind war *large for gestational age*. In der ART Gruppe waren 12 Kinder *appropriate for gestational age* und 2 *small for gestational age*. In der Kontrollgruppe waren 15 Kinder *appropriate for gestational age*, 1 Kind war *small for gestational age* und 1 Kind *large for gestational age*.

Bei 4 Kindern der betroffenen Zwillinge bestand während der Schwangerschaft der Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom, alle vier waren aus der ART Gruppe und stammten aus zwei Schwangerschaften.

Von allen Schwangerschaften der ART gab es bei drei Schwangerschaften (6 Kindern) den Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom, von denen nur 2 Kinder postnatal keine Zeichen einer Sepsis zeigten. In der Kontrollgruppe gab es ebenfalls bei drei Schwangerschaften den Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom, keines der Kinder zeigte postnatal Zeichen einer Sepsis.

Bei den Schwangerschaften von 12 betroffenen Kindern kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung, bei 4 aus der ART Gruppe und 8 aus der Kontrollgruppe.

Von allen Schwangerschaften der ART Gruppe hatten 21 Mütter (42 Kinder) (27,27%) einen vorzeitigen Blasensprung und aus der Kontrollgruppe 80 Mütter (160 Kinder) (24,62%).

25 der 31 Kinder hatten zusätzlich auch ein RDS, 11 aus der ART Gruppe und 14 aus der Kontrollgruppe.

Sepsis	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
Keine Sepsis	773 (96,14%)	140 (90,91%)	633 (97,38%)
Sepsis	31 (3,86%)	14 (9,09%)	17 (2,62%)

Tabelle 47 Sepsis

4.2.10 Retinopathia Praematurorum (ROP)

Insgesamt hatten 7 Kinder (0,87%), davon waren 3 Kinder (1,95%) aus der ART Gruppe und 4 Kinder (0,62%) aus der Kontrollgruppe, alle Kinder waren dichorial.

Dieses Ergebnis ist kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 26+4 Schwangerschaftswochen, die Spannweite von der 24. bis 32. SSW. In der ART Gruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter ebenfalls bei 26+4 Schwangerschaftswochen, die Kinder wurden in der 24., 26. und 32. SSW geboren und auch in der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 26+4 Schwangerschaftswochen, zwei Kinder wurden in der 26. und zwei in der 28. SSW geboren.

5 Kinder waren zur Geburt *appropriate for gestational age*, 2 Kinder *small for gestational age*. In der ART Gruppe waren 2 Kinder *appropriate for gestational age* und 1 Kind *small for gestational age*, in der Kontrollgruppe waren 3 Kinder *appropriate for gestational age* und 1 Kind *small for gestational age*.

Alle 7 Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter 2000g, das leichteste hatte 355g, das schwerste 1530g.

5 Kinder hatten zusätzlich ein RDS, 2 Kinder aus der ART Gruppe und 3 aus der Kontrollgruppe.

ROP	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
kein ROP	797 (99,13%)	151 (98,05%)	646 (99,38%)
ROP Grad I	4 (0,50%)	2 (1,30%)	2 (0,31%)
ROP Grad II	3 (0,37%)	1 (0,65%)	2 (0,31%)

Tabelle 48 ROP

4.2.11 Fehlbildungen

Insgesamt hatten 29 Kinder (3,61%) eine oder mehrere Fehlbildungen. In der ART Gruppe waren es 7 Kinder (4,55%) und in der Kontrollgruppe 22 Kinder (3,38%).

Statistisch ergibt dies keinen signifikanten Unterschied.

14 Kinder (1,74%) hatten eine Hydronephrose, 3 ART Kinder (1,95%) und 11 aus der Kontrollgruppe (1,69%).

4 Kinder (0,50%) hatten eine Pulmonalarterienstenose, alle 4 waren aus der Kontrollgruppe (0,62%).

5 Kinder (0,62%) hatten einen ASD, 1 ART Kind (0,65%) und 4 aus der Kontrollgruppe (0,62%).

1 Kind (0,12%) hatte eine Gallengangsatresie, es war aus der Kontrollgruppe (0,15%).

2 Kinder (0,25%) hatten einen Hydrozephalus, beide waren aus der Kontrollgruppe (0,31%) und sind antepartal verstorben.

2 Kinder (0,25%) hatten einen VSD, beide waren aus der Kontrollgruppe (0,31%).

1 Kind (0,12%) hatte eine Sakrale Spina bifida (kombiniert mit einem Hydrozephalus s.o.), es war aus der Kontrollgruppe (0,15%) und ist verstorben.

