

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

10 Jahre Zwillingsgeburten in der Charité am Campus Virchow Klinikum  
- Eine retrospektive Studie zu maternalen Charakteristika –

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Neissner  
aus Landshut

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Henrich  
2. Prof. Dr. med. A. Strauss  
3. Prof. Dr. med. F. Kainer

Datum der Promotion: 03.06.2012

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 <i>Zwillinge</i>	7
1.1.1 Geschichte der Zwillingsforschung	7
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Entwicklungsformen von Zwillingen	9
1.2 <i>Einflussfaktoren für Zwillingsentstehungen</i>	14
1.2.1 Maternales Alter	14
1.2.2 Familiäre und genetische Faktoren	14
1.2.3 Ethnische und geografische Einflüsse	15
1.3 <i>Reproduktionsmedizinische Methoden</i>	15
1.3.1 Hormonelle Stimulation	16
1.3.2 Assistierte reproduktive Techniken (ART)	17
1.3.3 Assistierte Fertilisation (AF)	18
<b>2. Studienziel und Fragestellung</b>	<b>20</b>
2.1 <i>Aktuelle Studienlage</i>	20
2.2 <i>Auswertung von Zwillingsgeburten nach maternalen Charakteristika</i>	20
2.2.1 Konzeptionsmodus	20
2.2.2 Quantitative und qualitative Merkmale	20
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1 <i>Patientinnenkollektiv</i>	22
3.2 <i>Datenerhebung</i>	22
3.3 <i>Statistische Auswertung</i>	26
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1 <i>Gruppeneinteilung nach Konzeptionsmodus</i>	28

<i>4.2 Deskriptive Statistik</i>	29
<i>4.3 Auswertung der Gruppen nach quantitativen Merkmalen</i>	34
4.3.1 Anteil der < und ≥ 35-jährigen Zwillingsmütter	34
4.3.2 Maternale Körpergröße	35
4.3.3 Maternaler Body-Mass-Index vor Konzeption	36
4.3.4 Maternale Gewichtsdifferenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft	37
<i>4.4 Auswertung der Gruppen nach qualitativen Merkmalen</i>	39
4.4.1 Chorionizität	39
4.4.2 Präpartale Blutung	40
4.4.3 Gestationsdiabetes	40
4.4.4 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)	41
4.4.5 Präeklampsie	42
4.4.6 HELLP-Syndrom	42
4.4.7 Vorzeitige Zervixreifung	43
4.4.8 Fruchtblasenprolaps	43
4.4.9 Vorzeitiger Blasensprung	44
4.4.10 Frühgeburtlichkeit	45
4.4.11 Entbindungsmodus	51
4.4.12 Geburtsverletzung Dammriss	54
4.4.13 Postpartale Blutung	55
4.4.14 Anämie im Wochenbett	56
4.4.15 Maternale Sterbefälle	56
4.4.16 Hypothyreose	57
4.4.17 Übersicht der Ergebnisse	58

<b>5. Diskussion</b>	<b>61</b>
5.1 <i>Maternales Alter</i>	61
5.2 <i>Sterilitätsbehandlung</i>	62
5.3 <i>Quantitative Merkmale: Größe, BMI und Gewichts­differenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft</i>	63
5.4 <i>Chorionizität</i>	63
5.5 <i>Präpartale und postpartale Blutung</i>	64
5.6 <i>Gestationsdiabetes</i>	64
5.7 <i>Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen</i>	65
5.7.1 <i>Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie</i>	65
5.7.2 <i>Präeklampsie</i>	65
5.7.3 <i>HELLP-Syndrom</i>	66
5.8 <i>Vorzeitige Zervixreifung und Fruchtblasenprolaps</i>	66
5.9 <i>Vorzeitiger Blasensprung</i>	66
5.10 <i>Frühgeburtlichkeit</i>	66
5.10.1 <i>DC: Frühgeburtlichkeit &lt; 37 vollendete SSW</i>	67
5.10.2 <i>DC: Frühgeburtlichkeit &lt; 32 vollendete SSW</i>	67
5.11 <i>Entbindungsmodus</i>	68
5.12 <i>Geburtsverletzung Dammriss</i>	68
5.13 <i>Anämie im Wochenbett</i>	68
5.14 <i>Maternale Sterbefälle</i>	69
5.15 <i>Hypothyreose</i>	79
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>A Anhang</b>	<b>76</b>
A.1 <i>Lebenslauf</i>	76

<i>A.2 Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>77</i>
<i>A.3 Danksagung</i>	<i>78</i>

# 1. Einleitung

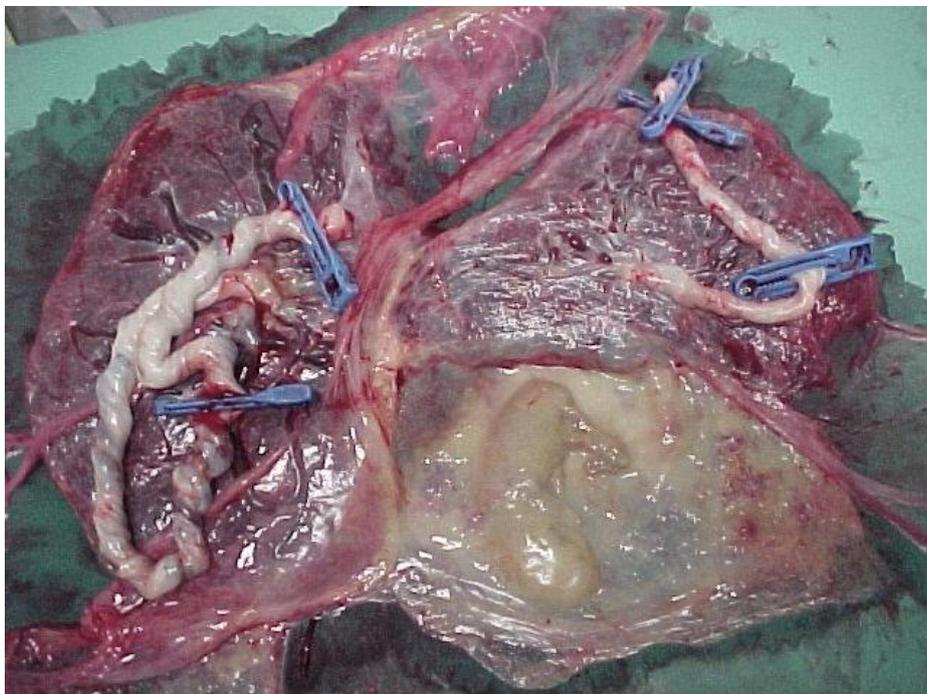
## 1.1 Zwillinge

### 1.1.1 Geschichte der Zwillingsforschung

Den Grundstein der wissenschaftlichen Zwillingsforschung legte 1876 der Engländer Sir Francis Galton, (\*16.02.1822, †17.01.1911) mit seinem Werk „The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture“. Sir Galton (Naturforscher, Schriftsteller, Meteorologe, Statistiker) galt als Begründer der Eugenik. Er untersuchte an Zwillingen die Vererbung von bestimmten Eigenschaften. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts gewann neben der familiären Häufung von Zwillingen in den Analysen von Dr. Wilhelm Weinberg (52) auch die systematische Unterteilung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen an Bedeutung. Diese Unterteilung führte 1924 zur Herausgabe des Buches „Die Zwillingspathologie - ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse“ durch den deutschen Dermatologen Herrmann Werner Siemens. Mit dem aus der Zwillingsforschung gewonnenen Wissen über die Vererbung, nahm unter Otmar von Verschuer im nationalsozialistischen Deutschland die Zwillingsforschung eine unglückliche Entwicklung. Der Eugeniker von Verschuer erforschte an Zwillingen die Gesetzmäßigkeiten der Vererbung von Krankheiten und Anomalien des Menschen und versuchte auch die Rassentheorie dadurch wissenschaftlich zu belegen. Nach dem Ende des Dritten Reiches kam die Zwillingsforschung in Deutschland zum Erliegen. Im Ausland zeigte sich hingegen zunehmendes Interesse an der Zwillingsforschung. Im Jahr 1958 leitete der britische Geburtshelfer Ian Donald mit der erstmaligen sonografischen Darstellung eines ungeborenen Kindes eine neue Ära ein. Durch diese neue Untersuchungsmethode war es nun auch möglich Zwillinge intrauterin zu beobachten. Diese pränatale Ultraschalldiagnostik von Zwillingen vor allem im ersten und zweiten Trimenon ist die beste Methode zur frühen Diagnose und Klassifizierung der Chorionizität und richtungsweisend für die Überwachung, insbesondere der monochorialen Zwillingschwangerschaften (20).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Anzahl der Zwillingsgeburten hat in den letzten Jahrzehnten immer mehr zugenommen. Über die tatsächliche Häufigkeit von Zwillingschwangerschaften herrscht jedoch noch Unklarheit. Von vielen Autoren wird heute noch die nach Hellin 1895 aufgestellte Regel für spontan entstandene Mehrlingsschwangerschaften verwendet. Demnach entstehen Zwillinge mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:85, Drillinge mit  $1:85^2$  (1:7.225) und Vierlinge mit  $1:85^3$  (1:614.125) etc. Die tatsächliche Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften ist aber vermutlich höher, da Hellin in seine Berechnung die erhebliche Anzahl von Frühaborten oder „vanishing twins“ (triplet“ etc.) nicht mit einbezieht. Bei einem vanishing twin handelt es sich um einen Fötus, der während einer Mehrlingsschwangerschaft am Anfang des zweiten Trimenons abstirbt und durch Autolyse und Resorption verschwindet. Jenseits von 16 SSW führt der Fruchttod eines Co-Zwillings zu einem „Fetus papyraceus“, welcher nach der Geburt auf der Deckplatte der Plazenta umgeben von Eihäuten identifiziert werden kann (siehe Abbildung 1). Nach aktueller Studienlage und anhand der Auswertung der Geburtsregister wird die durchschnittliche Zwillingsrate mit 16,4/1.000 Geburten in Europa (25) angegeben.



*Abbildung 1: Drillingsplazenta mit einem im frühen zweiten Trimenon verstorbenen Feten (20);*

### 1.1.3 Entwicklungsformen von Zwillingen

Zwillingsschwangerschaften entstehen entweder durch die Teilung einer befruchteten Eizelle, sogenannte monozygote oder eineiige Zwillinge, oder durch die Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei verschiedene Spermien. Dabei handelt es sich um dizygote oder zweieiige Zwillinge.

#### Dizygote Zwillingsformen

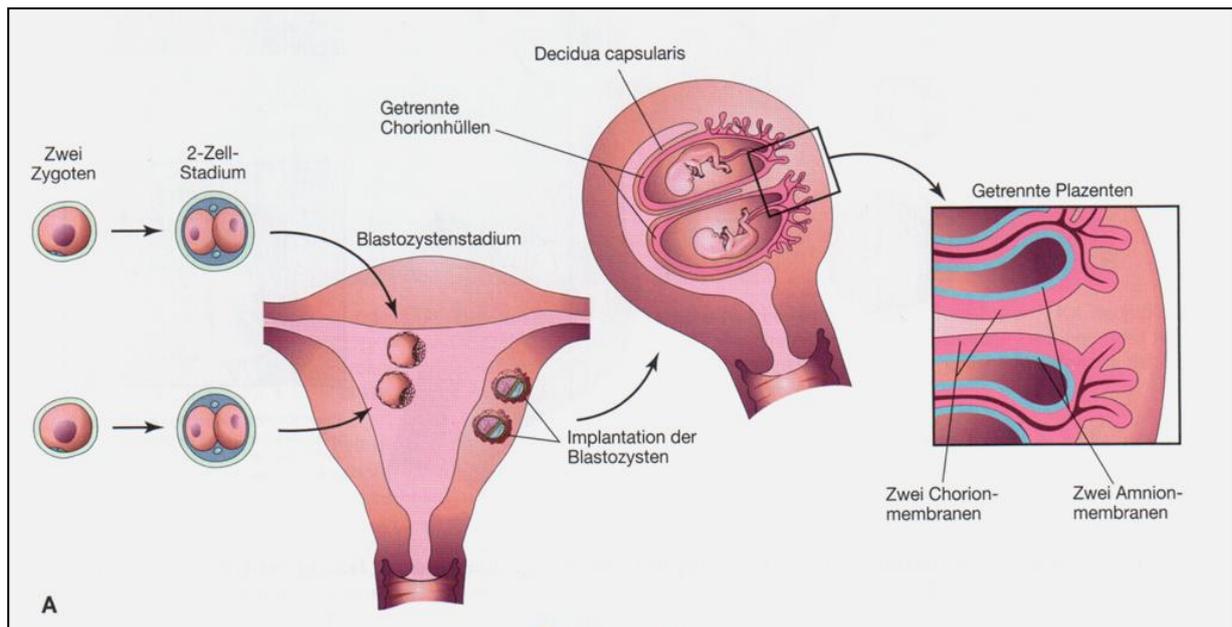


Abbildung 2 A: Schemazeichnung der Entwicklung von dizygoten, dichorial-diamnialen Zwillingen (41);

Dizygote Zwillinge sind mit etwa zwei Drittel die am häufigsten vorkommende Zwillingspaarform. Wie oben schon beschrieben, entstehen dizygote Zwillinge aus zwei befruchteten Oozyten und demzufolge aus zwei verschiedenen Zygoten innerhalb der ersten drei Tage nach Befruchtung und noch vor dem Erreichen des Morulastadiums (siehe Abbildung 2 A). Dizygote Zwillinge können gleichen oder unterschiedlichen Geschlechts sein und sind sich genetisch nicht ähnlicher als Geschwister. Dies bedeutet, dass sie bis zu 50 % genetisch identisches Material besitzen (25). Die in Abbildung 2 A dargestellten Zwillinge sind aus zwei Zygoten (= dizygot) entstanden und besitzen jeweils zwei Chorionsäcke (= dichorial) und zwei Amnionhöhlen (= diamniotisch) mit zwei vollständig getrennten Plazenten. Es handelt sich also um

dizygote dichorial-diamniale (DC-DA) Zwillinge. Die DC-DA Zwillinge in Abbildung 2 B unterscheiden sich zu Abbildung 2 A dadurch, dass sich beide Blastozysten bei der Implantation räumlich sehr nahe waren, was zu einer Verschmelzung der Chorionsäcke führte, aber in der Regel ohne Ausbildung von placentaren Gefäßanastomosen einhergeht. Man geht davon aus, dass etwa vier Fünftel aller DC-DA Zwillingsschwangerschaften von dizygoten Schwangerschaften ausgehen (49).

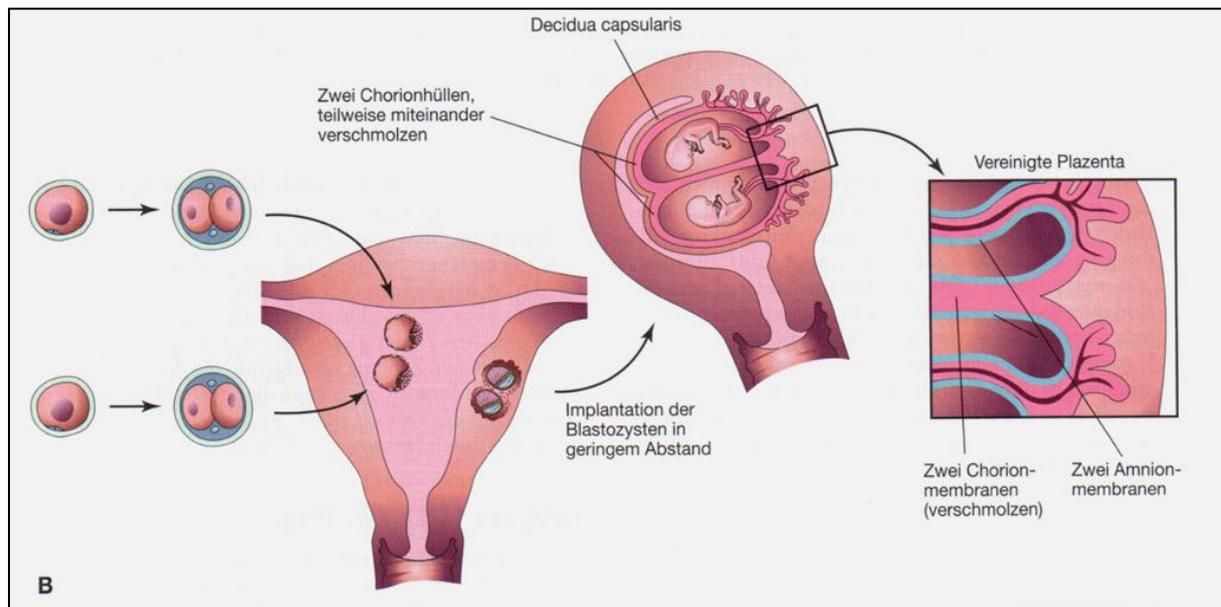


Abbildung 2 B: Darstellung der dizygoten, dichorialen-diamnialen Zwillingentstehung mit verschmolzenen Chorionmembranen (41);

### Monozygote Zwillingformen

Monozygote Zwillinge entstehen immer nach Befruchtung einer einzigen Oozyte, also aus einer Zygote (siehe Abbildung 3). Daher haben eineiige Zwillinge immer dasselbe Geschlecht, sind genetisch identisch und sich im körperlichen Erscheinungsbild sehr ähnlich. Die in Abbildung 3 dargestellten monozygoten Zwillinge besitzen wie in Abbildung 2 A zwei Chorionsäcke und zwei Amnionhöhlen. Bei dieser Form von monozygoten DC-DA Zwillingen findet die Teilung des Präimplantationsembryos vor dem Erreichen des Blastozystenstadiums, also noch vor dem vierten Tag nach der Ovulation statt. Auch in diesem Fall kann es zu einer Verschmelzung der Chorionsäcke kommen. Im Falle einer Verschmelzung der Chorionsäcke ist es nicht möglich allein anhand der Eihäute festzustellen, ob es sich um monozygote oder dizygote Zwillinge handelt.

Findet die Teilung nach dem vierten Tag und noch vor Erreichen des achten Tages der Ovulation im Blastozystenstadium statt, teilt sich der Embryoblast in zwei Embryonalanlagen (siehe Abbildung 4).

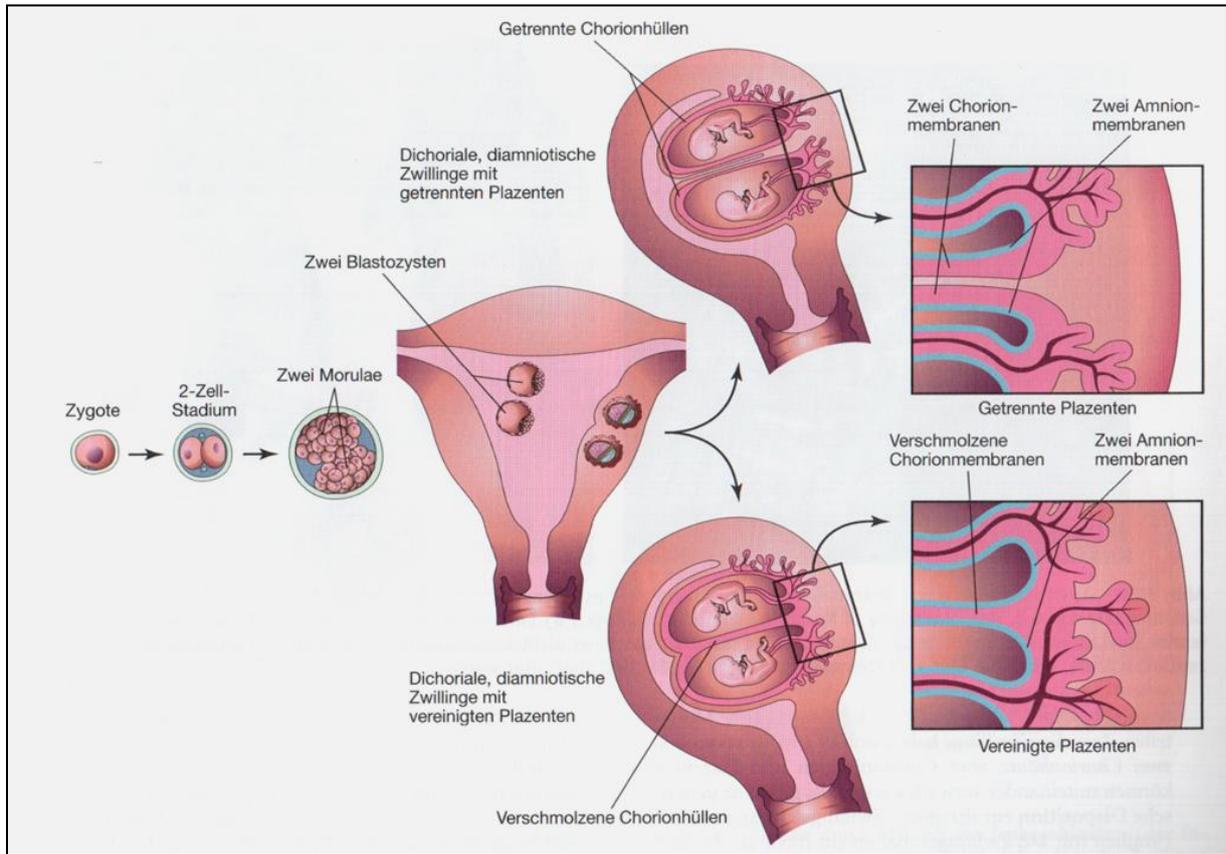


Abbildung 3: Entwicklungsablauf bei der Entstehung von monozygoten, dichorial-diamnialen mit getrennten Chorionmembranen und von dichorial-diamnialen Zwillingen mit verschmolzenen Chorionmembranen (41);

Aus diesen entwickeln sich zwei Embryonen mit je einer eigenen Amnionhöhle in einem Chorion und mit einer gemeinsamen Plazenta. Das bedeutet, dass es sich in Abbildung 4 um monozygote monochorial-diamniale (MC-DA) Zwillinge handelt. In der oberen Darstellung von Abbildung 4 handelt es sich um MC-DA Zwillinge mit zwei komplett voneinander getrennten placentaren Gefäßsystemen. In der unteren Darstellung in Abbildung 4 wird eine MC-DA Zwillingsschwangerschaft mit placentaren Gefäßanastomosen dargestellt. Durch diese arteriovenösen Anastomosen kommt es bei bis zu 10 % aller monozygoten MC-DA Zwillingsschwangerschaften zum sogenannten feto-fetalen Transfusions-Syndrom (FFTS). Dabei wird über die

arteriovenösen Anastomosen arterielles Blut vom Kreislauf des Donors in den venösen Kreislauf des Akzeptors „geschuntet“. Dies hat zur Folge, dass der Donor klein, blass und anämisch ist, wohingegen der Akzeptor groß und plethorisch ist. Im schlimmsten Fall führt ein FETS zum Tod des Donors durch Anämie oder/und des Akzeptors durch Herzversagen.

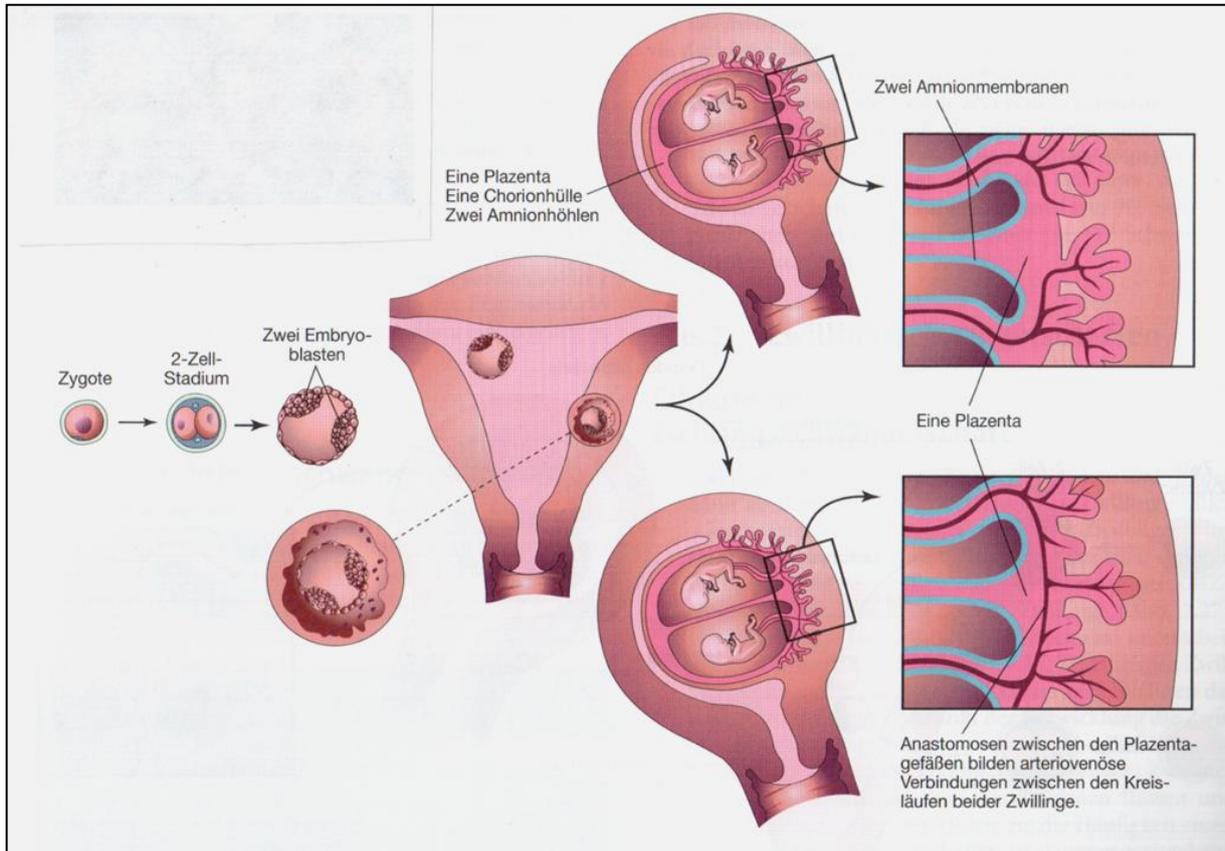


Abbildung 4: Schema zur Entstehung von monozygoten, monochorial-diamnialen Zwillingen (41);

In seltenen Fällen kann es auch nach der Implantation, acht Tage nach Ovulation, durch die Teilung der Keimscheibe nach der Ausbildung der Amnionhöhle zur Entstehung von monozygoten Zwillingen kommen. Durch diese späte Teilung der Keimscheibe entstehen monochorial-monoamniale (MC-MA) Zwillinge (siehe Abbildung 5 A). Findet eine Teilung zu einem noch späteren Zeitpunkt, also zwischen dem 12. und 14. Tag nach Befruchtung statt, kommt es durch eine nicht vollständige Teilung der Keimscheibe zur Anlage von Doppelfehlbildungen oder verschiedenen Formen von siamesischen Zwillingen bzw. „conjoined twins“ (siehe Abbildung 5 B und C).

