

**Höhergradige Mehrlingsschwangerschaften: Untersuchung zum
Outcome nach Mehrlingsreduktion unter besonderer
Berücksichtigung der Chorionizität**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Judith Sarah Abel

aus Gladbeck

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.10.2015

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 Risiken von Mehrlingsschwangerschaften	9
1.1.1 Mütterliche und geburtshilfliche Risiken	10
1.1.2 Fetale und neonatologische Risiken	11
1.1.3 Psychologische und soziale Implikationen	12
1.2 Assistierte Reproduktion	13
1.2.1 Verfahren der Assistierte Reproduktion (ART)	15
1.2.2 Embryonenschutzgesetz	16
1.2.3 Deutsches IVF-Register	16
1.3 Chorionizität	17
1.4 Mehrlingsreduktion	18
1.4.1 Technik.....	18
1.4.2 Juristische Bewertung	19
1.4.3 Interdisziplinäre Betreuung und Beratung	20
1.4.4 Psychologische Konsequenzen	21
1.5 Ethische Diskussion	22
1.6 Ausblicke, Perspektiven, Prävention	24
2. Fragestellung	27
3. Material und Methoden.....	28
4. Ergebnisse	32
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	32

4.2	Kollektiv A – Drillingschwangerschaften	37
4.2.1	Invasive Diagnostik	37
4.2.2	Mehrlingsreduktion	40
4.2.2.1	Schwangerschaftsoutcome nach MFPR	41
4.2.3	Expektatives Management	44
4.2.3.1	Schwangerschaftsoutcome bei expektativem Vorgehen	45
4.2.4	Vergleich von Konzeptionsmodus und Schwangerschaftsoutcome bei MFPR- und Expektativer Gruppe.....	46
4.2.5	Chorionizität und Schwangerschaftsoutcome	51
4.2.5.1	Schwangerschaften mit monochorialer Komponente	51
4.2.5.2	Trichorial-triamniale Schwangerschaften	53
4.2.5.3	Vergleich der Schwangerschaften bezüglich ihrer Chorionizität.....	54
4.3	Kollektiv B – Quadruplets und höhergradige Mehrlinge	58
4.3.1	Assistierte Reproduktion	58
4.3.2	Chorionizität	59
4.3.3	Invasive Diagnostik	59
4.3.4	Quadruplets.....	59
4.3.4.1	Mehrlingsreduktion (MFPR)	59
4.3.4.1.1	Schwangerschaftsoutcome nach MFPR	60
4.3.4.2	Expektatives Management bei Quadruplets.....	61
4.3.5	Quintuplets und höhergradig	62
4.3.5.1	Schwangerschaftsoutcome	62
4.3.6	Vergleich des Schwangerschaftsoutcome nach Reduktion auf zwei bzw. drei Feten von Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten mit dem Outcome nach Drillingsreduktion	63
5.	Diskussion.....	66
5.1	Vergleich mit Geipel et al. (2004, 2005)	66
5.2	Vergleich mit der internationalen Literatur.....	68
5.2.1	Mehrlingsreduktionen	68

5.2.2	Expektatives Management von Triplets.....	70
5.2.3	Komplikationen nach Mehrlingsreduktion.....	71
5.2.4	Invasive Diagnostik	72
5.2.5	Konzeption	74
5.2.6	Chorionizität	77
5.2.7	Mehrlingsreduktion bei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente .	79
5.2.8	Wachstumsrestriktionen in Mehrlingsschwangerschaften	83
5.2.9	Perinatale Mortalität von Mehrlingen	84
5.2.10	Quadruplets und höhergradige Mehrlinge	85
6.	Abschließende Betrachtung	87
7.	Zusammenfassung.....	90
8.	Literaturverzeichnis	91
9.	Danksagung	105

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
et al.	et alii: und andere
β-hCG	Humanes Choriongonadotropin
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
G	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Grundgesetz
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauterinen Fruchttod
IVF	In-Vitro-Fertilisation
K.A.	Keine Angabe
MFPR	Multifetal-Pregnancy Reduction: Mehrlingsreduktion
MHz	Megahertz
OI	Ovulation Induction: Hormonelle Stimulation
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein
PID	Präimplantationsdiagnostik
SA	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswochen
stGB	Strafgesetzbuch
TRAP-Sequenz	Twin Reversed Arterial Perfusion
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt

1. Einleitung

Seit ihrer Aufstellung Ende des 19. Jahrhunderts galt die Hellin-Regel als Maßstab für die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit mehr als einem Kind schwanger sein könnte. Heute hat diese Regel zunehmend an Bedeutung verloren. Die moderne Reproduktionsmedizin hat nicht nur vielen Paaren ihren Kinderwunsch erfüllt, sondern ist auch hauptverantwortlich für den starken Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften in den letzten Jahrzehnten.

Im Mittelalter nahmen die Gelehrten an, der weibliche Uterus habe sieben Kammern. Daher könne eine Frau höchstens sieben Kinder gleichzeitig erwarten (Kruse, 1998). Heute wissen wir, dass es in der Vergangenheit auch Fälle von Neunlingsgeburten gegeben hat. Auch von Zehnlingsgeburten wurde berichtet, diese Fälle sind jedoch medizinisch nicht zweifelsfrei dokumentiert worden.

Besonders Mitte bis Ende der 1990er Jahre stiegen die Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere durch den Einsatz der assistierten Reproduktion, weltweit rasant an. Wurden 1950 vom Statistischen Bundesamt 104 Drillingsgeburten dokumentiert, waren es 1999 bereits 486 (Statistisches Bundesamt, 2013). Um die Risiken von Mehrlingsschwangerschaften zu begrenzen, wurde Ende 1990 im Rahmen des Embryonenschutzgesetzes die Anzahl der maximal zu transferierenden Embryonen pro Zyklus auf drei beschränkt. Weitere Maßnahmen, wie die bessere Überwachung von hormonellen Stimulationstherapien, schlugen sich in der Statistik nieder: 2011 ging die Anzahl der Drillingsgeburten auf 230 zurück (Statistisches Bundesamt, 2013).

1.1 Risiken von Mehrlingsschwangerschaften

Mehrlingsschwangerschaften gelten generell als Risikoschwangerschaften, die mit einer deutlich erhöhten maternalen sowie fetalen Mortalität und Morbidität einhergehen.

1.1.1 Mütterliche und geburtshilfliche Risiken

Bei Schwangeren mit höhergradigen Mehrlingen ist mit einer erhöhten Inzidenz an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wie schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom zu rechnen (Bosselmann, 2013). Luke et al. (2008) beobachteten bei Drillings- und Vierlingsmüttern auch signifikant höhere Raten an Gestationsdiabetes, vorzeitiger Wehentätigkeit, Blutungskomplikationen und Sectio caesarea-Entbindung im Vergleich zu Zwillingen. Zudem kommt es deutlich häufiger zu einem vorzeitigem Blasensprung sowie zur Frühgeburt vor der 29. Schwangerschaftswoche. Auch geburtshilfliche Komplikationen wie vorzeitige Plazentaablösung oder atone Nachblutungen werden bei Mehrlingsschwangerschaften gehäuft beschrieben (Bosselmann, 2013). Tabelle 1 fasst maternale und fetale Risiken bei Drillingen und Vierlingen zusammen (Strauss et al. 2006).

Tab.1: Risiken höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften (nach Strauss, 2006).

Risiko	Drillinge	Vierlinge
Hyperemesis gravidarum	46%	40%
SIH, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom	17-44%	32-67%
Gestationsdiabetes	39%	10-33%
Vorzeitige Wehen (Zervixinsuffizienz)	46-97% (8-15%)	> 90%
Vorzeitiger Blasensprung	13-42%	42%
Harnwegsinfektionen	15-33%	14%
Intrauterine Wachstumsretardierung	8%	K. A.
Anämie (Hämoglobin <10 g/l)	10-58%	25%
Postpartale Blutung (Transfusion)	12-35% (21%)	21 (13%)

SIH, Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie; K.A., keine Angabe.

1.1.2 Fetale und neonatologische Risiken

Die Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften durch Pränatalmedizin und Neonatologie hat sich in den letzten vierzig Jahren ständig verbessert. Tandberg et al. (2010) verzeichneten einen Rückgang der Drillingsmortalität von 15% zwischen 1967-87 auf 7% zwischen 1988-2006. Auf der einen Seite hat dies zu einem merklich verbesserten Outcome von Müttern und Kindern geführt, andererseits überlebten zunehmend mehr deutlich zu früh geborene Kinder (Würfel, 2008). Durch die neonatologische Intensivversorgung wurde zwar die Gesamtüberlebensrate der Frühgeborenen maximiert, jedoch ist die Inzidenz mit therapiebedingten Schäden wie z.B. Frühgeborenen-Retinopathie und Hirnblutungen gestiegen. Derzeit liegt die Grenze der Lebensfähigkeit bei Frühgeborenen bei etwa 22-23 vollendeten Schwangerschaftswochen. Bei diesen Kindern werden jedoch Mortalitätsraten von über 80 Prozent erreicht. Ab einem Schwangerschaftsalter von 24 vollendeten SSW liegt die Mortalität noch bei etwa 30 Prozent. Die Morbidität ist jedoch immer noch beträchtlich (Büttger, 2013).

Bei Mehrlingen sind im dritten Trimester die Wachstumsraten im Gegensatz zu Einlingen reduziert (Tandberg et al., 2010). Offenbar kann die uteroplazentare Einheit Mehrlinge ab einem gewissen Schwangerschaftsalter nicht mehr ausreichend versorgen. Daher kommt es zu einer Abflachung der Wachstumskurven von Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen (Schleußner, 2010). Prinzipiell hat jeder Fet einer Mehrlingsgravidität das Wachstumspotential eines Feten einer Einlingsschwangerschaft, dieses wird jedoch durch die Kapazitätsgrenzen der uteroplazentaren Einheit limitiert (Schlembach, 2007). Die gehäuft vorkommenden intrauterinen Wachstumsrestriktionen sind somit durch die begrenzten Versorgungsmöglichkeiten verursacht. Luke et al. (2006) fanden bei 20-25% der Zwillinge und bei 50-60% der Drillinge und Vierlinge Wachstumsretardierungen. In Studien zeigten Triplets mit Diskordanzraten oberhalb von 15 Prozent signifikant niedrigere kognitive Fähigkeiten als ihre schwereren Co-Triplets im Alter von 12 und 24 Monaten (Moore und O'Brien, 2006). In einer Giessener Studie mit höhergradigen Mehrlingen wurden bei 32% der Kinder leichte und bei 6% schwere neurokognitive Defizite festgestellt (Hahn et al., 2009).

Grundsätzlich finden sich bei Mehrlingsgeburten deutlich häufiger frühgeburtsassoziierte Komplikationen als bei Einlingen. Dazu zählen insbesondere das Atemnotsyndrom, Retinopathia praematurorum, nekrotisierende Enterokolitis und Hirnblutungen III. oder IV. Grades (Luke et al., 2006). Deutlich erhöht ist auch das Risiko für die Entwicklung einer infantilen Zerebralparese (Shinwell et al., 2009).

Die perinatale Mortalität wird für Drillinge bei etwa 10%, bei Vierlingen zwischen 12 und 15% angenommen. Bei Entbindung vor der 29. Schwangerschaftswoche sowie fetaler Wachstumsretardierung erreicht die Mortalität bei Drillingen 50% (Luke et al. 2008).

1.1.3 Psychologische und soziale Implikationen

Verglichen mit der Anzahl an Studien zum maternalen und fetalen Outcome nach Mehrlingsschwangerschaften, konzentrieren sich deutlich weniger Analysen auf die psychosoziale Entwicklung von Eltern und Kindern nach der Schwangerschaft. Mehrlingsschwangere sind psychisch und emotional bereits oft durch die Kinderwunschbehandlung stark vorbelastet und die Paare haben nicht selten Fehlversuche und Fehlgeburten hinter sich (Wassermann und Rohde, 2009).

Postpartal berichten fast alle Eltern von Mehrlingen von starker emotionaler Anspannung, Erschöpfung sowie von sozialer Isolation. Garel et al. (1997) befragten elf Mütter nach Drillingsgeburt: Vier litten unter Depressionen und wurden mit antidepressiv wirkender Medikation behandelt. Weitere vier Mütter bedauerten es, Drillinge bekommen zu haben. In einer Studie von Strauss et al. (2008) gaben alle Paare körperliche und psychische Beschwerden an. Sie sorgten sich um die Entwicklung der Mehrlinge, deren Handicaps, sowie deren chronischen und akuten Erkrankungen. Alle Familien mussten zusätzliche Betreuungspersonen hinzuziehen und beschrieben eine deutliche finanzielle Belastung durch die Mehrlingsgeburt (z.B. Anschaffung von Kinderwagen, Möbeln, Windeln, Nahrung, Umzug in größere Wohnung oder Haus). Die meisten Eltern empfanden Schuldgefühle, die familiäre Situation durch die Fertilitätstherapie selbst verursacht zu haben (Strauss, 2008). Nur die Hälfte der Eltern in dieser Studie (n=64) fühlte sich vor Eintritt der Schwangerschaft ausreichend über das Risiko von Mehrlingen

informiert. Moore et al. (2006) dokumentierten dass Mütter von Zwillingen und Drillingen ihre Kinder seltener auf den Arm nahmen und weniger mit ihnen sprachen als Mütter von Einlingen.

Hinzu kommt die mögliche Herausforderung ein oder mehrere entwicklungsverzögerte Kinder neben mehreren Gesunden großzuziehen – und der resultierenden ungleichen Verteilung der elterlichen Aufmerksamkeit (Bryan, 2003). Unter Umständen werden die Neugeborenen aus Mangel an Intensivplätzen nicht im selben Krankenhaus versorgt, was die Eltern vor ernste logistische Schwierigkeiten stellt. Auch Bryan berichtet von einer deutlich erhöhten Inzidenz von mütterlichen Depressionen und zudem von gehäuft vorkommenden Fällen von Kindesmisshandlung nach Mehrlingsgeburten.

Viele Paare, aber auch viele Ärzte unterschätzen die negativen Implikationen und Konsequenzen von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften. So gaben in einer kanadischen Studie mit 801 Elternteilen, die sich einer Fertilitätstherapie unterzogen, 41% an, dass sie eine Mehrlingsschwangerschaft als ideales Outcome betrachten würden (Child et al. 2004). Borkenhagen et al. (2007) befragten 265 deutsche Paare im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung nach den Risiken von Mehrlingsschwangerschaften: 81% schätzen Zwillingsschwangerschaften und 28% Drillingschwangerschaften als wenig risikoreich ein. 58% der Paare gaben an, lieber Vierlinge zu bekommen, als keinerlei biologische Nachkommen (99% Zwillinge, 84% Drillinge). Knapp neunzig Prozent empfanden Zwillinge als wünschenswertes Ergebnis der Fertilitätstherapie. Die Präferenz für Mehrlinge stieg mit höherem mütterlichen Alter an (Borkenhagen et al., 2007).

1.2 Assistierte Reproduktion

Obwohl die Geschichte der Reproduktionsmedizin schon viel früher begann, gilt heute die Geburt von Louise Brown, als erstem durch IVF gezeugten Kind, 1978 als Meilenstein der modernen Fertilitätsbehandlung.

In den Vereinigten Staaten liegt das Risiko für Mehrlinge nach Sterilitätsbehandlung bei Werten zwischen 30 und 50% (Luke et al., 2008). Für Deutschland ist wegen der gesetzlichen Beschränkung der Anzahl der transferierten Embryonen von einer deutlich

niedrigeren Quote von 20-25% auszugehen. Die oben erwähnte Hellin-Regel hat offenbar für spontan entstandene Mehrlinge immer noch Gültigkeit. Parallel zum Anstieg der modernen Reproduktionsmedizin wuchsen auch die Mehrlingsraten: Heute liegt sie etwa 400-800% über der Rate in den 1970er Jahren (Blickstein und Keith, 2005).

Im Jahr 2009 wurden in den USA knapp 4,2 Millionen Geburten verzeichnet. 1,4% davon entstanden nach ART – 47,3% dieser Kinder waren Mehrlinge (Sunderam et al., 2009). Aktuelle Statistiken aus der Bundesrepublik sind in Tabelle 2 dargestellt. Vergleicht man die Daten des Statistischen Bundesamtes mit denjenigen des deutschen IVF-Registers, kommt man zu dem Ergebnis, dass 86% aller Drillingsgeburten nach ICSI oder IVF entstanden sind (Statistisches Bundesamt, 2013). Hier ist zu berücksichtigen, dass die hormonelle Stimulation als Verfahren der assistierten Reproduktion durch das IVF-Register nicht erfasst wird.

Tab. 2: Mehrlingsgeburten in Deutschland 2009 (DIR-Jahrbuch, 2011 und Statistisches Bundesamt, 2013).

	IVF-Register	Statistisches Bundesamt
Mehrlingsgeburten	4.376	11.256
Zwillinge	4.152	11.026
Drillingsgeburten	216	251
Vier- oder Mehrlinge	8	9

Es ist davon auszugehen, dass zwischen den in den Registern verzeichneten Mehrlingsgeburten und den tatsächlich eingetretenen Mehrlingsschwangerschaften eine größere Differenz besteht, da verschiedene Faktoren zu einer geringeren Lebendgeburtswahrscheinlichkeit führen können. Dazu zählen Spontanaborte, intrauterine Fruchttode oder auch iatrogene Mehrlingsreduktionen (Geipel et al., 2013).

Als gefährlichster Nebeneffekt der Fertilitätstherapie gilt die unbeabsichtigte Entstehung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften. Die Reproduktionsmediziner bewegen sich stets in einem Spannungsfeld zwischen den elterlichen Ansprüchen, eine möglichst

hohe „Baby-take-Home“-Rate zu erzielen, sowie dem erklärten medizinischen Behandlungsziel einer gesunden Einlingsschwangerschaft.

Die Kostenübernahme der reproduktionsmedizinischen Behandlung ist international nicht einheitlich geregelt. In Deutschland wird derzeit nach §27a Sozialgesetzbuch (V) die Hälfte der entstehenden Kosten durch die gesetzlichen Krankenversicherungen gedeckt. Die Kostenübernahme ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden, dazu zählt unter anderem, dass die Partner verheiratet sind. Außerdem wird gefordert, dass andere Therapieoptionen wie die hormonelle Stimulation keine hinreichende Aussicht auf Erfolg bieten. Nicht erstattungsfähig sind Leistungen, die über die künstliche Befruchtung hinausgehen, wie etwa die Kryokonservierung von Embryonen. Anspruch haben darüber hinaus nur Versicherte, die das 25. Lebensjahr vollendet haben. Keinen Anspruch haben Frauen älter als vierzig Jahre sowie Männer über fünfzig (nach Ludwig, 2005).

1.2.1 Verfahren der Assistierte Reproduktion (ART)

Grundsätzlich stehen verschiedene Verfahren der Assistierte Reproduktion zur Verfügung. Man unterscheidet Methoden der Follikelstimulation sowie der Insemination von solchen der extrakorporalen Befruchtung. Zu Letzteren zählen die In-Vitro-Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Unter IVF versteht man die Befruchtung von Oozyten nach kontrollierter ovarieller Hyperstimulation außerhalb des weiblichen Körpers. Die Oozyten werden durch vaginale sonografisch gesteuerte Punktion gewonnen und im Reagenzglas mit Sperma in vitro inseminiert und fertilisiert. 40-50 Stunden später werden die Embryos im Vier- bis Achtzellstadium in das Cavum uteri zurückgesetzt (Diedrich et al., 2007).

Die ICSI hingegen ist aus der IVF entstanden und wird bei schwerer männlicher Subfertilität eingesetzt. Vorbehandlung, Follikelpunktion und Embryotransfer erfolgen analog zur IVF. In vitro wird hier jedoch ein einzelner Samenfaden mit Hilfe feinsten Glaspipetten direkt in die Eizelle gebracht (Taubert und Licht, 2005). Meist gehen diesen beiden extrakorporalen Verfahren konservative Therapieversuche wie ovarielle

Stimulation (OI) und Insemination voraus.

Bei der OI wird die Heranreifung mehrerer Oozyten durch verschiedene Medikamente induziert. Zum Einsatz kommen zum Beispiel Clomifencitrat oder GnRH-Agonisten (Diedrich et al., 2007). Bei der Insemination werden je nach zugrundeliegender Störung Spermien in den weiblichen Genitaltrakt eingebracht.

1.2.2 Embryonenschutzgesetz

Das Gesetz zum Schutz der Embryonen vom 13.12.1990 regelt den rechtlichen Rahmen der assistierten Reproduktion. Möglichkeiten der Leihmutterschaft sowie der Eizellspende sind ausgeschlossen. Außerdem dürfen in einem IVF-Zyklus nicht mehr als drei Embryonen übertragen werden (Diedrich et al., 2007).

„Als Embryo im Sinne des Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene, totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag“ (Gesetz zum Schutz von Embryonen, 1991).

1.2.3 Deutsches IVF-Register

Bei dem deutschen IVF-Register handelt es sich um eine der größten Datensammlungen weltweit zur assistierten Reproduktion (Beyer et al., 2013). Seit 1996 werden hier sämtliche in Deutschland durchgeführten Behandlungszyklen – mit Ausnahme der Hormonstimulationen – erfasst. Die jährlich erscheinenden Jahrbücher sind online kostenlos abrufbar.

Für 2009 ergab sich bei den prospektiv erhobenen Zyklen für IVF-Behandlungen eine Schwangerschaftsrate von 30,1% pro Transfer, bei der ICSI 29,5% und beim Kryotransfer 19,5% (DIR-Jahrbuch 2011). Dank der gesunkenen Durchschnittszahl der pro Zyklus übertragenen Embryonen reduzierte sich im Vergleich zu 1997 der Anteil der

Drillinge an der Gesamtzahl der nach ART geborenen Kinder um 90%. 2008 lag die Rate der Mehrlingsgeburten nach assistierte Reproduktion bei 21,7%.

1.3 Chorionizität

Für die Prognose einer Mehrlingsschwangerschaft spielt neben der Anzahl der Feten die Chorionizität die wichtigste Rolle (Würfel, 2008). Da der Großteil der Drillingschwangerschaften auf Verfahren der assistierten Reproduktion zurückzuführen ist, liegen meistens trichoriale Plazenta-Verhältnisse vor. Nach spontaner Konzeption wird häufiger eine monochoriale Komponente beobachtet (Chow et al., 2001; Gonen et al., 1990). Drillinge mit monochorialer Komponente sind jedoch mit einem höheren Risiko für intrauterinen Fruchttod, Wachstumsrestriktion, höheren Diskordanzraten bei den Geburtsgewichten und Frühgeburtlichkeit verbunden als trichorial-triamniale Schwangerschaften (Geipel et al., 2005; Adegbite et al., 2005; Bajoria et al., 2006). Bajoria et al. (2006) fanden ein achtfach erhöhtes Risiko für perinatalen Tod bei dichorialer-triamnialer Plazentation verglichen mit Drillingschwangerschaften mit drei Plazenten. In einer aktuellen Studie von Lamb et al. (2012) fanden die Autoren Chorionizität als wichtigsten Risikofaktor für niedriges Geburtsgewicht bei Drillingschwangerschaften.

Auch das Fetofetale-Transfusionssyndrom (FFTS), welches als spezifische Komplikation bei monochorialer Plazentation gilt, kann bei höhergradigen Mehrlingen vorkommen (Geipel et al., 2013). Auch hier kann eine Laserkoagulation der Anastomosen pränatal durchgeführt werden, die Überlebensraten sind jedoch im Vergleich zu Zwillingschwangerschaften geringer (Diemert et al., 2010). In einer niederländischen Studie untersuchten die Autoren monochorial-triamniale und dichorial-triamniale Schwangerschaften, bei denen Fetofetale-Transfusionssyndrome auftraten. Sie machten folgende Beobachtungen: Bei monochorial-triamnialer Plazentation überlebten 51% der Feten (38/75) die Perfusionsstörung, bei dichorial-triamnialer Plazentation hingegen 76% (220/291) ($p < 0,05$). In neun Fällen führten die Autoren Laserablationen durch – einmal bei monochorial-triamnialer Plazentation, achtmal bei dichorial-triamnialer. Da bei monochorial-triamnialer Plazentation alle drei fetalen Kreisläufe

miteinander verbunden sind, gelten die technischen Bedingungen möglicher Interventionen hier als deutlich erschwert. Dies erklärt die erhöhte Komplikationsrate. Eine Meta-Analyse mehrerer Zentren bestätigte, dass sich bei dichorialen Triplets mit FFTS die Überlebensraten durch Laserablation im Vergleich zu anderen Verfahren signifikant erhöhen ließen (Peeters et al., 2012).

1.4 Mehrlingsreduktion

Die iatrogene Mehrlingsreduktion (englisch: multifetal pregnancy reduction; MFPR) wurde als klinische Methode in den 1980er Jahren entwickelt, um die schlechten Outcomes von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften zu verbessern (Evans und Britt, 2008). Einige Zeit wurde diese Methode nur von wenigen US-amerikanischen und europäischen Zentren als Ultima Ratio praktiziert. Mit dem endemischen Auftreten von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion stiegen jedoch Bedarf und Nachfrage nach diesem Verfahren.

Mehrlingsreduktionen waren seit ihrer Einführung stets Gegenstand einer medizinischen und ethischen Kontroverse. Auch wenn in der Literatur einzelne Fälle von gesund Frühgeborenen Vier-, Fünf- oder Sechslingen beschrieben wurden, liegen bei Schwangerschaften mit vier und mehr Feten die medizinischen Vorteile einer Reduktion deutlich auf der Hand. In Bezug auf die Reduktion von Drillingsschwangerschaften existieren hingegen widersprüchliche Meinungen (Leondires et al., 2000). Auch die Studienlage in Hinblick auf Frühgeburtlichkeit und Abortrisiko ist nicht völlig eindeutig.

1.4.1 Technik

In den meisten Fällen wird die Reduktion transabdominal zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Bis zur zwölften Woche ist noch gehäuft mit einer spontanen Reduktion der Schwangerschaft zu rechnen. Außerdem kann zu diesem Zeitpunkt die Entwicklung der Feten sonografisch besser beurteilt werden.

Einige Elternpaare entscheiden sich vor der MFPR eine Chorionzottenbiopsie zur Karyotypisierung durchführen zu lassen.

Im Regelfall werden diejenigen Feten reduziert, welche für den Operateur am besten zu erreichen sind. Sollten sonografische Auffälligkeiten vorhanden sein, wie zum Beispiel Fehlbildungen, erhöhte Nackentransparenz oder Wachstumsretardierung, werden diese Feten für die Reduktion ausgewählt. Wegen der Gefahr einer aufsteigenden Infektion sollte ein zervixnaher Eingriff vermieden werden. Unter Ultraschallkontrolle werden 2-3ml Kaliumchlorid direkt intrakardial appliziert, bis das Herz asystol ist. Die toten Feten und ihre Plazenten verbleiben im Uterus und werden im weiteren Verlauf der Schwangerschaft schrittweise absorbiert (nach Geipel et al., 2013).

