

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

DISSERTATION

Dosisabhängige Langzeiteffekte der antenatalen
Glukokortikoidbehandlung mit Betamethason bei Zwillingen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vivien Filleböck
aus Mainz

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Monographie wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Thorsten Braun, Vivien Filleböck, Boris Metze, Christoph Bühner, Andreas Plagemann, Wolfgang Henrich, 2020. Long term alterations of growth after antenatal steroids in preterm twin pregnancies. J Perinat Med. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0204>

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1. Einleitung.....	3
1.1 Frühgeburt und Frühgeborene.....	3
1.2 Zwillingsschwangerschaft.....	4
1.3 Antenatale Steroidbehandlung zur Lungenreifeinduktion.....	6
1.3.1 Leitlinien zur Durchführung der ANS.....	6
1.3.2 Folgen der ANS für das Neugeborene.....	7
1.3.3 ANS bei Zwillingsschwangerschaften.....	9
1.4 Fragestellung, Arbeitshypothesen und Zielsetzung.....	10
2. Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.1.1 Kinderuntersuchungsheft.....	12
2.1.2 Neonatologischer Erhebungsbogen.....	16
2.1.3 Dosierungen von BET innerhalb des Beobachtungszeitraums.....	18
2.2 Datenerhebung.....	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.4 Statistische Analyse.....	21
2.4.1 Deskriptive Statistik.....	21
2.4.2 Testverfahren.....	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	23
3.1.1 Verteilung innerhalb der Dosisgruppen.....	24
3.1.2 Verteilung bezüglich der Zwillingspaarstruktur.....	24
3.1.3 Verteilung der Dosisgruppen innerhalb der drei Zwillingspaarstrukturen.....	25

3.2	Kategoriale Merkmale der Kindesentwicklung	26
3.3	Untersuchung auf mögliche Kovariaten	27
3.4	Geschlechterunterschiede, unabhängig von der BET-Dosis	28
3.4.1	Anthropometrie.....	28
3.4.2	Neonatales Outcome	32
3.4.3	Kindliche Entwicklung: 21.-24. Lebensmonat (U7).....	36
3.4.4	Kindliche Entwicklung: 60. - 64. Lebensmonat (U9).....	37
3.5	BET-Dosis-Effekte	40
3.5.1	Anthropometrie.....	40
3.5.2	Neonatales Outcome	42
3.5.3	Kindliche Entwicklung: 21.-24. Lebensmonat (U7).....	46
3.5.4	Kindliche Entwicklung: 60. - 64. Lebensmonat (U9).....	47
3.6	Geschlechterunterschiede und Abhängigkeit von der BET-Dosis	50
3.6.1	Anthropometrie.....	50
3.6.2	Neonatales Outcome U1	54
3.6.3	21.-24. Lebensmonat (U7).....	58
3.6.4	60.- 64. Lebensmonat (U9).....	58
4.	Diskussion	61
4.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung und im neonatalen Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter, unabhängig von der BET-Dosis.....	61
4.2	BET-Dosis	63
4.3	Geschlechtsspezifische und dosis-abhängige Unterschiede in der Entwicklung und neonatalem Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter	66
4.5	Studienlimitationen	69
5.	Schlussfolgerung.....	71
	Literaturverzeichnis.....	IX
	Eidesstattliche Versicherung.....	XXV
	Anteilerklärung an erfolgter Publikation	XXVI
	Lebenslauf.....	XXVII
	Publikationsliste (vollständig).....	XXVIII
	Danksagung	XXIX

Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD 2	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
Abb.	Abbildung
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ANS	Antenatal steroids, Antenatale Glukokortikoidtherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BQS	Institut Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung - Institut für Qualität und Patientensicherheit
CPAP	Continuous positive air pressure
DEX	Dexamethason
DOHaD	Developmental origins of health and disease
ELBW	Extremely low birth weight, extrem niedriges Geburtsgewicht
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
GC	Glukokortikoid
GLUT	Glukosetransporter
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HELLP	Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Systems
i. m.	Intramuskulär
IGF	Insulin-like growth factor, insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IQ	Intelligenzquotient
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	Low birth weight, geringes Geburtsgewicht
LRI	Lungenreifeinduktion
NBW	Normal birthweight, normales Geburtsgewicht
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIDCAP	Newborn Individualized Developmental Care and Assesment Program

NIH	National Institute of Health
OP	Operation
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PVL	Periventriculäre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
U1	Erste Vorsorgeuntersuchung
U7	Siebte Vorsorgeuntersuchung
U9	Zehnte Vorsorgeuntersuchung
VLBW	Very low birth weight, sehr niedriges Geburtsgewicht
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Theorie zur Entstehung von Zwillingschwangerschaften in Abhängigkeit vom Teilungszeitpunkt.	5
Abbildung 2: Kinderuntersuchungsheft, „Gelbes Heft“.....	5
Abbildung 3: Neonatologischer Erhebungsbogen.....	17
Abbildung 4: Patientenkollektiv- Rekrutierung der Zwillingspaare bzw. deren Eltern.....	23
Abbildung 5: Patientenkollektiv- Anzahl der in die Studie miteingeschlossenen Kinder.....	24
Abbildung 6: Verteilung der drei Gruppen der Zwillingspaarstruktur innerhalb der Kinder.....	25
Abbildung 7A-C: Signifikante Änderung der Körpergewichtsperzentile über die Zeit bei A) männlichen, B) weiblichen und C) gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren.....	30
Abbildung 8A-C: Signifikante Änderung der Körpergrößenperzentile über die Zeit bei C) gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren.....	31
Abbildung 9A-C: Signifikante Änderung der Kopfumfangsperzentile über die Zeit bei B) weiblichen Zwillingspaaren.	32
Abbildung 10 A-C: Signifikante Änderung der Körpergrößenperzentile über die Zeit in allen Dosisgruppen.....	42
Abbildung 11 A-I: Dosispezifischer Verlauf der Körpergewichtsperzentile über die Zeit, die drei Zwillingspaarstrukturgruppen im Vergleich.	51
Abbildung 12 A-I: Dosispezifischer Verlauf der Körpergrößenperzentile über die Zeit, die drei Zwillingspaarstrukturgruppen im Vergleich.....	53
Abbildung 13 A-I: Dosispezifischer Verlauf der Kopfumfangsperzentile über die Zeit, die drei Zwillingspaarstrukturgruppen im Vergleich.	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht der Veränderungen nach ANS Therapie bei Zwillingsschwangerschaften	10
Tabelle 2: Inhalte der U7 des Kinderuntersuchungshefte	14
Tabelle 3: Inhalte der U7 des Kinderuntersuchungsheftes	15
Tabelle 4: Inhalte der U9 des Kinderuntersuchungsheftes	16
Tabelle 5: Merkmale der neonatalen Morbidität.....	20
Tabelle 6: Mögliche Kovariaten der Mutter und des Schwangerschaftsverlaufes.....	20
Tabelle 7: Geschlechterverteilung in den Dosisgruppen im Vergleich	24
Tabelle 8: Verteilung der drei Dosisgruppen innerhalb der drei Zwillingspaarstrukturen	25
Tabelle 9: In den Gruppenvergleich miteinbezogene kategoriale Merkmale der Kindesentwicklung	27
Tabelle 10: Kovariaten hinsichtlich der BET-Dosis und der Zwillingspaarstruktur.	28
Tabelle 11: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die Anthropometrie in der Neonatalperiode (U1). 29	
Tabelle 12: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die Anthropometrie zum Zeitpunkt der U7.	29
Tabelle 13: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die Anthropometrie zum Zeitpunkt der U9.....	30
Tabelle 14: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf das neonatale Outcome.	36
Tabelle 15: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung im 21.24. Lebensmonat (U7).....	37
Tabelle 16: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung im 60.-64. Lebensmonat (U9).....	40
Tabelle 17: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie kurz nach der Geburt (U1)	40
Tabelle 18: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie im 21.-24. Lebensmonat (U7).....	41
Tabelle 19: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie im 60.-64. Lebensmonat (U9).....	41
Tabelle 20: Auswirkungen der BET-Dosis auf das neonatale Outcome (U1)	46
Tabelle 21: Auswirkungen der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 21.-24. Lebensmonat (U7)	47
Tabelle 22: Auswirkungen der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 60.-64. Lebensmonat (U9)	49
Tabelle 23: Perzentilenverlauf von Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang über die Zeit der U1, U7 und U9, die Zwillingspaarstruktur und Abhängigkeit von der BET-Dosis im Vergleich.....	50
Tabelle 24: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf das Apnoe-Bradykardie-Syndrom	55
Tabelle 25: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Konnatalen Infektion.....	56
Tabelle 26: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Sepsis.....	56

Tabelle 27: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Antibiotikatherapie	57
Tabelle 28: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Aussprachestörung im 60.-64. Lebensmonat (U9).....	59
Tabelle 29: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer motorischen Entwicklungsverzögerung im 60.-64. Lebensmonat (U9).....	60
Tabelle 30: Geschlechtsspezifische und dosis-abhängige Unterschiede in der Entwicklung und neonatalem Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter.....	69

Zusammenfassung

Einleitung: Die antenatale Glukokortikoidtherapie (ANS) mit Betamethason zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt verbessert die neonatale Morbidität und Mortalität. Allerdings sind höhere Glukokortikoiddosierungen mit einer Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung und Prägung von Erkrankungen im Erwachsenenalter („Fetale Programmierung“) assoziiert. Für Zwillinge fehlen Studien zur Wirksamkeit, der optimalen Dosis und den potentiellen Nebenwirkungen der ANS.

Zielsetzung: Untersuchung der dosis- und geschlechtsspezifischen Langzeitwirkungen von pränatalem Betamethason (≤ 16 mg, $=24$ mg und >24 mg) auf das neonatale Outcome und die frühkindliche Entwicklung bei Zwillingen.

Methodik: Nachbeobachtungsstudie an einer Kohorte von Zwillingsschwangerschaften, die im Zeitraum von 1993 bis 2011 nach maternaler BET- Behandlung an der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, geboren wurden. Anhand von Daten aus Kopien der von den Eltern zurückgeschickten Untersuchungshefte sowie den Klinikaufzeichnungen wurden drei Zeitpunkte untersucht: U1 (unmittelbar postnatal) bis 10 Tage postnatal, U7 (21.–24. Lebensmonat) und U9 (60.–64. Lebensmonat). Analyse der dosis- und geschlechtsspezifischen Langzeiteffekte einer pränatalen Betamethasonbehandlung auf die kindliche Entwicklung bis zu einem Alter von 5,3 Lebensjahren.

Ergebnisse: Bei einer Rücklaufquote von 27,5% wurden die Informationen von 214 Kindern in die vorliegende Studie miteinbezogen. Antenatales Betamethason hatte einen über die Geburt hinaus anhaltenden Effekt auf die Körpergrößenentwicklung mit einem Absinken vom Zeitpunkt der Geburt (U1) bis zum Kleinkindalter (U7), der sich erst im Vorschulalter (U9) nivellierte. Eine höhere BET-Dosis (>24 mg) war mit einer erhöhten neonatalen Morbidität hinsichtlich eines signifikant häufigeren Auftretens einer konnatalen Infektion bzw. einer Sepsis assoziiert. Geschlechtsunterschiede konnten aufgezeigt werden. Weibliche und gemischtgeschlechtliche Paare reagierten hinsichtlich der Anthropometrie sensibler auf unterschiedliche BET-Dosierungen. Geringere Dosierungen (≤ 16 mg) waren jedoch bei allen Zwillingspaaren mit negativen Effekten auf die Anthropometrie vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Vorschulalter (U9) assoziiert. Zudem zeigten nur männliche und gemischtgeschlechtliche Zwillingspaare ein erhöhtes Infektionsrisiko im Zusammenhang mit einer höheren BET-Dosis (>24 mg). Bei männlichen Zwillingspaaren zeigten sich jedoch auch positive Effekte einer höheren BET-Dosis (>24 mg) hinsichtlich der selteneren Entwicklung eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms sowie einer altersgemäßen sprachlichen und motorischen Entwicklung im Vorschulalter (U9).

Schlussfolgerung: Pränatales Betamethason führt dosis- und geschlechtsspezifisch zu langfristigen Veränderungen der Entwicklung von Zwillingen, was auf ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen im späteren Leben hinweisen kann. Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit des Geschlechtes erscheint sinnvoll.

Abstract

Introduction: Antenatal glucocorticoid therapy (ANS) with betamethasone for induction of pulmonary maturation in cases of imminent preterm birth improves neonatal morbidity and mortality. However, higher glucocorticoid doses are associated with impaired fetal development and the development of adult diseases ("fetal programming"). For twins, studies on the efficacy, optimal dose and potential side effects of ANS are lacking.

Objective: To investigate the dose- and gender-specific long-term effects of prenatal betamethasone (≤ 16 mg, $=24$ mg and >24 mg) on neonatal outcome and early childhood development in twins.

Methods: Follow-up study in a cohort of twin pregnancies born between 1993 and 2011 after maternal BET treatment at Charité- Universitätsmedizin Berlin, Germany. Data from copies of the examination booklets returned by the parents and from clinical records were used to investigate three points in time: U1 (immediately postnatal) to 10 days postnatal, U7 (21-24 months of age) and U9 (60-64 months of age). Analysis of the dose- and gender-specific long-term effects of prenatal betamethasone treatment on child development up to the age of 5.3 years.

Results: With a response rate of 27.5%, the information from 214 children was included in the present study. Antenatal betamethasone had a persistent effect on height development beyond birth with a decrease from the time of birth (U1) to infancy (U7) which did not level off until preschool age (U9). A higher BET dose (>24 mg) was associated with increased neonatal morbidity with regard to a significantly more frequent occurrence of a congenital infection or sepsis. Gender differences could be demonstrated. Female and mixed-gender couples were more sensitive to different BET doses in terms of anthropometry. However, lower doses (≤ 16 mg) were associated with negative effects on anthropometry from birth to preschool age (U9) in all twin couples. In addition, only male and mixed-sex pairs of twins showed an increased risk of infection associated with a higher BET dose (>24 mg). In male pairs of twins, however, positive effects of a higher BET dose (>24 mg) were also shown with regard to the rarer development of apnea-bradycardia syndrome and age-related speech and motor development in preschool age (U9).

Conclusion: Prenatal betamethasone leads dose- and gender-specific to long-term changes in the development of twins, which may indicate an increased risk for diseases in later life. A dosage adjustment depending on gender seems to be reasonable.

1. Einleitung

1.1 Frühgeburt und Frühgeborene

Im Jahr 2010 wurden weltweit etwa 15 Millionen Neugeborene vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren, was einer Frühgeburtenrate von 11% entspricht. Von diesen Kindern starben circa eine Million an den unmittelbaren Folgen der Frühgeburt.[1] Europaweit betrug die Frühgeburtenrate im Jahr 2010 zwischen 6-11%,[1,2] in Deutschland derzeit (2018) 8,4%[3]. Im europäischen Vergleich weist Deutschland eine der höchsten Frühgeburtenraten auf.[1,4] In den Industrienationen ist diese in den letzten beiden Jahrzehnten gleich geblieben, teilweise sogar angestiegen. Dies ist durch die zunehmende Inanspruchnahme von assistierter Reproduktion und dem steigenden maternalen Alter zum Zeitpunkt der Empfängnis bedingt. [1,5]

Eine Frühgeburt wird hierbei definiert als Geburt, die vor 37+0 SSW einsetzt.[6] Kinder mit einem Gestationsalter von unter 37+0 SSW werden als Frühgeborene, von unter 32 + 0 SSW als sehr Frühgeborene und von unter 28+0 SSW als extrem Frühgeborene eingeordnet.[7] Eine andere Einteilung basiert auf dem Geburtsgewicht. Hierbei werden Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 g als untergewichtig (low birth weight, LBW), von weniger als 1500g als sehr untergewichtig (very low birth weight, VLBW) und von unter 1000g als extrem untergewichtig (extremely low birth weight, ELBW) bezeichnet.[7,8]

Ursachen der Frühgeburt stellen ascendierende Infektionen[9–11], Störungen der Plazentation und Entwicklung der Plazenta[12–14] sowie Uteruspathologien[15,16] dar. Auch fetale Ursachen wie Fehlbildungen[16] oder Mehrlingsschwangerschaften(16,17) können zu Frühgeburt führen.[18–20] Zudem können bestimmte maternale und sozioökonomische Faktoren wie eine psychische und körperliche Überlastung[21] sowie ein niedriger Sozialstatus der Mutter und insbesondere ein damit assoziierter Nikotin-[22] oder exzessiver Alkoholabusus[23] eine vorzeitige Geburt bedingen.[24,25]

Die Haupttodesursache von Frühgeborenen stellt das Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) dar.[26] Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Unreife des Kindes. So sind reife Neugeborene nur selten von einem RDS betroffen. Indessen entwickeln rund 60% der Kinder, die vor 29+0 SSW geboren wurden, ein RDS.[27] Ursächlich ist ein primärer Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge. Die postpartale Therapie des RDS besteht in einer Continuous positive air pressure (CPAP)- Beatmung oder einer kontrollierten Beatmung sowie ggf. der endotrachealen Surfactant Applikation.[28] Eine längerdauernde Beatmung kann jedoch in einer proliferativen Veränderung der Alveolen und Bronchiolen resultieren, der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).[29] Weitere charakteristische Komplikationen des Frühgeborenen stellen die intraventrikuläre Hirnblutung (intraventricular hemorrhage, IVH) durch eine Störung der zerebralen Autoregulation und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) durch eine zerebrale Hypoxie im Rahmen von Atem- oder Durchblutungsstörungen dar.[30] Ehemalige Frühgeborene mit einer IVH oder PVL weisen ein

hohes Risiko für eine gestörte neurologische Entwicklung, wie beispielweise eine spastische Zerebralparese auf.[31] Aufgrund ihres unreifen Immunsystems besteht für Frühgeborene zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko.[32,33] Auch kann es bei Frühgeborenen aufgrund einer gestörten retinalen Gefäßentwicklung zu einer Netzhautschädigung kommen, was als Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity, ROP) bezeichnet wird.[34] Eine weitere typische Frühgeborenenenerkrankung stellt das Apnoe-Bradykardie-Syndrom dar. Apnoen sind Ausdruck einer unreifen Atemkontrolle bzw. -mechanik, die in einer Hypoxämie und damit in einer Bradykardie resultieren können.[35,36] Weiterhin kann es durch die Frühgeburtlichkeit zu einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) kommen, einer entzündlichen Erkrankung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann[37] und eine Letalität von 15-30% aufweist.[38]

Primärpräventionsmaßnahmen der Frühgeburtlichkeit stellen die Einstellung eines Nikotinkonsums, eine Schonarbeit bis hin zum Beschäftigungsverbot oder eine Ernährungsberatung zur Erlangung eines Normalgewichts dar.[39] Der Sekundärprävention dienen die Messung des vaginalen pH-Wertes zur Erkennung einer bakteriellen Vaginose, die Zervixlängenmessung mittels transvaginalen Ultraschalls, die Einlage eines Zervix-Pessars, die Cerclage sowie die Progesteronsubstitution. [39–42] Als Tertiärprävention der Frühgeburtlichkeit kommen die Verlegung der Schwangeren in ein entsprechendes Perinatalzentrum, körperliche Ruhe mit ggf. stationärer Aufnahme, die medikamentöse Tokolyse sowie die Antibiotikagabe bei bestehender Infektion oder vorzeitigem Blasensprung und die im Zentrum dieser Arbeit stehende antenatale Steroidgabe (ANS) zur Lungenreifeinduktion (LRI) zur Anwendung (Kapitel 1.3).[39]

1.2 Zwillingschwangerschaft

Die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften in Deutschland ist deutlich angestiegen. Im Jahr 2018 erfolgten, dem statischen Bundesamt zufolge, 14.099 Zwillingsgeburten. Vier Jahre zuvor waren es noch 12.977 Zwillingsgeburten.[43] Die steigende Inzidenz der Mehrlingsschwangerschaft ist in dem steigenden mütterlichen Alter zum Zeitpunkt der Konzeption sowie der zunehmenden Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen begründet.[1,25] Im Jahr 2018 betrug das durchschnittliche Alter der Mutter bei Geburt ihrer Kinder in Deutschland 31,3 Jahre,[44] wobei sich die Rate an spontanen Zwillingschwangerschaften mit einer Zunahme des Gebäralters von 15 bis 35 Lebensjahren vervierfacht hat.[45] Laut dem Deutschen IVF- Register wurden rund 3% aller lebend geborenen Kinder des Jahres 2018 nach einer künstlichen Befruchtung geboren, von denen wiederum 21,3% Zwillinge waren.[46] Insgesamt lag die Zwillingschwangerschaftsrate in Deutschland im Jahr 2018 hingegen nur bei rund 1,8%.[43]

Es können grundsätzlich zwei Formen von Zwillingschwangerschaften unterschieden werden. Zwillingschwangerschaften mit dizygoten oder zweieiigen Zwillingen entstehen bei der Befruchtung von zwei verschiedenen Eizellen durch zwei verschiedene Spermien. Zwillingschwangerschaften mit monozygoten oder eineiigen Zwillingen entstehen bei der Teilung einer befruchteten Eizelle in zwei Embryonalanlagen. Bei

einer Teilung der befruchteten Eizelle bis zum fünften Tag nach Fertilisation kommen dichorionisch-diamniotische Zwillinge zustande. Bei einer Teilung zwischen dem fünften und siebten Tag nach Fertilisation entstehen monochorionisch-diamniotische Zwillinge. Bei einer Teilung nach acht Tagen bilden sich monochorionisch-monoamniotische Zwillinge.[47,48] Die Bildungsarten von Zwillingsschwangerschaften sind in Abb. 1 dargestellt.

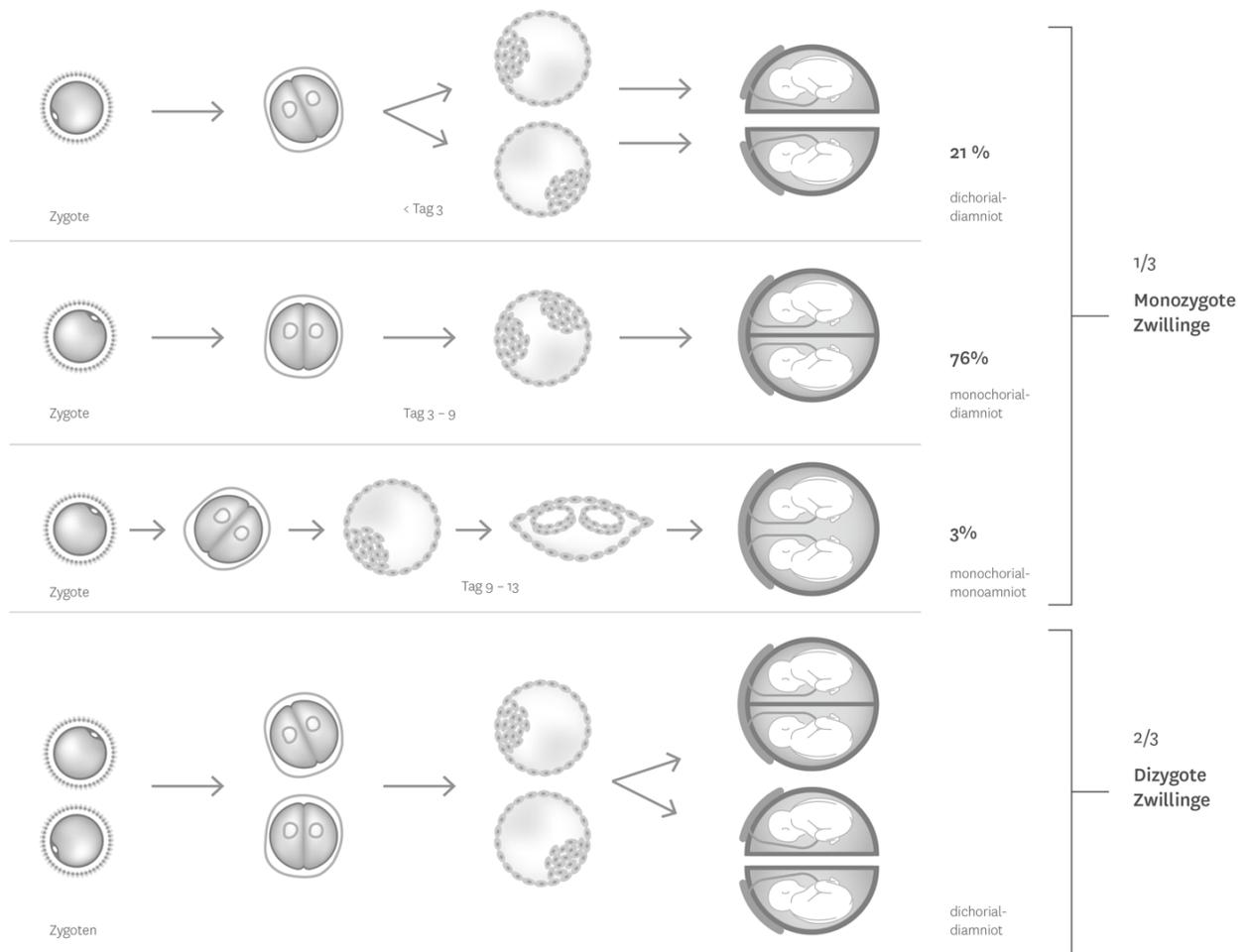


Abbildung 1: Theorie zur Entstehung von Zwillingsschwangerschaften in Abhängigkeit vom Teilungszeitpunkt. Illustration durch Frau Maïke Strothmann, modifiziert nach Sadler.[49]

Zwillingsschwangerschaften werden als Risikoschwangerschaften eingestuft. Im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften steigt die Häufigkeit einer Frühgeburt um das Drei- bis Fünffache auf etwa 30% an. Ursächlich sind beispielweise die erhöhte mechanische Belastung der Zervix sowie die relativ zum Gewicht von Fetus und Plazenta verminderte Uterusdurchblutung und Plazentafunktion.[47,50] Mit 1-5% aller Mehrlingsschwangerschaften kommt es häufiger zum intrauterinen Tod von einem oder mehreren Kindern.[51] Neben der hohen Frühgeburtenrate ist eine intrauterine Mangelentwicklung ursächlich, von der Mehrlinge zu

etwa 60% betroffen sind.[52] Bei monochorialer Schwangerschaft besteht zudem das Risiko eines Fetofetalen Transfusionssyndroms (FFT) und bei monoamnioter Schwangerschaft das Risiko von Nabelschnurumschlingungen.[48,53] Im Vergleich zu Einlingen haben Zwillinge auch ein stark erhöhtes neonatales Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.[54] Ursächlich hierfür ist insbesondere die verkürzte Schwangerschaftsdauer, die frühgeburtsassoziierte Komplikationen bedingt.[55]

1.3 Antenatale Steroidbehandlung zur Lungenreifeinduktion

Die antenatale Steroidgabe (ANS) mit Betamethason (BET) zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt wird weltweit zur Verbesserung der neonatalen Morbidität und Mortalität eingesetzt.[56–59]

Im Jahr 1969 beschrieb der neuseeländische Geburtsmediziner Graham Liggins als Erster die ANS zur Förderung der Lungenreife im Tierversuch. Ihm gelang der Nachweis einer besseren Belüftung der Lungen frühgeborener Lämmer nach einer Dexamethason (DEX)-Applikation der Mutterschafe.[60] 1972 belegte Liggins mit seinem Kollegen Howie in einer randomisierten placebokontrollierten Studie am Menschen die bereits im Schafsmodell aufgezeigte Lungenreifeinduktion durch die ANS. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich nach der Gabe von GC an Schwangere bei drohender Frühgeburt die signifikante Reduktion der Inzidenz des RDS.[61]

Viele weitere randomisierte Studien konnten die positiven Effekte der antenatalen GC-Gabe auf die Lungen mit einem signifikant verminderten Auftreten des RDS bestätigen[62–66] Antenatale GC beschleunigen die intraalveoläre Surfactantsynthese und -sekretion durch Stimulation der Typ-II-Pneumozyten.[67–69] Auch unterstützen sie die strukturelle Lungenreifung, indem sie die Dehnbarkeit sowie das Volumen der Lungen erhöhen, die mikrovaskuläre Permeabilität vermindern und die fetale Lungenflüssigkeitsausscheidung fördern.[67,69,70] Zudem wirken sich antenatale GC positiv auf andere Organsysteme aus. Sie reduzieren die Häufigkeit der IVH[59,64,65,71], der PVL[65,72] der NEC[64,65] sowie der neonatalen Mortalität.[59,64,65] 2006[56] und 2017[73] belegte die Cochrane Collaboration die Effekte der ANS in einer großen Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien. Die ANS reduzierte das Auftreten eines RDS um 34% (95% confidence interval (CI) 0.56-0.77), einer NEC um 50% (95% CI 0.32-0.78), einer IVH um 45% (95% CI 0.40-0.76) und einer neonatalen Infektion innerhalb der ersten 48h um 40% (95% CI 0.41-0.88). Sie senkte die Rate der neonatalen Mortalität um 31% (95% CI 0.59-0.81) und die Notwendigkeit einer Beatmung oder CPAP um 32% (95% CI 0.56-0.84).

1.3.1 Leitlinien zur Durchführung der ANS

Laut den S2K Leitlinien der AWMF wird die ANS bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt mit BET in einem Gestationsalter zwischen 23+5 und 33+6 SSW empfohlen. Hierbei soll ein Zyklus aus der zweimaligen intramuskulären Applikation von 12 mg BET im Abstand von 24 Stunden durchgeführt werden. Zu einer generellen Wiederholung der antenatalen GC-Gabe wird nicht geraten.[74]

In anderen Ländern variieren die Leitlinien bezüglich der Durchführung der ANS. Beispielweise unterscheiden sich die Empfehlungen hinsichtlich der Wahl des GC. So empfehlen das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (ROCG) und das American College of Gynaecologists (ACOG) als GC der Wahl neben BET (2 x 12 mg i.m. im Abstand von 24 Stunden) auch DEX (4 x 6 mg i.m. im Abstand von 12 Stunden).[75,76] Hinsichtlich der Wahl des Applikationszeitraums und der Frage nach der Wiederholung der antenatalen GC-Therapie bei Fortbestehen der Frühgeburt >7 Tage nach GC-Erstgabe bestehen international auch unterschiedliche Empfehlungen.[77] In Großbritannien soll ein einmaliger Zyklus antenataler GC in einem Gestationsalter zwischen 24+0 und 34+6 SSW stattfinden. Zudem können GC bei einer drohenden Frühgeburt zwischen 23+0 und 23+6 Wochen appliziert werden. Die Leitlinien des ROCG empfehlen weiterhin eine GC-Gabe bei einer elektiven Sectio bis zur 38+6 SSW und eine Zykluswiederholung, wenn der erste Zyklus vor der 26+0 SSW erfolgte.[75] Der ACOG empfiehlt eine einmalige Wiederholung der ANS, wenn die erste GC-Behandlung mehr als 2 Wochen zurück liegt, das Schwangerschaftsalter weniger als 32+6 SSW beträgt und bei der Schwangeren weiterhin das Risiko besteht, innerhalb der kommenden 7 Tage zu gebären.(76)

Dosierung. Bis Ende der 1990er erfolgte die ANS üblicherweise als repetitive Gabe.[78,79] Die Wiederholungen der GC-Behandlung alle 7 Tage nach dem ersten BET-Zyklus und damit die Erhöhung der Gesamtdosis schienen aufgrund tierexperimenteller Studien am Schaf[80] und in-vitro-Untersuchungen an Zelllinien von Pneumozysten[81] notwendig zu sein, um die fetale Lungenreife zu fördern. Später durchgeführte Studien konnten keinen Vorteil der wiederholten GC-Gabe im Vergleich zur Einzelgabe aufzeigen, wie es in einer großen Cochrane-Datenanalyse aus dem Jahr 2015 an 10 Studien und 5700 Neugeborenen beschrieben wurde.[82] Insbesondere die Exposition des Fetus gegenüber hohen exogenen Glukokortikoidspiegeln im Rahmen der repetitiven GC-Gabe kann langfristige Folgen haben.[56,62]

1.3.2 Folgen der ANS für das Neugeborene

Endogene Glukokortikoide, insbesondere Kortisol als ihr Hauptvertreter, tragen zur Reifung und Differenzierung menschlicher Organsysteme während der Schwangerschaft bei.[83–85] Diese wichtige Funktion wird durch die physiologische Erhöhung der endogenen GC in einem sensiblen Entwicklungsfenster ermöglicht und für das spätere extrauterine Leben benötigt. Eine Erhöhung der endogenen GC kann auch durch exogene Stressoren in der Schwangerschaft bedingt sein. Hier sind psychischer Stress, maternale Malnutrition, Hypoxie oder die Gabe von Medikamenten zu nennen.[86] Von klinischer Relevanz ist insbesondere die Exposition des Fetus gegenüber hohen exogenen Glukokortikoidspiegeln im Rahmen der ANS bei drohender Frühgeburt.