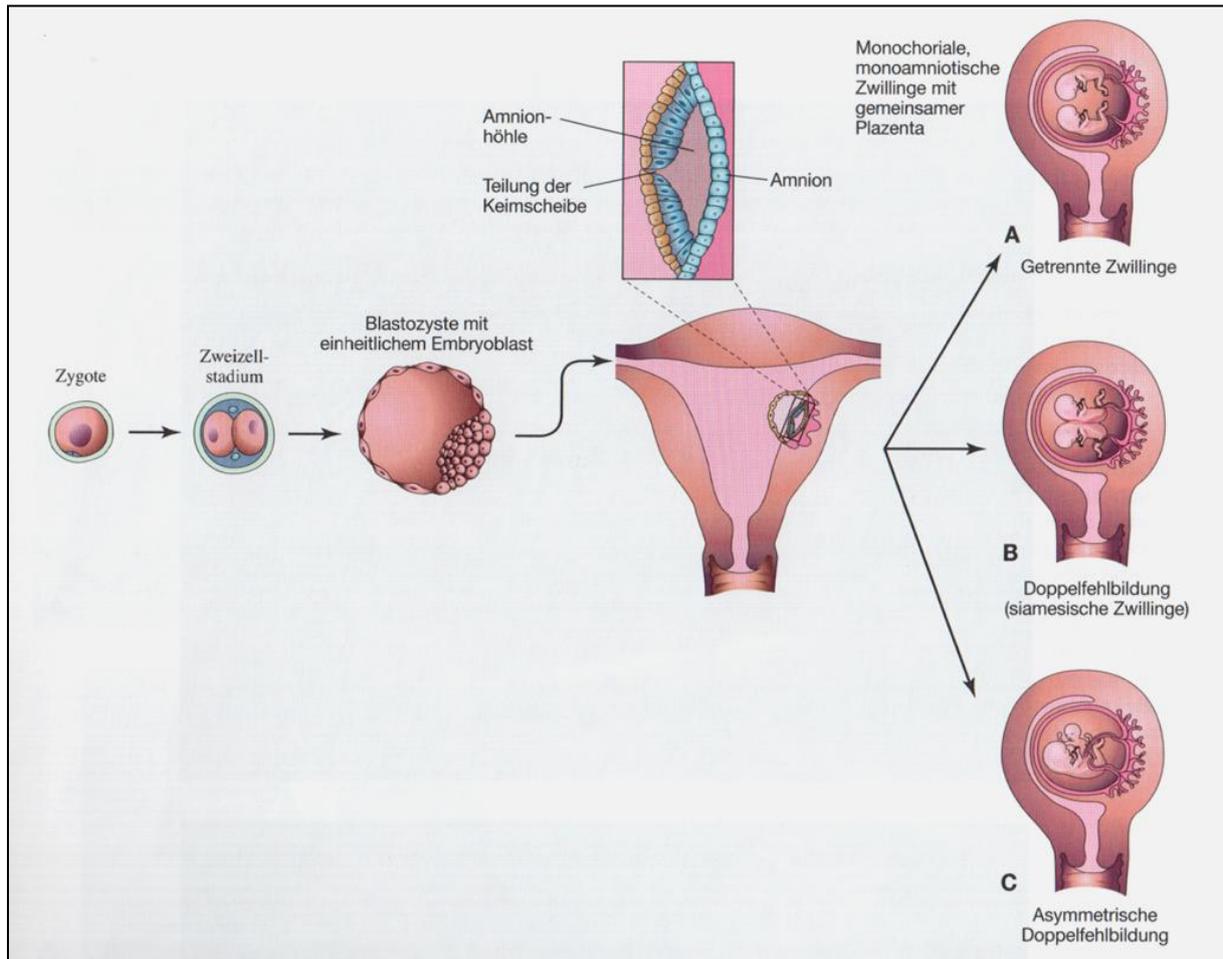


Abbildung 5: Schematische Darstellung der monozygoten, monochorial-monoamniotischen Zwillingentstehung (41);

Zusammenfassend muss hinsichtlich der Entwicklungsformen von Zwillingen gesagt werden, dass für die Klinik nicht die Zygote, sondern die Chorionizität von Bedeutung ist. Da es bei monochorialen (MC) Zwillingsschwangerschaften signifikant häufiger zu Frühgeburten und FFTS kommt als bei dichorialen (DC) Zwillingsschwangerschaften (9, 20). Deswegen ist die Ultraschalldiagnostik der Eihautverhältnisse im 1. Trimenon mittels T-sign = MC (siehe Abbildung 7) und lambda-sign = DC (siehe Abbildung 8) unumgänglich.

## **1.2 Einflussfaktoren für Zwillingsentstehungen**

### **1.2.1 Maternales Alter**

Das maternale Alter spielt neben reproduktionsmedizinischen Maßnahmen die Hauptrolle bei der Entstehung von dizygoten Zwillingen. Die Rate an spontan entstandenen Zwillingen vervierfacht sich mit der Zunahme des maternalen Alters von 15 bis 35 Jahren (8). Obwohl die Schwangerschaftsrate im Alter aufgrund der höheren Fehlerhäufigkeit bei der Meiose abnimmt, steigt die Zwillingschwangerschaftsrate hingegen an. Als Ursache hierfür wird angenommen, dass mit zunehmendem Alter der Frauen die individuelle ovarielle Schwellendosis für FSH überschritten wird und es folglich zu einem polyfollikulären Wachstum kommt (5). Dieser Mechanismus bedingt eine vermehrte Anzahl an bereitgestellten Follikeln pro Zyklus und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit für eine Zwillingschwangerschaft.

### **1.2.2 Familiäre und genetische Faktoren**

Schon 1901 stellte der Gynäkologe Dr. Wilhelm Weinberg eine in maternaler Linie auftretende familiäre Häufung von dizygoten Zwillingschwangerschaften fest (52). In seinen Studien stellte er fest, dass Schwestern und Töchter von Müttern mit Zwillingen eine 30 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, selbst Zwillinge zu bekommen. Auch ergab eine Untersuchung von 1.422 holländischen Stammbäumen mit spontan entstandenen dizygoten Zwillingen, dass der Phänotyp „dizygoter Zwillinge“ einem monogenen, autosomal-dominanten Erbgang gleicht (40). Genauso werden unterschiedliche Gene diskutiert, denen man einen möglichen Einfluss auf die Entstehung von dizygoten Zwillingen zuschreibt. Unter anderem werden dem FSH und dem FSH-Rezeptor auf Chromosom 2 eine Bedeutung beigemessen. Man geht davon aus, dass zwei Mutationen am FSH-Rezeptor, Thr307Ala und Asn680Ser, zu einer höheren Sensitivität des Rezeptors gegenüber FSH und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für spontane Polyovulationen führen (3). Ebenso zeigten Einzeluntersuchungen und Gene-array-Analysen, dass die Gene Inhibin- $\alpha$  (Inh-A), bone morphogenic protein 15 (BMP15), Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) und growth differentiation factor 9 (GDF9) die Entstehung von dizygoten Zwillingen möglicherweise beeinflussen (21).

### **1.2.3 Ethnische und geografische Einflüsse**

Neben dem Alter der Mutter und reproduktionsmedizinischen Maßnahmen spielen auch geografische und ethnische Einflüsse bei der Häufigkeit von Zwillingen eine Rolle. Die Entstehung monozygoter Zwillinge, deren Inzidenz weltweit mit 3-5 pro 1.000 Geburten relativ gleich bleibt, wird aber von all diesen Faktoren nicht beeinflusst (37).

Es gibt signifikante ethnische Unterschiede im Bezug auf die Inzidenz von dizygoten Zwillingen. So liegt die Inzidenz in Ländern wie Japan, Taiwan und Hawaii bei 2-7 Zwillingsgeburten/1.000 Geburten im unteren Drittel. Zu den Ländern, die sich mit einer Inzidenz von 9-20 Zwillingsgeburten/1.000 Geburten im mittleren Drittel befinden, zählen die meisten Staaten in Amerika, Asien, Australien und Europa. Die Länder, die das obere Drittel belegen, sind ausschließlich auf dem afrikanischen Kontinent. Dort beträgt die Inzidenz > 20 Zwillingsgeburten/1.000 Geburten. Innerhalb der afrikanischen Länder gibt es aber auch wieder starke ethnische und regionale Schwankungen. So haben die Frauen des „Yoruba“-Stammes, die in West- und Ost-Nigeria leben, eine hohe Inzidenz von 33-66,5 Zwillingsgeburten/1.000 Geburten. Hingegen liegt die Inzidenz der Frauen des „Hausa“-Stammes mit 19,4 Zwillingsgeburten/1.000 Geburten lediglich im mittleren Drittel (28).

### **1.3 Reproduktionsmedizinische Methoden**

Durch reproduktive Maßnahmen und durch das zunehmend höhere Alter der Schwangeren ist die Häufigkeit von Zwillingsgeburten deutlich gestiegen (35, 47). Verstärkt wird diese Tendenz aber auch durch den zunehmenden Einsatz von reproduktiven Maßnahmen in den letzten zwei Jahrzehnten (14, 39). In den USA hat sich im Vergleich zu 1980 die Rate an Zwillingsgeburten bis zum Jahr 2001 um 59 % erhöht (38). Im Deutschen IVF-Register (DIR) 2005 wurde die Rate von Zwillings- und Mehrlingsschwangerschaften, die durch die Reproduktionsmedizin entstanden sind, mit 21,6 % für Zwillinge und 1,04 % für Drillinge bzw. Vierlinge angegeben (22).

Man unterteilt die reproduktiven Maßnahmen in drei große Gruppen, in die der hormonellen Stimulation, in die der assistierten reproduktiven Techniken (ART) und in die der assistierten Fertilisation (AF) (31). Im Folgenden soll eine kleine Übersicht über die geläufigsten Verfahren bei Kinderwunschbehandlungen gegeben werden.

### **1.3.1 Hormonelle Stimulation**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der hormonellen Stimulation, die je nach Form und Ursache der Infertilität mit den Kinderwunschaaren erörtert wird. In der Mehrzahl der Fälle werden Clomifen und Gonadotropine zur ovariellen Stimulation verwendet. In der Regel wird die ovarielle Stimulation mit der Ovulationsinduktion in Form von humanem Choriongonadotropin (HCG) abgeschlossen. Hierdurch wird eine genaue Terminierung der Ovulation möglich. Dies ist unter anderem auch für die Effektivität der in vitro Fertilisationsbehandlungen (IVF) und der intrauterine Insemination (IUI) von enormer Wichtigkeit (31).

#### **Clomifenstimulation**

Clomifen wird bei Frauen mit leichter Form einer ovariellen Dysfunktion verwendet. Hierzu zählen vor allem verschiedene Formen der Hyperandrogenämie und des polyzystischen ovariellen Syndroms (PCOS). Clomifen ist ein nichtsteroidales, hydrophiles Östrogen, welches im Darm absorbiert und hepatisch verstoffwechselt wird. Es bindet ebenso wie Östradiol am Östrogenrezeptor im Hypothalamus und in der Adenohypophyse. Durch die kompetitive Bindung verdrängt es Östradiol am Rezeptor, täuscht eine negative Rückkoppelung vor und bewirkt damit eine vermehrte Sekretion von FSH und LH. Die vermehrte Gonadotropinsekretion führt zur Stimulierung der Follikelreifung und letztendlich zur Ovulationsauslösung. Während der Clomifen-Therapie ist eine sonografische Follikulometrie obligat, um eine polyfollikuläre Reifung und das damit verbundene Mehrlingsrisiko frühzeitig zu erkennen (29).

#### **Gonadotropinstimulation**

Bei Misserfolg der Clomifen-Therapie versucht man im zweiten Schritt eine stufenweise, niedrig dosierte Stimulation mit Gonadotropinen, z. B. mit rekombinanten follikelstimulierenden Hormonen (r-FSH) oder humanen menopausalen Gonadotropinen (HMG). Gonadotropine werden nur als Medikamente zweiter Wahl eingesetzt, weil diese Art der Stimulation zu einer hohen Rate an Überstimulationssyndromen führt. Zudem tritt in Folge der Behandlung eine hohe Rate an Mehrlingsschwangerschaften (30 %) und an Spontanaborten (25 %) auf (16). Die Stimulation mit Gonadotropinen

erfolgt nach einem low-dose, step-up Protokoll, dessen therapeutisches Ziel ein monofollikuläres Wachstum ist (18).

### **1.3.2 Assistierte reproduktive Techniken (ART)**

Unter ART bezeichnet man alle Maßnahmen, die über die einfache Festlegung des Ovulationszeitpunktes mit oder ohne ovarielle Stimulation hinausgehen (31). Folglich zählt man die intrauterine Insemination (IUI) und die in-vitro-Fertilisation (IVF) zu den Techniken der ART.

#### **Intrauterine Insemination (IUI)**

Die IUI ist das älteste Verfahren der ART, deren Beginn zwar nicht genau datiert werden kann, aber vermutlich seit ca. 100 Jahre angewandt wird. Eine IUI ist bei einem grenzwertig eingeschränkten Spermogramm sowie bei einer zervikalen Problematik indiziert. Zudem stellt heutzutage die idiopathische Sterilität eine weitere Indikation dar. In manchen Fällen erfolgt zusätzlich eine hormonelle Stimulation, um die Erfolgsaussichten zu verbessern. Die Ovulationsinduktion wird mit einer HCG-Gabe 36-38 h vor der IUI durchgeführt. Die eigentliche IUI besteht zunächst in der Aufbereitung des männlichen Ejakulats. Dieses wird „gewaschen“, abzentrifugiert und von Inhaltsstoffen, wie beispielsweise Prostaglandinen, gereinigt. Am Ende erhält man eine sogenannte Spermiumsuspension, die mittels eines dünnen Katheters intrauterin eingespült wird. Damit es zu keiner vasovagalen Reaktion kommt, wird nur ein kleines Volumen von 0,3-0,5 ml verwendet. Die Erfolgsaussichten der IUI liegen bei 12-15 % pro Versuch und sind mit maximal 6 Zyklen ausgeschöpft (31).

#### **In-vitro-Fertilisation (IVF)**

Am 25.07.1978 wurde in England das erste durch IVF gezeugte Kind zur Welt gebracht (11). In Deutschland wird 1 von 80 Kindern nach IVF Behandlung geboren (30). Jedoch werden über 40 % der nach IVF geborenen Kinder als Mehrlinge geboren (17). Um diese hohe Inzidenz an Mehrlingsschwangerschaften nach IVF zu vermeinden, werden heute in Deutschland nur noch maximal zwei Embryonen transferiert und in nordeuropäischen Ländern geht der Trend sogar hin zum elektiven „single embryo transfer“ (eSET).

Die Hauptindikationen zur IVF stellen die tubare Sterilität der Frau und vorausgegangene nicht erfolgreiche IUI dar. Vorab müssen die Ovarien hormonell stimuliert werden, damit es zu einer multifollikulären Reifung von 8-10 Follikeln kommt. Diese stimulierten Follikel werden 36 h nach HCG-Gabe, also etwa 4 h vor der zu erwartenden Ovulation, unter Ultraschallkontrolle jeweils einzeln transvaginal punktiert und mit einer Vakuumpumpe abgesaugt. Die Punktion erfolgt in Vollnarkose oder Sedierung. Die dadurch gewonnenen Eizellen werden in Reagenzgläsern aufgefangen und anschließend mit dem entsprechend aufgearbeiteten Ejakulat zusammengebracht. Dem Reagenzglas mit der Eizelle gibt man etwa 100.000 Spermien hinzu. Das Medium wird dann anschließend bei 37 ° Celsius und feuchter Atmosphäre über Nacht in einem speziellen Inkubator bebrütet. Am darauffolgenden Tag werden die die Eizelle umgebenden Kumuluszellen entfernt, sodass die Eizelle auf das Vorhandensein von zwei Vorkernen untersucht werden kann. Für den Befruchtungsprozess stellt das Vorkernstadium den ersten Schritt dar. In diesem Stadium kann man den Entwicklungsprozess anhand der Symmetrie der Kerne oder das Vorhandensein von drei Vorkernen, also einer Triploidie, erkennen und beurteilen. Sollten in diesem Stadium mehr Eizellen zur Verfügung stehen, als benötigt, können diese mittels Kryokonservierung aufbewahrt und für einen späteren Versuch verwendet werden. Danach werden die befruchteten Eizellen, die für unauffällig befunden wurden, für weitere 24 h in den Inkubator gestellt. Die befruchteten Eizellen sollen sich unter diesen Bedingungen teilen und zu einem 2-6 Zellstadium reifen. Auch in diesem Stadium lassen sich die Embryonen in ihrer morphologischen Qualität beurteilen und daraufhin selektieren. Die für gut befunden Embryonen werden nun mit einem speziellen Transferkatheter transzervikal in das Cavum des Uterus eingespült. Im Durchschnitt kommt es etwa in 24-25 % der Fälle zu einer Schwangerschaft, jedoch ist mit einer Abortrate von 15-20 % zu rechnen (31).

### **1.3.3 Assistierte Fertilisation (AF)**

Zu den Verfahren der assistierten Fertilisation (AF) gehört die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Erstmals wurde über eine Geburt nach ICSI 1992 berichtet (43). Mit der ICSI wurde eine sehr erfolgreiche Methode der non-kausalen Therapie der männlichen Subfertilität entwickelt, welche der konventionellen IVF überlegen ist. Mit gezielter Entnahme und Transfer von motilen Spermien aus dem Ejakulat können

signifikant höhere Fertilisations- und Schwangerschaftsraten erreicht werden (51). Bereits zwei Jahre nach Erstdurchführung konnten Behandlungserfolge durch den Einsatz von testikulär oder epididymal entnommenen Spermien bei Azoospermie verzeichnet werden (13). Die Methode der epididymalen Spermienaspiration wird als MESA („microsurgical epididymal sperm aspiration“) und die der testikulären als TESE („testicular sperm extraction“) bezeichnet. Die männliche Subfertilität und die Azoospermie stellen die Hauptindikation für eine ICSI dar. Man empfiehlt aber im Vorfeld der Sterilitätsbehandlung weiterführende Untersuchungen zur Abklärung möglicher genetischer Defekte. Im Gegensatz zur IVF werden die Kumuluszellen von der noch unbefruchteten Eizelle durch Zugabe des Enzyms Hyaluronidase entfernt. Im Rahmen der natürlichen Befruchtung wird dieses Enzym vom Akrosom des Spermiums freigesetzt. Bei der IVF werden Kumuluszellen erst 24 h nach der Befruchtung der Eizelle entfernt. Im weiteren Verlauf der ICSI wird jede Eizelle in einem sogenannten Mikromanipulator platziert und mit einer Haltepipette fixiert. Anschließend wird ein einzelnes für gut befundenes Spermium, welches aus dem Ejakulat oder durch MESA/TESE gewonnen wurde, mit einer Injektionskapillare in die Eizelle injiziert. Da der Schritt des Eindringens des Spermiums in die Eizelle bei der ICSI mechanisch stattfindet, kann man im Normalfall schon nach 16-18 h die Ausbildung der Vorkerne beobachten. Ab diesem Zeitpunkt verläuft die Behandlung wieder identisch zur IVF. Die Schwangerschaftsrate nach ICSI ist vergleichbar mit der nach IVF und nimmt ebenfalls rapide mit zunehmendem Alter der Frau ab (31).

## **2. Studienziel und Fragestellung**

### **2.1 Aktuelle Studienlage**

Die verschiedenen Zwillingsstudien, welche sich mit dem Konzeptionsmodus der Zwillingschwangerschaft beschäftigen, kommen im Hinblick auf maternales Alter, Frühgeburtlichkeit, mittlere SSW bei Geburt, vorzeitigen Blasensprung, Gestationsdiabetes, Entbindungsmodus, peripartale Blutungen und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zu kontroversen Ergebnissen. In vielen Studien wird dabei vor allem der neonatale Aspekt beleuchtet. Die mütterliche Seite wird zumeist kaum oder gar nicht untersucht (2, 4, 6, 7, 12, 15, 19, 24, 26, 33, 36, 42, 44, 45).

### **2.2 Auswertung von Zwillingsgeburten nach maternalen**

#### **Charakteristika**

In dieser Doktorarbeit werden die Zwillingsgeburten hinsichtlich maternaler Charakteristika analysiert.

#### **2.2.1 Konzeptionsmodus**

Neben dem maternalen Alter gewinnt vor allem der Konzeptionsmodus der Mütter heutzutage bei der Entstehung von Zwillingen zunehmend an Bedeutung. Deswegen ist der Schwerpunkt dieser Auswertung der Konzeptionsmodus der Mütter. Hieraus ergibt sich folgende Hauptfragestellung:

- Gibt es Unterschiede und perinatale Auffälligkeiten bei Zwillingsmüttern in Bezug auf den Konzeptionsmodus?

#### **2.2.2 Quantitative und qualitative Merkmale**

Das sich aus dem Schwerpunkt Konzeptionsmodus ergebende Kollektiv wird hinsichtlich quantitativer und qualitativer Merkmale weiter untersucht.

Die quantitativen Merkmale beinhalten: maternale Größe, maternaler Body-Mass-Index (BMI) vor Konzeption, maternale Gewichts Differenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft.

Die qualitativen Merkmale beinhalten: Chorionizität, präpartale Blutung, Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie, HELLP-Syndrom, vorzeitige Zervixreifung  $\leq 15$  mm, Fruchtblasenprolaps, vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, Entbindungsmodus, Geburtsverletzung z. B. Dammriss, postpartale Blutung, Anämie im Wochenbett, maternale Sterbefälle, Stoffwechselstörungen der Schilddrüse.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientinnenkollektiv**

In das Patientinnenkollektiv wurden alle Frauen aufgenommen, die Zwillinge in oder nach der vollendeten 24. SSW zwischen dem 01.01.1998 und dem 13.10.2008 in der Klinik für Geburtsmedizin am Standort Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum geboren haben und bei denen keine Embryoreduktion bei einer vorbestehenden höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft vorgenommen wurde. Das Kollektiv wurde in Bezug auf den Konzeptionsmodus der Mutter in die Gruppe der „spontan“ entstandenen Zwillinge und in die Gruppe nach „Sterilitätsbehandlung“ aufgeteilt. Zur Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ zählen folgende Behandlungsmethoden: hormonelle Stimulation, IVF, ICSI und IUI (homolog und heterolog).

#### **3.2 Datenerhebung**

Die Daten der Mütter wurden aus dem Dokumentations- und Abrechnungsprogramm „KIM System XP“ von „Lmz Soft AG“ und dem Befunddokumentationsprogramm „View Point“ von „General Electronics Healthcare“ erhoben. Hierin unzureichend dokumentierte Fälle wurden mittels Studium der Patientinnenakten vervollständigt.