1.4.2 Juristische Bewertung

Eine Mehrlingsreduktion durch Fetozid fällt rechtlich als Tötung einzelner Embryonen ohne gleichzeitige Beendigung der Schwangerschaft unter den Anwendungsbereich der §§218 ff. StGB (Dettmeyer, 2006). Das bedeutet, dass ein Fetozid nur dann nicht strafbar ist, wenn eine Indikation nach §218a Abs. 2 StGB vorliegt.

Jedes einzelne ungeborene Kind ist rechtlich als selbstständig geschützt anzusehen. Eine Mehrlingsreduktion ist damit aus rechtlicher Perspektive als Schwangerschaftsabbruch einzuordnen. Per definitionem liegt eine Schwangerschaft nach §218 Abs. 1 S. 2 StGB vor, sobald die Einnistung der befruchteten Eizelle in utero abgeschlossen ist.

Ein Schwangerschaftsabbruch (§218 Abs. 1 S. 1 StGB) und damit auch der Fetozid sind grundsätzlich verboten. In den §§218a StGB sind die geltenden Ausnahmen aufgeführt:

- Fristenlösung mit Beratungspflicht (straffrei; aber rechtswidrig bis zur 12.SSW)
- Medizinisch-soziale Indikation (nicht rechtswidrig; aber an Voraussetzungen gebunden)
- Kriminologische Indikation

Für den selektiven sowie für den nicht selektiven Fetozid bei Mehrlingsschwangerschaften kommen die beiden erstgenannten Ausnahmen in Betracht. Nach dem Beratungsmodell kann der Schwangerschaftsabbruch bei einer Mehrlingsreduktion ohne weitere juristische Probleme nach §218a Abs.1 StGB durchgeführt werden, sofern nach §219 Abs.2 S.2 StGB mindestens drei Tage zuvor eine Beratung durch eine anerkannte Schwangerschaftskonfliktstelle erfolgt ist.

Der Abbruch der medizinisch-sozialen Indikation folgend (§§218a Abs. 2 StGB) ist deutlich komplizierter. Eine schwere Behinderung eines oder mehrerer Feten führt nicht dazu dass der begangene Unwert im strafrechtlichen Sinne als gerechtfertigt gilt. Ein Rechtfertigungsgrund für einen Abbruch oder einen Fetozid liegt vielmehr nicht vor. Das maßgebliche Kriterium für die Anwendung der medizinisch-sozialen Indikation ist die mütterliche Gefährdung. Diese kann in einer Gefahr für das Leben der Schwangeren oder in einer schwerwiegenden Beeinträchtigung ihres körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes bestehen. Die Mehrlingsschwangerschaft als solche und deren medizinische sowie sozialen Anforderungen allein stellen keinen Rechtfertigungsgrund für einen Teil- oder Totalabbruch der Schwangerschaft dar (nach Pelz, 2007).

1.4.3 Interdisziplinäre Betreuung und Beratung

Um eine Ergebnisfindung zu gewährleisten, sollte die Schwangere möglichst interdisziplinär über ihre Situation und die sich bietenden Handlungsoptionen aufgeklärt werden. Hinzugezogen werden können neben dem Pränatalmediziner auch Pädiater, Neonatologen, Genetiker, Hebammen und Psychologen oder Sozialarbeiter. Der psychosozialen Beratung kommt aufgrund der äußerst belastenden und auch paradoxen Situation ein besonders hoher Stellenwert zu. Die werdenden Eltern haben meist eine lange, ermüdende Fertilitätsbehandlung hinter sich und sehen sich jetzt nach Eintritt einer Mehrlingsschwangerschaft mit der Möglichkeit einer gezielten Reduktion der Feten konfrontiert, um die Chance auf gesunde Kinder zu erhöhen.

Im Beratungsgespräch sollten folgende Themen intensiv besprochen werden (nach Geipel et al., 2013):

- Geburtshilfliche Risiken für die Schwangere
- Fetale Risiken unter Berücksichtigung der Chorionizität bei expektativem Vorgehen
- Fehlbildungshäufigkeit und Chromosomenstörungen
- Möglichkeiten und Grenzen der Sonografie und der invasiven Diagnostik
- Abort- und Frühgeburtsrisiko nach Reduktion versus expektatives Vorgehen in Abhängigkeit der Anzahl der Feten
- Risiken einer invasiven Pränataldiagnostik vor oder nach Reduktion
- Psychologische Konsequenzen

1.4.4 Psychologische Konsequenzen

Die psychologische Belastung durch eine Mehrlingsreduktion ist wissenschaftlich weit weniger untersucht als die medizinischen Möglichkeiten und Grenzen. Garel et al. (1997) untersuchten Frauen nach Mehrlingsreduktion und verglichen ihren Befund mit demjenigen von Müttern, die Drillinge bekommen hatten. Ein Jahr nach der Reduktion berichtete ein Drittel der Mütter über Trauer und Schuldgefühle – nach zwei Jahren schienen alle Mütter den emotionalen Schmerz überwunden zu haben. Alle Mütter empfanden die Reduktion als eine emotional stark belastende Situation, waren aber auch von der Notwendigkeit der Intervention überzeugt. Verglichen mit Müttern nach Drillingsgeburten wurde die psychologische Gesundheit und die Beziehung zu den Kindern als zufriedenstellender eingeschätzt.

Eine andere Studie hatte ähnliche Resultate: Schreiner-Engel et al. (1995) dokumentierten nach der Reduktion bei 70% der Frauen Trauer um die getöteten Feten. Diese Phase dauerte jedoch nur einen Monat an. 65% der Frauen gaben an, den Eingriff als stark angst- und schmerzbehaftet erlebt zu haben.

Maßgeblich für die Entscheidung für oder gegen eine Reduktion sind die moralischen und religiösen Wertvorstellungen der werdenden Eltern. Einige Paare entscheiden sich für eine Reduktion, indem sie diese als das „geringste Übel“ betrachten (Bryan, 2002). Häufig erleben die Eltern auch belastenden zeitlichen Druck während der

Entscheidungsfindung, damit die mögliche Reduktion im optimalen Zeitfenster durchgeführt werden kann. Elizabeth Bryan gibt zu bedenken, dass eine besondere emotionale Belastung in der Willkürlichkeit der Entscheidung für oder gegen das Leben eines Feten besteht. Auch der Gedanke an den Verbleib des toten Feten in der Gebärmutter wird als äußerst belastend eingeschätzt.

Bergh et al. (1999) machten die Beobachtung, dass die meisten Paare kaum Schwierigkeiten hatten, sich gemeinsam für eine Option zu entscheiden.

In mehreren Studien empfand der Großteil der Eltern die getroffene Entscheidung im Nachhinein als richtig (Bergh et al., 1999). 93% der befragten Eltern in der Studie von Schreiner-Engel et al. (1995) würden sich wieder für eine Reduktion entscheiden. Die Freude über die gesunden Kinder überschattete in den meisten Fällen das Problem der Reduktion (Bergh et al., 1999). Im Allgemeinen scheint es keinen Hinweis auf psychiatrische Folgeschäden durch die Mehrlingsreduktion zu geben (Bryan, 2002). Bryan (2002) gibt jedoch zu bedenken, dass sich viele Eltern mit abweichendem Stimmungsbild häufig gegen eine Teilnahme an einer Follow-up Untersuchung entschieden.

Auch im Anschluss an die Reduktion ist eine psychosoziale Betreuung essentiell. Wichtige Punkte sind hierbei (nach Wassermann und Rohde, 2009):

- Gleichzeitige Erwartung von Trauer und Freude
- Umgang mit Schuldgefühlen
- Gefahr des Verlustes der Schwangerschaft
- Eventuell auch die psychische Vorbelastung durch die Kinderwunschbehandlung

1.5 Ethische Diskussion

Die Mehrlingsreduktion wurde auch als das ultimative Paradoxon der modernen Medizin beschrieben (Blickstein und Keith, 2005). Oft liegen hinter den werdenden Eltern viele Jahre mühevoller Therapieversuche mit dem Ziel, Eltern eines gesunden Kindes zu werden. Durch den Eintritt einer Mehrlingsschwangerschaft und der Option der Reduktion sehen sich die Paare mit einem gigantischen Dilemma konfrontiert: Das

Leben von einigen zu nehmen, um die Chancen für die Übrigen zu maximieren – oder aber allen die gleiche Chance zu lassen und alle denselben Risiken auszusetzen.

Für das Handeln in einer derartigen Situation gibt es keine allgemein gültige ethische Richtschnur. Die Entscheidung sollte nach sorgfältiger Beratung und unter Berücksichtigung der Wertvorstellungen der werdenden Eltern getroffen werden.

Dem Prinzip der Autonomie folgend hat jede Frau das Recht, eine freie Entscheidung zu treffen, die sich auf ihren eigenen Wert- und Moralvorstellungen gründet. Ihre körperliche Integrität sowie ihre reproduktive Freiheit müssen dabei geschützt werden. Ebenso gilt die Autonomie des Arztes, der eine Durchführung des Eingriffs mit seinem eigenen Gewissen vereinbaren können muss.

Der ärztliche Grundsatz „Primum nil nocere“ – der auf die hippokratische Tradition zurückgeht – kann in diesem Zusammenhang auf verschiedene Weisen interpretiert werden. Die Vermeidung von Schaden kann einerseits im Schutz der Gesundheit der Patientin und der verbliebenden Feten bestehen. Andererseits werden durch die Reduktion potentiell lebensfähige Kinder in der größten vorstellbaren Form geschädigt – die Chance auf Leben wird ihnen durch Tötung genommen.

Nach dem Modell der Triage liegt hier eine tragische Konstellation vor: Die Gesundheit der Mutter sowie die Gefährdung aller Embryonen steht dem rechtlich geschützten Lebensrecht der einzelnen Embryonen gegenüber (Hofheinz, 2008).

In einer Stellungnahme der zentralen Kommission der Bundesärztekammer (2007) heißt es: „Die Entscheidung hat sich am Grundsatz zu orientieren, das rettbar Leben dem unrettbaren vorzuziehen.“

Die utilitaristische Argumentation eines der führenden US-amerikanischen Zentren befürwortet eine Mehrlingsreduktion bei Drillingen: Lege man der Behandlung als oberstes Ziel zu Grunde, die Behandlungschancen der überlebenden Kinder zu maximieren, sei die Reduktion das therapeutische Mittel der Wahl. Evans und Britt (2008) begründen ihre Haltung mit dem Prinzip der Proportionalität: Gemessen an den anderen Optionen bewirke die Reduktion den größten positiven Effekt für den im Gegenzug geringsten Schaden („achieve the most good for the least harm“). Außerdem angeführt werden ökonomische Gründe: Die ansteigenden Raten von Frühgeburtlichkeit gingen einher mit negativen wirtschaftlichen und sozialen Konsequenzen für Kinder, Familien, medizinische Einrichtungen, Versicherungen und das Staatswesen. Die

Mehrlingsreduktion erhöhe nicht nur die Chancen auf Kinder mit normalem Geburtsgewicht, so die Autoren, sondern verhindere auch Schmerz, Elend und finanzielle Lasten (Evans und Britt, 2008).

1.6 Ausblicke, Perspektiven, Prävention

In der Literatur stimmen die meisten Autoren darin überein, dass die Mehrlingsreduktion keinesfalls als Teil der Sterilitätstherapie begriffen werden dürfe. Der Münchener Pränatalmediziner Hermann Hepp befürchtet, „dass in Zukunft mit Wahrnehmung und Akzeptanz des neuen Machbaren nicht mehr das [...] Risiko für die Mutter und [...] die Bedrohung der Kinder durch Frühgeburt und Wachstumsretardierung für eine Abruption aller oder den Embryo-/Fetozid einzelner Kinder dienen wird, sondern dass stattdessen die Abwehr der langwierigen psychosozialen Belastung durch die höhergradigen Mehrlinge mit oder ohne krankes Kind die Indikation bzw. den Anspruch auf einen Fetozid begründen wird“ (Hepp, 2007). Diese Befürchtung wird durch die Beobachtung von Evans und Britt (2008) gestützt, eine wachsende Anzahl von Frauen fordere eine Reduktion von Zwillingen auf einen Einling - es werden demnach immer häufiger soziale statt medizinischer Gründe für eine Mehrlingsreduktion angegeben.

Seit den 1980er Jahren werden Mehrlingsschwangerschaften als gefährlichster Nebeneffekt der Sterilitätstherapie angesehen. Um diese zu reduzieren, wurden zwei Optionen beschrieben: Zum Einen die Mehrlingsreduktion, zum Anderen die Reduzierung der hormonellen Stimulation sowie der Anzahl der transferierten Embryonen. Obwohl gemäß dem Grundsatz – „wehret den Anfängen“ – Prävention stets als der bessere Ansatz gilt, haben sich die beiden Maßnahmen nicht im gleichen Maße entwickelt (Blickstein und Keith, 2005). Im Laufe der Zeit sind die MFPR-Techniken ständig weiter entwickelt und optimiert worden. Der Verbesserung von Implantationsraten in den ART-Verfahren sei im Gegensatz dazu weniger Aufmerksamkeit gewidmet worden, argumentieren Blickstein und Keith (2005). Für die zukünftige Entwicklung scheint es daher von besonders hohem Stellenwert zu sein, der „iatrogenen Entstehung höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften entgegenzuwirken“ (Licht und Roth, 2001). Dazu gehören die Verringerung der Anzahl der transferierten

Embryonen als auch der Abbruch eines Behandlungszyklus bei festgestellter Überstimulierung.

Als Lösung diskutiert wird auch der sogenannte „Single-Embryo-Transfer“, bei dem nur ein einziger ausgewählter Embryo in die Gebärmutter zurückgesetzt wird. Es liegt auf der Hand das dieses Verfahren die Mehrlingsrate drastisch reduzieren würde. In einer Studie aus Finnland, wo diese Methode gängige Praxis ist, wird eine Schwangerschaftsrate bei Frauen unter 35 Jahren von 32,8% erzielt (Vilkska et al., 1999). Auch in anderen europäischen Ländern wie Norwegen, Schweden, England und Wales sind nach strengeren Auflagen die Mehrlingsraten signifikant zurückgegangen (Simmons et al., 2004; Källén et al., 2010).

In diesen Ländern wird dem Transfer jedoch meist eine Präimplantationsdiagnostik (PID) oder ein anderes Selektionsverfahren vorangestellt. In Deutschland ist die PID oder Embryonenselektion verboten, da der Embryo im deutschen Recht Personenstatus hat. Vor dem Hintergrund der gängigen Praxis der Mehrlingsreduktion wird der hier geltende Embryonenschutz jedoch durch das Verbot der Präimplantationsdiagnostik ad absurdum geführt. Innerhalb der Bioethik ist über die mögliche Legalisierung der PID eine große Kontroverse entbrannt. Befürworter der PID sind der Auffassung, die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter sei der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Menschseins und damit des Würdeschutzes im Sinne von Art. 1 Abs. 1 GG - und nicht bereits die Verschmelzung der Keimzellen (Deutscher Ethikrat, 2011).

In Deutschland hat seit Einführung des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes der Druck auf die Reproduktionsmediziner erneut zugenommen, eine möglichst hohe Baby-Take-Home-Rate zu erzielen. Die finanziellen Rahmenbedingungen für die Hilfe suchenden Paare hatten sich durch Reduzierung der übernommenen Kosten von nur noch drei Zyklen und nur noch der Hälfte der Beträge für Medikamente und ärztliche Leistungen verschlechtert. Daher kann festgehalten werden, dass nicht nur die medizinischen Möglichkeiten, sondern auch die rechtlichen und politischen Rahmenbedingungen für die hohen Raten an Mehrlingsschwangerschaften verantwortlich sind (Würfel, 2008). Ein weiterer Kritikpunkt an der gängigen Praxis der Reproduktionsmedizin besteht in der mangelnden Beschränkung vermeintlich „einfacher“ Fertilitätstherapien auf qualifizierte Zentren. Hormonstimulationen, die ja besonders häufig Mehrlingsschwangerschaften verursachen, dürfen derzeit in Deutschland ohne besondere ärztliche Qualifikation

durchgeführt werden und werden vollständig von den Krankenkassen erstattet (Würfel, 2008).

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Outcome höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften unter Berücksichtigung von möglicher Mehrlingsreduktion sowie dem Einfluss der Chorionizität zu untersuchen.

In einem ersten Schwerpunkt sollen medizinische Vor- und Nachteile einer Reduktion von Drillingsschwangerschaften vor allem in Hinblick auf Abortrisiko und Frühgeburtlichkeit herausgestellt werden. Überwiegen die medizinischen Vorteile einer Reduktion gegenüber den Risiken eine Drillingsschwangerschaft auszutragen? Welche Parameter werden ggf. durch die Mehrlingsreduktion verbessert, welche verschlechtert? Anschließend soll das Schwangerschaftsoutcome desselben Kollektivs in Abhängigkeit von der Chorionizität untersucht werden. Gehen besondere Risiken mit einer nicht-trichorialen Plazentation einher? Wenn ja, um welche handelt es sich? Ist die Reduktion dichorial-triamnialer Schwangerschaften auf einen Einling medizinisch gerechtfertigt?

Im Anschluss an die Datenanalyse werden die erhobenen Ergebnisse mit zwei ähnlich angelegten Studien aus dem Jahr 2003 (Geipel et al., 2004; Geipel et al., 2005) verglichen.

In einem dritten Teil sollen alle stark höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften mit vier und mehr Feten betrachtet werden. Hier richtet sich das Augenmerk insbesondere auf das Schwangerschaftsoutcome.

3. Material und Methoden

Die vorliegenden Datensätze wurden im Zeitraum vom 1.1.1999 bis zum 6.2.2013 am Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Bereich Pränatale Medizin der Universität Bonn erhoben und prospektiv in einer Datenbank (PIA Fetal Database, Firma Viewpoint Bildverarbeitung GmbH, Weßling) erfasst.

Analysiert wurden alle höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften (3-9 Feten), die während dieses Zeitraums sonografisch im Zeitfenster 11+0 bis 13+6 SSW untersucht wurden. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe 2 und 3 (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) am Zentrum für Pränatale Medizin der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Alle Patienten wurden ausführlich über die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik und ggf. zur Frage der Mehrlingsreduktion beraten.

Entsprechend der Anzahl befruchteter Eizellen können Zwillingschwangerschaften entweder monozygot oder dizygot sein. Dizygoten Anlagen entwickeln sich fast immer dichorial, das bedeutet, es entstehen zwei Plazenten. Die Frequenz dizygoter Gemini variiert sehr stark und ist unter anderem abhängig von mütterlichem Alter, Rasse und Genetik. Die Häufigkeit monozygoter Anlagen ist in allen Populationen relativ konstant. Kommt es bei Monozygotie zu einer Teilung innerhalb von vier Tagen, liegt eine dichorial-diamniale Plazentation vor. Eine Teilung zwischen Tag vier und acht führt zu einer monochorial-diamnialen Plazentation. Nach einer Dauer von acht Tagen entstehen monochorial-monoamniotische Gemini, erfolgt eine Teilung nach Ablauf von dreizehn Tagen kommt es zu Siamesischen Zwillingen (Barth und Crowe, 2008).

Besondere Wichtigkeit kommt der Festlegung der Chorionizität zu: Als sonografische Parameter dienen hierzu die Anzahl der Fruchthöhlen und der Plazenten, die Membrandicke, sowie die Darstellbarkeit des sogenannten „Lambda-Zeichens“ (Geipel et al., 2013). Während in der Frühschwangerschaft dichoriale Mehrlinge an separaten Fruchthöhlen zu erkennen sind, befinden sich die Embryonen bei monochorialer Plazentation innerhalb einer gemeinsamen Fruchthöhle. Zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche beweist das „Lambda-Zeichen“ das Vorliegen einer dichorialen Anlage (Bosselmann, 2013). Dabei handelt es sich um Choriongewebe, das ausgehend von einem gabelförmigen Ansatz an der Plazenta in die Chorionhöhle hineinragt (auch

„Twin-peak-Zeichen“ genannt). Andernfalls liegt das sogenannte „T-Zeichen“ vor, welches eine monochorial-diamniale Plazentation beweist. Hier liegt der Ansatz einer dünneren Membran rechtwinklig an der Plazenta an (Geipel et al., 2013). Hinweisende Bedeutung hat auch die Dicke der trennenden Membran. In dichorialen Schwangerschaften besteht sie aus je zwei Schichten Amnion und Chorion. Wenn die Membran nur aus zwei Schichten Amnion besteht, ist von einer monochorial-diamnialen Plazentation auszugehen (Barth und Crowe, 2008). In späteren Stadien der Schwangerschaft ist die Festlegung der Chorionizität nur noch bedingt möglich. Laut Sepulveda et al. (1996) kann analog zur Bestimmung der Chorionverhältnisse bei Zwillingen auch bei Drillingen vorgegangen werden.

Die Patientinnen erhielten eine detaillierte Ersttrimesterdiagnostik. Beim sogenannten Ersttrimesterscreening, handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren zur individuellen Risikoabschätzung für Chromosomenanomalien. Nach den Vorgaben der Fetal Medicine Foundation wird das Screening im Zeitraum zwischen 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen durchgeführt. Üblicherweise sind die Basisparameter das mütterliche Alter, die sonografisch ermittelte fetale Nackentransparenz und die biochemischen Marker freies β -hCG (humanes Choriongonadotropin) und PAPP-A (pregnancy associated plasma protein) im maternalen Blut (Merz und Eiben, 2006). Die Verwendung der biochemischen Marker ist bei Mehrlingsschwangerschaften jedoch nur von eingeschränktem Nutzen. Laut Snijders et al. (1998) ist es anhand der beiden Parameter mütterliches Alter und Nackentransparenz aber möglich, in etwa 80% der Fälle eine Chromosomenstörung zu erkennen.

Zur Ersttrimesterdiagnostik gehörten weiterhin die fetale Biometrie, die Durchführung einer frühen fetalen Organdiagnostik inklusive fetaler Echokardiografie und die Dopplersonografie fetaler Gefäße. Die Untersuchungen erfolgten mit Hilfe von hochauflösenden Ultraschallgeräten mit 5-7 MHz. Abdominal- oder 4-8 MHz. Vaginalsonden.

In der Regel wurden die Eltern abschließend interdisziplinär zur Frage höhergradiger Mehrlinge (insbesondere Frühgeburtsrisiko) unter Heranziehung von Neonatologen und Psychologen beraten.

Die Daten wurden in zwei Abfragen (Juli 2012, Februar 2013) retrospektiv erhoben. Zur Erfassung des geburtshilflichen Outcomes wurden routinemäßig Geburtenprotokolle und

Arztbriefe verwendet. Außerdem wurde anhand eines standardisierten Fragebogens schriftliche oder fernmündliche Informationen der Patientin oder des behandelnden Gynäkologen eingeholt.

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 251 Patientinnen. In 8 Fällen war kein Outcome der Schwangerschaft zu dokumentieren. Daher bildet die Analysegrundlage dieser Arbeit ein Patientenkollektiv von 243 Fällen. Es handelte sich um 184 Triplets und 59 höhergradige Mehrlinge (Vier- bis Neunlinge).

Untersucht werden im Folgenden zwei Patientenkollektive A und B. Gruppe A wird durch alle Triplet Schwangerschaften gebildet, die sich im Zeitraum zwischen Juni 2003 und Februar 2013 im Zentrum für Pränatalmedizin der Universitätsklinik Bonn vorstellten und zwischen 11+0 und 13+6 ein Ersttrimester-Screening erhielten. Diese Gruppe ermöglicht einen Vergleich der erhobenen Daten mit zwei Studie aus den Jahren 2004 und 2005 (Geipel et al., 2004; Geipel et al., 2005), die unter den gleichen Kriterien an den Unikliniken Bonn und Lübeck durchgeführt wurde. Gruppe B setzt sich zusammen aus allen höhergradigen Mehrlingen (4-9 Feten), die sich zwischen 1999 und 2013 in Bonn vorstellten und ein Ersttrimester-Screening erhielten.

Es wurden folgende Parameter erhoben:

Parameter der Mutter

- Alter
- Gravida, Para
- Konzeptionsmodus (ggf. Anzahl transferierter Embryonen)

Parameter der Schwangerschaft

- Anzahl der Feten
- Chorionizität
- Schwangerschaftsalter bei Erstvorstellung
- Nackentransparenzmessung
- Fehlbildungen im ersten Trimenon
- FGR im ersten Trimenon

- Chorionzottenbiopsie
- Amnionzentese
- Mehrlingsreduktion
- Intrauteriner Fruchttod

Parameter der Geburt und der Neonaten

- Geburtsmodus
- Schwangerschaftsalter
- Lebendgeburten
- Geburtsgewichte der Kinder
- Intrauterine Wachstumsretardierung (Voigt et al., 1996)
- Neonatologischer Tod

Analyse der Daten

Alle erhobenen Daten wurden mit Hilfe einer Microsoft Excel Tabelle zusammengestellt. Die Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 21. Diagramme und Grafiken wurden mit Microsoft Excel 2007 erstellt.

Die deskriptive Analyse wurde unter Verwendung von Mittelwert, Standardabweichung, Range sowie Häufigkeitsverteilungen verschiedener Parameter erstellt. Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe von Kreuztabellen ermittelt. Für nominale und ordinale Daten wurde eine Kontingenzanalyse mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleineren Fallzahlen mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Bei Daten mit metrischen Skalenniveau kamen T-Teste zur Anwendung. Auf Normalverteilung wurde nach Kolmogorov Smirnov getestet. 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 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das zu analysierende Kollektiv bestand aus 243 Patientinnen mit höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften (Drillinge sowie Quadruplets und höher). Die jüngste Patientin des Kollektivs war 18, die älteste 48 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 33,2 Jahre (+/- 5,0 Jahre, Median 33 Jahre). In den Gruppen der Drillinge sowie der Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten unterschied sich das mütterliche Alter nicht signifikant. Das Alter der Schwangeren wurde im Gesamtkollektiv als normalverteilt ermittelt (Test nach Kolmogorow Smirnov). Auch der Sichtprobenvergleich der Daten zeigt, dass es sich bei der Altersverteilung um eine Normalverteilung handelt (Abbildung 1).

