

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

DISSERTATION

**Auswirkungen antenataler Betamethason-Applikation zur  
Induktion der fetalen Lungenreife bei  
Zwillingsschwangerschaften**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hannah Clara Gil

aus Essen

Datum der Promotion: 22.06.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Frühgeburt	1
1.2 Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften	1
1.3 Definition der Frühgeburt	1
1.4 Ursachen der Frühgeburt	2
1.5 Zwillingschwangerschaften und Plazentation	3
1.6 Komplikationen der Mehrlingsgravidität	4
1.7 Folgen der Frühgeburt	5
1.8 Kosten der Frühgeburt	6
1.9 Prävention und Therapie der Frühgeburt	6
1.9.1 Primärprävention der Frühgeburt	6
1.9.2 Sekundärprävention der Frühgeburt	7
1.9.3 Tertiärprävention der Frühgeburt	8
1.9.3.1 Medikamentöse Tokolyse und antibiotische Therapie	8
1.9.3.2 Induktion der fetalen Lungenreife bei Einlingen	10
1.9.3.3 Lungenreifeinduktion bei Zwillingen	12
1.10 Perinatale Programmierung	15
1.10.1 Perinatale Programmierung	15
1.10.2 Perinatale Programmierung am Zwillingsmodell	17
<b>2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG</b>	<b>18</b>
<b>3 METHODEN</b>	<b>20</b>
3.1 Datenerfassung	20
3.2 Studiendesign	21
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.4 Perzentilenberechnung	24
3.5 Berechnung sonstiger Variablen	24
3.6 Ultraschall-Daten	25
3.7 Statistische Auswertung	25
3.7.1 Zwillingsmodell	28
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
4.1 Deskriptive Statistik	31
4.1.1 Maternale Faktoren	31
4.1.1.1 Herkunftsland	31

4.1.1.2	Alter	31
4.1.1.3	Größe und Gewicht	31
4.1.1.4	Gewichtszunahme während der Schwangerschaft	32
4.1.1.5	Body Mass Index zu Beginn der Schwangerschaft	32
4.1.1.6	Zunahme des BMI während der Schwangerschaft	33
4.1.1.7	Gravidität und Parität	35
4.1.1.8	Schwangerschaftserkrankungen	35
4.1.1.9	Entbindungsmodus	35
4.1.1.10	Nikotin	37
4.1.2	Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion	39
4.1.3	Verabreichte BET-Dosierungen	39
4.1.4	Perzentilen und SDS-Score des Ultraschallschätzwichts zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe	40
<b>4.2</b>	<b>Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum</b>	<b>42</b>
4.2.1	Auswirkungen von BET auf das Geburtsgewicht und die Geburtsgewichtspersentilen	42
4.2.2	Auswirkungen von BET auf das Längenwachstum und die Längenpersentilen	43
4.2.3	Auswirkungen von BET auf den Kopfumfang und die Kopfumfangspersentilen	46
4.2.4	Auswirkungen von BET auf den Ponderal Index	47
<b>4.3</b>	<b>Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum - Ultraschall-Folgeuntersuchungen</b>	<b>47</b>
<b>4.4</b>	<b>Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität und Mortalität</b>	<b>48</b>
4.4.1	Auswirkungen von BET auf die Apgar-Scores	48
4.4.2	Auswirkungen von BET auf die Nabelschnurblutgase	49
4.4.3	Auswirkungen von BET auf das neonatale Outcome: Morbidität und Mortalität	49
<b>4.5</b>	<b>Dosisabhängigkeit</b>	<b>53</b>
4.5.1	Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum	53
4.5.2	Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf die Apgar-Scores	53
4.5.3	Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität	54
<b>4.6</b>	<b>Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion</b>	<b>56</b>
4.6.1	Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer nach BET	56
4.6.2	Gibt es ein sensibles Zeitfenster?	58
<b>4.7</b>	<b>Auswirkungen von BET auf die Plazenta</b>	<b>59</b>
4.7.1	Auswirkungen von BET auf das Plazentagesamtgewicht	59
4.7.2	Auswirkungen von BET auf die Plazentaeffizienz	60
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum</b>	<b>61</b>
5.1.1	Geschlechtsunterschiede	62
5.1.2	Dosisabhängigkeit	64
5.1.3	Chorionizität	65
<b>5.2</b>	<b>Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum – Ultraschall-Folgeuntersuchungen</b>	<b>66</b>
<b>5.3</b>	<b>Auswirkungen von BET auf den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität</b>	<b>66</b>
<b>5.4</b>	<b>Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion</b>	<b>69</b>
<b>5.5</b>	<b>Auswirkungen von BET auf die Plazenta</b>	<b>70</b>
<b>5.6</b>	<b>Auswertungen im Zwillingsmodell</b>	<b>71</b>
<b>5.7</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>73</b>
5.7.1	Datenerhebung	73

5.7.2 Selektionsbias	74
5.7.3 Systematische Fehler	74
5.7.4 Systematische Verzerrung (Bias)	74
<b>6 SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>76</b>
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>78</b>
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>81</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>90</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>91</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>92</b>



## Abkürzungsverzeichnis

11 $\beta$ -HSD 2	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
Abb.	Abbildung
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Betamethason
BNC	Binukleäre Zellen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BQS-Institut	Bundesgeschäftsstelle Qualitätsicherung - Institut für Qualität und Patientensicherheit
DEX	Dexamethason
DOHaD	Developmental origins of health and disease
GBP	Britisches Pfund
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Systems
i. m.	Intramuskulär
IQ	Intelligenz-Quotient
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
LRI	Lungenreifeinduktion
NCD	Non-communicable disease
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrom
RPM	Retinopathia praematurorum
SE	Standardfehler
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
USD	United States Dollar
VLBW	Very low birth weight
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1: Plazentation und Eihautverhältnisse bei Zwillingsschwangerschaften</b> .....	4
<b>Abb. 2: Überwachung der drohenden Frühgeburt</b> .....	9
<b>Abb. 3: Studienkohorte</b> .....	22
<b>Abb. 4: Studiendesign</b> .....	23
<b>Abb. 5: Step 2-Analyse: Hierarchisches Zwillingsmodell</b> .....	29
<b>Abb. 6: Step 2-Analyse: Lineares gemischtes Modell</b> .....	30
<b>Abb. 7: Verabreichte BET-Gesamtdosen</b> .....	40
<b>Abb. 8: Ultraschallschätzwertperzentilen zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe</b> .....	41
<b>Abb. 9: Auswirkungen von BET auf das Geburtsgewicht</b> .....	43
<b>Abb. 10: Auswirkungen von BET auf das Längenwachstum</b> .....	44
<b>Abb. 11: Auswirkungen von BET auf den Kopfumfang</b> .....	46
<b>Abb. 12: Ultraschall-Folgeuntersuchungen nach BET-Erstgabe</b> .....	48
<b>Abb. 13: Lineares Regressionsmodell: SDS-Score Geburtsgewicht vs. Schwangerschaftsdauer nach BET-Erstgabe</b> .....	56
<b>Abb. 14: Lineares Regressionsmodell: Gibt es ein sensibles Zeitfenster?</b> .....	58
<b>Abb. 15: Auswirkungen von BET auf das Plazentagesamtgewicht</b> .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ursachen der Frühgeburt .....	3
Tab. 2: Risiken der Zwillingschwangerschaft .....	5
Tab. 3: Vor- und Nachteile der antenatalen Lungenreifeinduktion mit BET bei Einlingen.....	12
Tab. 4: Erfasste Daten aus der elektronischen Datenbank KIM® Data, ViewPoint® und den stationären Krankenakten.....	21
Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
Tab. 6: Zwillingsmodell .....	29
Tab. 7: Maternale Faktoren .....	34
Tab. 8: Entbindungsmodus.....	36
Tab. 9: Maternale Schwangerschaftserkrankungen .....	38
Tab. 10: Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum.....	45
Tab. 11: Auswirkungen von BET auf die neonatalen Nabelschnurblutgase und die Apgar-Scores .....	50
Tab. 12: Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität .....	51
Tab. 13: Auswirkungen von BET auf die Mortalität .....	52
Tab. 14: Odds-Ratio-Berechnungen: Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum.....	54
Tab. 15: Odds-Ratio-Berechnungen: Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf die Apgar-Scores.....	55
Tab. 16: Auswirkungen von BET auf die Plazenta.....	60