Im „KIM System XP“ wurden folgende Dokumentationsfelder erfasst (Abbildung 6):

- Name, Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht vor Schwangerschaft (kg), Gewicht vor Geburt (kg), Schwangerschaftsrisiken, Aufnahmediagnose, Glukosetoleranztest, SSW bei Geburt des Kindes, stationäre Behandlung während der Schwangerschaft ohne den zur Geburt führenden Aufenthalt, Entbindungsmodus, mütterliche Komplikationen, Labor: Hb im Wochenbett, Sterbefälle

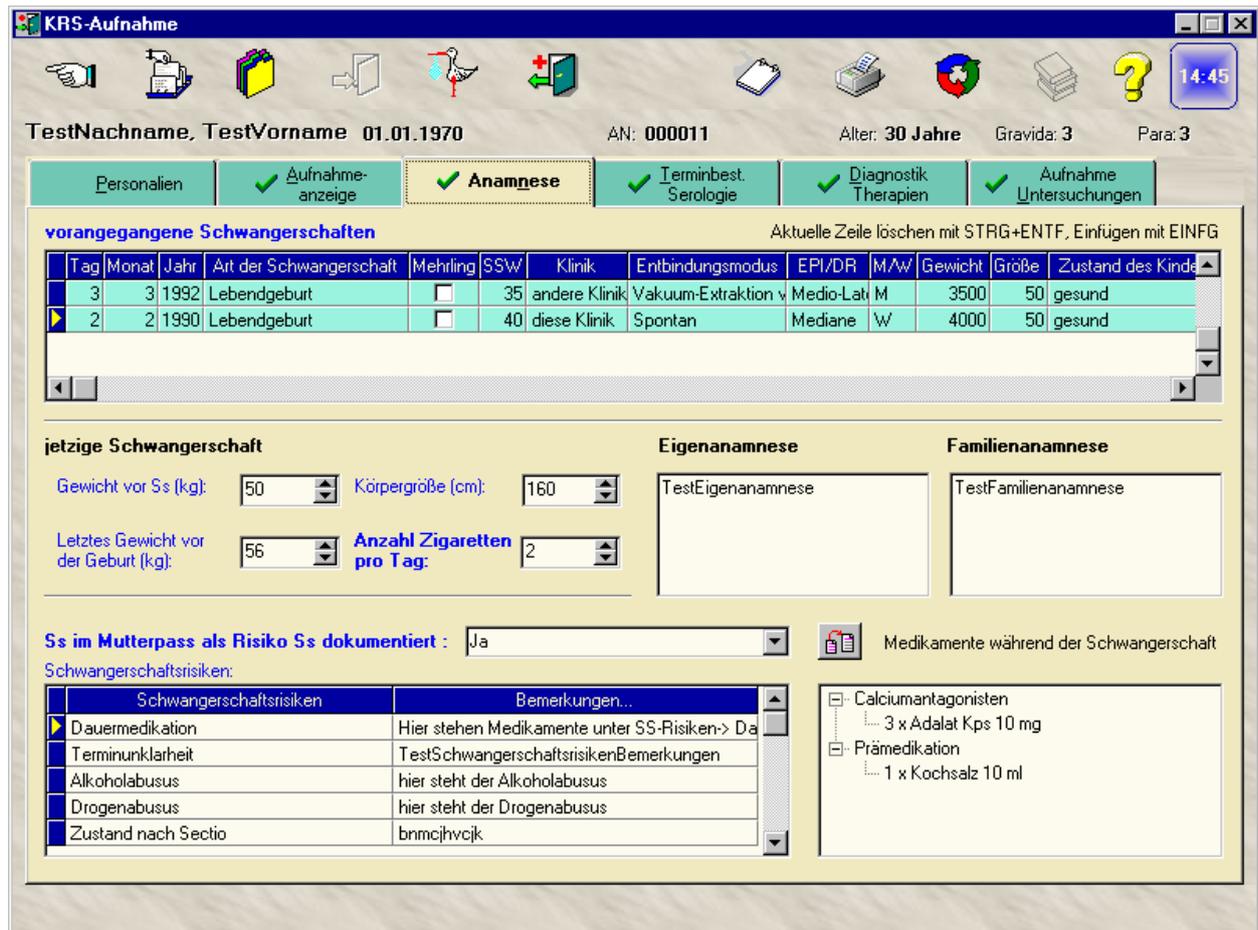


Abbildung 6: Muster-Dokumentationsseite aus „KIM System XP“;

In „View Point“ wurden der Konzeptionsmodus und die Chorionizität nach folgenden auswählbaren Möglichkeiten dokumentiert:

- Konzeptionsmodi: IVF, ICSI, IUI (homologe/heterologe), hormonelle Stimulation
- Chorionizität: monochoiral-monoamniol, monochoiral-diamniol, dichorial-diamniol

Die gewonnenen Informationen wurden in eine Exceltabelle mit folgenden 43 Längsspalten übertragen:

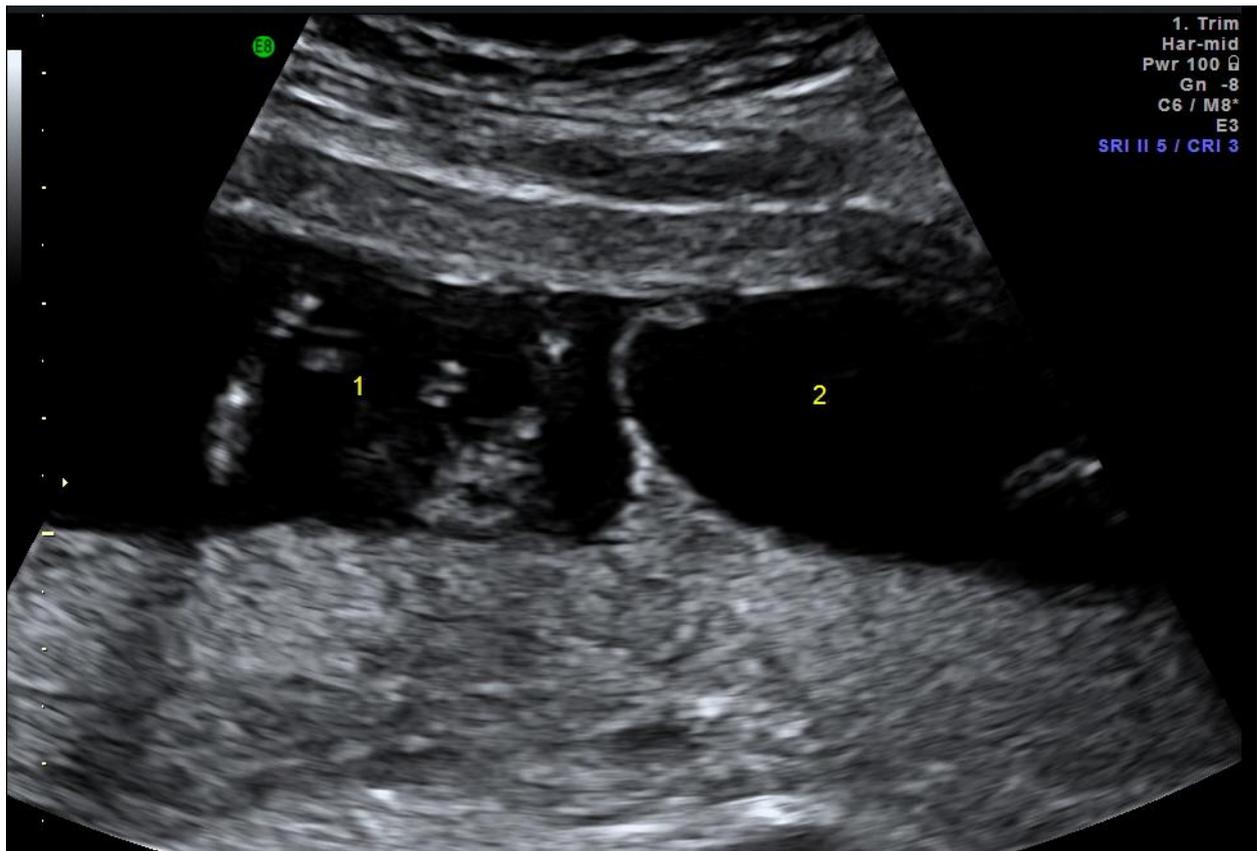
- Name / Vorname / Geburtsdatum / Alter der Mutter bei Geburt / monochoiral-diamniol / dichorial-diamniol / monochoiral-monoamniol / spontane Konzeption / IUI / IVF / ICSI / hormonelle Stimulation / Sterilitätsbehandlung / Frühgeburt < 37 vollendete SSW / Frühgeburt < 32 vollendete SSW bei Geburt / Partusdatum / vaginale Entbindung / primäre Sektio / sekundäre Sektio / 1. Kind spontan - 2. Kind sekundäre Sektio / eilige Sektio / Notsektio / Sektiorate gesamt /

Gestationsdiabetes / vorzeitige Zervixreifung  $\leq 15$  mm / Fruchtblasenprolaps / vorzeitiger Blasensprung / präpartale Blutung / postpartale Blutung / Dammriss 1. Grades / Dammriss 2. Grades / Dammriss 3. Grades / Dammriss 4. Grades / Dammriss gesamt / SIH / Präeklampsie / HELLP-Syndrom / Anämie im Wochenbett Hb  $< 10$ mg/dl / Größe in cm / Gewicht vor Schwangerschaft (kg) / letzte Gewichtsmessung vor Geburt in kg / BMI vor Konzeption / Gewichts Differenz Beginn-Ende Schwangerschaft / Hypothyreose

Die Chorionizität wurde entweder im ersten Trimenon sonografisch (T-sign = MC (siehe Abbildung 7), lambda-sign = DC (siehe Abbildung 8)) oder anhand des postpartalen makroskopischen Befundes der Eihautverhältnisse ermittelt.



Abbildung 7: Monochoriale-diamniale Zwillingsschwangerschaft, 13 SSW mit gemeinsamer Vorderwandplazenta; das „T-sign“ im Bereich der placentaren Trennwandinsertion gilt als Zeichen der monochorialen Plazentation (20);



*Abbildung 8: Dichoriale-diamniale Zwillingschwangerschaft, 13 SSW mit fusionierter Hinterwandplazenta; „λ-sign“ im Bereich der plazentaren Trennwandinsertion als Zeichen der dichorialen Plazentation (20);*

Zur Kategorie Frühgeburtlichkeit wurden alle Zwillingsgeburten gezählt, die vor der vollendeten 37. SSW und vor vollendeter 32. SSW geboren wurden. Die Diagnose Gestationsdiabetes wurde bei den Zwillingsmüttern gestellt, die durch einen pathologischen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) nach der 20. SSW aufgefallen waren. Dies bedeutet, dass der nüchtern Blutzuckerwert  $> 90$  mg/dl oder der 1-Stunden-Wert bei  $\geq 180$  mg/dl lag. In die Kategorie vorzeitige Zervixreifung wurde eine sonographisch gemessene maternale Zervixlänge von  $\leq 15$  mm zwischen 24 und 34 vollendeten SSW gezählt. Zwillingschwangere, die vor der 37. vollendeten SSW einen Blasensprung hatten, wurden in die Kategorie vorzeitiger Blasensprung aufgenommen. Zu der Rubrik präpartale Blutung wurde jede Blutung während der Schwangerschaft gezählt. Zwillingsmütter, die nach der Geburt einen Blutverlust von über 500 ml hatten, wurden in der Kategorie postpartale Blutung aufgelistet. Die Gradunterteilung eines Dammrisses wurde wie folgt festgelegt: 1. Grades: Einriss der

vaginalen Schleimhaut; 2. Grades: Einrisse des perinealen Gewebes ohne Verletzung des Sphincter ani; 3. Grades: Verletzung des Sphincter ani ohne Beteiligung der Rektumschleimhaut; 4. Grades: Verletzung oder Durchtrennung des Sphincter ani und der Rektumschleimhaut. Zwillingsmüttern, die ohne vorbestehenden Hypertonus nach der vollendeten 20. SSW einen Blutdruck von  $\geq 140/90$  mmHg ohne Proteinurie hatten, wurden in der Kategorie SIH aufgenommen. Diejenigen Mütter, bei denen zusätzlich zur SIH noch eine Proteinurie mit  $\geq 300$  mg/24h im Sammelurin festgestellt wurde, wurden in die Kategorie Präeklampsie aufgenommen. Entwickelten die Schwangeren zusätzlich zur Präeklampsie noch eine Thrombozytopenie ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) mit Anstieg der GOT-, GPT-, Billirubin- und LDH-Konzentration, so wurde ein HELLP-Syndrom (= hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) diagnostiziert und die Schwangeren in die Kategorie HELLP-Syndrom aufgenommen. Falls bei Müttern postpartal ein Hb  $< 10$  mg/dl festgestellt wurde, so wurden diese in die Kategorie Anämie im Wochenbett aufgeführt.

Alle qualitativen Merkmale wurden mit 1 = JA, wenn diagnostiziert, und mit 0 = NEIN, wenn nicht zutreffend angegeben. Von den quantitativen Werten wurden die dokumentierten Werte als gültig und die nicht dokumentierten als fehlend erfasst.

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) 15.01.1 für Windows der Firma SPSS Inc., Chicago USA und Microsoft Office Excel 2007 der Firma Microsoft Corp., Redmond USA. Die Grafiken und Diagramme wurden mit SPSS und Excel erstellt. Zur Gestaltung und Verarbeitung der Tabellen wurde zusätzlich das Programm Microsoft Office Word 2007 der Firma Microsoft Corp., Redmond USA verwendet.

Für die deskriptive Analyse des Gesamtkollektives und der beiden Gruppen wurden die quantitativen Variablen in Mittelwerten mit Standardabweichung (MW  $\pm$  SA) angegeben. Die quantitativen Variablen wurden in Kreuztabellen mit den jeweiligen Absolutwerten und relativen Häufigkeiten (%) erstellt. Beim Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen kam eine einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA (Analysis of Variance) zur Anwendung. Bei den Kreuztabellen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Die sich aus den statistischen Tests ergebenden p-Werte wurden als signifikant gewertet, wenn sie kleiner als das Signifikanzniveau  $p < 0,05$  waren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Gruppeneinteilung nach Konzeptionsmodus

Zwischen dem 01.01.1998 und dem 13.10.2008 haben 1.239 Mütter in der Klinik für Geburtsmedizin am Standort Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum der Zwillinge in oder nach der 24. vollendeten SSW geboren. Das Gesamtkollektiv aller Zwillingesmütter wurde in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe „**spontan**“: alle Zwillingesmütter nach spontaner Konzeption

Gruppe „**Sterilitätsbehandlung**“: alle Zwillingesmütter nach Sterilitätsbehandlung

Daraus ergab sich folgende Geburtenverteilung in den beiden Gruppen (Abbildung 9):

Gruppe „spontan“ 65,6 % (n = 813) und Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ 34,4 % (n = 426).

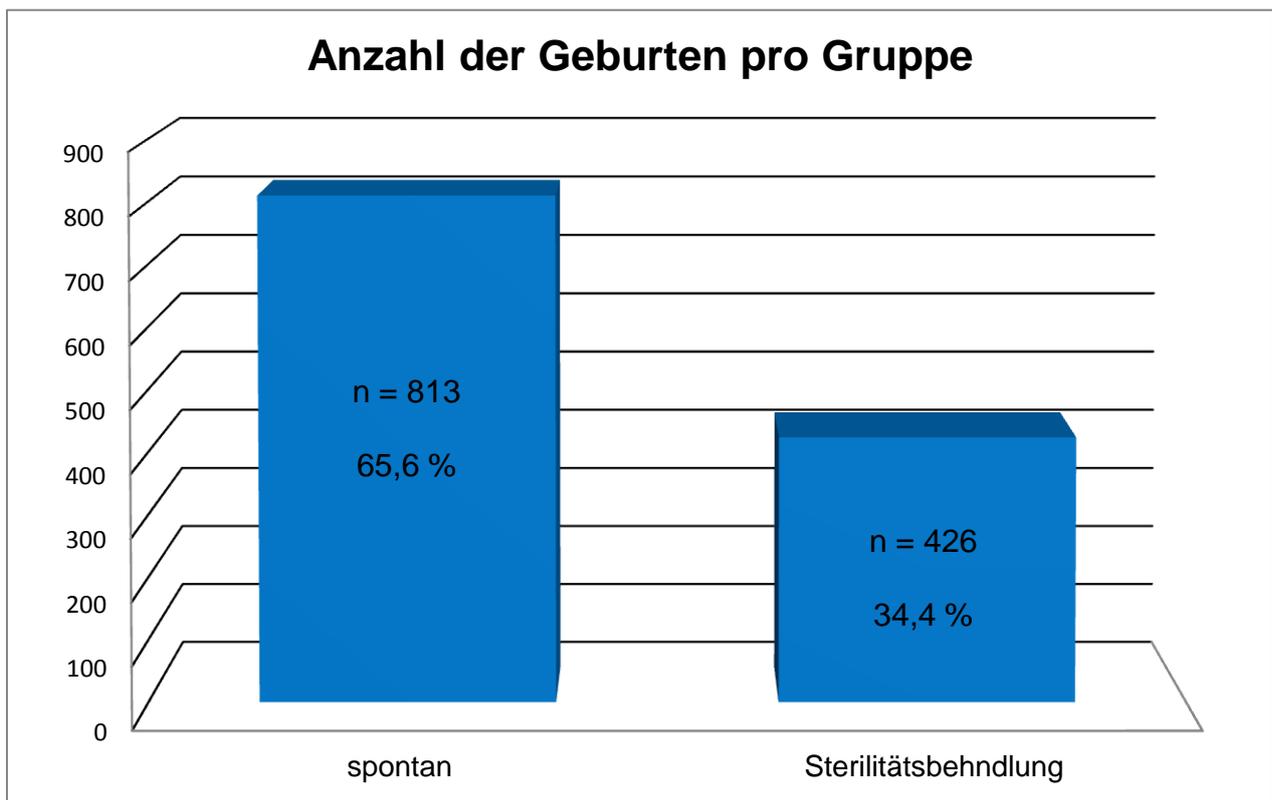


Abbildung 9: Anzahl der Zwillingengeburt in den beiden gebildeten Gruppen;

## 4.2 Deskriptive Statistik

In der Abbildung 10 ist die Altersverteilung der Mütter dargestellt, wobei die blaue Kurve das Gesamtkollektiv ( $n = 1.239$ ), die rote Kurve die Mütter mit spontan entstandenen Zwillingen ( $n = 813$ ) und die grüne die sterilitätsbehandelten Mütter ( $n = 426$ ) beschreibt.

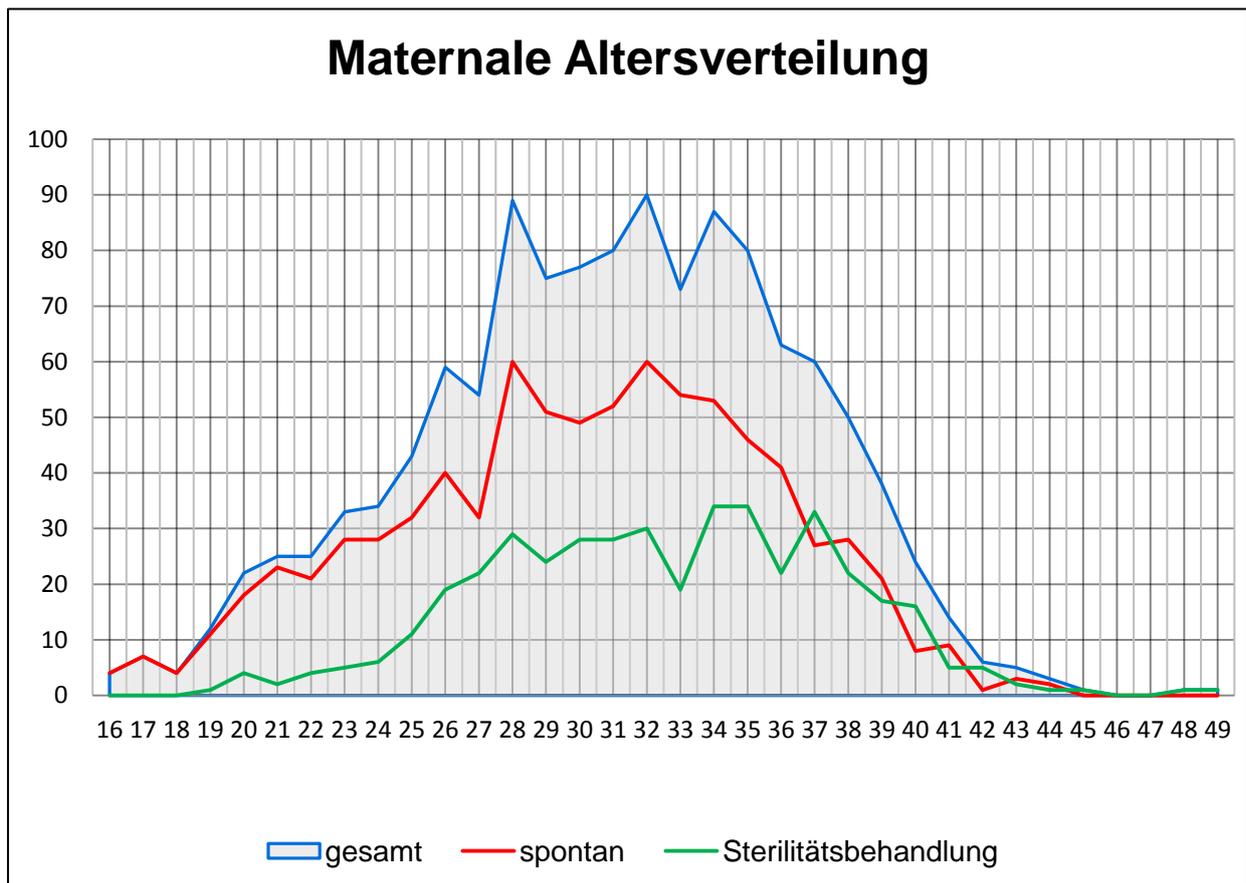


Abbildung 10: Maternale Altersverteilung des Gesamtkollektiv (blau) und aufgespalten nach Konzeptionsmodus (spontan [rot], Sterilitätsbehandlung [grün]);

Im Gesamtkollektiv war die jüngste Mutter 16 und die älteste 49 Jahre alt. Der Mittelwert betrug  $30,9 \pm 5,5$  Jahre. In der Gruppe „spontan“ war die jüngste Mutter 16 und die älteste 44 Jahre alt. Der MW lag bei  $30,1 \pm 5,6$  Jahren. Betrachtet man die Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ war die jüngste Mutter 19 und die älteste 49 Jahre alt (MW  $32,5 \pm 5,1$  Jahre). Das maternale Alter in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ist im Mittel um 2,4 Jahre höher als das Alter in der Gruppe der Mütter mit den spontan entstandenen Zwillingen. Nach dem einfaktoriellen Varianztest ANOVA ( $F(1) = 55,521$ ,  $p$ -Wert  $< 0,001$ ) konnte ein signifikant erhöhter Altersunterschied festgestellt werden. In

Abbildung 10 ist zu erkennen, dass mit zunehmenden maternalen Alter die Anzahl der Zwillingsgeburten sinkt. Während die Geburtenzahl bei den spontan entstandenen Zwillingen ab einem mütterlichen Alter von 32 Jahren abnimmt, ist die Geburtenzahl in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ erst ab einem mütterlichen Alter von 37 Jahren rückläufig. Im Alter von circa 37 Jahren liegen die Geburtenzahlen in beiden Gruppen fast gleich auf.

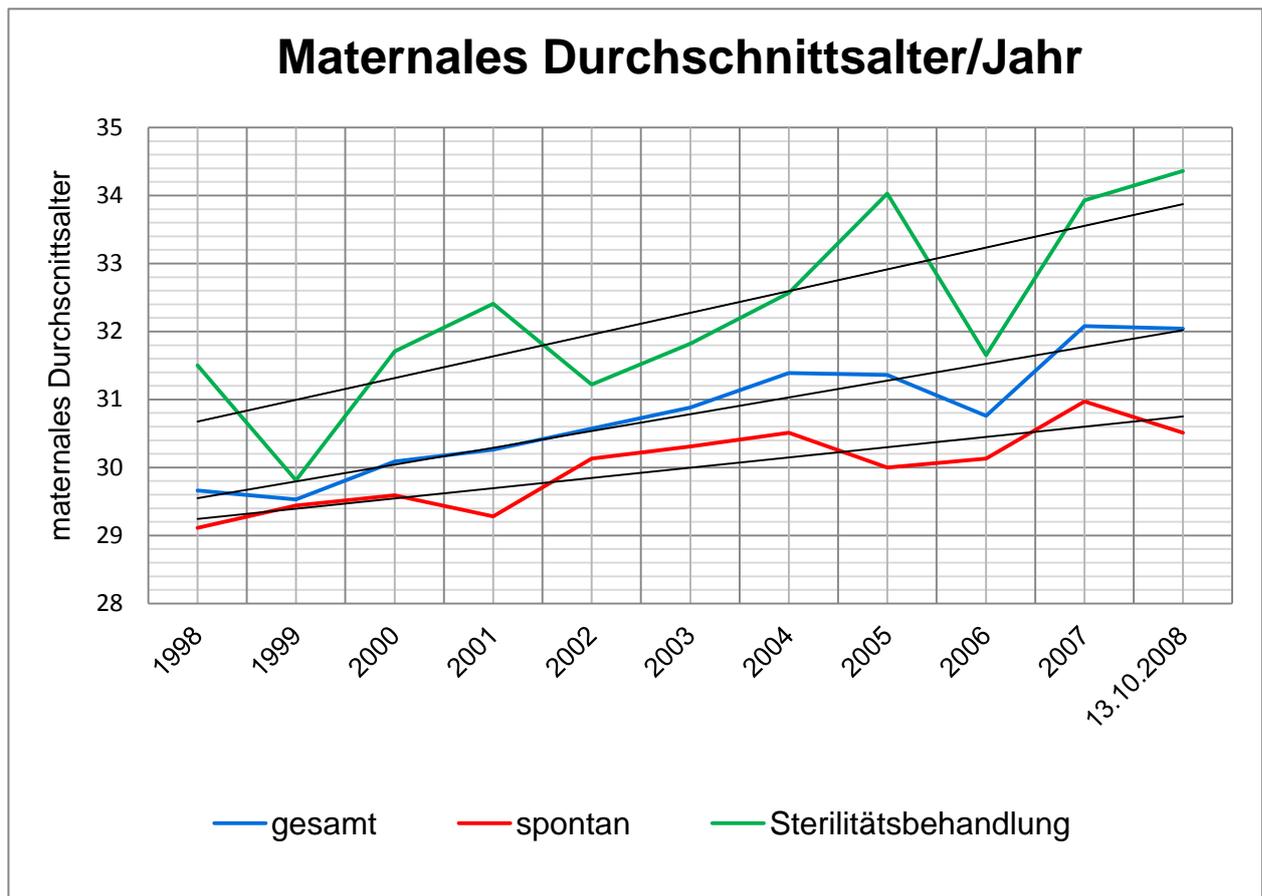


Abbildung 11: Maternales Durchschnittsalter bei Geburt im Jahresvergleich; (blau = Gesamtkollektiv, rot = spontan und grün = Sterilitätsbehandlung)

In Abbildung 11 ist das maternale Durchschnittsalter bei der Geburt nach Jahreszahlen aufgelistet. Die blaue Linie zeigt das maternale Durchschnittsalter des Gesamtkollektives ( $n = 1.239$ ) auf. Die rote Linie bildet das durchschnittliche Alter der Zwillingmütter nach spontaner Konzeption ( $n = 813$ ) und die grüne Linie das mütterliche Durchschnittsalter nach Sterilitätsbehandlung ( $n = 426$ ) pro Jahr ab. Zur Verdeutlichung der Kurventendenz wurden lineare Verteilungslinien für jede der drei Kurven eingefügt. Insgesamt ist eine Zunahme des maternalen Durchschnittsalters im

Verlauf des Untersuchungszeitraums zu beobachten. Das maternale Durchschnittsalter des Gesamtkollektives (blaue Kurve) ist um 2,4 Jahre, das heißt von 29,6 auf 32 Jahre, angestiegen. Betrachtet man nur die Gruppe der „spontan entstanden Zwillinge“ (rote Kurve), so nimmt auch hier das maternale Durchschnittsalter von 29,1 auf 30,8 Jahre zu. Den größten Anstieg verzeichnet die Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter (grüne Kurve) mit einer Zunahme um 3,2 Jahre, von 30,7 auf 33,9 Jahre. Insgesamt ist eine Tendenz zur stetigen Alterszunahme bei den Zwillingmüttern zu erkennen.