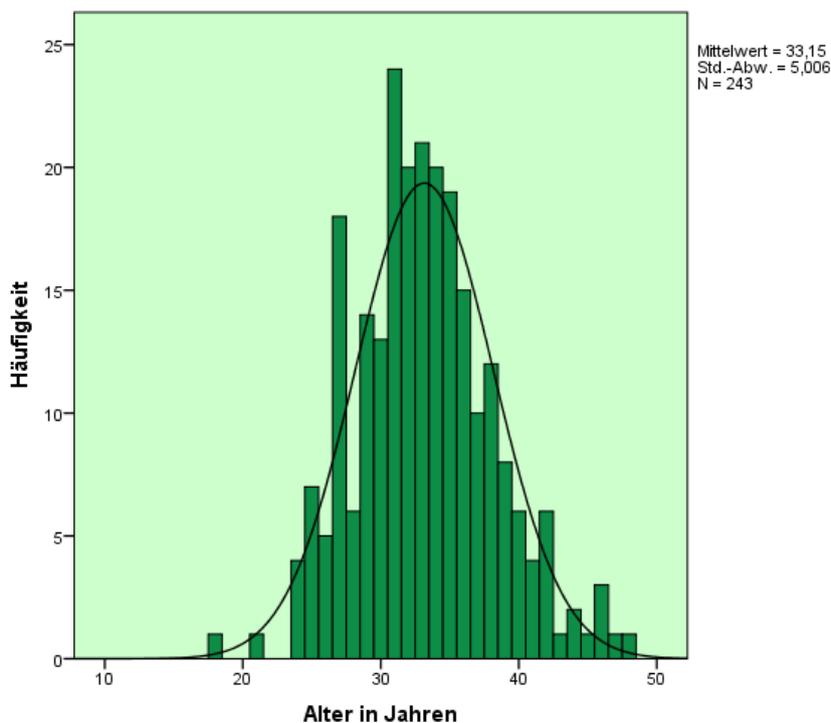


Abb. 1: Maternale Altersverteilung des Gesamtkollektivs.

Std.Abw.: Standardabweichung; N: Anzahl der Schwangeren.

36,6% aller Schwangeren waren Nullipara (89/243): 30,4% unter den Schwangeren mit Drillingen (56/184) und 55,9% unter den Schwangeren mit vier oder mehr Feten (33/59). Bei 122 Patientinnen handelte es sich um die erste Gravität (122/243, 50,2%).

Der größte Teil der Patientinnen wird durch Schwangere mit Triplets gebildet (184/243, 75,7%). Die Vierlingsschwangerschaften kommen auf einen Anteil von 18,5% (45/243). Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten machen einen Anteil von 24,3% an allen betrachteten Fällen aus (59/243).

Insgesamt wurde der Schwangerschaftsverlauf von 807 Feten betrachtet (Tabelle 3).

Tab. 3: Anzahl und prozentualer Anteil von Schwangerschaften und Feten in Abhängigkeit der Anzahl der Mehrlinge.

Feten	Gesamt	3	4	5	6	9	[4;9]
Anzahl der Schwangerschaften	243	184	45	12	1	1	59
Prozent	100	75,7	18,5	4,9	0,45	0,45	24,3
Anzahl der Feten	807	552	180	60	6	9	255
Prozent	100	68,4	22,3	7,4	0,07	0,07	31,6

Abbildung 2 veranschaulicht die Häufigkeiten assistierter Reproduktion: Nur 11,5% aller Schwangerschaften entstanden durch spontane Konzeption (28/243). Der Rest entfällt auf Verfahren der assistierten Reproduktion. Den größten Teil bildet hierbei die hormonelle Stimulation (OI) mit 39,5% (96/243). Auf den nächst größeren Anteil kommt die ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) mit 33,7% (82/243). Die verbleibenden 15,2% sind der IVF (In-Vitro-Fertilisation) zuzuordnen (37/243). Diese Verteilung veranschaulicht Abbildung 2.

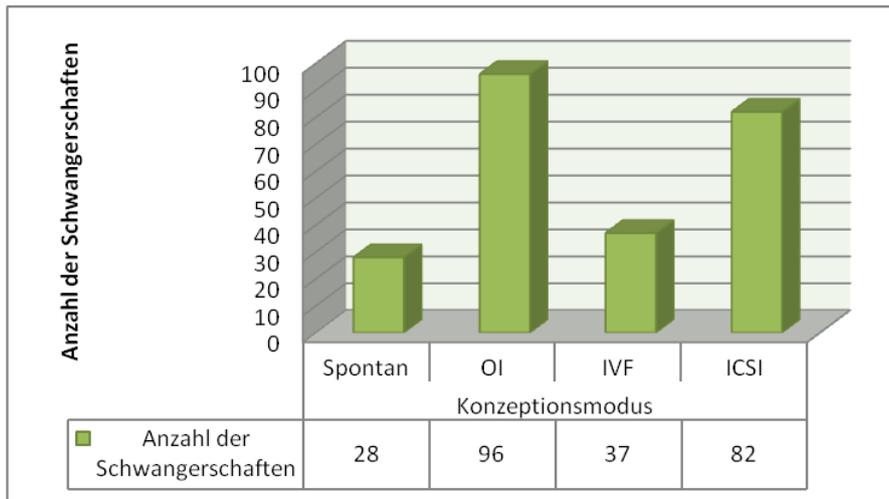


Abb. 2: Häufigkeit reproduktionsmedizinischer Verfahren an allen Schwangerschaften der Studie in absoluten Zahlen.

OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

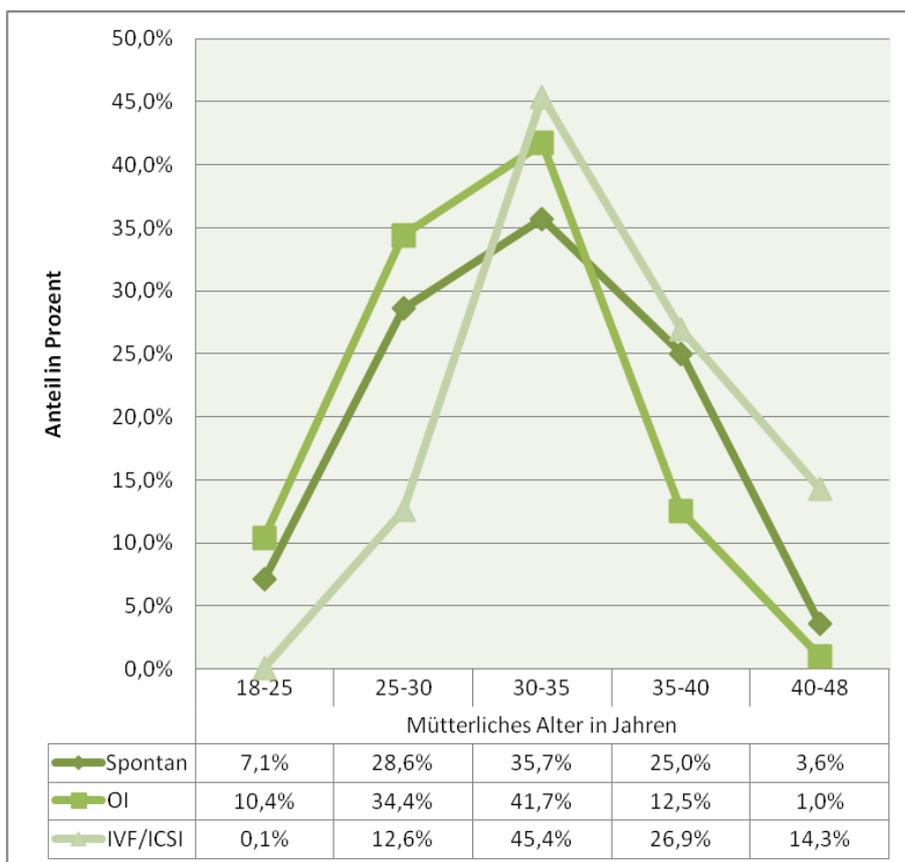


Abb. 3: Konzeptionsmodus in Abhängigkeit des mütterlichen Alters.

OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

Abbildung 3 ist zu entnehmen, dass die Verfahren IVF und ICSI vor allem bei älteren Schwangeren angewandt wurden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die beiden Verfahren IVF und ICSI in dieser Abbildung zusammengefasst. Nur jeweils knapp 13% aller durch IVF bzw. ICSI schwanger gewordenen Patientinnen waren jünger als 30 Jahre (16/119). Bei den unter 30jährigen war die OI das am häufigsten benutzte Verfahren (43/96; 44,8%). Bei Müttern, die das 35. Lebensjahr überschritten hatten, wurden häufiger Verfahren der künstlichen Befruchtung verwendet: 41,2% der Schwangeren nach IVF bzw. ICSI waren über 35 (49/119).

Tab. 4: Abhängigkeit der Anzahl der Feten vom Konzeptionsmodus in absoluten Zahlen.

		Anzahl der Feten					
		3	4	5	6	9	gesamt
Konzeptionsmodus	Spontan	23	5	0	0	0	28
	OI	63	20	11	1	1	96
	IVF	29	8	0	0	0	37
	ICSI	69	12	1	0	0	82
Gesamt		184	45	12	1	1	243

OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

Tabelle 4 zeigt die Abhängigkeit der Anzahl der Feten vom Konzeptionsmodus in absoluten Zahlen: bei Drillingen beträgt der Anteil spontaner Konzeption 12,5% (23/184), bei Vierlingen nur noch 11,1% (5/45).

44,4% aller Vierlingsschwangerschaften entstanden durch hormonelle Stimulation (20/45). Bei Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten liegt der Anteil der OI sogar bei 55,9% (33/59), lediglich eine Fünflingsschwangerschaft entstand nach ICSI (1/12, 8,3%). Mehr als 30% aller Quaduplets oder höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften entstanden nach OI – damit macht die OI einen etwa dreimal so hohen Anteil an Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten aus, als das nächst häufigere Verfahren ICSI.

Es ist festzustellen, dass fast alle Schwangerschaften des Gesamtkollektivs nach Verfahren der Assistierte Reproduktion entstanden, nur 12,5% der Drillingschwangerschaften entstanden spontan (28/184), bei den Quadruplets und höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften waren es nur 8,5% (5/59) (Abbildung 4).

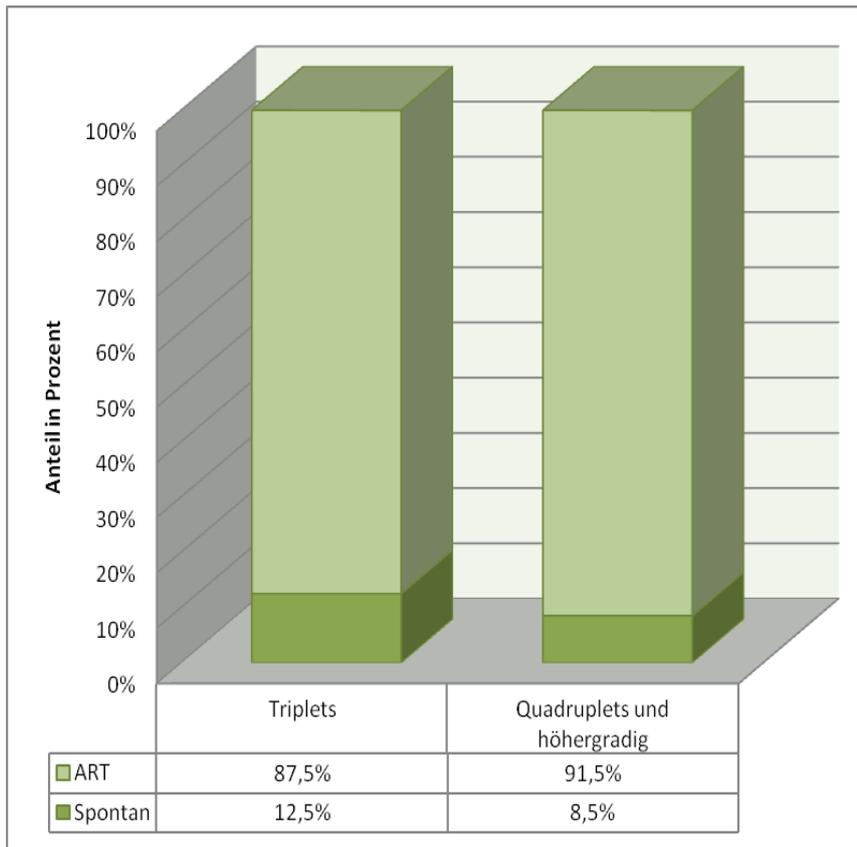


Abb. 4: Assistierte Reproduktion (ART) oder spontane Konzeption bei Triplets bzw. Quadruplets und höhergradigen Mehrlingen.

4.2 Kollektiv A – Drillingsschwangerschaften

Es wurden 184 Schwangere mit Triplets im ersten Trimenon untersucht. Das durchschnittliche maternale Alter lag bei $33,5 \pm 5,1$ Jahren. 30,4% der Patientinnen waren Nullipara (59/184). Insgesamt entstanden 87,5% (161/184) dieser Schwangerschaften durch Verfahren der assistierten Reproduktion (siehe Abbildung 5).

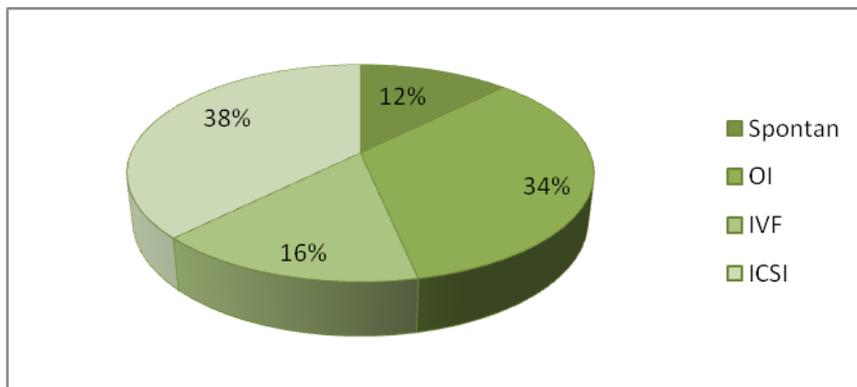


Abb. 5: Konzeptiosmodi bei Drillingen.

OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

Von den Schwangerschaften waren 72,8% trichorial-triamnial (134/184), bei 27,2% wurde eine monochoriale Komponente festgestellt (50/184). Bei 43/50 (86%) handelte es sich um dichorial-triamniale Drillinge, bei 6/50 um dichorial-triamniale (12%) und in einem Fall um monochorial-triamniale Triplets (2%).

4.2.1 Invasive Diagnostik

65 Eltern entschieden sich für eine invasive pränatale Diagnostik (65/184, 35,3%). In drei Fällen wurde eine Amnionzentese durchgeführt (4,6%), in allen anderen Fällen eine Chorionzottenbiopsie (62/65, 95,4%).

Patientinnen die eine invasive Diagnostik durchführen ließen, waren durchschnittlich $35,6 \pm 5,0$ Jahre alt und damit statistisch signifikant älter als jene Mütter, die sich dagegen entschieden ($32,4 \pm 4,7$ Jahre, $P < 0,0001$).

Hinsichtlich der Konzeptionsart gab es keine Unterschiede zwischen Schwangerschaften mit und ohne invasive Diagnostik (ART 142/162, 87,7% vs. Spontan 19/22, 86,4%). 52 von 65 Patientinnen, die sich für eine invasive Diagnostik entschieden, ließen anschließend eine Mehrlingsreduktion durchführen (88,1%).

Acht Patientinnen hatten nach invasiver Diagnostik einen Verlust der gesamten Schwangerschaft (8/65, 12,3%) – bei sieben dieser Frauen erfolgte in Form der Mehrlingsreduktion zusätzlich ein zweiter invasiver Eingriff. In Tabelle 5 sind die Aborte nach MFPR und expektativem Management unter Berücksichtigung der invasiven Diagnostik dargestellt. Bei Patientinnen ohne invasive pränatale Diagnostik und ohne Mehrlingsreduktion lag die Gesamtabortrate bei 7,9% (3/38). Bei den 81 Patientinnen, die eine Mehrlingsreduktion, aber keine invasive Diagnostik durchführen ließen, lag die Verlustrate bei 9,9% (8/81). Diese Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

Tab. 5: Anzahl der Aborte nach MFPR (Mehrlingsreduktion) und expektativem Vorgehen unter Berücksichtigung der Durchführung invasiver Diagnostik.

Aborte		MFPR (n=15)	Expektatives Vorgehen (n=4)
Invasive Diagnostik	ja	7	1
	nein	8	3

n, Anzahl der Schwangerschaften.

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Chorionzottenbiopsie lag bei 11+5 SSW, das bei Amnionzentese 15+5 SSW.

Insgesamt wurde bei 14 Schwangerschaften (15 Feten, 7,7%, 15/195) vor der invasiven Diagnostik eine erhöhte NT gemessen. In drei Fällen fand sich ein auffälliger Karyotyp

(3/152 Punktionen; 2%): 69,XXY; und zweimal 47,XY+21. Beide Feten mit Trisomie 21 wiesen ein Nackenödem auf. Der Fet mit Triploidie war durch eine frühe FGR (Fetal Growth Restriction) aufgefallen. Bei einem weiteren Fet lag die NT im oberen Normalbereich. Eine in 16+0 SSW durchgeführte Amnionzentese ergab eine Trisomie 21. Die Eltern entschlossen sich, in 31+4 SSW einen selektiven Fetozid durchführen zu lassen.

Tab. 6: Häufigkeit von invasiver Diagnostik in Abhängigkeit von mütterlichem Alter, Mehrlingsreduktion und Ultraschallevaluierung.

Invasive Diagnostik	Maternales Alter (Jahre ± SA)	MFPR		Ultraschall (NT ≥ 95. Perzentile)	
		Ja n = 133	Nein n = 51	Normal n = 163	Auffällig n = 21
Ja n= 65 (35,3%)	35,6 ± 5,0	n = 52 (39,1%)	n = 13 (25,5%)	n = 52 (31,9%)	n = 13 (61,9%)
Nein n = 119 (64,7%)	32,35 ± 4,7	n = 81 (60,9%)	n = 38 (74,5%)	n = 111 (68,1%)	n = 8 (38,1%)
P	< 0,01	n.s.		< 0,02	

CVS, Chorionzottenbiopsie; AC, Amnionzentese; MFPR, Mehrlingsreduktion; NT, Nackentransparenz, n, Anzahl der Schwangerschaften; SA, Standardabweichung; n.s., nicht signifikant.

31,9% aller Patienten, die eine invasive Diagnostik durchführen ließen, hatten zuvor unauffällige Ultraschall-Ergebnisse (52/133). Bei normaler Ultraschall-Evaluierung entschieden sich signifikant weniger Patienten für eine invasive Diagnostik als bei auffälligem Ultraschall (P<0,02). Außerdem lässt sich ein Trend zu einer höheren Rate an invasiver Diagnostik beobachten, wenn danach eine MFPR durchgeführt werden sollte. Diese Zusammenhänge veranschaulicht Tabelle 6.

4.2.2 Mehrlingsreduktion

Für eine Mehrlingsreduktion (MFPR) entschieden sich 133 Patientinnen (133/184, 72,3%). 102 trichorial-triamniale Schwangerschaften und eine dichorial-triamniale Schwangerschaft wurden zu Zwillingen reduziert. Bei 25 dichorial-triamnialen sowie 5 dichorial-diamnialen Schwangerschaften erfolgte die Reduktion auf Einlinge. Das durchschnittliche mütterliche Alter lag bei $33,7 \pm 4,9$ Jahren (Range 21-47). Die Reduktion wurde im Mittel bei einem Schwangerschaftsalter von 12+5 Wochen durchgeführt (Range 10+0 – 14+0 SSW). In einem Fall wurde eine Schwangerschaft zweizeitig von drei auf einen Feten reduziert. Der erste Eingriff fand in 12+6 SSW statt und wird in der Mehrlingsreduktions-Statistik mit aufgeführt. Der zweite Eingriff erfolgte in 31+4 nach sonografisch auffälligem Down-Syndrom und ist als selektiver Fetozid zu betrachten.

91% dieser Drillingschwangerschaften entstanden durch ART (121/133). Den größten Anteil bildet die hormonelle Stimulation (55/133, 41,1%). ICSI kommt auf 33,8% (45/133), IVF auf 15,8% (21/133).

Insgesamt hatten 38,3% der Patienten zuvor eine invasive pränatale Diagnostik (52/133). Bei 14 Schwangerschaften und insgesamt 15 Feten waren im Ersttrimester-Screening NT-Werte oberhalb der 95. Perzentile aufgefallen (14/133, 10,5%).

In sieben der Schwangerschaften, die reduziert wurden, lagen schwere Anomalien vor (7/133, 5,3%): In drei Fällen handelte es sich um Chromosomenanomalien (zweimal Trisomie 21 und eine Triploidie) und in vier weiteren Schwangerschaften um andere Fehlbildungen: zwei Paare Siamesischer Zwilling, ein kaudales Regressionssyndrom sowie eine Cantrell-Pentalogie (Ektopia cordis, extraabdominal gelegene Leber und Darm). Bezogen auf die Anzahl der Feten lagen bei 2,3% aller Feten aus dieser Gruppe schwere Fehlbildungen oder Chromosomenstörungen vor (9/399).

Insgesamt wurde damit eine Reduktion wegen Auffälligkeiten in sieben Schwangerschaften bei zehn Feten durchgeführt. Eine Reduktion mit dem Ziel der Senkung der Frühgeburtlichkeit erfolgte dagegen in 126 Fällen (126/133; 94,7%).

4.2.2.1 Schwangerschaftsoutcome nach MFPR

Frauen, die eine Mehrlingsreduktion durchführen ließen, entbanden im Mittel nach $35,5 \pm 3,3$ SSW (Range 24-40 SSW). 12 Schwangere hatten Frühgeburten zwischen 24+0 und 30+6 Wochen (12/133, 9%). Vor der 28. Schwangerschaftswoche wurden 4,5% der Schwangeren entbunden (6/133), 106 Patientinnen im Zeitraum zwischen 31+0 und 40+0 SSW (106/133, 79,7%). In 90 Fällen erfolgte die Geburt per Sectio (90/133; 67,7%). Zum Spontanabort vor der 24. Schwangerschaftswoche kam es bei 14 Patientinnen (14/133; 10,5%). Bei einer weiteren Schwangeren wurde nach Blasensprung mit Amnioninfektions-syndrom eine Abruption durchgeführt. Dies entspricht einer Gesamtabortrate von 11,3% (15/133). In einer Schwangerschaft kam es zu einem spontanen IUFT eines Feten nach FGR bei bekannter Triploidie.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht nach MFPR lag bei $2224,1 \text{ g} \pm 670,5$ (Range 500 – 3860g). Bei 26 von 210 lebend geborenen Neonaten lag das Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile (12,4%). Zwei Neugeborene aus derselben Schwangerschaft verstarben innerhalb der ersten Woche post partum in 27+0 bei Geburtsgewichten von 675 und 655g.

Bei 15 von 133 Schwangerschaften kam es nach Mehrlingsreduktion zu Komplikationen (11,3%). Dazu zählen: Chorioamnionitis, Blasensprung, Zervixinsuffizienz. In fast allen Fällen endeten die Schwangerschaften in einem Spontanabort (14/15). Ein Elternpaar entschied sich für eine Abruption nach Auftreten einer Chorioamnionitis.

Im Mittel wurde der Fetozid bei diesen Patientinnen bei einem Gestationsalter von 12+5 Schwangerschaftswochen durchgeführt. Das mittlere Schwangerschaftsalter bei Auftreten von Komplikationen lag bei 18+0 SSW. Durchschnittlich traten die Komplikationen 5+2 Wochen nach dem Fetozid auf (Range 1+3 bis 10+5 Wochen). Nur bei zwei Patientinnen traten die Komplikationen innerhalb von zwei Wochen post interventionem auf.

Tab. 7: Gegenüberstellung von Schwangerschaftsmerkmalen bei Patientinnen mit und ohne Komplikationen nach MFPR (Mehrlingsreduktion).

Merkmale	Gruppe mit Komplikationen nach MFPR (n=15)	Gruppe ohne Komplikationen nach MFPR (n=118)
Maternales Alter (Range) in Jahren	34,8 ± 5,2 (26-46)	33,5 ± 4,9 (21-47)
Altersklassen in Jahren		
21-15	0	5 (4,2%)
25-30	2 (13,3%)	28 (23,7%)
30-35	8 (55,3%)	45 (38,1%)
35-40	3 (20%)	31 (26,3%)
40-47	2 (13,3)	9 (7,6%)
Gestationsalter bei FC	12,7 ± 4,5	12,5 ± 5,1
10+0 – 10+6	0	3 (2,5%)
11+0 – 11+6	2 (13,3%)	17 (14,4%)
12+0 – 12+6	8 (60%)	70 (59,3%)
13+0 – 13+6	4 (26,7%)	26 (22%)
14+0 – 14+6	0	2 (1,7%)
Chorionizität		
tri-tri	9 (60%)	93 (78,8%)
nicht trichorial	6 (40%)	25 (21,2%)
Konzeption		
Spontan	2 (13,3%)	10 (8,5%)
OI	7 (46,7%)	48 (40,7%)
ICSI	3 (20%)	18 (15,1%)
IVF	3 (20%)	42 (35,6%)
Invasive Diagnostik	7 (46,7%)	46 (38,1%)

FC, Fetozyd; tri-tri, trichorial-triamnial; OI, Ovulation Induction; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-Vitro-Fertilisation, n, Anzahl der Schwangerschaften.

In Tabelle 7 werden die Gruppen mit und ohne Komplikationen nach Mehrlingsreduktion in Bezug auf verschiedene Parameter gegenüber gestellt. Schwangere bei denen Komplikationen auftraten, waren im Mittel knapp eineinhalb Jahre älter als Schwangere ohne Komplikationen nach MFPR (34,8 vs. 33,5 Jahre). Vergleicht man das maternale Alter anhand von Altersklassen, fällt auf, dass der Anteil von Frauen zwischen 30 und 35

Jahren in der Komplikationsgruppe deutlich höher ist (8/15, 53,3% vs. 45/118, 38,1%). Auch in der höchsten Alterskategorie (40-47 Jahre) ist der Anteil der Frauen aus der Komplikationsgruppe höher (2/15, 13,3 vs. 9/118, 7,6%). Statistische Signifikanz erreichen diese Unterschiede jedoch nicht. Auch im Hinblick auf das Gestationsalter gibt es keine signifikanten Unterschiede. Vergleicht man die Chorionizität beider Gruppen, stellt man fest, dass die Komplikationsrate bei nicht trichorialer Plazentation bedeutend höher ist. 40% der Schwangerschaften mit Komplikationen hatten eine monochoriale Komponente (6/15, 40% vs. 25/118, 21,2% in der Gruppe ohne Komplikationen). Das bedeutet, dass bei 8,8% aller trichorial-triamnialen Schwangerschaften (9/102) nach Reduktion Komplikationen auftraten, hingegen bei 19,4% (6/31) bei nicht trichorialer Plazentation. Da nicht trichoriale Triplets stets auf Einlinge reduziert wurden (außer in einem Fall), liegt im untersuchten Kollektiv die Chance auf Abort bei Reduktion des monochorialen Paares etwa doppelt so hoch als bei trichorial-triamnialen Schwangerschaften und der Reduktion auf Zwillinge – statistische Signifikanz wird hier jedoch nicht erreicht.

In Bezug auf den Konzeptionsmodus fällt auf, dass der Anteil spontan konzipierter Schwangerschaften in der Komplikationsgruppe deutlich höher ist (2/15, 13,3% vs. 10/118, 8,5%). Außerdem kamen in der Gruppe ohne Komplikationen häufiger die Verfahren ICSI und IVF zum Einsatz (insgesamt 60/118, 50,9% vs. 6/15, 40%).