1 Kind (0,12%) hatte eine Aortenisthmusstenose, es war aus der Kontrollgruppe (0,15%).

1 Kind (0,12%) hatte eine Anenzephalie, es war aus der ART Gruppe (0,65%) und ist postpartal verstorben.

1 Kind (0,12%) hatte eine Analatresie, es war aus der ART Gruppe (0,65%).

1 Kind (0,12%) hatte ein Edwards-Syndrom, es war aus der ART Gruppe (0,65%) und ist postpartal verstorben.

Insgesamt sind 4 Kinder (0,50%) mit Fehlbildungen verstorben, davon waren 2 (1,30%) aus der ART Gruppe (Edwards-Syndrom, Anenzephalie) und 2 (0,31%)

aus der Kontrollgruppe (Spontan Sakrale Spina bifida mit Hydrozephalus, Hydrozephalus).

Fehlbildungen	Gesamt	ART	Spontan
	n= 804	n= 154	n= 650
keine Missbildung	775 (96,39%)	147 (95,45%)	628 (96,62%)
Hydronephrose	14 (1,74%)	3 (1,95%)	11 (1,69%)
Pulmonalarterienstenose	4 (0,50%)	0	4 (0,62%)
ASD	5 (0,62%)	1 (0,65%)	4 (0,62%)
Gallengangsatresie	1 (0,12%)	0	1 (0,15%)
Hydrozephalus	2 (0,25%)	0	2 (0,31%)
VSD	2 (0,25%)	0	2 (0,31%)
Sakrale Spina bifida	1 (0,12%)	0	1 (0,15%)
Aortenisthmusstenose	1 (0,12%)	0	1 (0,15%)
Anenzephalie	1 (0,12%)	1 (0,65%)	0
Analatresie	1 (0,12%)	1 (0,65%)	0
Edwards-Syndrom	1 (0,12%)	1 (0,65%)	0

Tabelle 49 Fehlbildungen

4.3 Zusammenfassung

Schwangerschaftsparameter

	ART	Spontan	p-Wert	OR	95% CI
Konzeption					
ART/Spontan	77/402 (19,15%)	325/402 (80,85%)			
Chorionizität					
Monochorial	8/77 (10,39%)	69/325 (21,23%)			
Dichorial	69/77 (89,61%)	256/325 (78,77%)			
Alter der Mutter					
Mittelwert	33,3 Jahre	30,7 Jahre	< 0,0001		
Spannweite	23-48 Jahre	17-55 Jahre			
FFTS					
FFTS liegt vor	2/77 (2,60%)	12/325 (3,69%)			
bei monochorialen Paaren	2/8 (25,00%)	12/69 (17,39%)	0,6000 (n.s.)		
Gestationsalter					
Mittelwert	32+6 SSW	34+4 SSW	< 0,0001		
Spannweite	23+3 – 38+3 SSW	22+5 – 39+5 SSW			
<37+0	70/77 (90,91%)	245/325 (75,38%)			
<34+0	43/77 (55,84%)	110/325 (33,85%)	<0,0001	2,472	1,729 – 3,533

Tabelle 50 Zusammenfassung Schwangerschaftsparameter

Neonatalparameter

	ART	Spontan	p-Wert	OR	95% CI
Geburtsgewicht					
Mittelwert	1826g	2141g			
Spannweite	240 – 3404g	410 – 3480g			
Massigkeit					
SGA	28/154 (18,18%)	120/650 (18,46%)	1,0000 (n.s.)		
AGA	126/154 (81,82%)	525/650 (80,77%)			
LGA	0/154	5/650 (0,77%)			
Geschlecht					
männlich	78/154 (50,65%)	340/650 (52,31%)			
weiblich	76/154 (49,35%)	310/650 (47,69%)			
Sterblichkeit					
anteipartal	3/154 (1,95%)	14/650 (2,15%)	1,0000 (n.s.)		
subipartal	1/154 (0,65%)	2/650 (0,31%)	0,4721 (n.s.)		
postipartal	5/154 (3,25%)	4/650 (0,62%)	0,0158	5,419	1,437 - 20,43
Komplikationen der Neonatalperiode					
Asphyxie	12/154 (7,79%)	22/650 (3,39%)			
RDS	44/154 (28,58%)	108/650 (16,61%)	0,0012	2,01	1,337 - 3,013
BPD	4/154 (2,60%)	1/650 (0,15%)	0,0055	17,31	1,919 - 156,0
IVH/PVH	10/154 (6,49%)	18/650 (2,77%)	0,0458	2,438	1,102 - 5,395
PVL	7/154 (4,55%)	14/650 (2,16%)	0,0982 (n.s.)		
Sepsis	14/154 (9,09%)	17/650 (2,62%)	0,0007	3,724	1,793 - 7,733
ROP	3/154 (1,95%)	4/650 (0,62%)	0,1329 (n.s.)		
Fehlbildungen	7/154 (4,55%)	22/650 (3,38%)	0,4735 (n.s.)		