## **Abstract**

**Einleitung:** In der Geburtshilfe findet die pränatale Anwendung von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion bei Einlingen bei drohender Frühgeburt routinemäßig Anwendung. Die Evidenzlage der Lungenreifeinduktion bei Gemini ist unzureichend erforscht.

**Zielsetzung:** Untersuchung der Effekte verschiedener Betamethason-Dosierungen zur antenatalen Lungenreifeinduktion auf das fetale Wachstum, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta, sowie Untersuchungen zu der Möglichkeit des Vorliegens eines „sensiblen“ Zeitfensters.

**Methodik:** Retrospektive Fall-Kontroll Studie mit Gemini, die im Zeitraum von 1993-2011 an der Charité Universitätsmedizin Berlin geboren wurden. Gemini, deren Mütter zwischen 23+5 und 34+0 Schwangerschaftswoche Betamethason (BET) erhalten hatten (n=661), wurden mit Gestationsalter-gleichen Kontroll-Gemini (n=1277) verglichen. Die Effekte von BET auf das fetale Wachstum, die Apgar-Scores, neonatalen Nabelschnurblutgase, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta wurden im Zwillingsmodell analysiert. Eine Dosisabhängigkeit wurde für folgende BET-Gruppen untersucht:  $\leq 16\text{mg}$ ,  $=24\text{mg}$ ,  $\geq 24\text{mg}$ . Hierbei wurde für relevante maternale Faktoren sowie für die Perzentile des Ultraschallschätzwertes zum Zeitpunkt der BET-Erstgabe adjustiert.

**Ergebnisse:** BET führte bei frühgeborenen Gemini zu einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts (5%), des Längenwachstums (3%), des Kopfumfanges (2%) und des Plazentagesamtgewichts (6%). Bei dichorialen-diamnioten Gemini war nach BET eine stärkere Reduktion des Geburtsgewichts zu beobachten als bei monochorialen-diamnioten Gemini. Bei männlichen Paaren waren höhere BET ( $\leq 16\text{mg}$  vs.  $=24\text{mg}$ ) mit einem größeren Risiko für ein Geburtsgewicht  $< 10.$  Perzentile assoziiert. In den Ultraschall-Folgeuntersuchungen war 20 Tage nach BET-Erstgabe das Ultraschallschätzwert signifikant reduziert. Ein sensibles Zeitfenster konnte nicht beobachtet werden. 40% der BET behandelten Gemini wurden nach 34+0 Schwangerschaftswoche entbunden, 14% nach 37+0 Schwangerschaftswoche.

BET führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Apgar-Scores oder der Nabelschnurblutgase. Die Gabe höherer BET-Dosierungen ( $\geq 24\text{mg}$ ) war hingegen mit einem signifikant größeren Risiko für einen Apgar 1- und Apgar 5-Minuten-Score  $< 7$  assoziiert. Bei gemischt-geschlechtlichen Paaren war das Risiko für einen Neugeborenenikterus und neonatale Infektionen nach BET-Gabe signifikant niedriger,

während sich bei weiblichen Paaren nach BET signifikant häufiger neonatale Atemstörungen zeigten.

**Schlussfolgerung:** Die antenatale Lungenreifeinduktion mit BET war bei Gemini mit einer Reduktion des fetalen Wachstums assoziiert, während die neonatalen Apgar-Scores nahezu unbeeinträchtigt blieben. Bei männlichen Gemini resultierten höhere BET-Dosierungen in einer stärkeren Beeinträchtigung des fetalen Wachstums ohne Verbesserung der Apgar-Scores. Ein eindeutiger Nachweis über die Wirkung der aktuell empfohlenen BET-Dosierung (2x12mg i.m.) zur Lungenreifeinduktion konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden. In Anbetracht der beobachteten Nebenwirkungen ist ein sorgfältiges Abwägen der individuellen Notwendigkeit zur Lungenreifeinduktion ratsam. Weitere, klinisch-experimentelle Untersuchungen zu den Effekten antenataler Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden bei Mehrlingsschwangerschaften und zur Rolle der Plazenta sind dringend erforderlich.

## **Abstract**

**Background:** The administration of glucocorticoids in singletons to induce fetal lung maturation when preterm birth is threatening is common practice. Evidence for an effect on antenatal lung maturation in twins remains unclear.

**Objective:** To investigate the effects of different betamethasone doses on fetal growth, neonatal morbidity and mortality and the placenta in twins. Furthermore testing for a “sensitive” time window.

**Methods:** Retrospective case-control study with twins born between 1993 and 2011 at the Charité University Berlin. Twins exposed to Betamethasone (BET, n=661) between 23+5 and 34+0 weeks of gestation (wks) were compared to gestational age-matched controls (n=1277). A twin model was developed to investigate effects of antenatal BET on fetal growth, Apgar scores, umbilical cord blood gases, neonatal morbidity and mortality and the placenta. Dose dependency was investigated for the following BET groups:  $\leq 16\text{mg}$ ,  $24\text{mg}$ ,  $\geq 24\text{mg}$ . Data were adjusted for major maternal confounders and for centiles of estimated fetal weight at BET treatment.