Knapp die Hälfte der Patientinnen aus der Gruppe mit Komplikationen ließ vor der Reduktion eine invasive pränatale Diagnostik durchführen (7/15, 46,7%). In der Gruppe ohne Komplikationen waren es nur 38,1% (46/118). Auch hier erreichen die Daten keine statistische Relevanz.

In drei der Schwangerschaften, in denen Komplikationen auftraten, waren bereits vor der MFPR auffällige Ultraschallergebnisse bekannt: In zwei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente war jeweils ein Fet des monochorialen Paares mit dem Verdacht auf ein beginnendes FFTS von einer FGR betroffen. In einer weiteren Schwangerschaft wurden bei einem Fet des monochorialen Paares Fehlbildungen im Sinne eines Cantrell-Syndroms gefunden. Bei zwei Patientinnen musste der Eingriff durch zwei statt einer Punktion vorgenommen werden, weil der jeweilige Co-Zwilling nach Fetozid nicht unmittelbar mit verstarb.

4.2.3 Expektatives Management

51 Patientinnen des Drillingskollektivs wünschten ein expektatives Vorgehen (51/184, 27,2%). Dabei kam es bei acht Schwangerschaften spontan im ersten Trimenon zu einer missed Abortion einer oder mehrerer Feten (8/51; 15,7%). Eine dichorial-triamniale Plazentation lag hier bei einer Schwangerschaft vor. Es kam zu einer spontanen Reduktion des monochorialen Paares. Insgesamt handelte es sich um 9 Feten, die vor der 15. Schwangerschaftswoche verstarben (9/153; 5,9%).

Im Folgenden werden nur solche Schwangerschaften betrachtet, die nach 15+0 SSW noch drei lebende Feten hatten (43/51, 84,3%). Das mütterliche Alter lag in dieser Gruppe im Mittel bei $32,6 \pm 5,6$ Jahren (Range 18-48 Jahre). 18,6% dieser Patientinnen waren Nullipara (8/43) und 53,5% Primagravida (23/43). Trichorial-triamniale Verhältnisse lagen bei 58,1% der Schwangerschaften vor (25/43). In 16 Fällen waren sie dichorial-triamnial und jeweils einer Schwangerschaft monochorial-triamnial sowie dichorial-diamnial. Insgesamt entschieden sich damit mit 37% (18/49) bedeutend mehr Schwangere mit monochorialer Komponente für ein abwartendes Vorgehen als solche mit trichorialer Plazentation mit 20% (25/127) ($P < 0,02$). Innerhalb dieser expektativen Gruppe waren 74,4% der Schwangerschaften durch Verfahren der assistierten Reproduktion entstanden (32/43): sieben durch hormonelle Stimulation (7/43, 16,3%), weitere sechs durch IVF (6/43, 14%) und 19 durch ICSI (19/43, 44,2%). Besonders auffallend sind – verglichen mit der MFPR-Gruppe – die differierenden Anteile an den Konzeptionsmodi (vergleiche Kapitel 4.2.4).

Bei fünf Schwangerschaften kam es zum IUFT von sechs Feten vor der 24. SSW (5/43, 11,6%). Vier dieser fünf Schwangerschaften waren solche mit monochorialer Komponente (80%). Hier waren fetofetale Transfusionssyndrome oder TRAP-Sequenz ursächlich für die Fruchttode. In einem Fall verstarben beide Feten des monochorialen Paares bei TAPS (Twin-Anemia-Polycythemia-Sequenz). In zwei Schwangerschaften bestand ein Akranus-Akardius (TRAP) als letale Fehlbildung. Außerdem verstarb in einer anderen Schwangerschaft der Donor bei einem FFTS. Beim IUFT in der trichorial-triamnialen Schwangerschaft handelte es sich um einen Fet mit multiplen Fehlbildungen bei Verdacht auf Trisomie 18 – eine Karyotypisierung wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.1 Schwangerschaftsoutcome bei expektativem Vorgehen

Im Mittel entbanden die Patientinnen dieser Gruppe in der $31,8 \pm 2,9$ (Range 24-36 SSW). 62,8% der Schwangeren entbanden zwischen der 31. und der 40. SSW (27/43), 12 weitere frühgeburtlich zwischen 24+0 und 30+6 SSW (12/43, 27,9%) – fünf davon vor der 28. SSW (5/43, 11,6%). Bei vier Schwangeren kam es zu einem Spontanabort der gesamten Schwangerschaft vor der 24. Schwangerschaftswoche (4/43, 9,3%) – dabei war die Abortrate statistisch unabhängig von der Chorionizität. Tendenziell war der Anteil der Aborte unter trichorialen Schwangerschaften sogar höher (3/25, 12%) als unter solchen mit monochorialer Komponente (1/18, 5,6%).

Bei 83,7% der Patientinnen (36/43) erfolgte die Entbindung durch Sectio. Die übrigen Ein- oder Zwillingschwangerschaften wurden spontan entbunden. Bei einer Drillingschwangerschaft wurde in der 26. SSW eine vaginale Entbindung vorgenommen (1/43, 2,3%).

Insgesamt wurden 111/129 Kinder lebend nach der 24. Schwangerschaftswoche geboren (86%). Diese Kinder hatten im Mittel ein Geburtsgewicht von $1630 \pm 527\text{g}$ (Range 495-2715g). 79,1% (34/43) der Frauen brachten drei lebende Kinder zur Welt: 63,6% waren trichorial-triamnial (21/34), 35,3% dichorial-triamnial (12/34) und bei einer Schwangerschaft bestanden monochorial-triamniale Verhältnisse (1/34, 2,9%). Von 9 Schwangeren, die nicht 3 lebende Kinder entbanden, hatten vier Patientinnen zwei lebende Neugeborene (4/43, 9,3%) und eine Frau einen Einling nach IUFT des monochoriales Paares bei FFTS (1/43, 2,3%).

Damit hatten 65,6% aller trichorial-triamnialen Schwangerschaften drei Kinder bei Geburt (21/32) (inklusive der Patienten mit spontaner missed Abortion im ersten Trimenon). Der korrespondierende Anteil bei den nicht-trichorialen Schwangerschaften und drei lebend geborenen Kindern lag bei 68,4% (13/19). Das durchschnittliche Geburtsgewicht dieser 102 Neonaten lag bei $1582,4 \pm 514,6\text{g}$ (Range 495-2460g).

4.2.4 Vergleich von Konzeptionsmodus und Schwangerschaftsoutcome bei MFPR- und Expektativer Gruppe

Vergleicht man die Konzeptionsmodi beider Gruppen, stellt man fest, dass innerhalb der MFPR-Gruppe deutlich mehr Schwangerschaften durch Verfahren der assistierten Reproduktion (ART) entstanden (121/133, 91% vs. 32/43, 74,4%). Diese Beobachtung veranschaulicht Abbildung 6.

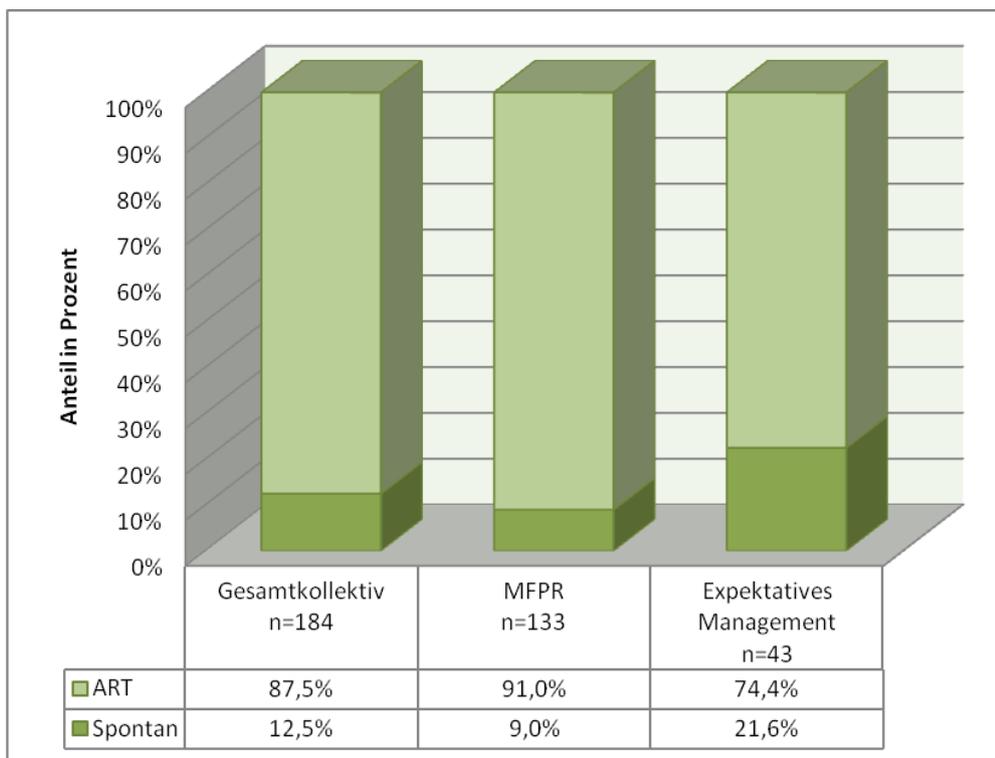


Abb 6: Vergleich der Konzeptionsmodi zwischen MFPR, expektativem Management sowie dem Gesamtkollektiv der Drillingsschwangerschaften.

ART, Assistierte Reproduktionstechnik; MFPR, Mehrlingsreduktion, n, Anzahl der Schwangerschaften.

Bei Schwangeren, die sich für ein expektatives Vorgehen entschieden, war der Anteil der hormonellen Stimulation deutlich geringer als bei der MFPR-Gruppe. In 16,3% wurden die Schwangerschaften in der expektativen Gruppe durch OI herbei geführt (7/43). Der Anteil in der MFPR-Gruppe lag bei 41,4% (55/133).

Einen bedeutenden Unterschied findet man auch in den beiden Verfahren der extrakorporalen Befruchtung: ICSI und IVF machen innerhalb der expektativen Gruppe einen Anteil von 58,1% (25/43) aus – gegenüber 31,6% Prozent in der MFPR-Gruppe (42/133). Auch in der Rate an spontaner Konzeption bestehen Unterschiede: Während nur neun Prozent der Schwangerschaften, die reduziert wurden, spontan entstanden (12/133), sind es in der expektativen Gruppe mit 25,6% mehr als doppelt so viele (11/43) (siehe Abbildung 7).

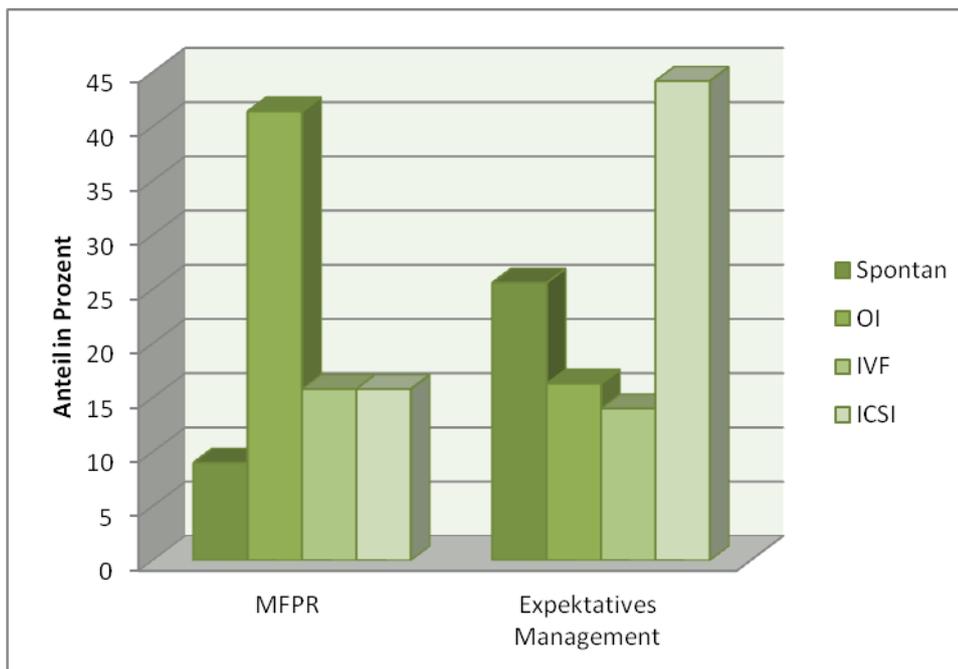


Abb 7: Grafische Darstellung der Konzeptionsmodi in MFPR und expektativer Gruppe.

MFPR, Mehrlingsreduktion; OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasma-tische Spermieninjektion.

Es fällt auf, dass sich die beiden Gruppen auch in Hinblick auf die Chorionizität unterscheiden: Unter den Schwangeren, die ein expektatives Management wünschten, waren anteilig signifikant mehr mit Schwangerschaften mit monochorialischer Komponente als solche mit triamniotischer-trichorialischer Plazentation ($p < 0,05$): Bei 41,9% (18/43) der Schwangerschaften der expektativen Gruppe bestand eine monochoriale Komponente, während diese Schwangerschaften am Gesamtkollektiv nur 23,4% ausmachten (43/184).

Tabelle 8 stellt einen detaillierten Vergleich zwischen reduzierten und nicht-reduzierten Schwangerschaften in Hinblick auf verschiedene Schwangerschaftsoutcome-Parametern dar. Die beiden Gruppen unterscheiden sich vor allem in Hinblick auf das Gestationsalter (GA) bei Entbindung und damit in der Frühgeburtlichkeit. Grundsätzlich ist jedoch anzumerken, dass sich weniger als ein Drittel aller untersuchten Drillingschwangerschaften für ein expektatives Vorgehen entschieden (43/184, 23,4%) und daher aufgrund der stark differierenden Gruppengrößen die gewonnenen Daten nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ermöglichen.

Wie oben bereits herausgestellt, lag die Totalverlust-Rate in der MFPR-Gruppe bei 11,3% (15/133). Der korrespondierende Anteil innerhalb der expektativen Gruppe lag bei 9,3% (4/43). Das durchschnittliche GA bei Entbindung lag in der MFPR-Gruppe um knapp vier Wochen und damit signifikant höher als in der anderen Gruppe (35,5 vs. 31,8 SSW) ($P < 0,001$). Der größte Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand in der Frühgeburtlichkeit: Vor der 31. SSW kamen dabei nur 9% der Kinder aus reduzierten Schwangerschaften zur Welt (12/133), während es bei der expektativen Gruppe ein gutes Viertel waren (12/43, 27,9%) ($P < 0,05$). Ein GA von mehr als 30 vollendeten Schwangerschaftswochen erreichten bei vorangegangener Mehrlingsreduktion mehr als drei Viertel der Patienten (106/133, 79,7%) – der entsprechende Anteil unter den nicht-reduzierten Schwangerschaften betrug 62,8% (27/43). Das im Mittel höchste GA erreichten mit 37,8 Schwangerschaften mit monochorialer Komponente, die von drei auf einen Feten reduziert worden waren – hier war allerdings mit 19,4% die Totalverlust-Rate vor der 24. SSW am höchsten (6/31). Auch in Hinblick auf das mittlere Geburtsgewicht der Kinder lag diese Gruppe vorn: Diese Kinder – welche zu 80,6% lebend zur Welt kamen (25/31) – wogen durchschnittlich 2852 g bei Geburt. Insgesamt erreichten die nach Mehrlingsreduktion geborenen Kinder ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 2224g. Im Gegensatz dazu wogen die Kinder aus der expektativen Gruppe mit 1630g signifikant weniger ($P < 0,01$). Die Überlebensraten beider Gruppen unterscheiden sich kaum: 89,4% betrug der Anteil lebend geborener Kinder innerhalb der MFPR-Gruppe (210/235) und 86% bei der nicht-reduzierten Gruppe (111/129). Insgesamt ist die Häufigkeit von Geburtsgewichten unterhalb der 3. Perzentile bei den reduzierten Schwangerschaften gegenüber den nicht-reduzierten signifikant erhöht

(19/210, 9% vs. 2/111, 1,8%, $P < 0,02$). In Hinblick auf die Häufigkeiten von neonatalen Todesfällen unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht.

Tab. 8: Gegenüberstellung verschiedener Outcomeparameter nach Mehrlingsreduktion und expektativem Vorgehen.

Triplets	Anzahl F < 15+0 SSW	Abort < 24+0 SSW n (%)	IUFT (Anzahl F) N (%)	Entbindung < 29+0 SSW n (%)	Entbindung in SSW (\bar{a})	Geburts- gewicht (g) ($\bar{a} \pm SA$)	FGR (Anzahl F) N (%)	Lebend- geburten N (%)	NNT N (%)
Spontane missed Abortion (n=8)	15	0	0	0	36,3 \pm 3,7	2556 \pm 574	3/15 (20)	15/15	0
Expektatives Vorgehen (n=43)	129	4/43 (9,3)	6/129 (4,7)	5/43 (11,6)	31,8 \pm 2,9	1630 \pm 527	2/111 (1,8)	111/129 (86)	2/111 (1,8)
• Trichorial (n=25)	75	3/25 (12)	1/75 (1,3)	1/25 (4,5)	32,2 \pm 2,6	1728 \pm 490	0	65/75 (86,7)	0
• Nicht- Trichorial (n=18)	54	1/18 (5,6)	5/54 (9,6)	4/18 (22,2)	31,3 \pm 3,4	1492 \pm 548	2/46 (4,3)	46/54 (85,2)	2/46 (4,3)
MFPR (n=133)	235	15/133 (11,3)	1/235	6/133 (4,5)	35,5 \pm 3,3	2224 \pm 671	19/210 (9)	210/235 (89,4)	2/210 (1)
• 3 -> 2 (n=102)	204	9/102 (8,8)	1/204	6/102 (5,9)	34,9 \pm 3,3†	2139 \pm 673†	18/185 (9,7)	185/204 (90,7)	2/185 (1,1)
• 3 -> 1 (n=31)	31	6/31 (19,4)	0	0	37,8 \pm 1,8†	2852 \pm 568†	1/25 (4)	25/31 (80,6)	0
P*		n.s.	<0,01	n.s.	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	n.s.

* Statistische Signifikanz zwischen MFPR vs. expektatives Management. † Statistische Signifikanz bei MFPR auf zwei vs. einen Feten; F, Feten; SSW, Schwangerschaftswoche; IUFT, Intrauteriner Fruchttod; FGR, Fetal growth restriction; NNT, neonataler Tod; n.s., nicht statistisch signifikant, n, Anzahl der Schwangerschaften, \bar{a} , arithmetischer Mittelwert; SA, Standardabweichung.

4.2.5 Chorionizität und Schwangerschaftsoutcome

72,8% aller Drillingschwangerschaften waren trichorial-triamnial (134/184). Alle Übrigen enthielten eine monochoriale Komponente: 23,4% waren dichorial-triamnial (43/184), 3,3% dichorial-diamnial (6/184) und die übrigen 0,5% monochorial-triamnial (1/184). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die letzteren in der Gruppe der nicht-trichorialen – oder auch Schwangerschaften mit monochorialer Komponente – zusammengefasst. Bezogen auf die Anzahl der Feten entspricht dies 150 Feten aus Schwangerschaften mit monochorialer Komponente und 402 Feten aus trichorialen-triamnialen Verhältnissen.

4.2.5.1 Schwangerschaften mit monochorialer Komponente

Zu dieser Gruppe gehören 50 Schwangerschaften. Schwangere mit monochorialer Komponente waren durchschnittlich 33,9 Jahre alt. 78% der Schwangerschaften entstanden durch die reproduktionsmedizinische Verfahren ICSI und IVF (39/50). 18% wurden spontan konzipiert (9/50). Auf die hormonelle Stimulation gingen nur 4% zurück (2/50).

In allen Schwangerschaften mit monochorialer Komponente wurden signifikant mehr Fehlbildungen gefunden als in trichorial-triamnialen Schwangerschaften ($P < 0,05$): Es wurden zwei Paare siamesischer Zwillinge in Triplets beobachtet sowie zwei Fälle von TRAP. Zudem wurde ein kaudales Regressionssyndrom festgestellt. Bei einem weiteren Feten fand sich ein Herzfehler (Inlet-VSD und Aortenisthmusstenose). Ein anderer Fet zeigte Fehlbildungen im Sinne eines Cantrell-Syndroms: Ektopia cordis und extrakorporal gelegene Leber und Darm (9/150, 6%).

In drei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente entwickelte sich ein FFTS (3/50, 6%). Diagnostiziert wurde dieses im Mittel bei einem Gestationsalter von 16,4 SSW. Bei einer Patientin kam es zu einem IUFT des betroffenen monochoriales Paares – hier war zuvor im Ersttrimesterscreening auch eine erhöhte Nackentransparenz bei einem Fet gemessen worden. In einer Schwangerschaft wurde in der 20+0 SSW eine Laserablation durchgeführt, unmittelbar nach der Ablation verstarb der Donor. Bei der

dritten Patientin mit FFTS verstarb der ehemalige Donor mit einem Geburtsgewicht von 495g nach Entbindung in 27+4 SSW sechs Wochen post partum in neonatologischer Betreuung.

Eine TRAP-Sequenz (Twin Reversed Arterial Perfusion) wurde in zwei Schwangerschaften (2/50, 4%) diagnostiziert. In beiden Fällen erfolgte eine Laserablation (14+0 und 17+4 SSW). Beide Schwangerschaften resultierten in komplikationslosen Geminigeburten nach der vollendeten 31. SSW.

In 10% der Schwangerschaften wurde sonografisch bei je einem Feten eine FGR festgestellt (5/50). Bei 62% der Schwangerschaften dieser Gruppe wurde eine Mehrlingsreduktion durchgeführt (31/50). Diese Fälle wurden bereits oben beschrieben. In einer Schwangerschaft kam es zu einer spontanen missed Abortion des monochozialen Paares in 9+6 SSW. Daher wird im Folgenden das Outcome von 18 expektativen Schwangerschaften betrachtet.

Im Mittel wurden die nicht-reduzierten Schwangerschaften nach $31,3 \pm 3,4$ SSW entbunden. 33,3% der Schwangeren entbanden zwischen 24+0 und 30+6 SSW (6/18) – vier davon wurden vor der 28. SSW entbunden (4/18, 22,2%). 61,1% wurden nach der vollendeten 30. Schwangerschaftswoche geboren (11/18). Eine Schwangerschaft endete in einem Spontanabort vor der 24. SSW (1/18, 5,6%).

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der nicht reduzierten Schwangerschaften mit monochozialer Komponente lag bei 1492 ± 548 g. Unterteilt man die Geburtsgewichte in Untergruppen nach Blickstein und Kalish (2003) liegen 34,8% der Neugeborenen (16/46) mit ihren Geburtsgewichten unterhalb der 1500g Marke. Gut die Hälfte aller Kinder erreichte Gewichte zwischen 1500-2500g (24/46), nur bei 8,7% der Kinder wurden Normalgewichte über 2500g gemessen (4/46).

Die mittlere Konkordanzrate der Geburtsgewichte bei nicht-trichorialer Plazentation lag bei $17,9\% \pm 13,4$. In drei Schwangerschaften lag die Diskordanz über 30% (3/18, 16,7%). Fünf Feten verstarben intrauterin (5/57, 9,6%) nach der 15. SSW.

4.2.5.2 Trichorial-triamniale Schwangerschaften

134 Schwangerschaften waren trichorial-triamnial. Das durchschnittliche mütterliche Alter der Schwangeren lag bei 33,3 Jahren. Während 44% der Schwangerschaften auf die Verfahren ICSI und IVF zurückgingen (59/134), war eine hormonelle Stimulation verantwortlich für den größten Anteil der Schwangerschaften (61/134, 45,5%). 14 Patientinnen wurden spontan schwanger (14/134, 10,4%).

In vier von 402 Feten fanden sich schwere Fehlbildungen (1%): Megazystis, Zwerchfellhernie und zystisch adenomatoide Malformation der Lunge (Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, CCAML). Bei einem weiteren Feten bestand der V.a. eine Trisomie 18 (Spina bifida, VSD, Radiusaplasie), eine Karyotypisierung wurde jedoch nicht durchgeführt. Chromosomenanomalien wurden bei drei Feten gefunden: Zwei Fälle von Trisomie 21 sowie eine Triploidie.

75,4% aller trichorialen-triamnialen Schwangerschaften wurden zwischen 10+0 und 14+0 SSW auf Zwillinge reduziert (101/134). In sieben Schwangerschaften kam es zu spontanen missed Abortions vor 15+0 SSW von jeweils einem Feten. Daher werden im Folgenden die verbliebenen 25 Schwangerschaften mit trichorialer Plazentation und drei lebenden Feten ab der 15. SSW betrachtet.

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Entbindung dieser Schwangerschaften lag bei $32,2 \pm 2,6$ Wochen. 6 Frauen entbanden zwischen 24+0 und 30+6 Wochen (6/25, 24%). Alle übrigen Kinder kamen nach der 31. Schwangerschaftswoche zur Welt. In drei Schwangerschaften kam es vor der 24. Schwangerschaftswoche zu einem Spontanabort der gesamten Schwangerschaft (3/25, 12%). Insgesamt lag die Überlebensquote der Neugeborenen aus diesen Schwangerschaften bei 85,2% (65/75). Eine FGR trat in 4,5% der Schwangerschaften bei je einem Feten auf (6/134). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neonaten lag bei 1728 ± 490 . 55,4% der Kinder hatten ein niedriges Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2500g (36/65). 3% der Kinder waren normalgewichtig über 2500g (2/65). 41,5% der Neugeborenen hatten ein extrem niedriges Geburtsgewicht unterhalb von 1500g (27/65). Die mittlere Konkordanzrate der Geburtsgewichte lag bei 18,3%. In 8% der untersuchten Schwangerschaften lag der Wert bei über 30% (2/25). In einem Fall wurde ein intrauteriner Fruchttod (1/75, 1,3%) beobachtet.

4.2.5.3 Vergleich der Schwangerschaften bezüglich ihrer Chorionizität

In Tabelle 9 sind verschiedene Schwangerschaftsparameter, die eine Vergleichbarkeit erlauben, in Abhängigkeit von der Chorionizität gegenüber gestellt. Schwangere mit nicht-trichorialer Plazentation waren etwas älter als Schwangere mit trichorialer Plazentation (33,9 vs. 33,3 Jahre). Die Raten an spontanen missed Abortions im ersten Trimenon waren statistisch nicht unterschiedlich. Patientinnen mit monochozialer Komponente waren deutlich häufiger Nullipara (18/50, 36% vs. 38/134, 28,4%). Bezüglich der Konzeption lassen sich große Unterschiede feststellen ($P < 0,00001$): Der Anteil spontan konzipierter Schwangerschaften war unter den nicht-trichorialen deutlich höher (9/50, 18% vs. 14/134, 10,4%). Nach hormoneller Stimulation entstanden hingegen vor allem Schwangerschaften mit trichorialer Plazentation. IVF und ICSI waren häufiger unter den Schwangerschaften mit monochozialer Komponente (39/50, 78% vs. 59/134, 44,1%). Diesen Zusammenhang veranschaulicht auch Abbildung 8.