Kurzfristige Folgen. Neben den positiven Effekten der ANS werden auch negative Folgen auf den klinischen Zustand der Feten beziehungsweise der Neugeborenen beschrieben. Beispielweise kam es durch eine ANS zu einer transienten Abnahme der fetalen Herzfrequenzvariabilität, der fetalen Atemexkursionen und der fetalen

Bewegungen.[87] Weiterhin reduzierte die ANS in Abhängigkeit von der applizierten Dosis bei Neugeborenen das Geburtsgewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang.[88–90] Auch konnten GC-abhängige Veränderungen der fetalen Anthropometrie in Ultraschalluntersuchungen beobachtet und als geschlechtsspezifisch eingeordnet werden. Diese Veränderungen waren bei weiblichen Kindern zum Zeitpunkt der Geburt stärker ausgeprägt, die jedoch langfristig von der BET-Behandlung profitierten. Hierbei wurde eine präferenzielle Überlebensstrategie zur Sicherung der Reproduktionsfähigkeit und Arterhaltung angenommen.[91]

Spätfolgen- fetale Programmierung. Als Spätfolge der antenatalen Glukokortikoidexposition kann es zur fetalen Programmierung, der dauerhaften Prägung der Funktionsweise von Organsystemen, kommen. Diese Fehlanpassung kann zu Erkrankungen im höheren Lebensalter führen.[86,92,93]

In den 1970er Jahren prägte der Berliner Endokrinologe Günter Dörner das wissenschaftliche Feld der „funktionellen Teratologie“ und den Terminus der „Perinatalen Programmierung“. Hierunter verstand er die perinatale neuroendokrine Vorprogrammierung von Merkmalsausprägungen und Krankheitsrisiken durch Umwelteinflüsse während sensibler Entwicklungszeitfenster.[94,95] Anfang der 1990er Jahre verknüpften der Epidemiologe David Barker und der Biochemiker Nicholas Hales den Begriff der „Fetalen Programmierung“ mit dem des „small-baby-syndrome“.[92] Sie beobachteten den Zusammenhang von einem niedrigen Geburtsgewicht mit einem erhöhten adipogenen, diabetogenen und kardiovaskulären Risiko im späteren Leben.[96–98] Seitdem ist eine Ausweitung der Forschung in der geburts- und entwicklungsmedizinischen Teildisziplin des „Developmental Origins of Health and Disease“ (DOHAD) zu verzeichnen.[99]

Zahlreiche Tierstudien belegten die Theorie der fetalen Programmierung. Eine hohe exogene GC-Exposition[100,101] und der vermehrten transplazentaren Passage von endogenem Kortisol von der Mutter zum Feten (verminderte Aktivität von „11beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2“)[102] hatten langfristige Auswirkungen auf das fetale kardiovaskuläre sowie metabolische System und eine fetale Wachstumsrestriktion zur Folge. Auch wirkte sich eine hohe pränatale GC-Exposition auf die Gehirnentwicklung, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das Verhaltensmuster der Versuchstiere aus.[103] Die dauerhafte Prägung der Funktionsweise von Organsystemen wurde zudem im Menschen nachgewiesen. Neugeborene, deren Mütter eine ANS erhielten, zeigten MRT-morphologische Veränderungen in der Gehirnentwicklung im Sinne einer geringeren Gehirnoberfläche und kortikalen Faltung.[104] Zudem wiesen Neugeborene mit einer intrauterinen GC-Exposition eine verminderte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auf.[105] Zudem konnte bei exponierten Kindern zwischen drei und sechs Jahren eine vermehrte Neigung zu Hyperaktivität im Sinne eines aggressiv-destruktiven, hyperkinetischen Verhaltensmusters und einer reduzierten Aufmerksamkeit beobachtet werden.[106] Sechs- bis elfjährige exponierte Kinder zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant höhere Kortisolreaktivität auf akuten psychologischen Stress.[107] Weiterhin wurde bei 23- bis 28-Jährigen ein Zusammenhang zwischen antenataler GC-Exposition

und einer verringerten Dehnbarkeit der Aorta ascendens aufgezeigt.[108] Bei den exponierten jungen Erwachsenen konnte zusätzlich ein veränderter Glukosemetabolismus beobachtet werden.[109] Zudem lieferte eine Folgeuntersuchung der Liggins-Kohorte im Alter von 30 Jahren Hinweise auf eine erhöhte Insulinresistenz bei einer stattgehabten ANS.[109] Hinsichtlich der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, erhöhten Blutlipiden, erhöhtem Blutdruck sowie kardiovaskulären Krankheiten konnte jedoch kein Unterschied zur Placebo-Gruppe beobachtet werden.[109]

Entsprechend der Cochrane-Metaanalyse des Jahres 2017 übersteigt der Nutzen der ANS jedoch die möglichen Risiken, insbesondere wenn repetitive GC-Gaben vermieden werden.[73] Eine vergleichbar wirksame Behandlungsalternative als die der ANS existiert derzeit nicht.[110]

1.3.3 ANS bei Zwillingschwangerschaften

Für Mehrlingsschwangerschaften existieren hinsichtlich des Nutzens der ANS derzeit nur sehr wenige Studien. Insbesondere gibt es keine Informationen zu den kurz- und langfristigen postnatalen Auswirkungen der ANS bei Zwillingschwangerschaften. [73]

Aktuell entspricht die ANS bei Zwillingschwangerschaften derer von Einlingsschwangerschaften.[18,111]

Die ANS bei Zwillingschwangerschaften erfolgt bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt mit BET in einem Gestationsalter zwischen 23+5 und 33+6 SSW. Entsprechend dem Vorgehen bei Einlingsschwangerschaften werden 2 x 12 mg BET i.m. im Abstand von 24 Stunden appliziert. [18,111]

In der gegenwärtigen Literatur findet sich aufgrund des Wissens um veränderte metabolische Prozesse bei Mehrlingsschwangerschaften eine konträre Evidenzlage hinsichtlich der Zweckmäßigkeit des aktuellen Therapieregimes.[67,112] Insbesondere steht zur Diskussion, ob die empfohlene Dosierung der ANS von Zwillingen ausreichend ist[113–118] Beispielweise äußerten Ballabh et al. Bedenken an der aktuellen Vorgehensweise. Die Autoren fanden eine gesteigerte Pharmakokinetik von BET bei Zwillingschwangerschaften, die durch das Vorhandensein von zwei fetoplazentaren Einheiten erklärt wurde. Im Gegensatz zu Einlingsschwangerschaften zeigten Zwillingschwangerschaften bei einem gleichen Verteilungsvolumen von BET eine signifikant kürzere Halbwertszeit und eine größere Clearance auf.[118] Die Autoren ordneten die empfohlene Dosis von BET bei Zwillingschwangerschaften daher als möglicherweise subtherapeutisch und nicht ausreichend für eine Förderung der Lungenreife ein.[118] Hingegen zeigten Gyamfi et al., dass sich nach einer ANS die Konzentrationen von BET im Nabelschnurblut zwischen Einlings- und Zwillingschwangerschaften nicht unterschieden.[119]

Einige Studien können bei Zwillingen keinen Benefit sowohl des aktuellen Therapieregimes der ANS als auch einer Behandlung mit einer höheren GC-Dosis mit repetitiven Gaben belegen. In der 2017 veröffentlichten Cochrane Meta-Analyse von randomisierten kontrollierten Studien mit Mehrlingen konnte die ANS keine signifikante Reduktion des Auftretens eines RDS und einer IVH sowie die Rate der neonatalen Mortalität

bewirken.[73] Ferner zeigten die Arbeitsgruppen um Turrentine[120] und Murphy[115] keine signifikante Reduktion der Inzidenz eines RDS mit einer höheren GC-Dosierung. Auch kamen Choi et al. zu dem Entschluss, dass die ANS nur bei Einlingen, nicht jedoch bei Zwillingen, das Auftreten eines RDS signifikant reduziert.[121]

Im Gegensatz dazu bekräftigen andere Studien den Benefit der ANS bei Zwillingen. Zum Beispiel belegten die Arbeitsgruppen um Ardila[122], Spinillo[123] und Blickstein[124] eine signifikante Reduktion des RDS mit der aktuell empfohlenen Dosis. Weiterhin beschrieben Hashimoto und et al. ein vermindertes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch die antenatale GC-Gabe bei VLBW-Mehrlingen.[125] Ferner konnten Lee et al. zeigen, dass eine ANS bei Zwillingen und bei Einlingen zu einer ähnlich starken Reduktion der neonatalen Mortalität, des Beatmungsbedarfs, des Auftretens eines RDS und des Auftretens schwerer neurologischer Schädigungen führten.[126] Allerdings reduzierte eine ANS weder bei Zwillingen noch bei Einlingen die Inzidenz einer BPD, einer ROP und einer NEC.[126] Ferner zeigten Mulder et al. im Rahmen einer prospektiven Studie, dass die ANS in empfohlener Dosierung bei beiden Kindern eines Zwillingspaars eine transiente Abnahme der fetalen Herzfrequenz, der fetalen Herzfrequenzvariabilität, der fetalen Atemexkursionen und der fetalen Bewegungen verursachte.[127] Dieselben Veränderungen konnten die Autoren bereits in Studien bei Einlingsschwangerschaften nachweisen und bezeichneten das aktuelle Therapieregime daher als ausreichend zur Lungenreifeinduktion von Zwillingen.[127–130] Zudem verfassten Wapner et al. ein Review zur Kontroverse der ANS. Sie erklärten einen Zyklus BET (2 x 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden) als geeignet zur Förderung der Lungenreife bei Zwillingsschwangerschaften mit drohender Frühgeburt, wobei eine unnötige GC-Exposition jedoch vermieden werden sollte.[112]

ANS bei Zwillingsschwangerschaften	Referenzen
↓ RDS = RDS	[122–124,126] [73,120,121]
↓ neonatale Mortalität = neonatale Mortalität	[125,126] [73]
↓ neurologische Schädigung = neurologische Schädigung	[124] [73]
↓ Beatmungsbedarf	[124]
↓ Herzfrequenzvariabilität	[127]

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht der Veränderungen nach ANS Therapie bei Zwillingsschwangerschaften

1.4. Fragestellung, Arbeitshypothesen und Zielsetzung

Bei Einlingsschwangerschaften sind hohe Glukokortikoiddosierungen im Rahmen der ANS mit einer Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung und Prägung von Erkrankungen im Erwachsenenalter („Fetale

Programmierung“) assoziiert. Für Zwillingsschwangerschaften existieren hierzu derzeit nur sehr wenige Studien. Insbesondere gibt es keine Informationen zu den langfristigen postnatalen Auswirkungen der ANS. In einer ersten Studie unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass eine ANS mit BET in der Fetalperiode und direkt nach der Geburt Einfluss auf die Entwicklung von Zwillingen hat. Die ANS führte zu einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts, des Längenwachstums und des Kopfumfangs. Hierbei wurden auch geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben. Weibliche und gemischtgeschlechtliche Zwillingspaare zeigten eine stärkere Geburtsgewichtsverminderung als männliche Zwillingspaare. Des Weiteren konnte keine Verbesserung der unmittelbar postnatalen neonatalen Morbidität durch die ANS nachgewiesen werden.[131] Es stellt sich die Frage, ob dosis- und geschlechtsspezifische Folgen der ANS auf die Entwicklung auch langfristig in der Neonatalperiode und in der frühen Kindheit bestehen.

Arbeitshypothesen.

1. Eine BET-Dosissteigerung führt bei Zwillingen nicht zu einem verbesserten neonatalen Outcome.
2. Je höher die BET-Dosis, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten einer beeinträchtigten Entwicklung von Zwillingen.
3. Die Effekte sind geschlechtsspezifisch. Aufgrund einer präferenziellen Überlebensstrategie zur Sicherung der Reproduktionsfähigkeit und Arterhaltung sind diese Effekte bei weiblichen Kindern zum Zeitpunkt der Geburt stärker ausgeprägt, wobei sie langfristig von der BET-Behandlung profitieren. Im Vergleich hierzu zeigen männliche Kinder eine größere Beeinträchtigung mit Langzeitfolgen im Sinne einer intrauterinen fetalen „Fehl“-Programmierung.

Zielsetzung. Ziel dieser Studie ist die dosis- und geschlechtsspezifische Untersuchung der neonatalen und langfristigen postnatalen Folgen der ANS Therapie zur Lungenreifeinduktion bei Zwillingsschwangerschaften bis zum Alter von sechs Lebensjahren (60.–64. Lebensmonat).

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Diese Folgeuntersuchung wurde an einer Kohorte von Zwillingsschwangerschaften durchgeführt, die von unserer Arbeitsgruppe bereits im Hinblick auf die Auswirkungen der ANS auf die fetale Entwicklung analysiert wurde. Es handelt sich um Zwillinge, die im Zeitraum von 1993 bis 2011 an der Charité geboren wurden und deren Mütter eine ANS Therapie mit BET erhalten haben.

Im Rahmen der Folgeuntersuchung wurden die Patientendaten der Neonatalperiode sowie die U1 (Neugeborenen-Erstuntersuchung), U7 (Untersuchung vom 21.–24. Lebensmonat) und U9 (Untersuchung vom 60.–64. Lebensmonat) aus den Kinderuntersuchungsheften herangezogen. Sie dienen der Analyse der dosis- und geschlechtsspezifischen Effekte der antenatalen Glukokortikoidbehandlung mit BET im Rahmen der ANS. Ein entsprechendes Ethikvotum der Charité für die Untersuchung liegt vor (EA2/111/15).

2.1.1 Kinderuntersuchungsheft

Seit 1971 beinhaltet der Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung die Kindervorsorgeuntersuchungen.[132] In den „Kinder-Richtlinien“ des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) sind die bundesweit einheitlichen Früherkennungsmaßnahmen bei Kindern in den ersten sechs Lebensjahren vorgegeben. Die Rechtsgrundlage bildet § 26 SGB V. Durch zehn zu festgelegten Zeiträumen wahrzunehmende Untersuchungen, U1 bis U9, sollen Krankheiten, die eine normale körperliche oder geistige Entwicklung des Kindes gefährden, frühzeitig erkannt werden.[133,134] Der Dokumentation dient den Pädiatern das Kinderuntersuchungsheft, bekannt als „Gelbes Heft“ (Abb. 2).[135] Es bestehen verschiedene Versionen des Kinderuntersuchungshefts der Jahre 1971, 1977, 1987, 2006, 2008, 2011 und 2016. In dieser Arbeit wurde mit den Versionen der Jahre 1987, 2006, 2008 und 2011 gearbeitet.[136] Im Zentrum dieser Arbeit stehen die U1, die U7 und die U9. Die weiteren Kindervorsorgeuntersuchungen wurden bewusst nicht in die Auswertung miteinbezogen, um durch größere Zeitabstände zwischen den analysierten Untersuchungen aussagekräftigere Beobachtungen erzielen zu können. Entschieden wurde sich mit der U1 für die erste, mit der U9 für die letzte der Kindervorsorgeuntersuchungen. Der zeitliche Abstand von diesen beiden Untersuchungen zur U7 ist annähernd gleich.

Die U1 findet innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Geburt statt. Ziel dieser Untersuchung ist das Erkennen von lebensbedrohlichen Komplikationen, Geburtstraumata und sofort behandlungsbedürftigen Erkrankungen. Zudem soll sie prä-, peri- und postnatale Risikofaktoren erfassen sowie über die weitere Versorgung des Neugeborenen entscheiden. In Tab. 2 sind die Inhalte ausführlich dargestellt. Die U7 wird zum Ende des zweiten Lebensjahres durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung ist das Erkennen körperlicher und geistiger Entwicklungsauffälligkeiten sowie Seh- und Hörstörungen. In der Anamnese und körperlichen Untersuchung

wird besonders die Sprache und Motorik analysiert und der Eltern-Kind-Interaktion Aufmerksamkeit geschenkt (Tab. 3). Die U9 findet am Ende des sechsten Lebensjahres statt. Schwerpunkt ist die Prüfung der Motorik und Sprachentwicklung, um eventuelle Krankheiten und Fehlentwicklungen vor dem Schuleintritt zu erkennen und zu behandeln (Tab. 4).[137]

Name _____

Vorname _____

Geburtstag _____

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kinderuntersuchungsheft

Bitte bringen Sie Ihr Kind zur Untersuchung:

U2	3.-10. Lebenstag	vom: _____	bis: _____
U3	4.-5. Lebenswoche	vom: _____	bis: _____
U4	3.-4. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U5	6.-7. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U6	10.-12. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U7	21.-24. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U7a	34.-36. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U8	45.-48. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____
U9	60.-64. Lebensmonat	vom: _____	bis: _____

Diese Untersuchungstermine sollten Sie im Interesse Ihres Kindes bitte genau einhalten.



Abbildung 2 Kinderuntersuchungsheft, „Gelbes Heft“. [137]

U1: Anamnese	U1: Körperliche Untersuchung	U1: Ergänzende Angaben/ Sonstige Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftsanamnese (Diabetes, Dauermedikation, Mehrlingsschwangerschaft etc.) • Geburtsanamnese (Geburtsdatum, Geschlecht, Vollendete SSW etc.) • Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Reguläre Kreislauf-/ Atemfunktion: Apgar-Wert 5'/10' • Körpermaße: Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang • Weiteres: Reifezeichen, Fehlbildungen, Traumata, Gelbsucht, Ödeme) 	<ul style="list-style-type: none"> • Information zur Vitamin-K-Prophylaxe

Tabelle 2: Inhalte der U7 des Kinderuntersuchungsheftes, Stand 2008[137]

U7: Anamnese	U7: Körperliche Untersuchung	U7: Ergänzende Angaben/ Sonstige Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle • Schwierigkeiten beim Trinken oder Essen • Abnorme Stühle • Miktionsstörungen • Gehäufte Infektionen • Altersgemäße Sprache fehlt (z.B. keine Zweiwortsätze, kein Sprechen in der 3. Person wie "Peter essen" Versteht und befolgt einfache Aufforderungen) • Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Schlafstörungen) • Erste freie Schritte nach dem 15. Lebensmonat • Treppensteigen mit Festhalten am Geländer fehlt 	<p>Körpermaße Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter-, Übergewicht, Minderwuchs <p>Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auffällige Blässe, Zyanose, Pigmentanomalie, Hämatome, ernste Verletzungsfolge, Chronisch entzündliche Hautveränderung <p>Brustorgane <i>Hals, Herz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Struma, Lageunabhängiges Herzgeräusch, Herzaktion verlangsamt/ beschleunigt /unregelmäßig, Femoralispuls nicht tastbar <p><i>Lunge</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auffälliger Auskultationsbefund, Dyspnoe <p>Bauchorgane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hernie, Leber-, Milzvergrößerung <p>Geschlechtsorgane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodenhochstand rechts, links • andere Anomalie <p>Skelettsystem <i>Schädel</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormer Kopfumfang <p><i>Brust und Wirbelsäule</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildung oder Fehllhaltung <p><i>Gliedmaßen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • X- oder O-Beinstellung, Klumpfuß <p>Sinnesorgane</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt? • Anhalt für Gesundheitsstörung? • Seit letzter Früherkennungsuntersuchung entwicklungsgefährdende Erkrankung oder OP? • Sonstige Bemerkungen

	<p><i>Augen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schielen, auffällige Kopfhaltung, Sehschwäche oder Blindheit <p><i>Ohren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hörreaktion fehlt <p>Motorik und Nervensystem</p> <ul style="list-style-type: none"> • freies Gehen fehlt bzw. auffälliges Gangbild • freies Bücken (Hocke), Wiederhochkommen fehlt • gezieltes Greifen mit Daumen und Zeigefingerspitzen fehlt • Bewegungsunruhe einschließlich Tremor, auffälliger Tonuswechsel, auffällige Schreckhaftigkeit • konstante Asymmetrie von Tonus, Bewegungen, Reflexen • Hypotoniezeichen • Hypertoniezeichen 	
--	--	--

Tabelle 3: Inhalte der U7 des Kinderuntersuchungsheftes, Stand 2008[137]

U9: Anamnese	U9: Körperliche Untersuchung	U9: Ergänzende Angaben/ Sonstige Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle • Gehäufte oder länger andauernde Infektionen • Sprachstörungen (deutliche Fehler in Grammatik und/ oder Satzbildung) • Aussprachestörungen (z.B. Stammeln, Stottern, Poltern) • Sprachverständnis (versteh häufig nicht, wenn ihm etwas gesagt wird) • Verhaltensauffälligkeiten (z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Blasen- und Darmkontrolle • Ausgeprägte Ein- und Durchschlafstörungen • Störungen des Sozialverhaltens (Aggressivität, keine Freunde, spielt nicht mit Gleichaltrigen) • Kann sich nicht anziehen • Spielt nicht planvoll und ausdauernd 	<p>Körpermaße Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter-, Übergewicht, Minder-, Hochwuchs <p>Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pigmentanomalie, Hämatome, ernste Verletzungsfolge, Chronisch entzündliche Hautveränderung <p>Brustorgane <i>Hals, Herz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Struma, Lageunabhängiges Herzgeräusch, Rhythmusstörung <p><i>Lunge</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologischer Auskultationsbefund <p>Bauchorgane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hernien, Leber-, Milzvergrößerung <p>Geschlechtsorgane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodenhochstand re/ li • Varikozele re/ li • Phimose • Auffälligkeiten am äußeren weiblichen Geschlecht 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt? • Anhalt für Gesundheitsstörung? • Seit letzter Früherkennungsuntersuchung entwicklungsgefährdende Erkrankung oder OP? • Sonstige Bemerkungen

<ul style="list-style-type: none"> • Motorische Ungeschicklichkeit (z.B. beim Ballspiel, Laufen, Springen) • Malt/ bastelt nicht oder ungern • Atemnot in Ruhe und/ oder bei Belastung 	<p>Skelettsystem <i>Brust und Wirbelsäule</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildung oder Fehlhaltung <p><i>Gliedmaßen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • X- oder O-Beinstellung <p>Sinnesorgane <i>Augen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schielen re/ li, auffällige Kopfhaltung, Sehschwäche re/ li <p><i>Ohren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigt Hörvermögen <p>Motorik und Nervensystem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gangasymmetrie • Hüpfen auf einem Bein mind. Dreimal re/ li, unsicher • Gehen auf einer Linie von 2m mehr als 3 Abweichungen • Reduzierte Muskelkraft • Patellarsehnenreflex fehlend • Abzeichnen von Kreis, Quadrat und Dreieck von Vorlage auffallend fehlerhaft 	
---	---	--

Tabelle 4: Inhalte der U9 des Kinderuntersuchungsheftes, Stand 2008[137]

2.1.2 Neonatologischer Erhebungsbogen

Die Patientenakte der Neonatalperiode beinhaltet insbesondere den sogenannten „Neonataologischen Erhebungsbogen“ (Abb. 3).[138] In diesem wird die Morbidität der Früh- und Neugeborenen bis zum 10. Lebensstag nach bundesweit einheitlichen Kriterien dokumentiert. Auf Grundlage dieser Neonatalerhebungen soll die Qualität der neonatologischen Versorgung gesichert und verbessert werden.[139]

Neonatologischer Erhebungsbogen aus der Klinik		□□ Klinik-Nr.	
<p align="center">Patient</p> <p>1. Patienten-Nummer <input type="text"/></p> <p>2. Einling / Anzahl Mehrlinge <input type="checkbox"/> lfd. Nr. Mehrling <input type="checkbox"/></p> <p>3. geboren am <input type="text"/> Uhrzeit <input type="text"/></p> <p>4. Geschlecht <input type="radio"/> M <input type="radio"/> W Geb.-Gewicht g <input type="text"/></p> <p>5. errechneter Geburtstermin (TT MM JJ) <input type="text"/></p> <p>6. Reifealter (kompl. Wochen) <input type="text"/></p> <p>7. Postleitzahl des Wohnortes <input type="text"/></p>		<p>Name des Kindes</p>	
<p align="center">Aufnahme</p> <p>8. Aufnahme datum <input type="text"/> Uhrzeit <input type="text"/></p> <p>9. Aufnahme von <input type="text"/> (Nr. s. Liste; 998 = zu Hause)</p> <p>10. Körpertemperatur °C <input type="text"/> Gewicht g <input type="text"/></p> <p>11. Länge cm <input type="text"/> Kopfumfang cm <input type="text"/></p> <p>12. Bilirubin (aufnahmeentscheidender Wert) <input type="text"/> mg/dl oder <input type="text"/> umol/l</p> <p>13. CRIB-Score ausfüllen, nur wenn Geburtsgewicht < 1500 g und keine letalen Fehlbildungen !! Fehlbildungen (t. Liste siehe Rückseite) <input type="checkbox"/> 0=keine 1=leichte 3=schwere 4=letale i. d. ersten 12 Lebensstunden gemessenes größtes Basendefizit <input type="text"/> mmol/l (98 = nur pos. Wert gem.) minimaler FIO2 über 15 min <input type="text"/> maximaler FIO2 über 15 min <input type="text"/></p>		<p>19. Schädelsonogramm <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn durchgeführt: <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja IVH max. Stadium <input type="checkbox"/> (Stadium 1-4) PVL <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>20. Ophthalmologische Untersuchung <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn durchgeführt: <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja Datum der Erstuntersuchung <input type="text"/> TT MM JJ Retinopathie <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja: max. Stadium <input type="checkbox"/> (Stadien 1-5)</p> <p>21. apparatives Hörscreening <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja auffällig <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>22. Operation(en) während des stat. Aufenthaltes <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja: wegen Diagnose(n) nach ICD-10 <input type="text"/></p>	
<p align="center">Diagnostik / Therapie</p> <p>14. Sauerstoff-Zufuhr jegl. Art nach Aufnahme <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja: Beginn <input type="text"/> TT MM JJ endgültige Beendigung <input type="text"/> TT MM JJ</p> <p>15. maschinelle Beatmung durchgeführt (nicht CPAP) <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja: Beginn <input type="text"/> TT MM JJ endgültige Beendigung <input type="text"/> TT MM JJ endg. Beendigung jegl. Atemhilfe <input type="text"/> TT MM JJ (CPAP im Anschluß an masch. Beatmung) Pneumothorax während Beatmung <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>16. Sepsis <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja: Beginn <input type="text"/> TT MM JJ Erreger lt. Kat. in Blut, Liquor oder Urin <input type="checkbox"/> typische klinische Symptomatik <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja höchstes gemessenes CrP (mg/dl) <input type="text"/> höchster ermittelter I/T-Quotient <input type="text"/> wenn 2. Sepsis: Erreger lt. Kat. <input type="checkbox"/> wenn 3. Sepsis: Erreger lt. Kat. <input type="checkbox"/> (00 = kein Erreger nachgewiesen)</p> <p>17. Antibiotika, systemisch <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>18. perinatale Hypoxie / Ischämie (Asphyxie) <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja HIE <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja wenn ja und Tragzeit > 36 SSW: Krampfanfälle <input type="checkbox"/> (1 = nein; 2 = ja; 3 = therapieresistent) jeweils schlechtester Befund vom 2.-4. Lebenstag für: Bewußtseinslage <input type="checkbox"/> (1 = wach; 2 = schläfrig o. hyperexcitabel; 3 = nicht weckbar) Muskeltonus <input type="checkbox"/> (1 = normal; 2 = erniedrigt; 3 = schlaff) Saugreflex <input type="checkbox"/> (1 = normal; 2 = abgeschwächt; 3 = erloschen) Mororeaktion <input type="checkbox"/> (1 = normal; 2 = gesteigert; 3 = abgeschwächt) erstes EEG <input type="text"/> TT MM JJ wenn durchgeführt: Befund <input type="checkbox"/> (1 = normal; 2 = pathologisch; 3 = schwer pathologisch)</p>		<p align="center">Entlassung / Verlegung</p> <p>23. Zwischenzeitlich verlegt Datum <input type="text"/> TT MM JJ in Kinderklinik <input type="checkbox"/> Wiederaufnahme Datum <input type="text"/> TT MM JJ</p> <p>24. Aufenthalt beendet Datum <input type="text"/> TT MM JJ Grund: <input type="checkbox"/> (1 = Entl. nach Hause, 2 = Zurückverl. in geburts- hilfliche Abt., 3 = Verl. in and. Klinik / Abteilung, 4 = Tod)</p> <p>Gewicht g <input type="text"/> Länge cm <input type="text"/> Kopfumfang cm <input type="text"/> wenn verlegt: in Klinik <input type="text"/> (Nr. s. Liste) wenn verstorben: Uhrzeit <input type="text"/> Todesursache (Diagnose nach ICD-10): <input type="text"/></p> <p>Autopsie <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja</p> <p>25. weitere Diagnosen (nach ICD-10) <input type="text"/></p>	
<p align="center">(-- = nicht gemessen; nicht bestimmt oder nicht durchgeführt)</p>			

Abbildung 3: Neonatologischer Erhebungsbogen [138]

2.1.3 Dosierungen von BET innerhalb des Beobachtungszeitraums

Die intramuskuläre Injektion des Glukokortikoids BET zur Förderung der Lungenreife erfolgte bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung, Muttermund wirksamer vorzeitigen Wehen und Verkürzung der funktionellen Zervixlänge und/oder Muttermunderweiterung zwischen 23+5 und 34+0 SSW. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1993 bis 2011 unterschieden sich die Empfehlungen zur Dosierung von BET. So war zu Beginn ein Behandlungszyklus bestehend aus 2 x 8 mg BET im Abstand von 24 Stunden gängige Praxis. Demzufolge entsprach die Gesamtdosis anfänglich entsprechend 16 mg BET. Seit 2009 wurde regulär mit 2 x 12 mg BET im Abstand von 24 Stunden eine Gesamtdosis von 24 mg appliziert, entsprechend den heute gültigen AWMF-Leitlinien.[74,111] Im Falle des Fortbestehens der Frühgeburtsbestrebungen wurde bis 2009 eine wöchentliche Zykluswiederholung durchgeführt. Die Gesamtdosis erhöhte sich durch die repetitive Gabe von BET entsprechend.[59] Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1993 bis 2011 wurden daher drei verschiedene Dosierungen von BET miteinander verglichen: ≤ 16 mg vs. = 24 mg vs. >24 mg.[140]

2.2 Datenerhebung

Im Rahmen dieser Folgeuntersuchung wurden die Patientinnen anhand des bereits vorhandenen Patientinnenkollektivs identifiziert. Nach Ermittlung der Telefonnummer mittels Charité-Datenbank-Suchanfrage oder der Einsicht stationärer Patientenakten, wurden die Eltern angerufen. Hierbei wurde sie über die aktuelle Studie informiert und aufgeklärt, Fragen beantwortet und die aktuelle Adresse verifiziert.

Die telefonisch kontaktierten Eltern wurden nochmals in schriftlicher Form mittels eines Anschreibens per Post informiert. Falls nach 6 Wochen keine Rücksendung einging, erfolgte ein weiterer Anruf. Bei nicht vorhandener oder nicht aktueller Telefonnummer wurden die Unterlagen ohne Anruf an die im System oder die in der Patientenakte angegebenen Adresse geschickt. Die Eltern erhielten einen Brief, welcher ein Anschreiben, eine die Studie erläuternde Broschüre mit dem Titel „Wie geht es Ihren beiden Kindern heute?“, eine Einwilligungserklärung und eine Probandenquittung in Höhe von 10 Euro beinhaltete. Sie wurden gebeten, mit einem beigefügten vorfrankierten Rückumschlag die Kopien der U1, U7 und U9, die unterschriebene Einwilligungserklärung und die mit ihren Kontodaten ausgefüllte Probandenquittung an die Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow Klinikum, zurückzusenden. Hierbei war das schriftliche Einverständnis der Erziehungsberechtigten Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Bei einer vollständigen Rücksendung wurden den Eltern 10 Euro Aufwandsentschädigung überwiesen, die von der „Stiftung für das behinderte Kind“, Schirmherrin Frau Dr. Ursula von der Leyen, Sitz Universitätsklinikum Bonn (UKB), Sigmund-Freud-Straße 25, D - 53127 Bonn, bereitgestellt wurden.