**Results:** Antenatal BET resulted in a significant reduction of birth weight (5%), body length (3%), head circumference (2%) and total placenta weight (6%) in preterm born twins. Reduction of birth weight after BET was stronger in dichorionic-diamniotic, than in monochorionic-diamniotic twins. In males, higher BET doses ( $\leq 16\text{mg}$  vs.  $\geq 24\text{mg}$ ) were associated with an increased risk for a reduction of fetal growth  $<10^{\text{th}}$  percentile. Ultrasound follow-up measurements showed a reduced fetal weight 20 days after first BET exposure. A “sensitive” time window was not found. After BET, 40% of twin pregnancies were delivered after 34+0 wks, 14% after 37+0 wks. BET did not improve Apgar scores or umbilical cord blood gases. By contrast, higher BET doses were associated with an increased risk for an Apgar-1 and Apgar-5 minute score  $<7$ . BET significantly reduced the rates of neonatal infections and hyperbilirubinaemia in mixed pairs, while in females, the incidence of neonatal breathing disturbances was significantly increased.

**Conclusion:** In twins, antenatal BET led to a reduced fetal growth while Apgar scores remained unaffected. Higher BET doses resulted in a greater growth reduction in male twins without further improvement of Apgar scores. Clear evidence of the effectiveness of the currently recommended BET dosing (2x12mg i.m.) could not be observed in our study. Concerning the observed side effects of BET, careful evaluation of the individual indications is advisable. Further clinical-experimental research regarding the effects of

antenatal glucocorticoids to induce lung maturation and the role of the placenta are urgently needed.



# 1. Einleitung

## 1.1 Frühgeburt

Weltweit werden jährlich circa 15 Millionen Neugeborene vor der 37+0 Schwangerschaftswoche (SSW) geboren, d.h. etwa jede zehnte Geburt ist eine Frühgeburt.<sup>1,2</sup> In Deutschland lag die Inzidenz der Frühgeburt im Jahr 2010 bei 9,2%, in den USA bei 12,0%.<sup>3</sup> Auch wenn in den letzten Jahrzehnten die neonatale Morbidität und Mortalität beträchtlich gesenkt werden konnten, ist die Rate an Frühgeburten weltweit gestiegen. Während 2009 weltweit 9,6% der Kinder vor 37+0 SSW geboren wurden, lag im Jahr 2010 die Rate an Frühgeburten bei 11,1%.<sup>3,4</sup> Nach dem aktuellen Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO), sterben eine Million Neugeborener an den unmittelbaren Folgen der Frühgeburt, womit die Frühgeburt die Hauptursache der neonatalen Mortalität darstellt.<sup>2</sup> In den Industrieländern liegt die Chance nach der Geburt in der 24. SSW zu überleben aktuell bei 50,0%.<sup>5</sup> Unter den Überlebenden ist vermehrt mit geistigen Behinderungen, Sehstörungen und Verhaltensauffälligkeiten zu rechnen.<sup>6</sup> Noch fünf Jahre nach der Geburt ist bei Frühgeborenen die Sterblichkeit deutlich erhöht.<sup>5</sup> So ist das Risiko innerhalb der ersten fünf Lebensjahre zu versterben bei einer Geburt vor der 27+0 SSW 146-mal, bei Geburt zwischen der 32+0 bis 36+6 SSW noch fünfmal so hoch wie bei Reifgeborenen.<sup>7</sup>

## 1.2 Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften

In den letzten zwanzig Jahren ist die Zahl der Mehrlingsgeburten gestiegen, was sich zum einen auf die wachsende Nachfragen nach der assistierten Reproduktion bzw. künstlichen Befruchtung und zum anderen auf das steigende Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption zurückführen lässt (USA: im Jahr 2009 Anstieg der Zwillingsgeburten auf 33,2 pro 1000).<sup>8-12</sup>

Die Häufigkeit der spontan entstandenen Mehrlingsgravidität lässt sich annähernd mit Hilfe der Hellin-Regel berechnen.<sup>13</sup> Dabei liegt die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen einer Zwillingschwangerschaft bei 1 zu 85, die Wahrscheinlichkeit einer Drillingschwangerschaft bei 1 zu 85<sup>2</sup> und die Wahrscheinlichkeit einer Vierlingschwangerschaft bei 1 zu 85<sup>3</sup> usw.

## 1.3 Definition der Frühgeburt

Per Definition liegt eine Frühgeburt bei einer Geburt vor der 37+0 SSW vor.<sup>14</sup> Die WHO unterscheidet zwischen einer extrem frühen Frühgeburt bei einer Geburt vor 27+0

SSW, einer sehr frühen Frühgeburt bei einer Geburt zwischen 27+0 und 31+6 SSW und einer moderaten bzw. späten Frühgeburt bei einer Geburt zwischen 32+0 und 36+6 SSW.

#### **1.4 Ursachen der Frühgeburt**

Ätiologisch lässt sich die *spontane Frühgeburt* (60-70%) von der *medizinisch induzierten Frühgeburt* (30-40%) unterscheiden.<sup>14-16</sup> Die *spontane Frühgeburt* ergibt sich aus dem Zusammenspiel vieler ätiologischer Faktoren, die als gemeinsame Endstrecke vorzeitige, regelmäßige und schmerzhafte Kontraktionen des Uterus vor der 37+0 SSW auslösen. Vorzeitige Wehen führen in etwa 30% zu einer Frühgeburt, während ca. 10% aller spontanen Frühgeburten Folge eines vorzeitigen Blasensprungs sind.<sup>17</sup> Ursache der spontanen Frühgeburt können aufsteigende Infektionen oder zu Grunde liegende maternale Erkrankungen sein (Tab. 1). Auch eine Überdehnung des Uterus bei Mehrlingsgravidität, Hydramnion oder fetaler Makrosomie kann Auslöser für das vorzeitige Einsetzen der Wehen sein (Tab. 1).<sup>18</sup> Die steigende Rate an Frühgeburten in den letzten Jahrzehnten ist mit der zunehmenden Rate an künstlichen Befruchtungen assoziiert, zum anderen aber auch durch das steigende Alter der Mütter zum Zeitpunkt der Konzeption bedingt.<sup>9-12</sup> Assistierte Reproduktion sowie erhöhtes maternales Alter wiederum bedingen das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft, welches mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einhergeht. So ist im Rahmen von Zwillingschwangerschaften das Vorkommen einer Frühgeburt um das Zehnfache erhöht.<sup>19</sup> Von besonderer Bedeutung ist der anamnestische Hintergrund, welcher Hinweise für das Auftreten einer Frühgeburt gibt.<sup>20</sup> Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer spontanen Frühgeburt zählen unter anderem eine vorherige Frühgeburt, das maternale Alter zum Zeitpunkt der Konzeption (jünger als 18 Jahre bzw. älter als 40 Jahre) sowie der Lebensstil (Rauchen, übermäßige sportliche Aktivität oder exzessiver Alkoholkonsum; Tab. 1).<sup>14,21-23</sup>

Die *medizinisch induzierte Frühgeburt* beschreibt die Einleitung der Wehen bzw. eine elektive Sektio vor der 37+0 SSW aus maternaler, fetaler oder anderer nicht-medizinischer Indikation (Tab. 1).<sup>19,24</sup>