Deutlich weniger Frauen mit Schwangerschaften mit monochozialer Komponente entschieden sich für eine Mehrlingsreduktion (31/49, 63,3%) – bei den Patientinnen mit trichorialer Plazentation waren es 80% (102/127) ($P < 0,05$).

Schwere Fehlbildungen kamen in Schwangerschaften mit monochozialer Komponente signifikant häufiger vor ($P < 0,05$): 9 von 147 untersuchten Feten zeigten Auffälligkeiten (6,1%). In 10% aller Schwangerschaften mit monochozialer Komponente wurden sonografisch bei je einem Feten eine FGR festgestellt (5/50), bei den trichorialen waren es 4,5% (6/134) - dieser Unterschied lässt eine deutliche Tendenz erkennen, erreicht aber keine statistische Relevanz.

Tab. 9: Merkmale aller Tripletschwangerschaften im ersten Trimenon in Abhängigkeit von der Chorionizität (* ohne Patientinnen mit spontaner missed Abortion).

Merkmale	Monochorial, n = 1; Dichorial, = 49 (150 Feten)	Trichorial, n = 134 (402 Feten)	P
Mittleres mütterliches Alter	33,9 ± 4,5	33,3 ± 5,3	n.s.
Spontaneous fetal demise < 16 SSW, Anzahl der Feten	2/150 (1,3%) [1 Paar]	7/402 (1,7%)	n.s.
Primagravida	23/50 (46%)	64/134 (47,8%)	n.s.
Nullipara	18/50 (36%)	38/134 (28,4%)	n.s.
Konzeption			<0,01
• Spontan	9/50 (18%)	14/134 (10,4%)	
• OI	2/50 (4%)	61/134 (45,5%)	
• ICSI	29/50 (58%)	40/134 (29,9%)	
• IVF	10/50 (20%)	19/134 (14,2%)	
Schwere Fehlbildungen, Anzahl der Feten	9/150 (6%) - 2 Paare Siamesischer Zwillinge - 2x TRAP-Sequenz - 1x kaudales Regressionssyndrom - Ektopia cordis, Leber und Darm extrakorporal - Inlet-VSD und Aortenisthmusstenose	4/402 (1%) - Megazystis - Zwerchfellhernie - Zystisch adenomatöide Malformation der Lunge (CCAML) - Anomalien im Sinne einer Trisomie 18 (Spina bifida, VSD, Radiusaplasie)	<0,05
Aneuploidie, Anzahl der Feten	0	3/402 (0,07%) - 47, XX,+21 - 47, XY,+21 - 69, XXX	n.s.
Fetofetales Transfusionssyndrom	3/50 (6%)		
MFPR im ersten Trimenon*	31/49 (63,3%)	102/127 (80%)	<0,05

OI, Ovulation Induction; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-Vitro-Fertilisation; TRAP, Twin Reversed Arterial Perfusion; VSD, Ventrikel-Septum-Defekt; MFPR, Mehrlingsreduktion; T21, Trisomie 21, n, Anzahl der Schwangerschaften; n.s., nicht signifikant.

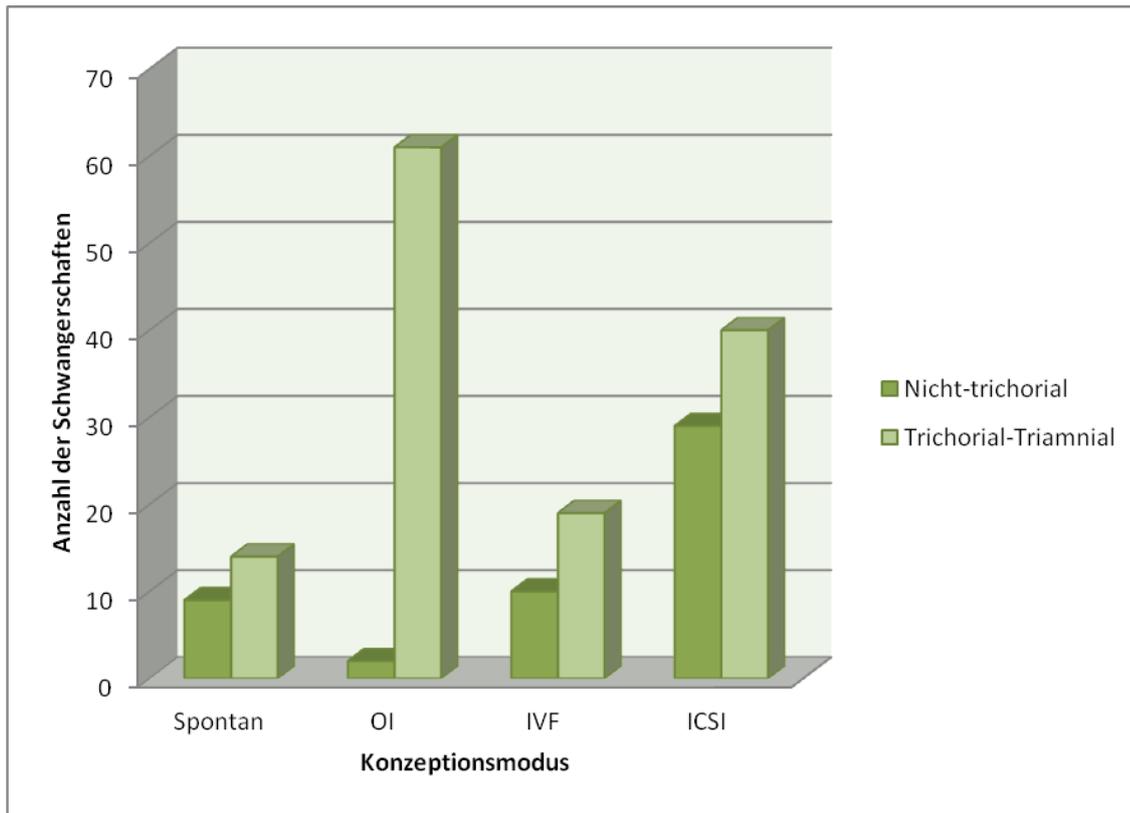


Abb. 8: Anzahl der Schwangerschaften in Abhängigkeit von Konzeptionsmodus und Chorionizität.

OI, Ovulation Induction; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-Vitro-Fertilisation.

Das Geburtsgewicht der trichorialen Feten lag mit $1728 \pm 490\text{g}$ nicht signifikant höher als bei Feten aus Schwangerschaften mit monochorialer Komponente ($1492 \pm 548\text{g}$). Auffallend ist, dass sich trotz des um 200g höheren Geburtsgewichtes bei trichorial-triamnialen Schwangerschaften die Anteile der Gewichtgruppen kaum unterscheiden. Die Rate der normalgewichtigen Kinder lag bei nicht-trichorialer Plazentation sogar mit 8,7% (4/46) höher als bei trichorial-triamnialer (2/65, 3%). Der Anteil starker Diskordanz der Geburtsgewichte (> 30%) war hingegen bei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente deutlich höher und lag bei 16,7% (3/18). Die Frühgeburtlichkeit zwischen 24+0 und 30+6 SSW war bei den mono- und dichorialen Schwangerschaften mit 33,3% (6/18) bedeutend höher als bei den trichorialen mit 24% (6/25). Die Unterschiede in Hinblick auf Überlebensrate sowie neonatalen Tod sind zwischen beiden Gruppen sehr gering (Tabelle 10).

Tab. 10: Aufstellung aller nicht-reduzierten Triplet-Schwangerschaften mit drei lebenden Feten in 15+0 SSW abhängig von der Chorionizität in Hinblick auf das Schwangerschaftsoutcome.

Merkmale	Monochorial, n=1 Dichorial, n=17 (54 Feten)	Trichorial, n= 25 (75 Feten)
Mittleres Gestationsalter bei Entbindung (Wochen)	31,3 ± 3,2	32,2 ± 2,5
Mittleres Geburtsgewicht (g)	1492 ± 548	1728 ± 490
• Sehr niedrig <1500g	16/46 (34,8%)	27/65 (41,5%)
• Niedrig 1500-2500g	24/46 (52,2%)	36/65 (55,4%)
• Normal >2500g	4/46 (8,7%)	2/65 (3%)
FGR, Anzahl der Kinder	2/46 (4,3%)	0
Mittlere Diskordanz (%)	17,9% ± 13,53	18,3% ± 9,2
Diskordanz > 30%	3/18 (16,7%)	2/25 (8%)
Spontanabort vor 24 SSW	1/18 (5,6%)	3/25 (12%)
Frühgeburtlichkeit 24+0-30+6 SSW	6/18 (33,3%)	6/25 (24%)
Entbindung > 31+0 SSW	11/18 (61,1%)	16/25 (64%)
IUFT, Anzahl der Feten	5/54 (9,6%)	1/75 (1,3%)
Überlebensrate, Anzahl der Kinder	46/54 (85,2%)	64/75 (86,7%)
Neonatologischer Tod, Anzahl der Kinder	2/46 (4,3%)	0

FGR, Fetal Growth Restriction; IUFT, Intrauteriner Fruchttod, n, Anzahl der Schwangerschaften.

4.3 Kollektiv B – Quadruplets und höhergradige Mehrlinge

Das Patientenkollektiv von Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten umfasst 59 Fälle. 76,3% dieser Schwangerschaften waren Quadruplets (46/59) und 20,3% Quintuplets (12/59). Zur Gruppe gehören außerdem eine Sechs- und eine Neunlingsschwangerschaft (je 1,7%). Das mittlere mütterliche Alter lag bei $32,1 \pm 4,7$ Jahren. 59,3% der Mütter waren Primigravida (35/59) und 55,9% Nullipara (33/59).

4.3.1 Assistierte Reproduktion

91,5% dieser Schwangerschaften waren durch Verfahren der assistierten Reproduktion entstanden (54/59). Die meisten waren auf eine hormonelle Stimulation zurückzuführen (33/59, 55,9%). Schwangerschaften nach ICSI und IVF betrafen 22% (16/59) bzw. 13,6% (8/59). 13 von 14 Schwangerschaften mit mehr als fünf Feten entstanden durch hormonelle Stimulation (92,9%). Diese Verhältnisse veranschaulicht Abbildung 9.

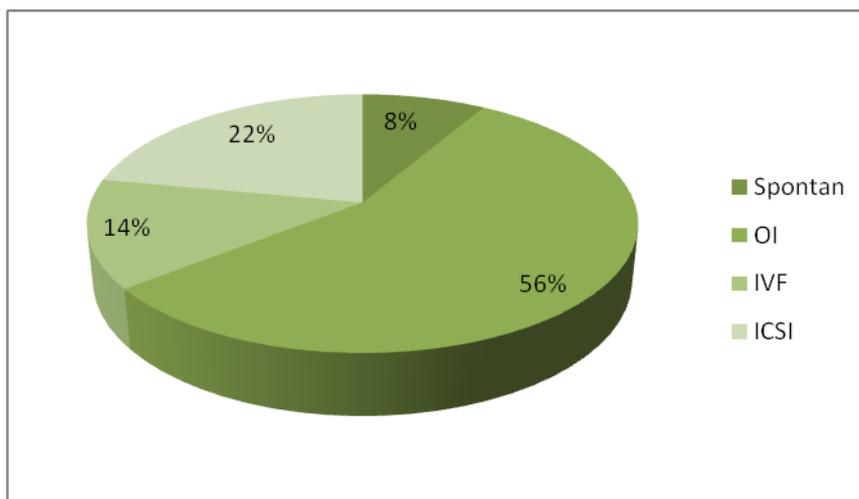


Abb. 9: Konzeptionsmodi bei Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten.

OI, Ovulation Induction; IVF, In-Vitro-Fertilisation; ICSI, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

4.3.2 Chorionizität

73,3% der Vierlinge hatten quadrochorial-quadroamniotische Verhältnissen (33/45). In 12 Schwangerschaften wurde eine monochoriale Komponente festgestellt (12/45, 26,6%): Zehn mal kamen trichorial-quadroamniotische Verhältnisse (10/45, 22,2%) vor und zweimal jeweils zwei Paare dichorialer Zwillinge in einer Vierlingsschwangerschaft. Alle zwölf Fünflingsschwangerschaften waren quinterochorial-quinteroamniotisch. Insgesamt wurde der Schwangerschaftsverlauf von 255 Feten betrachtet.

4.3.3 Invasive Diagnostik

10 Patientinnen entschieden sich für eine Chorionzottenbiopsie (10/59, 16,9%). Die Frauen waren im Mittel $36,3 \pm 3,2$ Jahre alt und ausschließlich Schwangere mit Quadruplets. Die NT-Werte lagen bei zwei von 40 Feten oberhalb der 95. Perzentile (5%), die Karyotypisierungen waren jedoch alle unauffällig.

4.3.4 Quadruplets

4.3.4.1 Mehrlingsreduktion (MFPR)

In 38/45 Vierlingsschwangerschaften entschieden sich die Eltern für eine Reduktion (84,4%): 4/38 Vierlingsschwangerschaften wurden zu Triplets (10,5%), 32/38 zu Zwillingen (84,2%) und zwei auf einen Einling reduziert (2/38, 5,3%). Schwangere dieser Gruppe waren im Mittel 32,3 Jahre alt (Range 24-44) und zu 92,1% durch Verfahren der Assistierte Reproduktion schwanger geworden (35/38). Mehr als die Hälfte hatte eine OI vornehmen lassen – die übrigen ICSI oder IVF. Die Mehrlingsreduktion erfolgte im Mittel bei einem Schwangerschaftsalter von 12+0 SSW (Range 10+3 – 13+4). 7,9% der Frauen hatten zuvor eine Chorionzottenbiopsie durchführen lassen (3/38).

4.3.4.1.1 Schwangerschaftsoutcome nach MFPR

In zwei Schwangerschaften kam es zu Komplikationen nach Reduktion (2/38, 5,3%). Beide endeten in einem Spontanabort vor der 24. Schwangerschaftswoche. Vier Schwangerschaften wurden zwischen 24+0 und 30+6 entbunden (4/38, 10,5%). Die übrigen Schwangerschaften erreichten Gestationsalter von mehr als 31 Schwangerschaftswochen bei Entbindung (32/38, 84,2%). Den Zusammenhang zwischen Anzahl der reduzierten Feten und erreichtem Gestationsalter bei Entbindung veranschaulicht Abbildung 10.

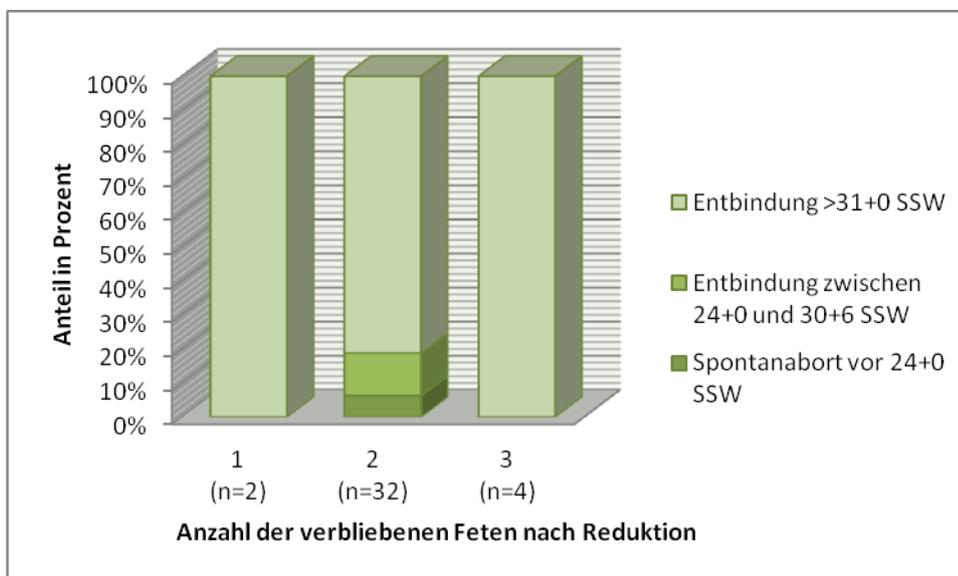


Abb. 10: Zusammenhang zwischen Anzahl der reduzierten Feten und erreichtem Schwangerschaftsalter.

n, Anzahl der Schwangerschaften; SSW, Schwangerschaftswoche.

Insgesamt wurden 71/78 Feten lebend geboren (91%). Das mittlere Geburtsgewicht betrug $2012,8 \pm 681\text{g}$ (Spannweite 620-3400g). Gut die Hälfte (37/71, 52,1%) aller Kinder wog zwischen 1500 und 2500g und galt damit als untergewichtig. Etwa je ein Viertel der Geburtsgewichte verteilten sich auf extrem niedrige (16/71, 22,5%) und normale Gewichte (18/71, 25,4%).

2/71 Kinder aus einer Schwangerschaft verstarben innerhalb einer Woche post Partum (2,8%) bei Geburt in 24+0 SSW und Gewichten von 630 und 670g. In zwei Schwangerschaften kam es zu intrauterinen Fruchttoden (2/38, 5,3%). Einmal verstarb

ein einzelner Fet, ein anderes Mal ein monochoriales Paar. Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien wurden in keiner dieser Schwangerschaften beobachtet. Bei zwei Feten aus verschiedenen Schwangerschaften wurde sonografisch eine FGR festgestellt.

4.3.4.2 Expektatives Management bei Quadruplets

Bei sieben Vierlingsschwangerschaften wurde keine Mehrlingsreduktion durchgeführt. Spontane missed Abortions vor 15+0 SSW kamen hier in zwei Schwangerschaften vor, in einem Fall war 1 Fet, in einem anderen Fall 2 Feten betroffen. Beide Schwangerschaften waren quadrochorial-quadroamniotisch. Die verbliebenen Drillinge kamen in 24+1 frühgeburtlich zur Welt. Zwei der Kinder verstarben bei Geburtsgewichten von 650 und 665g innerhalb einer Woche post Partum. Das dritte Kind (690g) überlebte. Auch die verbliebenen Gemini der ehemaligen Vierlingsschwangerschaft wurden frühgeburtlich in 24+6 entbunden und verstarben beide bei Geburtsgewichten von 750 und 650g innerhalb der ersten Lebenswoche. Ein expektatives Vorgehen mit vier lebenden Feten ab 15+0 SSW erfolgte daher in fünf Schwangerschaften.

Zwei der Schwangerschaften endeten vorzeitig in Spontanaborten der gesamten Schwangerschaft vor der 24. Woche (2/5, 40%), zwei weitere wurden frühgeburtlich zwischen 24+0 und 30+6 Woche entbunden (2/5, 40%) und eine andere in 32+4 SSW. In einer Schwangerschaft kam es in 25+1 SSW zu einem intrauterinen Fruchttod.

Insgesamt wurden 11 von 28 Kindern aus den Vierlingsschwangerschaften lebend geboren (39,3%). Ein Neugeborenes verstarb innerhalb der ersten zwei Lebenswochen. Das mittlere Geburtsgewicht dieser Kinder lag bei $1129,1 \pm 369,5\text{g}$. 72,7% (8/11) waren stark untergewichtig (<1500g). Nur drei Feten erreichten Geburtsgewichte über 1500g (27,3%).

4.3.5 Quintuplets und höhergradig

Zu dieser Gruppe zählen Schwangerschaften mit fünf oder mehr Feten (n=14). In allen wurden Mehrlingsreduktionen durchgeführt. 64,3% der Schwangerschaften wurden auf Zwillinge reduziert (9/14), 35,7% auf Drillinge (5/14). In der Sechslingschwangerschaft kam es zu einer spontanen missed Abortion eines Feten im ersten Trimenon. Dieser Fall findet sich bei den Quintuplets wieder, die auf Gemini reduziert wurden (Tabelle 10).

Schwangere dieser Gruppe waren im Durchschnitt 30,9 Jahre alt (Range 24-45). Sämtliche Schwangerschaften gingen auf ART zurück. Nur eine Schwangerschaft war durch ICSI entstanden, hier waren drei Embryonen transferiert worden. In allen anderen Fällen gingen die Schwangerschaften auf hormonelle Stimulation der Ovarialfunktion zurück (13/14, 92,9%).

Tab. 10: MFPR bei Schwangerschaften mit fünf oder mehr Feten.

Reduktionen	Anzahl	Prozent
9 -> 2	1/14	7,1
5 -> 3	6/14	42,9
5 -> 2	7/14	50

4.3.5.1 Schwangerschaftsoutcome

4 dieser 14 Schwangerschaften endeten in einem Abort (28,6%), Drei wurden frühgeburtlich zwischen 24+0 und 30+6 entbunden (3/14, 21,4%). Bei der Hälfte der Schwangerschaften lag das Gestationsalter bei Entbindung über 31+0 (7/14, 50%) (siehe Abbildung 11).

Von 34 Feten wurden 22 lebend geboren (22/34, 64,7%). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder lag bei 1653,86 ± 606,3 g (Range 650 – 2900g). Acht von 22

Kindern hatten Geburtsgewichte kleiner als 1500g (36,4%). Ein Kind wog mehr als 2500g (1/22, 4,3%), alle übrigen Geburtsgewichte lagen innerhalb der Spanne zwischen 1500 und 2500g (13/22, 59%). Ein Kind verstarb innerhalb einer Woche post Partum.

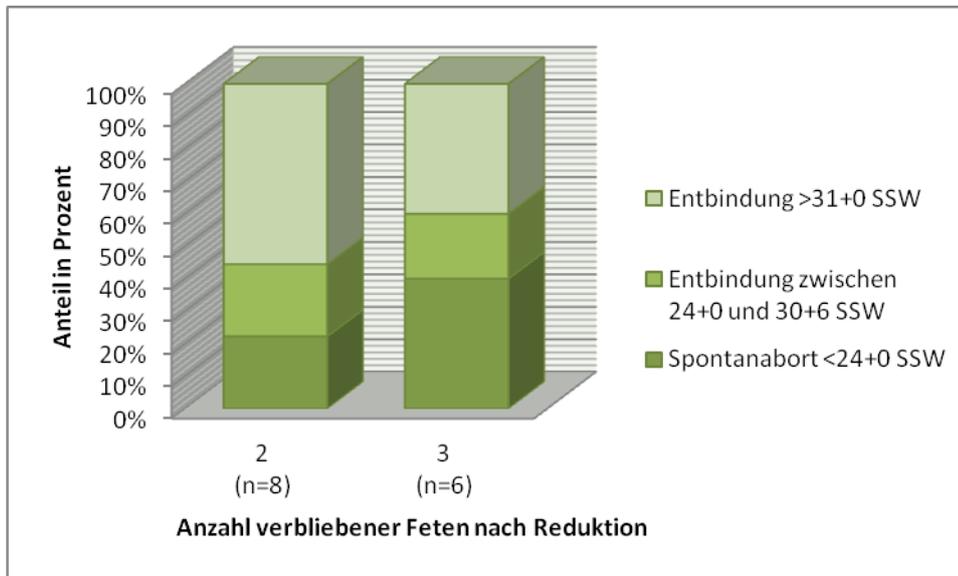


Abb. 11: Schwangerschaftsoutcome nach MFPR von Quintuplets und einer Neunlingsschwangerschaft in Abhängigkeit der Anzahl der verbliebenen Feten.

n, Anzahl der Schwangerschaften; SSW, Schwangerschaftswoche; MFPR, Mehrlingsreduktion.

4.3.6 Vergleich des Schwangerschaftsoutcome nach Reduktion auf zwei bzw. drei Feten von Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten mit dem Outcome nach Drillingsreduktion

In Tabelle 12 sind alle Outcomes von Mehrlingsreduktionen bei Patientinnen mit vier oder mehr Feten aufgeführt. Insgesamt wurden 52 Eingriffe vorgenommen. 41 Schwangerschaften wurden auf Gemini, neun auf Triplets und zwei auf Einlinge reduziert. Die Aussagekraft dieser Daten muss jedoch aufgrund des kleinen Kollektivs als sehr begrenzt angesehen werden.

Die Gesamtabortrate lag bei 11,5% und damit etwa genauso hoch wie nach Drillingsreduktion (6/52). Das Outcome bezüglich der Frühgeburtlichkeit vor der 29.

SSW ist jedoch nach Drillingsreduktion mit 4,5% (6/133) versus 13,5% (7/52) nach Reduktion von Quadruplets oder höhergradig deutlich besser. Patientinnen nach Drillingsreduktion entbanden im Mittel eineinhalb Wochen später (33,5 vs. 35,5 SSW). Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder nach Reduktion von Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten lag etwa 200 Gramm unter dem korrespondierenden nach Drillingsreduktion (1918 vs. 2224 g), aber auch knapp 300 Gramm höher als nach expektativem Vorgehen bei Drillingen (1630g). Die Überlebensrate war nach Reduktion von Vier- oder Mehrlingen etwas geringer als bei Drillingsreduktionen (83,8% (93/111) vs. 89,4% (210/235)).

Vergleicht man die Outcomes der Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten nach Reduktion untereinander, kommt man zu dem Ergebnis, dass eine geringe Endzahl von Feten die besten Ergebnisse erzielt. Im Folgenden werden die Reduktionen auf Einlinge wegen der geringen Kollektivgröße (n=2) vernachlässigt. Bei Reduktion auf drei Feten lag die Abortrate doppelt so hoch als nach der Reduktion auf zwei Feten (22,2% (2/9) vs. 9,8% (4/41)). Auch die Frühgeburtlichkeit vor 29+0 SSW lag bei Reduktion auf drei Feten deutlich höher (22,2% (2/9) vs. 12,2% (5/41)). Die höchste Lebendgeburtsrate erreichten Schwangerschaften, die auf zwei Feten reduziert worden waren (89% (73/82) vs. 66,7% (18/27)). Das mittlere Geburtsgewicht dieser Kinder lag bei 1936 Gramm.

Am höchsten lag die Abortrate bei den Reduktionen von Fünflingsschwangerschaften. Bei der Verringerung der Anzahl der Feten von fünf auf zwei (n=8) abortierten 25% der Patientinnen vor der 24. SSW (2/8), bei Reduktion von fünf auf drei 40% (2/5). Das entspricht einer Gesamtabortrate von 30,8% bei Quintuplets (4/13). Die Gesamtabortrate bei Vierlingsreduktionen lag mit 5,3% (2/38) deutlich geringer und auch nur halb so hoch wie bei Drillingsreduktionen (15/133, 11,3%).

Tab. 12: Gegenüberstellung verschiedener Outcomeparameter bei Reduktion von Quadruplets oder höhergradigen Mehrlingen.