Bei Erhalt der entsprechenden Kopien der Kinderuntersuchungshefte (Versionen der Jahre 1987, 2006, 2008 und 2011) wurden die in der U1, U7 und U9 beschriebenen Informationen zu der kindlichen Entwicklung

entnommen. In den Kinderuntersuchungsheften erfolgt die Dokumentation der Informationen der Kindesentwicklung, indem die Pädiaterinnen und Pädiater Entwicklungsauffälligkeiten als Items ankreuzen. Angekreuzte Items in den zugesandten Kopien der „Gelben Hefte“ wurden als zutreffend, nicht angekreuzte Items als unzutreffend interpretiert und so in eine Datenbank des Softwareprogramms IMB SPSS Statistics Version 24 für Windows überführt. Beispielweise kann in der U7 das Item „Krampfanfälle“ bei Zutreffen angekreuzt, bei Nichtzutreffen nicht angekreuzt werden. Kinderärztinnen und -ärzte können zudem unter dem Feld „Sonstige Bemerkungen“ Notizen hinzufügen. Inhalte, die den Items entsprechen, wurden auch bei nicht angekreuzten Items als zutreffend gewertet. Wurde beispielweise notiert: „Das Kind neigt zu Krampfanfällen.“, wurde das Item „Krampfanfälle“ als zutreffend interpretiert, auch wenn dieses nicht angekreuzt wurde. Für die dokumentierten anthropometrischen Daten wurden die Perzentilen mittels des „Ped(Z)-Kinderarztrechners“ berechnet.[141] Dieser Web-Rechner beruht auf Daten von Kromeyer-Hauschild et al. für pädiatrische Perzentilen von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen für Größe, Gewicht und BMI.[142] Zudem leiten sich Perzentilen für 0-6 jährige Kinder für eine Vielzahl somatischer Parameter nach Hesse et al. her.[143–145] Für die Kopfumfangsperzentilen wurden die Daten der Zürcher Longitudinalstudien (1955-2009) verwendet.[146]

Die Informationen der Kindesentwicklung wurden mittels der Einsicht in die neonatologische Patientenakte des entsprechenden Kindes sowie des bereits vorhandenen Datensatzes der vorangeschalteten Studie unserer Arbeitsgruppe vervollständigt. Insbesondere die vergebenen Diagnosen in der Epikrise sowie der „Neonatologische Erhebungsbogen“ ergänzten die Angaben zu den Merkmalen der neonatalen Morbidität. Der „Neonatologische Erhebungsbogen“ besteht zum Teil aus dichotomen Fragen. Beispielweise können die Neonatologinnen und Neonatologen das Frageitem „Sepsis“ mit „Ja“ oder „Nein“ ankreuzen. Wenn weder „Ja“ noch „Nein“ angekreuzt wurde und auch keine Diagnose in der Epikrise vermerkt war, entfiel die Angabe. Die Informationen über die Merkmale der Neonatalperiode setzen sich somit aus drei Quellen zusammen. Zum einen können Informationen aus der neonatologischen Patientenakte, zum anderen auch aus dem Kinderuntersuchungsheft durch zum Beispiel handschriftliche Notizen bereitgestellt werden. Außerdem bestehen durch eine vorherige Studie unserer Arbeitsgruppe auch Informationen über Kinder, von deren Eltern keine Zusendung erhalten wurde. Somit variiert die Gesamtzahl der Kinder, von denen Informationen eines Merkmals vorliegen. In Tab. 5 sind die aus den neonatologischen Patientenakten übernommenen Merkmale der neonatalen Morbidität, insbesondere der pulmonalen Morbidität aufgelistet.

Aus dem Datensatz der vorangeschalteten Studie wurden Angaben zur Mutter sowie des Schwangerschaftsverlaufes entnommen, wobei mögliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse dieser Studie in Tab. 6 aufgeführt sind.

Merkmale der pulmonalen Morbidität	Weitere Merkmale der Morbidität
RDS	Koninatale Infektion
BPD	Sepsis
Pneumothorax	Neugeborenenikterus
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	Fehlbildungen
Respiratorische Insuffizienz	NEC
Wet Lung	NEC + OP
Pneumonie	ROP
CPAP >2h	ROP + OP
CPAP >24h	PVL
Maschinelle Beatmung	PVL + OP
Surfactanttherapie	IVH
Coffeintherapie	IVH + OP
	Antibiotikatherapie

Tabelle 5: Merkmale der neonatalen Morbidität, insbesondere der pulmonalen Morbidität.

Erkrankungen der Mutter	Schwangerschaftsverlauf	Sonstiges
HIV	Nikotin in der Schwangerschaft	Geburtsstandort
HAV, HBV, HCV, HDV	Schwangerschaftserkrankungen (Präeklampsie, Eklampsie, HELLP, GDM, Diabetes mellitus und GDM, Hypertonie und Präeklampsie)	Herkunftsland (Herkunftsland Deutschland, Herkunftsland Türkei)
Hypertonie	Maternale Anthropometrie (Alter zum Zeitpunkt der Geburt, Gewicht zu Beginn der SS und zum Zeitpunkt der Geburt, Gewichtszunahme während SS, Körpergröße, BMI zu Beginn der SS und zum Zeitpunkt der Geburt, BMI-Zunahme)	Geburtsgewicht des Kindes <10. Perzentile
Diabetes mellitus	Perinatale Diagnostik Geburtsgewichtsabschätzung vor Geburt, Körpergröße und Kopfumfang, Z-Score Geburtsgewicht, Körpergröße und Kopfumfang, Ponderal-Index, Schwangerschaftsalter in Tagen, Entbindung nach 34 SSW, Entbindungsmodus Entbindungsmodus, CTG unter Geburt, FBA, Plazentagewicht, GA adjustiertes Plazentagewicht, Plazentagewicht Z-Score, Plazentagewichts-Perzentile, Plazental-Efficiency, NapH, Base Excess, NvpH	

Tabelle 6: Mögliche Kovariaten der Mutter und des Schwangerschaftsverlaufes

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden lebendgeborene Zwillinge eingeschlossen, die von unserer Arbeitsgruppe bereits im Hinblick auf die fetale Entwicklung retrospektiv analysiert wurden und deren Mütter zwischen 23+5 und 34+0 SSW eine BET-Gabe erhielten. Einschlusskriterium war zudem, dass die erhaltene Rücksendung Kopien der U1, U7 und U9 sowie eine unterschriebene Einwilligungs-erklärung enthielt. Aus der Studie ausgeschlossen wurden höhergradige Mehrlinge sowie Zwillinge, die von einem FFT betroffen waren. Zum Ausschluss eines Zwillingspaars führte weiterhin der intrauterine Fruchttod eines oder beider Kinder. Zudem wurden Zwillinge ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der ANS ein Ultraschallschätzwicht kleiner der 10. Perzentile zeigten, sowie pathologische dopplersonografische Befunde, Fehlbildungen und chromosomale Auffälligkeiten aufwiesen. Auch wurden Zwillinge ausgeschlossen, von denen aufgrund eines Verlustes des „Gelben Heftes“ oder bei einem Umzug ins Ausland kein Kinderuntersuchungsheft mehr vorlag. Zum Ausschluss führte auch eine fehlerhafte Rücksendung. Eine rückgesendete Kopie einer Untersuchung zu einem falschen Zeitpunkt, wie beispielweise der U7a statt der U7, wurde nicht gewertet.

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mittels der SPSS 24 Software (IBM®, SPSS® Statistics, Version 24, IBM Corporation; Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für die Veranschaulichung der dosisabhängigen Effekte der ANS mit BET auf die kindliche Entwicklung erfolgte eine Einteilung der Stichproben in die Dosisgruppen ≤ 16 mg, 24 mg und >24 mg, die getrennt voneinander analysiert wurden. Um geschlechtsspezifische Effekte zu veranschaulichen, wurde auch hier eine Gruppeneinteilung hinsichtlich der Zwillingenpaarstruktur in männliche (male-male), weibliche (female-female) und gemischtgeschlechtliche Paare (mixed) angewendet.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Kategoriale Merkmale innerhalb der Stichprobe wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Nur Merkmale, die mit einer Häufigkeit von über 5% Kindern auftraten, wurden in den Gruppenvergleich miteinbezogen. Auf diese Weise soll die Grundgesamtheit der Stichprobe besser repräsentiert und zufällig auftretende Unterschiede weniger wahrscheinlich werden.[147] Mithilfe von Häufigkeitstabellen wurde die Verteilung der kategorialen Merkmale dargestellt. Die Verteilung absoluter und relativer Häufigkeiten der Dosisgruppen (≤ 16 mg, 24 mg, >24 mg) und die der Zwillingenpaarstruktur (male-male, female-female, mixed) wurden aufgezeigt, um die Aussagekraft des späteren Gruppenvergleichs zu erhöhen. Für den Verlauf der Gewichts-, Längen- und Kopfumfangs- Perzentilen wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

2.4.2 Testverfahren

Die vergleichende Prüfung kategorialer Merkmale wurde in Form von Kreuztabellenanalysen dargestellt. Die Testung auf Signifikanz erfolgte per Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Bonferroni-Post-Hoc-Test. Zudem wurde das Chancenverhältnis, die Odds-Ratio berechnet.

Es wurden folgende Zusammenhänge überprüft:

- a. Paarstruktur: Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und den kategorialen Merkmalen der neonatologischen Patientenakten, des bestehenden Datensatzes und der Kinderuntersuchungshefte (Ergebnisse: Kapitel 3.4)
- b. Dosisgruppe: Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und den kategorialen Merkmalen der neonatologischen Patientenakten, des bestehenden Datensatzes und der Kinderuntersuchungshefte (Ergebnisse: Kapitel 3.5)
- c. Dosisgruppe in Abhängigkeit von der Paarstruktur: Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und kategorialen Merkmalen der neonatologischen Patientenakten, des bestehenden Datensatzes und der Kinderuntersuchungshefte in Abhängigkeit von der Zwillingspaarstruktur (Ergebnisse: Kapitel 3.6)

Zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden bei stetigen Merkmalen zwischen den drei Dosisgruppen sowie der Zwillingspaarstruktur, wurde der Kruskal-Wallis-Test für drei oder mehr unabhängige Stichproben durchgeführt. Für die Untersuchung des Perzentilenverlaufes über die Zeit wurde eine 2-faktorielle ANOVA durchgeführt. Es wurden hierbei jeweils die Messwiederholungsfaktoren Körpergewicht-, Körpergrößen- sowie Kopfumfangperzentile und der Gruppenfaktor Paarstruktur sowie Dosisgruppe verwendet. Die Analysen der ANOVA mit dem Gruppenfaktor Dosisgruppe wurden zudem getrennt für die männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare durchgeführt. Zum Vergleich der einzelnen Untergruppen der Paarstruktur sowie Dosisgruppe miteinander wurde der Friedman-Test und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt. Hinsichtlich der Effekte möglicher Kofounder wurde der Zusammenhang zwischen der Paarstruktur und der Dosisgruppe ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Kruskal-Wallis-Test für drei oder mehr unabhängige Stichproben sowie eine schrittweise lineare Regression durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Durch die vorgeschaltete Studie lagen 653 Zwillingspaare und damit 1306 Kinder vor, die im Zeitraum von 1993 bis 2011 an der Charité geboren wurden und deren Mütter eine BET- Behandlung erhielten. Von diesen 653 Zwillingspaaren konnten 411 Adressen als valide identifiziert und verwendet werden. Von den telefonisch erreichten Eltern (n=235) wurden 91 Rücksendungen erhalten. Nach Versand des Briefes an die im System oder in der stationären Krankenakte hinterlegten Adresse ohne Telefonat (n=176), da hier keine valide Telefonnummer mehr auszumachen war, gingen 22 Rücksendungen ein. Insgesamt wurden 113 Rücksendungen und damit Informationen von 226 Kindern erhalten (Abb. 4). Die Rücklaufquote lag somit bei 27,5% (113 von 411 Zwillingspaaren). Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Informationen von 214 Kindern in die vorliegende Studie miteinbezogen (Abb. 5). Das mittlere Schwangerschaftsalter in Tagen beträgt 229,9 Tage und das mittlere maternale Alter bei der Geburt 31,6 Jahre. Das Alter der Kinder entsprach dem 1.-64. Lebensmonat, gemäß der U1, der U7 und der U9. Von den Kindern waren 51,4% (n=110) männlich, 48,6% (n=104) weiblich.

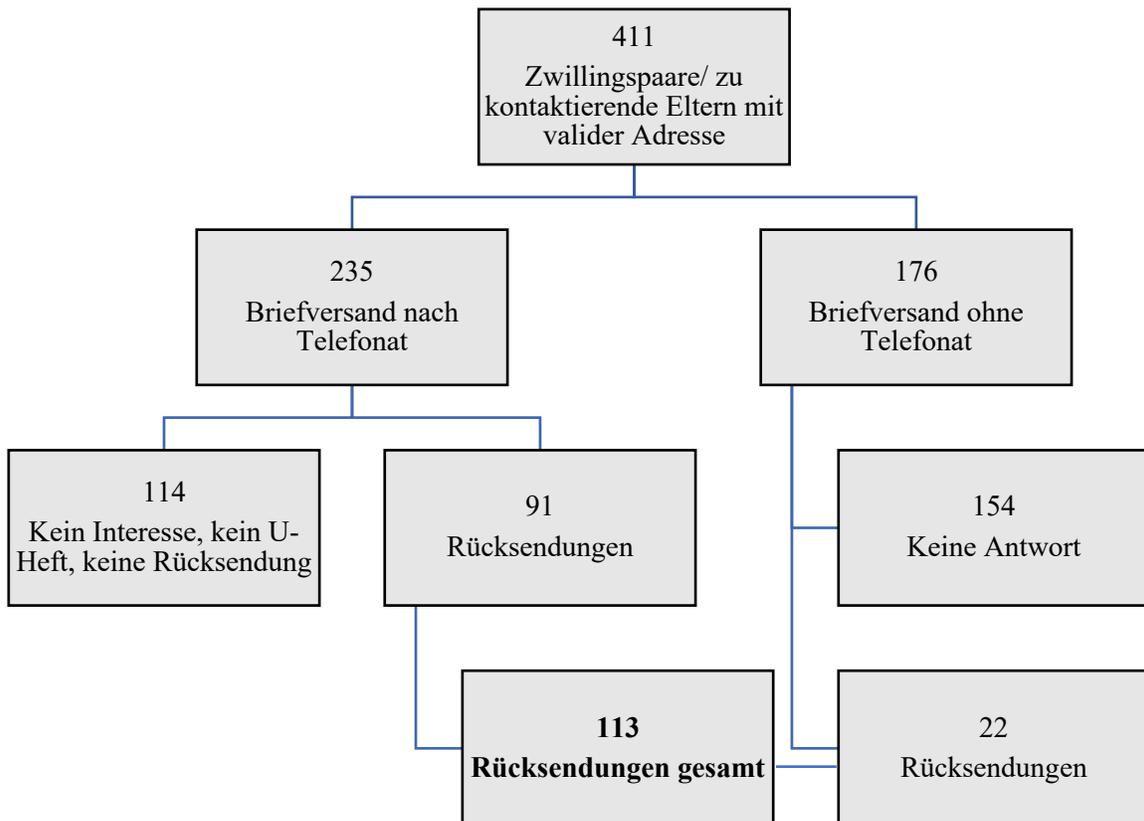


Abbildung 4: Patientenkollektiv- Rekrutierung der Zwillingspaare bzw. deren Eltern

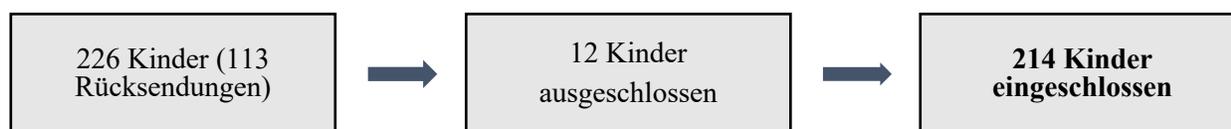


Abbildung 5: Patientenkollektiv- Anzahl der in die Studie miteingeschlossenen Kinder nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Siehe Punkt 2.3)

3.1.1 Verteilung innerhalb der Dosisgruppen

In Tab. 7 ist die Anzahl der Kinder innerhalb der drei Dosisgruppen aufgelistet. Die ≤ 16 mg Gruppe umfasst 102 Kinder, die $=24$ mg Gruppe zählt 86 Kinder und die >24 mg Gruppe beinhaltet 26 Kinder. In der Dosisgruppe ≤ 16 mg sind 49,0% der Kinder weiblich ($n=50$) und 51% der Kinder männlich ($n=52$). Die Dosisgruppe $=24$ mg beinhaltet 48% Mädchen ($n=41$) und 52% Jungen ($n=45$). In der Dosisgruppe >24 mg sind 50,0% der Kinder weiblich ($n=13$) und 50,0% der Kinder männlich ($n=13$). Die Chi-Quadrat-Testungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Dosisgruppen hinsichtlich der Geschlechterverteilung auf ($p = .972$).

Geschlecht	Dosisgruppe						Gesamt (n=214)		Asymptotische Signifikanz
	≤ 16 mg (n=102)		$=24$ mg (n=86)		>24 mg (n=26)		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
weiblich	50	49,0	41	47,7	13	50,0	110	51,4	.972
männlich	52	51,0	45	52,3	13	50,0	104	48,6	

Tabelle 7: Geschlechterverteilung in den Dosisgruppen im Vergleich; n = Anzahl. % = prozentuale Angabe. Die Ergebnisse wurden auf eine Dezimalstelle gerundet.

3.1.2 Verteilung bezüglich der Zwillingspaarstruktur

Entsprechend der Zwillingspaarstruktur wird die Stichprobe zudem in drei Gruppen unterteilt. Unter den 214 Kindern sind 34,6% ($n=74$) den männlichen, 31,8% ($n=68$) den weiblichen und 34,6% ($n=72$) den gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren zuzuordnen, schematisch in Abb. 6 dargestellt.

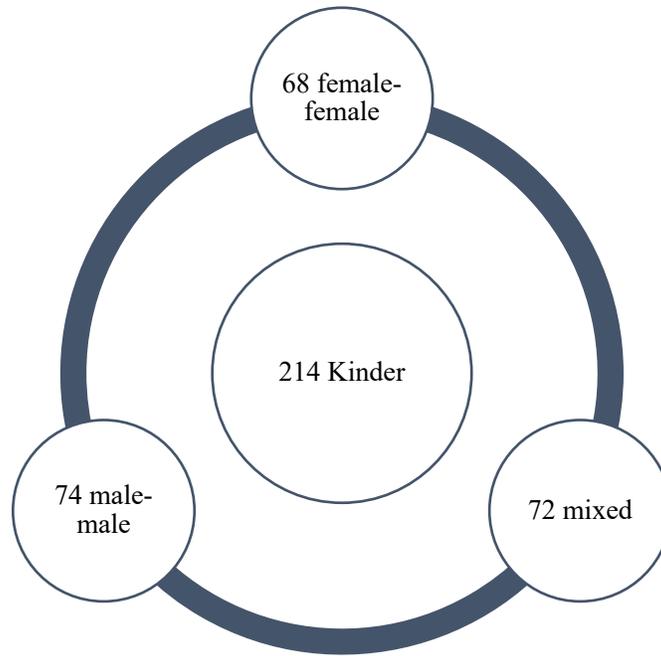


Abbildung 6: Verteilung der drei Gruppen der Zwillingspaarstruktur innerhalb der Kinder

3.1.3 Verteilung der Dosisgruppen innerhalb der drei Zwillingspaarstrukturen

Von den 74 Jungen der Gruppe „male-male“ sind 51,4% (n=38) der Gruppe ≤ 16 mg, 35,1% (n=26) der Gruppe =24 mg und 13,5% (n=10) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Von den 68 Mädchen der Gruppe „female-female“ gehören 52,9% (n=36) der ≤ 16 mg Gruppe, 32,4% (n=22) der =24 mg Gruppe und 14,7% (n=10) der >24 mg Gruppe an. Von den 72 Kindern der Gruppe „mixed“ sind 38,9% (n=28) der Gruppe ≤ 16 mg, 52,8% (n=38) der Gruppe =24 mg und 8,3% (n=6) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Es kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Zwillingspaarstruktur gezeigt werden ($p=.11$). Innerhalb der drei Zwillingspaarstrukturen ist das Verhältnis der Aufteilung in die verschiedenen Dosisgruppen annähernd gleich ($p=0.113$). (Tab. 8)

Dosisgruppe	Zwillingspaarstruktur						Gesamt (n=214)		p
	male-male (n=74)		female-female (n=68)		mixed (n=72)		n	%	
	n	%	n	%	n	%			
≤ 16 mg	38	51,4	36	52,9	28	38,9	102	47,7	.113
=24mg	26	35,1	22	32,4	38	52,8	86	40,2	
>24 mg	10	13,5	10	14,7	6	8,3	26	12,1	

Tabelle 8: Verteilung der drei Dosisgruppen innerhalb der drei Zwillingspaarstrukturen; n = Anzahl; % = prozentuale Angabe. Angabe der asymptotischen Signifikanz (p).

3.2 Kategoriale Merkmale der Kindesentwicklung

Nur die kategorialen Merkmale der Kindesentwicklung, die mit einer Häufigkeit von über 5% bei den Kindern auftreten, werden in den Gruppenvergleich miteinbezogen (Tab. 9). Von zwei Zwillingspaaren fehlt die Kopie der U7, somit sind Informationen von 210 Kindern vorhanden. Bei einem Zwillingsspaar wurde die U7 nicht durchgeführt, bei dem anderen Zwillingsspaar wurde die U7a zugesendet. Die Information der U9 liegt von 203 Kindern vor, da die Untersuchung nicht bei allen 210 Kindern durchgeführt oder die entsprechende Kopie nicht mitversandt wurde. Die Kopie der U9 eines Kindes war nicht vollständig erfasst, weshalb die Angabe zur motorischen Entwicklungsstörung entfällt.

Kategoriale Merkmale		Kinder gesamt	Kinder betroffen	
		n	n	%
U1 (kurz nach Geburt) und Neonatalperiode (bis 28 Tage nach Geburt)	RDS	142	53	24,8
	Apnoe-Bradykardie-Syndrom	137	41	19,2
	Respiratorische Insuffizienz	137	19	8,9
	Wet Lung	135	22	10,3
	Koninatale Infektion	137	44	20,6
	Sepsis	137	14	6,5
	CPAP >2 Stunden	133	67	31,3
	CPAP >24 Stunden	133	52	24,3
	Maschinelle Beatmung	135	32	15,0
	Antibiotika	135	51	23,8
	Surfactant	135	19	8,9
	Coffein	133	28	13,1
U7 (21.-24. Lebensmonat)	Gesamteindruck: keine altersgemäße Entwicklung („ <i>Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt?</i> “)	210	31	14,5
	Gesundheitsstörung („ <i>Anhalt für Gesundheitsstörung?</i> “)	210	14	6,7
	Sprachentwicklungsverzögerung („ <i>Altersgemäße Sprache fehlt (z.B. keine Zweiwortsätze, kein Sprechen in der 3. Person wie "Peter essen" Versteht und befolgt einfache Aufforderungen)</i> “)	210	26	12,1
	Motorische Entwicklungsverzögerung „ <i>Erste freie Schritte nach dem 15. Lebensmonat</i> “)	210	13	6,1
U9 (60.-64. Lebensmonat)	Gesamteindruck: keine altersgemäße Entwicklung („ <i>Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt?</i> “)	203	32	15,0
	Gesundheitsstörung („ <i>Anhalt für Gesundheitsstörung?</i> “)	203	31	15,3
	Sprachentwicklungsverzögerung („ <i>Sprachstörungen (deutliche Fehler in Grammatik und/ oder Satzbildung)</i> “)	203	25	11,7
	Aussprachestörung („ <i>Aussprachestörungen (z.B. Stammeln, Stottern, Poltern)</i> “)	203	37	17,3
	Motorische Entwicklungsverzögerung („ <i>Motorische Ungeschicklichkeit (z.B. beim Ballspiel, Laufen, Springen)</i> “)	202	22	10,3

	Verhaltensauffälligkeiten („ <i>Verhaltensauffälligkeiten (z.B. eingeschränkte Blasen- und Darmkontrolle, ausgeprägte Ein- und Durchschlafstörungen, Störungen des Sozialverhaltens (Aggressivität, keine Freunde, spielt nicht mit Gleichaltrigen), Kann sich nicht anziehen, spielt nicht planvoll und ausdauernd</i> “	202	11	5,4
	Malt und bastelt nicht oder ungern „ <i>Malt/ bastelt nicht oder ungern</i> “	203	14	6,9
	Augenauffälligkeiten („ <i>Schielen rechts/ links, auffällige Kopfhaltung, Sehschwäche rechts/ links</i> “)	203	17	8,4

Tabelle 9: In den Gruppenvergleich miteinbezogene kategoriale Merkmale der Kindesentwicklung mit >5% Prävalenz in der Kohorte, d.h. >10 Kinder. In Klammern ist der im Kinderuntersuchungsheft angegebene Wortlaut angegeben, Vergleich auch mit Tabellen 2, 3 und 4. n = Anzahl, % = prozentuale Angabe.

3.3 Untersuchung auf mögliche Kovariaten

Zusammenhänge zwischen möglichen Kovariaten von der Mutter oder dem Schwangerschaftsverlauf mit der Dosisgruppe bzw. der Zwillingspaarstruktur sind in Tab. 10 aufgeführt. Für die Analysen hinsichtlich der dosisspezifischen Effekte auf das neonatale Outcome und Entwicklung im Kleinkind- (U7) und Vorschulalter (U9) ist der einzig signifikante mögliche Einflussfaktor der NvpH. Für die Analysen hinsichtlich der paarstrukturabhängigen Effekte bestehen mehrere signifikante Zusammenhänge. Im Rahmen der schrittweisen Regression ergibt sich ein unabhängiger Zusammenhang von Zwillingspaarstruktur und Z-Score des Geburtsgewichts, gestationsalteradjustiertem Plazentagewicht und Plazentagewichtperzentile. Eine Adjustierung für die Kovariaten erfolgte aufgrund der kleinen Fallzahl nicht.

Kovariaten	Zusammenhang mit Dosisgruppe	Zusammenhang mit Paarstruktur	Schrittweise lineare Regression*
Schwangerschaftsalter in Tagen	.887	.099	
Geburtsgewichtabschätzung vor Geburt	.466	.197	
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt	.054	.182	
Maternales Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft	.386	.683	
Maternales Gewicht vor der Geburt	.436	.041	.228
Maternale Gewichtszunahme während Schwangerschaft	.288	.007	.993
Maternale Körpergröße	.585	.214	
Maternaler BMI zu Beginn der Schwangerschaft	.867	.902	
Maternaler BMI zum Zeitpunkt der Geburt	.526	.033	
Maternale BMI-Zunahme	.585	.012	.897
GA adjustiertes Geburtsgewicht	.466	.463	
Geburtsgewicht Z-Score	.594	.015	<.001
GA adjustierte Körperlänge	.466	.804	
Körpergröße Z-Score	.708	.012	.136
GA adjustierter Kopfumfang	.466	.730	
Kopfumfang Z-Score	.281	.071	
Ponderal Index	.608	.876	

Plazentagewicht	.964	.080	
GA adjustiertes Plazentagewicht	.265	.002	<.001
Plazentagewicht Z-Score	.853	<.001	.136
Plazentagewicht Perzentile	.211	<.001	.009
Plazenta Efficiency	.482	.183	
NapH	.116	.034	
Base Excess	.425	.020	.234
NvpH	.016	.589	
Geburtsstandort	n.a.	n.a.	
Herkunftsland	n.a.	n.a.	
Herkunft Deutschland	.151	n.a.	
Herkunft Türkei	n.a.	n.a.	
Herkunft andere	n.a.	n.a.	
Nikotin	n.a.	n.a.	
HIV	n.a.	n.a.	
HAV	n.a.	n.a.	
HBV	n.a.	n.a.	
HDV	n.a.	n.a.	
Hypertonie	n.a.	n.a.	
Präeklampsie	n.a.	n.a.	
Eklampsie	n.a.	n.a.	
HELLP	n.a.	n.a.	
Diabetes mellitus	n.a.	n.a.	
GDM	n.a.	n.a.	
Diabetes mellitus + GDM	n.a.	n.a.	
Hypertonie + Präeklampsie	n.a.	n.a.	
CTG unter der Geburt	.864	.210	
MBU	n.a.	n.a.	
Geburtsgewicht <10.Perzentile	.309	.082	
Entbindung nach 34 SSW	.584	.991	
Entbindungsmodus	n.a.	n.a.	

Tabelle 10: Kovariaten hinsichtlich der BET-Dosis und der Zwillingspaarstruktur. Angabe der asymptotischen Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test für stetige und Chi-Quadrat-Test für nominale Variablen. Für signifikante Zusammenhänge wurde eine schrittweise lineare Regression* durchgeführt. n.a. = not available bzw. nicht durchführbar, da Test bei zu kleiner Fallzahl nicht gültig.

3.4 Geschlechterunterschiede, unabhängig von der BET-Dosis

3.4.1 Anthropometrie

Anthropometrie zu den drei Untersuchungszeitpunkten U1, U7 und U9

Kurz nach der Geburt (U1). Die drei Untergruppen der Zwillingspaarstruktur unterscheiden sich signifikant hinsichtlich ihrer Geburtsgewichtszentilen ($p=.014$), wie in Tab. 11 dargestellt. Weibliche Paare weisen eine signifikant niedrigere Geburtsgewichtszentile als gemischtgeschlechtliche Paare auf ($p=.013$). Zudem wird eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Längenzentile über die Gruppen der Zwillingspaarstruktur aufgezeigt ($p=.017$). Weibliche Paare weisen eine signifikant niedrigere Längenzentile als gemischtgeschlechtliche Paare auf ($p=.014$).

Anthropometrie U1 (kurz nach der Geburt)	Gruppe male-male		Gruppe female-female		Gruppe mixed		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Geburtsgewicht [g]	1822,5	670,4	1789,2	464,5	1943,7	675,4	.179
Geburtsgewichtspersentile	47,3	27,8	38,1*	27,8	51,5*	28,5	.014
Kindslänge [cm]	43,0	5,0	42,7	3,8	43,9	4,7	.122
Körperlängenpersentile	45,9	30,1	40,7*	30,8	55,0*	29,7	.017
Kopfumfang [cm]	30,6	3,2	30,3	2,6	31,0	3,0	.269
Kopfumfangspersentile	51,8	29,0	42,7	29,0	53,7	28,5	.060

Tabelle 11: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die Anthropometrie in der Neonatalperiode (U1). Signifikante Unterschiede wurden für die Geburtsgewichtspersentile ($p=.014$ (female-female vs. mixed $p=.013$)) und die Körperlängenpersentile ($p=.017$ (female-female vs. mixed $p=.014$)) gefunden. Angabe der asymptotischen Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test. Signifikante Unterschiede sind mit * indiziert und fett gedruckt dargestellt

21.-24. Lebensmonat (U7). Es liegen die Informationen von 210 Kindern der U7 aus den Kinderuntersuchungsheften vor. Es gehören 74 Kinder der männlichen, 64 Kinder der weiblichen und 72 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingsgruppe an. Die Untergruppen der Zwillingspaarstruktur unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Körpergrößenpersentile ($p=.006$), wie in Tab. 12 dargestellt. Weibliche Paare weisen eine signifikant höhere Körpergrößenpersentile gemischtgeschlechtliche Paare auf ($p=.005$). Zudem wird eine unterschiedliche Verteilung des Kopfumfanges über die Gruppen der Zwillingspaarstruktur aufgezeigt ($p<.001$). Männliche Paare weisen einen signifikant höheren Kopfumfang als weibliche Paare auf ($p<.001$). Bei den gemischtgeschlechtlichen Paaren haben die Jungen ebenfalls einen größeren Kopfumfang als die Mädchen ($p=.007$).

Anthropometrie U7 (21.-24. Lebensmonat)	Gruppe male-male		Gruppe female-female		Gruppe mixed		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Körpergewicht [g]	11900	1667	11477	1421	11783	1345	.170
Körpergewichtspersentile	40,6	29,1	41,0	27,5	39,3	26,2	.942
Körpergröße [cm]	86,6	4,6	86,3	3,2	85,7	4,2	.145
Körpergrößenpersentile	42,6	33,2	50,8*	27,1	35,3*	30,1	.006
Kopfumfang [cm]	48,9*	2,0	47,7*	1,7	48,3	1,5	<.001
Kopfumfangspersentile	42,7	32,3	40,1	33,3	37,1	28,8	.711

Tabelle 12: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die Anthropometrie zum Zeitpunkt der U7. Signifikante Unterschiede wurden für die Körpergrößenpersentile ($p=.006$ (female-female vs. mixed $p=.005$)) und den Kopfumfang ($p<.001$ (male-male vs. female-female $p<.001$)) gefunden. Angabe der asymptotischen Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test. Signifikante Unterschiede sind mit * indiziert und fett gedruckt dargestellt.

60.- 64. Lebensmonat (U9). Zum Zeitpunkt der U9 ist die Verteilung von Körpergewicht, Körpergewichtspersentile, Körperlänge, Körperlängenpersentile, Kopfumfang und Kopfumfangspersentile

über die Kategorien von der Zwillingenpaarstruktur identisch (Tab. 13). Damit bestehen keine signifikanten Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Anthropometrie.

+

Anthropometrie U9 (60.-64. Lebensmonat)	Gruppe male-male		Gruppe female-female		Gruppe mixed		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Körpergewicht [g]	18502	2898	18061	2529	18666	2647	p = 561
Körpergewichtszentile	37,8	31,0	35,5	27,1	40,7	27,1	p = .486
Körpergröße [cm]	112,1	102,5	111,6	4,6	111,5	5,7	p = .837
Körpergrößenzentile	46,7	32,8	48,0	27,4	49,8	32,3	p = .864
Kopfumfang [cm]	51,3	2,0	50,6	1,5	50,5	1,7	p = .057
Kopfumfangszentile	49,0	34,4	51,9	30,5	38,7	27,9	p = .310

Tabelle 13: Auswirkungen der Zwillingenpaarstruktur auf die Anthropometrie zum Zeitpunkt der U9. Signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden. Angabe der asymptotischen Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test.

Perzentilenverlauf über die Zeit von U1, U7 und U9

Körpergewichtszentile. Die drei Untergruppen der Zwillingenpaarstruktur weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf des Körpergewichts über die Zeit auf (p=.308). Die Körpergewichtszentile zeigt sowohl bei männlichen (p=.035), als auch bei weiblichen (p=.008) und gemischtgeschlechtlichen (p=.008) Paaren eine signifikante Änderung über Zeit. Bezogen auf die gemischtgeschlechtlichen Paare zeigen sich keine Geschlechterunterschiede (p=.911). Bei männlichen Paaren sinkt sie signifikant in der Zeit von der U1 zur U9 ab (p=.007). Bei weiblichen Paaren sinkt sie signifikant in der Zeit von der U7 zur U9 ab (p<.001). Bei gemischtgeschlechtlichen Paaren sinkt sie signifikant in der Zeit von der U1 zur U7 (p=.002) und zur U9 ab (p=.005), und steigt signifikant in der Zeit von der U7 zur U9 an (p=.008) (Abb. 7).