Tabelle 51 Zusammenfassung Neonatalparameter

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, Schwangerschaft und Neonatalperiode von natürlich entstandenen Zwillingen mit solchen zu vergleichen, welche durch assistierte Reproduktion gezeugt worden sind, um daraus eventuell Rückschlüsse in Bezug auf den neonatalen Outcome abzuleiten. 804 Zwillingenkinder, aus 402 Schwangerschaften, welche zwischen Januar 2007 und Januar 2012 auf der Gebärklinik des LKH Graz geboren und/oder auf der Kinderklinik des LKH behandelt worden sind, wurden in die Auswertungen aufgenommen.

5.1 Schwangerschaft

19,15% der untersuchten Zwillinge wurden durch assistierte Reproduktion gezeugt, als Vergleich, in einer Studie von Vayssière et al. (17) lag der ART Anteil bei 31%, bei Messerschmidt et al. (5) bei 32,7% und bei Schimmel et al. (4) sogar bei 40%.

Die erhöhte Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften lässt sich auch aus dem IVF Jahresbericht von 2010 ablesen (12). Laut Hellin-Regel (siehe Tabelle 1)(8) wäre eine Zwillingshäufigkeit von 1,18% (1:85) zu erwarten, tatsächlich waren aber 2010 23,7% aller ART Schwangerschaften Zwillingsschwangerschaften, ein Plus von ca. 2000%.

Eine Aussage betreffend eines möglichen unterschiedlichen Outcomes in Bezug auf die ART Methoden, ließ sich in dieser Auswertung aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht treffen. In der Literatur findet man hierfür gegensätzliche Meinungen, Marchand et al. (18) schreibt in seiner Studie, Schwangerschaften nach ICSI zeigten den größten Erfolg, gefolgt von jenen nach IVF und erst danach IUI, in den Auswertungen von Finnström et al. (19) hingegen findet sich kein Unterschied zwischen IVF und ICSI bzw. zwischen frischen und kryokonservierten Embryonen.

Der Anteil der monochorialen Zwillinge ist in dieser Auswertung mit 21,23% (69 Paare) in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der ART Gruppe (10,39% / 8 Paare). In der Literatur herrschen unterschiedliche Meinungen, Lewi et al. (20) erhielt ähnliche Ergebnisse, wie diese Studie (spontan: 20% - iatrogen: 5%), Van Voorhis, B.J. (21) hingegen schreibt, die Rate wäre nach assistierter Reproduktion höher als in der Normalbevölkerung, allerdings lässt der häufige Einsatz mehrerer Embryonen auch die Rate dizygoter und damit dichorialer Zwillinge steigen.

Das Alter der Mutter war mit 33,3 Jahre zu 30,7 Jahre in der ART Gruppe signifikant höher, als in der Kontrollgruppe, dieses Ergebnis deckt sich mit verschiedenen anderen Studien, sowohl Messerschmidt et al. (5), als auch Schimmel et al. (4) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem selben Schluss.

Die Häufigkeit eines Feto-Fetalen-Transfusionssyndroms (FFTS) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Rate an FFTS Fällen liegt mit 17,39% bzw. 25%, aber über der, in der Literatur (22) angegebenen (10-15%). Dies ist vermutlich auf einen Selektionsbias zurückzuführen, da die erhobenen Daten aus einem Tertiärzentrum mit einem großen Einzugsgebiet und vielen externen Zuweisungen stammen.