Quadruplets und höhergradig	Anzahl F <15+0 SSW	Abort <24+0 SSW n (%)	IUFT (Anzahl F) N (%)	Entbindung <29+0 SSW n (%)	Entbindung in SSW (\bar{a})	Geburtsgewicht (g) ($\bar{a} \pm SA$)	FGR (Anzahl F) N (%)	Lebend-geburten N (%)	NNT N (%)
MFPR (n=52)	111	6/52 (11,5)	4/111 (3,6)	7/52 (13,5)	34 \pm 3,8	1918 \pm 701	11/111 (9,9)	93/111 (83,8)	3/111 (2,7)
Endzahl 3 (n=9)	27	2/9 (22,2)	3/27 (11,1)	2/9 (22,2)	33,0 \pm 4,4	1704 \pm 571	0	18/27 (66,7)	1/18 (5,6)
• 4->3 (n=4)	12	0	2/12 (1,7)	0	34,3 \pm 2,9	1907 \pm 427	0	10/12 (83,3)	0
• 5->3 (n=5)	15	2/5 (40)	1/15 (0,7)	2/5 (40)	31,4 \pm 4,8	1450 \pm 624	0	8/15 (53,3)	1/8 (12,5)
Endzahl 2 (n=41)	82	4/41 (9,8)	1/82 (1,2)	5/41 (12,2)	34,0 \pm 3,8	1936 \pm 699	11/73 (15)	73/82 (89)	2/73 (2,7)
• 4->2 (n=32)	64	2/32 (6,3)	1/64 (1,6)	4/32 (12,5)	34,2 \pm 3,9	1992 \pm 691	10/73 (13,7)	59/64 (92,2)	2/64 (3,1)
• 5->2 (n=8)	16	2/8 (25)	0	1/8 (12,5)	33,7 \pm 2,5	1895 \pm 511	0	2/2	0
• 9->2 (n=1)	2	0	0	0	29,3	1020	0	2/2	0
Endzahl 1 (n=2) 4->1	2	0	0	0	38,0	3170	0	2/2	0
P*		n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.

* Statistische Signifikanz zwischen Endzahl 3 bzw. 2. IUFT, Intrauteriner Fruchttod; F, Feten; FGR, Fetal growth restriction; NNT, neonataler Tod; n.s., nicht statistisch signifikant; n, Anzahl der Schwangerschaften; SSW, Schwangerschaftswochen; \bar{a} , arithmetischer Mittelwert; SA, Standardabweichung.

5. Diskussion

Da in die vorliegende Studie nur Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen wurden, die bereits im ersten Trimenon im Pränatalzentrum Bonn vorstellig waren, kann ein Selektionsbias, z. B. durch spätere Zuweisung im Schwangerschaftsverlauf aufgrund von Auffälligkeiten weitgehend ausgeschlossen werden.

5.1 Vergleich mit Geipel et al. (2004, 2005)

Im Folgenden werden die erhobenen Daten mit den Ergebnissen von Geipel et al. (2004) zur Mehrlingsreduktion sowie mit Geipel et al. (2005) zum Einfluss der Chorionizität verglichen. Die dort gefundene Abortrate nach MFPR lag bei einer Kollektivgröße von 63 Schwangeren bei 3,2%. Der in der vorliegenden Studie beobachtete Wert von 11,3% bei einer Fallzahl von 133 liegt somit deutlich höher.

Vergleicht man die mütterlichen Merkmale beider Patientenkollektive, stellt man fest, dass das Kollektiv bei Geipel et al. (2004) eine signifikant höhere Anzahl an Nullipara enthielt ($P < 0,001$). In Hinblick auf die Konzeptionsmodi unterscheidet sich vor allem der Anteil der hormonellen Stimulation, der im aktuellen Kollektiv mit 34,2% deutlich höher liegt (vs. 20,5%). Auch waren bei Geipel et al. (2004) mit 67,7% deutlich mehr Schwangerschaften auf die Verfahren IVF und ICSI zurückzuführen. Bezüglich der Chorionizität war der Anteil der als kompliziert geltenden Schwangerschaften mit monochorialer Komponente in der aktuellen Studie etwa 10% höher: 27,2% vs. 18,1% – dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Relevanz ($P = 0,08$).

Verglichen mit Geipel et al. (2004) entschieden sich in der aktuellen Studie deutlich weniger Frauen dafür, eine invasive Diagnostik durchführen zu lassen (64,7% vs. 52%) ($P < 0,05$). Diese Beobachtung spiegelt die Tendenz eines generellen Rückgangs invasiver Diagnostik zugunsten eines intensivierten Ersttrimester-Screenings wider (Geipel et al., 2010; Hagen et al., 2011; Tabor und Alfirevic, 2010). 2004 erhielten noch 60,3% aller Schwangeren vor der MFPR eine invasive Diagnostik, aktuell waren es mit 39,1% vergleichsweise wenig. Während sich 2004 nur knapp die Hälfte der Patientinnen für eine MFPR entschied (49,6%), lag der Anteil jetzt um etwa ein Viertel höher bei

72,3%. Anzumerken ist, dass viele Patientinnen mit höhergradigen Mehrlingen zum Zweck der Beratung und insbesondere bei Wunsch nach MFPR zugewiesen werden, so dass hier sicher ein gewisser Bias vorliegt.

Im Mittel wurde die iatrogene Reduktion in der aktuellen Studie nach 12+5 SSW und damit fünf Tage später durchgeführt als bei Geipel et al. (2004). Während der Anteil des Totalverlustes der gesamten Schwangerschaft bei expektativem Vorgehen bei 7,8% lag und damit 2,7 Prozentpunkte niedriger als nach MFPR, war das Verhältnis bei Geipel et al. (2004) umgekehrt: Hier stand einer Verlustrate von 3,2% nach MFPR eine korrespondierende bei expektativem Vorgehen von 9,8% gegenüber. Beide Studien stimmen aber in der Beobachtung überein, dass die Abortrate bei Reduktion des monochorialen Paares am höchsten ist. Dem aktuellen Anteil von 19,4% entsprechen bei Geipel et al. (2004) 11,1%. Diese Schwangerschaften erreichten allerdings in beiden Untersuchungen auch die höchsten Gestationsalter (37,4 vs. 39,8 SSW) sowie die höchsten Geburtsgewichte (2852 vs. 3200 g).

Die Beobachtungen zur Frühgeburtlichkeit unterscheiden sich kaum: 2004 lag das mittlere Schwangerschaftsalter nach MFPR bei Entbindung bei 35,6 SSW, aktuell bei 35,0 SSW. Auch nach expektativem Vorgehen gibt es keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Schwangerschaftsdauer mit 31,1 bzw. 32,2 SSW.

In der Studie Geipel et al. von 2005 wurde das Outcome von 87 nicht-reduzierten Schwangerschaften untersucht. In der aktuellen Studie liegen nur zu etwa halb so vielen Schwangerschaften vergleichbare Daten vor. Während in der älteren Studie in 19 Schwangerschaften nicht-trichoriale Plazenta-Verhältnisse bestanden (21,8%), waren es in der aktuellen Studie mit anteilig 41,9% deutlich mehr (18/43). Bezüglich des mittleren Gestationsalters bei Entbindung unterscheiden sich die beiden Studien nicht. Betrachtet man jedoch nur die Frühgeburtlichkeit vor der 29. SSW, ergibt sich in der aktuellen Studie für die nicht-trichorials mit 22,2% ein höherer Wert als 2005. Damals lag die Frühgeburtlichkeit für nicht-trichoriale Schwangerschaften bei 15,8%. Bei den trichorials Schwangerschaften war der Anteil der frühgeburtlich entbundenen 2005 höher: 14,7 vs. 4%. Vergleicht man die mittlere Diskordanz der Geburtsgewichte findet man bei Geipel et al. (2005) mit 20,5 vs. 12,7% einen signifikanten Unterschied zwischen trichorials und nicht-trichorials Schwangerschaften, der sich in dieser Studie nicht wiederholt hat. Die Tendenz Diskordanzraten (> 30%) vor allem unter nicht-

trichorialen Schwangerschaften anzutreffen, hat sich jedoch bestätigt (16,7 vs. 8% und 26,3 vs. 2,9%).

Bezüglich der Häufigkeit von IUFT und schweren Fehlbildungen decken sich die Ergebnisse beider Studien – diese wurden stets häufiger bei Feten gefunden, die nicht-trichorialen Verhältnissen entstammten. Während die Überlebensraten für trichoriale Schwangerschaften bei Geipel et al. tendenziell besser waren (91,7 vs. 84,2%), findet man in der aktuellen Studie diese Tendenz nicht.

5.2 Vergleich mit der internationalen Literatur

5.2.1 Mehrlingsreduktionen

Viele Studien der internationalen Literatur befassen sich mit dem Outcome von Mehrlingsschwangerschaften nach iatrogener Reduktion (Papageorgiou et al., 2006; Stone et al., 2008; Antsaklis et al., 2004; Evans et al., 2001). Der Großteil dieser Studien fokussiert dabei auf die Reduktionen von Drillingsschwangerschaften. In einer Metaanalyse aus zehn einzelnen Datensätzen fanden Geipel et al. (2013) eine Abortrate nach Tripletreduktion auf Gemini von 5,6% (70/1243). Für Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW gaben sie einen Anteil von 9,2% und vor der 28. SSW von 3,2% an. Korrespondierend dazu erstellten sie eine Metaanalyse nach expektativem Vorgehen bei Triplets (n=791) und erhielten eine Abortrate von 8,2% (65/791). Für Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW lag der Anteil bei 29,5%, vor der 28. SSW bei 12,9%. Die Autoren dieser Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass das Abortrisiko nach MFPR signifikant geringer sei als nach expektativem Vorgehen ($P < 0,02$). Generell lässt sich feststellen, dass die hier erhobenen Daten weitgehend mit den Ergebnissen der Metaanalyse übereinstimmen. Die in dieser Studie gefundenen Abortraten sind gegenüber der Metaanalyse mit 8,8% nach MFPR bzw. 9,3% nach expektativem Vorgehen nur leicht erhöht – eine signifikant geringere Abortrate nach MFPR findet sich bei unserer Untersuchung jedoch nicht.

Insgesamt variieren die publizierten Daten zur Aborthäufigkeit sowie zur Frühgeburtlichkeit in verschiedenen Studien erheblich. Die Vergleichbarkeit ist auch dadurch erschwert, dass perinatologische Studien oft intrauterine Verluste und Spontanaborte vor Lebensfähigkeit nicht berücksichtigen (Geipel et al., 2013). Die geringste Abortrate nach Reduktion auf Gemini gaben Geipel et al. (2004) mit 1,9% bei n=54 an. Deutlich differierende Ergebnisse gewannen Antsaklis et al. (2004). Sie fanden eine Abortrate von 8,1% nach 185 durchgeführten Mehrlingsreduktionen. Die meisten Eingriffe dokumentierten Stone et al. (2008). Nach 512 Reduktionen von Drillingen auf Zwillinge beobachteten sie bei 4,5% der Schwangerschaften eine Fehlgeburt vor der 24. SSW. In den jüngsten publizierten Studien zu diesem Thema von Athanasiadis et al. (2011) und Kuhn-Beck et al. (2012) lagen die Abortraten nach MFPR von Drillingen auf Zwillinge bei 6,4% (n=185) bzw. 5,1% (n=136) – beide Studien enthielten keine Vergleichsgruppen mit abwartendem Management.

Wie unterschiedlich die Datenlage sein kann, zeigt exemplarisch der Vergleich zweier Studien: Evans et al. (2005) gaben für Reduktionen von drei auf zwei Feten im Zeitraum von 1998-2002 eine Abortrate von 5,1% an und stellten sie der Abortrate nichtreduzierter Drillinge von Francois et al. (2001) von 8,3% gegenüber (n=120) – in einer britischen Studie aus dem Jahr 2006 zeigte sich eine entgegengesetzte Tendenz. Hier stand einer Abortrate nach MFPR (n=180) von 8,3% eine entsprechende von 4,9% bei expektativem Management (n=185) gegenüber. Allerdings erreicht dieser Unterschied keine statistische Relevanz (Papageorghiou et al., 2006). Ein signifikant besseres Outcome in Hinblick auf die Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW fanden die Autoren dieser Studie jedoch für die reduzierten Schwangerschaften: Während 23,9% der Triplets ohne Reduktion frühgeburtlich vor der 32. SSW entbunden wurden, waren es unter den auf Zwillinge reduzierten nur 9,7%. Auch die aktuelle Studie von Chaveeva et al. (2013) findet unter den auf Gemini reduzierten Triplets (n=833) eine mehr als doppelt so hohe Abortrate gegenüber den nicht-reduzierten (n=358) (7,3 vs. 3,1%).

5.2.2 Expektatives Management von Triplets

Den einzelnen Studien der Metaanalyse (aus Geipel et al., 2013) nach expektativem Vorgehen war keine Aussage zur Chorionizität der Drillingsschwangerschaften zu entnehmen, was eine bessere Einschätzung des Abortrisikos bei nicht-trichorialen Triplets erlaubt hätte. Bei den Schwangerschaften, die auf Zwillinge reduziert wurden, muss man davon ausgehen, dass es sich ausschließlich oder überwiegend um trichoriale Schwangerschaften handelte, auch wenn dies in den wenigsten Fällen explizit angegeben wurde. Es wäre zwar denkbar, dass einzelne initial dichorial-triamniale Schwangerschaften zum Beispiel bei fehlgebildetem oder aneuploidem Einling auf monochorial-diamniale Gemini reduziert worden wären – allerdings dürfte es sich dabei um Einzelfälle handeln.

Wimalasundera (2010) stellte fest, dass das Outcome nicht reduzierter Schwangerschaften unter Berücksichtigung der Chorionizität betrachtet werden sollte. Man müsse davon ausgehen, dass das Outcome trichorialer Triplets nach expektativem Management signifikant besser sei, als es durch die Metaanalysen suggeriert würde, weil auch hier meist nicht nach Chorionizität differenziert wurde. Dies bedeute, dass wahrscheinlich eine falsch hohe Rate an Aborten, Frühgeburtlichkeit und Mortalität gefunden wurde.

Wie oben angeführt, war der Anteil der Schwangerschaften mit monochorialer Komponente in der vorliegenden Studie (23.2%) verglichen mit den Studien von Geipel et al. aus den Jahren 2004 und 2005 relativ hoch. Auch in der von Papageorghiou et al. (2006) durchgeführten Metaanalyse wurde nur bei zwei von insgesamt sechs Studien explizites Augenmerk auf die Chorionizität gelegt. Die Autoren gehen aber davon aus, dass eine Inzidenz nicht-trichorialer Triplets von etwa 15% anzunehmen ist. In anderen Studien variiert die Häufigkeit monochorialer Komponenten zwischen 10,8% (Chow et al., 2001) bei 464 höhergradigen Mehrlingen, 12,1% (De Catte et al. (2002) bei 239 Fällen bis hin zu einem Anteil von 24% dichorialer-triamnialer Triplets bei Chaveeva et al. (2013), die insgesamt 695 Drillingsschwangerschaften untersuchten.

Obwohl die oben beschriebene Metaanalyse von Geipel et al. (2013) einen statistisch signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Abortrisiko zwischen reduzierten und nicht reduzierten Triplets nahe legt, wird dieser in einer anderen Metaanalyse, die auch kleine

Kollektive ab Fallzahlen von $n=20$ berücksichtigt, nicht bestätigt. Hier liegen die Abortraten bei expektativem Management und nach MFPR mit 7 vs. 7,4% in etwa gleich hoch (Wimalasundera 2010).

5.2.3 Komplikationen nach Mehrlingsreduktion

Offenbar ist das Risiko eines Verlustes der gesamten Schwangerschaft nach Mehrlingsreduktion höher, als bei anderen invasiven Eingriffen, wie Amniozentese oder CVS. Athanasiadis et al. (2011) führten eine Studie mit $n=185$ durch, in welcher sie untersuchten, zu welchem Zeitpunkt nach MFPR Komplikationen auftreten. Demnach hatten 16,7% der Patientinnen innerhalb der ersten Woche nach dem Eingriff Komplikationen wie Blasensprung, Uteruskontraktionen, vaginaler Ausfluss und Chorioamnionitis. Zum Totalverlust der Schwangerschaft kam es aber nur bei 12,9% dieser Patientinnen, bei denen Komplikationen aufgetreten waren – die Autoren ziehen den Schluss, dass obwohl das Auftreten von Komplikationen nach MFPR insgesamt relativ hoch ist, keine Korrelation zwischen solchen frühen Komplikationen und der Wahrscheinlichkeit eines Aborts bestehen.

Bei Sebire et al. (1997c) ($n=127$) traten Komplikationen in Form eines Abortes im Mittel fünf Wochen nach dem Eingriff auf (Range 1-12). Sie gehen davon aus, dass weder das Hintergrundrisiko noch das eingriffsassoziiertes Risiko ausschließlich für die Abortraten verantwortlich sei, sondern dem entzündlichen Prozess durch die tote fetale Masse eine entscheidende Rolle zukomme (s.u.). In einer anderen Studie mit $n=180$ lag das durchschnittliche Auftreten von Komplikationen bei sechs Wochen nach der Reduktion (Range 0-11 Wochen) (Papageorghiou et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit traten Komplikationen im Mittel erst nach 5+2 SSW auf. Das mittlere GA beim Auftreten von Komplikationen lag bei 18+0 SSW. Unmittelbar eingriffsassoziierte Komplikationen innerhalb der ersten zwei Wochen post interventionem wurden bei nur 2,3% aller Patientinnen dokumentiert was dem Eingriffsrisiko anderer Verfahren entspricht.

5.2.4 Invasive Diagnostik

Die bislang größten Fallzahlen zum Fehlgeburtsrisiko nach Chorionzottenbiopsie bei Einlingen legten Tabor et al. (2009) vor und gaben eine Rate von 1,9% an (n= 31.355). Für das Risiko nach Amnionzentese fanden sie einen Wert von 1,4% (n= 32.852). Beziehe man randomisierte Studien sowie aktuelle Metaanalysen mit ein, dürfe man allerdings von einem niedrigeren eingriffsassoziierten Risiko von 0,5-1% ausgehen, so Tabor und Alfirevic, 2010. Diese Angaben beziehen sich jedoch auf Einlingsschwangerschaften.

Die Durchführung einer invasiven Diagnostik bei Mehrlingen stellt hohe technische Anforderungen an den Untersucher. Die Kontaminationsraten sind höher als bei Einlingen. Es kann vorkommen, dass dieselbe Plazenta oder Fruchthöhle zweimal biopsiert wird. Zudem besteht eine weitere Herausforderung darin, postinterventionell die gefundenen Karyotypen den entsprechenden Feten zuzuordnen (Brambati et al., 1995). Die Verlustraten bei Zwillingschwangerschaften waren in einer Untersuchung von Jenkins und Wapner (2010) mit 3,2% nach CVS und 2,9% nach Amniozentese etwas höher. Es ist jedoch unklar, ob dies am höheren Spontanverlustrisiko von Mehrlingsschwangerschaften liegt oder durch die höhere Komplexität des Eingriffs bei mehreren Feten zu begründen ist (Tabor und Alfirevic, 2010).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Chorionzottenbiopsie (CVS) bei Drillingen im Vorfeld einer Mehrlingsreduktion die Abortrate nicht erhöht (Geipel et al., 2004; Eddleman et al., 2000; Ferrara et al., 2008). Jenkins und Wapner (2000) führten 745 Mehrlingsreduktionen an Zwillingen durch, 245 davon nach vorangegangener CVS. Hier lagen die Verlustraten bei 5,5 bzw. 5,6%.

Auch in unserer Studie konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Patientinnen, die eine CVS wünschten, waren signifikant älter (35,6 vs. 32,4 Jahre) und die MFPR wurde durchschnittlich knapp drei Tage später durchgeführt als bei Patientinnen ohne invasive Diagnostik (12,7 vs. 12,4 Wochen). In der Literatur finden sich etwas größere Zeitintervalle zwischen beiden Eingriffen. Ferrara et al. (2008) geben eine Differenz von einer Woche bei der MFPR von Patientinnen mit und ohne CVS an. Bei Stone et al. (2007) beträgt der Unterschied sogar 1,6 Wochen. Im Gegensatz zu unserer Beobachtung rückläufiger invasiver Diagnostik, beschrieben Stone et al. (2007)

eine Zunahme an CVS im Vorfeld von Mehrlingsreduktionen. Sie begründen diesen Zusammenhang zum einen durch das über die Jahre angestiegene mütterliche Alter bei Konzeption sowie einer breiteren Akzeptanz invasiver Diagnostik vor dem Hintergrund geringer Komplikationsraten. Auch Evans et al. (2014) dokumentierten einen deutlichen Anstieg von CVS vor Mehrlingsreduktionen, mittlerweile entschieden sich 85% ihrer Patienten für eine invasive Diagnostik.

Auch eine Amnionzentese scheint nicht mit einer höheren Abortrate einherzugehen (Stephen et al. 2000). Jedoch gilt hier der potentielle Nachteil der späteren Diagnosestellung, da sie in der Regel nach der Mehrlingsreduktion durchgeführt wird.

Während einige Studien postulieren, die Raten an Aneuploidien seien in Mehrlingsschwangerschaften generell erhöht, kann dies durch die vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Brambati et al. (2004) fanden in 424 Mehrlingsschwangerschaften mit zwei bis acht Feten bei 7,3% chromosomale Anomalien – 56,6% davon bei Patientinnen jünger als 35 Jahre. Bei einer Kontrollgruppe mit Einlingsschwangerschaften lag die Rate bei 1,9%. Auch Stone et al. (2007) fanden bei 9% aller untersuchten Mehrlingsschwangerschaften chromosomale Auffälligkeiten (n=1000 Schwangerschaften). In unserem Kollektiv lagen bei 2,2% aller Schwangerschaften Anomalien vor – diese Rate entspricht eher dem zu erwartendem Durchschnittsrisiko unabhängig von der Anzahl der Feten.

Warum der Großteil der Komplikationen nach MFPR deutlich später auftritt als bei anderen invasiven Eingriffen wie der CVS, ist nicht vollständig geklärt. Folgende Mechanismen scheinen eine Rolle zu spielen: Sebire et al. (1997 b) wiesen nach, dass in utero verbliebenes fetoplazentares Gewebe zu einem Anstieg des alpha-Fetoproteins im mütterlichen Serum führt und über Monate persistiert (vergleiche auch Abbas et al., 1994). Andere Autoren vermuteten, dass das fetoplazentare Gewebe eine intrauterine Entzündungsreaktion mit Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen bewirkt und dass dadurch vorzeitige Wehen ausgelöst würden. Je später die MFPR durchgeführt werde, desto höher sei das Eingriffsrisiko (Sebire et al., 1997 c). Lembet et al. (2001) beobachteten, dass chronisch entzündlich veränderte Plazenten Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktionen auslösen – in ihrer histopathologischen Untersuchung fanden sie nach Reduktion bei Frauen mit kürzerer Schwangerschaftsdauer signifikant häufiger chronisch entzündlich veränderte Plazenten.

Im Gegensatz dazu fanden Lipitz et al. (2001) keine Unterschiede in den Komplikationsraten nach MFPR zu verschiedenen Eingriffszeitpunkten innerhalb des ersten Trimenons (11,2 vs. 13,6 Wochen). Sie präferierten jedoch den späteren Zeitpunkt, da hier eine detailliertere sonografische Beurteilung erfolgen könne. In der vorliegenden Studie konnte unter Berücksichtigung des Eingriffszeitpunktes ebenfalls kein relevanter Unterschied in der Aborthäufigkeit festgestellt werden. In einer Multicenter Studie aus dem Jahr 1999 fanden Evans et al. eine Abortrate von 5,4% wenn der Eingriff zwischen 9 und 12 Wochen durchgeführt wurde und eine korrespondierende Rate von 8,7% bei einem Eingriff zwischen 13 und 18 Wochen – was mit einer größeren Menge an fetoplazentarer Masse bei späterem Eingriffszeitpunkt erklärt werden kann.

Stone et al. (2002) verglichen ihre Abortrate von 5,4% nach MFPR auf Zwillinge mit spontanen Fehlgeburtsraten von nichtreduzierten Zwillingen (Yaron et al., 1999). In dem Kollektiv von 812 spontanen Zwillingsschwangerschaften lag die Abortrate bei etwa 6% - Stone et al. (2002) folgern daher, dass das Auftreten von eher späten Komplikationen nach MFPR im Zusammenhang mit dem natürlich vorhandenen Fehlgeburtsrisiko bei Zwillingsschwangerschaften erklärt werden kann. Allerdings wurde in der Studie von Yaron et al. (1999) keine Angabe zum Verlustzeitpunkt gemacht.

5.2.5 Konzeption

Der Großteil der höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften entsteht nach Verfahren der Reproduktionsmedizin (Arlettaz Mieth et al., 2011, Ferrara et al. 2008, Lipitz et al. 2001). Auch bei dem Gesamtkollektiv dieser Studie gingen 88,5% der Schwangerschaften auf ART zurück. In einer US-amerikanischen Studie waren es sogar 98% (Stone et al., 2007). Vergleicht man den Anteil an assistierter Reproduktion an den Drillingschwangerschaften, findet man ähnliche Daten. In dieser Studie entstanden 87,5% der Triplets durch ART, bei Papageorghiou et al. (2006) waren es 91% und bei Lipitz et al. (2001) sogar 100%.

Wegen des gesetzlichen Verbotes in Deutschland, mehr als drei Embryonen einzusetzen, war unter den Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten die hormonelle Stimulation das am häufigsten benutzte Verfahren. Die vorliegenden Daten legen einen Zusammenhang zwischen reproduktionsmedizinischem Verfahren und der Chorionizität nahe: Nach hormoneller Stimulation entstanden vor allem Schwangerschaften, in denen die Anzahl der Feten der Anzahl der Plazenten entspricht. Die höchste Rate an nicht-trichorialen Schwangerschaften wurde nach ICSI und IVF gefunden. Auch die gesteigerte Anzahl von Blastozystentransferen führt zu einer erhöhten Inzidenz an monozygotem Twinning (Evans et al., 2014). 18% aller Schwangerschaften mit monochorialer Komponente entstanden in unserer Untersuchung durch spontane Konzeption – in der Literatur finden sich hier deutlich höhere Anteile: Geipel et al. (2005) dokumentierten einen Anteil von 40,6% an allen nicht-trichorialen Schwangerschaften, die spontan konzipiert wurden. Kawaguchi et al. (2013) fanden einen Anteil von 40,2% und Guilherme et al. (2009) beobachteten sogar eine Rate von 72,2%. Fast alle monochorial-triamnialen Schwangerschaften gingen auf eine spontane Empfängnis zurück (100% in dieser Studie, sowie bei Geipel et al. (2005) und Guilherme et al. (2009) Kawaguchi et al. (2013) dokumentierten einen Anteil von 66%). Ein isolierter Einfluss des mütterlichen Alters auf die Chorionizität, wie er von Barth und Crowe (2008) postuliert wird, kann durch die vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Die Häufung von nicht-trichorialen Schwangerschaften in der Altersklasse zwischen 30 und 35 Jahren hängt wohl eher mit der höheren Frequenz der Verfahren ICSI und IVF in dieser Altersklasse zusammen.

Vergleicht man die Konzeptionsmodi der Patientinnen, die sich für oder gegen eine Reduktion entschieden, fällt ein interessanter Zusammenhang auf: Offenbar entscheiden sich Frauen, die durch hormonelle Stimulation schwanger geworden sind, deutlich häufiger für eine MFPR als Frauen, bei denen Methoden der extrakorporalen Befruchtung angewandt wurden.