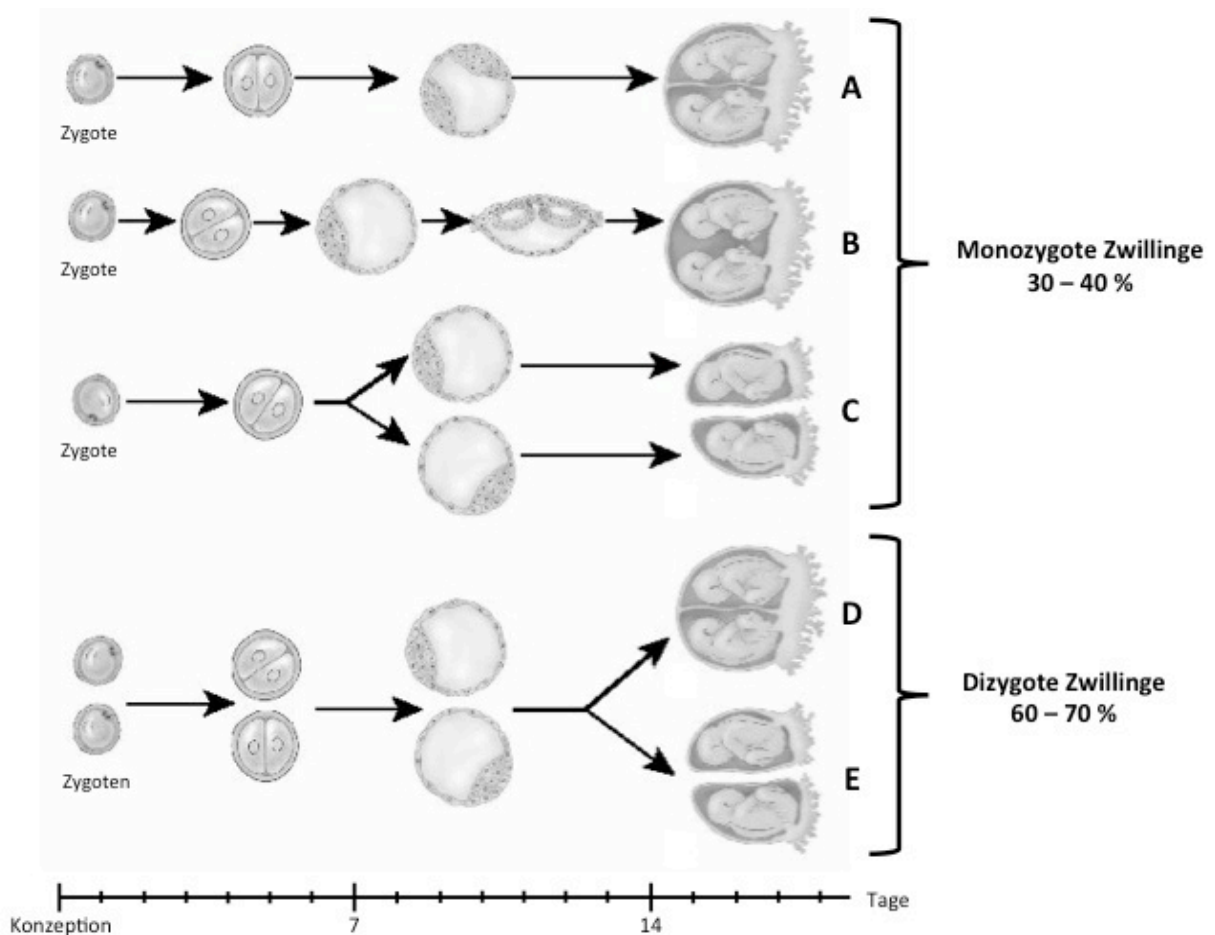
Spontane Frühgeburt (60 – 70%)	Iatrogene Frühgeburt (30 – 40%)
<b>Infektionen:</b> <sup>25-27</sup> aufsteigende Infekte (Harnwegsinfekt, bakterielle Vaginose), HIV, Malaria, Syphilis	<b>aus maternaler Indikation:</b> <sup>19, 24, 28</sup> Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, Malignomerkrankungen, die eine unmittelbare Therapie erfordern etc.
<b>maternale Erkrankungen:</b> <sup>29, 30</sup> Diabetes, Hypertonie, Anämie, Asthma, Schilddrüsenerkrankungen	
<b>uterine Faktoren:</b> <sup>18, 31</sup> Uterusanomalien (Uterus arcuatus, Myome, Zervixinsuffizienz, St. n. Konisation), Überdehnung des Uterus (z. B. bei Mehrlingsgravidität, Hydramnion, fetaler Makrosomie)	
<b>genetische Faktoren:</b> <sup>20</sup> genetisches Risiko, Zervixinsuffizienz, Familienanamnese	
<b>Ernährungsfaktoren:</b> <sup>32</sup> maternale Über- bzw. Unterernährung	<b>aus fetaler Indikation:</b> <sup>19, 24</sup> fetaler Distress, fetale Wachstumsrestriktion etc.
<b>Lebensstil:</b> <sup>21-23, 29</sup> Nikotin, exzessiver Alkoholkonsum, übermäßige körperliche Aktivität, regelmäßige Medikamenteneinnahme	
<b>Störungen in der Plazentaentwicklung:</b> <sup>33 24</sup> Plazentalösung, Placenta praevia, Plazentainsuffizienz	
<b>maternale psychische Faktoren:</b> <sup>34 35</sup> Depression, häusliche Gewalt	

**Tab. 1: Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt.**

Ätiologisch unterscheidet man die *spontane Frühgeburt* von der *medizinisch indizierten Frühgeburt*. In der Tabelle sind mögliche Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt dargestellt.

## 1.5 Zwillingschwangerschaften und Plazentation

Zwillingschwangerschaften entstehen bei der Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei verschiedene Spermien (dizygot, ca. 60-70%) oder bei Teilung einer befruchteten Eizelle in zwei genetisch identische Anlagen (monozygot, ca. 30 -40%; Abb. 1).<sup>36</sup> Dabei ergeben sich je nach Einnistungszeitpunkt in der Gebärmutter unterschiedliche Plazentationsformen: Dichorial-diamniot (ca. 72%), monochorial-diamniot (ca. 26%), monochorial-monoamniot (ca. 1%; Abb. 1).<sup>37</sup>



**Abb. 1: Plazentation und Eihautverhältnisse bei Zwillingschwangerschaften modifiziert nach Sadler.<sup>38</sup>**

Die monozygote Zwillingschwangerschaft (30-40%) entsteht durch die Teilung einer einzigen durch ein Spermium befruchteten Zygote in zwei Embryonalanlagen. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Teilung der befruchteten Eizelle ergeben sich die folgenden Eihautverhältnisse: A – monochorial-diamniot, Implantation Tag 4-9; B – monochorial-monoamniot, Implantation Tag 9-15; C – dichorial-diamniot, Implantation Tag 0-3. Die dizygoter Zwillingschwangerschaft (60-70%) entsteht nach Befruchtung von zwei verschiedenen Eizellen durch zwei verschiedene Samenzellen. Es ergeben sich daraus die folgenden Eihautverhältnisse: D – monochorial-diamniot, E – dichorial-diamniot.