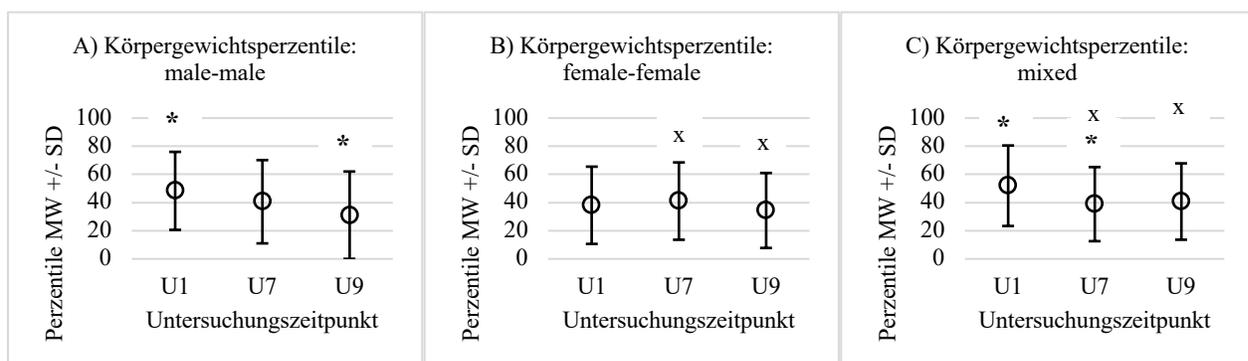


Abbildung 7A-C: Signifikante Änderung der Körpergewichtszentile über die Zeit bei A) männlichen, B) weiblichen und C) gemischtgeschlechtlichen Zwillingenpaaren. ANOVA mit Messwiederholung A) p=.035, B) p=.008 und C) p=.008, Friedman post hoc test A) U1 vs. U9 p=.007, B) U7 vs. U9 p<.001, C) U1 vs. U7 p=.002, U1 vs. U9 p=.005 und U7 vs. U9 p=.008. X-Achse= Untersuchungszeitpunkt (U1, U7, U9). Y-Achse= MW Körpergewichtszentile +/-SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen 3 Messpunkten Daten vorhanden sind.

Körpergrößenperzentile. Die drei Untergruppen der Zwillingsspaarstruktur weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf des Körpergewichts über die Zeit auf ($p=.981$). Die Körpergrößenperzentile zeigt bei gemischtgeschlechtlichen Paaren eine signifikante Änderung über die Zeit ($p<.001$), ohne Geschlechterunterschied ($p=.624$). Hierbei sinkt sie signifikant in der Zeit von der U1 zur U7 ($p=.002$) und zur U9 ab ($p=.005$) und steigt signifikant in der Zeit von der U7 zur U9 an ($p=.008$). Bei männlichen und weiblichen Paaren verläuft die Körpergröße über die Zeit auf ähnlichen Perzentilen ohne signifikante Unterschiede ($p=.247$ bzw. $p=.061$) (Abb. 8).

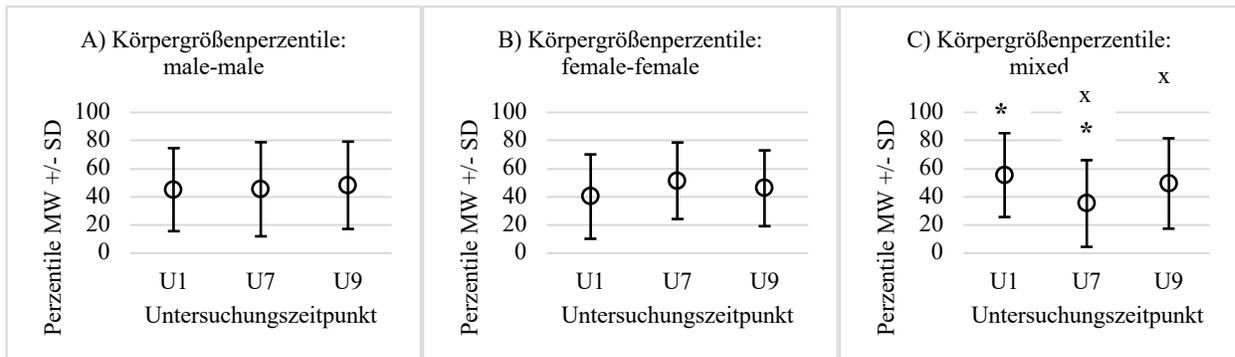


Abbildung 8A-C: Signifikante Änderung der Körpergrößenperzentile über die Zeit bei C) gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren. ANOVA mit Messwiederholung $p<.001$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 $p=.002$, U1 vs. U9 $p=.005$ und U7 vs. U9 $p=.008$. X-Achse = Untersuchungszeitpunkt (U1, U7, U9). Y-Achse = MW Körpergrößenperzentile +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen 3 Messpunkten Daten vorhanden sind.

Kopfumfangsperzentile. Die drei Untergruppen der Zwillingsspaarstruktur weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf des Kopfumfangs über die Zeit auf ($p=.417$). Die Kopfumfangsperzentile ändert sich bei weiblichen Paaren signifikant über die Zeit ($p=.010$), sie steigt signifikant in der Zeit von der U1 zur U9 ($p=.013$) und in der Zeit von der U7 zur U9 an ($p=.018$). Bei männlichen ($p=.567$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.250$) Paaren verläuft der Kopfumfang über die Zeit auf ähnlichen Perzentilen ohne signifikante Unterschiede ($p=.567$ bzw. $p=.250$) (Abb. 9).

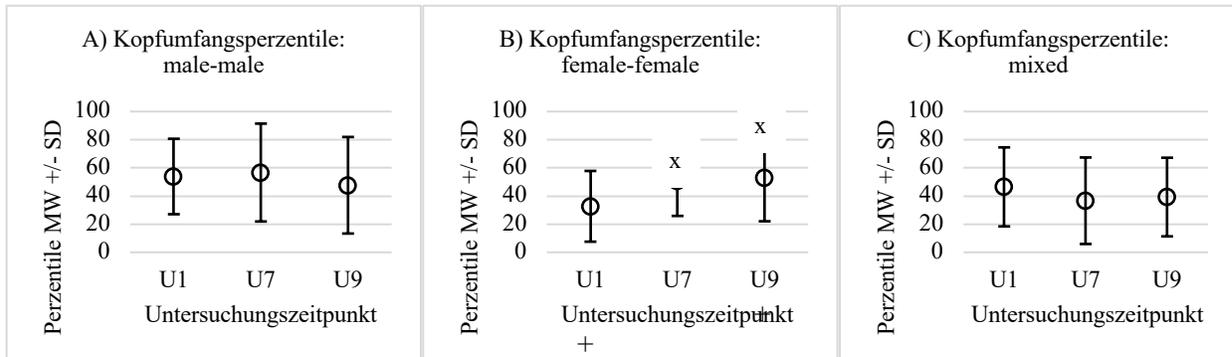


Abbildung 9A-C: Signifikante Änderung der Kopfumfangsperzentile über die Zeit bei B) weiblichen Zwillingspaaren. ANOVA mit Messwiederholung $p=.010$, Friedman post hoc test U1 vs. U9 $p=.013$ und U7 vs. U9 $p=.018$. X-Achse = Untersuchungszeitpunkt (U1, U7, U9). Y-Achse = MW Kopfumfangsperzentile +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen drei Messpunkten Daten vorhanden sind.

3.4.2 Neonatales Outcome

'**RDS**'. Die Informationen von 142 Kindern liegen vor. Es gehören 45 Kinder der männlichen, 50 Kinder der weiblichen und 47 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den betroffenen 53 Kindern sind 34,0% ($n=18$) den männlichen, 28,3% ($n=15$) den weiblichen und 37,7% ($n=20$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Ein RDS tritt bei 40,0% (18 von 45) der Jungen der männlichen Paare, bei 30,0% (15 von 50) der Mädchen der weiblichen Zwillingspaare und bei 42,6% (20 von 47) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens eines RDS ($p=.400$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'**Apnoe-Bradykardie-Syndrom**'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 43 Kinder den männlichen, 48 Kinder den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von allen 41 betroffenen Kindern sind 46,3% ($n=19$) den männlichen, 41,5% ($n=17$) den gemischtgeschlechtlichen und 12,2% ($n=5$) den weiblichen Paaren zuzuordnen. Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom tritt bei 44,2% (19 von 43) der Jungen der männlichen Paare, bei 37,0% (17 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare und bei 10,4% (5 von 48) der Mädchen der weiblichen Paare auf. ► Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms ($p=.001$). Weibliche Paare sind signifikant seltener von einem betroffen als männliche Paare ($p<.001$, OR 0.147 (95%CI 0.049-0.443)) und gemischtgeschlechtliche Paare ($p=.002$, OR 5.041 (95%CI 1.674-15.187)) (Tab. 14).

'**Respiratorische Insuffizienz**': Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 43 Kinder den männlichen, 48 Kinder den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den betroffenen 19 Kindern sind 42,1% ($n=8$) den männlichen, 21,1% ($n=4$) den weiblichen und 36,8% ($n=7$) den

gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Eine Respiratorische Insuffizienz tritt bei 18,6% (8 von 43) der Jungen der männlichen Paare, bei 8,3% (4 von 48) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 15,2% (7 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens einer Respiratorischen Insuffizienz ($p = .348$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'Wet Lung': Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 41 Kinder den männlichen, 48 Kindern den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den betroffenen 22 Kindern sind 31,8% ($n=7$) den männlichen, 27,3% ($n=6$) den weiblichen und 40,9% ($n=9$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Eine Wet Lung tritt bei 17,1% (7 von 41) der Jungen der männlichen Paare, bei 12,5% (6 von 48) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 19,6% (9 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens einer Wet Lung ($p = .642$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'Konnatale Infektion'. Die Informationen von 137 lagen vor. Es gehören 43 Kinder der männlichen, 48 Kinder der weiblichen und 46 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingsgruppe an. Von den betroffenen 44 Kindern gehören 40,9% ($n=18$) der Gruppe der männlichen Zwillingspaare, 27,3% ($n=12$) der Gruppe der weiblichen Zwillingspaare und 31,8% ($n=14$) der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare an. Eine konnatale Infektion betrifft 41,9% (18 von 43) der Jungen der männlichen Zwillingspaare, 25,0% (12 von 48) der Mädchen der weiblichen Zwillingspaare und 30,4% (14 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens einer konnatalen Infektion ($p = .218$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'Sepsis'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 43 Kinder der männlichen, 48 Kinder der weiblichen und 46 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingsgruppe an. Von den betroffenen 14 Kindern leiden 42,8% ($n=6$) der männlichen Zwillingspaare, 28,6% ($n=4$) der weiblichen Zwillingspaare und 28,6% ($n=4$) der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare an einer Sepsis. Bei 14,0% (6 von 43) der Jungen der männlichen Zwillingsgruppe, bei 8,3% (4 von 48) der Mädchen der weiblichen Zwillingsgruppe und 8,7% (4 von 46) Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingsgruppe wird das Auftreten einer Sepsis beschrieben. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis ($p = .620$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'CPAP > 2 Stunden'. Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 42 Kinder der männlichen, 46 Kinder der weiblichen und 45 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingsgruppe an. Von den

behandelten 67 Kindern gehören 38,8% (n=26) der Gruppe der männlichen Zwillingspaare, 28,4% (n=19) der Gruppe der weiblichen Zwillingspaare und 32,8% (n=22) der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare an. Eine CPAP-Therapie über zwei Stunden wird bei 61,9% (26 von 42) der Jungen der männlichen Zwillingspaare, bei 41,3% (19 von 46) der Mädchen der weiblichen Zwillingspaare und bei 48,9% (22 von 45) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare durchgeführt. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Paarstruktur und einer CPAP-Behandlung der Kinder über zwei Stunden ($p=.151$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'CPAP >24 Stunden'. Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 42 Kinder der männlichen, 46 Kinder der weiblichen und 45 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillinggruppe an. Von den therapierten 52 Kindern gehören 38,5% (n=20) den männlichen Zwillingspaaren, 26,9% (n=14) den weiblichen Zwillingspaaren und 34,6% (n=18) den gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren an. Es werden 47,6% (20 von 42) der Jungen der männlichen Zwillingpaargruppe, 30,4% (14 von 46) der Mädchen der weiblichen Zwillingpaargruppe und 40,0% (18 von 45) Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingpaargruppe über 24 Stunden einer CPAP-Therapie unterzogen. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Paarstruktur und der Häufigkeit einer CPAP- Behandlung der Kinder über 24 Stunden ($p = .253$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 14).

'Maschinelle Beatmung'. Die Informationen von 135 liegen vor. Es gehören 43 Kinder der männlichen, 48 Kinder der weiblichen und 44 Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillinggruppe an. Von den behandelten 32 Kindern gehören 46,9% (n=15) der Gruppe der männlichen Zwillingspaare, 28,1% (n=9) der Gruppe der weiblichen Zwillingspaare und 25,0% (n=8) der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare an. Mit einer maschinellen Beatmung werden 34,9% (15 von 43) der Jungen der männlichen Zwillingspaare, 18,8% (9 von 48) der Mädchen der weiblichen Zwillingspaare und 18,2% (8 von 44) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare durchgeführt. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Paarstruktur und der Häufigkeit einer mechanischen Beatmungstherapie ($p=.113$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 14).

'Antibiotika': Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 41 Kinder den männlichen, 48 Kinder den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den therapierten 51 Kindern sind 35,3% (n=18) den männlichen, 31,4% (n=16) den weiblichen und 33,3% (n=17) den gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Eine Antibiotikatherapie wird bei 43,9% (18 von 41) der Jungen der männlichen Paare, bei 33,3% (16 von 48) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 37,0% (17 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingpaarstruktur und der Häufigkeit einer Antibiotikatherapie ($p=.585$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'**Surfactant**': Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 42 Kinder den männlichen, 47 Kinder den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den therapierten 19 Kindern sind 47,4% (n=9) den männlichen, 21,1% (n=4) den weiblichen und 31,6% (n=6) den gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Eine Surfactanttherapie wird bei 21,4% (9 von 42) der Jungen der männlichen Paare, bei 8,5% (4 von 47) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 13,0% (6 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ►Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit einer Surfactanttherapie (p=.210), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

'**Coffein**': Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 40 Kinder den männlichen, 47 Kinder den weiblichen und 46 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Von den therapierten 28 Kindern sind 42,9% (n=12) den männlichen, 25,0% (n=7) den weiblichen und 32,1% (n=9) den gemischtgeschlechtlichen Paaren zuzuordnen. Eine Coffeintherapie wird bei 30,0% (12 von 40) der Jungen der männlichen Paare, bei 14,9% (7 von 47) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 19,6% (9 von 46) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ►Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit einer Coffeintherapie (p=.216), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigen lassen (Tab. 14).

U1 und Neonatalperiode bis 28 Tage nach Geburt	male-male		female-female		mixed		p*
	n	%	n	%	n	%	
RDS (n=53 von 142, 24,8%)	18 von 45	40,0	15 von 50	30,0	20 von 47	42,6	p = .400
Apnoe-Bradykardie (n=41 von 137, 19,2%)	19 von 43	44,2	5 von 48¹	10,4¹	17 von 46	37,0	p = .001^a
Respiratorische Insuffizienz (n=19 von 137, 13,9%)	8 von 43	18,6	4 von 48	8,3	7 von 46	15,2	p = .348
Wet Lung (n=22 von 137, 16,3%)	7 von 41	17,1	6 von 48	12,5	9 von 46	19,6	p = .642
Koninatale Infektion (n=44 von 137, 20,6%)	18 von 43	41,9	12 von 48	25,9	14 von 46	30,4	p = .218
Sepsis (n=14 von 137, 6,5%)	6 von 43	14,0	4 von 48	8,3	4 von 46	8,7	p = .620
CPAP >2h (n=67 von 133, 31,3%)	26 von 42	61,9	19 von 46	41,3	22 von 45	48,9	p = .151
CPAP >24h (n=52 von 133, 24,3%)	20 von 42	47,6	14 von 46	30,4	18 von 45	40,0	p = 253
Maschinelle Beatmung (n=32 von 135, 15,0%)	15 von 43	34,9	9 von 48	18,8	8 von 44	18,2	p = .113
Antibiotika (n=51 von 135, 37,8%)	18 von 41	43,9	16 von 48	33,3	17 von 46	37,0	p = .585
Surfactant (n=19 von 135, 14,1%)	9 von 42	21,4	4 von 47	8,5	6 von 46	13,0	p = .210

Coffein (n=28 von 133, 21,1%)	12 von 40	30,0	4 von 47	14,9	9 von 46	19,6	p = .216
----------------------------------	--------------	------	-------------	------	-------------	------	----------

Tabelle 14: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf das neonatale Outcome. *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der Zwillingspaarstruktur auf das neonatale Morbidität zu untersuchen, falls signifikant, wurde Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc test). a) Apnoe-Bradykardie-Syndrom $\chi^2(2)=13.966$, $p=.001$, $\phi=0.319$ (female-female $p<0.001$ Bonferroni post hoc test). 'Subgruppenanalyse female-female vs. male-male $\chi^2(2)=13.320$, $p<.001$, $\phi=-.383$, OR 0.147 (95%CI 0.049-0.443), female-female vs. mixed $\chi^2(2)=9.229$, $p.002$, $\phi=.313$, OR 5.041 (95%CI 1.674-15.187)). Alle erwarteten Häufigkeiten waren größer 5. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Zwillingspaarstruktur.

3.4.3 Kindliche Entwicklung: 21.-24. Lebensmonat (U7)

'Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung'. Die Kinderärztinnen und Kinderärzte schätzen bei 31 Kindern die Entwicklung im 21.-24. Lebensmonat (U7) als nicht altersgemäß ein. Von den als nicht altersgemäß entwickelt eingeschätzten 31 Kindern gehören 45,2% (n=14) den männlichen, 16,1% (n=5) den weiblichen und 38,7% (n=12) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Die Kinderärztinnen und Kinderärzte haben bei 18,9% (14 von 74) der männlichen, 7,8% (5 von 64) der weiblichen und 16,7% (12 von 72) der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare den Gesamteindruck einer nicht altersgemäßen Entwicklung. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Einschätzung der Pädiater einer altersgemäßen Entwicklung der Kinder ($p=.159$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 15).

'Gesundheitsstörung'. In den Kinderuntersuchungsheften ist bei 14 Kindern eine Gesundheitsstörung im 21.-24. Lebensmonat (U7) beschrieben. Von den betroffenen 14 Kindern gehören 35,7% (n=5) den männlichen, 42,9% (n=6) den weiblichen und 21,4% (n=3) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Eine Gesundheitsstörung tritt bei 6,8% (5 von 74) der Jungen der männlichen Paare, bei 9,4% (6 von 64) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 4,2% (3 von 72) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit einer Gesundheitsstörung ($p=.477$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 15).

'Sprachentwicklungsverzögerung'. In den Kinderuntersuchungsheften ist bei 26 Kindern eine Sprachentwicklungsverzögerung, im Sinne von „keinen Zweiwortsätzen, kein Sprechen in der dritten Person“, im 21.-24. Lebensmonat (U7) beschrieben. Von den betroffenen 26 Kindern gehören 50,0% (n=13) den männlichen, 46,2% (n=12) den gemischtgeschlechtlichen und nur 3,8% (n=1) den weiblichen Paaren an. Sprachstörungen treten bei 17,6% (13 von 74) der Jungen der männlichen Paare und bei 16,7% (12 von 72) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare auf. Im Gegensatz dazu sind nur 1,6% (1 von 64) der Mädchen der weiblichen Paare betroffen. ► Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit einer Sprachentwicklungsverzögerung ($p=.007$). Weibliche Paare sind signifikant seltener

von einer Sprachentwicklungsverzögerung betroffen als männliche ($p=.002$, OR .074 (96%CI .009-.587)) und gemischtgeschlechtliche Paare ($p=.003$, OR 12.600 (95%CI 1.589-99.893) (Tab. 15).

'Motorische Entwicklungsverzögerung'. In den Kinderuntersuchungsheften wird bei 13 Kindern eine motorische Entwicklungsverzögerung, im Sinne von „ersten freien Schritten nach dem 15. Lebensmonat“, im 21.-24. Lebensmonat (U7) beschrieben. Von den betroffenen 13 Kindern gehören 69,2% ($n=9$) den männlichen, 7,7% ($n=1$) den weiblichen und 23,1% ($n=3$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Bei 4,2% (3 von 72) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare, bei 1,6% (1 von 64) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 12,2% (9 von 74) der Jungen der männlichen Paare wird eine motorische Entwicklungsverzögerung beschrieben. ► Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung und der Zwillingspaarstruktur lässt sich durch eine zu kleine Fallzahl nicht berechnen (Tab. 15).

21.- 24. Lebensmonat (U7)	male-male		female-female		mixed		p
	n	%	n	%	n	%	
Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung (n=31 von 210, 14,8%)	14 von 74	18,9	5 von 64	7,8	12 von 72	16,7	p = .159
Gesundheitsstörung (n=14 von 210, 6,7%)	5 von 74	6,8	6 von 64	9,4%	3 von 72	4,2	p = .477
Sprachentwicklungsverzögerung (n=26 von 210, 12,4%)	13 von 74	17,6	1 von 64 ¹	1,6 ¹	12 von 72	16,7	p = .007^a
Motorische Entwicklungsverzögerung (n=13 von 210, 6,2%)	9 von 74	12,2	1 von 64	1,6	3 von 72	4,2	p = n.a.^b

Tabelle 15: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung im 21.24. Lebensmonat (U7). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung zu untersuchen, falls signifikant, wurde Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc test). a) Sprachentwicklungsverzögerung $\chi^2(2)=9.959$, $p=.007$, $\phi=.218$ ¹Subgruppenanalyse female-female vs. male-male $\chi^2(2)=9.644$, $p=.002$, $\phi=-.264$, OR .074 (96%CI .009-.587)), female-female vs. mixed $\chi^2(2)=8.941$, $p=.003$, $\phi=-.256$, OR 12.6 (96%CI .1.589-99.893)). Alle erwarteten Häufigkeiten waren größer als 5. b) Motorische Entwicklungsverzögerung $\chi^2(2)=7.412$, $p=n.a.$, $\phi=.188$ ¹Subgruppenanalyse bei zu kleiner Fallzahl nicht möglich. 50% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner 5, die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,96. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Zwillingspaarstruktur.

3.4.4 Kindliche Entwicklung: 60. - 64. Lebensmonat (U9)

Es liegen die Informationen von 203 Kindern der U9 aus den Kinderuntersuchungsheften vor. Es gehören 67 Kinder den männlichen, 66 Kinder den weiblichen und 70 Kinder den gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren an.

'Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung'. Der Gesamteindruck einer altersgemäßen Entwicklung ist bei 32 Kindern im 60.-64. Lebensmonat (U9) nicht gegeben. Von den als nicht altersgemäß entwickelt eingeschätzten 32 Kindern gehören 51,4% ($n=14$) den männlichen, 13,5% ($n=5$) den weiblichen und

35,1% (n=13) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Die Kinderärztinnen und Kinderärzte haben bei 20,9% (14 von 67) der Jungen bei männlichen Paare, 7,6% (5 von 66) der Mädchen der weiblichen Paare und 18,6% (13 von 70) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare den Gesamteindruck einer nicht altersgemäßen Entwicklung. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und dem Gesamteindruck einer nicht altersgemäßen Entwicklung der Kinder ($p=.079$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 16).

'Gesundheitsstörung'. Es wird bei 31 Kindern eine Gesundheitsstörung im 60.-64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 31 Kindern gehören 51,6% (n=16) den männlichen, 19,4% (n=6) den weiblichen und 29,0% (n=9) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Bei 23,9% (16 von 67) der Jungen der männlichen Paare, bei 9,1% (6 von 66) der Mädchen der weiblichen Paare und bei 12,9% (9 von 70) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Paare wird eine Gesundheitsstörung beschrieben. ► Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens einer Gesundheitsstörung und der Zwillingspaarstruktur ($p=.047$). Die männlichen Paare sind signifikant häufiger von einer betroffen als weibliche Paare ($p=.022$, OR 0.319 (95%CI 0.116-0.875) (Tab. 16).

'Sprachentwicklungsverzögerung'. Es wird bei 25 Kindern eine Sprachentwicklungs-verzögerung im 60.-64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 25 Kindern gehören 48,0% (n=12) den männlichen Zwillingspaaren, 20,0% (n=5) den weiblichen Zwillingspaaren und 32,0% (n=8) den gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren an. 17,9% (12 von 67) der Jungen der männlichen Zwillingspaare, 7,6% (5 von 66) der Mädchen der weiblichen Zwillingspaare und 11,4% (8 von 70) der Kinder der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare sind betroffen. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens einer Sprachentwicklungsverzögerung und der Zwillingspaarstruktur ($p=.186$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 16).

'Aussprachestörungen'. Es wird bei 41 Kindern eine Aussprachestörung im 60.- 64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 37 Kindern gehören 46,0% (n=17) den männlichen Zwillingspaaren, 24,3% (n=9) den weiblichen Zwillingspaaren und 29,7% (n=11) den gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren an. Betroffen sind 25,4% (17 von 67) der männlichen Zwillingspaare, 13,6% (9 von 66) der weiblichen Zwillingspaare und 15,7 % (11 von 70) der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens von Aussprachestörungen ($p=.172$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 16).

'Motorische Entwicklungsverzögerung'. Es wird bei 22 Kindern eine motorische Entwicklungsverzögerung im 60.-64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 22 Kindern gehören 63,6% (n=14) den männlichen, 4,5% (n=1) den weiblichen und 31,8% (n=7) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Unter den

männlichen Paaren zeigen 21,2% (14 von 66), unter den gemischtgeschlechtlichen Paaren 10,0% (7 von 70) und unter den weiblichen Paaren nur 1,5% (1 von 66) der Kinder eine motorische Ungeschicklichkeit. ► Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung ($p=.001$). Weibliche Paare sind signifikant seltener von einer motorischen Entwicklungsverzögerung betroffen als männliche Paare ($p<.001$, OR 0.057 (95%CI 0.007-0.449)) und gemischtgeschlechtliche Paare ($p=.036$, OR 7.222 (95%CI 0.864-60.395) (Tab. 16).

'Verhaltensauffälligkeiten'. Es werden bei 11 Kindern Verhaltensauffälligkeiten im 60.- 64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 11 Kindern gehören 36,4% ($n=4$) den männlichen, 18,2% ($n=2$) den weiblichen und 45,5% ($n=5$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Betroffen sind 6,1% (4 von 66) der männlichen Paare, 3,0% (2 von 66) der weiblichen Paare und 7,1% (5 von 70) der gemischtgeschlechtlichen Paare. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens von Verhaltensauffälligkeiten ($p=.552$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 16).

'Malt oder bastelt nicht oder unger'n'. Es wird bei 14 Kindern beschrieben, im 60.-64. Lebensmonat (U9) nicht oder unger'n zu malen oder basteln. Von den betroffenen 14 Kindern gehören 57,1% ($n=8$) den männlichen, 0,0% ($n=0$) den weiblichen und 42,9% ($n=6$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Unter den männlichen Paaren zeigen 11,9% (8 von 67), unter den gemischtgeschlechtlichen Paaren 8,6% (6 von 70) und unter den weiblichen Paaren 0,0% (0 von 66) der Kinder kein oder unger'nes Malen oder Basteln. ► Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens eines nicht oder unger'nen Malens oder Bastelns kann durch eine zu geringe Fallzahl nicht berechnet werden (Tab. 16).

'Augenauffälligkeiten'. Es werden bei 11 Kindern Verhaltensauffälligkeiten im 60.- 64. Lebensmonat (U9) beschrieben. Von den betroffenen 11 Kindern gehören 36,4% ($n=4$) den männlichen, 18,2% ($n=2$) den weiblichen und 45,5% ($n=5$) den gemischtgeschlechtlichen Paaren an. Betroffen sind 6,1% (4 von 66) der männlichen Paare, 3,0% (2 von 66) der weiblichen Paare und 7,1% (5 von 70) der gemischtgeschlechtlichen Paare. ► Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zwillingspaarstruktur und der Häufigkeit des Auftretens von Verhaltensauffälligkeiten ($p=.552$), womit sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufzeigen lassen (Tab. 16).

60.-64. Lebensmonat (U9)	male-male		female-female		mixed		p*
	n	%	n	%	n	%	
Gesamteindruck- keine altersgemäÙe Entwicklung (32 von 203, 15,8%)	14 von 67	20,9	5 von 66	7,6	13 von 70	18,6	p = .079
Gesundheitsstörung (n=31 von 203, 15,3%)	16 von 67¹	23,9¹	6 von 66	9,1	9 von 70	12,9	p = .047^a

Sprachentwicklungsverzögerung (25 von 203, 12,3)	12 von 67	17,9	5 von 66	7,6	8 von 70	11,4	p = .186
Aussprachestörung (41 von 203, 20,2)	17 von 67	25,4	9 von 66	13,6	11 von 70	15,7	p = .172
Motorische Entwicklungsverzögerung (22 von 203, 10,8%)	14 von 66	21,2	1 von 66¹	1,5¹	7 von 70	10,0	p = .001^b
Verhaltensauffälligkeiten (11 von 202, 5,4%)	4 von 66	6,1	2 von 66	3,0	5 von 70	7,1	p = .552
Malt und bastelt nicht o. ungerne (14 von 203, 6,9%)	8 von 67	11,9	0 von 66¹	0,0¹	6 von 70	8,6	p = n.a.^c
Augenauffälligkeiten (17 von 203, 8,4%)	6 von 67	9,0	5 von 66	7,6	6 von 70	8,6	p = .957

Tabelle 16: Auswirkungen der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung im 60.-64. Lebensmonat (U9). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der Zwillingspaarstruktur auf die kindliche Entwicklung zu untersuchen, falls signifikant, wurde Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc test). a) Gesundheitsstörung; $\chi^2(2)=6.102$, $p=0.047$, $\phi=.173$ ¹Subgruppenanalyse male-male vs. female-female $\chi^2(2)=5.268$, $p=0.022$, $\phi=-.199$, OR 0.319 (95%CI 0.116-0.875). Alle erwarteten Häufigkeiten waren größer als 5. b) Motorische Entwicklungsverzögerung $\chi^2(2)=13.280$, $p<0.001$, $\phi=.256$ ¹Subgruppenanalyse male-male vs. female-female $\chi^2(2)=12.711$, $p<0.001$, $\phi=-0.31$, OR 0.057 (95%CI 0.007-0.449). Alle erwarteten Häufigkeiten waren größer als 5. ¹Subgruppenanalyse female-female vs. mixed $\chi^2(2)=4.417$, $p=.036$, $\phi=0.180$, OR 7.222 (95%CI 0.864-60.395), alle erwarteten Häufigkeiten waren größer als 5. c) Malt und bastelt nicht o. ungerne $\chi^2(2)=7.849$, $p=n.a.$, $\phi=.197$, ¹Subgruppenanalyse bei zu kleiner Fallzahl nicht möglich. 50% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner 5, die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,55.

3.5 BET-Dosis-Effekte

3.5.1 Anthropometrie

Anthropometrie zu den drei Untersuchungszeitpunkten U1, U7 und U9

Kurz nach der Geburt (U1). Es liegen Informationen von 214 Kindern vor. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Körpergewicht, Körpergewichtspersentile, Körperlänge, Körperlängenpersentile, Kopfumfang und Kopfumfangspersentile bezüglich der Dosisgruppe. ► Somit besteht kein dosisabhängiger Effekt der BET-Gabe auf die Anthropometrie zum Zeitpunkt der U1 (Tab. 17).

Anthropometrie U1 (kurz nach der Geburt)	Gruppe ≤16mg		Gruppe =24mg		Gruppe >24mg		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Geburtsgewicht [g]	1861	587	1847	667	1839	566	p = .980
Geburtsgewichtspersentile	47,4	29,8	45,5	25,7	40,5	32,0	p = .470
Kindslänge [cm]	44	4	43	5	44	4	p = .640
Körperlängenpersentile	46,7	30,5	47,2	30,2	50,0	34,1	p = .923
Kopfumfang [cm]	31,0	2,6	30,2	3,4	31,0	2,6	p = .477
Kopfumfangspersentile	51,6	30,6	47,3	27,7	47,8	27,9	p = .569

Tabelle 17: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie kurz nach der Geburt (U1). Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), die drei Dosisgruppen im Vergleich. Angabe des Zusammenhangs von Zwillingspaarstruktur und Anthropometrie mittels asymptotischer Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test.

21.-24. Lebensmonat (U7). Es liegen von 210 Kindern Informationen der U7 vor. Hierbei gehörten 101 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 84 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 25 Kinder der >24 mg Gruppe an. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der stetigen Variablen Körpergewicht, Körpergewichtspersentile, Körperlänge, Körperlängenpersentile, Kopfumfang und Kopfumfangspersentile über die Kategorien von der Dosisgruppe. ► Somit besteht kein dosisabhängiger Effekt der BET-Gabe auf die Anthropometrie (Tab. 18).