Frühgeburten treten bei Zwillingen im Allgemeinen häufiger auf, als bei Einlingsschwangerschaften (3, 21, 22), dies ist Großteils durch das Bestreben erklärbar, dichoriale Zwillinge bis spätestens in der 37.-38. vollständigen SSW (24) und monochoriale Zwillinge bis spätestens in der 36.-37. vollständigen SSW (23,24) zu entbinden, da die Sterblichkeit von Zwillingen nach diesen Zeitpunkten wieder zunimmt (25). Auch in dieser Studie war die Frühgeburtenrate mit 90,91% bzw. 75,39% ausgesprochen hoch.

Die Rate sehr frühgeborener Zwillinge, welche sich in dieser Studie zeigte (55,84% bei ART bzw. 33,85% spontan) lässt sich allerdings durch oben genanntes Bestreben nicht erklären. Die signifikant höhere Rate sehr frühgeborener Kinder nach ART Schwangerschaften im Gegensatz zu spontanen zeigt sich zusätzlich auch in weiteren Studien (4, 6, 26).

Zusätzlich zu den hier erhobenen Einflussparametern für den Gestationszeitpunkt beschreibt Hannoun et al. (27) einen Einfluss der mütterlichen Parität auf das

Gestationsalter. Laut seiner Studie hätten Mütter, welche noch nie ein Kind geboren haben und nun mit Zwillingen schwanger seien, ein deutlich erhöhtes Risiko diese zu einem frühen Zeitpunkt zu gebären.

Eine Aussage bezüglich des Outcome nach Geburtsmodus hat sich in vorliegender Auswertung aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht treffen können. Hack et al. schreiben in einer Studie zu diesem Thema (28) dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen einer geplanten Sectio und einer Geburt nach Eintritt der Wehen gäbe. Allerdings hätten Kinder nach geplanter Sectio eine geringere neonatale Morbidität.

5.2 Neonatalperiode

In Bezug auf Geburtsgewicht und Massigkeit der Kinder gab es in den vorliegenden Auswertungen keinerlei signifikante Unterschiede. Dagegen stehen unterschiedliche Meinungen anderer Studien. Zusätzlich zu der Tatsache, dass Zwillinge ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit haben als Einzelkinder (22), schreibt Van Voorhis (21), dass Kinder nach assistierter Reproduktion ein doppelt so hohes Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht wie spontan empfangene Kinder hätten. Ähnlich schreiben Raatikainen et al. (6), dass ART Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko für niedriges Geburtsgewicht und intrauterinen Wachstumsretardierung aufwiesen. Und auch Messerschmidt et al. (5) kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder nach ART Schwangerschaften signifikant öfter ein zu niedriges Geburtsgewicht erreichten, als nach spontaner Konzeption.

Schimmel et al. (4) fanden, entgegen den eben genannten Studien, ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Auswertung und kamen zu keinem signifikanten Unterschied im Geburtsgewicht zwischen spontan empfangenen Zwillingkindern und solchen durch assistierte Reproduktion.

Zusätzlich zu den hier erhobenen Einflussparametern für das Geburtsgewicht beschreiben Hack et al. (25) einen Einfluss der Chorionizität auf das Geburtsgewicht von Zwillingen, welcher bei dichorialen Zwillingen, im Gegensatz zu monochorialen, zu einem signifikant höheren Gewicht führt. In einer weiteren Studie beschreiben Haimovich et al. (29) den Einfluss des Geburtsgewichts auf das neonatale Outcome, indem Zwillingspaare mit einem „small for gestational age“-Kind und einem „appropriate for gestational age“-Kind miteinander verglichen werden und kommen zu dem Schluss, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Morbidität gäbe.

Das Geschlecht der Kinder in dem vorliegenden Kollektiv ist annähernd gleich verteilt (ART: 50,65%:49,35% / spontan: 52,31%:47,69%).

Die Anzahl der gesamten Todesfälle zwischen den beiden Testgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede, postpartal jedoch hatten die Zwillinge der ART Gruppe ein signifikant höheres Risiko zu versterben. Die verstorbenen Kinder waren alle very preterm und zeigten eine hohe Co-Morbidität vor allem mit RDS und IVH bzw. PVH.