## 1.6 Komplikationen der Mehrlingsgravidität

Eine Zwillingschwangerschaft birgt sowohl für die Mutter als auch für die Feten erhöhte Risiken (Tab. 2).<sup>36</sup> Bis zur 29. SSW entspricht das fetale Wachstum der Gemini dem Wachstum der Einlingen.<sup>39,40</sup> Ab der 30. SSW beginnt sich jedoch die Wachstumskurve abzuflachen.<sup>39,40</sup> Bei Geburt sind Gemini in der Regel deutlich kleiner als gleichaltrige Einlinge und wiegen im Durchschnitt weniger als 2500g.<sup>36</sup> Das Risiko einer intrauterinen Wachstumsrestriktion ist im Rahmen von Schwangerschaften mit Gemini deutlich erhöht und nicht zuletzt ausschlaggebend für die deutlich höhere Morbidität und Mortalität.

Maternale Risiken	Fetale Risiken
<b>hypertensive Erkrankungen:</b> SIH, Präeklampsie, HELLP	intrauteriner Fruchttod (IUFT) (2. Schwangerschaftshälfte)
<b>Thromboembolische Komplikationen:</b> Varizen, Ödembildung	intrauterine Wachstumsrestriktion/-diskrepanz
Vorzeitige Wehen	<b>Prämaturität:</b> vorzeitige Wehentätigkeit, isthmozervikale Insuffizienz, vorzeitiger Blasensprung
Anämie	<b>Nabelschnurkomplikationen:</b> insertio velamentosa, marginale Nabelschnurinsertion
Hyperemesis gravidarum	Plazentalösung
Dyspnoeigung (hauptsächlich im letzten Trimenon)	<b>monochoriale Schwangerschaft:</b> Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS) parasitärer Zwilling (arcadius acranus)
Rückenschmerzen	<b>Monoamniote Schwangerschaft:</b> siamesische Zwillinge Nabelschnurumschlingungen
abdominales Spannungsgefühl	

**Tab. 2: Risiken der Zwillingschwangerschaft.**<sup>36</sup>

Eine Mehrlingsschwangerschaft stellt sowohl für die Mutter als auch für die Feten ein erhöhtes Risiko dar. Die fetalen Risiken unterscheiden sich dabei in Abhängigkeit der vorliegenden Eihautverhältnisse.

## 1.7 Folgen der Frühgeburt

Aufgrund der Unreife ihrer Organsysteme sind Frühgeborene von einer Reihe typischer Kurzzeitkomplikationen und Erkrankungen betroffen. So liegt das Risiko an einem Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrom, RDS) zu erkranken bei einer Geburt vor der 28+6 SSW bei 60% und stellt die Hauptursache für die fetale Mortalität in dieser Gruppe dar.<sup>41</sup> 20% der Frühgeborenen, die mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g zur Welt kommen (very low birth weight, VLBW), weisen intraventrikuläre Blutungen (IVH) auf und bis zu 28% erkranken an einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).<sup>42,43</sup> Unter den Frühgeborenen treten gehäuft Erkrankungen wie die bronchopulmonale Dysplasie (BPD, ca. 40% der VLBW-Frühgeborenen), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL, ca. 15% der an IVH erkrankten) und die Neugeborenen-Retinopathie (RPM, ca. 19%) auf.<sup>6,44,45</sup> Auch das Risiko an einer sogenannten „non-communicable disease“ (NCD) zu erkranken, ist unter den Frühgeborenen deutlich erhöht.<sup>2,46</sup> Zu den NCDs zählen chronische Erkrankungen, wie Diabetes oder Bluthochdruck, die sich oft erst im Erwachsenenalter bemerkbar machen.

## **1.8 Kosten der Frühgeburt**

Die Frühgeburt ist für die Gesundheitssysteme aufgrund der hohen Morbiditätsraten von großer sozioökonomischer Bedeutung. Eine Auswertung der Kosten im Jahr 2003 durch die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS-Institut) ergab für die Behandlung frühgeborener Einlinge eine Aufwendung in Höhe von 750 Millionen Euro.<sup>47</sup> Diese Summe bezieht sich allein auf die unmittelbaren Behandlungen in der Neonatalperiode. Im Vergleich zu einem reif geborenen Neugeborenen bedeutet eine Frühgeburt durchschnittlich einen finanziellen Mehraufwand von rund 10550 Euro pro Kind.<sup>48</sup> In den USA wurden im Jahr 2005 etwa 26,2 Billionen Dollar, d. h. ca. 35% aller Ausgaben für Kinder im Gesundheitssystem für Frühgeburten ausgegeben.<sup>49</sup>

Die zusätzlichen Kosten, die bei Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft anfallen, sind bedenklich. Callahan et. al berechneten, dass bei Vorliegen einer Zwillingschwangerschaft allein für die Behandlung der Neugeborenen mehr als dreimal so viel Kosten entstehen wie bei einer Einlingsschwangerschaft (9.845 USD vs. 37.947 USD).<sup>50</sup> Auch innerhalb der ersten zwei Lebensjahre unterscheidet sich der Kostenaufwand einer Mehrlingsschwangerschaft signifikant von den Kosten, die im Rahmen einer Einlingsschwangerschaft entstehen (518 GBP vs. 1781 GBP).<sup>51</sup>

Die Prävention der Frühgeburt ist daher von großem volkswirtschaftlichen Interesse, um die Ausgaben im Gesundheitssystem zu senken.

## **1.9 Prävention und Therapie der Frühgeburt**

### **1.9.1 Primärprävention der Frühgeburt**

Ziel der Primärprävention ist es, das Auftreten einer Frühgeburt zu verhindern. Dabei wird der präkonzeptionellen Gesundheitsberatung eine bedeutende Rolle zuteil. Im Rahmen der Schwangerenvorsorge ist es möglich, die Schwangere über alle Risiken und „Nichtrisiken“ zu informieren.<sup>52</sup> Durch Screening-Untersuchungen wie z.B. einer Urinkultur kann eine pathogene bakterielle Besiedlung der Harnwege möglichst früh entdeckt und wenn nötig zeitnah antibiotisch behandelt werden.<sup>53</sup> Mittels Vaginalabstrich (Nativabstrich, pH) lässt sich eine bakterielle Vaginose frühzeitig feststellen, so dass eine Keimreduktion noch vor der 16. Schwangerschaftswoche erfolgen kann.<sup>54</sup> In der Hochrisikopopulation von Schwangeren, d. h. bei Schwangeren mit Frühgeburt, wird in den Leitlinien des American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) aktuell die prophylaktische Gabe von Progesteron (z. B. Utrogest®) empfohlen.<sup>55</sup> Randomisierte Studien konnten zeigen, dass insbesondere

Frauen, die anamnestisch bereits eine Frühgeburt angaben, deutlich von einer prophylaktischen Therapie mit Progesteronpräparaten profitierten.<sup>56,57</sup> Hinsichtlich der geeigneten Applikationsart (oral, vaginal, parenteral) und der Dosis gibt es derzeit noch keine abschließende Stellungnahme.