Auch die Ergebnisse aus der Studie von Papageorghiou et al. (2006) unterstützen diese Beobachtung: Hier waren 23,9% der Schwangerschaften, die reduziert wurden, durch hormonelle Stimulation entstanden. Innerhalb der expektativen Gruppe lag der Anteil der OI hingegeben bei nur 15,7%. Frauen, die durch IVF schwanger geworden waren, entschieden sich auch hier häufiger für ein expektatives Management als für eine

Mehrlingsreduktion, auch wenn dieser Zusammenhang keine statistische Signifikanz erreicht (Papageorgiou et al., 2006). Es ist zu vermuten, dass diese Tendenz mit den psychologischen Implikationen der Fertilitätstherapie zusammen hängen könnte: Oft steht die hormonelle Stimulation am Beginn jeder Kinderwunschtherapie. Frauen, die mit IVF/ICSI behandelt wurden, hatten zuvor meistens alle anderen Optionen ausgeschöpft. Man darf annehmen, dass die langwierigen und belastenden Versuche schwanger zu werden, bei Erfolgseintritt von ICSI/IVF unmittelbar zu einer stärkeren Verbundenheit mit den Feten – zu einem größeren „Bonding“ mit den potentiellen Kindern führen – als die verhältnismäßig technisch einfache und weniger belastende hormonelle Stimulation. Letztere wird außerdem vollständig von den Krankenkassen erstattet – was psychologisch nicht zu vernachlässigen ist. In die Embryonen, die bei IVF/ICSI in den Uterus zurück gesetzt werden, wurden im Vorfeld nicht nur große Mühen, sondern auch Kosten investiert. Es liegt nahe zu vermuten, dass diese Kinder dadurch auch „kostbarer“ für die Eltern geworden sind und eine Reduktion daher tendenziell eher abgelehnt wird. Dass Schwangere heute wegen der umfassenden Verfügbarkeit hochauflösenden Ultraschalls früher als in vorangegangenen Jahrzehnten eine intensive Bindung zu der bestehenden Schwangerschaft aufbauen, gilt als gesichert (Bosselmann, 2013). Daher kann die Vermutung aufgestellt werden, dass dieser Prozess bei der extrakorporalen Befruchtung noch deutlich früher beginnt, als bei einer spontanen oder durch hormonelle Stimulation unterstützten Befruchtung. Diese Ausführungen müssen allerdings mangels ausreichender Datenlage lediglich als Spekulation angesehen werden. Um ein differenziertes Bild zu gewinnen, müssten weitergehende Studien durchgeführt werden.

Schwangere, die sich für eine Reduktion entschieden, waren in unserer Studie im Mittel ein Jahr älter, als solche, die ein expektatives Vorgehen wünschten. Evans und Britt (2008) stellten heraus, dass Frauen, die in einem höheren Lebensalter mit Mehrlingen schwanger sind, eher eine Reduktion auf einen Einling befürworten als jüngere Frauen. In einer Serie von Triplet-Schwangerschaften waren Patientinnen, bei denen eine MFPR auf Zwillinge durchgeführt wurde, durchschnittlich 37 Jahre alt – jene, die eine Reduktion auf einen Einling wollten, hingegen im Mittel 41 Jahre. Die Autoren gehen davon aus, dass an dieser Stelle vor allem soziale statt medizinische Beweggründe für eine Reduktion im Vordergrund stehen (Evans und Britt, 2008). Zu bedenken sei ferner,

dass das Schwangerschaftsoutcome für auf Einlinge reduzierte Zwillinge deutlich besser sei als für Zwillinge per se – dieser Sachverhalt würde die Beratung der Schwangeren außerdem erschweren (Evans und Britt, 2008). In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Evans et al. (2014) beschreiben die Autoren, dass die Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften auf Einlinge in den letzten Jahren aus verschiedenen Gründen immer häufiger gewünscht würde und ein weiterer Anstieg zu erwarten sei. Grundsätzlich werden Reduktionen von Zwillingen auf Einlinge im Bonner Pränatalzentrum nur in wenigen Ausnahmefällen durchgeführt, da das Outcome von Zwillingen als hinreichend gut erachtet wird.

Einen Unterschied im mütterlichen Alter zwischen beiden Gruppen fanden auch Papageorghiou et al. (2006): Hier waren allerdings Frauen, die sich für ein abwartendes Vorgehen entschieden, etwas älter als jene, die eine Reduktion wollten (34 vs. 33,3 Jahre) – dieser Unterschied erreicht jedoch keine Signifikanz.

5.2.6 Chorionizität

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die Komplikationsrate von Schwangerschaften, in denen sich mehrere Feten eine Plazenta teilen, höher ist, als in Schwangerschaften, in denen die Anzahl der Feten der Anzahl der Plazenten entspricht. Für Zwillinge gilt dieser Zusammenhang als erwiesen (Sebire et al., 1997 a). Abortrate und Frühgeburtlichkeit sind in diesen Schwangerschaften deutlich erhöht. Es ist anzunehmen, dass selbiges auch für Drillingschwangerschaften gilt (Kawaguchi et al., 2013; Bajora et al.). Hier bestehen zwei Möglichkeiten für eine monochoriale Komponente: Entweder die Schwangerschaft besteht aus einem Einling und monochorialen (diamnial oder monoamnial) Gemini oder alle drei Feten teilen sich eine Plazenta (monochorial-triamnial).

Unsere Studie bestätigt das höhere Risiko nicht-trichorialer Schwangerschaften für eine Frühgeburt: 22,2% der Schwangerschaften mit monochorialer Komponente wurden vor 29+0 SSW entbunden, das mittlere Gestationsalter bei Geburt lag bei 31,3 SSW. Wir fanden signifikant häufiger schwere Fehlbildungen in Schwangerschaften mit

monochorialer Komponente. Ebenfalls waren die Häufigkeiten von FGR und IUFT gegenüber der trichorialen Vergleichsgruppe erhöht. Die spontane Abortrate vor 24 SSW bei expektativem Vorgehen lag interessanterweise aber mit 5,6% niedriger als bei trichorialer Plazentation. Chaveeava et al. (2013) dokumentierten eine Verlustrate von 8,1% ihrer expektativen dichorial-triamnialen Schwangerschaften. Bei Geipel et al. (2004) fanden sich in dieser Gruppe (n=13) keine Aborte. Studien von Chasen et al. (2002) (n=17) und Skiadas et al. (2010) (n=23) fanden mit 11,8 bzw. 15,4% deutlich höhere Abortraten bei expektativem Vorgehen dichorial-triamnialer Triplets. Neben den zwei Schwangerschaften die abortierten, traten bei Chasen et al. (2002) in drei weiteren Schwangerschaften fetofetale Transfusionssyndrome auf – daher folgerten die Autoren, dass in etwa 30% aller dichorial-triamnialen Drillinge signifikante Komplikationen auftreten. Adegbite et al. (2005) beschreiben ein 5,5mal höheres Risiko für perinatale Mortalität als bei trichorialer Plazentation. Wie auch in unserer Studie lag die Inzidenz von FFTS bei Triplets mit monochorialer Komponente im Bereich zwischen 5,6 – 10,6% (Kawaguchi et al., 2013; Chaveeava et al., 2013). In einer großen japanischen Studie aus dem Jahr 2013 mit 194 nicht-trichorialen Triplets fanden die Autoren für monochorial-triamniale Schwangerschaften ein 2,6 fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (> 22 SSW) gegenüber einer trichorial-triamnialen Vergleichsgruppe. Für dichorial-triamniale Triplets war selbiges Risiko jedoch nicht erhöht (Kawaguchi et al., 2013). Spencer et al. (2009) fanden in einer Studie mit 75 dichorial-triamnialen Schwangerschaften bezüglich Geburtsgewicht und Schwangerschaftsalter signifikante Unterschiede zu einer trichorial-triamnialen Vergleichsgruppe (n=309). Auch verbrachten die Kinder aus dichorial-triamnialen Schwangerschaften signifikant mehr Tage auf neonatologischen Intensivstationen, hatten häufiger Septidien und benötigten öfter eine maschinelle Beatmung (Spencer et al., 2009). Unsere Daten scheinen auch bei relativ geringer Kollektivgröße (n=18) im Wesentlichen diesen Trend zu bestätigen. Zur neonatalen Epikrise liegen uns keine umfassenden Daten vor. Insgesamt sind Studien, die dem pädiatrischen und insbesondere entwicklungs-neurologischen Outcome von höhergradigen Mehrlingen Rechnung tragen, deutlich unterrepräsentiert. Wünschenswert wären Follow-Up Studien, welche die neurologische Entwicklung der Kinder unter Berücksichtigung der Chorionizität nach einem, fünf und nach zehn Jahren untersuchen würden.

5.2.7 Mehrlingsreduktion bei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente

Entscheidet sich ein Elternpaar für eine Mehrlingsreduktion, bestehen bei nicht trichorialer Plazentation folgende zwei Möglichkeiten: Entweder die Schwangerschaft wird auf monochoriale, meist diamniale Gemini reduziert oder auf einen Einling.

2014 veröffentlichten Chaveeva et al. ihre Ergebnisse zur Reduktion dichorial-triamnialer Triplets auf dichoriale Gemini durch intrafetale Laserablation (n=22) bei einem Gestationsalter von 11,3-13,9 Wochen. In der Hälfte der Fälle war der Eingriff erfolgreich und dichoriale Gemini wurden geboren. Eine Schwangerschaft endete in einem Abort. In den übrigen Fällen starb der monochoriale Co-Zwilling ebenfalls und die Reduktion resultierte in einer Einlingsschwangerschaft.

Grundsätzlich wird wegen der deutlich höheren Risiken monochorialer Gemini (Sebire et al., 1997 a; Bajoria et al. 2006; Kawaguchi et al., 2013) meist die Reduktion auf einen Einling befürwortet. Dieses Vorgehen ist etabliert und verbessert das Geburtsoutcome in Hinblick auf Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht deutlich (Evans et al., 2014), allerdings muss offenbar – im Gegensatz zur Reduktion trichorialer Triplets auf Gemini – eine erhöhte Abortrate nach dem Eingriff in Kauf genommen werden. Nach ausführlicher Literaturrecherche konnten nur fünf Studien gefunden werden, in denen bei dichorial-triamnialer Plazentation explizit auf einen Einling reduziert wurde. Vier dieser Studien enthielten recht geringe Fallzahlen mit jeweils zwischen 7 bis 13 Schwangerschaften. Unsere Studie bildet mit 30 Fällen das größte publizierte Kollektiv gefolgt von Chaveeva et al. (2013) mit 29 dichorial-triamnialen Schwangerschaften, die auf Einlinge reduziert wurden. In der Literatur liegen die dokumentierten Verlustraten zwischen 0 und 23,1% (Skiadas et al., 2010; Geipel et al., 2004; Athanasiadis et al., 2005; De Catte et al., 2002; Chaveeva et al., 2013). Athanasiadis et al. (2005) ziehen den Schluss, dass die Reduktion des monochorialen Paares mit einem erhöhten Auftreten von eingriffsbedingten Komplikationen behaftet sei, es aber keinen negativen Einfluss auf das perinatale Outcome gebe. Chaveeva et al. (2013) dokumentierten mit 13,8% eine mittlere Abortrate. In der vorliegenden Studie war die Abortrate mit 20% höher. Fasst man die Ergebnisse aller zitierten Studien inklusive unserer Daten zusammen, erhält man bei MFPR nicht trichorialer Drillinge eine Abortrate von 14,6% (15/101).

Bezüglich des Geburtsgewichtes fanden sich Werte zwischen $2690 \pm 450\text{g}$ bei Athanasiadis et al. (2005) und dem höchsten dokumentierten Gewicht bei Geipel et al. (2004) mit $3200 \pm 33,2\text{g}$. Mit $2852 \pm 568\text{g}$ liegt das in dieser Studie erhaltene Geburtsgewicht nach Reduktion nicht-trichorialer Drillinge auf einen Einling im Mittelfeld der publizierten Daten.

Es stellt sich die Frage, ob die höheren Abortraten im Vergleich zur MFPR bei trichorialen Triplets allein auf die Chorionizität zurückzuführen sind, oder sich eher nach der Anzahl verbliebener toter Feten richten. Nur in vier Studien wurden die Abortraten bei Reduktion von trichorialen Triplets auf Einlinge separat aufgeführt: Papageorgiou et al. (2002) verzeichneten Verluste von 13,6%, Antsaklis et al. (2004 a) von 14,3%, Kuhn-Beck et al. (2012) von 9,1 % und Chaveeva et al. (2013) von 14,7%. Auch hier waren die Kollektivgrößen relativ gering ($n=22$, $n=7$, $n=44$ und $n=34$). Die zusammengefasste Abortrate beträgt 11,6% (13/112). Betrachtet man die zusammengefassten Abortraten nach Reduktion auf Einlinge von 14,6% (nicht-trichoriale Triplets) und 11,6% (trichorial-triamniale Triplets), liegt die Vermutung nahe, dass der Grund für die höheren Abortraten eher in der Anzahl der reduzierten Feten zu suchen ist.

In einer Studie von Stone et al. (2008) mit $n=512$ Reduktionen von drei auf einen Feten wird eine Abortrate von 6,1% - allerdings ohne Angabe der Chorionizität-beschrieben. Die Tatsache jedoch, dass Reduktionen von höhergradigen Mehrlingen in Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten insgesamt niedrige Abortraten hatten, gibt Anlass, die obige Vermutung anzuzweifeln. In unserer Studie lag die Abortrate bei Reduktion von vier auf zwei Feten bei 6,3% ($n=32$), bei Stone et al. (2008) bei 5,8% ($n=146$). Damit kann die Frage zum Einfluss der Chorionizität auf das Abortrisiko nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 13 beinhaltet eine von Chaveeva et al. (2013) aufgestellte und um unsere Daten erweiterte Darstellung zum Schwangerschaftsoutcome nach MFPR oder expektativem Vorgehen in Abhängigkeit von der Chorionizität. In diese Aufstellung wurden nur solche Studien aufgenommen, die bestimmte Kriterien erfüllten: Triamniale Drillingschwangerschaften mit bekannter Chorionizität und drei lebenden Feten bei einem Gestationsalter von 8-14 SSW, MFPR durch ultraschallgesteuerte intrathorakale Injektion und eine expektative Vergleichsgruppe über denselben Studienzeitraum. Außerdem mussten Daten zum Outcome in Hinblick auf Frühgeburtlichkeit und

Abortwahrscheinlichkeit vorliegen (vgl. Chaveeva et al., 2013). Weil es zu dieser Fragestellung grundsätzlich keine randomisierten Studien geben kann, bietet die Zusammenfassung in Form von Tabelle 13 daher die bestmögliche wissenschaftliche Grundlage zur Beratung von Patienten (Chaveeva et al., 2013). Unabhängig von der Chorionizität erhöht sich durch die Mehrlingsreduktion die Abortwahrscheinlichkeit bei sinkender Frühgeburtlichkeit. Bei trichorial-triamnialen Triplets erhöht sich die Verlustrate von einem Ausgangsrisiko nach expektativem Vorgehen von 3,7% auf 7,5% bei Reduktion auf Zwillinge bzw. 11,5% auf einen Einling. Deutlich höher liegt das Abortrisiko bei nicht-trichorialer Plazentation: Die zusammengefasste Verlustrate nach Reduktion auf einen Einling liegt hier bei 18,1% und steht einem Grundrisiko von 8,5% nach expektativem Vorgehen gegenüber.

Vergleicht man das Schwangerschaftsoutcome nach iatrogener sowie spontaner Mehrlingsreduktion findet man in der Literatur folgende Ergebnisse: Spontane Reduktionen von Mehrlingsschwangerschaften sind relativ häufig. Die Angaben variieren zwischen 14 und 64% (Skiadas et al., 2011). Offenbar sind spontane Reduktionen signifikant häufiger in Schwangerschaften, die durch spontane Konzeption entstanden (Dickey, 2005). In der vorliegenden Arbeit kam es insgesamt in nur 4,6% aller beschriebenen Schwangerschaften zu spontanen Reduktionen eines oder mehrerer Feten im ersten Trimenon. Betrachtet man nur die Drillingschwangerschaften, erhält man mit 4,3% eine nahezu identische spontane Verlustrate. Bezüglich des Konzeptionsmodus dieser Schwangerschaften unterscheiden sich die Anteile nicht wesentlich vom Gesamtkollektiv. In unserer Studie kam es in keinem Fall nach einer Missed Abortion im ersten Trimenon im weiteren Verlauf zu einem Kompletverlust der Schwangerschaft. Auch Skiadas et al. (2011) beobachteten nach 30 spontanen Reduktionen in Drillingschwangerschaften keinen Gesamtabort im weiteren Verlauf. Gleiches gilt für die Studie von Ata et al. (2011), die 16 spontane Tripletreduktionen ohne Aborte dokumentierten. Mit der spontanen Reduktion der Anzahl der Feten gehen positive Effekt bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes einher (Skiadas et al., 2008). Haning et al. (1996) schätzen, dass jeder natürlich oder iatrogen reduzierte Fet die Schwangerschaft um etwa drei Wochen verlängert.

Tab. 13: Studien zum Outcome von trichorial-triamnialen (TCT) und dichorial-triamnialen (DCT) Schwangerschaften nach abwartendem Vorgehen oder MFPR zu Zwillingen oder Einlingen (nach Chaveeva et al. 2013).

Vorgehen	GA	n	Abort <24+0 SSW % (n)	Frühgeburtlichkeit		
				Woche	%	
TCT expektativ	Antsaklis et al., 2004b	8-14	70	2,9 (2)	<33	36,8
	Skiadas et al., 2011	11-13	59	0,0 (0)	<34	61,0
	Chaveeva et al., 2013	10-14	229	3,9 (9)	<33	34,5
					<34	49,5
	Aktuelle Studie	10-14	25	12,0 (3)	<33	54,5
					<34	63,6
Insgesamt		383	3,7 (14)	<33	36,3	
				<34	52,6	
TCT 3 →2	Antsaklis et al., 2004b	8-14	185	8,1 (15)	<33	11,2
	Athanasiadis et al., 2005	11-13	160	7,5 (12)		
	Skiadas et al., 2011	11-13	87	6,9 (6)	<34	19,8
	Kuhn-Beck et al., 2012	10-12	136	5,1 (7)	<33	14,8
	Chaveeva et al., 2013	10-14	265	7,9 (21)	<33	14,8
					<34	20,9
	Aktuelle Studie	10-14	102	8,8 (9)	<33	18,3
					<34	30,1
Insgesamt		935	7,5 (70)	<33	13,6	
				<34	21,6	
TCT 3 →1	Kuhn-Beck et al., 2012	10-12	44	9,1 (4)	<33	10,0
	Chaveeva et al., 2013	10-14	34	14,7 (5)	<33	6,9
					<34	10,3
	Insgesamt		78	11,5 (9)	<33	8,7
				<34	10,3	
DCT expektativ	Skiadas et al., 2010	11-13	13	15,4 (2)	<34	81,8
	Chaveeva et al., 2013	10-14	123	8,1 (10)	<33	46,0
					<34	69,0
	Aktuelle Studie	10-14	16	6,3 (1)	<33	73,3
					<34	93,3
Insgesamt		152	8,6 (13)	<33	48,9	
				<34	69,8	
DCT 3 →2	Chaveeva et al., 2013	10-14	15	13,3 (2)	<33	23,1
					<34	30,8
	Aktuelle Studie	10-14	1	0,0 (0)	<33	100,0
					<34	100,0
Insgesamt		16	12,5 (2)	<33	28,6	
				<34	50	
DCT 3 →1	Skiadas et al., 2010	11-13	13	23,1 (3)	<34	10,0
	Chaveeva et al., 2013	10-14	29	13,8 (4)	<33	8,0
					<34	8,0
	Aktuelle Studie	10-14	25	24,0 (6)	<33	52,6
					<34	52,6
Insgesamt		67	19,4 (13)	<33	24,1	
				<34	24,1	

GA, Gestationsalter in Wochen; n, Anzahl der Schwangerschaften; SSW, Schwangerschaftswoche

5.2.8 Wachstumsrestriktionen in Mehrlingsschwangerschaften

Ab der 28. SSW unterscheidet sich das Wachstum von Feten aus Mehrlingsschwangerschaften gegenüber Einlingen (Shoshani et al., 2007). Man geht davon aus, dass die uteroplazentare Einheit ab einem Gesamtgewicht der Feten von etwa 5000g ihre Kapazitätsgrenze erreicht. Daher kommt es bei Mehrlingen gehäuft zu Wachstumsrestriktionen und SGA (Blickstein, 2002). Eine norwegische Studiengruppe dokumentierte für 448 Drillingsschwangerschaften bis zur 32. SSW analoge Wachstumsraten wie bei Zwillingschwangerschaften, aber schon nach der 28. SSW blieb das fetale Wachstum gegenüber Einlingen zurück. Tandberg et al. (2010) diskutieren daher, ob ein GA von 28 SSW für Drillinge eine spezifische relative Grenze für Frühgeburtlichkeit darstelle, anstatt der nach der WHO gültigen Definition von Frühgeburtlichkeit bei Einlingen vor der 37. SSW. Neben Frühgeburtlichkeit gelten Wachstumsrestriktionen als wichtigster Riskofaktor für perinatale Mortalität in Drillingsschwangerschaften. Garite et al. (2004) machten die Beobachtung, dass für das Outcome von Mehrlingen vor allem das absolute Wachstum der Feten entscheidend ist, weniger die Diskordanz zwischen den einzelnen Feten. In unserer Studie fanden wir FGR am häufigsten innerhalb der Gruppe der nicht-trichorialen Schwangerschaften (4,3%). Hier waren ebenfalls Geburtsgewicht (1492g) und GA bei Entbindung (31,3 SSW) im Mittel am niedrigsten. Da die Definition von FGR in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt wird, ist an dieser Stelle eine Vergleichbarkeit erschwert. Verschiedene Studien heben jedoch hervor, dass es sich bei FGR um einen unabhängigen Risikofaktor für kognitive Entwicklungsverzögerungen handelt – unabhängig von der Frühgeburtlichkeit (McCarton et al., 1996; Hutton et al., 1997). Ebenso gilt eine Gewichtsdiskordanz von >15% als Risikofaktor für neurologische Beeinträchtigungen (Blickstein, 2002). Feldman und Eidelmann (2005) untersuchten die kognitive Entwicklung von Drillingen mit einer Diskordanz >15% und fanden signifikant schlechtere Ergebnisse verglichen mit ihren Geschwistern im Alter von einem und zwei Jahren. Auch für Kinder mit FGR fanden die Autoren schlechtere Resultate.

5.2.9 Perinatale Mortalität von Mehrlingen

Mehrlingsschwangerschaften gehen mit erhöhten fetalen und neonatologischen Risiken einher. In einer Schweizer Studie gaben die Autoren ein 6%iges Risiko für perinatale Mortalität bei Drillingen und 19iges% bei Vierlingen an (Arlettaz et al., 2003). 52% der 153 Drillinge zeigten postnatal Symptome eines Atmennotsyndroms des Frühgeborenen – unter den Vierlingen waren es 81%. 17% der Triplets und 38% der Quadruplets wurden mechanisch beatmet. Bei 15% der Drillinge fanden die Autoren sonografisch Zeichen intraventrikulärer Blutungen – Grad III und IV kamen allerdings nur in 2% vor. Bei einer Gegenüberstellung der erhobenen Daten zu Neonaten aus Einlingsschwangerschaften mit vergleichbarem Gestationsalter (33 SSW), konnte die Studiengruppe keine statistisch relevante Unterschiede feststellen (Arlettaz et al., 2003). Ob die erhöhte fetale Mortalität und Morbidität in Mehrlingsschwangerschaften allein durch niedrigere GA und geringere Geburtsgewichte begründet werden kann, oder ob Mehrlinge ein gewisses unabhängiges Risiko haben, ist in der Literatur nicht abschließend geklärt (Shinwell et al., 2009). Eine israelische Studiengruppe fand beispielsweise für VLBW Drillinge im Vergleich zu Einlingen der gleichen Gewichtsklasse, signifikant öfter Fälle von RDS (Respiratory Distress Syndrom) (Shinwell et al., 2003).

Insgesamt variieren die Angaben zur Mortalität bei Triplets in der Literatur zwischen 2,8% (Strauss et al., 2002) und 9,7% (Devine et al., 2001). In einer Untersuchung von Garite et al. (2004) waren die Mortalitätsraten für Einlinge, Zwillinge und Drillinge in erster Linie vom GA bei Entbindung und nicht von der Anzahl der Feten abhängig. In Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Studien unterstreichen diese Daten zur perinatalen Mortalität und Morbidität die besondere Wichtigkeit, Frühgeburtlichkeit zu vermeiden, da hierin der bedeutendste Faktor für die Gefährdung der Neonaten liegt. In unserer Studie erreichten die nach Mehrlingsreduktion geborenen Kinder signifikant bessere Outcomes bezüglich des GA sowie des Geburtsgewichtes.

Zu beachten sind ebenfalls die möglichen Spätfolgen der Frühgeburtlichkeit: Pritchard et al. (2008) untersuchten 102 ehemalige Frühgeborene (<33 SSW) im Alter von sechs Jahren und fanden gegenüber einer Vergleichsgruppe von am Termin geborenen Kindern signifikant schlechtere Ergebnisse in den Bereichen Mathematik,

Sprachverständnis, Ausdrucksvermögen und Aussprache. In einer britischen Studie aus dem Jahr 2003 beobachteten die Autoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, GA und den erreichten Scores in spezifisch neuropsychologischen Tests: Bei den untersuchten 280 ehemaligen Frühgeborenen (< 32 SSW) im Alter von sieben bis acht Jahren fanden sich umso schlechtere Resultate in den Tests, je niedriger GA und Geburtsgewicht gewesen waren. Zudem zeigte sich unter den ehemaligen Frühgeborenen eine deutlich höhere Rate an Aufmerksamkeitsdefizitsyndromen (Foulder-Hughes und Cooke, 2003).

5.2.10 Quadruplets und höhergradige Mehrlinge

Es finden sich in der Literatur nur wenige Studien, die explizit auf Quadruplets oder noch höhergradigere Mehrlinge Bezug nehmen. Eine ähnlich hohe Anzahl an Mehrlingsreduktionen bei Vierlingen wurde von Antsaklis et al. (2004) publiziert. Bei Reduktion von 67 Quadruplets auf Gemini beobachteten sie eine Abortrate von 9%. In der vorliegenden Studie lag die korrespondierende Verlustrate bei 6,3% nach 64 durchgeführten Eingriffen. Zu anderen Publikationen kann nur schwerlich Vergleichbarkeit gewährleistet werden, da stets von unterschiedlichen Start- bzw. Endzahlen ausgegangen wurde und die Gruppengrößen insgesamt zu klein waren. Offenbar korreliert die Verlustrate nach Reduktion aber sowohl mit der initialen als auch mit der Anzahl der verbleibenden Feten (Geipel et al., 2013). Evans et al. (2005) dokumentierten die Ergebnisse von n=3513 Mehrlingsreduktionen und fanden für initial sechs oder mehr Feten eine Abortrate von 15,4%, bei fünf Feten 11,4%, bei vier Feten 7,3% und bei drei Feten 4,5%. Grundsätzlich gilt bei Schwangerschaft mit mehr als drei Feten aus rein medizinischer Sicht eine Indikation zur Mehrlingsreduktion. Hier besteht eine klare Evidenz, dass durch die Reduktion die Frühgeburtlichkeit der verbliebenen Feten und damit auch die perinatalen Todesfälle massiv verringert werden (Geipel et al., 2013).