Bei den 1.239 Zwillingsgeburten ergibt sich folgende Verteilung der Konzeptionsmodi: 65,6 % (n = 813/1.239) nach spontaner Konzeption und 34,4 % (n = 426/1.239) nach Sterilitätsbehandlung. Dabei wurde bei 15 % (n = 178/1.239) eine ICSI, bei 12 % (n = 142/1.239) eine IVF, bei 6 % (n = 80/1.239) eine hormonelle Stimulation und bei 2 % (n = 27/1.239) der Frauen eine IUI durchgeführt (Abbildung 12).

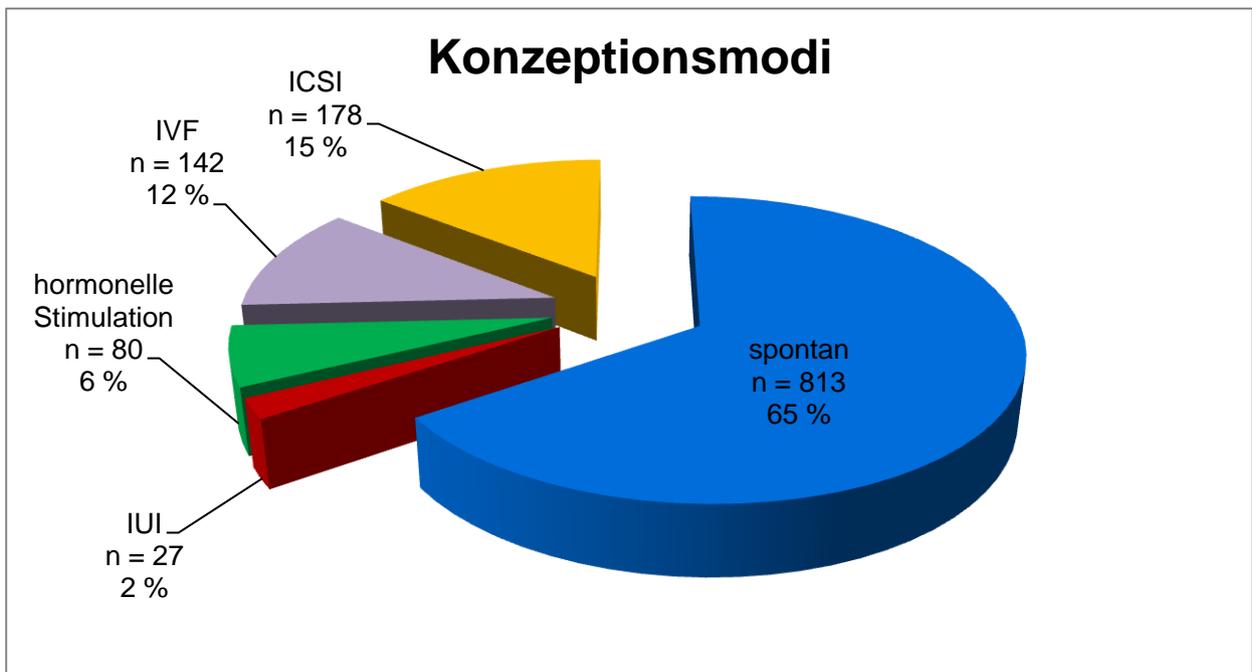


Abbildung 12: Verteilung der Konzeptionsmodi am Gesamtkollektiv; (blau = spontan, gelb = ICSI, lila = IVF, grün = hormonelle Stimulation und rot = IUI)

In Abbildung 13 sind die Zwillingsgeburten pro Jahr im Gesamtkollektiv und jeweils unterteilt nach dem Konzeptionsmodus, spontan oder nach Sterilitätsbehandlung entstanden, dargestellt. Die Fälle aus dem Jahre 2008 gingen dabei nicht in die Auswertung ein, da das gesamte Jahr mit cut-off am 13.10. nicht vollständig erfasst wurde.

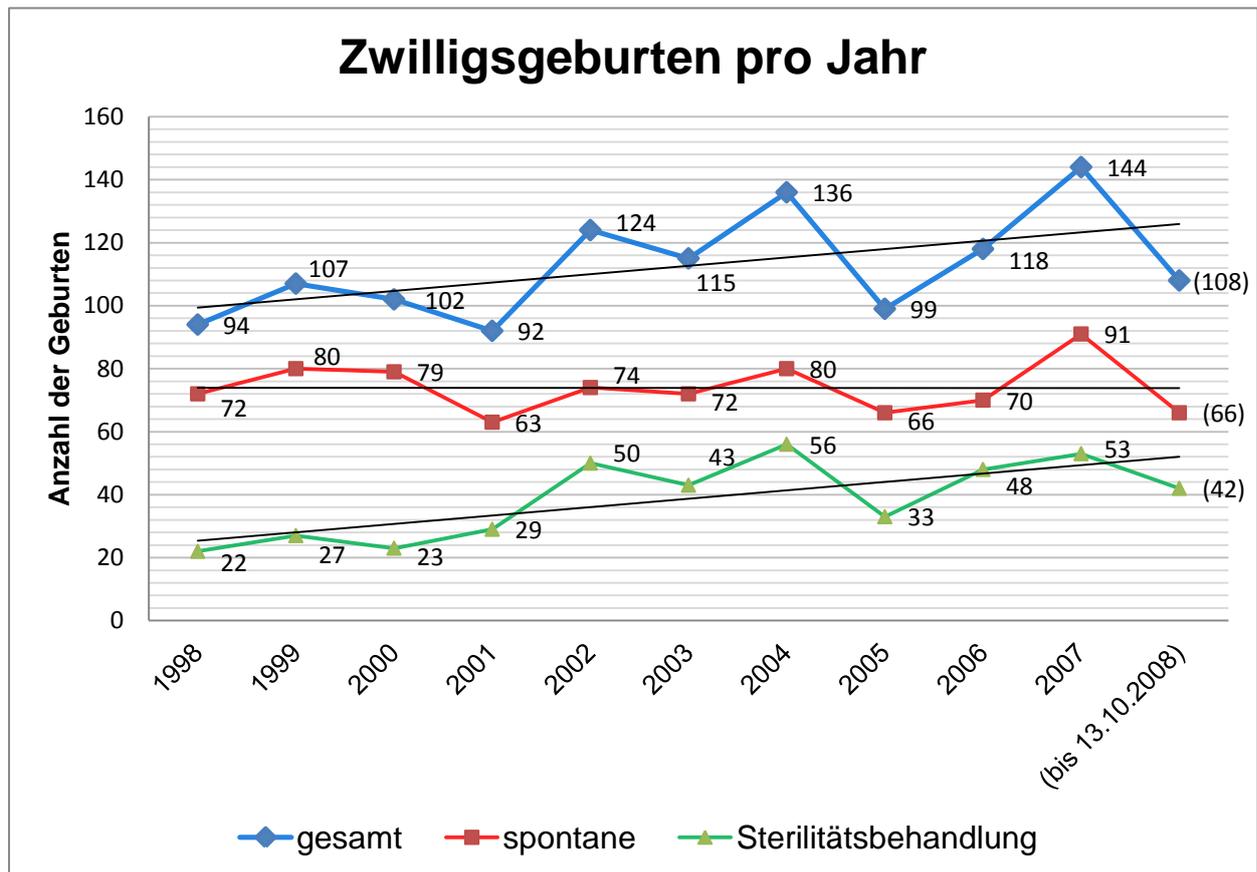


Abbildung 13: Zwillingsgeburten im Jahresvergleich aufgelistet nach Gesamtkollektiv (blau), Gruppe der spontan entstandenen Zwillingen (rot), Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter (grün);

Der MW aller Zwillingsgeburten pro Jahr lag bei  $112,6 \pm 16,8$ . Bei den spontan entstandenen Zwillingen ergab sich ein MW von  $73,9 \pm 8,1$  pro Jahr. Bei der Gruppe der Sterilitätsbehandelten ließ sich ein MW von  $38,7 \pm 12,4$  pro Jahr ermitteln. In der Verteilungskurve des Gesamtkollektives war die niedrigste Geburtenzahl im Jahr 2001 mit  $n = 93$  und die höchste im Jahr 2007 mit  $n = 146$  Zwillingsgeburten zu verzeichnen. In der Gruppe der spontan entstanden Zwillingen war die niedrigste Geburtenzahl ebenfalls in 2001 mit  $n = 63$  und die höchste im Jahre 2007 mit  $n = 91$  zu notieren. Im Jahr 1998 sind in der sterilitätsbehandelten Gruppe mit  $n = 22$  die wenigsten und im

Jahr 2004 mit  $n = 53$  die meisten Zwillinge zur Welt gekommen. An der Linearverteilung des Gesamtkollektivs ist ein Anstieg der Zwillingsgeburtenszahl von anfänglich unter 100 auf über 120 Zwillingsgeburten pro Jahr festzustellen. Dabei stagniert aber die Zahl in der Gruppe der spontan entstandenen Zwillinge. Bedingt wird der Zuwachs an Zwillingsgeburten allein durch eine Zunahme in der Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter. In dieser Gruppe hat sich die Geburtenzahl von 1998 ( $n = 22$ ) bis 2007 ( $n = 53$ ) mehr als verdoppelt.

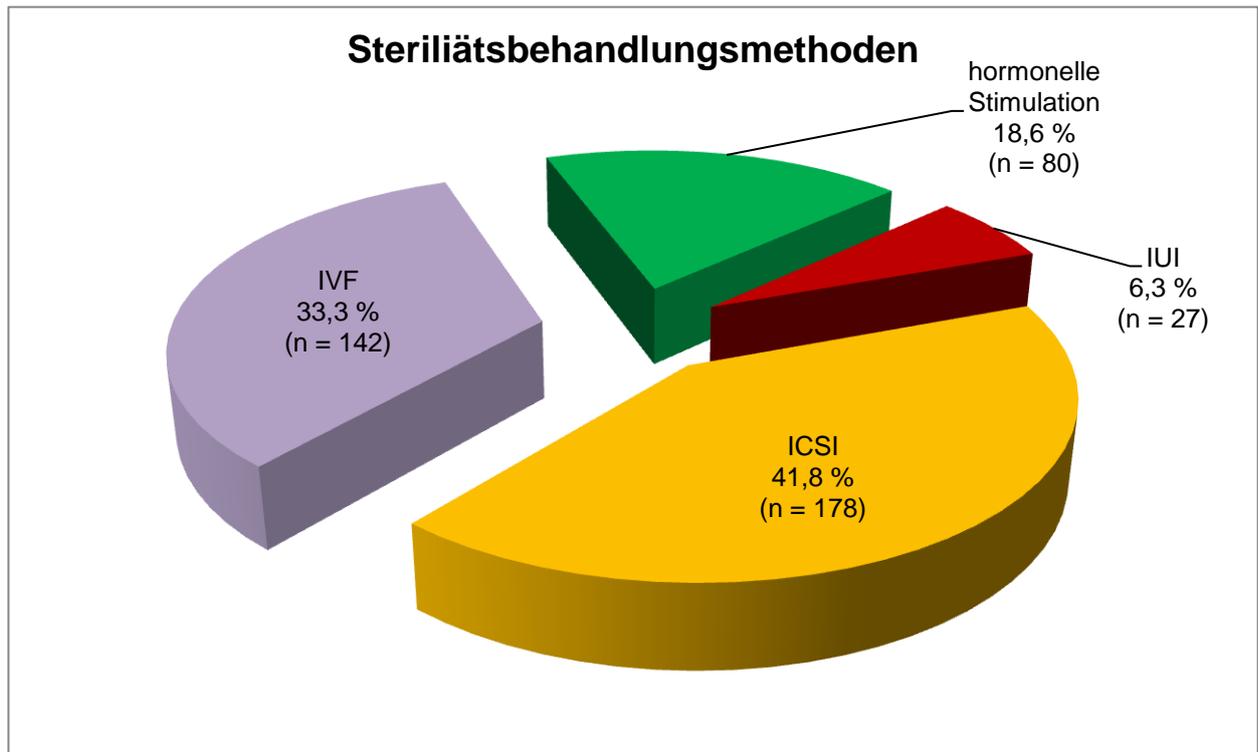


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Verteilung der verschiedenen Sterilitätsbehandlungsmethoden in der Gruppe Sterilitätsbehandlung; (gelb = ICSI, lila = IVF, grün = hormonelle Stimulation, rot = IUI)

In Abbildung 14 ist die prozentuale Verteilung der einzelnen Sterilitätsbehandlungsmethoden der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ grafisch dargestellt. Die ICSI-Behandlung ist mit 41,8 % ( $n = 178/426$ ) die führende Behandlungsmethode. Gefolgt wird diese von der IVF-Behandlung mit 33,3 % ( $n = 142/426$ ). Die am dritthäufigsten angewandte reproduktive Methode macht die hormonell Stimulation mit 18,6 % ( $n = 80/426$ ) aus. Am seltensten ist die Methode der IUI (homolog und heterolog) mit 6,3 % ( $n = 27/426$ ) verwendete worden.

### 4.3 Auswertung der Gruppen nach quantitativen Merkmalen

#### 4.3.1 Anteil der < und ≥ 35-jährigen Zwillingmütter

In Abbildung 15 ist der Anteil der < und ≥ 35-jährigen Zwillingmütter hinsichtlich ihres Konzeptionsmodus aufgezeigt. Der Anteil der ≥ 35-jährigen Zwillingmütter in der Gruppe „spontan“ lag bei 22,9 % (n = 186/813) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 37,6 % (n = 160/426). Nach Chi-Quadrat Test ist ein signifikant höherer Anteil der Zwillingmütter über 35 Jahre in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ermittelt worden ( $\chi^2(1) = 29,931$ , p-Wert < 0,001).

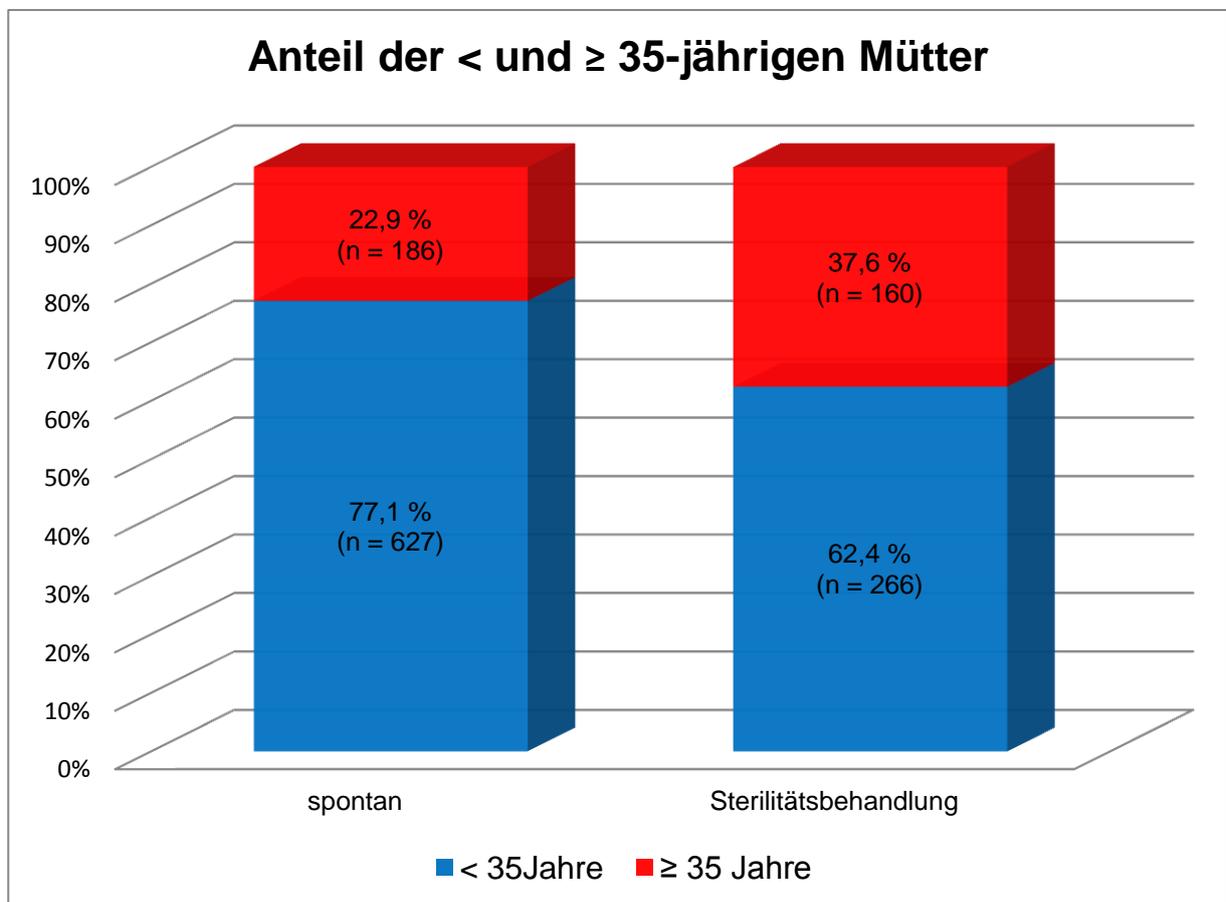


Abbildung 15: Anteil der < und ≥ 35-jährigen Mütter, aufgeteilt nach Konzeptionsmodus; (blau = < 35 Jahre und rot = ≥ 35Jahre)

### 4.3.2 Maternale Körpergröße

Insgesamt wurden 1.223 Fälle als gültig und 16 als fehlend, d. h. nicht erfasst, gewertet. Die kleinste gemessene maternale Körpergröße war 144 cm und die größte 190 cm. Der Median lag bei 168 cm und der MW bei  $166,88 \pm 6,53$  cm. In Abbildung 16 wurden die beiden Gruppen anhand der durchschnittlichen maternalen Körpergröße grafisch dargestellt. In der Gruppe „spontan“ waren 901 Fälle gültig und 12 als fehlend analysiert worden. Der Median errechnete sich mit 167 cm und der MW mit  $166,62 \pm 6,53$  cm, mit einem Minimum von 144 cm und einem Maximum von 189 cm. Für die Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ wurden 422 Fälle als gültig gezählt und 4 als fehlend. Dabei lag der Median bei 168 cm und der MW bei  $167,43 \pm 6,43$  cm. Die kleinste Körpergröße war 150 cm und die größte 190 cm. Im Bezug auf die maternale Körpergröße ergab der

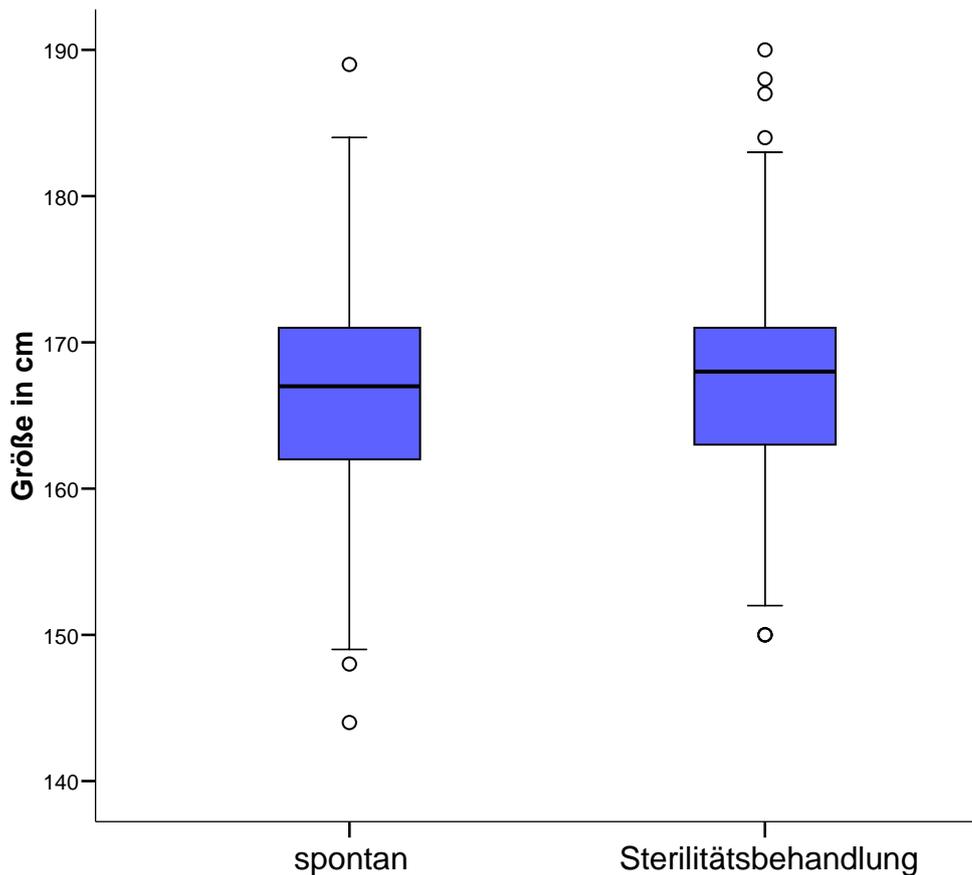


Abbildung 16: Maternale Größenverteilung (cm) in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“;

einfaktorielle Varianztest ANOVA ( $F(1) = 4,333$ , p-Wert = 0,038), dass die Mütter nach Sterilitätsbehandlung in dem hier untersuchten Kollektiv signifikant größer waren als die Gruppe mit den spontan entstandenen Zwillingen.

#### **4.3.3 Maternaler Body-Mass-Index vor Konzeption**

Insgesamt wurden bezüglich des maternalen Body-Mass-Indexes (BMI) vor Konzeption 1.221 Fälle als gültig und 18 als fehlend registriert. Der niedrigste und der höchste BMI vor Konzeption waren in der Gruppe „spontan“, mit einem BMI von 14,2 bzw. von 50,3. In Abbildung 17 werden die beiden Gruppen nach den BMI-Kategorien  $< 18,5$  (untergewichtig),  $18,5-25$  (normal gewichtig),  $> 25-30$  (übergewichtig) und  $> 30$  (adipös) dargestellt. In der Gruppe spontan ( $n = 813$ ) werden 800 als gültig und 13 als fehlend und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ( $n = 426$ ) 421 als gültig und 5 als fehlend gewertet. In der BMI-Kategorie  $< 18,5$  konnte zwischen den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ mit 5,5 % ( $n = 44/800$ ) bzw. 4,3 % ( $n = 18/421$ ) nach Chi-Quadrat Test ( $X^2(1) = 0,858$ , p-Wert = 0,354) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Hinblick auf die BMI-Kategorie  $18,5-25$  konnte ebenfalls zwischen den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ mit 66,4 % ( $n = 531/800$ ) und mit 67,2 % ( $n = 283/421$ ) nach Chi-Quadrat Testung ( $X^2(1) = 0,089$ , p-Wert = 0,776) kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Untersucht man die BMI-Kategorie  $> 25-30$  hinsichtlich der beiden Gruppen, ergab sich folgende Verteilung: 18,6 % ( $n = 149/800$ ) in Gruppe „spontan“ und 17,1 % ( $n = 72/421$ ) in Gruppe „Sterilitätsbehandlung“. Auch in dieser BMI-Kategorie konnte kein signifikanter Unterschied ( $X^2(1) = 0,432$ , p-Wert = 0,511) ausgemacht werden. Im Bezug auf die BMI-Kategorie  $> 30$  zeigte sich zwischen den Gruppen „spontan“ mit 9,5 % ( $n = 76/800$ ) und „Sterilitätsbehandlung“ mit 11,4 % ( $n = 48/421$ ) ebenfalls kein signifikanter Unterschied nach Chi-Quadrat Test ( $X^2(1) = 1,093$ , p-Wert = 0,296).