### **1.9.2 Sekundärprävention der Frühgeburt**

Im Rahmen der Sekundärprävention sollen Frühgeburtsbestrebungen so früh wie möglich entdeckt und behandelt werden. Von großer Bedeutung ist hierbei die frühzeitige Erfassung von Risikofaktoren, die zu einer Frühgeburt führen. Durch den transvaginalen Ultraschall lassen sich reproduzierbare und objektivierbare Aussagen über die Zervixlänge und –breite sowie Veränderungen am inneren Muttermund treffen.<sup>58</sup> Zur weiteren Abklärung stehen die Fibronectin- und IGF-BP3–Bestimmung zur Verfügung. Beide Verfahren beruhen auf dem Nachweis von Veränderungen der extrazellulären Matrix der fetalen Membranen, die sich bei drohender Frühgeburt ereignen.<sup>59</sup>

In Abhängigkeit vom Gestationsalter unterscheidet man prophylaktische Maßnahmen in der Frühschwangerschaft (12+0-13+6 SSW) von therapeutischen Maßnahmen im zweiten Trimenon (bis zu 27+6 SSW).<sup>60</sup> Prophylaktische Maßnahmen zielen darauf ab bei Hochrisiko-Patientinnen mit einer hohen anamnestischen Belastung (rezidivierende Aborte, Frühgeburten, Zustand nach Konisation) eine Frühgeburt zu verhindern. Bei Hochrisikopatientinnen mit noch unveränderten Portio- und Muttermundverhältnissen wird vereinzelt eine prophylaktische Cerclage durchgeführt, wobei in randomisierten Studien kein nachweisbarer Nutzen gezeigt werden konnte.<sup>61</sup> Ebenso kann prophylaktisch die Einlage eines Pessars und/oder ein operativer Muttermundsverschluss zur Prävention einer aufsteigenden Infektion bei Patientinnen mit habituellen Spätaborten oder Frühgeburten in der Anamnese erfolgen.<sup>53</sup>

Indikation zu einer therapeutischen Cerclage können die isthmozervikale Insuffizienz (Zervixlänge weniger als 25mm) oder eine Progredienz des Befundes trotz konservativer Maßnahmen mit Eröffnung des Muttermunds und evtl. Vortreten der Fruchtblase in den Zervikalkanal sein.<sup>60-62</sup> Bei geöffnetem Muttermund und nahezu verstrichener Zervix kann eine Notcerclage durchgeführt werden.<sup>60</sup> Eine weitere therapeutische Möglichkeit stellt die Einlage eines Zervix-Pessars dar. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Einlage eines Pessars bei Schwangeren mit bereits stattgefundener Zervixverkürzung das Risiko zur Frühgeburt signifikant gesenkt werden kann.<sup>63</sup>

Als konservative Vorgehensweise sind häufig ruhigstellende Maßnahmen wie das Ausstellen einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung, Entlastung zu Hause, Bettruhe oder gegebenenfalls die stationäre Aufnahme indiziert.<sup>53</sup>

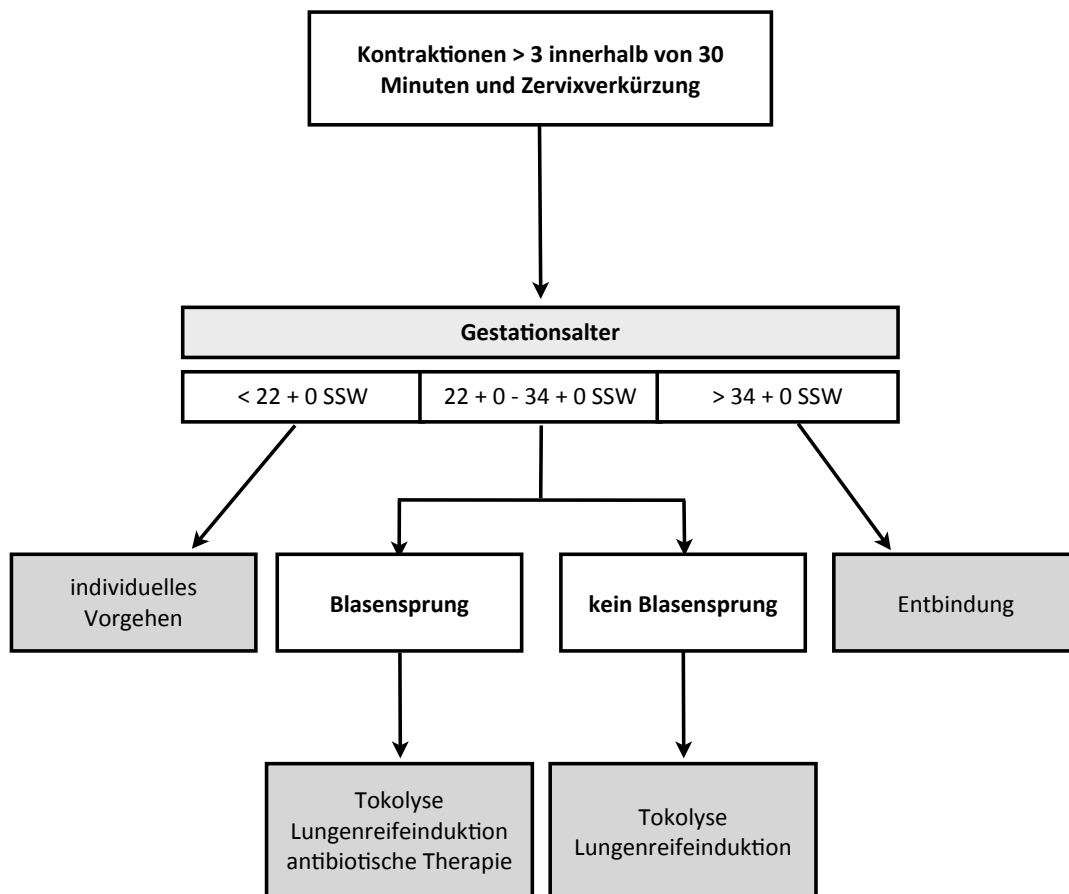
### **1.9.3 Tertiärprävention der Frühgeburt**

Die Therapie der drohenden Frühgeburt zielt darauf ab, entweder die Geburt zu verzögern oder die Folgen einer einsetzenden Frühgeburt zu verringern. Haben die vorzeitigen Wehen bereits eingesetzt, gibt es verschiedene Ansätze, um die Schwangerschaft länger aufrecht zu erhalten oder das fetale Überleben zu verbessern. Vor der Einleitung schwangerschaftsverlängernder Maßnahmen sollten aber Vorteile und Risiken abgewogen werden, um die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft mit ungünstigen Bedingungen für Mutter oder Kind zu vermeiden. Eine Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum ist empfehlenswert. Therapeutische Maßnahmen bei drohender Frühgeburt sind: die medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse), die Lungenreifeinduktion (LRI) und gegebenenfalls eine antibiotische Behandlung bei bestehender Infektion oder vorzeitigem Blasensprung (Abb. 2).