Ortibus et al. (30) bezeichnen in ihrer Studie die assistierte Konzeption ebenfalls als Risikofaktor für das Versterben von einem oder beiden Zwillingen, weitere Risikofaktoren seien, FFTS, ein 5-Minuten APGAR <7, diskordantes Wachstum und eine vaginale Entbindung. Und auch Van Voorhis (21) schreibt in seiner Übersicht, dass Kinder nach ART ein höheres Risiko für perinatales Versterben als spontan empfangene Kinder hätten.

Gegensätzlich hierzu schreiben sowohl Schimmel et al. (4), als auch Messerschmidt et al. (5) in ihren Veröffentlichungen, ART würde die Gefahr neonatalen Versterbens nicht beeinflussen und ART Kinder und spontan empfangene Kinder hätten daher kein signifikant unterschiedliches Mortalitätsrisiko.

Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition von Asphyxiekriterien lassen sich die gewonnenen Daten dieser Studie nicht zuverlässig mit anderweitig veröffentlichten Daten vergleichen. Ausgehend von den hier zugrundeliegenden Kriterien hatten 12 der ART Kinder (7,79%) positive Asphyxie Kriterien und 22

Kinder der Kontrollgruppe (3,39%). Eine Studie von Messerschmidt et al. (5) kam zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede im 5-Minuten APGAR und dem gemessenen pH-Wert zwischen ART Kindern und Kindern nach spontaner Konzeption gäbe.

Ein Atemnotsyndrom (RDS) war in dem vorliegenden Kollektiv in der ART Gruppe signifikant häufiger. Abhängig vom Gestationsalter lässt sich ein deutlicher Trend Richtung frühgeborener bzw. Richtung sehr frühgeborener Kinder erkennen, welcher in der ART Gruppe noch stärker ausgeprägt ist. Bezüglich des Schweregrads des RDS scheinen die ART Gruppe und die Kontrollgruppe untereinander vergleichbar zu sein.

Schimmel et al. zeigten in ihrer Studie über ART Kinder (4) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit eines RDS. Und auch bei der Studie von Messerschmidt et al. (5) ließen sich keine signifikanten Abweichungen erkennen. In Bezug auf unterschiedliche ART Methoden beschrieben Källén et al. (31) ein höheres Risiko eines Atemnotsyndroms für Zwillinge nach IVF, gegenüber Zwillingen nach ICSI. Und der Trend eines RDS Richtung frühgeborener bzw. Richtung sehr frühgeborener Kinder lässt sich auch aus der Studie von Refuerzo et al. (32) entnehmen, in welcher termingeborene Kinder ein deutlich geringeres RDS Risiko aufwiesen.

Auch bei der Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ließ sich in der ART Gruppe ein signifikant höheres Risiko erkennen. Alle betroffenen Kinder dieser Studie mit der Diagnose BPD waren sehr frühgeboren (das höchste Gestationsalter lag bei 28+0 SSW) und hatten zusätzlich ein Atemnotsyndrom und eine Sepsis.

Entgegen diesem Ergebnis zeigten Schimmel et al. in ihrer Studie (4) keinen signifikanten Unterschied im Auftreten einer BPD zwischen ART- und Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang einer BPD mit Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung wird allerdings auch in einer Studie von Papiernik et al. (33) klar.

Hirnblutungen (IVH/PVH) kamen in dem vorliegenden Gruppen nach Schwangerschaften durch assistierte Reproduktion signifikant häufiger vor. Alle Kinder, welche sowohl an einer IVH, als auch an einer PVH litten, verstarben

postpartal und auch das geringe Gestationsalter dieser Kinder (alle waren very preterm) war auffällig.

Zwei Studien von Källén et al. (31), sowie Schimmel et al. (4), zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen ART Schwangerschaften und spontanen Schwangerschaften, bzw. zwischen einzelnen ART Methoden in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer neonatalen Hirnblutung.

In einer Studie von Messerschmidt et al. (5) wurden Hirnblutungen und Periventrikuläre Leukomalazie unter dem gemeinsamen Begriff der „zerebralen Morbidität“ zusammengefasst. Diese war laut Studie nach ART Schwangerschaften und spontanen Schwangerschaften mit keinem signifikanten Unterschied behaftet.

Ein ähnliches Ergebnis zeigten auch vorliegende Auswertungen, die Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) zeigte auch hier keine signifikanten Häufigkeitsabweichungen in den Gruppen.