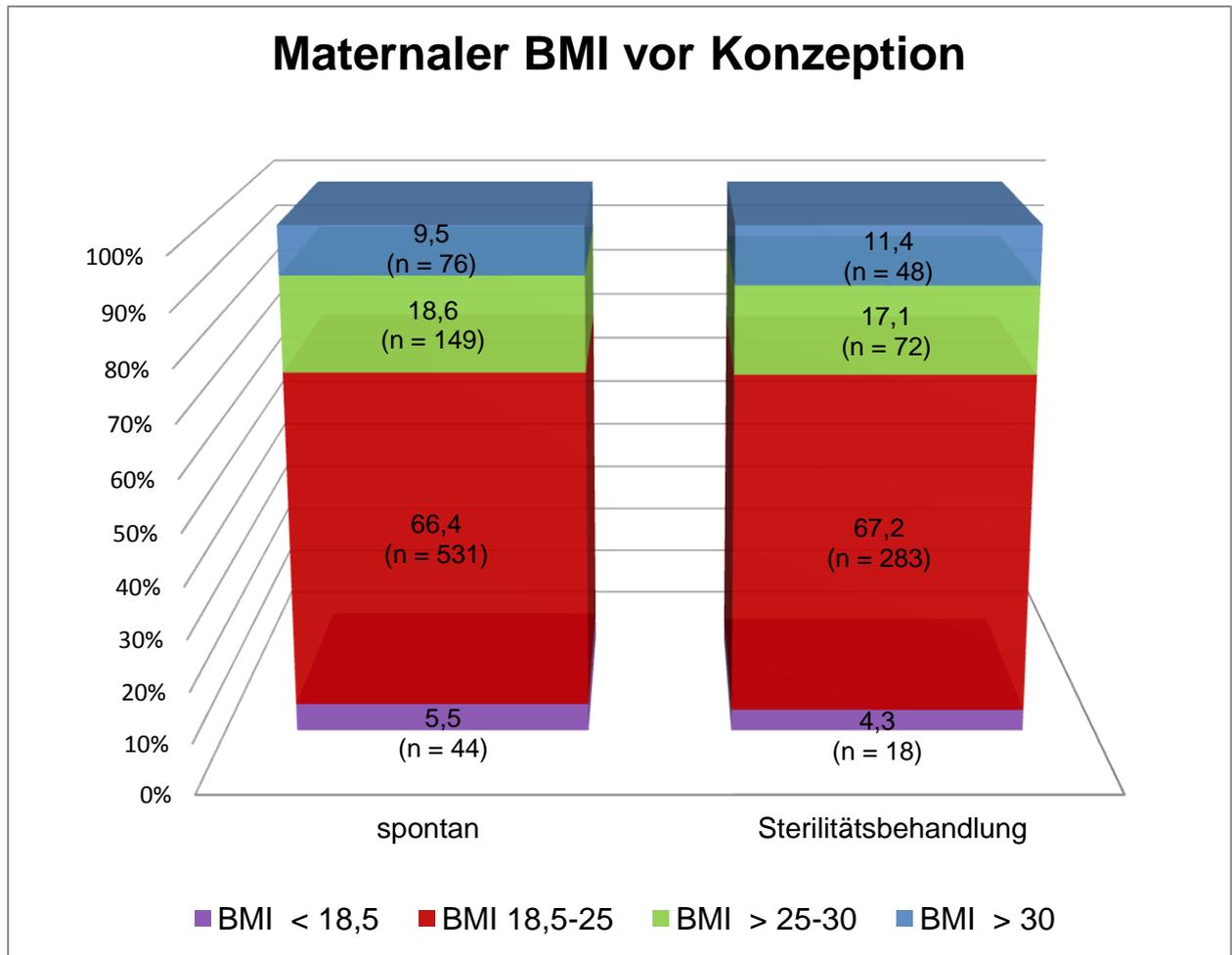


Abbildung 17: Maternaler BMI vor Konzeption in den beiden Gruppen, jeweilig unterteilt in vier BMI-Kategorien;

#### 4.3.4 Maternale Gewichtsdifferenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft

Die maternale Gewichtsdifferenz in der Schwangerschaft wurde aus dem mütterlichen Eingangsgewicht und dem Gewicht zum Ende der Schwangerschaft ermittelt. Es konnten 1.168 Fälle als gültig und 71 als fehlend erhoben werden. Eine negative maternale Gewichtsdifferenz von -3 kg wurde in beiden Gruppen je einmal dokumentiert. Die höchste Gewichtsdifferenz konnte mit 61 kg in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ verzeichnet werden. Insgesamt lag der Median bei 15 kg und der MW bei  $15,30 \pm 0,18$  kg. In Abbildung 18 ist die maternale Gewichtsdifferenz der beiden Gruppen in einem Boxplot-Diagramm abgebildet. In der Gruppe „spontan“ wurden 763 Fälle als gültig und 50 als fehlend gewertet. Der Median der maternalen Gewichtszunahme lag bei 15 kg und der MW bei  $15,4 \pm 5,87$  kg. Die niedrigste

Gewichtsdifferenz lag bei -3 kg und die höchste bei 40 kg. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ sind 405 Fälle als gültig und 21 als fehlend gezählt worden. Der Median betrug 15 kg und der MW  $15,10 \pm 6,79$  kg mit einem Minimum von -3 kg und einem Maximum von 61 kg. Zwischen den beiden Gruppen konnte nach einfaktorieller ANOVA ( $F(1) = 0,623$ , p-Wert = 0,430) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

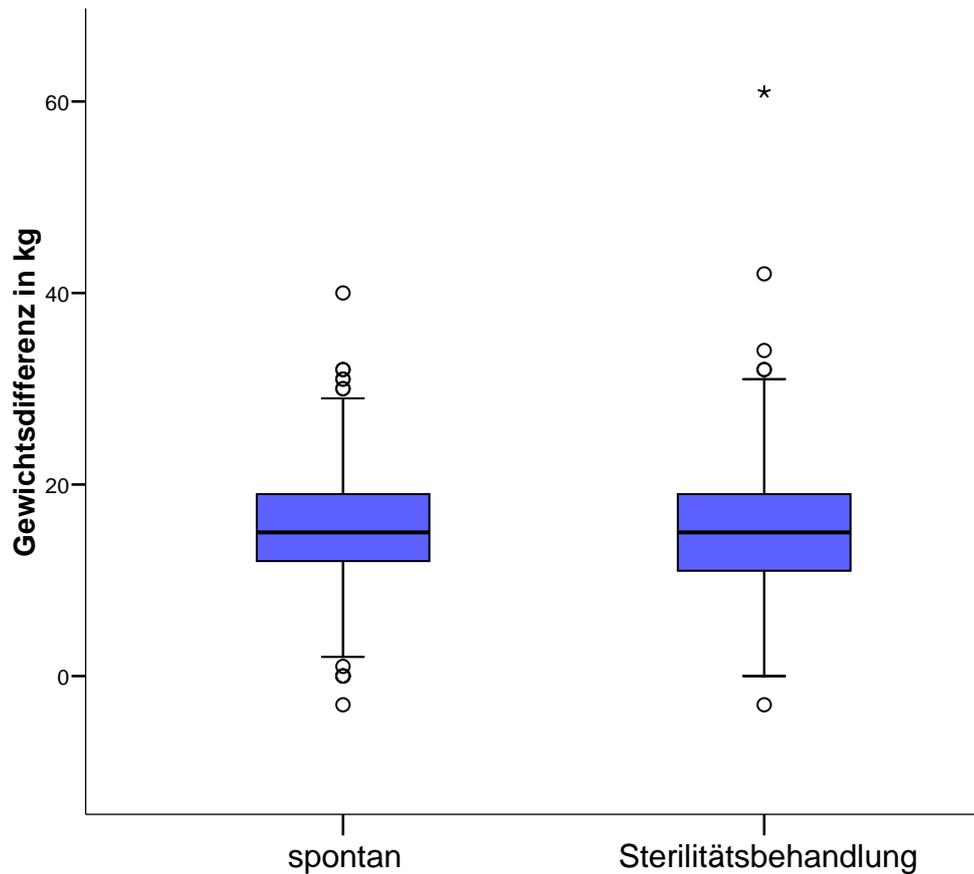


Abbildung 18: Verteilung der Gewichts­differenz in den beiden Gruppen, errechnet aus dem Eingangs- und Ausgangsgewicht in der Schwangerschaft;

## 4.4 Auswertung der Gruppen nach qualitativen Merkmale

### 4.4.1 Chorionizität

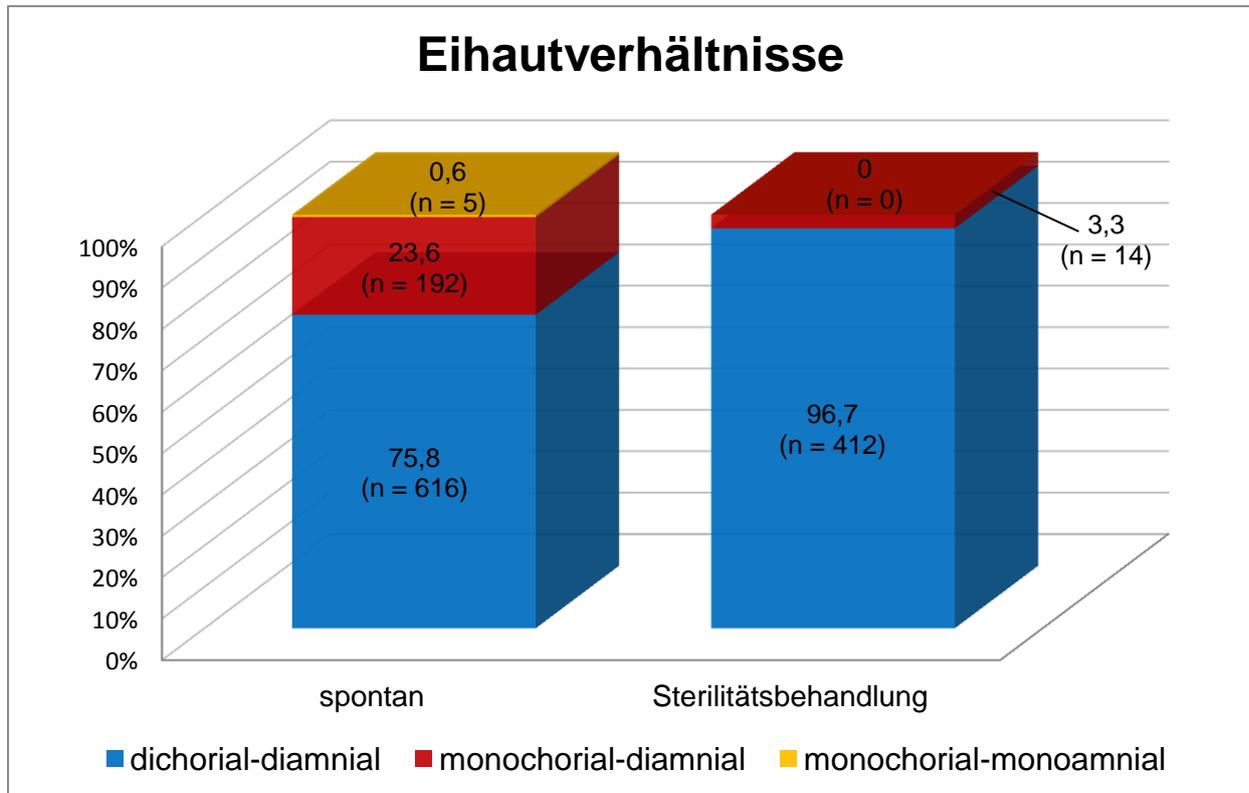


Abbildung 19: Verteilung der Chorion- und Amnionverhältnisse in den beiden Gruppen; (blau = dichorial-diamnial, rot = monochorial-diamnial, gelb = monochorial-diamnial)

In der Abbildung 19 wird die Verteilung der Chorionverhältnisse in den beiden Gruppen abgebildet. In beiden Gruppen stellen die DC-DA Zwillinge die größte Untergruppe dar. Die zweitgrößte Untergruppe machen die MC-DA Zwillinge und die kleinste die MC-MA Zwillinge aus. In der Gruppe „spontan“ lag der Anteil an DC-DA bei 75,8 % (n = 616/813), der der MC-DA bei 23,6 % (n = 192/813) und der der MC-MA bei 0,6 % (n = 5/813). Der Anteil der DC-DA Zwillinge war in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 96,7 % (n = 412/426), und die der MC-DA bei 3,3 % (n = 14/426). MC-MA Zwillinge waren in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ nicht vertreten. Untersucht man das Kollektiv auf signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Eihautverhältnisse, so ist die Anzahl der DC-DA-Zwillingsmütter in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ signifikant höher ( $\chi^2(1) = 86,786$ , p-Wert < 0,001) und die Anzahl der MC-DA Zwillinge ( $\chi^2(1) = 83,344$ , p-Wert < 0,001) signifikant niedriger als in der Gruppe „spontan“.

Signifikanzberechnung für MC-MA Zwillinge ist wegen fehlender MC-MA Zwillinge in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ nicht möglich.

#### 4.4.2 Präpartale Blutungen

Die Verteilung an präpartalen Blutungen während der Schwangerschaft ist in Tabelle 1 abgebildet. Bei 4,9 % (n = 61) von 1.239 Müttern wurde eine präpartale Blutung festgestellt. In der Gruppe „spontan“ kam es bei 3,4 % (n = 28/813) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 7,7 % (n = 33/426) der Zwillingsschwangeren zu einer präpartalen Blutung. Das Vorliegen einer präpartalen Blutung war in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ signifikant häufiger als in der Gruppe „spontan“ ( $X^2(1) = 11,054$ , p-Wert = 0,001).

#### Präpartale Blutung

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
4,9 % (n = 61)	3,4 % (n = 28)	7,7 % (n = 33)	0,001

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 1: Verteilung und Auftreten einer präpartalen Blutung im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.3 Gestationsdiabetes

In Tabelle 2 ist die Verteilung der Zwillingmütter, die einen Gestationsdiabetes entwickelt haben, abgebildet. Insgesamt haben von n = 1.239 Müttern 3,6 % (n = 45) einen Gestationsdiabetes entwickelt. In der Gruppe „spontan“ lag die Rate bei 3,2 % (n = 26/813) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 4,5 % (n = 19/426). Nach Chi-Quadrat Test ( $X^2(1) = 1,272$ , p-Wert = 0,259) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

## Gestationsdiabetes

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
3,6 % (n = 45)	3,2 % (n = 26)	4,5 % (n = 19)	0,259

Signifikanzniveau bei  $p < 0,05$

*Tabelle 2: Verteilung und Auftreten eines Gestationsdiabetes im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.4 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

In Tabelle 3 ist das Auftreten von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH) im Gesamtkollektiv dargestellt. Bei den 1.239 untersuchten Fällen wurde bei 2,0 % (n = 25) der Zwillingmütter eine SIH diagnostiziert. In der Gruppe „spontan“ lag der Anteil bei 1,8 % (n = 15/813) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 2,3 % (n = 10/426). Zwischen den beiden Gruppen konnte nach Chi-Quadrat Test kein signifikanter Unterschied errechnet werden ( $\chi^2(1) = 0,357$ , p-Wert = 0,55).

## Schangerschaftsinduzierte Hypertonie

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
2,0 % (n = 25)	1,8 % (n = 15)	2,3 % (n = 10)	0,55

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 3: Verteilung und Auftreten einer Schwangerschaftsinduzierten Hypertonie im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.5 Präeklampsie

In Tabelle 4 ist das Auftreten der Präeklampsie im Gesamtkollektiv dargestellt. Bei 3,1 % (n = 38) der 1.239 Mütter wurde eine Präeklampsie während der Zwillingsschwangerschaft festgestellt. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ lag mit 3,3 %

(n = 14/426) der Anteil an Präeklampsiefällen um 0,3 % höher als in der Gruppe „spontan“ mit 3,0 % (n = 24/813). Nach Chi-Quadrat Test konnte auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht werden ( $\chi^2(1) = 0,105$ , p-Wert = 0,746).

#### Präeklampsie

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
3,1 % (n = 38)	3,0 % (n = 24)	3,3 % (n = 14)	0,746

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 4: Verteilung und Auftreten einer Präeklampsie im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.6 HELLP-Syndrom

In Tabelle 5 ist die Häufigkeit und Verteilung eines HELLP-Syndroms im Gesamtkollektiv und den beiden Gruppen abgebildet. Insgesamt entwickelten 1,0 % der 1.239 Zwillingsmütter (n = 13) während der Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom. Das Auftreten eines HELLP-Syndroms unterscheidet sich in den beiden Gruppen nur gering. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ lag der Anteil bei 1,4 % (n = 6/426) und in der Gruppe „spontan“ bei 0,9 % (n = 7/813). Wegen der niedrigen Fallzahlen war eine Chi-Quadrat Testung nicht möglich.

#### HELLP-Syndrom

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
1,0 % (n = 13)	0,9 % (n = 7)	1,4 % (n = 14)	*

\* : wegen zu niedriger Fallzahlen keine Signifikanzberechnung möglich

*Tabelle 5: Verteilung und Auftreten eines HELLP-Syndroms im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.7 vorzeitige Zervixreifung

Die Verteilung von Zwillingmüttern, die eine vorzeitige Zervixreifung während der Schwangerschaft entwickelten, ist in Tabelle 6 abgebildet. Insgesamt wurde bei 156 von 1.239 Müttern (12,6 %) eine Zervix kürzer gleich 15 mm diagnostiziert. In der Gruppe „spontan“ lag der Anteil bei 10,0 % ( $n = 81/813$ ) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 17,6 % ( $n = 75/426$ ). Bei den Müttern nach Sterilitätsbehandlung konnte im Vergleich zu den natürlich entstanden Zwillingen ein um 7,6 % höherer Anteil an vorzeitiger Zervixreifung diagnostiziert werden, womit laut Chi-Quadrat Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt ( $X^2(3) = 14,835$ ,  $p\text{-Wert} < 0,001$ ).

#### Vorzeitige Zervixreifung

Insgesamt ( $n = 1.239$ )	„spontan“ ( $n = 813$ )	„Sterilitätsbehandlung“ ( $n = 426$ )	p-Wert
12,6 % ( $n = 156$ )	10,0 % ( $n = 81$ )	17,6 % ( $n = 75$ )	<0,001

Signifikanzniveau:  $p\text{-Wert} < 0,05$

*Tabelle 6: Verteilung und Auftreten einer vorzeitigen Zervixreifung im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.8 Fruchtblasenprolaps

In Tabelle 7 ist die Verteilung der Mütter aufgelistet, bei denen es während der Schwangerschaft zu einem Fruchtblasenprolaps und nach 24 vollendeten SSW zu einer Lebendgeburt gekommen ist. Im Gesamtkollektiv kam es bei 1,2 % ( $n = 15/1.239$ ) zu einem Fruchtblasenprolaps. Dabei betrafen 0,6 % ( $n = 5/813$ ) die Gruppe „spontan“ und 2,3 % ( $n = 10/426$ ) die Gruppe „Sterilitätsbehandlung“. Untersucht man nun die beiden Gruppen näher, so haben die Mütter in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ nach Chi-Quadrat Test ein signifikant höheres Auftreten eines Fruchtblasenprolapses im Vergleich zur Gruppe „spontan“ ( $X^2(1) = 11,603$ ,  $p\text{-Wert} = 0,008$ ).

## Fruchtblasenprolaps

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
1,2 % (n = 15)	0,6 % (n = 5)	2,3 % (n = 10)	0,008

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 7: Verteilung und Auftreten eines Fruchtblasenprolapses im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

## 4.4.9 Vorzeitiger Blasensprung

Tabelle 8 zeigt die aufgetretenen vorzeitigen BS im Gesamtkollektiv, und aufgeteilt nach den jeweilig beiden Gruppen. Von den 1.239 Schwangeren war bei 22,3 % (n = 276) ein vorzeitiger BS diagnostiziert worden. Dabei trat bei 20,3 % (n = 165/813) in der Gruppe „spontan“ und bei 26,1 % (n = 111/426) in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ein vorzeitiger BS auf. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ kam es mit 5,8 % der Fälle öfter zu einem vorzeitigen BS, als in der Gruppe „spontan“. Bei den Müttern mit Zwillingen nach Sterilitätsbehandlung ergab der Chi-Quadrat Test eine signifikant höher Rate an vorzeitigen BS im Vergleich zur Gruppe der spontan entstandenen Zwillingen ( $X^2(3) = 8,970$ , p-Wert = 0,030).

## Vorzeitiger Blasensprung

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
1,2 % (n = 15)	0,6 % (n = 5)	2,3 % (n = 10)	0,008

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 8: Verteilung und Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

#### 4.4.10 Frühgeburtlichkeit

In dem Kapitel Frühgeburtlichkeit wurden wegen dem unter 1.1.3 beschriebenen höheren Frühgeburtsrisiko bei MC-Zwillingschwangerschaften und dem unter 4.4.1 beschriebenen signifikant niedrigeren Vorkommen von MC-Zwillingschwangerschaften in der Gruppe Sterilitätsbehandlung zwei neue Kollektive gebildet. In dem ersten Kollektiv wird nur die Frühgeburtlichkeit von den DC-Zwillingschwangerschaften analysiert und in dem zweiten Kollektiv werden nur die MC-Zwillinge betrachtet. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen von MC-Zwillingen in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ (n = 14) können in dem MC-Kollektiv zwischen den Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ keine Signifikanzen berechnet werden.

So werden insgesamt n = 1.028 DC- und n = 211 MC-Zwillingschwangerschaften in dem folgenden Abschnitt ausgewertet.

In Abbildung 20 A ist die Verteilung nach der SSW bei Geburt der DC-Zwillingschwangerschaften, aufgeteilt in die beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“, dargestellt. Das Gesamtkollektiv der DC-Zwillingschwangerschaften (n = 1.028) ist als blaue Kurve hinterlegt. Die frühesten gewerteten DC-Zwillinge kamen mit der vollendeten 24. SSW und spätestens mit der vollendeten 40. SSW zur Welt. Die Mehrzahl der DC-Zwillinge wurde mit einem Gestationsalter von 37 Wochen (n = 260) geboren. Die mittlere SSW bei Geburt lag bei  $34,8 \pm 3,3$  SSW. In der Gruppe der spontan entstandenen DC-Zwillinge (n = 616) betrug das Gestationsalter bei Geburt  $35,1 \pm 3,0$  SSW. Die gewerteten DC-Geburten lagen zwischen vollendeter 24. und vollendeter 40. SSW. In der Gruppe der sterilitätsbehandelten Zwillingmütter (n = 412) war die früheste DC-Zwillingengeburt nach vollendeter 24. SSW und die späteste nach vollendeter 39. SSW. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt war  $34,2 \pm 3,6$  SSW. In der Kategorie „mittlere SSW bei Geburt“ bei DC-Zwillingschwangerschaften konnte nach einfaktoriellem ANOVA Varianztest eine signifikant erniedrigte mittlere SSW in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ermittelt werden ( $F(1) = 10,760$ , p-Wert = 0,001).

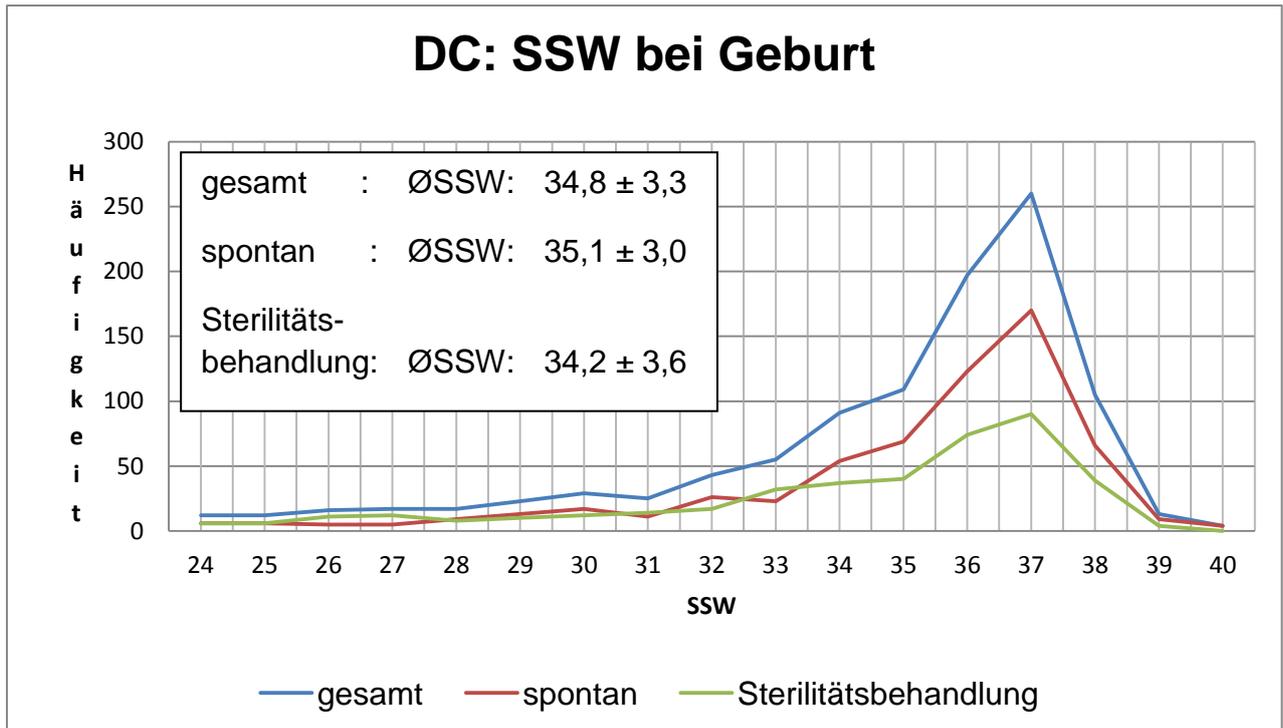


Abbildung 20 A: Anzahl der **DC**-Zwillingsgeburten zwischen vollendeter 24. SSW und vollendeter 40. SSW des Gesamtkollektives (blau) und der beiden Gruppen „spontan“ (rot) und „Sterilitätsbehandlung“ (grün), mit Angabe der durchschnittlichen Schwangerschaftswoche;

Die Verteilung nach der SSW bei Geburt der MC-Zwillingschwangerschaften in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ ist in Abbildung 20 B dargestellt. Als blaue Kurve ist das Gesamtkollektiv der MC-Zwillingschwangerschaften ( $n = 211$ ) abgebildet. Die analysierten MC-Zwillingsgeburten kamen zwischen vollendeter 24. und spätestens mit der vollendeten 40. SSW zur Welt. Wie bei den DC wurden die meisten MC-Zwillinge mit einem Gestationsalter von 37 Wochen ( $n = 39$ ) geboren. Die mittlere SSW bei Geburt lag bei  $34,2 \pm 3,5$  SSW. In der Gruppe der spontan entstandenen MC-Zwillinge ( $n = 197$ ) betrug das Gestationsalter bei Geburt  $34,2 \pm 3,4$  SSW. Die Geburten lagen zwischen vollendeter 24. und vollendeter 40. SSW. In der Gruppe der sterilitätsbehandelten MC-Zwillingsmütter ( $n = 14$ ) war die früheste Zwillingsgeburt nach vollendeter 24. SSW und die späteste nach vollendeter 40. SSW. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt war  $34,3 \pm 4,1$  SSW.