Anthropometrie U7 (21.-24. Lebensmonat)	Gruppe ≤ 16 mg		Gruppe $=24$ mg		Gruppe >24 mg		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Körpergewicht [g]	11823	1527	11581	1514	11860	1268	p = .494
Körpergewichtspersentile	42,0	28,5	37,2	26,8	44,0	25,8	p = .380
Körpergröße [cm]	86,2	3,8	86,0	4,4	87,0	3,9	p = .441
Körpergrößepersentile	42,4	29,7	41,0	31,5	48,9	33,7	p = .606
Kopfumfang [cm]	48,3	1,8	48,2	1,9	49,0	1,7	p = .150
Kopfumfangspersentile	38,5	30,0	37,8	31,9	53,0	33,1	p = .105

Tabelle 18: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie im 21.-24. Lebensmonat (U7). Darstellung von MW und SD, die drei Dosisgruppen im Vergleich. Angabe des Zusammenhangs von Zwillingspaarstruktur und Anthropometrie mittels asymptotischer Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test.

60.- 64. Lebensmonat (U9). Es liegen von 201 Kindern die Informationen der U9 vor. Hierbei gehören 91 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 85 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 25 Kinder der >24 mg Gruppe an. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der stetigen Variablen Körpergewicht, Körpergewichtspersentile, Körperlänge, Körperlängenpersentile, Kopfumfang und Kopfumfangspersentile über die Kategorien von der Dosisgruppe. ► Somit besteht kein dosisabhängiger Effekt der BET-Gabe auf die Anthropometrie (Tab. 19).

Anthropometrie U9 (60.-64. Lebensmonat)	Gruppe ≤ 16 mg		Gruppe $=24$ mg		Gruppe >24 mg		p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Körpergewicht [g]	18502	2932	18236	2480	18696	2532	p = .668
Körpergewichtspersentile	36,7	30,7	33,0	25,9	42,9	28,3	p = .589
Körpergröße [cm]	111,6	5,2	111,5	5,1	113,3	5,4	p = .292
Körpergrößepersentile	44,4	30,9	49,6	30,5	57,4	30,4	p = .163
Kopfumfang [cm]	50,9	1,2	50,8	1,8	51,2	2,4	p = .542
Kopfumfangspersentile	47,9	31,3	45,1	30,3	51,4	38,7	p = .843

Tabelle 19: Auswirkungen der BET-Dosis auf die Anthropometrie im 60.-64. Lebensmonat (U9). Darstellung von MW und SD, die drei Dosisgruppen im Vergleich. Angabe des Zusammenhangs von Zwillingspaarstruktur und Anthropometrie mittels asymptotischer Signifikanz (p) Kruskal-Wallis-Test.

Perzentilenverlauf über die Zeit von U1, U7 und U9

Körpergewichtsperzentile. Die drei Dosisgruppen weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf des Körpergewichts über die Zeit auf ($p=.417$). Das Körpergewicht verläuft in den Dosisgruppen ≤ 16 mg, $=24$ mg und >24 mg über die Zeit auf ähnlichen Perzentilen ohne signifikante Unterschiede ($p=.085$ bzw. $p=0.090$ bzw. $p=.513$).

Körpergrößenperzentile. Die drei Dosisgruppen weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf der Körpergröße über die Zeit auf ($p=.667$). Die Körpergrößenperzentile ändert sich in den Dosisgruppen ≤ 16 mg, $=24$ mg und >24 mg signifikant über die Zeit von der U1, U7 und U9 ($p=.001$ bzw. $p<.001$ bzw. $p=.015$). In allen drei Dosisgruppen sinkt sie signifikant vom Zeitpunkt der U1 zum Zeitpunkt der U7 ab ($p<.001$, $p<.001$, $p=.001$), um vom Zeitpunkt der U7 zum Zeitpunkt der U9 wieder signifikant anzusteigen ($p<.001$, $p<.001$, $p<.001$) (Abb. 10 A-C). Die Körpergrößenperzentile in der Gruppe >24 mg erreicht zum Zeitpunkt der U9 (MW=37,6) nicht das Level vom Zeitpunkt der U1 (MW=74,5) (Abb. 10C).

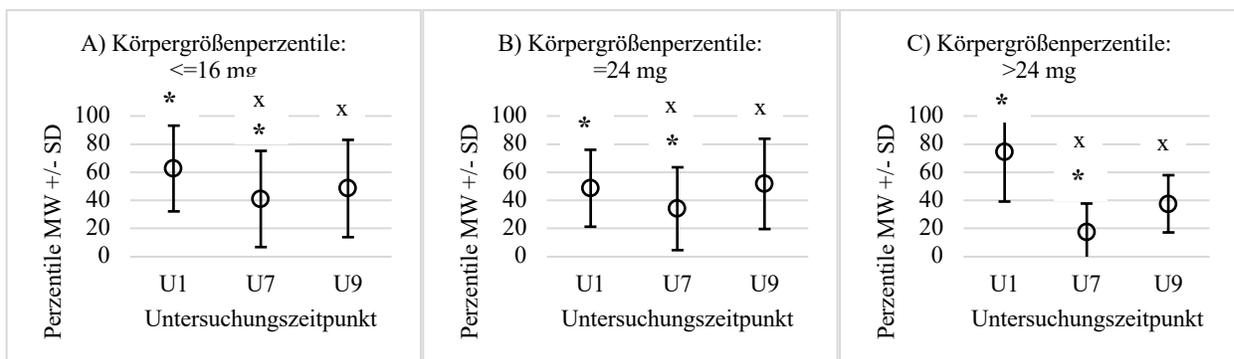


Abbildung 10 A-C: Signifikante Änderung der Körpergrößenperzentile über die Zeit in allen Dosisgruppen A) ≤ 16 mg, B) $=24$ mg und C) >24 mg. ANOVA mit Messwiederholung A) $p=.010$, B) $p<.001$ und C) $p=.015$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 A) $p<.001$, B) $p<.001$ und C) $p=.001$ und U7 vs. U9 A) $p<.001$, B) $p<.001$ und C) $p<.001$. X-Achse = Untersuchungszeitpunkt (U1, U7, U9). Y-Achse = MW Körpergrößenperzentile +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen drei Messpunkten Daten vorhanden sind.

Kopfumfangsperzentile. Die drei Dosisgruppe weisen insgesamt einen ähnlichen Perzentilenverlauf des Kopfumfangs über die Zeit auf ($p=.138$). Der Kopfumfang verläuft in den Dosisgruppen ≤ 16 mg, $=24$ mg und >24 mg über die Zeit auf ähnlichen Perzentilen ohne signifikante Unterschiede ($p=.571$ bzw. $p=0.381$ bzw. $p=.625$).

3.5.2 Neonatales Outcome

'RDS'. Die Informationen von 142 Kindern liegen vor. Es gehören 67 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 59 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den betroffenen 53 Kindern sind 37,7% ($n=20$) der Gruppe ≤ 16 mg, 49,1% ($n=26$) der Gruppe $=24$ mg und 13,2% ($n=7$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Ein

RDS tritt bei 29,9% (20 von 53) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, bei 44,1% (26 von 53) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 43,8% (7 von 53) der Kinder der >24 mg Gruppe auf. Die Häufigkeit eines RDS hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.220$). ► Hinsichtlich des Auftretens eines RDS besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'Apnoe-Bradykardie-Syndrom'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 67 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 54 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von allen 41 betroffenen Kindern sind 56,1% ($n=23$) der ≤ 16 mg Gruppe, 31,7% ($n=13$) der $=24$ mg Gruppe und 12,2% ($n=5$) der >24 mg Gruppe zuzuordnen. Das Apnoe-Bradykardie-Syndrom tritt bei 34,3% (23 von 67) der Kinder der Gruppe ≤ 16 mg, bei 24,1% (13 von 54) der Kinder der Gruppe $=24$ mg und bei 31,3% (5 von 16) der Kinder der Gruppe >24 mg auf. Die Häufigkeit eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.469$). ► Hinsichtlich des Auftretens eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'Respiratorische Insuffizienz'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 67 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 54 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den betroffenen 19 Kindern sind 42,1% ($n=8$) der Gruppe ≤ 16 mg, 47,4% ($n=9$) der Gruppe $=24$ mg und 10,5% ($n=2$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Eine Respiratorische Insuffizienz tritt bei 11,9% (8 von 67) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, bei 16,7% (9 von 54) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 12,5% (2 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe auf. Die Häufigkeit einer Respiratorischen Insuffizienz hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.745$). ► Hinsichtlich des Auftretens einer Respiratorischen Insuffizienz besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'Wet Lung'. Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 67 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 52 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den betroffenen 22 Kindern sind 50,0% ($n=11$) der Gruppe ≤ 16 mg, 40,9% ($n=9$) der Gruppe $=24$ mg und 9,1% ($n=2$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Eine Wet Lung tritt bei 16,4% (11 von 67) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, bei 17,3% (9 von 52) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 12,5% (2 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe auf. Die Häufigkeit einer Wet Lung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.901$). ► Hinsichtlich des Auftretens einer Wet Lung besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'Konnatale Infektion'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 67 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 54 Kinder der $=24$ mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den betroffenen 44 Kindern gehören 40,9% ($n=18$) der Gruppe ≤ 16 mg, 34,1% ($n=15$) der Gruppe $=24$ mg und 25,0% ($n=11$) der Gruppe der >24 mg an. Eine konnatale Infektion betrifft 26,9% (18 von 67) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 27,8% (15 von 54) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 68,8% (11 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe. Die Häufigkeit einer konnatalen Infektion ist signifikant abhängig von der Dosisgruppe ($p = .004$). Die Kinder in der >24 mg

sind signifikant am häufigsten betroffen ($p=.001$, OR 5.867 (95%CI 1.895-18.167)). ► Es zeigt sich ein dosisabhängiger Effekt hinsichtlich des Auftretens einer konnatalen Infektion mit signifikant häufigerer konnataler Infektion in der >24mg Dosisgruppe (Tab. 20).

'Sepsis'. Die Informationen von 137 Kindern liegen vor. Es gehören 63 Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 51 Kinder der =24 mg Gruppe und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den betroffenen 14 Kindern gehören 28,6% ($n=4$) der Gruppe ≤ 16 mg, 21,4% ($n=3$) der Gruppe =24 mg und 50,0% ($n=7$) der Gruppe >24 mg an. Eine Sepsis betrifft 6,0% (4 von 63) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 5,6% (3 von 51) der Kinder der =24 mg Gruppe und 43,8% (7 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe betroffen. Die Häufigkeit einer Sepsis hängt signifikant von der Dosisgruppe ab ($p<.001$). Die Kinder in der >24 mg Gruppe sind signifikant am häufigsten betroffen ($p<.001$, OR 12.667 (95%CI 3.635-44.133)) ► Es zeigt sich ein dosisabhängiger Effekt hinsichtlich des Auftretens einer Sepsis, mit signifikant häufigerer Sepsis in der >24mg Dosisgruppe (Tab. 20).

'CPAP > 2 Stunden'. Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 65 Kinder der ≤ 16 mg, 52 Kinder der =24 mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den behandelten 67 Kindern gehören 47,8% ($n=32$) der Gruppe ≤ 16 mg, 41,8% ($n=28$) der Gruppe =24 mg und 10,4% ($n=7$) der Gruppe >24 mg an. Eine CPAP-Therapie >2 Stunden wird bei 49,2% (32 von 65) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, bei 53,8% (28 von 52) der Kinder der =24 mg Gruppe und bei 43,8% (7 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe durchgeführt. Die Häufigkeit einer CPAP-Behandlung der Kinder über 2 Stunden hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.754$). ► Hinsichtlich einer CPAP- Behandlung über zwei Stunden besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'CPAP >24 Stunden'. Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 65 Kinder der ≤ 16 mg, 52 Kinder der =24 mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den therapierten 52 Kindern gehören 48,1% ($n=25$) der ≤ 16 mg Gruppe, 40,4% ($n=21$) der =24 mg Gruppe und 11,5% ($n=6$) der >24 mg Gruppe an. Es werden 38,5% (25 von 65) der Kinder der Gruppe ≤ 16 mg, 40,4% (21 von 52) der Kinder der Gruppe =24 mg und 37,5% (6 von 16) Kinder der Gruppe >24 mg einer CPAP-Therapie über 24 Stunden unterzogen. Die Häufigkeit einer CPAP-Behandlung der Kinder über 24 Stunden hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.968$). ► Hinsichtlich einer CPAP-Behandlung über 24 Stunden besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'Maschinelle Beatmung'. Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 65 Kinder der ≤ 16 mg, 54 Kinder der =24 mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den behandelten 32 Kindern gehören 50,0% ($n=16$) der Gruppe ≤ 16 mg, 34,4% ($n=11$) der Gruppe =24 mg und 15,6% ($n=5$) der Gruppe >24 mg an. Mit einer maschinellen Beatmung werden 24,6% (16 von 65) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 20,4% (11 von 54) der Kinder der =24 mg Gruppe und 31,3% (5 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe durchgeführt. Die

Häufigkeit einer maschinellen Beatmung der Kinder hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.649$).

► Hinsichtlich einer maschinellen Beatmung besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'**Antibiotika**'. Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 65 Kinder der ≤ 16 mg, 54 Kinder der $=24$ mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den therapierten 51 Kindern sind 43,1% ($n=22$) der Gruppe ≤ 16 mg, 37,3% ($n=19$) der Gruppe $=24$ mg und 19,6% ($n=10$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Eine Antibiotikatherapie erhalten 33,8% (22 von 65) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 35,2% (19 von 54) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 62,5% (10 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe. Die Häufigkeit einer Antibiotikatherapie hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.093$). ► Hinsichtlich einer Antibiotikatherapie besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'**Surfactant**'. Die Informationen von 135 Kindern liegen vor. Es gehören 66 Kinder der ≤ 16 mg, 53 Kinder der $=24$ mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den therapierten 19 Kindern sind 52,6% ($n=22$) der Gruppe ≤ 16 mg, 31,6% ($n=6$) der Gruppe $=24$ mg und 15,8% ($n=3$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Eine Surfactanttherapie erhalten 15,2% (10 von 66) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 11,3% (6 von 53) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 18,8% (3 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe. Die Häufigkeit einer Surfactanttherapie hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.710$). ► Hinsichtlich einer Surfactanttherapie besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

'**Coffein**'. Die Informationen von 133 Kindern liegen vor. Es gehören 64 Kinder der ≤ 16 mg, 53 Kinder der $=24$ mg und 16 Kinder der >24 mg Gruppe an. Von den therapierten 28 Kindern sind 53,6% ($n=15$) der Gruppe ≤ 16 mg, 32,1% ($n=9$) der Gruppe $=24$ mg und 14,3% ($n=4$) der Gruppe >24 mg zuzuordnen. Eine Coffeintherapie erhalten 23,4% (15 von 64) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 17,0% (9 von 53) der Kinder der $=24$ mg Gruppe und 25,0% (4 von 16) der Kinder der >24 mg Gruppe. Die Häufigkeit einer Coffeintherapie hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.638$). ► Hinsichtlich einer Coffeintherapie besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 20).

U1 und Neonatalperiode bis 28 Tage nach Geburt	≤ 16 mg		$=24$ mg		>24 mg		p*
	n	%	n	%	n	%	
RDS (n=53 von 142, 24,8%)	20 von 67	29,9	26 von 59	44,1	7 von 16	43,8	p = .220
Apnoe-Bradykardie (n=41 von 137, 19,2%)	23 von 67	34,3	13 von 54	24,1	5 von 16	31,3	p = .469
Respiratorische Insuffizienz (n=19 von 137, 13,9%)	8 von 67	11,9	9 von 54	16,7	2 von 16	12,5	p = .745
Wet Lung (n=22 von 135, 16,3%)	11 von 67	16,4	9 von 52	17,3	2 von 16	12,5	p = .901
Koninatale Infektion (n=44 von 137, 20,6%)	18 von 67	26,9	15 von 54	27,8	11 von 16¹	68,8¹	p = .004^a

Sepsis (n=14 von 137, 6,5%)	4 von 63	6,0	3 von 51	5,6	7 von 16²	43,8²	p < .001^b
CPAP >2h (n=67 von 133, 31,3%)	32 von 65	38,5	28 von 52	53,8	7 von 16	37,5	p = .754
CPAP >24h (n=52 von 133, 24,3%)	25 von 65	38,5	21 von 52	40,4	6 von 16	37,5	p = .968
Maschinelle Beatmung (n=32 von 135, 15,0%)	16 von 65	24,6	11 von 54	20,4	5 von 16	31,3	p = .649
Antibiotika (n=51 von 135, 37,8%)	22 von 65	33,8	19 von 54	35,2	10 von 16	62,5	p = .093
Surfactant (n=19 von 135, 14,1%)	10 von 66	15,2	6 von 53	11,3	3 von 16	18,8	p = .710
Coffein (n=28 von 133, 21,1%)	15 von 64	23,4	9 von 53	17,0	4 von 16	25,0	p = .638

Tabelle 20: Auswirkungen der BET-Dosis auf das neonatale Outcome (U1). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das neonatale Outcome zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test). a) $\chi^2(2)=11.162$, $p=0.004$, $\phi=0.285$ (>24mg $p=0.001$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse >24mg vs. ≤24mg $\chi^2(2)=11.151$, $p=0.001$, $\phi=0.285$, OR 5.867 (95%CI 1.895-18.167). Alle erwarteten Häufigkeiten waren größer als 5. b) $\chi^2(2)=22.206$, $p<0.001$, $\phi=0.403$ (>24mg $p<0.001$ Bonferroni post hoc test); ²Subgruppenanalyse <24mg vs. ≤24mg $\chi^2(2)=22.200$, $p<0.001$, $\phi=0.403$, OR 12.667 (95%CI 3.635-44.133), 16,7% der erwarteten Häufigkeiten waren nicht größer als 5. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

3.5.3 Kindliche Entwicklung: 21.-24. Lebensmonat (U7)

'**Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung**'. Die Entwicklung im 21.-24. Lebensmonat (U7) wird bei 31 Kindern als nicht altersgemäß eingeschätzt. Von den als nicht altersgemäß entwickelt eingeschätzten 31 Kindern gehören 51,6% (n=16) der ≤16, 41,9% (n=13) der =24 mg und 6,5% (n=2) der >24 mg Gruppe an. Bei 15,8% (16 von 101) der Gruppe ≤16 mg, 15,5% (13 von 84) der Gruppe =24 mg und 8,0% (2 von 25) der Gruppe >24 mg wird der Gesamteindruck einer nicht altersgemäßen Entwicklung beschrieben. Der Gesamteindruck einer altersgemäßen Entwicklung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.596$). ► Hinsichtlich der Einschätzung einer altersgemäßen Entwicklung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 21).

'**Gesundheitsstörung**'. In den Kinderuntersuchungsheften ist bei 14 Kindern eine Gesundheitsstörung beschrieben. Von den betroffenen 14 Kindern gehören 35,7% (n=5) der Gruppe ≤16 mg, 50,0% (n=7) der Gruppe =24 mg und 14,3% (n=2) der Gruppe >24 mg an. Eine Gesundheitsstörung tritt bei 5,0% (5 von 101) der Kinder der ≤16 mg Gruppe, bei 8,3% (7 von 84) der Kinder der =24 mg Gruppe und bei 8,0% (2 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe auf. Die Häufigkeit des Auftretens einer Gesundheitsstörung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.630$). ► Hinsichtlich einer Gesundheitsstörung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 21).

'**Sprachentwicklungsverzögerung**'. In den Kinderuntersuchungsheften ist bei 26 Kindern eine Sprachentwicklungsverzögerung beschrieben. Von den betroffenen 26 Kindern gehören 46,1% (n=12) der

Gruppe ≤ 16 mg, 38,5% (n=10) der Gruppe =24 mg und 15,4% (n=4) der Gruppe >24 mg an. Sprachstörungen treten bei 11,9% (12 von 101) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, bei 11,9% (10 von 84) der Kinder der =24 mg Gruppe und bei 16,0% (4 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe auf. Die Häufigkeit des Auftretens einer Sprachentwicklungsverzögerung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.843). ► Hinsichtlich einer Sprachentwicklungsverzögerung besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 21).

'**Motorische Entwicklungsverzögerung**'. In den Kinderuntersuchungsheften wird bei 13 Kindern eine motorische Entwicklungsverzögerung beschrieben. Von den betroffenen 13 Kindern gehören 53,8% (n=7) der ≤ 16 mg, 38,5% (n=5) der =24 mg und 7,7% (n=1) der >24 mg Gruppe an. Eine motorische Entwicklungsverzögerung tritt bei 6,9% (7 von 101) der Kinder der Gruppe ≤ 16 mg, bei 6,0% (5 von 84) der Gruppe =24mg und bei 4,0% (1 von 25) Kinder der Gruppe >24 mg auf. Die Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.856). ► Hinsichtlich einer motorischen Entwicklungsverzögerung besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab.21).

21.- 24. Lebensmonat (U7)	≤ 16 mg		=24 mg		>24 mg		p*
	n	%	n	%	n	%	
Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung (n=31 von 210, 14,8%)	16 von 101	15,8	13 von 84	15,5	2 von 25	8,0	p = .596
Gesundheitsstörung (n=14 von 210, 6,7%)	5 von 101	5,0	7 von 84	8,3	2 von 25	8,0	p = .630
Sprachentwicklungsverzögerung (n=26 von 210, 12,4%)	12 von 101	11,9	10 von 84	11,9	4 von 25	16,0	p = .843
Motorische Entwicklungsverzögerung (n=13 von 210, 6,2%)	7 von 101	6,9	5 von 84	6,0	1 von 25	4,0	p = .856

Tabelle 21: Auswirkungen der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 21.-24. Lebensmonat (U7). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 21.-24. Lebensmonat (U7) zu untersuchen. Es bestehen keine signifikanten Ergebnisse. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

3.5.4 Kindliche Entwicklung: 60. - 64. Lebensmonat (U9)

'**Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung**'. Die Entwicklung im 60.- 64. Lebensmonat (U9) wird bei 32 Kindern als nicht altersgemäß eingeschätzt. Von diesen 32 Kindern gehören 40,6% (n=13) der ≤ 16 mg, 50,0% (n=16) der =24 mg und 9,4% (n=3) der >24 mg Gruppe an. Der Gesamteindruck einer altersgemäßen Entwicklung ist bei 14,0% (13 von 93) der Gruppe ≤ 16 mg, 18,8% (16 von 85) der Gruppe =24 mg und 12,0% (3 von 25) der Gruppe >24 mg nicht gegeben. Der Gesamteindruck einer altersgemäßen Entwicklung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.580). ► Hinsichtlich der Einschätzung einer altersgemäßen Entwicklung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Gesundheitsstörung'. Es wird bei 31 Kindern eine Gesundheitsstörung beschrieben. Von diesen 31 Kindern gehören 38,7% (n=12) der Gruppe ≤ 16 mg, 51,6% (n=16) der Gruppe =24 mg und 9,7% (n=3) der Gruppe >24 mg an. 12,9% (12 von 93) der Kinder der ≤ 16 mg, 18,8% (16 von 85) der Kinder der =24 mg und 12,0% (3 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe sind betroffen. Die Häufigkeit des Auftretens einer Gesundheitsstörung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.487). ► Hinsichtlich einer Gesundheitsstörung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Sprachentwicklungsverzögerung'. Im 60.-64. Lebensmonat (U9) wird bei 25 Kindern eine Sprachentwicklungsverzögerung beschrieben. Von diesen 25 Kindern gehören 36,0% (n=9) der Gruppe ≤ 16 mg, 52,0% (n=13) der Gruppe =24 mg und 12,0% (n=3) der Gruppe >24 mg an. 9,7% (9 von 93) der Kinder der ≤ 16 mg Gruppe, 15,3% (13 von 85) der Kinder der =24 mg Gruppe und 12,0% (3 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe sind betroffen. Die Häufigkeit des Auftretens einer Sprachstörung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.522). ► Hinsichtlich einer Sprachentwicklungsverzögerung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Aussprachestörungen'. Im 60.-64. Lebensmonat (U9) werden bei 37 Kindern Aussprachestörungen beschrieben. Von den betroffenen 37 Kindern gehören 40,5% (n=15) der ≤ 16 mg Gruppe, 51,4% (n=19) der =24 mg Gruppe und 8,1% (n=3) der >24 mg Gruppe an. Betroffen sind 16,1% (15 von 93) der Kinder der Gruppe ≤ 16 mg, 22,4% (19 von 85) der Kinder der Gruppe =24 mg und 12,0% (3 von 25) der Kinder der Gruppe >24 mg. Die Häufigkeit des Auftretens von Aussprachestörungen hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.388). ► Hinsichtlich einer Aussprachestörung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Motorische Entwicklungsverzögerung'. Es liegen die Informationen von 202 Kindern vor, da die Kopie der U9 eines Kindes nicht vollständig erfasst war und die Angabe somit entfällt. Es gehören 93 Kinder der ≤ 16 mg, 84 Kinder der =24 mg und 25 Kinder der >24 mg Gruppe an. Bei 22 Kindern wird eine motorische Entwicklungsverzögerung beschrieben. Von den betroffenen 22 Kindern gehören 59,1% (n=13) der Gruppe ≤ 16 mg, 36,4% (n=8) der Gruppe 24 mg und 4,5% (n=1) der Gruppe >24 mg an. In der ≤ 16 mg Gruppe zeigen 14,0% (13 von 93), in der =24 mg Gruppe 9,5% (8 von 84) und in der >24 mg Gruppe 4,0% (1 von 25) der Kinder eine motorische Ungeschicklichkeit. Die Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.317). ► Hinsichtlich einer motorischen Entwicklungsverzögerung besteht demnach kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Verhaltensauffälligkeiten'. Es liegen die Informationen von 202 Kindern vor, da die Kopie der U9 eines Kindes nicht vollständig erfasst war und die Angabe somit entfällt. Es werden bei 11 Kindern Verhaltensauffälligkeiten beschrieben, von denen 36,4% (n=4) der Gruppe ≤ 16 mg, 54,6% (n=6) der Gruppe

=24 mg und 9,1% (n=1) der Gruppe >24 mg angehören. 4,3% (4 von 93) der Kinder der ≤16 mg, 7,1% (6 von 84) der Kinder der =24 mg und 4,0% (1 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe sind betroffen. Die Häufigkeit des Auftretens einer Sprachstörung hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.668). ► Hinsichtlich einer Sprachentwicklungs-verzögerung besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Malt und bastelt nicht oder ungern'. Es wird bei 14 Kindern beschrieben, nicht oder ungern zu basteln, von denen 35,7% (n=5) der Gruppe ≤16 mg, 57,1% (n=8) der Gruppe =24 mg und 7,1% (n=1) der Gruppe >24 mg angehören. 5,4% (5 von 93) der Kinder der ≤16 mg, 9,4% (8 von 85) der Kinder der =24 mg und 4,0% (1 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe sind betroffen. Die Häufigkeit des Auftretens einer nicht oder ungerne Malen und Bastelns hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.668). ► Hinsichtlich eines nicht oder ungerne Malens und Bastelns besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

'Augenauffälligkeiten'. Es werden bei 17 Kindern Augenauffälligkeiten beschrieben, von denen 47,1% (n=8) der Gruppe ≤16 mg, 29,4% (n=5) der Gruppe =24 mg und 23,5% (n=4) der Gruppe >24 mg angehören. 8,6% (8 von 93) der Kinder der ≤16 mg, 5,9% (5 von 85) der Kinder der =24 mg und 16,0% (4 von 25) der Kinder der >24 mg Gruppe sind betroffen. Die Häufigkeit des Auftretens einer Augenauffälligkeit hängt nicht signifikant von der Dosisgruppe ab (p=.274). ► Hinsichtlich einer Augenauffälligkeit besteht kein dosisabhängiger Effekt (Tab. 22).

60.- 64. Lebensmonat (U9)	≤16 mg		=24 mg		>24 mg		p*
	n	%	n	%	n	%	
Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung (n=32 von 203, 15,8%)	13 von 93	14,0	16 von 85	18,8	3 von 25	12,0	p = .580
Gesundheitsstörung (n=31 von 203, 15,3%)	12 von 93	12,9	16 von 85	18,8	3 von 25	12,0	p = .487
Sprachentwicklungsverzögerung (n=25 von 203, 12,3%)	9 von 93	9,7	13 von 85	15,3	3 von 25	12,0	p = .522
Aussprachestörung (n=37 von 203, 18,2%)	15 von 93	16,1	19 von 85	22,4	3 von 25	12,0	p = .388
Motorische Entwicklungsverzögerung (n=22 von 202, 10,9%)	13 von 93	14,0	8 von 84	9,5	1 von 25	4,0	p = .317
Verhaltensauffälligkeiten (n=11 von 202, 5,4%)	4 von 93	4,3	6 von 84	7,1	1 von 25	4,0	p = .668
Malt und bastelt nicht oder ungern (n=14 von 203, 6,9%)	5 von 93	5,4	8 von 85	9,4	1 von 25	4,0	p = .473
Augenauffälligkeiten (n=17 von 203, 8,4%)	8 von 93	8,6	5 von 85	5,9	4 von 25	16,0	p = .274

Tabelle 22: Auswirkungen der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 60.-64. Lebensmonat (U9). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf die kindliche Entwicklung im 60.-64. Lebensmonat (U9) zu untersuchen. Es bestehen keine signifikanten Ergebnisse. %= Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

3.6 Geschlechterunterschiede und Abhängigkeit von der BET-Dosis

3.6.1 Anthropometrie

Perzentilen		Zwillingspaarstruktur								
		male-male			female-female			mixed		
		Dosisgruppen			Dosisgruppen			Dosisgruppen		
		≤16mg	24mg	>24mg	≤16mg	24mg	>24mg	≤16mg	24mg	>24 mg
U1: KGew	MW	50,3	43,7	46,0	39,4	41,6	25,5	53,7	49,1	56,3
	SD	28,2	26,7	30,6	30,6	23,9	24,1	29,7	26,3	39,5
U1: KGr	MW	45,5	44,4	52,3	37,6	47,7	36,0	60,8	48,7	74,5
	SD	27,8	34,1	29,5	30,0	31,4	32,6	30,5	27,3	35,3
U1: KU	MW	57,0	47,9	42,2	40,5	44,3	47,3	60,3	48,8	60,4
	SD	29,6	28,0	28,2	31,0	26,1	30,7	27,7	29,1	24,1
U7: KGew	MW	42,1	39,8	37,5	39,2	37,3	56,7	45,4	35,3	35,8
	SD	29,6	28,3	31,9	27,6	30,9	10,3	28,9	23,8	27,0
U7: KGr	MW	38,4	45,4	51,3	48,6	48,3	64,7	40,0	34,1	21,2
	SD	27,1	38,9	39,0	29,8	22,2	24,0	32,5	29,4	20,1
U7: KU	MW	41,4	43,9	44,3	36,4	34,1	67,1	37,0	35,7	38,0
	SD	30,6	34,9	34,6	30,7	35,9	26,6	29,1	27,6	38,0
U9: KGew	MW	37,7	32,9	38,4	30,9	38,9	49,8	45,1	37,8	40,2
	SD	32,6	27,6	33,8	28,5	27,9	17,4	30,6	23,7	34,0
U9: KGr	MW	48,3	36,5	55,0	39,6	54,1	66,9	47,5	51,7	47,2
	SD	31,3	31,8	38,0	28,5	24,1	20,5	34,3	32,1	29,7
U9: KU	MW	49,8	48,1	48,5	48,4	49,3	79,3	.	40,0	27,3
	SD	42,0	35,1	32,6	24,6	32,6	30,6	.	26,1	46,5

Tabelle 23: Perzentilenverlauf von Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang über die Zeit der U1, U7 und U9, die Zwillingspaarstruktur und Abhängigkeit von der BET-Dosis im Vergleich. Angabe von MW und SD.

Körpergewicht. Bei männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren verläuft die Körpergewichtszperzentile über die Zeit in den drei Dosisgruppen ähnlich ($p = .333$ bzw. $p = .324$ bzw. $p = .926$), dargestellt in Tab. 23 sowie in Abb. 11, hier von oben nach unten zu betrachten.

In der Dosisgruppe ≤16mg verändert sich die Körpergewichtszperzentile der männlichen und weiblichen Paare signifikant über die Zeit ($p=.048$ bzw. $p=.005$), sie sinkt bei männlichen Paaren in der Zeit von der U1 zur U9 ($p=.017$) sowie bei weiblichen Paaren in der Zeit von der U1 zur U9 ($p=.039$) und in der Zeit von der U7 zur U9 ($p<.001$) signifikant ab. Das Körpergewicht der gemischtgeschlechtlichen Paare verläuft in der Dosisgruppe ≤16 mg auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.588$). *In der Dosisgruppe =24 mg* verläuft das Körpergewicht der männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Paare auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.588$ bzw. $p=.603$ bzw. $p=.090$). In der Dosisgruppe >24 mg ändert sich die Körpergewichtszperzentile bei weiblichen Paaren signifikant über die Zeit ($p=.032$), sie steigt in der Zeit von der U1 zur U7 ($p=.015$) und in der Zeit der U1 zur U9 ($p=.038$) signifikant an. Das Körpergewicht der männlichen und gemischtgeschlechtlichen Paare

verläuft in der Dosisgruppe >24 mg auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.202$ bzw. $p=.513$). ► Bei männlichen und weiblichen Paaren ist eine Dosis von ≤ 16 mg mit einem signifikanten Abfall der Körpergewichtsperzentile über die Zeit von der U1 zur U9 assoziiert, bei weiblichen Paaren ebenfalls über die Zeit von der U7 zur U9. Bei weiblichen Paaren ist eine Dosis von >24 mg mit einem signifikanten Anstieg der Körpergewichtsperzentile über die Zeit von der U1 zur U7 und U9 assoziiert.