Das Vorkommen einer Sepsis innerhalb der Neonatalperiode war in der ART Gruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Alle betroffenen Kinder waren sehr frühgeborene Kinder, in der ART Gruppe gab es zusätzlich eine hohe Korrelation zwischen einem Amnioninfektionssyndrom in der Schwangerschaft und einer Sepsis beider Zwillingsskinder in der Neonatalperiode.

Andere Ergebnisse zeigt eine Studie von Källén et al. (31), hier gibt es keinen Zusammenhang zwischen einer assistiert reproduzierten Schwangerschaft und einem höheren Risiko einer neonatalen Sepsis.

Das Auftreten einer Retinopathia Praematurorum (ROP) zeigte im vorliegenden Kollektiv keine signifikanten Unterschiede und auch in vergleichbaren Studien zeigt sich kein Hinweis auf eine Häufung. Die betroffenen Kinder dieser Studie hatten alle ein Geburtsgewicht unter 1600g und der Großteil hatte zusätzlich ein Atemnotsyndrom.

Auch das Auftreten von Fehlbildungen zeigt keinen signifikanten Unterschied, wobei es aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich war, die Häufungen nach unterschiedlichen Fehlbildungen zu differenzieren.

Zu dem gleichen Schluss kamen auch Schimmel et al. (4), auch hier war die Fehlbildungsrate zwischen ART- und Kontrollgruppe vergleichbar. Van Voorhis (21) hingegen lässt allerdings einen Zusammenhang zwischen Kindern aus assistiert reproduzierten Schwangerschaften und Fehlbildungen vermuten.

5.3 Studienlimitation

Einschränkend für die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist vor allem das retrospektive Studiendesign, wodurch sich eine gewisse Datenselektivität ergibt. Insbesondere die doch recht geringe Zahl von assistiert reproduzierten Schwangerschaften könnte eventuell zu verfälschten statistischen Verteilungen führen, vor allem eine Abhängigkeit vom Gestationsalter ist aufgrund der niedrigen Zahlen schwer zu evaluieren.

5.4 Konklusion

Zwillinge nach assistierter Reproduktion zeigten ein signifikant früheres Gestationsalter bei Geburt, sowie höheres Risiko vor der 34+0 SSW geboren zu werden, bei signifikant höherem mütterlichem Konzeptionsalter. Ähnliche Werte zu spontan empfangenen Zwillingen zeigten sich in Bezug auf das Geburtsgewicht.

Das Risiko postpartalen Versterbens, eines RDS, einer BPD, einer IVH/PVH oder einer Sepsis waren nach ART ebenfalls signifikant erhöht. Diese Risikoerhöhung könnte sich, zumindest teilweise, auf das frühere Gestationsalter zurückführen lassen, was gegebenenfalls gesondert untersucht werden müsste.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Statistik Austria; Geborene und Geburten seit 1991 nach Mehrlingseigenschaft (9)	3
Abbildung 2 Eihäute bei dizygoten Zwillingen (3)	4
Abbildung 3 Eihäute bei monozygoten Zwillingen (3).....	5
Abbildung 4 Bundesministerium für Gesundheit; Anzahl der IVF-Versuche und Schwangerschaftsraten (12).....	6
Abbildung 5 Bundesministerium für Gesundheit; Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften (12).....	6
Abbildung 6: Methodik der IVF (21).....	9
Abbildung 7 Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI 1 (12).....	12
Abbildung 8 Schwangerschaftsraten, differenziert nach IVF und ICSI 2 (12).....	12
Abbildung 9 Konzeption	30
Abbildung 10 Konzeption/ART	30
Abbildung 11 Chorionizität nach Konzeptionsart.....	32
Abbildung 12 Chorionizität und Amnionizität nach Konzeptionsart.....	32
Abbildung 13 Alter der Mutter.....	34
Abbildung 14 Alter der Mutter bei Dichorionizität.....	35
Abbildung 15 Alter der Mutter bei Monochorionizität	36
Abbildung 16 FFTS/Gesamt.....	37
Abbildung 17 FFTS/ART	38
Abbildung 18 FFTS/Spontan	38
Abbildung 20 Term/Preterm	41
Abbildung 19 Gestationsalter	41
Abbildung 21 Gestationsalter bei dichorialen Paaren.....	43
Abbildung 22 Term/Preterm bei dichorialen Paaren.....	44
Abbildung 23 Gestationsalter bei monochorialen Paaren.....	46
Abbildung 24 Term/Preterm bei monochorialen Paaren.....	46
Abbildung 25 Geburtsmodus/Gesamt	47
Abbildung 26 Geburtsmodus/ART	48
Abbildung 27 Geburtsmodus/Spontan.....	48
Abbildung 28 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - Gesamtgruppe	49
Abbildung 29 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - ART	50