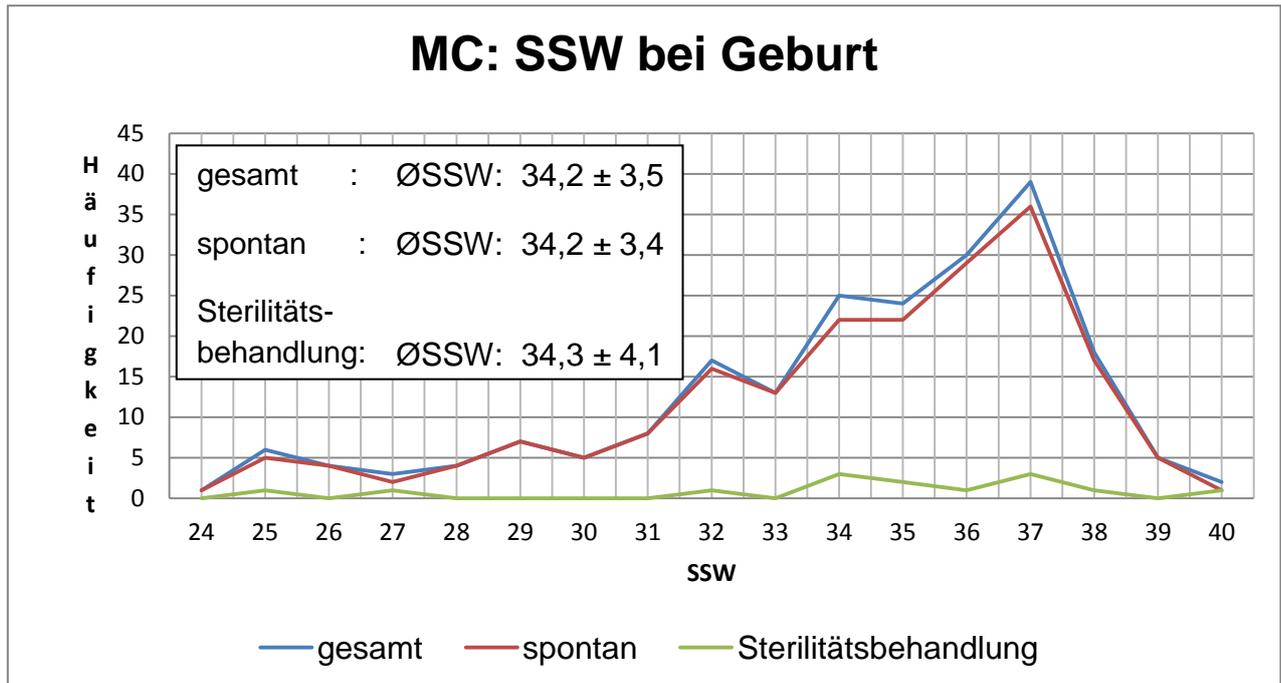


Abbildung 20 B: Anzahl der **MC**-Zwillingsgeburten zwischen vollendeter 24. SSW und vollendeter 40. SSW des Gesamtkollektives (blau) und der beiden Gruppen „spontan“ (rot) und „Sterilitätsbehandlung“ (grün), mit Angabe der durchschnittlichen Schwangerschaftswoche;

Vergleicht man die mittlere SSW bei Geburt zwischen den DC- und MC-Zwillingsschwangerschaften, so konnte nach einfaktoriellem ANOVA-Varianztest eine signifikant erniedrigte mittlere SSW bei den MC-Zwillingsschwangerschaften ermittelt werden ( $F(1) = 4,750$ , p-Wert = 0,029).

Als Frühgeburt wurden alle Zwillingsgeburten vor 37 vollendeten SSW gewertet. Die Kategorie „Frühgeburtlichkeit“ wurde dabei nochmals näher differenziert in < 37 vollendeten SSW und < 32 vollendeten SSW (siehe Abbildung 21 A und 21 B). Betrachtet man die DC-Zwillingsmütter, die vor 37 vollendeten SSW entbunden wurden, so waren es in Gruppe „spontan“ 59,6 % ( $n = 367/616$ ) und in Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ 67,7 % ( $n = 279/412$ ). Bei Betrachtung der DC-Geburten < 32 vollendeten SSW kommt man zu folgender Verteilung: „spontan“ 11,7 % ( $n = 72/616$ ) und „Sterilitätsbehandlung“ 19,2 % ( $n = 79/412$ ). Nach dem Chi-Quadrat Test konnte sowohl eine signifikant höhere Rate in der Kategorie „Frühgeburtlichkeit“ vor der 37. vollendeten SSW ( $X^2(1) = 7,006$ , p-Wert = 0,008) als auch in der Kategorie „Frühgeburtlichkeit“ < 32 vollendeter SSW ( $X^2(1) = 11,042$ , p-Wert = 0,001) in der

Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter im Vergleich zur Gruppe der spontan entstandenen Zwillinge verzeichnet werden.

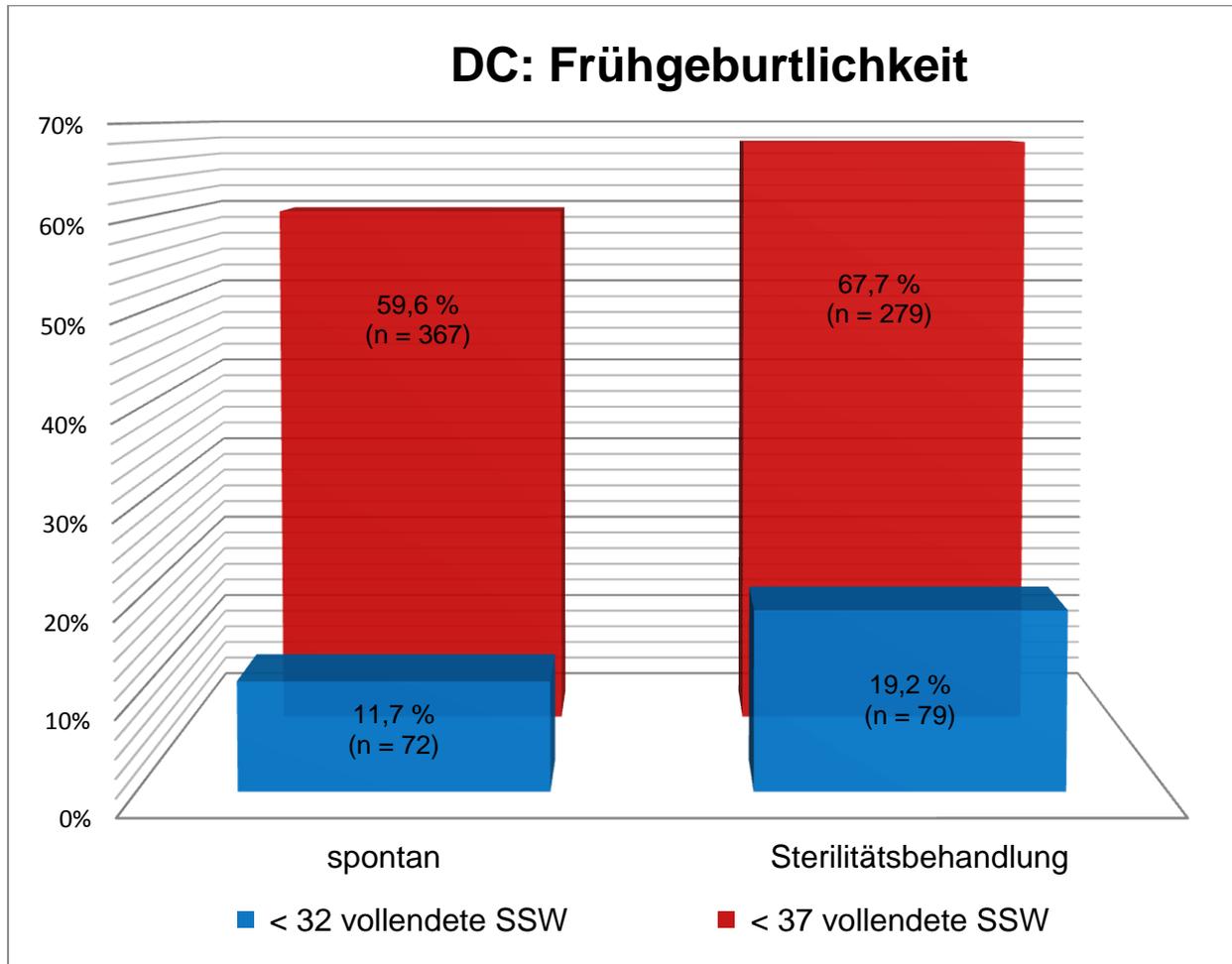


Abbildung 21 A: Verteilung der **DC**-Frühgeburten vor vollendeter 37. SSW (rot) und vor vollendeter 32. SSW (blau) in den beiden Gruppen;

Bei den MC-Zwillingsmüttern zeigt sich in der Kategorie Frühgeburtlichkeit < 37 vollendeten SSW und < 32 vollendeten SSW folgende Verteilung zwischen den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ (siehe Abbildung 21 B): In der Gruppe „spontan“ wurden 70,1 % (n = 138/197) < 37 vollendeten SSW und 18,3 % < 32 vollendeten SSW entbunden. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ wurden 64,3 % (n = 9/14) MC-Geburten < 37 vollendeten SSW und 14,3 % (n = 2/14) MC-Geburten < 32 vollendeten SSW dokumentiert.

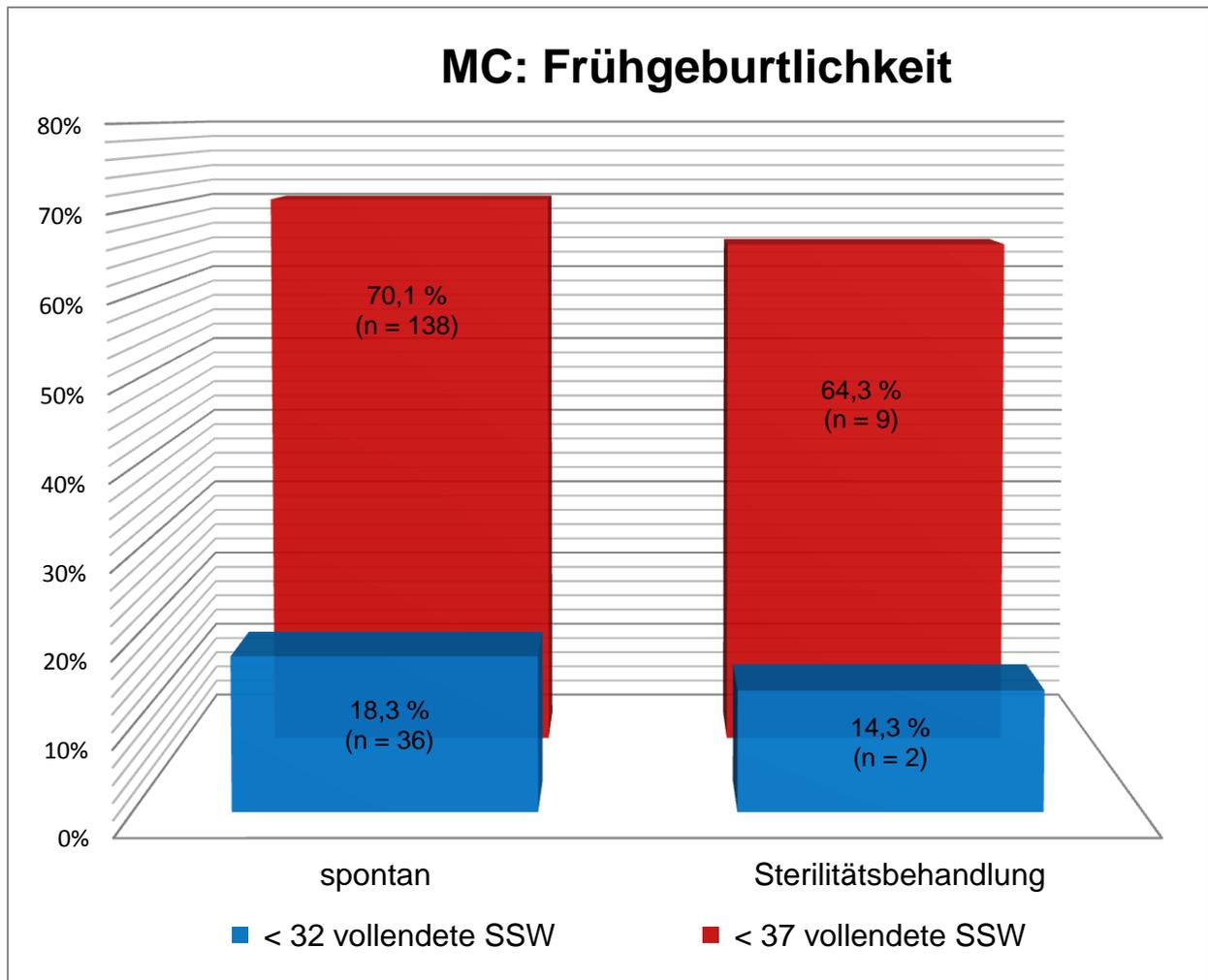


Abbildung 21 B: Verteilung der **MC**-Frühgeburten vor vollendeter 37.SSW (rot) und vor vollendeter 32.SSW (blau) in den beiden Gruppen;

Ergänzend zu den Abbildungen 20 A, 20 B, 21 A und 21 B wird in den Abbildung 22 A und 22 B das Gestationsalter der DC- bzw. MC-Zwillinge bei Geburt in vier Altersgruppen nochmals unterteilt und in Bezug auf den Konzeptionsmodus unterschieden. Folgende vier Altersgruppen hinsichtlich der Schwangerschaftswoche bei Geburt wurden gebildet: 24 vollendete SSW bis < 28 vollendete SSW, 28 vollendete SSW bis < 32 vollendete SSW, 32 vollendete SSW bis < 37 vollendete SSW,  $\geq 37$  vollendete SSW.

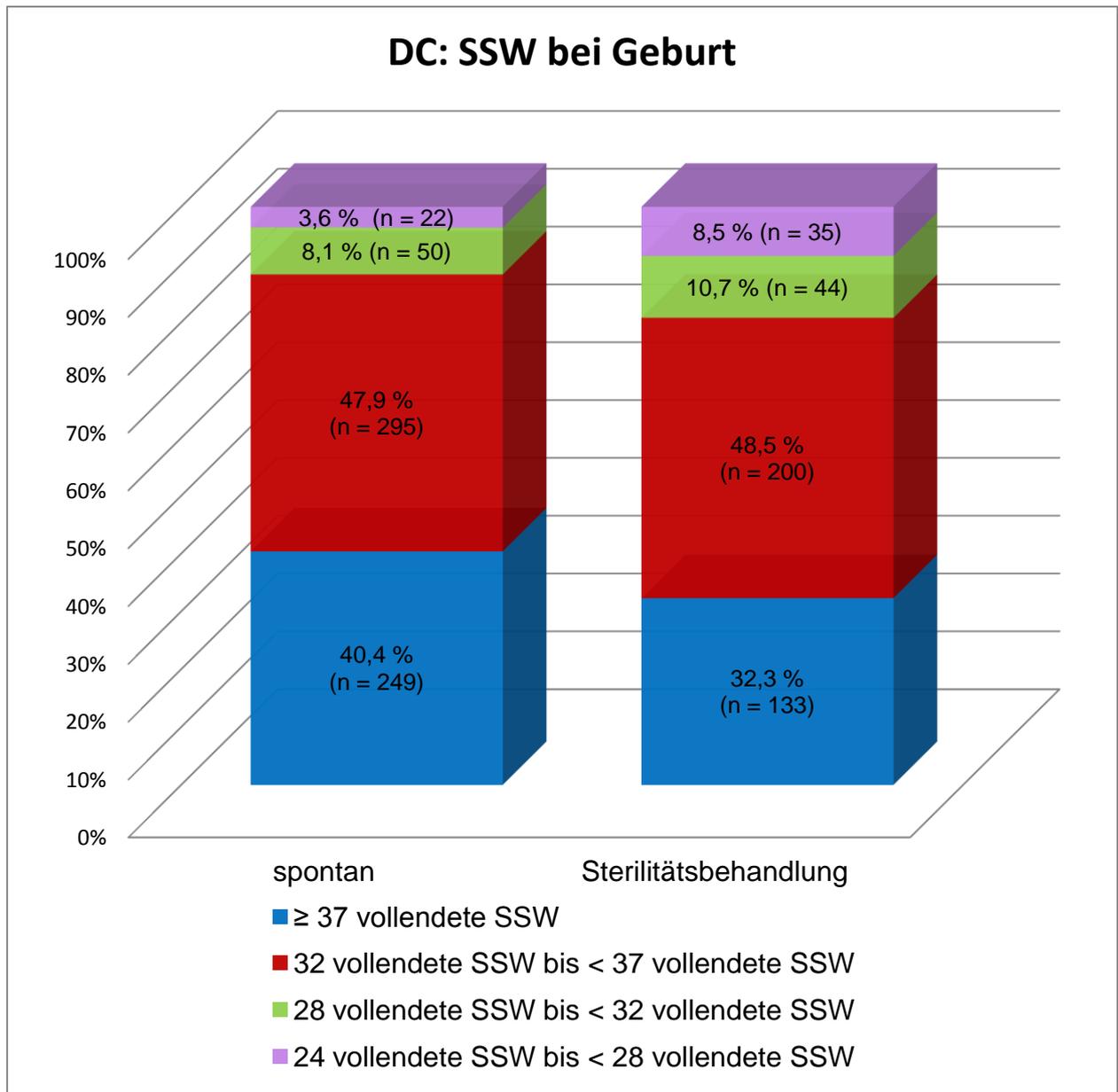


Abbildung 22 A: Verteilung der **DC**-Geburten in den beiden Gruppen in den Kategorien 24 vollendete SSW bis < 28 vollendete SSW, 28 vollendete SSW bis < 32 vollendete SSW, 32 vollendete SSW bis < 37 vollendete SSW, ≥ 37 vollendete SSW;

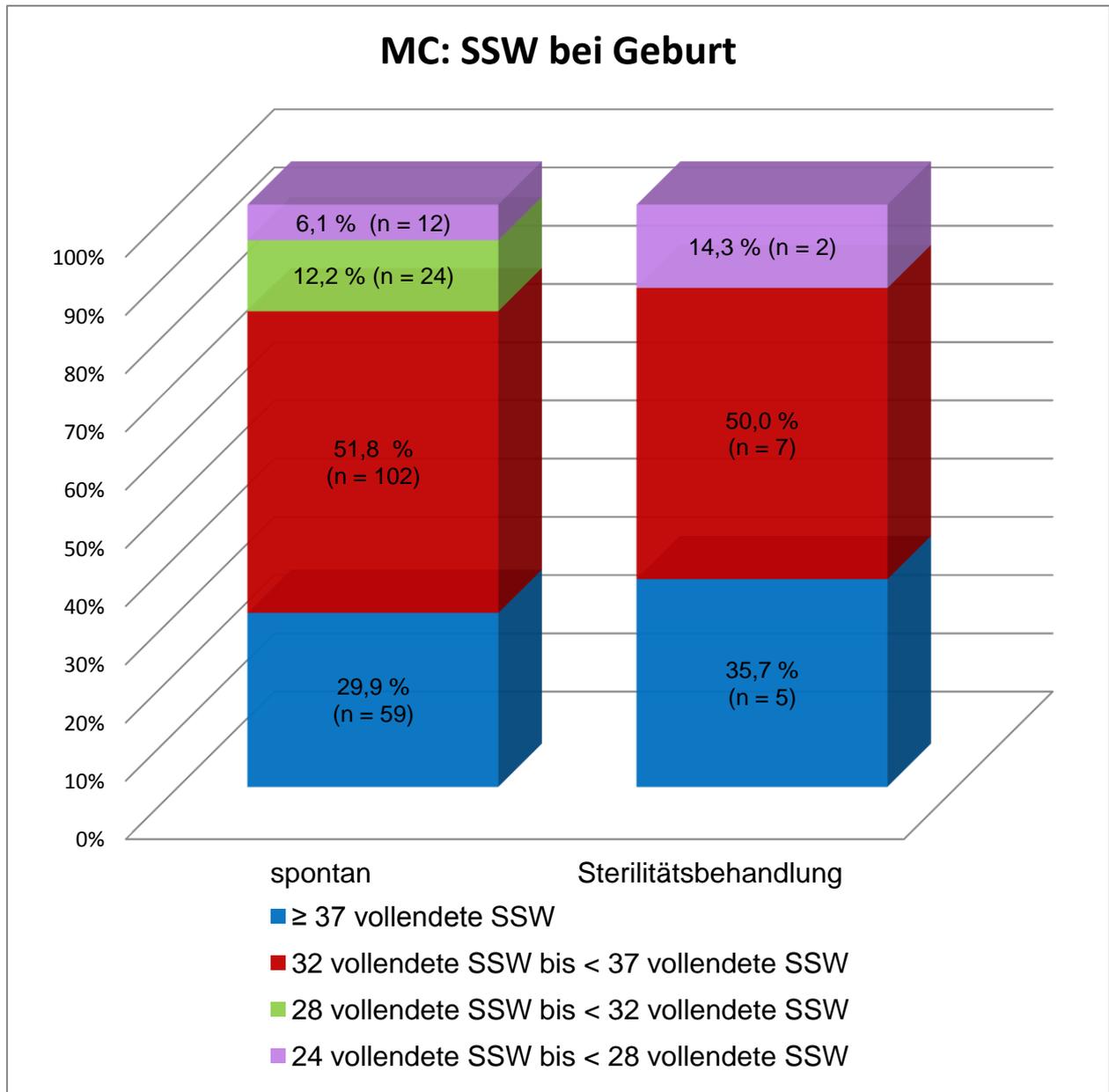


Abbildung 22 B: Verteilung der **MC**-Geburten in den beiden Gruppen in den Kategorien 24 vollendete SSW bis < 28 vollendete SSW, 28 vollendete SSW bis < 32 vollendete SSW, 32 vollendete SSW bis < 37 vollendete SSW, ≥ 37 vollendete SSW;

#### 4.4.11 Entbindungsmodus

In Abbildung 23 sind die Entbindungsmodi für das Gesamtkollektiv (n = 1.239) dargestellt. 65,5 % (n = 812), das heißt zwei Drittel der Mütter wurden per Sektio entbunden. Die Kategorie „Sektiorate gesamt“ besteht aus 41,7 % (n = 339/812) primären Sektionen, aus 51,9 % (n = 422/812) sekundären Sektionen, aus 1,8 % (n =

22/812) eiligen Sektionen und 2,3 % (n = 29/812) Notsektionen. 35 % (n = 435) der Mütter haben die Zwillinge vaginal geboren. In der kleinsten und als eigenständig aufgeführte Kategorie „1. Kind spontan/2. Kind sekundäre Sektio“ mit nur 1,3 % (n = 16/1.239), sind die Mütter dargestellt, bei denen der erste Zwilling spontan vaginal geboren wurde, der zweite Zwilling hingegen mit einer sekundären Sektio entbunden werden musste.

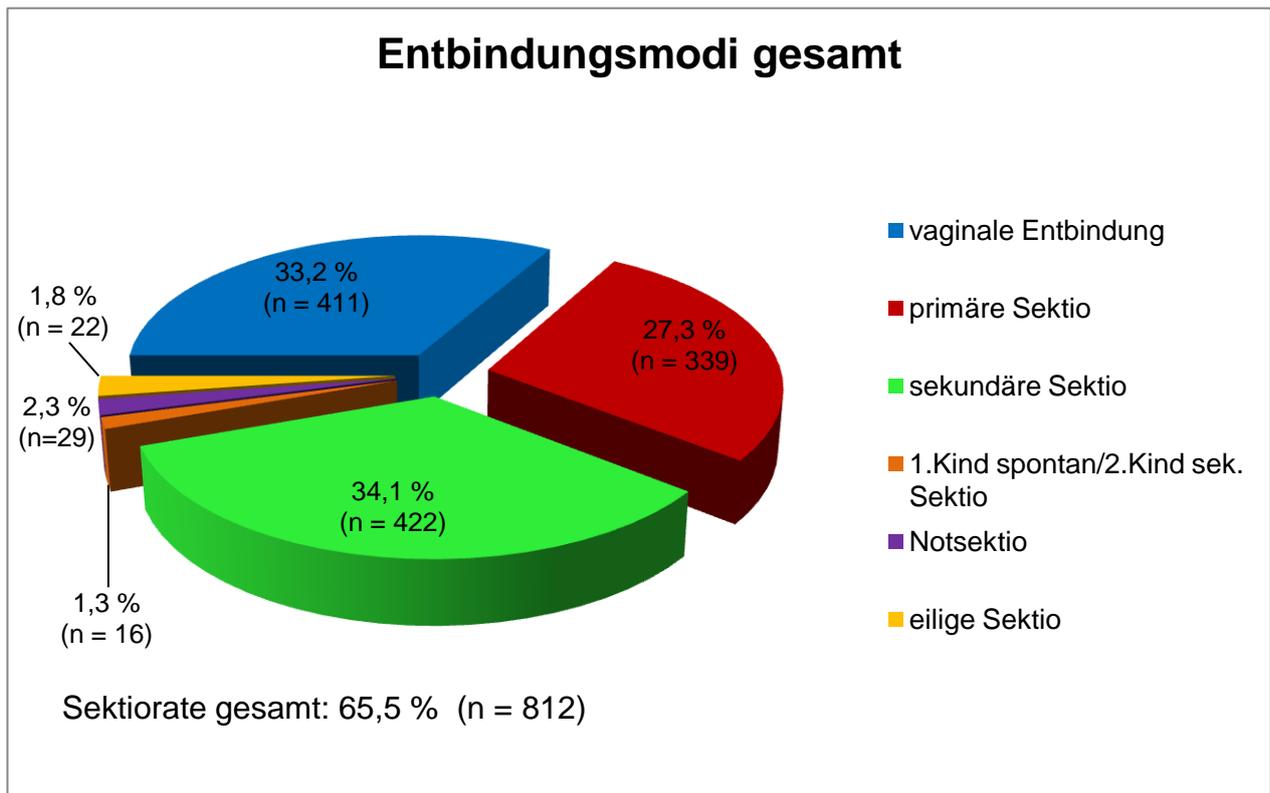


Abbildung 23: Verteilung der Entbindungsmodi im Gesamtkollektiv;

Die Verteilung der Geburtsmodi in den Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ ist in Abbildung 24 gezeigt. Die Verteilung der diagnostizierten Beckenend-, Schräg- und Querlagen ist in den beiden Gruppen homogen. In der Gruppe „spontan“ haben 36,0 % (n = 293/812) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ 27,7 % (n = 118/426) der Mütter vaginal geboren. Die Summe der Sektorate ergab sich aus primärer, sekundärer, eiliger Sektio und Notsektio. Die gesamte Sektorate lag in der Gruppe „spontan“ bei 62,6 % (n = 509/812) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 71,1 % (n = 303/426).