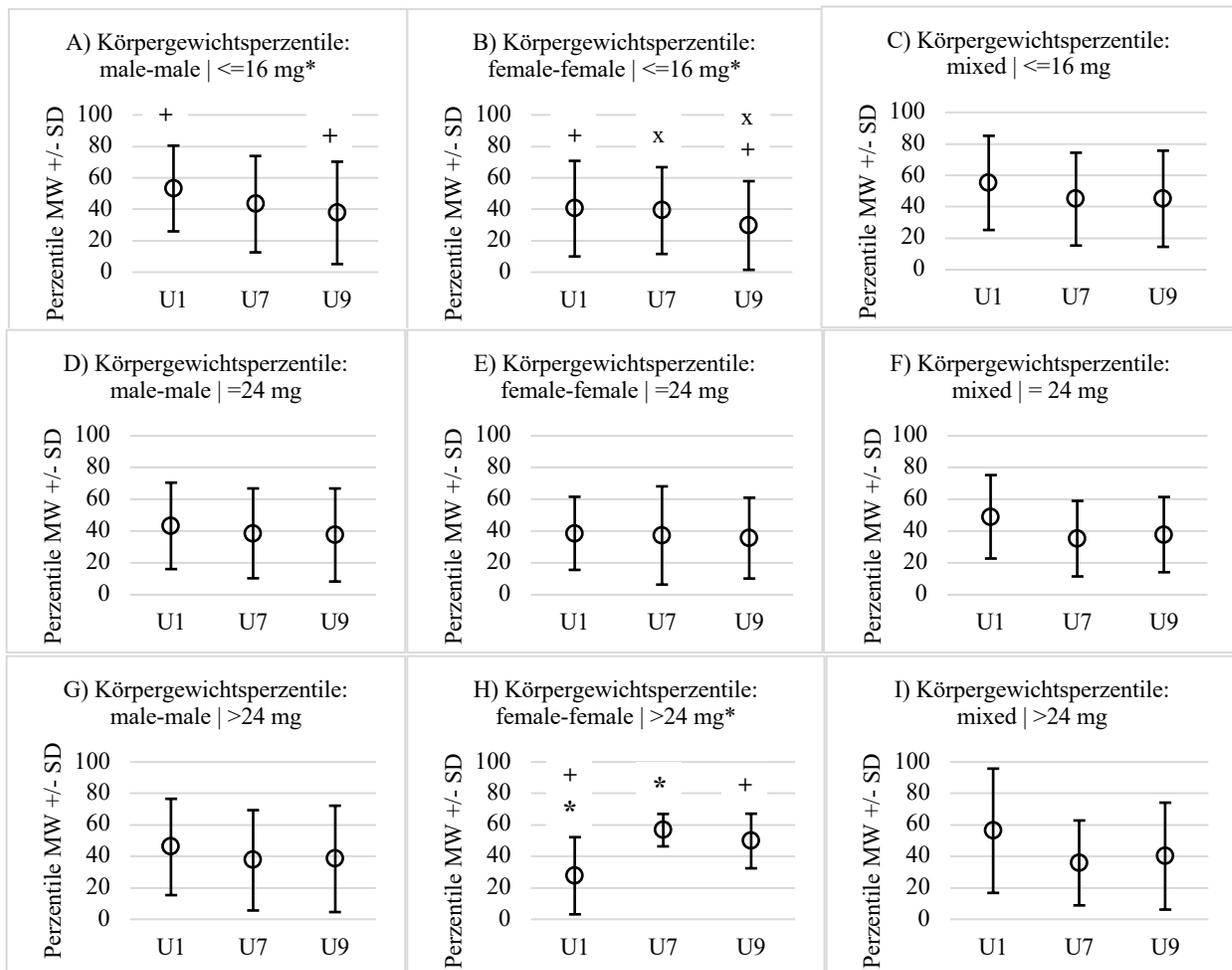


Abbildung 11 A-I: Dosispezifischer Verlauf der Körpergewichtsperzentile über die Zeit von der Geburt bis zu einem Alter von etwa fünf Lebensjahren (U9), die drei Zwillingspaarstrukturgruppen im Vergleich. A) ANOVA mit Messwiederholung $p=.048$, Friedman post hoc test U1 vs. U9 $p=.017$. B) ANOVA mit Messwiederholung $p=.005$, Friedmann post hoc test U1 vs. U9 $p=.039$ und U7 vs. U9 $p<.001$. H) ANOVA mit Messwiederholung $p=.032$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 $p=.015$ und U1 vs. U9 $p=.038$. X-Achse = U-Zeitpunkte (U1, U7, U9). Y-Achse = Perzentile Körpergewicht. Angabe von MW und +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen drei Messpunkten Daten vorhanden sind.

Körpergröße. Bei männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren verläuft die Körpergrößenperzentile über die Zeit in den drei Dosisgruppen ähnlich ($p = .145$ bzw. $p = .160$ bzw. $p = .696$), dargestellt in Tab. 32 sowie in Abb. 12, hier von oben nach unten zu betrachten.

In der Dosisgruppe $\leq 16\text{mg}$ ändert sich die Körpergrößenperzentile der weiblichen Paare signifikant über die Zeit ($p=.027$), sie sinkt in der Zeit von der U7 zur U9 signifikant ab ($p=.020$). In der Dosisgruppe $\leq 16\text{mg}$ ändert sich die Körpergrößenperzentile zudem bei gemischtgeschlechtlichen Paaren signifikant über die Zeit ($p=.001$), ohne Geschlechterunterschied ($p=.441$). Sie sinkt in der Zeit von der U1 zur U7 ($p=.001$) und zur U9 ($p=.008$) signifikant ab, wobei sie in der Zeit von der U7 zur U9 signifikant ansteigt ($p=.007$). Die Körpergröße der männlichen Paare in der Dosisgruppe $\leq 16\text{mg}$ verläuft auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.248$). In der Dosisgruppe $=24\text{ mg}$ ändert sich die Körpergrößenperzentile der gemischtgeschlechtlichen Paare signifikant über die Zeit ($p<.001$), ohne Geschlechterunterschied ($p=.674$). Sie sinkt signifikant in der Zeit von der U1 zur U7 ($p=.016$) und steigt signifikant in der Zeit von der U7 zur U9 ($p<.001$). Die Körpergröße der männlichen und weiblichen Zwillingspaare verläuft in der Dosisgruppe $=24\text{ mg}$ auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.607$ bzw. $p=.259$). In der Dosisgruppe $>24\text{ mg}$ ändert sich die Körpergrößenperzentile der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare signifikant über die Zeit ($p=.015$), ohne Geschlechterunterschied ($p=.085$). Sie sinkt signifikant in der Zeit von der U1 zur U7 ab ($p=.043$) und steigt signifikant in der Zeit von der U7 zur U9 an ($p=.028$). Die Körpergröße der männlichen und weiblichen Zwillingspaare verläuft in der Dosisgruppe $>24\text{ mg}$ auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.687$ bzw. $p=.247$). ► Bei weiblichen Paaren ist eine Dosis von $\leq 16\text{ mg}$ mit einem Abfall der Körpergrößenperzentile über die Zeit von der U7 zur U9 assoziiert. Bei gemischtgeschlechtlichen Paaren sind alle Dosisgruppen mit einem Abfall der Körpergrößenperzentile über die Zeit von der U1 zur U7, und einem Anstieg der Körpergrößenperzentile von der U7 zur U9 assoziiert, zusätzlich eine Dosis von $\leq 16\text{ mg}$ mit einem Abfall über die Zeit von der U1 zur U9.

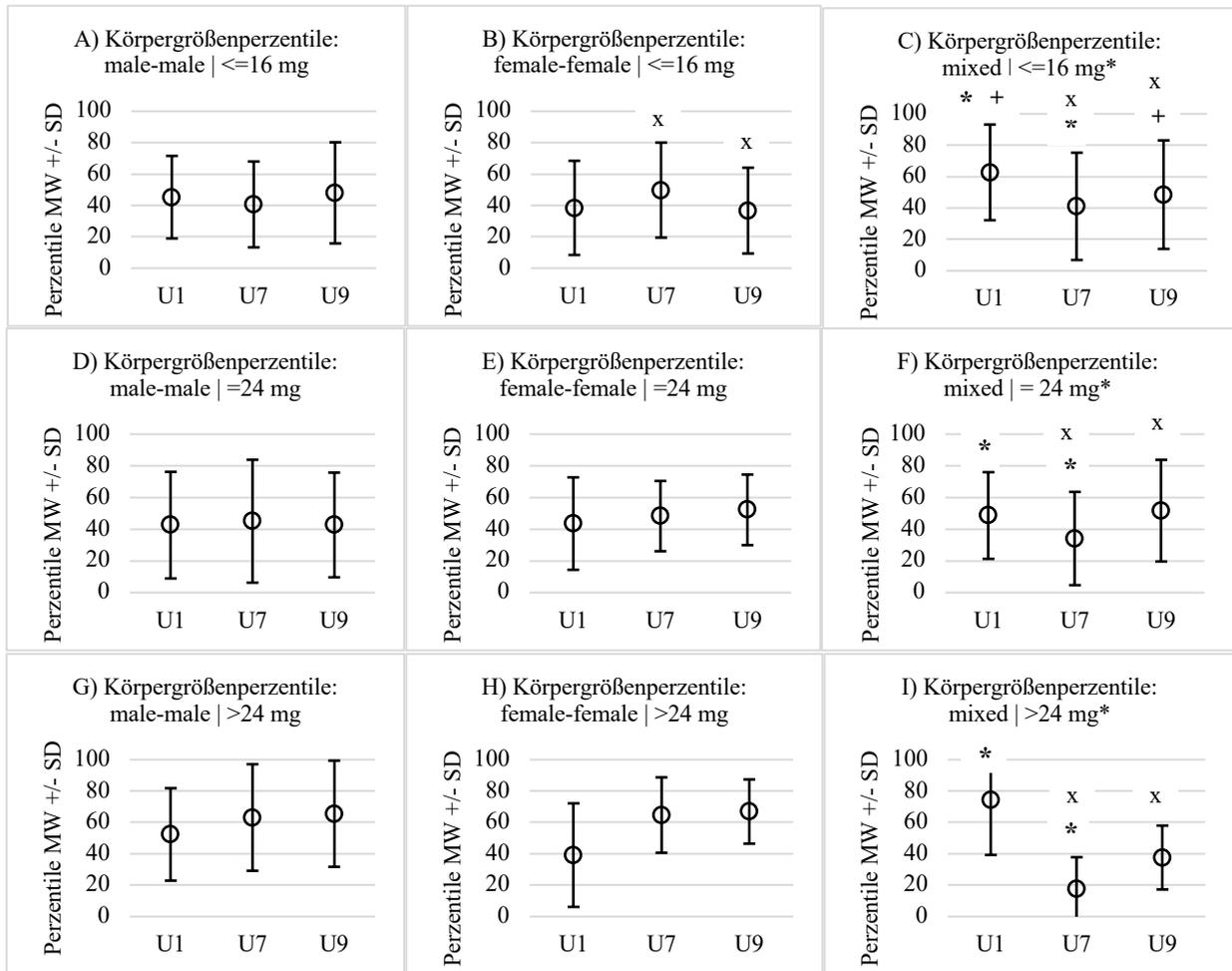


Abbildung 12 A-I: Dosispezifischer Verlauf der Körpergrößenperzentile über die Zeit, die drei Zwillingspaarstrukturgruppen im Vergleich B) ANOVA mit Messwiederholung $p=.027$, Friedman post hoc test U7 vs. U9 $p=.020$. C) ANOVA mit Messwiederholung $p=.001$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 $p=.001$, U1 vs. U9 $p=.008$ und U7 vs. U9 $p=.007$. F) ANOVA mit Messwiederholung $p<.001$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 $p=.016$ und U7 vs. U9 $p<.001$. I) ANOVA mit Messwiederholung $p=.015$, Friedman post hoc test U1 vs. U7 $p=.043$ und U7 vs. U9 $p=.028$. X-Achse = U-Zeitpunkte (U1, U7, U9). Y-Achse = Perzentile Körpergröße. Angabe von MW +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen drei Messpunkten Daten vorhanden sind.

Kopfumfang. Bei männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren verläuft die Körpergrößenperzentile über die Zeit in den drei Dosisgruppen ähnlich ($p = .982$ bzw. $p = .075$ bzw. $p = .784$), dargestellt in Tab. 23 sowie in Abb. 13, hier von oben nach unten zu betrachten.

In der Dosisgruppe ≤ 16 mg verläuft der Kopfumfang der männlichen, weiblichen und gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.801$ bzw. $p=.276$ bzw. $p=na$). In der Dosisgruppe $=24$ mg ändert sich die Kopfumfangsperzentile der weiblichen Paare signifikant über die Zeit ($p=.028$), sie steigt in der Zeit von der U7 zur U9 signifikant an ($p=.019$). Der Kopfumfang der männlichen und gemischtgeschlechtlichen Paare verläuft in der Dosisgruppe $=24$ mg auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.801$ bzw. $p=.597$). In der Dosisgruppe >24 mg verläuft der Kopfumfang der männlichen, weiblichen und

gemischtgeschlechtlichen Paare auf ähnlich hohen Perzentilen ($p=.936$ bzw. $p=.264$ bzw. $p=.867$). ► Bei weiblichen Zwillingspaaren ist eine Dosis von ≈ 24 mg mit einem Anstieg der Kopfumfangsperzentile über die Zeit von der U7 zur U9 assoziiert.

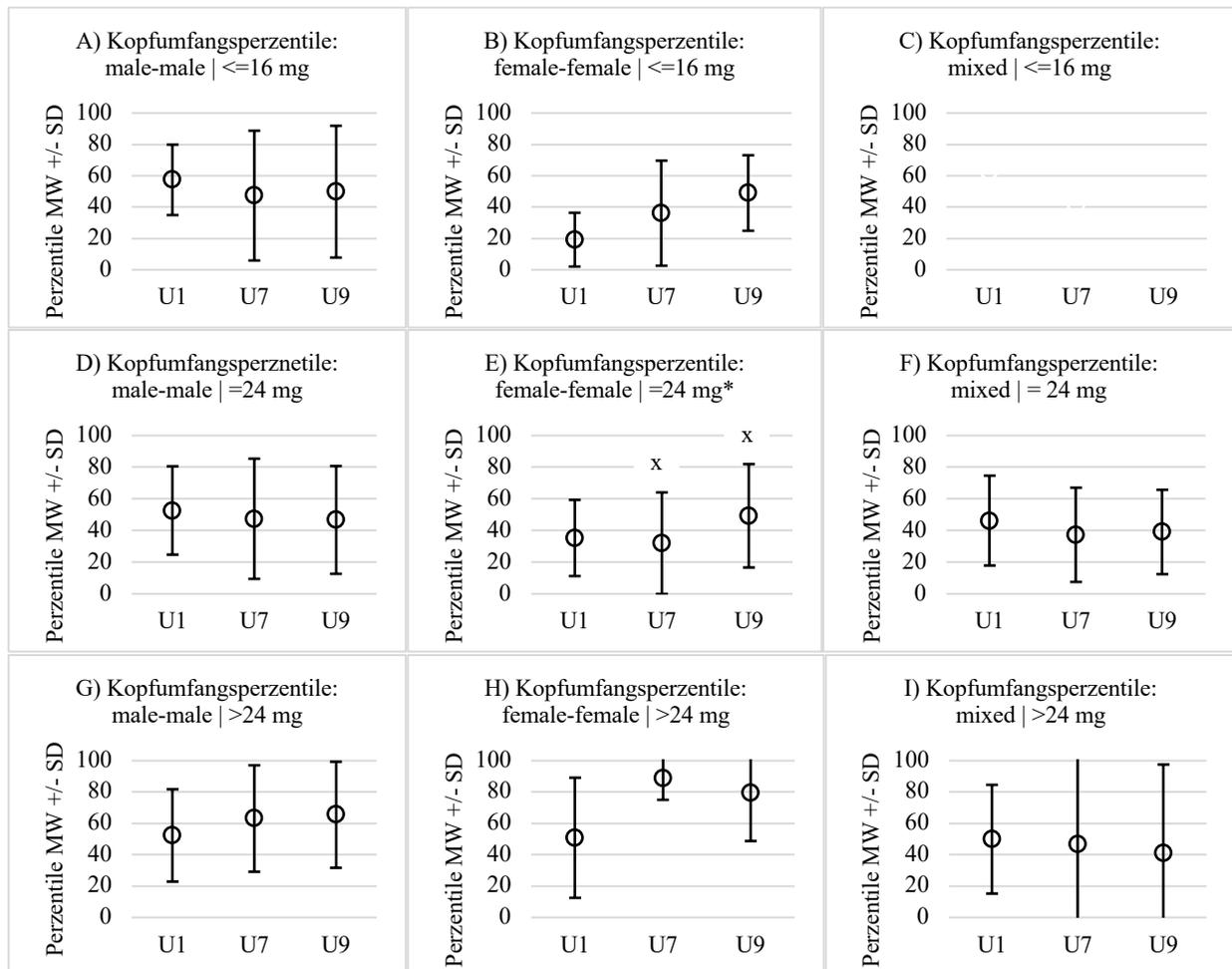


Abbildung 13 A-I: Dosis-spezifischer Verlauf der Kopfumfangsperzentile über die Zeit, die drei Zwillingpaarstrukturgruppen im Vergleich. E) ANOVA mit Messwiederholung $p=.028$, Friedman post hoc test $p=.019$. X-Achse = U-Zeitpunkte (U1, U7, U9). Y-Achse = Perzentile Kopfumfang. Angabe von MW und +/- SD. Einschluss nur der Fälle, bei denen zu allen drei Messpunkten Daten vorhanden sind.

3.6.2 Neonatales Outcome U1

'RDS'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.544$), weiblichen ($p=.297$) sowie gemischtgeschlechtlichen ($p=.058$) Zwillingspaare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit des Auftretens eines RDS beschrieben werden.

'Apnoe-Bradykardie-Syndrom'. Die Häufigkeit des Auftretens eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms hängt bei männlichen Zwillingspaaren ($p = .010$) signifikant von der Dosisgruppe ab. In der ≈ 24 mg Gruppe der

männlichen Paare sind die Jungen signifikant seltener an einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom betroffen als in der ≤ 16 mg und in der >24 mg Gruppe ($p=.003$, OR 0.115 (95%CI 0.019-0.529)). Hingegen kann dieser signifikante Zusammenhang nicht für die weiblichen ($p=.697$) und die gemischtgeschlechtlichen ($p=.979$) Zwillingspaare aufgezeigt werden. (Tab. 24).

BET-Dosis	Apnoe-Bradykardie-Syndrom U1								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤ 16 mg	14 von 22	63,6	.010^a	3 von 28	10,7	.697	6 von 17	35,3	.979
=24 mg	2 von 15¹	13,3¹		2 von 15	13,3		9 von 24	37,5	
>24 mg	3 von 6	50,0		0 von 5	0		2 von 5	40,0	

Tabelle 24: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf das Apnoe-Bradykardie-Syndrom. *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis aus das neonatale Outcome innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test. a) $\chi^2(2)=9.247$, $p=0.010$, $\phi=0.464$ (male-male >24 mg $p=0.003$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse male-male 24mg vs. <24 mg $\chi^2(2)=8.891$, $p=0.003$, $\phi=0.455$, OR 0.100 (95%CI 0.019-0.529). 33,3% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als 5. %= Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'Respiratorische Insuffizienz'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.601$), weiblichen ($p=.601$) sowie gemischtgeschlechtlichen ($p=.859$) Zwillingspaare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit des Auftretens einer Respiratorischen Insuffizienz beschrieben werden.

'Wet Lung'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.521$), weiblichen ($p=.414$) sowie gemischtgeschlechtlichen ($p=.494$) Zwillingspaare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit des Auftretens einer Respiratorischen Insuffizienz beschrieben werden.

'Konnatale Infektion'. Die Häufigkeit des Auftretens einer konnatalen Infektion hängt bei männlichen ($p=.007$) und gemischtgeschlechtlichen ($p<.001$) Paaren signifikant von der Dosisgruppe ab. In der =24 mg Gruppe der männlichen Paare sind die Kinder signifikant seltener von einer konnatalen Infektion betroffen ($p=.005$, OR 0.115 (95%CI 0.022-0.611)). In der >24 mg Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Paare sind die Kinder signifikant häufiger von einer konnatalen Infektion betroffen ($p<.001$, OR 1.566 (95%CI 1.053-2.299)). Hierbei lässt sich insbesondere die Tendenz beobachten, dass von den erkrankten Kindern der gemischtgeschlechtlichen Paare ähnlich viele weibliche (3 von 5) und männliche Kinder (2 von 5) betroffen sind. Es kann kein signifikanter Zusammenhang für die weiblichen Paare ($p=.666$) aufgezeigt werden (Tab. 25).

Dosisgruppe	Konnatale Infektion U1								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤16 mg	11 von 22	50,0	.007^a	6 von 28	21,4	.666	1 von 17	5,9	<.001^b
=24 mg	2 von 15¹	13,3¹		5 von 15	33,3		8 von 24	33,3	
>24mg	5 von 6	83,3		1 von 5	20,0		5 von 5¹	100¹	

Tabelle 25: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Konnatalen Infektion. *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das neonatale Outcome innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test. a) $\chi^2(2)=9.855$, $p=0.007$, $\phi=0.479$ (male-male =24mg $p=0.005$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse male-male 24mg vs. <24mg> $\chi^2(2)=7.703$, $p=0.006$, $\phi=0.423$, OR 0.115 (95%CI 0.022-0.611), 33,3% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als 5. b) $\chi^2(2)=16.364$, $p<0.001$, $\phi=0.596$ (mixed ≤16mg $p=0.005$ und >24mg $p>0.001$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse mixed >24mg vs. ≤24mg $\chi^2(2)=18.822$, $p<0.001$, $\phi=0.582$, OR 1.566 (95%CI 1.053-2.299). 33,3% der erwarteten Häufigkeiten waren nicht kleiner als 5. %= Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'Sepsis'. Die Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis scheint bei männlichen und gemischtgeschlechtlichen Paaren in der >24 mg Gruppe häufiger zu sein als in den niedrigeren Dosisgruppen. Auch lässt sich die Tendenz beobachten, dass von den erkrankten Kindern der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare mehr männliche (2 von 3) als weibliche Kinder (1 von 3) betroffen sind. Jedoch ist die Fallzahl zu klein, um signifikante Zusammenhänge zu beschreiben ($p=n.a.$) Für die weiblichen Paare kann kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden ($p=.334$) (Tab. 26).

Dosisgruppe	Sepsis U1								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤16 mg	2 von 22	9,1	n.a.^a	1 von 28	3,6	.334	1 von 17	5,9	n.a.^b
=24 mg	1 von 15	6,7		2 von 15	13,3		0 von 24	0	
>24mg	3 von 6¹	50,0¹		1 von 5	20,0		3 von 5¹	60,0¹	

Tabelle 26: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Sepsis. *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das neonatale Outcome innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test. a) $\chi^2(2)=7.590$, $p=0.022$, $\phi=0.402$ (male-male >24mg $p=0.007$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse bei zu kleiner Fallzahl nicht möglich. 50% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als 5. b) $\chi^2(2)=19.031$, $p<0.001$, $\phi=0.643$ (mixed >24mg $p<0.001$ Bonferroni post hoc test); ¹Subgruppenanalyse bei zu kleiner Fallzahl nicht möglich. 66,7% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als 5. %= Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'CPAP > 2 Stunden'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p = .192$), weiblichen ($p = .383$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.255$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit einer CPAP-Behandlung über 2 Stunden bei beschrieben werden.

'CPAP > 24 Stunden'. Es kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit einer CPAP-Behandlung über 24 Stunden bei jeweiligen männlichen ($p = .424$), weiblichen ($p = .751$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=. 218$) Paaren beschrieben werden.

'Maschinelle Beatmung'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.585$), weiblichen ($p = .522$) und gemischtgeschlechtlichen ($p = .392$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit einer maschinellen Beatmungstherapie beschrieben werden.

'Antibiotika'. Die Häufigkeit einer Antibiotikatherapie scheint bei gemischtgeschlechtlichen Paaren in der >24 mg Gruppe am höchsten zu sein. Auch lässt sich die Tendenz beobachten, dass von den erkrankten Kindern der gemischtgeschlechtlichen Paare ähnlich viele weibliche (3 von 5) und männliche Kinder (2 von 5) betroffen sind. Jedoch ist die Fallzahl zu klein, um einen signifikanten Zusammenhang aufzuzeigen ($p=-n.a.$). Für die männlichen und weiblichen Paare kann kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden ($p=.477$ bzw. $p=.790$) (Tab. 27).

Dosisgruppe	Antibiotika UI								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤16 mg	8 von 20	44,4	.477	10 von 28	35,7	.790	4 von 17	23,5	n.a. ^a
=24 mg	6 von 15	40,0		5 von 15	33,3		8 von 24	33,3	
>24mg	4 von 6	66,7		1 von 5	20,0		5 von 5¹	100¹	

Tabelle 27: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Antibiotikatherapie. *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das neonatale Outcome innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test). a) $\chi^2(2)=9.980$, $p=n.a.$, $\phi=0.466$ 1Subgruppenanalyse durch geringe Fallzahl nicht möglich. 55,6% der erwarteten Häufigkeiten waren nicht größer als 5. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'Surfactant'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.176$), weiblichen ($p=.682$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.585$) Zwillingspaare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit einer Surfactanttherapie beschrieben werden.

'Coffein'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.978$), weiblichen ($p=.553$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.117$) Zwillingspaare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit einer Coffeetherapie beschrieben werden.

3.6.3 21.-24. Lebensmonat (U7)

In der Gruppe der männlichen Paare sind 51,4% der Kinder in die Gruppe ≤ 16 mg (38 von 74), 35,1% der Kinder in die Gruppe 24 mg (26 von 74) und 13,5 Kinder in die Gruppe >24 mg (10 von 74) einzuordnen. Unter der Gruppe der weiblichen Paare gehören 54,7% der Kinder in die Gruppe ≤ 16 mg (35 von 64), 31,2% der Kinder in die Gruppe 24 mg (20 von 64) und 14,1% der Kinder in die Gruppe >24 mg (9 von 64). Innerhalb der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Paare zählen 38,9% der Kinder zu der Gruppe ≤ 16 mg (28 von 72), 52,8% der Kinder zu der Gruppe 24 mg (38 von 72) und 8,3% der Kinder zu der Gruppe >24 mg (6 von 72).

'Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und des Gesamteindrucks einer altersgemäßen Entwicklung der jeweiligen männlichen ($p=.729$), weiblichen ($p=.630$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.975$) Zwillingspaare.

'Gesundheitsstörung'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und einer Gesundheitsstörung der jeweiligen männlichen ($p=.845$), weiblichen ($p=.126$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.273$) Zwillingspaare.

'Sprachentwicklungsverzögerung'. Die Häufigkeit des Auftretens einer Sprachentwicklungs-verzögerung hängt bei weiblichen Paaren signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.045$). Ein dosisabhängiger Effekt hinsichtlich des Auftretens einer Sprachentwicklungsverzögerung kann somit nur für weibliche Paare gezeigt werden, der jedoch durch die geringe Zahl nicht repräsentativ ist. Für die männlichen ($p=.603$) und die gemischtgeschlechtlichen ($p=.906$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

'Motorische Entwicklungsverzögerung'. Innerhalb der jeweiligen männlichen ($p=.433$), weiblichen ($p=.656$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.273$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und der Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung beschrieben werden.

3.6.4 60.- 64. Lebensmonat (U9)

In der Gruppe der männlichen Paare sind 47,8% der Kinder in die Gruppe ≤ 16 mg (32 von 67), 37,3% der Kinder in die Gruppe 24 mg (25 von 67) und 14,9% der Kinder in die Gruppe >24 mg (10 von 67) einzuordnen. Unter der Gruppe der weiblichen Paare gehören 53,0% der Kinder in die Gruppe ≤ 16 mg (35 von 66), 33,3% der Kinder in die Gruppe 24 mg (22 von 66) und 13,7% der Kinder in die Gruppe >24 mg (9 von 66). Innerhalb der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Paare zählen 37,1% der Kinder zu der Gruppe ≤ 16 mg (26 von 70), 54,3% der Kinder zu der Gruppe 24 mg (38 von 70) und 8,6% der Kinder zu der Gruppe >24 mg (6 von 70).

'Gesamteindruck- keine altersgemäße Entwicklung'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und dem Gesamteindruck einer altersgemäßen Entwicklung der jeweiligen männlichen ($p=.160$), weiblichen ($p=.139$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.467$) Zwillingspaare.

'Gesundheitsstörung'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und einer Gesundheitsstörung der jeweiligen männlichen ($p=.158$), weiblichen ($p=.307$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.222$) Zwillingspaare.

'Sprachentwicklungsverzögerung'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und einer Sprachentwicklungsverzögerung der jeweiligen männlichen ($p=.243$), weiblichen ($p=.139$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.729$) Zwillingspaare.

'Aussprachestörungen'. Die Häufigkeit des Auftretens von Aussprachestörungen hängt bei männlichen Paaren signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.040$). Die männlichen Paare profitieren und leiden in der >24 mg Gruppe signifikant seltener an einer Aussprachestörung ($p=.046$, OR 0.105 (95%CI 0.006-1.890)). Für die weiblichen ($p=.618$) und die gemischtgeschlechtlichen ($p=.757$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden (Tab. 28).

BET-Dosis	Aussprachestörung (Stammeln, Stottern oder Poltern) U9								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤16 mg	7 von 32	21,9	.040 ^a	5 von 35	14,3	.618	3 von 26	11,5	.757
=24 mg	10 von 25	40,0		2 von 22	9,1		7 von 38	18,4	
>24mg	0 von 10 ¹	0 ¹		2 von 9	22,2		1 von 6	16,7	

Tabelle 28: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer Aussprachestörung im 60.-64. Lebensmonat (U9). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das kindliche Outcome im 60.-64. Lebensmonat innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test). a) $\chi^2(2)=6.208$, $p=0.040$, $\phi=0.310$ (male-male signifikant Bonferroni post hoc test), 1Subgruppenanalyse male-male >24mg vs. ≤24mg $\chi^2(2)=3.996$, $p=0.046$, $\phi=0.244$, OR 0.105 (95%CI 0.006-1.890), 16,7% aller erwarteten Häufigkeiten waren nicht größer als 5.% = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'Motorische Entwicklungsverzögerung'. Die Häufigkeit des Auftretens einer motorischen Entwicklungsverzögerung hängt bei männlichen Paaren signifikant von der Dosisgruppe ab ($p=.029$), eine Differenzierung bzgl. der Dosis ist hier nicht möglich. Für weibliche ($p=.638$) und gemischtgeschlechtliche ($p=.404$) Paare kann kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden (Tab. 29).

Dosisgruppe	Motorische Entwicklungsverzögerung (motorische Ungeschicklichkeit, z.B. beim Ballspiel, Laufen oder Springen) U9								
	male-male			female-female			mixed		
	n	%	p*	n	%	p*	n	%	p*
≤16 mg	11 von 32	34,4	.029 ^a	1 von 35	2,9	.638	1 von 26	3,8	.404
=24 mg	3 von 24	12,5		0 von 22	0		5 von 38	13,2	
>24mg	0 von 10¹	0¹		0 von 9	0		1 von 6	16,7	

Tabelle 29: Auswirkungen der BET-Dosis und Zwillingspaarstruktur auf die Häufigkeit einer motorischen Entwicklungsverzögerung im 60.-64. Lebensmonat (U9). *Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Effekte der BET-Dosis auf das kindliche Outcome im 60.-64. Lebensmonat innerhalb der Subgruppen der Zwillingspaarstruktur zu untersuchen, falls signifikant, wurden Subgruppenanalysen vorgenommen (Bonferroni post hoc Test). a) $\chi^2(2)=7.100$, $p=0.029$, $\phi=0.328$ (male-male nicht signifikant Bonferroni post hoc test), 1Subgruppenanalyse male-male ist hier nicht möglich. 16,6% der erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als 5. % = Anteil von betroffenen Kindern an der Gesamtzahl der Kinder aus der jeweiligen Dosisgruppe.

'Verhaltensauffälligkeiten'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und Verhaltensauffälligkeiten der jeweiligen männlichen ($p=.237$), weiblichen ($p=.796$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.596$) Zwillingspaare.

'Malt und bastelt nicht oder ungern'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und eines nicht oder ungern Malens und Bastelns der jeweiligen männlichen ($p=.415$), weiblichen ($p=n.a.$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.490$) Zwillingspaare.

'Augenauffälligkeiten'. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosisgruppe und Augenauffälligkeiten der jeweiligen männlichen ($p=.305$), weiblichen ($p=.861$) und gemischtgeschlechtlichen ($p=.141$) Zwillingspaare.