Abbildung 30 Gewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter - Kontrollgruppe	50
Abbildung 31 Geschlecht ART	52
Abbildung 32 Geschlecht Spontan	53
Abbildung 33 Sterblichkeit	55
Abbildung 34 RDS nach Gestationsalter	60

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Inzidenz von Mehrlingsgeburten (Hellin-Regel) (8).....	2
Tabelle 2 Entstehung von Mehrlingen/ Eihautverhältnisse (8)	5
Tabelle 3 Ablauf einer IVF-Behandlung (13)	8
Tabelle 4 Ablauf einer IUI (13).....	10
Tabelle 5 Formen der IUI (13)	10
Tabelle 6 Spermengewinnung (13).....	11
Tabelle 7 Technik der Intra Cytoplasmatic Sperm Injection (13)	11
Tabelle 8 Definition des Gestationsalters (14).....	13
Tabelle 9 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (8)(14)(15)	13
Tabelle 10 Definition des Geburtsgewichts (8)(15).....	14
Tabelle 11 Klinik des FFTS (8)	15
Tabelle 12 Ursachen einer Asphyxie (8)(15)	16
Tabelle 13 Apgar-Score (8)(14).....	16
Tabelle 14 Beurteilung des 5-Minuten-Apgar (8)(14)	17
Tabelle 15 Einteilung der Asphyxie (8)(14).....	17
Tabelle 16 Symptome einer HIE (8)(14)(15)	17
Tabelle 17 Stadieneinteilung RDS (8)	19
Tabelle 18 Einteilung BPD (8)	20
Tabelle 19 Klassifikation von Hirnblutungen nach Papile (8).....	21
Tabelle 20 Sepsis-Formen (14)	22
Tabelle 21 Klinische Hinweise auf systemische bakterielle Infektion beim Neugeborenen (8)	23
Tabelle 22 Internationale Klassifikation der ROP (8).....	24
Tabelle 23 Parameter der Schwangerschaft	26
Tabelle 24 Parameter der Neonatalperiode.....	27
Tabelle 25 Konzeption.....	29
Tabelle 26 Konzeption/ART	29
Tabelle 27 Chorionizität und Amnionizität	31
Tabelle 28 Alter der Mutter	33
Tabelle 29 Alter der Mutter bei Dichorionizität.....	35
Tabelle 30 Alter der Mutter bei Monochorionizität	36
Tabelle 31 FFTS.....	37

Tabelle 32 Gestationsalter	40
Tabelle 33 Gestationsalter bei dichorialen Paaren	43
Tabelle 34 Gestationsalter bei monochorialen Paaren	45
Tabelle 35 Geburtsmodus	47
Tabelle 36 Massigkeit.....	51
Tabelle 37 Geschlecht.....	52
Tabelle 38 Sterblichkeit	55
Tabelle 39 Asphyxie	56
Tabelle 40 RDS	57
Tabelle 41 RDS nach Chorionizität/Monochorial	58
Tabelle 42 RDS nach Chorionizität/Dichorial.....	58
Tabelle 43 RDS nach Gestationsalter	59
Tabelle 44 BPD	61
Tabelle 45 IVH/PVH	63
Tabelle 46 PVL.....	65
Tabelle 47 Sepsis.....	67
Tabelle 48 ROP	68
Tabelle 49 Fehlbildungen	70
Tabelle 50 Zusammenfassung Schwangerschaftsparameter.....	71
Tabelle 51 Zusammenfassung Neonatalparameter.....	72