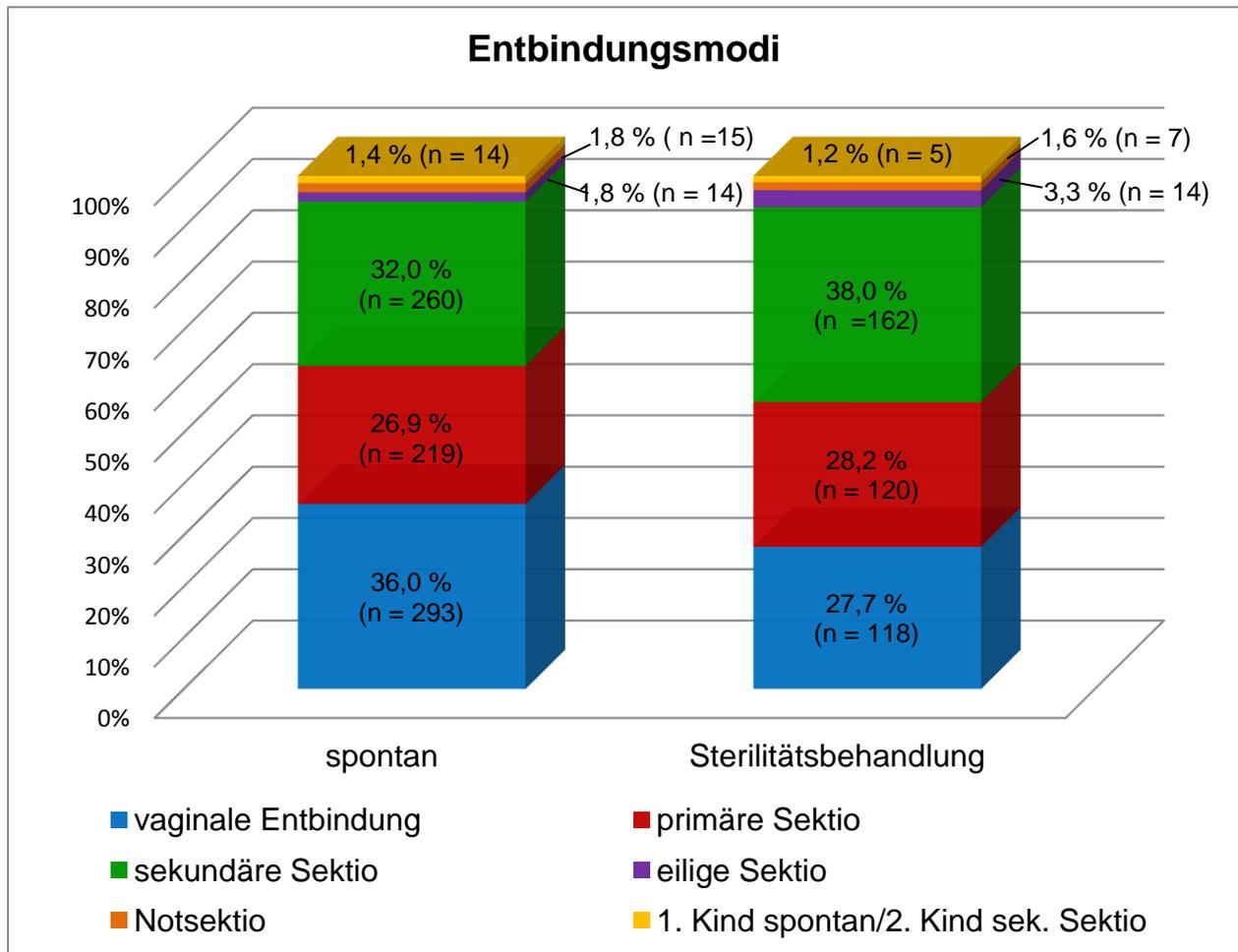


Abbildung 24: Entbindungsmodi in den Gruppen „spontan“ und „Sterilitätshandlung“; (blau = vaginale Entbindung, rot = primäre Sektio, grün = sekundäre Sektio, lila = eilige Sektio, orange = Notsektio und gelb = 1. Kind spontan/2. Kind sekundäre Sektio)

Der Anteil der primären Sektionen war in Gruppe „spontan“ bei 26,9 % (n = 219/812) und in Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 28,2 % (n = 120/426), die der sekundären bei 32,0 % (n = 260/812) bzw. bei 38,0 % (n = 162/426). Der Anteil an Notsektionen und eiligen Sektionen lag in der Gruppe „spontan“ bei 1,8 % (n = 15/812) bzw. bei 1,8 % (n = 14/812) und in Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 1,6 % (n = 7/426) bzw. bei 3,3 % (n = 14/426). Der Anteil der Kategorie „1. Kind spontan/ 2. Kind sekundäre Sektio“ war in der Gruppe „spontan“ 1,4 % (n = 11/812) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ 1,2 % (n = 5/426). Nach Chi-Quadrat Test ließ sich eine signifikant höhere Gesamtsektiorate in der Gruppe mit den sterilitätsbehandelten Zwillingmüttern ( $X^2(1) = 8,982$ , p-Wert = 0,003) ausmachen. Damit ergibt sich eine signifikant höhere vaginale Entbindungsrate in der Gruppe der Mütter mit den spontan entstandenen

Zwillingen ( $X^2(1) = 8,770$ , p-Wert = 0,003). Zusätzlich wurde eine signifikant höhere Rate an sekundären Sektionen in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ nach Chi-Quadrat Test berechnet ( $X^2(1) = 4,552$ , p-Wert = 0,101). Im Hinblick auf die Rate der primären Sektionen ( $X^2(1) = 0,213$ , p-Wert = 0,644) und den Kategorien „1. Kind spontan/2. Kind sekundäre Sektio“ ( $X^2(1) = 0,071$ , p-Wert=0,791), „eilige Sektio“ ( $X^2(1) = 2,541$ , p-Wert = 0,111) und „Notsektio“ ( $X^2(1) = 0,065$ , p-Wert = 0,798) ließen sich zwischen den beiden Gruppen nach Chi-Quadrat Testung keine signifikanten Unterschiede feststellen.

#### **4.4.12 Geburtsverletzung Dammriss**

In folgender Abbildung 25 wird das Auftreten von Dammrissen aufgelistet. Das zu analysierende Kollektiv besteht aus allen Müttern, die vaginal geboren haben ( $n = 411$ ) und den Müttern, bei denen das erste Kind spontan und das zweite per sekundärer Sektio entbunden wurde ( $n = 16$ ). Es ergibt sich damit eine Gesamtzahl von 427 Fällen. Insgesamt kam es bei 20,6 % ( $n = 88/427$ ) der vaginalen Entbindungen zu einem Dammriss. Dieser lässt sich näher unterscheiden in: 13,3 % ( $n = 57/427$ ) 1. Grades, 6,6 % ( $n = 28/427$ ) 2. Grades, 0,7 % ( $n = 3/427$ ) 3. Grades und 0 % 4. Grades.

In der Gruppe „spontan“ wurde insgesamt bei 19,1 % ( $n = 58/304$ ) und in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ bei 24,4 % ( $n = 30/123$ ) der Zwillingmütter ein Dammriss diagnostiziert. Obwohl die Dammrissrate bei den sterilitätsbehandelten Müttern um 5,3 % höher liegt als im Vergleich zur Gruppe „spontan“, konnte nach Chi-Quadrat Test kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $X^2(1) = 1,510$ , p-Wert = 0,219).

Auch die nähere Unterscheidung in die verschiedenen Dammrissgrade ergab zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat Test für Dammriss 1. Grades p-Wert = 0,855, Dammriss 2. Grades p-Wert = 0,205). In der Kategorie Dammriss 3. Grades konnte wegen zu niedriger Fallzahlen keine Signifikanzberechnung durchgeführt werden.

Dabei ergibt es in der Gruppe „spontan“ folgende Anteiligkeit: 1. Grades 13,2 % ( $n = 40/304$ ), 2. Grades 5,6 % ( $n = 17/304$ ), 3. Grades 0,3 % ( $n = 1/304$ ) und 0 % 4. Grades. In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ist die Prozentverteilung wie folgt: 13,8% ( $n = 17/123$ ) 1. Grades, 9,8 % ( $n = 11/123$ ) 2. Grades, 1,6 % ( $n = 2/123$ ) 3. Grades und 0 % 4. Grades.

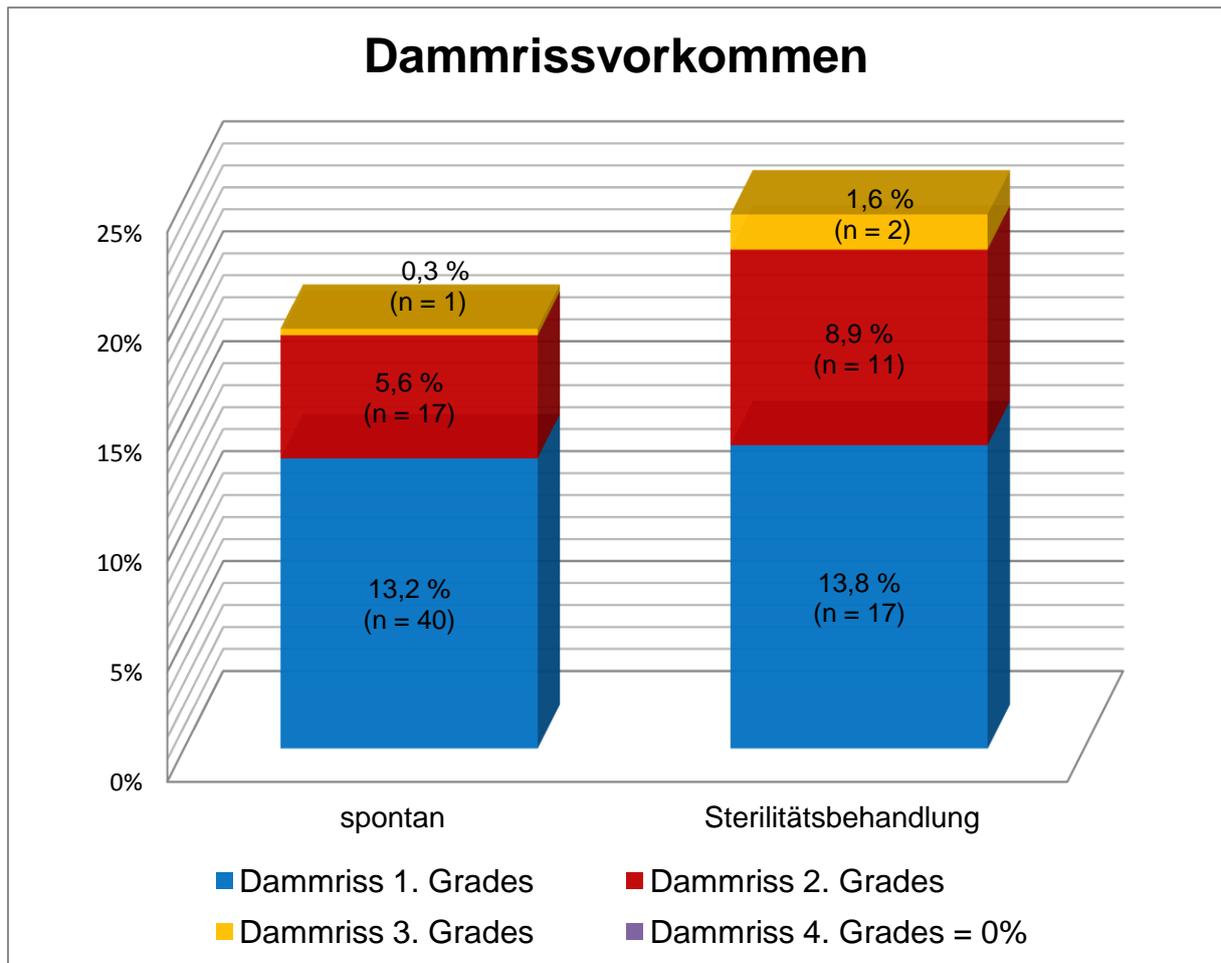


Abbildung 25: Verteilung der Dammrisse 1. Grades bis 4. Grades in den Gruppen „spontan“ und „Sterilitätshandlung“; (blau = Dammriss 1. Grades, rot = Dammriss 2. Grades, gelb = Dammriss 3. Grades)

#### 4.4.13 Postpartale Blutung

Insgesamt war es bei 7,3 % (n = 91) von 1.239 Müttern zu einer postpartalen Blutung gekommen (siehe Tabelle 9). In der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ist mit 9,9 % (n = 42/426) nach Chi-Quadrat Test ( $\chi^2(1) = 6,032$ , p-Wert = 0,014) eine postpartale Blutung signifikant häufiger aufgetreten als in der Gruppe „spontan“ mit 6,0 % (n = 49/813).

## Postpartale Blutung

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
7,3 % (n = 91)	6,0 % (n = 49)	9,9 % (n = 42)	0,014

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 9: Verteilung und Auftreten einer postpartalen Blutung im Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

## 4.4.14 Anämie im Wochenbett

Postpartal wurde insgesamt bei 39,2 % (n = 486) der 1.239 Müttern eine Anämie im Wochenbett diagnostiziert (siehe Tabelle 10). Auffällig ist, dass die Mütter in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ mit 43,4 % (n = 185/426) um 6,4 % häufiger eine Anämie entwickelten als die Gruppe „spontan“ mit 37,0 % (n = 301/813). Die Anämierate bei den Müttern nach Sterilitätsbehandlung ist damit nach Chi-Quadrat Test signifikant höher als die Rate bei den Müttern mit spontan entstandenen Zwillingen ( $X^2(1) = 4,809$ , p-Wert = 0,028).

## Anämie im Wochenbett

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
39,2 % (n = 486)	37,0 % (n = 301)	43,4 % (n = 185)	0,028

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 10: Verteilung und Auftreten einer Anämie im Wochenbett im Gesamtkollektiv und in beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

## 4.4.15 Maternale Sterbefälle

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes kam es bei den 1.239 ausgewerteten Zwillingsgeburten zu keinem maternalen Sterbefall.

#### 4.4.16 Hypothyreose

In Tabelle 11 sind die dokumentierten Fälle der Zwillingmütter dargestellt, bei denen vorbestehend eine Hypothyreose bekannt war. Von 1.239 Müttern war bei 2,5 % (n = 31) eine Hypothyreose bekannt. Die Verteilung der an Hypothyreose leidenden Mütter ist in Tabelle 11 gezeigt. Bei 1,5 % (n = 12/813) der Mütter war in der Gruppe „spontan“ und bei 4,5 % (n = 19/426) in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ eine Hypothyreose bekannt. Der deutlich höhere Anteil von 4 % bei den sterilitätsbehandelten Zwillingmüttern stellt sich nach Chi-Quadrat Test als signifikant im Vergleich zur Gruppe „spontan“ heraus ( $X^2(1) = 10,204$ , p-Wert = 0,001).

#### Hypothyreose

Insgesamt (n = 1.239)	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
2,5 % (n = 31)	1,5 % (n = 12)	4,5 % (n = 19)	0,001

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

*Tabelle 11: Verteilung und Auftreten einer Hypothyreose im Gesamtkollektiv und in den vier Untergruppen in beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.*

## 4.4.17 Übersicht der Ergebnisse

Kategorie	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
Maternales Ø Alter (in Jahren)	30,1 ± 5,6	32,5 ± 5,1	< 0,001
< 35 Jahre	77,1 % (n = 627)	62,4 % (n = 266)	< 0,001
≥ 35 Jahre	22,9 % (n = 186)	37,6 % (n = 160)	< 0,001
Maternale Ø Größe (in cm)	166,6 ± 6,5	167,4 ± 6,4	0,038
BMI vor Konzeption:			
BMI < 18,5	5,5 % (n = 44)	4,3 % (n = 18)	N.S.
BMI 18,5 bis ≤ 25	66,4 % (n = 531)	67,2 % (n = 283)	N.S.
BMI > 25 bis ≤ 30	18,6 % (n = 149)	17,1 % (n = 72)	N.S.
BMI > 30	9,5 % (n = 76)	11,4 % (n = 48)	N.S.
Gewichtsdifferenz			
Beginn/Ende Schwangerschaft (kg)	15,4 ± 5,9	15,1 ± 6,8	N.S.
Sterilitätsbehandlungsmethoden:			
IUI	-	6,3 % (n = 27)	-
Hormonelle Stimulation	-	18,6 % (n = 80)	-
IVF	-	33,2 % (n = 142)	-
ICSI	-	41,8 % (n = 178)	-
Chorionizität:			
DC-DA	75,8 % (n = 616)	96,7 % (n = 412)	< 0,001
MC-DA	23,6 % (n = 192)	3,3 % (n = 14)	< 0,001
MC-MA	0,6 % (n = 5)	0 % (n = 0)	*

Kategorie	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
Präpartale Blutung	3,4 % (n = 28)	7,7 % (n = 33)	0,001
Gestationsdiabetes	3,2 % (n = 26)	4,5 % (n = 19)	N.S.
SIH	1,8 % (n = 15)	2,3 % (n = 10)	N.S.
Präeklampsie	3,0 % (n = 24)	3,3 % (n = 14)	N.S.
HELLP-Syndrom	0,9 % (n = 7)	1,4 % (n = 6)	*
Vorzeitige Zervixreifung ≤ 15 mm	10,0 % (n = 81)	17,6 % (n = 75)	< 0,001
Fruchtblasenprolaps	0,6 % (n = 5)	2,3 % (n = 10)	0,008
Vorzeitiger Blasensprung	20,3 % (n = 165)	26,1 % (n = 111)	0,021
DC: Ø SSW bei Geburt	35,1 ± 3,0	34,2 ± 3,6	0,001
MC: Ø SSW bei Geburt	34,2 ± 3,4	34,3 ± 4,1	*
DC: Frühgeburtlichkeit			
< 37 vollendete SSW	59,6 % (n = 367)	67,6 % (n = 279)	0,008
< 32 vollendete SSW	11,7 % (n = 72)	19,2 % (n = 79)	0,001
MC: Frühgeburtlichkeit			
< 37 vollendete SSW	70,1 % (n = 138)	64,3 % (n = 9)	*
< 32 vollendete SSW	18,3 % (n = 36)	14,3 % (n = 2)	*
Vaginale Entbindung	36,0 % (n = 293)	27,7 % (n = 118)	0,003
Sektiorate gesamt:	62,6 % (n = 509)	71,1 % (n = 303)	0,003
Primäre Sektio	26,9 % (n = 219)	28,2 % (n = 120)	N.S.
Sekundäre Sektio	32,1 % (n = 260)	38,0 % (n = 162)	0,033
Eilige Sektio	1,8 % (n = 15)	3,3 % (n = 14)	N.S.

Kategorie	„spontan“ (n = 813)	„Sterilitätsbehandlung“ (n = 426)	p-Wert
Notsektio	1,8 % (n = 15)	1,6 % (n = 7)	N.S.
1.Kind spontan/ 2.Kind sekundäre Sektio	1,4 % (n = 11)	1,2 % (n = 5)	N.S.
Postpartale Blutung	6,0 % (n = 49)	9,9 % (n = 42)	0,014
Dammrissrate gesamt (bei 427 vaginalen Entbindungen)	19,1 % (n = 58)	24,4 % (n = 30)	N.S.
Anämie im Wochenbett	37,0 % (n = 301)	43,4 % (n = 185)	0,028
Maternale Sterbefälle	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	-
Hypothyreose	1,5 % (n = 12)	4,5 % (n = 19)	0,001

Signifikanzniveau: p-Wert < 0,05

N.S.: nicht signifikant p-Wert > 0,05

\* : wegen zu niedrigen Fallzahlen keine Signifikanzberechnung möglich

Tabelle 12: Übersichtsdarstellung der untersuchten Kategorien in den Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“.

## 5. Diskussion

In dem hier untersuchten Kollektiv handelt es sich um Zwillingsschwangerschaften, die alle in der Klinik für Geburtsmedizin am Standort Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum stattfanden. Bei dieser Klinik handelt es sich um ein Perinatalzentrum Level 1, welches auf Risikoschwangerschaften spezialisiert ist und eine maximale neonatologische Versorgung bietet. Durch diese Spezialisierung ist diese Abteilung schwerpunktmäßig auf Mehrlingsschwangerschaften und Risikoschwangerschaften konzentriert. Durch diesen Bias sind die Daten nicht auf jede geburtshilfliche Abteilung übertragbar.

Eine valide und repräsentative Datenanalyse ist aber durch die hohe Fallzahl von  $\geq 1000$  gegeben.

Wie unter 2.1 beschrieben, wird in aktuellen Studien das erhöhte Auftreten von perinatalen Komplikationen bei Zwillingsschwangerschaften nach Sterilitätsbehandlung kontrovers diskutiert. In den folgenden Abschnitten werden die unter Punkt 4 herausgearbeiteten Ergebnisse mit denen aus den aktuellen Studien verglichen und diskutiert. Hierfür wurde eine selektive Literaturrecherche der Datenbank „Pubmed“ der National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt.

### 5.1 Maternales Alter

In unserer Arbeit lag das maternale Durchschnittsalter bei den Zwillingmüttern mit Sterilitätsbehandlung signifikant höher als bei den Müttern mit spontan entstandenen Zwillingen. Die dänische Kohortenanalyse aus dem Jahre 2004 mit einer Fallzahl  $\geq 10.000$  Zwillingen bestätigt das signifikant höhere maternale Durchschnittsalter bei den sterilitätsbehandelten Zwillingmüttern (44). Auch in der Mehrzahl der Publikationen konnte ein signifikant höherer Altersdurchschnitt bei den sterilitätsbehandelten Müttern ermittelt werden (2, 4, 6, 7, 12, 19, 26, 33). Dagegen konnte in den Arbeiten von Nassar et al. und Fitzsimmons et al. mit jeweils einem Gesamtkollektiv  $< 200$  Zwillingsschwangerschaften kein signifikanter Altersunterschied zwischen ART und non-ART Zwillingmüttern festgestellt werden (15, 42).

Boulet et al. und Bernasko et al. beschreiben in ihren Arbeiten einen signifikant höheren Anteil an  $\geq 35$ -jährigen Zwillingmüttern und bestätigen hiermit das Ergebnis unseres Patientinnenkollektivs (7, 6).

Des Weiteren konnte im Untersuchungszeitraum von 1998 – 2008 eine Zunahme des maternalen Durchschnittsalters bei Geburt in unserem Gesamtkollektiv und in den beiden Gruppen „Sterilitätsbehandlung“ und „spontan“ beobachtet werden. Der Jahresbericht 2008 des deutschen IVF-Registers (23) kommt im gleichen Zeitraum im Bezug auf das Durchschnittsalter der sterilitätsbehandelten Zwillingmütter ebenfalls zu einem Anstieg um zwei Jahre von 32,7 auf 34,7 Jahre. Arbeiten mit einer ähnlichen Datenerhebung zur Gruppe „spontan“ konnten nicht gefunden werden. Ein Erklärungsansatz unsererseits zum Anstieg des maternalen Durchschnittsalters in der Gruppe der spontan entstandenen Zwillinge ist eine allgemeine Zunahme an Spätgebärenden und die entsprechend altersbedingte Polyovulation mit dem Risiko der Zwillingsschwangerschaft (5, 8).

## **5.2 Sterilitätsbehandlung**

Reynolds et al. und Wright et al. haben in ihren Arbeiten gezeigt, dass die Rate der Zwillingsgeburten infolge reproduktiver Maßnahmen stetig angestiegen ist (46, 53). Eine Zunahme an Zwillingsschwangerschaften infolge einer Sterilitätsbehandlung konnte auch (Abbildung 11) in dem von uns untersuchten Zeitraum von 1998 bis 2008 beobachtet werden. Lag der Anteil der sterilitätsbehandelten Zwillingmütter 1998 noch bei 23 %, war es 2008 bereits ein Anteil von 39 %.