#### **1.9.3.1 Medikamentöse Tokolyse und antibiotische Therapie**

Als klinisches Leitsymptom der Frühgeburt werden die vorzeitigen Wehen symptomatisch mit sogenannten Wehenhemmern behandelt. Zur medikamentösen Tokolyse stehen eine Reihe von Medikamenten mit sehr unterschiedlichen Wirkmechanismen zu Verfügung. Im klinischen Alltag kommen dabei hauptsächlich das Betasympathomimetikum Fenoterol (Partusisten®), der Oxytocinrezeptorantagonist Atosiban (Tractocile®) oder Nifedipin als Calciumantagonist zum Einsatz. Letzteres ist in Deutschland jedoch nicht zur Tokolyse zugelassen und wird daher als „off-label“-Präparat eingesetzt. Die Gabe von Betasympathomimetika als herkömmliche Medikamente ist eine sehr kostengünstige, aber mit vielen Nebenwirkungen verbundene Therapie vorzeitiger Wehen.<sup>64</sup> Der Oxytocinrezeptorantagonist Atosiban dagegen ist deutlich teurer, weist aber ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil bei gleicher tokolytischer Wirksamkeit auf.<sup>64</sup> Als weitere therapeutische Möglichkeit der Tokolyse können Prostaglandin-Synthesehemmer (z.B. Indomethacin) oder Stickstoffmonoxidendonatoren verabreicht werden.<sup>64</sup>





**Abb. 2: Überwachung der drohenden Frühgeburt nach Beider.<sup>14</sup>**

Bei Vorliegen vorzeitiger Wehen ergeben sich in Abhängigkeit des Gestationsalters verschiedene therapeutische Optionen.

In den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird die medikamentöse Tokolyse nach Ausschluss der Kontraindikationen bei spontanen vorzeitigen Wehen und Verkürzung der funktionellen Zervixlänge zwischen der 24+0 und 34+0 SSW empfohlen.<sup>64</sup> Primäres Ziel ist eine Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden, damit eine LRI durchgeführt werden kann. Eine Langzeittokolyse ist Ausnahmefällen vorbehalten (z. B. Placenta praevia, frühes Schwangerschaftsalter).

Absolute Kontraindikation der medikamentösen Wehenhemmung stellt das Vorliegen einer intrauterinen Infektion oder eines intrauterinen Fruchttodes dar.

Eine antibiotische Therapie wird bei vorzeitigem Blasensprung zwischen der 23+5 und vor der 34+0 SSW empfohlen. Liegt jedoch ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) vor, ist die Entbindung umgehend indiziert. Für eine prophylaktische antibiotische Behandlung gibt es keine generelle Indikationsstellung. Auch die Leitlinien der AWMF sehen eine

routinemäßige Anwendung von Antibiotika bei erhaltener Fruchtblase zur Prävention der Frühgeburt nicht vor.<sup>64</sup> In einer Cochrane-Analyse konnte bezüglich der Wirksamkeit einer therapeutischer Antibiotikagabe bei vorzeitigen Wehen und intakter Fruchtblase kein Unterschied im Vergleich zu Placebogruppe festgestellt werden.<sup>65</sup> Für Mehrlingsschwangerschaften liegt bisher keine eindeutige Stellungnahme vor.

### **1.9.3.2 Induktion der fetalen Lungenreife bei Einlingen**

Der Neuseeländer Graham C. Liggins konnte 1969 erstmalig die Wirksamkeit antenataler Glukokortikoidgabe zur Förderung der fetalen Lungenreifung im Schafsversuch nachweisen.<sup>66</sup> Eine von Graham C. Liggins und seinem Kollegen Roderick N. Howie 1972 durchgeführte kontrollierte randomisierte Studie bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt bestätigte diese im Tierversuch beobachteten positiven Effekte der antenatalen Verabreichung von Glukokortikoiden.<sup>67</sup> Im Rahmen einer Konsensus-Konferenz wurde von den National Institutes of Health (NIH) 1994 erstmalig die Behandlung mit synthetischen Glukokortikoiden wie Betamethason (BET, Celestan®) oder Dexamethason (DEX, Fortecortin®) bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 34. SSW empfohlen.<sup>68</sup> Die intramuskuläre Injektion der transplazentar wirksamen Glukokortikoide entfaltet ihre Wirkung unter anderem an den Epithelzellen und mesenchymalen Fibroblasten der Atemwege und führt so zu einer Stimulation der strukturellen Lungenentwicklung.<sup>69</sup> Die antenatale Glukokortikoidgabe bewirkt dadurch die Förderung der intraalveolären Surfactantsynthese und resultiert in einer vermehrten Surfactantsekretion.<sup>69</sup> Durch die Einführung der antenatalen Gabe von Glukokortikoide zur fetalen Lungenreifeinduktion konnten die neonatale Morbidität und Mortalität um 31% gesenkt werden (Tab. 3).<sup>70</sup> In den vielfach durchgeführten randomisierten Studien zur Wirksamkeit antenataler Glukokortikoide zur LRI wurde neben der signifikanten Reduktion des RDS<sup>71-75</sup> auch eine Reduktion typischer Erkrankungen der Neonatalperiode wie IVH,<sup>76</sup> PVL<sup>77</sup> und NEC<sup>78-80</sup> beschrieben (Tab. 3). Durch die antenatale Glukokortikoidgabe konnte sowohl die Beatmungsnotwendigkeit als auch das Vorkommen systemischer Infektionen signifikant gesenkt werden (Tab. 3).<sup>70</sup> In einer Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass nach Gabe antenataler Glukokortikoide im Alter von zwei Jahren signifikant seltener Behinderungen auftraten (Tab. 3).<sup>81</sup> Und auch bei Einschulung waren bei den Kindern in der Glukokortikoidgruppe keine Verhaltensauffälligkeiten zu beobachten (Tab. 3).<sup>81</sup> Bei einem Vergleich von Kindern mit Auffälligkeiten der kranialen Ultraschalluntersuchungen in der Neonatalperiode ging die Gabe von antenatalen

Glukokortikoiden mit einer Zunahme des Intelligenz-Quotienten (IQ) um durchschnittlich 6 Punkte und einer Verbesserung der kognitiven Funktionen einher (Tab. 3).<sup>82</sup>