55,9% aller Schwangerschaften mit vier oder mehr Feten waren in unserer Studie auf hormonelle Stimulation zurückzuführen – unter den Fünflingen waren es sogar 92,9%. In

der Literatur variieren die Angaben zur Konzeption durch OI, da diese meist nicht in zentralen Registern dokumentiert werden. Das US-amerikanische Komitee der Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (2004) geht von einer OI-Rate bei Vierlingsgraviditäten von bis zu 72% aus.

In der Studie von Arlettaz Mieth et al. (2011) erreichten Quadruplets nach expektativem Vorgehen ein mittleres Geburtsgewicht von 1157g und wurden im Durchschnitt nach 29,3 SSW entbunden. Fünflinge erreichten 1066g bei einem Gestationsalter von 28,6 SSW. Die größte Untersuchung zum Outcome von Fünflingen legten 2001 Francois et al. vor: 6 von 36 Schwangerschaften endeten in einer Fehlgeburt vor der 24. SSW (16,7%). Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Entbindung der übrigen 30 Patientinnen lag bei 28,9 SSW. Für ihre gesamte Studiengruppe gaben die Autoren eine perinatale Mortalität von 25,3% an – für jene Kinder, die nach 24+0 SSW geboren wurden, lag die Rate bei 8,3%.

6. Abschließende Betrachtung

Schwangere, die Mehrlinge erwarten, befinden sich in einer besonderen Situation, die sie vor verschiedene Herausforderungen stellt. Diese Frauen sind meist älter als Einlingsschwangere, zudem nehmen sie häufiger reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch. Da das Risiko für Chromosomenanomalien mit zunehmendem maternalen Alter ansteigt, gilt die Empfehlung einer detaillierten Ersttrimesterdiagnostik. Bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften kommt der Nackentransparenzmessung wegen der nicht aussagekräftigen Serummarker besondere Wichtigkeit zu.

Mehrlingsschwangere sind deutlich häufiger von Schwangerschaftskomplikationen wie zum Beispiel Gestationsdiabetes, Präeklampsie oder vorzeitiger Wehentätigkeit betroffen. Auch die Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften haben ein erhöhtes Risikoprofil. Hier stellt die Frühgeburtlichkeit den größten Faktor für Mortalität und Morbidität, mit assoziierten Komplikationen wie intraventrikulären Blutungen, Atemnotsyndrom oder nekrotisierender Enterokolitis, dar.

Ab einer Anzahl von drei Feten sollte eine sorgfältig abwägende und wertneutrale Beratung der Eltern zum Thema Mehrlingsreduktion erfolgen. So sind die medizinischen Vorteile einer Drillingsreduktion in Hinblick auf das mittlere Gestationalalter und das Geburtsgewicht in Relation zur Abortrate zu stellen. Diese war gegenüber dem erwarteten Vorgehen leicht (11,3 vs. 9,3%), aber nicht signifikant erhöht. Es bedarf einer sorgsam persönlichen Abwägung, bei der nicht zuletzt ethische Gesichtspunkte den Ausschlag geben.

Die Entscheidung für oder gegen eine Reduktion sollte zudem unter besonderer Berücksichtigung der Chorionizität getroffen werden. Die vorliegende Studie bestätigt, dass Drillingschwangerschaften mit monochorialer Komponente eine Gruppe mit erhöhten Risiken bilden. Besonders Frühgeburtlichkeit, Diskordanz, FETS und Fehlbildungen sind unter diesen Schwangerschaften häufiger anzutreffen.

Entscheiden sich die Eltern für eine Reduktion der Schwangerschaft, sollte die Frage nach der Anzahl der verbleibenden Feten von der Chorionizität abhängig gemacht werden. Im Allgemeinen wird das Outcome von Zwillingen als ausreichend gut eingeschätzt, so dass bei trichorialer Plazentation eine Reduktion auf Gemini erwogen werden kann. Bestehen dichorial-triamniale Verhältnisse, wird fast immer die Reduktion

auf einen Einling empfohlen, weil Monochorionizität eine besondere Risikokonstellation darstellt. Hier ist zu beachten, dass das Abortrisiko nach Reduktion des monochorialen Paares – gegenüber einer Reduktion von trichorialen Feten auf Gemini – erhöht zu sein scheint: Wir fanden bei einer Fallzahl von 31 eine Abortrate von 19,4%, eine aktuelle Studie mit 42 Eingriffen dokumentierte einen ähnlich hohen Wert von 16,7% (Chaveeva et al., 2013).

Das Thema der invasiven Pränataldiagnostik muss im Zusammenhang mit dem individuellen, auf der Grundlage des Ersttrimesterscreenings erhobenem Risiko für Chromosomstörungen erörtert werden. Mehrere Studien sowie auch die Vorliegende zeigen, dass eine CVS im Vorfeld einer MFPR nicht zu einem additiven Abortrisiko führt. Zu den psychologischen Konsequenzen einer Mehrlingsreduktion kann in dieser Studie keine Aussage getroffen werden – die Ergebnisse der Literaturrecherche suggerieren jedoch ein recht gutes emotionales Coping der Eltern nach Reduktion verglichen mit der psychischen Belastung, die nach Drillingsgeburt dokumentiert wurde.

Vorrangiges Ziel sollte es sein, das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften durch Restriktionen in der Reproduktionsmedizin zu vermeiden. Eine aktuelle britische Studie zeigt, dass der Transfer von drei Embryonen im Vergleich zu zwei unabhängig vom Alter der Frau mit keiner höheren Schwangerschaftsrate verbunden ist (Lawlor und Nelson, 2012). Trotz etlicher Empfehlungen, die Anzahl der transferierten Embryonen zu begrenzen, werden gegenwärtig in ca. 40% der Zyklen in den USA sowie in 21% in Europa mindestens drei Embryonen transferiert (Wischmann, 2012).

Zur kausalen Vermeidung von Mehrlingen nach ART scheint die Legalisierung des elektiven Single Embryo Transfers (eSET) eine mögliche Lösung. Studien aus Skandinavien zeigen, dass bei Anwendung dieses Verfahrens die Mehrlingsraten bei gleich bleibenden Schwangerschaftsraten drastisch gesunken sind (Tiitinen, 2012). Das geltende deutsche Recht verbietet Wissenschaftlern jedoch die Untersuchung von Embryonen in vitro. Paradoxerweise ist aber der Schwangerschaftsabbruch nach Fristenlösung straffrei praktikierbar. Bezogen auf Mehrlingsschwangerschaften bedeutet dies, dass zwar eine Selektion der Embryonen vor Einsetzung in die Gebärmutter nicht zulässig ist, die mögliche Konsequenz einer entstandenen Mehrlingsschwangerschaft aber relativ komplikationslos bis zur 12. Schwangerschaftswoche (§§218a StGB) und nach entsprechender Beratung auch

später (s. oben) beseitigt werden darf. Man kann also folgern, dass die restriktive deutsche Gesetzgebung den Embryo mehr schützt als den Feten (Borkenhagen et al., 2007).

Wegen der optimierungsbedürftigen rechtlich-politischen Rahmenbedingungen, liegt es in den Händen der Ärzte, einen verantwortungsvollen Umgang mit den reproduktionsmedizinischen Maßnahmen sowie den pränatalmedizinischen Möglichkeiten umzusetzen.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel, die medizinischen Vorteile sowie die Risiken von Mehrlingsreduktionen bei Schwangerschaften mit drei oder mehr Feten anhand eigener Daten zu evaluieren.

Für die Aborthäufigkeit fanden wir bei Drillingschwangerschaften zwischen der MFPR- und der expektativen Gruppe keinen signifikanten Unterschied. Außerdem kann eine CVS nach Beratung erwogen werden, ohne dass ein additives Risiko angenommen werden muss.

Ein signifikant besseres Outcome erzielten die reduzierten Schwangerschaften in Hinblick auf die Verringerung der Frühgeburtlichkeit und die Zunahme der Geburtsgewichte. Da diese beiden Parameter maßgeblichen Einfluss auf die perinatale Mortalität und Morbidität haben, trägt die Mehrlingsreduktion folglich zu einer deutlich verbesserten neonatalen Prognose der verbliebenen Kinder bei.

Unsere Ergebnisse bestätigen die besondere Gefährdung von Drillingschwangerschaften mit monochorialer Komponente. Aufgrund dieser Erfahrungen sollte eine etwaige Empfehlung zur Reduktion bei Schwangerschaften mit monochorialer Komponente medizinisch betrachtet großzügiger gestellt werden als bei trichorialer Plazentation.

Bei Schwangerschaften mit drei oder mehr Feten scheinen die medizinischen Vorteile einer Reduktion deutlich zu überwiegen. Hier waren die expektativen Vergleichsgruppen zu klein, um valide Aussagen treffen zu können. Signifikant bessere Outcomes hatten Schwangerschaften, die auf zwei statt auf drei Feten reduziert wurden in Hinblick auf das Auftreten von IUFT sowie der Überlebensrate.

8. Literaturverzeichnis

Abbas A, Johnson MR, Bersinger N, Nicolaides KH. Maternal alpha-fetoprotein levels in multiple pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 156-158

Adegbite AL, Ward SB, Bajoria R. Perinatal outcome of spontaneously conceived triplet pregnancies in relation to chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1463-1471

Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Papantoniou N, Koutra P, Kavalakis Y, Mesogitis S. Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 a; 16: 27-31

Antsaklis, A. P. Souka, G. Daskalakis, N. Papantoniou, P. Koutra, Y. Kavalakis and S. Mesogitis. Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 b; 16: 219-222

Arlettaz Mieth R, Ersfeld S, Douchet N, Wellmann S, Bucher HU. Higher multiple births in Switzerland: neonatal outcome and evolution over the last 20 years. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13308

Arlettaz R, Paraskevopoulos E, Bucher HU. Triplets and quadruplets in Switzerland: comparison with singletons, and evolution over the last decade. *J Perinat Med* 2003; 31: 242-250

Ata B, Rasillo LJ, Sukhdeo S, Son WY, Tan SL, Dahan MH. Obstetric outcomes of IVF trichorionic triamniotic triplets which are spontaneously or electively reduced to twins. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 1217-1222

Athanasiadis A, Zavlanos AI, Karavida K, Gereade A, Arnaoutoglou C, Tzevelekis P, Assimakopoulos EA, Tarlatzis BC. Pregnancy outcomes after early complications in selective multifetal pregnancy reduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 71

Athanasiadis AP, Zafrakas M, Tarlatzis BC, Vaitis V, Mikos T, Bontis J. Multifetal pregnancy reduction in pregnancies with a monochorionic component. *Fertil Steril* 2005; 83: 474-476

Bajoria R, Ward SB, Adegbite AI. Comparative study of perinatal outcome of dichorionic and trichorionic iatrogenic triplets. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2): 415-424

Barth RA, Crowe HC. Ultrasound Evaluation of Multifetal Gestations. Callen PW, Hrsg. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 171-210

Bergh C, Möller A, Nilsson L, Wikland M. Obstetric outcome and psychological follow-up of pregnancies after embryo reduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2170-2175

Beyer, DA, Amari, F, Ludwig AK, Ludwig RE, Felberbaum RE, Diedrich K. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. *Die Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2013: 163-204

Blickstein I, Keith LG. The decreased rates of triplets births: temporal trends and biologic speculations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 327-331

Blickstein I, Jacques DL, Keith LG. Total and individual triplet birth weights as a function of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1372-1375

Borkenhagen A, Brähler E, Kentenich H. Attitudes of German infertile couples towards multiple birth and elective embryo transfer. *Human Reprod* 2007; 22: 2883-2887

Bosselmann S. Pränataldiagnostik bei Mehrlingsschwangerschaften. In: Sohn C und Holzgreve W, Hrsg. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013: 329-339

Brambati B, Tului L, Camurri L, Guercilena S. First-trimester fetal reduction to a singleton infant or twins: outcome in relation to the final number and karyotyping before reduction by transabdominal chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2035-2040

Bryan E. Loss in Higher Multiple Pregnancy and Multifetal Pregnancy Reduction. *Twin Res* 2002; 5: 169-174

Bryan E. The Impact of multiple preterm births on the family. *BJOG* 2003; 1: 24-28

Bundesärztekammer, 2007: Zentrale Kommission der Bundesärztekammer zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Reproduktionsmedizin, Forschung an menschlichen Embryonen und Gentherapie (07.08.1989).

<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.47.3213>

(Zugriffsdatum: 17.09.2013)

Büttger R. Mortalität und zerebrale Komplikationen während der Erstbehandlung. In: Jorch G, Hrsg. Fetonatale Neurologie. Erkrankungen des Nervensystems von der 20. SSW bis zum 20. Lebensmonat. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013: 20-29

Chasen S, Al-Kouatly H, Streltsoff J, Ballabh P, Chervenak F. Outcomes of dichorionic triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 765-767

Chaveeva P, Kosinski P, Puglia D, Poon LC, Nicolaides KH. Trichorionic and dichorionic triplet pregnancies at 10-14 weeks: outcome after embryo reduction compared to expectant management. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 199-205

Chaveeva P, Kosinski P, Birdir C, Orosz L, Nicolaides KH. Embryo Reduction in Dichorionic Triplets to Dichorionic Twins by Intrafetal Laser. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 83-86

Child TJ, Henderson AM, Tan SL. The desire for multiple pregnancy in male and female infertility patients. *Hum Reprod* 2004; 19: 558-561

De Catte L, Camus M, Foulon W. Monochorionic high-order multiple pregnancies and multifetal pregnancy reduction. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 561-566

Dettmeyer R. *Medizin & Recht. Rechtliche Sicherheit für den Arzt*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006

Deutscher Ethikrat, 2011. Präimplantationsdiagnostik.

<http://www.ethikrat.org/presse/pressemitteilungen/2011/pressemitteilung-03-2011>

(Zugriffsdatum: 17.09.2013)

Deutsches IVF-Register e.V.; Geborene Kinder 1997-2011. *DIR Jahrbuch 2011. J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2012; 9 (Supplementum 1), 1-40: 29

Devine PC, Malone FD, Athanassiou A, Harvey-Wilkes K, D'Alton ME. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies. *Am J Perinatol* 2001; 18: 225-235

Dickey RP. Embryonic loss in iatrogenic multiples. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 17-27

Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau S, Schneider KTM, Weiss JM. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007

Diemert A, Diehl W, Huber A, Glosemeyer P, Hecher K. Laser therapy of twin-to-twin transfusion syndrome in triplet pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 71-74

Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1078-1081

Evans M, Britt DW. Fetal reduction 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 20: 386-393

Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA, Horenstein J, Dommergues M, Brambati B, Nicolaides KH, Holzgreve W, Timor-Tritsch IE. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jan;184: 97-103

Evans MI, Ciorica D, Britt DW, Fletcher JC. Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 2005; 25: 807-813

Feldman R, Eidelman AI. Does a triplet birth pose a special risk for infant development? Assessing cognitive development in relation to intrauterine growth and mother-infant interaction across the first 2 years. *Pediatrics* 2005; 115: 443-452

Ferrara L, Gandhi M, Litton C, McClung EC, Jandl K, Moshier E, Eddleman K, Stone J. Chorionic villus sampling and the risk of adverse outcome in patients undergoing multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 408. e1-4

Foulder-Hughes LA, Cooke RW. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 97-103

Francois K, Alperin A, Elliott JP. Outcomes of quintuplet pregnancies. *J Reprod Med* 2001; 46: 1047-1051

Garel M, Stark C, Blondel B, Lefebvre G, Vauthier-Brouzes D, Zorn JR. Psychological reactions after multifetal pregnancy reduction: a 2-year follow-up study. *Hum Reprod* 1997; 12: 617-622

Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 700-707

Geipel A, Berg C, Katalinic A, Plath H, Hansmann M, Germer U, Gembruch U. Prenatal diagnosis and obstetric outcomes in triplet pregnancies in relation to chorionicity. *BJOG* 2005; 112: 554-558

Geipel A, Gembruch U, Berg C. Mehrlingsreduktion. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, Hrsg. Reproduktionsmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013: 339-348

Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. Pränataldiagnostik – Erkrankungen – Entbindung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010: 87-91

Geipel, Targeted first-trimester prenatal diagnosis before fetal reduction in triplet gestations and subsequent outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 724-729
Gesetz zum Schutz von Embryonen (EschG). *BGBl* (1990) 1: 2746

Gonen R, Heyman E, Asztalos E, Milligan JE. The outcome of triplet gestation complicated by fetal death. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 175-178

Guilherme R, Drunat S, Delezoide AL, Oury JF, Luton D. Zygosity and chorionicity in triplet pregnancies: new data. *Hum Reprod* 2009; 24: 100-105

Hagen A, Entezami M, Gasiorek-Wiens A, Albig M, Becker R, Knoll U, Stumm M, Wegner RD. The impact of first trimester screening and early fetal anomaly scan on invasive testing rates in women with advanced maternal age. *Ultraschall Med* 2011; 32: 302-306

Hahn A, Neubauer B.A, Schröder H, Gosch A. Neurological, Cognitive and Behavioural Outcome of Higher Order multiple births. *Neuropediatrics* 2009; 40: 255-259

Haning RV Jr, Seifer DB, Wheeler CA, Frishman GN, Silver H, Pierce DJ. Effects of fetal number and multifetal reduction on length of in vitro fertilization pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 964-968

Hepp H. Assistierte Reproduktion in Deutschland. Höhergradige Mehrlingsschwangerschaft – klinische und ethische Aspekte. In: *Frauenarzt* 2007; 48: 440-447

Hofheinz, M. Gezeugt, nicht gemacht. In-vitro-Fertilisation in theologischer Perspektive. In: Heimbach-Steins M, Ulrich HG, Wannewetsch B, Hrsg. *Ethik im Theologischen Diskurs*, 15. Münster 2008: 148-150

Hutton JL, Pharoah PO, Cooke RW, Stevenson RC. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Mar 1997; 76: 75–81

Jenkins TM, Wapner RJ. The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2000; 12: 87-92

Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod* 2010; 25: 1026–1034

Kawaguchi H, Ishii K, Yamamoto R, Hayashi S, Mitsuda N; Perinatal Research Network Group in Japan. Perinatal death of triplet pregnancies by chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 36. e1-7

Kruse BJ. *Verborgene Heilkünste. Geschichte der Frauenmedizin im Spätmittelalter.* Berlin, New York: de Gruyter, 1998

Kuhn-Beck F, Moutel G, Weingertner AS, Kohler M, Hornecker F, Hunsinger MC, Kohler A, Mager C, Neumann M, Nisand I, Favre R. Fetal reduction of triplet pregnancy: one or two? *Prenat Diagn* 2012; 32: 122-126

Lamb DJ, Vink JM, Middeldorp CM, van Beijsterveldt CE, Haak MC, Overbeek LI, Boomsma DI. Effects of chorionicity and zygoty on triplet birth weight. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15: 149-157

Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet* 2012; 379: 521-527

Lembet A, Selam B, Gaddipati S, Berkowitz RL, Salafia CM. Shortened gestational age following multifetal pregnancy reduction: can chronic placental inflammation be the explanation? *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 149-154

Leondires MP, Ernst SD, Miller BT, Scott RT Jr. Triplets: outcomes of expectant management versus multifetal reduction for pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 454-459

Licht CH, Roth B. Überlegungen zu ethischen Problemen von Mehrlingsschwangerschaften. Schröder W, Hrsg. Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt. Ein Leitfaden für die Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2001: 159-161

Lipitz S, Shulman A, Achiron R, Zalel Y, Seidman DS. A comparative study of multifetal pregnancy reduction from triplets to twins in the first versus early secondtrimesters after detailed fetal screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 35-8

Ludwig, M. Kinderwunschsprechstunde. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005

Luke B, Brown MB, Hediger ML, Misiunas RB, Anderson E. Perinatal and early childhood outcomes of twins versus triplets. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 81-88

Luke B, Brown MB. Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 1-10

McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG Jr. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996; 98: 1167-1178

Merz E, Eiben B. Ersttrimesterscreening. Riskiokalkulation nach dem Modell der FMF-Deutschland. *Gynäkologe* 2006; 39: 847-853

Moore AM, O'Brien K. Follow up issues with multiples. *Pediatr. Child Health* 2006; 11: 283-286

Papageorghiou AT, Liao AW, Skentou C, Sebire NJ and Nicolaides KH. Trichorionic triplet pregnancies at 10–14 weeks: outcome after embryo reduction compared to expectant management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 307-312

Papageorghiou AT, Avgidou K, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaides KH. Risks of miscarriage and early preterm birth in trichorionic triplet pregnancies with embryo reduction versus expectant management: new data and systematic review. *Hum Reprod* 2006; 21: 1912-1917

Peeters SH, Middeldorp JM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Monochorionic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: a case series and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 239-245

Peeters SH, Evans MI, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D. Pregnancy complications for di-chorionic, tri-amniotic triplets: markedly increased over trichorionic and reduced cases. *Am J Obstet Gynecol* 2014: 288

Pelz FJ. AG Medizinrecht der DGG. Feto- und Fetozid bei Mehrlingen. *Frauenarzt* 2007; 48: 504-507

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1: S153-157

Pritchard VE, Clark CA, Liberty K, Champion PR, Wilson K, Woodward LJ. Early school-based learning difficulties in children born very preterm. *Early Hum Dev* 2009; 85: 215-224

Schlembach D. Wachstum bei Mehrlingsschwangerschaften. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2007; 47: 57-63

Schleußner E. Intrauterines Wachstum. In: Jorch G, Hübler A, Hrsg. *Neonatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010: 1-8

Schreiner-Engel I, Sebire NJ, Odibo A, Psarra A, Nicolaides KH. Prenatal determination of chorionicity in triplet pregnancies by ultrasonographic examination of the ipsilon zone. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 855-858

Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997a; 104: 1203-1207

Sebire NJ, D'Ercole C, Sepulveda W, Hughes K, Nicolaides KH. Effects of embryo reduction from trichorionic triplets to twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 b; 104: 1201-1203

Sebire NJ, Sherod C, Abbas A, Snijders RJM, Nicolaides KH. Preterm delivery and growth restriction in multifetal pregnancies reduced to twins. *Hum Reprod* 1997 c; 12: 173-175

Sepulva W, Sebire NJ, Odibo A, Psarra A, Nicolaides KH. Prenatal determination of chorionicity in triplet pregnancies by ultrasonographic examination of the ipsilon zone. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 855-858

Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiplets. *Neonatology* 2009; 95(1): 6-14

Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 36-40

Shoshani M, Rhea DJ, Keith LG, Blickstein I. Comparison between singleton- and triplet-specific "growth" curves to detect growth restricted triplet infants. *J Perinat Med* 2007; 35: 322-325

Simmons R, Doyle P, Maconochie N. Dramatic reduction in triplet and higher order births in England and Wales. *BJOG* 2004; 111: 856–858

Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Racowsky C. The effect of selective reduction on obstetrical outcomes of IVF triplets. *Fertil Steril* 2008; 90: 113

Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Acker D, Racowsky C. Impact of selective reduction of the monochorionic pair in in vitro fertilization triplet pregnancies on gestation length. *Fertil Steril* 2010; 94: 2930-2931

Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, Acker D, Racowsky C. Spontaneous reduction before 12 weeks' gestation and selective reduction similarly extend time to delivery in in vitro fertilization of trichorionic-triamniotic triplets. *Fertil Steril* 2011; 95: 596-599

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343-346

Spencer JV, Ingardia CJ, Nold CJ, Borgida AF, Herson VC, Egan JF. Perinatal and neonatal outcomes of triplet gestations based on placental chorionicity. *Am J Perinatol* 2009; 26: 587-590

Statistisches Bundesamt, 2013: Natürliche Bevölkerungsbewegung. Frauen mit Mehrlingsgeburten.

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabelle/GeburtenMehrlinge.html>

(Zugriffsdatum: 27.08.2013)

Stephen JA, Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Alonso CM. Amniocentesis after multifetal pregnancy reduction: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 962-965

Stone J, Belogolovkin V, Matho A, Berkowitz RL, Moshier E, Eddleman K. Evolving trends in 2000 cases of multifetal pregnancy reduction: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 394. e1-4

Stone J, Eddleman K, Lynch L, Berkowitz RL. A single center experience with 1000 consecutive cases of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1163-1167

Stone J, Ferrara L, Kamrath J, Getrajdman J, Berkowitz R, Moshier E, Eddleman K. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 406. e1-4

Strauss A, Winkler D, Middendorf K, Kümper C, Herber-Jonat S, Schulze A. Higher order multiples--socioeconomic impact on family life. *Eur J Med Res* 2008; 13: 147-153

Strauss A. Höhergradige Mehrlingsschwangerschaften. In: Strauss A, Hrsg. *Geburtshilfe Basics*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 169-170

Strauss A, Paek BW, Genzel-Boroviczény O, Schulze A, Janssen U, Hepp H. Multifetal gestation-maternal and perinatal outcome of 112 pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 209-210

Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, Macaluso M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58: 1-25

Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19-24

Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1-7

Tandberg A, Bjørge T, Nygård O, Børdahl PE, Skjaerven R. Trends in incidence and mortality for triplets in Norway 1967-2006: the influence of assisted reproductive technologies. *BJOG* 2010; 117: 667-675

Taubert HD, Licht P. Sterilität und Infertilität. In: Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Schattauer, 2005: 123-147

Tiitinen A. Prevention of multiple pregnancies in infertility treatment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 829-840

Vilka S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod* 1999; 14: 2392-2395

Voigt M, Schneider K.T.M, Jährig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh. Und Frauenheilk.* 1996; 56; 550-558

Wassermann K , Rohde, A. *Pränataldiagnostik und psychosoziale Beratung*. Stuttgart: Schattauer, 2009

Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 327-335

Wischmann, T. Einführung. Reproduktionsmedizin. München: Ernst Reinhardt, GmbH & Co KG, Verlag 2012

Würfel, W. Reproduktionsmedizinische Aspekte. In: Krause M, Hrsg. Mehrlingsschwangerschaften. Prä- und perinatales Management. München: Elsevier GmbH, 2008: 19-41

Yaron Y, Bryant-Greenwood PK, Dave N, Moldenhauer JS, Kramer RL, Johnson MP, Evans MI. Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1268-1271

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Geipel, Leiterin der Pränatalmedizin, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Bonn, für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit sowie die ausgezeichnete Betreuung in allen wissenschaftlichen Fragen.

Für die Beratung in statistischen Belangen danke ich Frau Dr. rer. nat. Dimitriou und Frau Nadal von Institut für medizinische Biometrie, Statistik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Bonn.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle beim gesamten Team der geburtshilflichen Abteilung des Universitätsklinikums unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Gembruch für die Hilfe, Unterstützung und gute Zusammenarbeit während der Datenrecherche bedanken.

Schließlich gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern, die mich fortwährend in allen Belangen unterstützen, für ihren Beistand und ihren Rückhalt.