Im DIR Jahrbuch 2008 war die ICSI die am häufigsten verwendete Sterilitätsbehandlungsmethode. Im Jahr 2007 kam es laut DIR-Jahrbuch 2008 bei 446 Müttern nach IVF und bei 1.142 Müttern nach ICSI zur Geburt von Zwillingen (23). So überrascht es nicht, dass auch in unserer Arbeit in der Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter die ICSI die meist praktizierte reproduktive Maßnahme war. Leider lassen sich die in unserer Arbeit noch zusätzlich analysierten reproduktiven Methoden der hormonellen Stimulation und IUI nicht mit anderen Daten aus ähnlichen Arbeiten vergleichen, da diese beiden Methoden in den hier diskutierten Arbeiten nicht untersucht wurden. Auch wurden in unserer Arbeit keine Informationen über die Anzahl an vorangegangenen Sterilitätsbehandlungen erfasst. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine hohe Dunkelziffer an hormonell stimulierten Zwillingsschwangerschaften anzunehmen ist, welche zumeist von niedergelassenen Gynäkologen praktiziert, bei den Patientinnen nicht als invasiv empfunden und damit

entsprechend nicht zentral dokumentiert werden. Jene Methoden werden deshalb oft nicht als Sterilitätsbehandlung von den Patientinnen in der Anamnese angegeben.

### **5.3 Quantitative Merkmale: Größe, BMI und Gewichts Differenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft**

An quantitativen Merkmalen wurden in unserer Arbeit die maternale Größe, der maternale BMI vor Konzeption und die Gewichts Differenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft untersucht. Beim Merkmal maternaler Größe konnten wir in unserem Patientinnenkollektiv einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ ermitteln. Beim BMI und der Gewichts Differenz hingegen haben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Konzeptionsmodus feststellen lassen. Källén et al. und Luke et al. untersuchten in ihren Arbeiten Zwillingmütter hinsichtlich ihres Konzeptionsmodus und konnten weder bei der Größe noch dem BMI einen signifikanten Unterschied errechnen (24, 33). Bezüglich der maternalen Gewichts Differenz zwischen Beginn und Ende der Schwangerschaft fanden sich keine vergleichbaren Daten. In den Studien wird zumeist nur der maternale BMI und die maternale Gewichtszunahme bezüglich dem Geburtsgewicht bei Zwillingen untersucht (27, 34).

### **5.4 Chorionizität**

Wegen der klinischen Relevanz wurden in unserer Arbeit die Zwillingmütter nur nach ihrer Chorionizität und nicht nach ihrer Zygotie hin differenziert (9). So konnte gezeigt werden, dass in unserem Patientinnenkollektiv die Verteilung der Eihautverhältnisse von spontan entstandenen Zwillingen ähnlich beziffert wird wie in der Fachliteratur. So gibt Strauss die Verteilung für dizygote Zwillinge mit 70 % und für monozygote mit 30 % an. Die monozygoten Zwillinge teilen sich nochmals auf in 70 % MC-DA, 29 % DC-DA und 1 % MC-MA (50). Die Häufigkeit für MC-Zwillinge nach reproduktiven Maßnahmen wird unterschiedlich angegeben. So liegt der Anteil an MC-Zwillingen nach reproduktiven Maßnahmen bei Chow et al. bei 5-7 % (10), wohingegen Luke et al. einen Anteil von 3 % MC-Zwillinge nach reproduktiven Maßnahmen in ihrem Kollektiv ermittelte (33). Zusätzlich beschreibt sie den Anteil an spontan entstandenen MC-Zwillingen mit 26 % (33). Die Ergebnisse von Luke et al. stimmen mit denen in unserer Analyse gewonnen

Daten an MC Zwillingen mit 3,3 % bei den sterilitätsbehandelten Müttern und mit 23,9 % bei den Müttern mit spontan entstandenen Zwillingen überein.

## **5.5 Präpartale und postpartale Blutung**

Das signifikant vermehrte Auftreten einer präpartalen Blutung in der Gruppe der sterilitätsbehandelten Mütter wird unter 4.4.2 gezeigt. Daniel et al. konnte in dem von ihm untersuchten Kollektiv bei den Zwillingmüttern nach ART ein signifikant höheres Vorkommen von präpartalen Blutungen ermitteln (12). Allerdings wird auch dies kontrovers diskutiert, denn in den Arbeiten von Adler-Levy et al. und Baxi et al. konnte kein Unterschied ausgemacht werden (2, 4).

Im Gegensatz zu unserer Arbeit (siehe 4.4.13) konnten Baxi et al., die ihr Kollektiv nach postpartalen Blutungen untersuchten, kein signifikant höheres Auftreten bei Zwillingmüttern nach ART ermitteln (4). In anderen bereits diskutierten Arbeiten wird auf die Kategorie postpartale Blutung nicht eingegangen.

## **5.6 Gestationsdiabetes**

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Entstehen eines Gestationsdiabetes > 20 vollendeter SSW konnte zwischen den beiden Gruppen „spontan“ und „Sterilitätsbehandlung“ nicht ermittelt werden. Damit stimmt unser Ergebnis mit den Ergebnissen der meisten Arbeiten, die sich mit dem Konzeptionsmodus und dem auftreten eines Gestationsdiabetes bei Zwillingmüttern beschäftigen, überein (4, 12, 15, 42). Jedoch kommen Adler-Levy et al. in ihrer 2007 veröffentlichten Arbeit, die ein sehr großes Zwillingkollektiv (558 IVF, 478 Ovulationsinduktionen versus 3694 spontane Zwillinggeburten) im Hinblick auf Gestationsdiabetes untersucht haben, zu dem Ergebnis, dass die Mütter von Zwillingen nach IVF und Ovulationsinduktion ein signifikant höheres Risiko haben an Gestationsdiabetes zu erkranken, als Mütter mit spontan entstanden Zwillingen (2). Es ist allerdings die einzige Arbeit, die ein höheres Vorkommen eines Gestationsdiabetes bei sterilitätsbehandelten Zwillingmüttern beschreibt.

## **5.7 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen**

### **5.7.1 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie**

Fitzsimmons et al. und Bernasko et al. konnten in ihren Arbeiten, in welchen sie Mehrlingsschwangerschaften im Hinblick auf den Konzeptionmodus untersuchten, keinen signifikanten Unterschied im Auftreten einer SIH zwischen Zustand nach ART und spontan entstandenen Zwillingen ausmachen (6, 15). Auch fanden Baxi et al. und Nassar et al., die aber SIH und Präeklampsie als SIH mit oder ohne Proteinurie zusammenlegten, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (4, 42). Diese drei Arbeiten stimmen mit unserem Ergebnis in 4.4.4 überein. Wir konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vorkommen einer SIH während der Schwangerschaft zwischen der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ und der Gruppe „spontan“ feststellen. Jedoch wird in den Arbeiten von Adler-Levy et al., Daniel et al. und Lambalk et al. ein signifikant höheres Auftreten einer SIH beschrieben (2, 12, 26).

### **5.7.2 Präeklampsie**

Luke et al. stellten in ihren Untersuchungen keinen Unterschied im Auftreten einer Präeklampsie zwischen Zwillingmüttern nach Sterilitätsbehandlung und Müttern mit spontan entstandenen Zwillingen fest (33). Diesen nicht signifikanten Unterschied konnten wir in unserer Arbeit unter 4.4.5 ebenfalls ermitteln. Allerdings beschreiben Lynch et al. in ihrer Arbeit, die sich nur mit der Entstehung einer Präeklampsie bei Mehrlingsschwangerschaften beschäftigte, dass Mehrlingsschwangere nach reproduktiven Maßnahmen ein 2,7-fach höheres Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie haben als Mehrlingsmütter nach spontaner Konzeption (36).

### **5.7.3 HELLP-Syndrom**

Da das Vorkommen eines HELLP-Syndroms sehr selten ist, was auch wir mit unserer Arbeit mit nur insgesamt 13/1.239 Fällen bestätigen können, gibt es keine vergleichbaren Daten in denen das Auftreten eines HELLP-Syndroms bei Zwillingmüttern beschrieben wurde.

So bleibt bei allen hypertensiven Erkrankungen, die in der Schwangerschaft bei Zwillingmüttern auftreten können, weiterhin Diskussionsbedarf.

## **5.8 Vorzeitige Zervixreifung und Fruchtblasenprolaps**

In unserer retrospektiven Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer vorzeitigen Zervixreifung in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ signifikant häufiger war als in der Gruppe „spontan“ (siehe Abschnitt 4.4.7). Dies wurde bisher in keiner Arbeit untersucht. Auch wurde bisher in keiner Arbeit das Auftreten eines Fruchtblasenprolapses bei Zwillingmüttern im Hinblick auf den Konzeptionsmodus differenziert. Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass Zwillingmütter mit Sterilitätsbehandlung signifikant häufiger von einem Fruchtblasenprolaps betroffen waren als die Mütter mit spontan entstandenen Zwillingen (siehe Abschnitt 4.4.8). Es wäre interessant, ob andere Arbeitsgruppen dieses bestätigen könnten.

## **5.9 Vorzeitiger Blasensprung**

Das signifikant vermehrte Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“, welches unter 4.4.9 beschrieben wird, konnte ebenfalls in der Arbeit von Adler-Levy et al. beobachtet werden (2). In drei anderen Arbeiten konnte kein Unterschied in den Kollektiven festgestellt werden (15, 33, 42). Jedoch war die Anzahl der untersuchten Zwillingsschwangerschaften in diesen drei Arbeiten deutlich kleiner als die in unserer und in der von Adler-Levy (2).

## **5.10 Frühgeburtlichkeit**

In unserer Arbeit wurde hinsichtlich der Kategorie Frühgeburtlichkeit, wie unter 4.4.10 beschrieben zwischen DC- und MC-Zwillingsschwangerschaften unterschieden. So konnten wir feststellen, dass die mittlere SSW bei den MC-Zwillingmüttern signifikant niedriger ist als bei den Müttern mit DC-Zwillingen und somit übereinstimmend mit der Fachliteratur (20). In den meisten hier analysierten Arbeiten wird jedoch keine Unterscheidung bezüglich der Chorionizität gemacht. Deswegen wird in dem hier diskutierten Abschnitt 5.10 nur auf die Unterschiede bezüglich der Frühgeburtlichkeit bei den DC-Zwillingsschwangerschaften im Hinblick auf den Konzeptionsmodus eingegangen.

Die mittlere SSW bei Geburt von Zwillingen liegt laut Fachliteratur bei 35 vollendeten SSW (1). Diese durchschnittliche SSW bei Geburt konnten wir in unserer Arbeit ebenfalls bei den DC- und MC-Zwillingsschwangerschaften feststellen. Zusätzlich

konnten wir aber in unserer Arbeit bei den DC-Zwillingsmüttern, die durch eine Sterilitätsbehandlung schwanger geworden waren, eine signifikant niedrigere mittlere SSW im Vergleich zu den spontan entstandenen Zwillingen ermitteln. Dieser signifikante Unterschied wird in der Literatur sehr widersprüchlich diskutiert. Fünf aktuelle Veröffentlichungen mit zum Teil deutlich größeren Patientinnenkollektiven kommen ebenfalls zu einer signifikant niedrigeren mittleren SSW bei Geburt bei den sterilitätsbehandelten Müttern (2, 19, 26, 42, 44). Allerdings wurde in drei älteren Arbeiten von einem nicht signifikanten Unterschied berichtet (6, 12, 15).

#### **5.10.1 DC: Frühgeburtlichkeit < 37 vollendete SSW**

Im Jahresbericht von 2008 des deutschen IVF-Registers wird der Anteil der Zwillingsgeburten, die nach IVF oder ICSI vor der vollendeten 37. SSW entbunden wurden, mit 84,8 % angegeben (23). In unserem untersuchten DC-Kollektiv haben 67,7 % der sterilitätsbehandelten Zwillingsmüttern nach der 37. vollendeten SSW geboren, womit unsere Angaben deutlich unter denen des Jahresberichtes des DIR liegen. Trotz dieses niedrigeren Anteils der Frühgeburtlichkeit < 37 vollendete SSW konnten wir aber einen signifikanten Unterschied zur Rate der spontan entstandenen Zwillingen mit weniger als 37 vollendeten SSW feststellen. Dieses Ergebnis wird auch in vier Publikationen, wovon zwei Kohortenstudien sind, beschrieben (4, 7, 42, 44). Hingegen konnte in zwei Arbeiten mit kleineren Kollektivzahlen kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden (6, 12).

#### **5.10.2 DC: Frühgeburtlichkeit < 32 vollendete SSW**

Betrachtet man die Zwillingsgeburten unter der 32. vollendeten SSW, so konnte in unserem DC-Kollektiv ein signifikant höheres Auftreten in der Gruppe nach „Sterilitätsbehandlung“ festgestellt werden. Dieses signifikant vermehrte Auftreten von Frühgeburten vor vollendeter 32. SSW wird, wie die Frühgeburtlichkeit vor der 37. vollendeten SSW, kontrovers diskutiert. So beschreiben Källen et al. in seiner Arbeit von 2010 ebenfalls eine signifikant höhere Rate an Zwillingsgeburten unter der 32. vollendeten SSW bei den Zwillingsmüttern nach Sterilitätsbehandlung (24). In vier anderen Arbeiten wird von einem nicht signifikant erhöhten Auftreten von Zwillingsgeburten unter der 32. vollendeten SSW nach reproduktiver Maßnahme berichtet (6, 7, 42, 44). In einer weiteren Arbeit wurde ein erhöhtes relatives Risiko für

eine Frühgeburt unter der 32. vollendeten SSW bei Zwillingsmüttern nach Sterilitätsbehandlung ermittelt (19).

### **5.11 Entbindungsmodus**

In unserer Arbeit konnte übereinstimmend mit den meisten Publikationen, die sich mit der Kategorie Sektiorate beschäftigten, eine signifikant höhere Rate an Sektionen bei Zwillingsmüttern mit Sterilitätsbehandlung ausgemacht werden (2, 4, 7, 12). Daraus ergibt sich folglich eine signifikant niedrigere vaginale Entbindungsrate bei den Müttern nach reproduktionsmedizinischer Maßnahme. Bezüglich der Häufigkeit einer primären Sektio konnten Lamblak et al. und Nassar et al. in ihren Arbeiten keinen signifikanten Unterschied ausmachen und bestätigen damit die Auswertung im Hinblick auf unser Kollektiv (26, 42). Allerdings wurde in unserem Kollektiv ein signifikant höheres Vorkommen an sekundären Sektionen in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ ermittelt, was Lamblak in seiner Arbeit nicht feststellen konnte. Betrachtet man die Kategorie Notsektio und eilige Sektio kamen Hansen et al. übereinstimmend mit unserer Arbeit zu keinem Unterschied in beiden Gruppen (19). Zur Kategorie „1. Kind spontan/2. Kind sekundäre Sektio“, für die wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermitteln haben, konnten wir keine vergleichbaren Daten finden.

### **5.12 Geburtsverletzung Dammriss**

Die unter 4.4.12 aufgeführte Verteilung der Dammrissraten zeigte keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen. Diesbezüglich gibt es wiederum keine vergleichbaren Arbeiten, die sich mit dem Auftreten von Dammrissen bei Zwillingsmüttern in Abhängigkeit vom Konzeptionsmodus beschäftigt haben.

### **5.13 Anämie im Wochenbett**

In unserer Arbeit wurden unter 4.4.14 die Zwillingsmütter nach ihrem postpartalen Hb-Wert untersucht. Im Bezug auf diese Kategorie konnten wir ein signifikant höheres Vorkommen einer postpartalen Anämie in der Gruppe „Sterilitätsbehandlung“ im Vergleich zur Gruppe „spontan“ ermitteln. Diese signifikant höhere Anämierate korreliert mit der signifikant höheren Rate an postpartalen Blutungen bei den Müttern nach Sterilitätsbehandlung (siehe 4.4.13). Im Hinblick auf den Hb-Wert während der Schwangerschaft kann keine Aussage getroffen werden, da dieser in den meisten

Fällen bei den niedergelassenen Gynäkologen gemessen und dokumentiert wurde. Bezüglich der Anämierate im Wochenbett haben sich keine vergleichbaren Daten in anderen Arbeiten finden lassen.

### **5.14 Maternale Sterbefälle**

Lambak et al. stellten in ihrem untersuchten Kollektiv keine maternalen Sterbefälle fest. Auch in unserem untersuchten Gesamtkollektiv kam es zu keinem maternalen Sterbefall (26). So kann man annehmen, dass es keine Zusammenhänge zwischen maternalen Sterbefällen bei Zwillingsschwangerschaften in Anbetracht des Konzeptionsmodus gibt.

### **5.15 Hypothyreose**

Das Vorkommen einer Hypothyreose bei Zwillingsmüttern wurde in unserer Arbeit als Nebenfund unter 4.4.16 ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Zwillingsmütter mit Sterilitätsbehandlung signifikant häufiger an einer Hypothyreose behandelt wurden als die Mütter mit spontan entstanden Zwillingen. Dies erklärt auch die Tatsache, dass Stoffwechselstörungen der Schilddrüse zu den sekundären endokrinen Störungen gehören, welche zur Sterilität führen können.

## 6. Zusammenfassung

In unserer retrospektiven Auswertung von 1.239 Zwillingsgeburten nach maternalen Charakteristika an einem perinatalen Zentrum Level 1 in der Charité Universitätsmedizin Berlin, am Campus Virchow-Klinikum konnte gezeigt werden, dass in dem Untersuchungszeitraum die Anzahl der Zwillingsgeburten, sowohl die der spontan entstandenen als auch die nach Sterilitätsbehandlung zugenommen haben. Jedoch wurde eine deutlich vermehrte Zunahme bei den sterilitätsbehandelten Müttern festgestellt. Auch konnte gezeigt werden, dass das maternale Durchschnittsalter bei den sterilitätsbehandelten Müttern signifikant höher und die mittlere SSW bei Geburt signifikant niedriger lag. Zusätzlich konnte eine stetige Zunahme des maternalen Durchschnittsalters im beobachteten Zeitraum analysiert werden, mit einem stärkeren Anstieg des maternalen Alters von 3,2 Jahren bei den Zwillingsschwangeren mit Sterilitätsbehandlung. Im Vergleich nahm das maternale Durchschnittsalter der Zwillingsmütter mit spontan entstandenen Zwillingen nur um 1,7 Jahre zu. Ebenfalls konnte ermittelt werden, dass der Anteil an Zwillingsschwangeren nach Sterilitätsbehandlung, die entbunden wurden, mit 35 % über ein Drittel aller Zwillingsschwangerschaften in dem hier untersuchten Kollektiv ausmachte und diese Tendenz steigend ist. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes kam es zu keinem maternalen Sterbefall im Gesamtkollektiv.

In unserer Arbeit konnten zwischen den beiden Gruppen „Sterilitätsbehandlung“ und „spontan“ in folgenden Kategorien keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: BMI vor Konzeption, Gewichtsdifferenz Beginn/Ende der Schwangerschaft, Gestationsdiabetes, SIH, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, primäre Sektio, eilige Sektio, Notsektio, 1. Kind spontan/ 2. Kind sekundäre Sektio und Dammriss.

Allerdings konnte gezeigt werden, dass es bei den sterilitätsbehandelten Zwillingsmüttern in folgenden Kategorien zu einem signifikant höheren Vorkommen gekommen ist: Anteil  $\geq$  35-Jährigen, maternale Größe, Chorionverhältnisse DC-DA, präpartale Blutungen, vorzeitige Zervixreifung, Fruchtblasenprolaps, vorzeitiger Blasensprung, DC: Frühgeburtlichkeit  $<$  37 vollendete SSW, DC: Frühgeburtlichkeit  $<$  32 vollendete SSW, Sektiorate insgesamt, sekundäre Sektio, postpartale Blutungen, Anämie im Wochenbett und Hypothyreose.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Arbeit feststellen, dass es bei Müttern, die durch eine Sterilitätsbehandlung mit Zwillingen schwanger wurden, zu signifikant höheren prä- und perinatalen maternalen Komplikationen gekommen ist als bei Müttern mit spontan entstandenen Zwillingen.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 ACOG Practice Bulletin #56. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:869.
- 2 Adler-Levy Y, Lunefeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:173-178.
- 3 Al-Hendy A, Moshynska O, Saxena A, Feyles V. Association between mutations of the follicle-stimulating-hormone receptor and repeated twinning. *Lancet* 2000;365:914.
- 4 Baxi A, Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques. *J Hum Reprod Sci* 2008;1:25-28.
- 5 Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PG, Lamblak CB. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006;21:1531-1532.
- 6 Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:368-372.
- 7 Boulet SL, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod* 2008;23:1941-1948.
- 8 Bulmer MG. *The biology of twinning in man*. Clarendon Oxford 1970.
- 9 Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, et al. Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:757-760.
- 10 Chow JS, Benson CB, Racowsky C, Doubilet PM, Ginsburg E. Frequency of a monozygotic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001;20:757-760.
- 11 Cohen J, Trounson A, Dawson K et al. The early days of IVF outside the UK. *Hum Reprod Update* 2005;11:439-459.
- 12 Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000;74:683-689.

- 13 Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994;62:639-641.
- 14 Felberbaum RE, Bühler K, van der Ven H et al. Statistische Betrachtungen aus den letzten 10 Jahren. In: Felberbaum RE, Bühler K, van der Ven H. *Das Deutsche IVF-Register 1996–2006*. Heidelberg Berlin New York Tokio: Springer 2007;201–236.
- 15 Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1162–1167.
- 16 Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. *Endocrine* 2006;30:27-33.
- 17 Griesinger G, Diedrich K. Prävention von Mehrlingsgeburten nach IVF in Deutschland. *Gynäkologe* 2008;41:200-203.
- 18 Hadžiomerović D, Kreienberg R, Weiss JM. Ovarfunktionsstörungen. *Gynäkologe* 2007;40:559-568.
- 19 Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod* 2009;4:2321-2331.
- 20 Henrich W, Dudenhausen JW. Betreuungsbedarf für Mehrlingsschwangere. *Gynäkologe* 2008;41:772-780.
- 21 Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB et al. Dizygotic twinning. *Hum Reprod update* 2008;14:37-47.
- 22 Jahrbuch des deutschen IVF Registers 2005. ([www.deutsches-IVF-register.de](http://www.deutsches-IVF-register.de))
- 23 Jahrbuch des Deutschen IVF-Register 2008. ([www.deutsches-IVF-register.de](http://www.deutsches-IVF-register.de))
- 24 Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG* 2010; Epub ahead of print.
- 25 Krüssel JS, Hess AP, Bielfeld P. Häufigkeit und Entwicklungsformen von Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologe* 2008;41:763-771.
- 26 Lambalk CB, van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 2001;75:731-736.

- 27 Lantz ME, Chez RA, Rodriguez A, et al. Maternal weight gain patterns and birth weight outcome in twin gestation. *Obstet Gynecol* 1996;87:551-556.
- 28 Little J. Descriptive epidemiology. In: MacGillivray I, Campbell DM, Thompson B. *Twinning and twins*. New York: John Wiley 1988;37-66.
- 29 Ludwig AK, Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum RE. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. *Die Gynäkologie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer 2006;12:163-193.
- 30 Ludwig M, Diedrich K. In-vitro fertilization: a future with no limits? *Lancet* 2000;356:52.
- 31 Ludwig M. Techniken der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologe* 2002;35:1253-1266.
- 32 Luke B, Brown BM. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007;22:1264-1272.
- 33 Luke B, Brown MB, Nugent C, Gonzalez-Quintero VH, Witter FR, Newman RB. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Fertil Steril* 2004;81:315-319.
- 34 Luke B, Hediger ML, Nugent C, et al. Body mass index-specific weight gains associated with optimal birth weights in twin pregnancies. *J Reprod Med* 2003;48:217-224.
- 35 Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-106.
- 36 Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in Multiple Gestation: The Role of Assisted Reproductive Technologies. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:445-451.
- 37 MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy. *Semin Perinatol* 1986;10:4-8.
- 38 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: Final Data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002;51:1-102.
- 39 Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;56:1-103.
- 40 Meulemans WJ, Lewis CM, Boomsma DI et al. Genetic modeling of dizygotic twinning in pedigrees of spontaneous dizygotic twins. *Am J Med Genet* 1996;61:258-263.
- 41 In: Moore K.L., Vidhya T., Persaud N. *Embryologie*. Kapitel 7.6 Mehrlingschwangerschaften. 5. Auflage. München Jena: Elsevier 2007;160-165.

- 42 Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:513–518.
- 43 Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.
- 44 Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 2004;19:435–441.
- 45 Prapas N. et al. Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:293-297.
- 46 Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics* 2003;111:1159–1162.
- 47 Russell RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwarz RH. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;84:129-135.
- 48 Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001;16:1264-1269.
- 49 In: Schröder W. Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt. Kapitel 2 Plazentation und spezifische Embryologie. 1. Auflage. Stuttgart New York:Thieme 2001;6-13.
- 50 In: Strauss A. Ultraschallpraxis. Kaptiel 20 Mehrlingsschwangerschaft. 2.Auflage. Berlin Heidelberg:Springer 2008;79-82.
- 51 Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993;8:1061-1066.
- 52 Weinberg W. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsschwangerschaften beim Menschen. *Arch Gesamte Physiologie* 1901;88:346–430.
- 53 Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1–22.

## **A Anhang**

### **A.1 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## A.2 Eidesstattliche Erklärung

### Erklärung

„Ich, Philipp, Neissner erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „10 Jahre Zwillingsgeburten in der Charité am Campus Virchow-Klinikum -Eine retrospektive Studie zu maternalen Charakteristika“- selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

.....

Datum

.....

Unterschrift

### **A.3 Danksagung**

Ich möchte mich vor allem bei meiner Frau Claudia für Ihre konstruktiven Ratschläge und Ihre unermüdliche Unterstützung bedanken.

An dieser Stelle möchte ich aber auch großen Dank meinen Eltern Margarete und Reinhard aussprechen, die stets an mich geglaubt und mir dieses Studium ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Henrich für die Bereitstellung des Themas und seine vorbildliche Betreuung.