8. Literaturverzeichnis

1. Endres L., Wilkins I., **Epidemiology and Biology of Multiple Gestations**, Clinics in Perinatology 32 (2005) 301-314
2. Wilson EE., **Assisted Reproductive Technologies and Multiple Gestations**, Clinics in Perinatology 32 (2005) 315-328
3. Sadler T.W., **Medizinische Embryologie, Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen**, 10. korrigierte Auflage 2003, Thieme
4. Schimmel M.S., Hammermann C., Lusky A., Reichmann B., **Very low-birth-weight-infants conceived by in vitro fertilization are not at higher risk for mortality and morbidity: a population-based study**, Fertility and Sterility Vol.85, No.4, April 2006, 907-912
5. Messerschmidt A., Olischar M., Birnbacher R., Weber M., Pollak A., Leitich H., **Perinatal Outcome of Preterm Infants <1500g after IVF pregnancies compared with natural conception**, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95:F225-F229
6. Raatikainen K., Kuivasaari-Pirinen P., Hippeläinen M., Heinonen S., **Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancy**, Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1-8, 2012
7. Wissenschaft-online; **Wissenschaft im Überblick**; Lexikon der Ernährung; Available from: <http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/ern/6296>
8. Ross R., Genzel-Boroviczény O., Proquitté H., **Checkliste Neonatologie**, 4. Auflage 2010, Thieme
9. Statistik Austria; **Geborene und Geburten seit 1991 nach Mehrlingseigenschaft: Statistik Austria**; 2012. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html

10. Buselmaier W., Tariverdian G., **Humangenetik**, 4. Auflage 2006, Springer
11. Böcker W., Denk H., Heitz PU., **Pathologie**, 3. Auflage 2004, Elsevier Urban & Fischer
12. Bundesministerium für Gesundheit; **IVF-Jahresbericht 2010**; Available from: <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/8/0/CH1154/CMS1291326122730/ivf-jahresbericht2010.pdf>
13. Kaufmann M., Costa S., Scharl A., **Die Gynäkologie**, 2002, Springer
14. Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L., **Checkliste Pädiatrie**, 4. Auflage 2011, Thieme
15. Koletzko B., **Kinderheilkunde und Jugendmedizin**, 12. Auflage 2004, Springer
16. Böcker W., Denk H., Heitz PU., **Repetitorium Pathologie**, 2. Auflage 2008, Elsevier Urban & Fischer
17. Vayssière et al., **Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)**, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 156 (2011) 12-17
18. Marchand et al., **Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies? A retrospective study over 6 years**, Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Paris), 2011 Oct;40(6);522-528
19. Finnström et al., **Maternal and child outcome after in vitro fertilization – a review of 25 years of population-based data from Sweden**, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavia, Volume 90, Issue 5, pages 494-500, May 2011
20. Lewi et al., **The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study**, American Journal of Obstetrics & Gynecology, November 2008, 199:514.e1-514.e8

21. Van Voorhis B.J., **Clinical Practice: In Vitro Fertilization**, The New England Journal of Medicine, 356;4, January 25, 2007, 379-386
22. Asztalos et al., **Evaluating 2 Year Outcome in Twins ≤ 30 Weeks Gestation at Birth: A Regional Perinatal Unit's Experience**, Twin Research Volume 4 Number 6 pp.431-438
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, **Management of monochorionic twin pregnancy**, RCOG Green- top Guideline No. 51, December 2008
24. Consensus expert views relating to clinical practice, **Consensus views arising from the 50th Study Group: Multiple Pregnancy**, Chapter 19
25. Hack et al., **Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study**, BJOG 2008; 115:58-67
26. Blondel et al., **The Impact of the Increasing Number of Multiple Births on the Rates of Preterm Birth and Low Birthweight: An International Study**, American Journal of Public Health, August 2002, Vol.92, No.8
27. Hannoun et al., **Effect of parity on maternal and neonatal outcomes in twin gestations**, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2011 May 25
28. Hack et al., **Perinatal mortality and mode of delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancies ≥ 32 weeks of gestation: a multicentre retrospective cohort study**, BJOG 2011; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02955.x
29. Haimovich et al., **Neonatal outcome of preterm discordant twins**, Journal of perinatal medicine, 2011 May;39(3):317-322
30. Ortibus et al., **The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward**, American Journal of Obstetrics & Gynecology, May 2009; 200:494.e1-494.e8

31. Källén et al., **In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods**, Fertility and Sterility Vol.84, No.3, September 2005, 611-617
32. Refuerzo et al., **Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies Delivered Moderately Preterm, Late Preterm and Term**, American Journal of Perinatology, 2010; Aug;27(7): 537-542
33. Papiernik et al., **Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort**, Human Reproduction, Vol.25, No.4 pp. 1035-1043, 2010
34. WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion, Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, Quintero R, Skupski DW, Valsky DV, Ville Y. **Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)**, J Perinat Med. 2011;39(2):107-12.