4. Diskussion

Bei Zwillingsschwangerschaften ist die optimale Behandlungsstrategie der ANS nicht abschließend geklärt. Es mangelt diesbezüglich an randomisierten kontrollierten Studien und damit an ausreichenden Informationen zu den kurz- und langfristigen Auswirkungen. [73]

Aktuell entspricht das Therapieregime der ANS bei Zwillingsschwangerschaften derer von Einlingsschwangerschaften.[111] Es werden für BET 2x12 mg intramuskulär im Abstand von 24h empfohlen.[111] Da bei Zwillingsschwangerschaften die Induktion der Lungenreifung bei zwei Feten erfolgen soll, zwei fetoplazentare Einheiten existieren und insbesondere aufgrund des Wissens um eine gesteigerte Pharmakokinetik von BET bei Zwillingsschwangerschaften[118] steht zur Diskussion, ob die bisher empfohlene Dosierung, äquivalent zu der Dosierung bei Einlingsschwangerschaften, für die Förderung der Lungenreifung bei Zwillingen ausreichend ist.[113–117] Zudem kann die GC-Behandlung während der Schwangerschaft die fetale Entwicklung im Sinne einer fetalen Programmierung langfristig beeinflussen, d.h. es kann sich eine dauerhafte Prägung der Funktionsweise von Organsystemen einstellen, welche zu Erkrankungen im höheren Lebensalter prädisponiert.[86,91,92] Daher stellt sich die Frage, ob die bereits intrauterin und zum Zeitpunkt der Geburt beobachtete dosis- und geschlechtsspezifische Beeinträchtigung des fetalen Wachstums[131] nach ANS persistiert und eine nachhaltige frühkindliche Entwicklungsveränderung bei Zwillingen besteht.

In der vorliegenden Studie wurde zum allerersten Mal die derzeit geltende Empfehlung für ANS bei Zwillingen zur Tertiärprävention bei drohender Frühgeburt unter Berücksichtigung möglicher dosis- und geschlechtsspezifischer Auswirkungen auf die Neonatalperiode und die frühe Kindheit untersucht.

4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung und im neonatalen Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter, unabhängig von der BET-Dosis

Geschlechterunterschiede sind hinsichtlich des neonatalen Outcomes und der kindlichen Entwicklung insbesondere bei Frühgeborenen bekannt. So weisen männliche im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen eine wesentlich höhere neonatale Morbidität auf.[148–151] Zudem ist bekannt, dass das männliche Geschlecht einen eigenständigen Risikofaktor für einen schlechteren Entwicklungsverlauf, insbesondere den neurologischen Entwicklungsverlauf, von Frühgeborenen darstellt.[149,152–154] Zum Beispiel fielen bereits schlechtere schulische Leistungen von männlichen Frühgeborenen in den Bereichen Sprechen, Lesen, Schreiben und Mathematik auf.[155] Die Ursachen sind hier noch nicht vollständig eruiert, wobei jedoch den Geschlechtshormonen eine wichtige Rolle zugesprochen wird. Androgene haben so zum Beispiel einen negativen Effekt auf die fetale Lungenreifung, indem sie die Zellreifung der Pneumozyten Typ II hemmen und somit die Surfactantproduktion verzögern. Östrogene weisen einen positiven Effekt auf die fetale

Lungenreifung auf, indem sie die Zahl der Pneumozyten Typ I und II erhöhen sowie die Produktion von Surfactantkomponenten wie Phospholipiden stimulieren.[156] Darüber hinaus werden neuroprotektive Effekte von Östrogenen diskutiert.[157–159]

In dieser Arbeit, in der alle Zwillingspaare bei drohender Frühgeburt ANS erhalten haben, können wir signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anthropometrie in der Neonatalzeit beobachten, welche sich im zeitlichen Verlauf wieder nivellieren. Von der Geburt (U1) bis zum Kleinkindalter (U7) zeigten sich im Vergleich zu männlichen Zwillingspaaren, bei weiblichen Paaren signifikant niedrige Gewichts- und Körpergrößenperzentilen und bei gemischtgeschlechtlichen Paaren signifikant niedrigere Körpergrößenperzentilen. Im Vorschulalter (U9) lassen sich dann allerdings keine signifikanten Geschlechterunterschiede mehr nachweisen (Tab. 11-13). Der im Kleinkindalter (U7) signifikant niedrigere Kopfumfang von weiblichen im Vergleich zu männlichen Paaren, sowie Mädchen im Vergleich zu Jungen bei den gemischtgeschlechtlichen Paaren, zeigte sich dann im Vorschulalter angeglichen (Tab. 12 und 13, Abb. 9A-C). Dies entspricht Untersuchungen von Casey et al., der bei frühgeborenen Mädchen, jedoch nicht bei frühgeborenen Jungen, einige Hinweise für ein „Aufholwachstum“ des Körpergewichts, der Körpergröße und des Kopfumfanges im Zeitraum von der Geburt bis zu einem Alter von 12 Monaten beobachten konnte.[160] Ähnliches konnten auch Hack et al. in einem Vergleich von Gewicht und Größe von VLBW- und NBW-Kontrollen im Alter von 8 und 20 Jahren beschreiben. Ein „Aufholwachstum“ konnte nur für Mädchen bzw. Frauen nachgewiesen werden, die Jungen bzw. Männer blieben im Alter von 20 Jahren, im Vergleich zu den Kontrollen, weiterhin signifikant kleiner. Das durchschnittliche Gewicht der VLBW-Männer im Alter von 20 Jahren betrug 69 kg gegenüber 80 kg bei den Kontrollen, die durchschnittliche Körpergröße betrug 174 cm gegenüber 177 cm. Bei den VLBW-Frauen betrug das Durchschnittsgewicht 65 kg gegenüber 68 kg bei den Kontrollen, die durchschnittliche Körpergröße 162 cm gegenüber 163 cm.[161]

Die Untersuchung des neonatalen Outcomes in dieser Arbeit ergab hinsichtlich der Häufigkeit eines RDS, einer respiratorischen Insuffizienz, einer Wet Lung, einer konnatalen Infektion, einer Sepsis, einer CPAP-Behandlung >2 und >24 Stunden, einer maschinellen Beatmung, einer Coffein-, Surfactant- und Antibiotikatherapie keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Jedoch scheint sich das weibliche Geschlecht protektiv hinsichtlich der Erkrankung an einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom auszuwirken. Weibliche Paare waren signifikant seltener als männliche und gemischtgeschlechtliche Paare betroffen (Tab. 14).

Im Kleinkindalter (U7) sind weibliche Paare signifikant seltener von einer sprachlichen Entwicklungsverzögerung betroffen, als männliche und gemischtgeschlechtliche Paare (Tab. 15). Im Vorschulalter (U9) sind weibliche Paare signifikant seltener als männliche Paare von einer Gesundheitsstörung und signifikant seltener als männliche und gemischtgeschlechtliche Paare von einer motorischen Entwicklungsverzögerung betroffen (Tab. 16).

Zusammenfassend bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anthropometrie der Zwillinge, welche sich im zeitlichen Verlauf jedoch wieder nivellieren. Das weibliche Geschlecht scheint einen günstigen Effekt hinsichtlich eines selteneren Auftretens eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms zu haben. Darüber hinaus wirkt sich das weibliche Geschlecht bei Zwillingen positiv auf die Sprachentwicklung im Kleinkindalter (U7) und die motorische Entwicklung sowie die gesundheitliche Verfassung im Kleinkind- und Vorschulalter (U7 und U9) aus. Hier fanden sich signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen wie auch gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaaren. Klinisch relevant erscheint die in dieser Arbeit beobachtete geschlechtsspezifische Entwicklung hinsichtlich eines potentiellen Bedarfes an geschlechtsadaptiertem Förderprogrammen. Gerade bei männlichen Zwillingen scheint eine engmaschige frühkindliche Förderung von sprachlichen und motorischen Fähigkeiten empfehlenswert.

In einem systematischen Review aus 17 Studien kamen Blauw-Hospers et al. zu dem Ergebnis, dass Frühgeborene hinsichtlich ihrer motorischen Entwicklung am meisten von neonatalen Interventionen profitieren, die auf die Nachahmung der intrauterinen Umgebung abzielen, wie z.B. das Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP).[162] Zudem wird eine hohe elterliche Zuwendung mit einem positiven Einfluss auf die sprachliche,[163] soziale,[164] emotionale[165] und kognitive[163] Entwicklung assoziiert. Zum Beispiel führten Landry et al. in einer Longitudinalstudie Hausbesuche bei Kindern im Alter von 6 und 12 Monaten sowie 2, 3 und 4 Jahren durch, wobei eine kontinuierlich hohe elterliche Zuwendung vor allem bei Frühgeborenen in einem schnelleren Erlernen von kognitiven Fähigkeiten resultierte.[163]

4.2 BET-Dosis

Bei **Einlingsschwangerschaften** konnte eine Erhöhung über die aktuell empfohlenen BET-Dosis von 2x12mg hinaus im Rahmen der ANS-Therapie zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt das neonatale Outcome nicht verbessern.[91,166,167] Im Gegenteil, eine höhere BET-Gesamtdosis (>24mg) war mit einer signifikanten Verschlechterung der Apgar-Werte von männlichen Feten assoziiert.[91] Bei Einlingsschwangerschaften konnten Spätfolgen nach ANS Therapie im Sinne einer fetalen Programmierung mit Entwicklungsveränderungen und Erkrankungen im höheren Lebensalter aufgezeigt werden (siehe Kapitel 1.3.2)[86,92,103–109] Eine besondere Rolle scheint hierbei die Plazenta einzunehmen, welche nach Exposition des Feten mit hohen intrauterinen GC-Spiegeln im Rahmen der ANS morphologische, strukturelle und funktionelle Veränderungen aufzeigt.[86,168–170] Zum Beispiel wurde eine veränderte Expression der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren IGF I und IGF II,[169,170] der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3,[168] oder des Enzyms 11βHSD2,[86] welches den Fetus durch eine Umwandlung der aktiven zur inaktiven Form des Kortisols vor einem Kortisolüberschuss schützt,[86] beobachtet. Es kann so zu einer

Modifikation der fetalen HPA-Achsenentwicklung kommen, die postnatal persistiert und durch die langfristige endokrinologische Beeinträchtigung für Erkrankungen im Erwachsenenalter prädispositioniert.[105,107,171–177] Im Rahmen einer veränderten fetalen HPA-Achse zeigt sich häufig eine fetale Wachstumsrestriktion.[178–180] Diese ist wiederum selbst mit einem erhöhten fetalen[181] und adulten Kortisol-Spiegel assoziiert.[182,183] Insbesondere scheint eine Dosisabhängigkeit der durch die ANS verursachten Spätfolgen zu bestehen. Diverse Arbeitsgruppen beobachteten eine Reduktion des Geburtsgewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs durch eine Dosissteigerung der antenatal applizierten GC.[88–91] Die Anthropometrie zum Zeitpunkt der Geburt ist wesentlich mit der späteren Kindesentwicklung verknüpft. Das intrauterine Kopfwachstum beeinflusst die spätere Entwicklung des Intelligenzquotienten (IQ),[184] ein niedriges Geburtsgewicht ist mit dem häufigeren Auftreten einer geistigen und körperliche Behinderung[185] sowie einer arteriellen Hypertonie[171,186–188] im höheren Lebensalter assoziiert. Kinder, die antenatal mit höheren GC-Dosierungen exponiert waren, zeigten in einem Alter von 3 und 6 Lebensjahren ein hyperaktives Verhalten.[106] Zudem unterschieden sich Kinder im Alter von 2 und 3 Lebensjahren, die einer höheren antenatalen GC-Dosis im Rahmen einer repetitiven Behandlung ausgesetzt waren, zwar nicht signifikant in physischen oder neurokognitiven Messungen, zeigten allerdings eine höhere Rate an Zerebralparesen.[189]

Langzeituntersuchungen bei **Zwillingschwangerschaften** fehlen jedoch und es wird weiterhin diskutiert, ob die empfohlene Dosierung der ANS ausreichend zur Lungenreifeinduktion ist und ob eine Dosissteigerung nicht doch zu einer Verbesserung des neonatalen Outcomes führen könnte.[113–117] Immerhin muss die Lungenreifung bei zwei Kindern erfolgen, es existieren zwei fetoplazentare Einheiten und insbesondere aufgrund des Wissens um eine gesteigerte Pharmakokinetik von BET bei Zwillingschwangerschaften, werden diese Fragen immer wieder aufgeworfen.[113–118,120] Gyamfi et al. untersuchten nach einer ANS Gabe die Konzentrationen von BET im maternalen Serum sowie im Nabelschnurblut bei Einlings- und Zwillingschwangerschaften, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen. Das heißt, die Absolutkonzentrationen an BET im Serum unterscheiden sich bei Einlingen und Mehrlingen nicht.[119] Klinisch beobachteten mehrere Arbeitsgruppen eine signifikante Abnahme des Auftretens eines RDS bei Zwillingen, deren Mütter eine ANS mit der aktuell empfohlenen BET-Dosis von 24 mg erhalten hatten.[122–124] In einer 2017 veröffentlichten Cochrane Meta-Analyse konnte hingegen gezeigt werden, dass das aktuell empfohlene Therapieregime der antenatalen ANS mit einer Gesamtdosis von 24 mg das Auftreten eines RDS (vier Studien, n=320), das Auftreten einer IVH (eine Studie, n=137) sowie die Rate der neonatalen Mortalität (zwei Studien, n=236) bei Mehrlingen nicht signifikant reduzieren kann.[73] Allerdings muss man hier die insgesamt geringe Anzahl geeigneter und in diese Analyse eingeflossener Studien berücksichtigen. Eine Dosissteigerung von BET >24mg bei Zwillingschwangerschaften führte allerdings entgegen der ursprünglichen Annahme, nicht zu einer Verbesserung des neonatalen Outcomes.[131] Im Gegenteil, eine

maternale BET-Behandlung >24 mg konnte die Rate an Atmungsproblemen nicht senken, die Raten an Hyperbilirubinämie sowie neonataler Infektionen waren sogar ähnlich hoch wie bei den Kontrollen ohne BET-Behandlung.[131]

Bei Zwillingschwangerschaften ist zudem die Studienlage hinsichtlich der Spätfolgen der ANS limitiert. Braun et al. beobachteten bei Zwillingschwangerschaften eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs durch die ANS zum Zeitpunkt der Geburt.[131] Hierbei ging eine höhere BET-Dosierung mit einer stärkeren Gewichtsreduktion bei weiblichen Kindern einher.[131] In einer anderen Untersuchung konnte im Alter von 18-22 Monaten kein signifikanter Zusammenhang der ANS mit einer neurologischen Entwicklungsstörung oder dem Tod eines Kindes festgestellt werden, wobei hier nicht nach verschiedene Dosierungen stratifiziert wurde.[190] Somit wirft die ANS Therapie bei Mehrlingsschwangerschaften weiterhin viele Fragen auf. *Im Hinblick auf das potentielle „Nebenwirkungspotenzial“ einer erhöhten BET-Dosis im Rahmen der ANS bei Einlingsschwangerschaften postulierten wir daher auch in dieser Arbeit bei Zwillingschwangerschaften, dass eine Dosissteigerung von BET nicht zu einem verbesserten neonatalen Outcome führt. Auch nahmen wir an, dass mit einer höheren BET-Dosis eine Entwicklungsbeeinträchtigung von Zwillingen wahrscheinlicher wird.*

Zwischen den drei untersuchten Dosisgruppen (≤ 16 mg, =24mg, >24mg) konnten unmittelbar postnatal (U1), im Kleinkindalter (U7) und im Vorschulalter (U9) keine dosispezifischen Unterschiede in der Anthropometrie nachgewiesen werden (Tab. 17, 18 und 19). Im Hinblick auf den Verlauf der Körpergrößenperzentile über die Zeit sinkt diese signifikant in allen drei Dosisgruppen gleichsam unmittelbar postnatal (U1) bis zum Kleinkindalter (U7) ab, um dann vom Kleinkindalter (U7) bis zum Vorschulalter (U9) wieder signifikant anzusteigen (Abb. 10 A-C). Somit scheint die antenatale GC-Exposition unabhängig von der applizierten Dosis einen über die Geburt hinaus negativen Effekt auf die Körpergrößenentwicklung zu haben, der sich erst im Vorschulalter, deutlich für die Dosisgruppen ≤ 16 mg und =24mg, wieder nivelliert. Diese Nivellierung ist in der Dosisgruppe >24 mg nicht nachzuvollziehen, vom Zeitpunkt der Geburt (U1) bis zum Vorschulalter (U9) ist ein deutlicher Abfall der Körpergewichtsperzentile zu verzeichnen (MW 74,5 vs. 37,6).

Eine BET-Dosissteigerung im Rahmen der ANS konnte das neonatale Outcome hinsichtlich der Rate an einem RDS, einer Wet Lung, einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom oder einer respiratorischen Insuffizienz sowie der Notwendigkeit einer Surfactant- oder Coffeinbehandlung, einer mechanischen Beatmungstherapie oder einer CPAP-Behandlung über 2 wie auch über 24 Stunden, bei Zwillingschwangerschaften nicht verbessern (Tab. 20). Im Gegenteil, eine niedrigere BET Gesamtdosis (≤ 16 mg) scheint in keinem schlechteren Outcome zu münden und könnte die von Einlingsschwangerschaften bekannten Nebenwirkungen der ANS wie eine transiente Abnahme der fetalen Herzfrequenzvariabilität, der fetalen Atemexkursionen und der fetalen Bewegungen[87] sowie eine Reduktion des Geburtsgewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs bei Neugeborenen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis senken.[88–90] Auch die beobachteten Spätfolgen

bei Einlingsschwangerschaften nach repetitiven ANS Gaben im Sinne der fetalen Programmierung könnten so verringert werden[86,92]

Hinsichtlich neonataler Infektionen konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mit steigender BET-Dosierung das Auftreten einer konnatalen Infektion sowie einer Sepsis bei Zwillingschwangerschaften signifikant zunahm (Tab. 20). Es ist hinreichend bekannt, dass systemische GC das Immunsystem beeinflussen können, wodurch sie das Risiko für virale und bakterielle Infektionen sowie für Mykosen erhöhen.[191,192] Eine Dosisabhängigkeit der immunmodulierenden Effekte ist bekannt, bei Schwangerschaften allerdings noch nicht hinreichend untersucht. So inhibiert eine hochdosierte GC-Akuttherapie vor allem phagozytäre Zellfunktionen. Hingegen kann sich eine niedrigdosierte GC-Langzeittherapie über eine eingeschränkte Funktion der T- und B-Lymphozyten Auswirkungen auf das adaptive Immunsystem haben.[191,192] Somit könnte eine höhere BET-Dosis im Rahmen der ANS eine verstärkte Immunmodulation bewirken, welche wiederum das Risiko einer konnatalen Infektion sowie einer Sepsis der Zwillinge erhöht, allerdings bleibt dies spekulativ. Hinsichtlich des dosisabhängigen Infektionsrisikos durch die antenatale BET-Behandlung bei Zwillingen liegt bislang keine Literatur vor.

Darüber hinaus konnten wir keine Entwicklungsbeeinflussung der Zwillinge im Kleinkind- (U7) und Vorschulalter (U9) durch eine höhere BET-Dosierung beobachten. Die Häufigkeiten des Auftretens einer Gesundheitsstörung, einer Sprachentwicklungsverzögerung, einer Aussprachestörung, einer motorischen Entwicklungsverzögerung, der Motivation für Malen und Basteln, von Verhaltensauffälligkeiten und von Augenauffälligkeiten zeigten keine Dosisabhängigkeit (Tab. 21, 22).

Zusammenfassend scheint die antenatale GC-Exposition unabhängig von der applizierten Dosis einen über die Geburt hinaus negativen Effekt auf die Körpergrößenentwicklung zu haben, der sich erst im Vorschulalter nivelliert, jedoch nicht vollständig für höhere Dosierungen (>24 mg). Auch lässt sich die Annahme der vorliegenden Studie bestätigen, dass eine Dosissteigerung von BET das neonatale Outcome von Zwillingen nicht verbessert. Im Gegenteil, eine höhere BET-Dosis wirkt sich negativ auf die neonatale Morbidität hinsichtlich des signifikant häufigeren Auftretens einer konnatalen Infektion bzw. einer Sepsis aus. Ohne Berücksichtigung des Geschlechts zeigten sich keine dosisabhängige Verbesserung der Kindesentwicklung von Zwillingen im Kleinkind- (U7) und Vorschulalter (U9).

4.3 Geschlechtsspezifische und dosis-abhängige Unterschiede in der Entwicklung und neonatalem Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter

Bei **Einlingen** werden Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Auswirkungen der ANS diskutiert. Zum Beispiel wurde bei weiblichen, jedoch nicht bei männlichen Neugeborenen eine signifikante Verbesserung des

neonatalen Überlebens nach einer ANS beobachtet.[150] Zudem zeigten sich Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Reaktion von Feten auf nicht physiologische intrauterine Bedingungen bei Erkrankung der Schwangeren an mildem Asthma bronchiale.[193] Weibliche Feten passten sich durch eine modifizierte plazentare Gen- und Proteinexpression dem intrauterinen Milieu an und kompensierten die maternale Erkrankung, was in einer Wachstumsrestriktion resultierte. Bei männlichen Feten veränderte sich der plazentare Stoffwechsel zugunsten eines kontinuierlichen fetalen Größenwachstums kaum, was jedoch wiederum zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt.[193] Auch wiesen Stark et al. geschlechtsspezifische Veränderungen der plazentaren 11 β HSD2-Aktivität durch eine antenatale GC-Applikation nach, wobei weibliche Frühgeborene eine höhere Aktivität und somit möglicherweise einen erhöhten Schutz vor einem Kortisolüberschuss aufwiesen.[194] Darüber hinaus konnten Braun et al. eine geschlechtsspezifische Dosisabhängigkeit der Auswirkungen der antenatalen GC-Behandlung beobachten. Eine höhere BET-Dosis bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Feten war mit einer signifikanten Verschlechterung der Apgar-Werte assoziiert.[91]

Die Studienlage über die geschlechtsspezifischen dosisabhängigen Effekte der ANS bei **Zwillingen** ist sehr limitiert. Braun et al. beobachteten Geschlechterunterschiede hinsichtlich der dosisabhängigen Geburtsgewichtsreduktion durch die ANS. Weibliche Feten reagierten sensibler auf eine BET-Dosissteigerung, im Sinne einer stärkeren Verminderung des Geburtsgewichts.[131] Hinsichtlich der Geschlechterunterschiede im langfristigen dosisabhängigen Verlauf der Anthropometrie liegt keine vergleichbare Literatur vor.

Entsprechend den Daten der Einlings- und Zwillingsstudien postulierten wir in dieser Arbeit bei Zwillingen geschlechtsspezifische dosisabhängige Effekte der ANS. Zudem nahmen wir an, dass diese dosisabhängigen Effekte bei weiblichen Kindern zum Zeitpunkt der Geburt, im Sinne einer Anpassung, stärker ausgeprägt sind. Ferner vermuteten wir, dass die männlichen Kinder langfristig eine größere Beeinträchtigung nach einer höheren BET- Dosierung im Sinne einer intrauterinen fetalen Programmierung zeigen.

In dieser Arbeit können wir bei Zwillingen tatsächlich Geschlechterunterschiede hinsichtlich des BET-dosispezifischen Verlaufs der **Anthropometrie** über die Zeit vom Zeitpunkt der Geburt (U1), dem Kleinkind- (U7) und dem Vorschulalter (U9) aufzeigen, was den früheren pränatalen Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe bei Einlings-[91] und Zwillingschwangerschaften[131] entspricht. Bei weiblichen und männlichen Paaren, die ≤ 16 mg BET erhielten, sanken die Gewichtsperzentilen vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Vorschulalter (U1 vs. U9) signifikant ab. Die Körperlängenperzentile verringerte sich bei weiblichen Paaren bei einer Dosis von ≤ 16 mg ebenfalls vom Kleinkind- zum Vorschulalter (U7 vs. U9). Bei gemischtgeschlechtlichen Paaren führte die ANS unabhängig von der BET-Dosis zu einer signifikanten Abnahme der Körperlängenperzentilen vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Kleinkindalter (U1 vs. U7) sowie vom Kleinkind- zum Vorschulalter (U7 vs. U9), wobei sich bei einer Dosis von ≤ 16 mg zusätzlich ein

signifikanter Abfall vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Vorschulalter (U1 vs. U9) zeigte. Dies erscheint paradox, da bei Einlingen eigentlich eine Dosissteigerung der antenatal applizierten GC mit einer Reduktion des Geburtsgewichtes, der Körperlänge und des Kopfumfangs beobachtet wurde.[88–91] Eine Erklärung hierfür konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Eine Dosis von >24mg BET erhöhte tatsächlich die Gewichtsperzentilen bei weiblichen Paaren zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und dem Kleinkindalter (U1 vs. U7) wie auch Vorschulalter (U1 vs. U9). Zudem wirkte sich eine Dosis von =24 mg bei weiblichen Paaren positiv hinsichtlich einer steigenden Kopfumfangsperzentile vom Kleinkind- zum Vorschulalter (U7 vs. U9) aus. Im Hinblick auf diese postnatale Entwicklung der Anthropometrie lässt sich somit am ehesten eine BET Dosis von 24 mg BET im Rahmen der ANS bei Zwillingschwangerschaften empfehlen.

Geschlechtsspezifische dosisabhängige Effekte der ANS konnten auch für das **neonatale Outcome** gezeigt werden. Männliche Paare erkrankten signifikant seltener an einem Apnoe-Bradykardie-Syndrom, wenn sie antenatal mit einer höheren BET-Dosis von >24 mg exponiert waren (Tab. 24). Bei männlichen und gemischtgeschlechtlichen Paaren waren konnatale Infektionen signifikant und eine Sepsis tendenziell häufiger mit einer höheren BET-Dosis von >24 mg assoziiert, wobei von den erkrankten Kindern der gemischtgeschlechtlichen Paare ähnlich viele männliche und weibliche Kinder betroffen waren (Tab. 25, 26, 30). Bei gemischtgeschlechtlichen Paaren zeigte sich zudem die Tendenz einer häufigeren Antibiotikatherapiebedürftigkeit bei höheren BET-Dosierungen von >24 mg, wobei kein Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Kindern bestand (Tab. 27, 30). Im **Vorschulalter (U9)** profitieren männliche Paare von höheren BET-Dosierungen, indem sie signifikant seltener an Aussprachestörungen leiden (Tab. 28, 30). Zudem scheinen signifikante dosisspezifische Effekte auf die altersgemäße motorische Entwicklung von männlichen Paaren zu bestehen, wobei bei einer Dosis von >24 mg keiner der Jungen betroffen war (Tab. 29, 30).

Schlussfolgernd lassen sich die Annahmen dieser Studie somit bestätigen, dass Geschlechterunterschiede hinsichtlich der dosisabhängigen Effekte der antenatalen BET-Exposition bestehen. Bei männlichen Paaren waren die erfassten anthropometrischen Parameter weitestgehend unabhängig von der BET-Dosis, lediglich geringere BET Dosierungen (≤ 16 mg) sind mit einem signifikanten Abfall der Körpergewichtsperzentile vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Vorschulalter (U9) assoziiert. Eine höhere BET Dosierung scheint somit bei männlichen Zwillingspaaren geeigneter. Hingegen reagieren weibliche und gemischtgeschlechtliche Paare hinsichtlich der Anthropometrie sensibler auf unterschiedliche BET-Dosierungen im Rahmen der ANS und im Hinblick auf die postnatale Entwicklung der Anthropometrie empfehlen wir die Dosis von 24 mg BET im Rahmen der ANS bei Zwillingschwangerschaften. Eine höhere BET-Dosis (>24mg) bei männlichen und gemischtgeschlechtlichen Paaren wirkte sich negativ auf die neonatale Morbidität hinsichtlich einer signifikant

häufigeren Entwicklung einer konnatalen Infektion und Sepsis (Trend) aus. Bei männlichen Paaren zeigt sich jedoch auch ein positiver Effekt hinsichtlich der signifikant selteneren Entwicklung eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms mit höherer BET-Dosierung. Eine höhere BET-Dosis wirkt sich bei männlichen Paaren ebenfalls positiv auf die sprachliche Entwicklung im Vorschulalter aus.

Eine abschließende Beurteilung hinsichtlich BET-Dosierung und Geschlechtseffekt ließe sich nur durch einen RCT erreichen, jedoch erscheint eine Dosis von mindestens =24mg BET für weibliche und maximal =24mg für gemischtgeschlechtliche Zwillingspaare am geeignetsten.

Bei männlichen Paaren stellt die Entscheidung über eine Dosissteigerung aufgrund eines positiven Effektes hinsichtlich der selteneren Entwicklung eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms und der altersgemäßen sprachlichen und motorischen Entwicklung im Vorschulalter eine Herausforderung dar. Inwieweit man den nachteiligen Effekten vielleicht auch durch ein gezieltes postpartales Förderprogramm (Kapitel 4.1) entgegenwirken[162–165] und somit eine Dosis von maximal 24mg empfohlen werden könnte, bleibt zu eruieren.

Dosisgruppe	male-male	female-female	mixed
≤16 mg	↓ Körpergewicht U1 vs. U9	↓ Körpergewicht U1 vs. U9 ↓ Körpergröße U7 vs. U9	↓ Körpergröße U1 vs. U7 ↓ Körpergröße U7 vs. U9 ↓ Körpergröße U1 vs. U9
=24 mg		↑ Kopfumfang U7 vs. U9	↓ Körpergröße U1 vs. U7 ↓ Körpergröße U7 vs. U9
>24mg	↓ Apnoe-Bradykardie-Syndrom ↓ Aussprachestörungen ↓ motorische Entwicklungsverzögerung ↑ konnatale Infektion ↑ Sepsis (Trend)	↑ Körpergewicht U1 vs. U7 ↑ Körpergewicht U1 vs. U9	↓ Körpergröße U1 vs. U7 ↓ Körpergröße U7 vs. U9 ↑ konnatale Infektion ↑ Sepsis (Trend) ↑ Antibiotikatherapie (Trend)
Empfehlung	nicht möglich	mind. =24mg	max. =24mg

Tabelle 30: Geschlechtsspezifische und dosis-abhängige Unterschiede in der Entwicklung und neonatalem Outcome von Zwillingen im Kleinkind- und Vorschulalter.

4.5 Studienlimitationen

Einige Limitationen der Studie entsprechen denen einer Folgeuntersuchung. So kann ein möglicher Kontaktabbruch zu den Studienteilnehmern („loss to follow-up“), bei einem Umzug der Eltern nach der Geburt der Zwillinge, zu einem Informationsverlust führen. Um dieser Problematik entgegen zu wirken, wurden die Eltern mit denen im System notierten Telefonnummern angerufen und deren aktuelle Adressen erfragt. Bei nicht dokumentierter Telefonnummer im System wurden zusätzlich die Patientenakten der ehemaligen Schwangeren überprüft. Nur die nicht telefonisch erreichten Eltern erhielten einen Brief, ohne der Gewissheit

einer aktuellen Adresse. Auch sind im Rahmen einer Folgeuntersuchung aus der Studie ausscheidende Patienten („drop-outs“) nicht zu vermeiden.[195] Beispielweise lehnten manche Eltern die Weitergabe von Informationen ihrer Kinder ab, empfanden den Aufwand der Studienbeteiligung zu hoch oder vergaßen den Versandt einzelner Unterlagen. Um dem entgegenzuwirken wurden in einem ausführlichen Telefongespräch die Wichtigkeit der Studie erläutert und Fragen beantwortet, eine Aufwandsentschädigung bei vollständiger Rücksendung angeboten sowie bei fehlenden Unterlagen die Eltern erneut angerufen. Somit konnte eine gute Rücklaufquote von 27,5% und eine im Verhältnis hohe Fallzahl (n = 214) erzielt werden.[147,195]

Darüber hinaus handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie. Die Kopien der Kinderuntersuchungshefte und die neonatologischen Patientenakten wurden im Nachhinein eingesehen. Somit wurden die analysierten kindlichen Daten nicht selbst erhoben und zuverlässige Dokumentationen der Pädiater angenommen. Eine bessere Aussagekraft hätte durch die eigene Untersuchung der Kinder mit einem einheitlichen Untersuchungsbogen erfolgen können. Dennoch stellen retrospektive epidemiologische Studien bei nicht durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien eine Alternative zur Beurteilung von Therapiemethoden dar. Vor allem in Anbetracht ethischer Gesichtspunkte sind epidemiologische Studien zu den Auswirkungen von Medikamenten bei Schwangeren und vor allem bei Risikoschwangerschaften durch eine Mehrlingsgravidität besser durchführbar. Wenn es an prospektiven Studien mangelt, können epidemiologische Studien durchaus Zusammenhänge zwischen Exposition und phänotypischen Veränderungen aufdecken.[196] Bei Zwillingen wurden bislang nur wenige Studien zu den Effekten der ANS realisiert, die zudem nur geringe Fallzahlen ausweisen. Daher besteht ein Bedarf an epidemiologischen Studien wie dieser, um das aktuelle Therapieregime besser einschätzen und möglicherweise optimieren zu können.

Zudem ist die Stichprobenverzerrung eine weitere Limitation dieser Studie. Die in dieser Studie beobachteten Zwillinge wurden an den drei Standorten der Charité- Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte, Campus Virchow Klinikum) geboren. Bei allen Standorten handelt es sich um Level-1-Perinatalzentren. Sie bieten damit hinsichtlich ihrer Spezialisierung, ihrer Ausstattung und ihres Personals eine Maximalversorgung von Risiko- und Mehrlingsschwangerschaften wie von Früh- und Neugeborenen.[133] Die in der vorliegenden Studie untersuchten Zwillinge sind durch diese Spezialisierung im Grunde keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation. Demzufolge können die Daten nicht vollumfänglich auf jede andere geburtshilfliche und neonatologische Abteilung übertragen werden.

Darüber hinaus erfolgte aufgrund kleiner Fallzahlen keine Adjustierung für die Kovariaten, was bei Folgestudien zum selben Thema mit einer höheren Stichprobengröße zu empfehlen ist.

Weiterhin wurden für die Beurteilung der Geschlechterunterschiede hinsichtlich der dosisabhängigen Auswirkungen der antenatalen BET-Behandlung männliche, weibliche und gemischtgeschlechtliche Zwillingspaare verglichen. Bei der Aufteilung der gemischtgeschlechtlichen Zwillingspaare in männliche und weibliche Kinder wurden die Fallzahlen teilweise zu klein, um valide und repräsentative Ergebnisse zu liefern.

Es konnte jedoch eine Tendenz beschrieben werden. Eine Wiederholung des Vergleichs mit einer höheren Stichprobengröße ist zu empfehlen.

5. Schlussfolgerung

Im Hinblick auf die potenziellen Nebenwirkungen der ANS bei Einlingen sowie den fehlenden Studien zur Wirksamkeit, der optimalen Dosis und den potentiellen Nebenwirkungen der ANS bei Zwillingen, konnten in dieser Arbeit neue Erkenntnisse gewonnen werden. Diese Studie ist die Erste, welche die dosis- und geschlechtsspezifischen Effekte der ANS mit BET zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt, nicht nur auf das unmittelbare neonatale Outcome, sondern auch längerfristig auf die frühkindliche Entwicklung bei Zwillingen bis zum Vorschulalter mit 5,3 Jahren untersucht.

Die antenatale GC-Exposition scheint unabhängig von der applizierten Dosis einen über die Geburt hinaus anhaltenden negativen Effekt auf die Körpergrößenentwicklung zu haben, der sich erst im Vorschulalter nivelliert, jedoch nicht vollständig für höhere Dosierungen (>24 mg). Eine Dosissteigerung von BET konnte das neonatale Outcome von Zwillingen nicht verbessern. Im Gegenteil, eine höhere BET-Dosis (>24 mg) wirkte sich negativ auf die neonatale Morbidität hinsichtlich des signifikant häufigeren Auftretens einer konnatalen Infektion bzw. einer Sepsis aus.

Es ließen sich Geschlechterunterschiede hinsichtlich der dosisabhängigen Effekte der antenatalen BET-Exposition beobachten. Bei männlichen Paaren verlief die Anthropometrie weitestgehend unabhängig von der BET-Dosis. Weibliche und gemischtgeschlechtliche Paare reagierten hinsichtlich der Anthropometrie sensibler auf unterschiedliche BET-Dosierungen im Rahmen der ANS. Der beobachtete Geschlechterunterschied ist nicht ausschließlich durch den Einfluss der Genetik erklärbar. Vielmehr muss der Einfluss von Geschlechtshormonen für die GC-Sensibilität im Sinne einer hormonalen Prägung erwogen werden.

Zusammenfassend empfehlen wir für die ANS bei Zwillingsschwangerschaften im Hinblick auf die postnatale Entwicklung der Anthropometrie, des neonatalen Outcomes und der kindlichen Entwicklung bis zum Vorschulalter eine Dosis von mindestens 24mg BET für weibliche Zwillingspaare und maximal 24mg BET für gemischtgeschlechtliche Zwillingspaare. Allein bei männlichen Zwillingspaaren stellt die Entscheidung über eine Dosissteigerung aufgrund eines positiven Effektes hinsichtlich der selteneren Entwicklung eines Apnoe-Bradykardie-Syndroms und der altersgemäßen sprachlichen und motorischen Entwicklung im Vorschulalter eine Herausforderung dar. Inwieweit man den nachteiligen Effekten vielleicht auch durch ein gezieltes postpartales Förderprogramm entgegenwirken und somit eine Dosis von maximal 24mg empfohlen werden könnte, bleibt zu eruieren und bedarf weiterer, prospektiv-randomisierter kontrollierter Studien.

Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1):S2.
2. Kinney M V, Lawn JE, Howson CP, Belizan J. 15 million preterm births annually: What has changed this year? Vol. 9, *Reproductive Health*. BioMed Central; 2012. p. 28.
3. Qualitätsreport 2019 IQTIG [Internet]. 2019 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://iqtig.org/qs-berichte/qualitaetsreport/>
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B. Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Oct;120(11):1356–65.
5. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Watananirun K, Lumbiganon P, Petzold M, Moller AB, Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Seuc AH, Hogan D, Tunçalp O, Allanson E, Betrán AP, Bonet M, Oladapo OT, Gülmezoglu AM. Global, regional and national levels and trends of preterm birth rates for 1990 to 2014: Protocol for development of World Health Organization estimates. *Reprod Health*. 2016 Jun;13(1):76.
6. WHO | Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. [cited 2020 May 23]; Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/
7. Doyle LW, Casalaz D. Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: A regional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(3).
8. Tchamo ME, Prista A, Leandro CG. Low birth weight, very low birth weight and extremely low birth weight in African children aged between 0 and 5 years old: A systematic review. Vol. 7, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016. p. 408–15.
9. Burdet J, Rubio A, Salazar A, Ribeiro M, Ibarra C, Franchi A. Inflammation, Infection and Preterm Birth. *Curr Pharm Des*. 2014;20(29):4741–8.
10. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. Epstein FH, editor. Vol. 342, *New England Journal of Medicine*. 2000. p. 1500–7.
11. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. The role of infection in preterm birth. Vol. 41, *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 2012. p. 14–25.
12. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. Vol. 38, *Seminars in Perinatology*. 2014. p. 133–8.
13. Blackwell SC. Timing of Delivery for Women with Stable Placenta Previa. Vol. 35, *Seminars in Perinatology*. 2011. p. 249–51.
14. Ananth C V., Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. Vol. 19, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2006. p. 773–82.

15. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. Vol. 38, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011. p. 371–82.
16. Kendal-Wright CE. Stretching, Mechanotransduction, and Proinflammatory Cytokines in the Fetal Membranes. *Reprod Sci*. 2007;14(8_suppl):35–41.
17. Sheehan P. Twin births. Vol. 2, *British Medical Journal*. 1896. p. 1166.
18. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, Fluhr H, Garnier Y, Grylka-Baeschlin S, Helmer H, Herting E, Hoopmann M, Hösl I, Hoyme U, Jendraiseck A, Krentel H, Kuon R, Lütje W, Mader S, Maul H, Mendling W, Mitschdörfer B, Nicin T, Nothacker M, Olbertz D, Rath W, Roll C, Schlembach D, Schleußner E, Schütz F, Seifert-Klauss V, Steppat S, Surbek D. Prevention and Therapy of Preterm Birth: Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Bi. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2019;79(8):800–12. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-025.html>
19. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 May;178(5):1035–40.
20. Elliott JP, Morrison JC. The Evidence Regarding Maintenance Tocolysis. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:1–11.
21. Domingues MR, Matijasevich A, Barros AJD. Physical activity and preterm birth :A literature review. Vol. 39, *Sports Medicine*. 2009. p. 961–75.
22. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 2000;5(3):231–41.
23. Foltran F, Gregori D, Franchin L, Verduci E, Giovannini M. Effect of alcohol consumption in prenatal life, childhood, and adolescence on child development. *Nutr Rev*. 2011;69(11):642–59.
24. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):618–28.
25. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Vol. 371, *The Lancet*. 2008. p. 75–84.
26. Fanaroff AA, Martin RJ (Richard J, Walsh MC. *Fanaroff and Martin’s neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. Mosby Elsevier; 2006.
27. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Lams JD, Creasy RK.

- Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(6 PART 1):1629–45.
28. Jobe A. Respiratory distress syndrome--new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. *Advances in pediatrics.* 1983.
 29. Obladen M. Pulmonale Erkrankungen. In: *Neugeborenen-intensivmedizin.* Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 175–207.
 30. Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Thieme [Internet]. 2010;163–6. Available from: <https://m.thieme.de/shop/Paediatric/Huebler-Jorch-Neonatologie-9783131608420/p/000000000260654402>
 31. Berger R, Söder S, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Schleussner E, Maul H. Frühe Hirnschäden verhindern. *pädiatrie Kinder- und Jugendmedizin hautnah.* 2016 Oct 21;28(5):26–34.
 32. Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H, Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H. Fetale und neonatale Infektionen. In: *DGPI Handbuch.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
 33. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sánchez PJ, Bell EF, Van Meurs KP, Carlo WA, Laptook AR, Higgins RD, Benjamin DK, Stoll BJ. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 2013;162(5).
 34. AWMF. Augenärztliche Screening-Untersuchungen von Frühgeborenen [Internet]. 2007. Available from: https://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-010_S1_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_von_Fruehgeborenen_11-2007_11-2012.pdf
 35. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *J Paediatr Child Health.* 1981;17(4):273–6.
 36. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: Impact on cerebral circulation. *Pediatrics.* 1985;76(3):333–8.
 37. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Vol. 27, *Shock.* 2007. p. 124–33.
 38. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Vol. 368, *Lancet.* 2006. p. 1271–83.
 39. Schleußner E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2013;
 40. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):579–87.
 41. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant

- women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800–6.
42. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O’Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):124.e1-124.e19.
 43. Daten zu den Mehrlingsgeburten für die Jahre 2014 bis 2018 - Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html>
 44. Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt nach der Geburtenfolge für 1. Kind, 2. Kind, 3. Kind und insgesamt 2018 - Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html>
 45. Benirschke K. The biology of twinning in man. By M. G. Bulmer. Clarendon Press, Oxford. 205 pp. 1970. *Teratology*. 1971;4(2):213–213.
 46. Deutsches IVF Register. DIR: Jahrbuch 2018. 2018 [cited 2020 May 23];2018(5):279–315. Available from: <https://www.deutsches-ivf-register.de/jahrbuch.php>
 47. Dudenhausen JW, Maier RF. Perinatale Probleme von Mehrlingen. Vol. 107, *Deutsches Arzteblatt*. 2010. p. 663–8.
 48. Hall JG. Twinning. Vol. 362, *Lancet*. 2003. p. 735–43.
 49. Sadler TW. Langman’s Medical Embryology. *Plast Reconstr Surg*. 1988;81(1):131.
 50. Gonen R, Heyman E, Asstalos E V., Ohlsson A, Pitson LC, Shennan AT, Milligan JE. The outcome of triplet, quadruplet, and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: Obstetric, neonatal, and follow-up data. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):454–9.
 51. Kilby MD, Govind A, O’Brien PMS. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: A comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1994;84(1):107–9.
 52. Ounsted M. Fetal Growth in Humans. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1980 Oct;134(2):213.
 53. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. Vol. 18, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004. p. 557–76.
 54. Henrich W, Dudenhausen JW. Antepartum in management of multiple gestations. Vol. 41, *Gynakologe*. Springer Verlag; 2008. p. 772–80.
 55. Luke B, Brown MB, Hediger ML, Misiunas RB, Anderson E. Perinatal and early childhood outcomes of twins versus triplets. *Twin Res Hum Genet*. 2006 Feb;9(1):81–8.

56. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
57. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. In: NIH consensus statement. 1994. p. 1–24.
58. McKinlay CJD, Dalziel SR, Harding JE. Antenatal glucocorticoids: Where are we after forty years? Vol. 6, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2015. p. 127–42.
59. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. In: Crowley P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. p. CD000065.
60. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969;45(4):515–23.
61. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515–25.
62. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):322–35.
63. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: Discussion. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):335–44.
64. Crowley P, Chalmers I, Keirse MNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1990;97(1):11–25.
65. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol*. 1999 Feb;93(2):174–9.
66. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what’s happened since Drs Liggins and Howie? Vol. 200, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009. p. 448–57.
67. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):254–62.
68. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 1975;56(6):1548–54.
69. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):76–91.
70. Groneck P, Reuss D, Götze-Speer B, Speer CP. Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease. *J Pediatr*. 1993;122(6):938–44.
71. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AGS, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):795–800.

72. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol.* 2001 Jan;97(1):135–9.
73. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
74. AWMF. S2k-Leitlinie: Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinienprogr der DGGG, SGGG und OEGGG 2018 [Internet]. 2019;1–227. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0251_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-02_1.pdf
75. Roberts D. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2010.
76. Gyamfi-Bannerman C. ACOG Committee Opinion: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Pediatrics.* 2017;140(3).
77. Braun T. Antenatale Glukokortikoid-Therapie, fetale Programmierung und die Rolle der Plazenta. Charité- Universitätsmedizin Berlin; 2016.
78. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians - A survey of clinical practice. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1998 Feb;38(1):1–7.
79. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1999;106(9):977–9.
80. Loehle M, Schwab M, Kadner S, Maner KM, Gilbert JS, Brenna JT, Ford SP, Nathanielsz PW, Nijland MJ. Dose-response effects of betamethasone on maturation of the fetal sheep lung. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):186.e1-186.e7.
81. Vidaeff AC, Ramin SM, Gilstrap LC, Alcorn JL. In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J Matern Neonatal Med.* 2004;15(3):155–9.
82. Crowther CA, Mckinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. p. CD003935.
83. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental “programming” and the risk of affective dysfunction. Vol. 167, *Progress in Brain Research.* 2007. p. 17–34.
84. Li XQ, Zhu P, Myatt L, Sun K. Roles of glucocorticoids in human parturition: A controversial fact? *Placenta.* 2014;35(5):291–6.
85. Challis JRG, Bloomfield FH, Booking AD, Casciani V, Chisaka H, Connor K, Dong X, Gluckman P, Harding JE, Johnstone J, Li W, Lye S, Okamura K, Premyslova M. Fetal signals and parturition. Vol.

- 31, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2005. p. 492–9.
86. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and longterm disease risk. Vol. 34, *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2013. p. 885–916.
87. Verdurmen KMJ, Renckens J, Van Laar JOEH, Oei SG. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: A systematic review of the literature. Vol. 68, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2013. p. 811–24.
88. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):101–8.
89. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 I):114–21.
90. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol*. 2012 May;119(5):917–23.
91. Braun T, Sloboda DM, Tutschek B, Harder T, Challis JRG, Dudenhausen JW, Plagemann A, Henrich W. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;130(1):64–9.
92. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Schulz S, Stupin JH. Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. Vol. 26, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. p. 641–53.
93. Andreas Plagemann JWD. Weichenstellung im Mutterleib- über Perinatale Programmierung und künftige Präventivmedizin. Humboldt Spektrum. 2008;
94. Dörner G. Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger*. 1975;34(6):1093–5.
95. Plagemann A, Harder T, Schellong K, Rodekamp E, Dudenhausen JW. Fetale Programmierung bei intrauteriner Milieustörung - Grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation [Internet]. Vol. 48, *Gynakologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2008. p. 215–24. Available from: www.karger.com
96. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. Vol. 297, *BMJ (Clinical research ed.)*. 1988. p. 134–5.
97. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J*. 1993 Feb;306(6875):422–6.
98. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1215–22.

99. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). Vol. 83, *Jornal de Pediatria. J Pediatr (Rio J)*; 2007. p. 494–504.
100. Sloboda DM, Moss TJM, Li S, Doherty DA, Nitsos I, Challis JRG, Newnham JP. Hepatic glucose regulation and metabolism in adult sheep: Effects of prenatal betamethasone. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2005;289(4 52-4).
101. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest.* 1998;101(10):2174–81.
102. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CRW, Seckl JR. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension.* 1996 Jun;27(6):1200–4.
103. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. In: *European Journal of Endocrinology, Supplement.* 2004.
104. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Dore CJ, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res.* 2001 Nov;50(5):581–5.
105. Tegethoff M, Pryce C, Meinschmidt G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: A systematic review. Vol. 30, *Endocrine Reviews.* 2009. p. 753–89.
106. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):588–95.
107. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, Kirschbaum C. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538–44.
108. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, Neubauer S, Lucas A, Singhal A, Leeson P. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics.* 2012;129(5).
109. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-Year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9474):1856–62.
110. Justus G, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Dudenhausen JW, Braun T. Avoiding the prenatal programming effects of glucocorticoids: Are there alternative treatments for the induction of antenatal lung maturation? Vol. 43, *Journal of Perinatal Medicine.* 2015. p. 503–23.
111. DGGG. Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung. 2008.
112. Wapner R, Jobe AH. Controversy: Antenatal steroids. Vol. 38, *Clinics in Perinatology.* 2011. p. 529–

- 45.
113. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consens Statement. 2000;
 114. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):878–81.
 115. Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):483–8.
 116. Dirnberger DR, Yoder BA, Gordon MC. Single versus repeated-course antenatal corticosteroids: Outcomes in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol.* 2001;18(5):267–77.
 117. Battista L, Winovitch KC, Rumney PJ, Davis E, Hagemann C, Wing DA. A case-control comparison of the effectiveness of betamethasone to prevent neonatal morbidity and mortality in preterm twin and singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2008;25(7):449–53.
 118. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PAM, Krauss AN. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):39–45.
 119. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Peaceman A, Sorokin Y, Dudley DJ, Johnson F, Leveno KJ, Caritis SN, Mercer BM, Thorp JM, O’Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter M, Rouse DJ, Miodovnik M, Sibai B. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):219.e1-219.e5.
 120. Turrentine MA, Dupras-Wilson P, Wilkins IA. A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 1996;13(6):351–4.
 121. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2009;49(2):173–9.
 122. Ardila J, Le Guennec JC, Papageorgiou A. Influence of antenatal betamethasone and gender cohabitation on outcome of twin pregnancies 24 to 34 weeks of gestation. In: *Seminars in Perinatology.* 1994. p. 15–8.
 123. Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. *Early Hum Dev.* 1995;42(1):37–47.
 124. Blickstein I, Shinwell ES, Lusky A, Reichman B. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):360–4.
 125. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal

- glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(3):804–10.
126. Lee SK, Lee SK, Shah PS. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. p. 482.e1-482.e9.
 127. Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA. Effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behavior in twin pregnancy. *Pediatr Res.* 2004 Jul;56(1):35–9.
 128. Mulder EJH, Derks JB, Zonneveld MF, Bruinse HW, Visser GHA. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early Hum Dev.* 1994;36(1):49–60.
 129. Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: A randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1997;104(11):1239–47.
 130. Mulder EJH, Koenen S V, Blom I, Visser GHA. The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behaviour depend on gestational age. *Early Hum Dev.* 2004 Jan;76(1):65–77.
 131. Braun T, Weichert A, Gil HC, Sloboda DM, Tutschek B, Harder T, Dudenhausen JW, Plagemann A, Henrich W. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies. *Int J Gynecol Obstet.* 2016 Sep;134(3):329–35.
 132. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Bekanntmachung der Richtlinien des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 4. Lebensjahres und über die Früherkennung von Krebserkrankungen vom 1. Juni 1971 [Internet]. *Bundesanzeiger* Nr. 111. 1971 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.kbv.de/html/2929.php>
 133. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene). 2018.
 134. Ursula Münstermann, Ute Fillinger. BZgA: Früherkennung und Vorsorge für Ihr Kind [Internet]. 2018 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.bzga.de/infomaterialien/kinder-und-jugendgesundheit/frueherkennung-und-vorsorge-fuer-ihre-kind/>
 135. Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. Vorsorgeuntersuchungen für Kinder und Jugendliche [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.kinderaerzte-im-netz.de/vorsorge/>
 136. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses zur Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie). 2015. p. 1–109.

137. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kinderuntersuchungsheft. 2008;
138. Ärztekammer Berlin. Die Berliner Neonatalerhebung seit 1998 [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/40_Qualitaetsicherung/30_QM_Massnahmen_nach_Themen/20_Neonatalerhebung/index.htm
139. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) Göttingen. Neonatalerhebung, QSR-Verfahren. (2012-2015).
140. Gil H. Auswirkungen antenataler Betamethason-Applikation zur Induktion der fetalen Lungenreife bei Zwillingsschwangerschaften. 2014;
141. Gräfe DD med. Ped(z) Kinderarzt Rechner [Internet]. 2015 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://www.pedz.de/de/willkommen.html>
142. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149(8):807–18.
143. Hesse V, Schnabel O, Judis E, Cammann H, Hinkel J, Weissenborn J. Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 1: Longitudinale Entwicklung von Körperlänge/Körperhöhe, Körpergewicht, des Körpermassenindex (KMI/BMI) und des Ponderal-Index – Wachstumsgeschwindigkeitskurven und Vorste. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016 Jun 1;164(6):478–96.
144. Hesse V, Schnabel O, Judis E, Cammann H, Hinkel J, Weissenborn J. Longitudinal study of the growth of German children aged 0 to 6 years: Part 2: Longitudinal age-related development of head circumference, growth rate of head circumference, head circumference/body height ratios, as well as chest circumference, width, and. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2016 Oct 1;164(10):892–912.
145. Hesse V, Schnabel O, Judis E, Cammann H, Hinkel J, Weissenborn J. Längsschnittstudie des aktuellen Wachstums 0- bis 6-jähriger deutscher Kinder: Teil 3: Longitudinale Entwicklung des Oberarm-, Taillen- und Hüftumfangs, des Taillenumfang/Hüftumfang-Quotienten, des Hüftumfang/Körpergrößen- und des Taillenumfang/Körpergröß. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2017 Feb 1;165(2):148–70.
146. Braegger C, Jenni OG, Konrad D, Molinari L, Wachstumskurven A, Helveticorum EM. Neue Wachstumskurven für die Schweiz ORGANISATIONEN DER ÄRZTESCHAFT. *Schweizerische Ärztezeitung.* 2011;92(7):229–30.
147. Field A. Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics - Cluster Analysis. *Discov Stat using IBM*

- SPSS Stat [Internet]. 2013;297–321. Available from: <http://www.statisticshell.com/docs/cluster.pdf>
148. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, Calvert S, Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jul;90(4):F320-3.
 149. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res.* 2012 Mar;71(3):305–10.
 150. Papageorgiou AN, Colle E, Gelfand MM. Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: Role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(1):29–30.
 151. Stevenson DK, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: The newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(3).
 152. Frondas-Chauty A, Simon L, Branger B, Gascoin G, Flamant C, Ancel PY, Darmaun D, Rozé JC. Early growth and neurodevelopmental outcome in very preterm infants: Impact of gender. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5).
 153. Kuban KCK, Joseph RM, O’Shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, Stafstrom CE, Jara H, Frazier JA, Hirtz D, Leviton A, Ware J, Coster T, Hanson B, Wilson R, McGhee K, Lee P, Asgarian A, Sadhwani A, Perrin E, Neger E, Mattern K, Walkowiak J, Barron S, Shah B, Singh R, Smith A, Klein D, McQuiston S, Venuti L, Powers B, Foley A, Dessureau B, Wood M, Damon-Minow J, Ehrenkranz R, Benjamin J, Romano E, Tsatsanis K, Chawarska K, Kim S, Dieterich S, Bearrs K, Peters N, Brown P, Anusinha E, Waldrep E, Friedman J, Hounshell G, Allred D, Engelke SC, Darden-Saad N, Stainback G, Warner D, Wereszczak J, Bernhardt J, McKeeman J, Meyer E, Pastyrnak S, Rathbun J, Nota S, Crumb T, Lenski M, Weiland D, Lloyd M, Hunter S, Msall M, Ramoskaite R, Wiggins S, Washington K, Martin R, Prendergast B, Scott M, Klarr J, Kring B, Deridder J, Vogt K. Girls and boys born before 28 weeks gestation: Risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 years. *J Pediatr.* 2016;173:69-75.e1.
 154. Brothwood M, Wolke D, Gamsu HR, Benson J, Cooper D. Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch Dis Child.* 1986;61(6):559–64.
 155. O’Callaghan MJ, Burns YR, Gray PH, Harvey JM, Mohay H, Rogers YM, Tudehope DI. School performance of ELBW children: A controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 2008;38(10):917–26.
 156. Seaborn T, Simard M, Provost PR, Piedboeuf B, Tremblay Y. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. Vol. 21, *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2010. p. 729–38.
 157. Behl C, Skutella T, Lezoualc’h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection

- against oxidative stress by estrogens: Structure- activity relationship. *Mol Pharmacol.* 1997;51(4):535–41.
158. Brinton RD, Tran J, Proffitt P, Montoya M. 17 β -estradiol enhances the outgrowth and survival of neocortical neurons in culture. *Neurochem Res.* 1997;22(11):1339–51.
159. Green PS, Bishop J, Simpkins JW. 17 α -estradiol exerts neuroprotective effects on SK-N-SH cells. *J Neurosci.* 1997;17(2):511–5.
160. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Tyson JE, Clifford Sells J, Yogman MW, Bauer CR. Growth patterns of low birth weight preterm infants: A longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.* 1990;117(2 PART 1):298–307.
161. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1).
162. Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2005.
163. Landry SH, Smith KE, Swank PR, Assel MA, Vellet S. Does early responsive parenting have a special importance for children’s development or is consistency across early childhood necessary? *Dev Psychol.* 2001;37(3):387–403.
164. Calkins SD, Smith CL, Gill KL, Johnson MC. Maternal Interactive Style Across Contexts: Relations to Emotional, Behavioral and Physiological Regulation During Toddlerhood. *Soc Dev.* 2001;7(3):350–69.
165. Goldberg S, Corter C, Lojkasek M, Minde K. Prediction of behavior problems in 4-year-olds born prematurely. *Dev Psychopathol.* 1990;2(1):15–30.
166. Howie RN, Liggins G. Clinical trial of antepartum betamethasone therapy for prevention of respiratory distress in pre-term infants. In: Anderson A, Beard R, Brundell J, Dunn P, editors. *Pre-term labour: Proceedings of the fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists London: Royal College of Obstetrician and Gynecologists:281-289.* 1977.
167. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Crowther CA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. CD003935.
168. Langdown ML, Sugden MC. Enhanced placental GLUT1 and GLUT3 expression in dexamethasone-induced fetal growth retardation. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;185(1–2):109–17.
169. Ain R, Canham LN, Soares MJ. Dexamethasone-induced intrauterine growth restriction impacts the placental prolactin family, insulin-like growth factor-II and the Akt signaling pathway. *J Endocrinol.* 2005;
170. Gatford KL, Owens JA, Li S, Moss TJM, Newnham JP, Challis JRG, Sloboda DM. Repeated betamethasone treatment of pregnant sheep programs persistent reductions in circulating IGF-I and IGF-

- binding proteins in progeny. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2008;295(1).
171. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci (Lond).* 2000 Feb;98(2):137–42.
 172. Tang JI, Kenyon CJ, Seckl JR, Nyirenda MJ. Prenatal overexposure to glucocorticoids programs renal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression and salt-sensitive hypertension in the rat. *J Hypertens.* 2011;
 173. Dodic M, Samuel C, Moritz K, Wintour EM, Morgan J, Grigg L, Wong J. Impaired cardiac functional reserve and left ventricular hypertrophy in adult sheep after prenatal dexamethasone exposure. *Circ Res.* 2001;
 174. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior.* 2011.
 175. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: Glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism.* 2007.
 176. De Vries WB, Karemaker R, Mooy NF, Strengers JLM, Kemperman H, Baerts W, Veen S, Visser GHA, Heijnen CJ, Van Bel F. Cardiovascular follow-up at school age after perinatal glucocorticoid exposure in prematurely born children: Perinatal glucocorticoid therapy and cardiovascular follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;
 177. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis of the fetus and newborn: Experimental findings and clinical considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012.
 178. Sloboda DM, Moss TJ, Gurrin LC, Newnham JP, Challis JRG. The effect of prenatal betamethasone administration on postnatal ovine hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Endocrinol.* 2002;
 179. Sloboda DM, Moss TJM, Li S, Doherty D, Nitsos I, Challis JRG, Newnham JP. Prenatal betamethasone exposure results in pituitary-adrenal hyporesponsiveness in adult sheep. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2007;
 180. Li S, Sloboda DM, Moss TJM, Nitsos I, Polglase GR, Doherty DA, Newnham JP, Challis JRG, Braun T. Effects of glucocorticoid treatment given in early or late gestation on growth and development in sheep. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;
 181. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;
 182. Levitt NS, Lambert E V., Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth rate weight, nonobese, young South African adults: Early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;

183. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;
184. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team the ALS of P and CS. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1486–92.
185. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol.* 2001 Jun;97(6):954–60.
186. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci.* 2008 Jan;114(1):1–17.
187. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002 Aug;360(9334):659–65.
188. Seckl JR, MEANEY MJ. Glucocorticoid Programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032(1):63–84.
189. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG. Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep;357(12):1190–8.
190. Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, Carlo WA, Brumbaugh JE, Stoll BJ, Laptook AR, Shankaran S, Walsh MC, Das A, Higgins RD, Author JP. Association of Antenatal Corticosteroids with Mortality, Morbidity, and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Multiple Gestation Infants HHS Public Access Author manuscript. 2016;170(6):593–601.
191. W Winn Chatham. Glucocorticoid effects on the immune system. UpToDate. 2018.
192. Franchimont D. Overview of the Actions of Glucocorticoids on the Immune Response: A Good Model to Characterize New Pathways of Immunosuppression for New Treatment Strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1024(1):124–37.
193. Clifton VL. Review: Sex and the Human Placenta: Mediating Differential Strategies of Fetal Growth and Survival. *Placenta.* 2010 Mar;31:S33–9.
194. Stark MJ, Wright IMR, Clifton VL. Sex-specific alterations in placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2009 Aug;297(2).
195. Bühlren B, Gerdes N. Rücklauf und „Drop-Out-Analyse“. In: Die Protos-Studie. Heidelberg: Steinkopff; 2000. p. 33–7.

196. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Data Analysis of Epidemiological Studies. Dtsch Aerzteblatt Online. 2010 Mar;

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vivien Filleböck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Dosisabhängige Langzeiteffekte der antenatalen Glukokortikoidbehandlung mit Betamethason bei Zwillingen/ Dose-dependent long-term effects of antenatal glucocorticoid treatment with betamethasone in twins selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Vivien Filleböck hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Thorsten Braun, **Vivien Filleböck**, Boris Metze, Christoph Bühner, Andreas Plagemann, Wolfgang Henrich, 2020. Long term alterations of growth after antenatal steroids in preterm twin pregnancies. J Perinat Med. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0204>

Beitrag im Einzelnen:

- Beantragung des Forschungsprojektes bei der zuständigen Ethikkommission (EA2/111/15)
- Selbstständige Durchführung der Probandenrekrutierung mit Erstellung eines Anschreibens und des Designs einer Broschüre sowie der postalischen und telefonischen Kontaktierung der Eltern
- Selbstständige Durchführung der Datenverarbeitung und Datenbankerstellung
- Aus der von mir selbstständig durchgeführten Probandenrekrutierung habe ich Abbildung 1 der Publikation erstellt.
- Aus den Ergebnissen der statistischen Analysen, welche ich gemeinsam mit Herrn PD Dr. T. Braun unter Visierung von Herrn Boris Metze durchgeführt habe, sind die Abbildungen 2 A-C und 3 A-C sowie in die Tabellen 1 und 2 entstanden.
- Mitentwicklung des Manuskripts: Korrekturlesen und Revision der Manuskriptversionen

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste (vollständig)

Thorsten Braun, **Vivien Filleböck**, Boris Metze, Christoph Bühner, Andreas Plagemann, Wolfgang Henrich, 2020. Long term alterations of growth after antenatal steroids in preterm twin pregnancies. *J Perinat Med*. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0204>

Khalil, Ahmed A., Kersten Villringer, **Vivien Filleböck**, Jiun Yiing Hu, Andrea Rocco, Jochen B. Fiebach, and Arno Villringer. 2020. “Non-Invasive Monitoring of Longitudinal Changes in Cerebral Hemodynamics in Acute Ischemic Stroke Using BOLD Signal Delay.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 40 (1). SAGE Publications Ltd: 23–34. doi:10.1177/0271678X18803951.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn PD Dr. Thorsten Braun für seine außerordentlich engagierte und motivierende Betreuung meiner Dissertation. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Henrich für die Möglichkeit, an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin promovieren zu dürfen.

Zudem danke ich der «AG Perinatale Programmierung», insbesondere Loreen Ehrlich, für die wunderbare Atmosphäre im Team, den regen Austausch und eine großartige Zusammenarbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bühner und der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die freundliche Genehmigung der Verwendung neonatologischer Daten. Ganz besonders möchte ich mich bei Boris Metze bedanken, der mit größter Hilfsbereitschaft und Humor eine tragende Stütze dieser Arbeit war.

Meinen Dank richte ich zudem an die «Stiftung für das behinderte Kind», die durch ihre finanzielle Unterstützung die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat.

Großer Dank gilt den Eltern und den Kindern, die sich an der Arbeit beteiligt haben.

Von Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf diesem Weg begleitet haben. Ohne den uneingeschränkten Rückhalt meiner Eltern und ihres stetigen Zuspruchs wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Mein größter Dank gilt Tomasz, an dessen Seite alles möglich zu sein scheint.