Auf der anderen Seite konnte jedoch beobachtet werden, dass die antenatale Gabe von Glukokortikoiden zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums führt. So zeigte sich bei Neugeborenen nach BET- oder DEX-Gabe eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts,<sup>70,71,75,83-90</sup> der Körperlänge<sup>84,86,90</sup> und des Kopfumfanges (Tab. 3).<sup>83,84,86,90</sup> Negative Langzeitfolgen mit Schädigung der neuronalen Entwicklung und Beeinträchtigung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Systems (HPA) wurden nach Gabe von antenatalen Glukokortikoiden sowohl im Tierversuch<sup>91-94</sup> als auch in humanen Studien beschrieben (Tab. 3).<sup>95-98</sup> So konnte gezeigt werden, dass die antenatale Gabe von Glukokortikoiden zu einer Beeinträchtigung der Aktivität und Regulation der HPA-Achse im Erwachsenenalter führte (Tab. 3).<sup>95-98</sup> Ebenso ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Gabe von antenatalen Glukokortikoiden und dem Auftreten chronischer Erkrankungen wie Bluthochdruck, Adipositas oder Hyperinsulinismus erkennen (Tab. 3).<sup>99-101</sup>

Die Empfehlungen zur Durchführung der antenatalen Lungenreife weisen länderspezifische Unterschiede auf. Während in Deutschland durch die AWMF zur Induktion der fetalen Lungenreife das Glukokortikoid BET (zweimal 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden) empfohlen wird, empfehlen das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (ROCG) und das ACOG sowohl BET (zweimal 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden) als auch DEX (viermal 6 mg i. m. im Abstand von 12 Stunden) als Medikamente der Wahl für die LRI.<sup>102-104</sup> Die antenatale Induktion der fetalen Lungenreife wird dabei sowohl in Deutschland als auch in Großbritannien und den USA bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt empfohlen. Das RCOG empfiehlt zusätzlich eine LRI bei geplanter elektiver Sektio vor der 38+6 SSW.<sup>104</sup> Während in Deutschland und den USA die LRI zwischen 23+5 bis 33+6 SSW durchgeführt werden soll, wird in Großbritannien geraten, die LRI zwischen 24+0 und 34+6 durchzuführen.<sup>102-104</sup> Von einer wiederholten Gabe der antenatalen Glukokortikoide wird aktuell von Seiten der AWMF und des ACOG aufgrund der negativen beobachteten Effekte abgeraten.<sup>95,103</sup> Das RCOG hingegen empfiehlt eine einmalige Wiederholung der BET bzw. DEX-Gabe, sofern die Erstgabe der antenatalen Glukokortikoide vor der 26+0 SSW erfolgt ist.<sup>104</sup>

Vorteile	Nachteile
allgemeinen Mortalität und Morbidität ↓ <sup>70</sup>	Geburtsgewicht ↓ <sup>70,71,75,83-90</sup>
RDS ↓ <sup>71-75</sup>	Länge bei Geburt ↓ <sup>84,86,90</sup>
IVH ↓ <sup>76</sup>	Kopfumfang bei Geburt ↓ <sup>83,84,86,90</sup>
PVL ↓ <sup>77</sup>	Plazentagewicht ↓ <sup>90</sup>
NEC ↓ <sup>78-80</sup>	Schädigung der neuronalen Entwicklung <sup>96</sup>
neonatale Infektionen ↓ <sup>70</sup>	Beeinträchtigung der HPA-Achse <sup>91-98</sup>
Beatmungsnotwendigkeit ↓ <sup>70</sup>	Hyperinsulinismus ↑ <sup>99-101</sup>
Behinderungen/ Verhaltensauffälligkeiten ↓ <sup>81</sup>	Adipositas ↑ <sup>99-101</sup>
IQ ↑ <sup>82</sup>	Bluthochdruck ↑ <sup>101</sup>

**Tab. 3: Vor- und Nachteile der antenatalen Lungenreifeinduktion mit BET bei Einlingen.** IVH=intraventrikuläre Hämorrhagie, NEC=nekrotisierende Enterokolitis, PVL=periventrikuläre Leukomalazie, RDS=Respiratory Distress Syndrom, ↓=Abnahme der Inzidenz/Verschlechterung, ↑=Zunahme der Inzidenz/Verbesserung.

### 1.9.3.3 Lungenreifeinduktion bei Zwillingen

Bezüglich der optimalen Vorgehensweise zur Induktion der fetalen Lungenreife bei Gemini gibt es derzeit keine eindeutigen Empfehlungen. Da es an prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen von antenatalen Glukokortikoiden bei Gemini mangelt, wird bei drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt zwischen der 23+5 und 34+0 SSW – wie auch bei Einlingen – zur Durchführung eines Zyklus von BET mit zweimal 12 mg im Abstand von 24 Stunden geraten.<sup>103</sup>

Das Wissen um eine Veränderung metabolischer Prozesse bei Mehrlingsschwangerschaften hat dazu geführt, dass Bedenken am aktuellen Vorgehen geäußert wurden.<sup>105-107</sup> So wird in Frage gestellt, ob die verabreichte Dosis überhaupt ausreichend ist, um auch bei Zwillingsschwangerschaften die Lungenreife zu fördern. In einer Studie von Ballabh et al. zur Pharmakokinetik von BET konnte gezeigt werden, dass Zwillingsschwangerschaften (n=21) bei gleichem Verteilungsvolumen eine kürzere Halbwertszeit und eine größere Clearance aufweisen als dies bei Einlingsschwangerschaften (n=30) der Fall war.<sup>107</sup> Die Autoren führen die gesteigerte Pharmakokinetik auf das Vorliegen von zwei fetoplazentaren Einheiten zurück.<sup>107</sup> Auch Gyamfi und Kollegen untersuchten die Konzentration von BET im maternalen Serum und im Nabelschnurblut bei Einlings- (n=15) und bei Zwillingsschwangerschaften (n=30).<sup>108</sup> Im Gegensatz zu Ballabh et. al konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede der BET-Konzentration zwischen den beiden Gruppen feststellen.<sup>108</sup> Die Autoren nahmen außer-

dem an, dass sich die maternale Körperzusammensetzung auf das Verteilungsvolumen und die Wirksamkeit antenataler Glukokortikoide auswirkte, konnten aber auch bei einem Vergleich von fettleibigen und nicht fettleibigen Müttern keine signifikanten Unterschiede in der BET-Konzentration im maternalen Blut und im Nabelschnurblut.<sup>108</sup>

Ein eindeutiger Nutzen antenataler Glukokortikoide zur LRI bei Zwillingsschwangerschaften konnte aufgrund sehr widersprüchlicher Evidenz bisher nicht nachgewiesen werden.<sup>109</sup>

Die Arbeitsgruppen um Spinillo und Ardila beschrieben eine signifikante Reduktion des RDS bei Zwillingsschwangerschaften nach Durchführung der antenatalen LRI mit Glukokortikoiden.<sup>110,111</sup> In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit der antenatalen Glukokortikoide BET und DEX zur Reduktion der neonatalen Morbidität bewertet. In die Studie eingeschlossen wurden sowohl Einlinge (n=222) als auch Gemini (n=88), die zwischen 24+0 und 34+0 SSW geboren wurden. Die Lungenreifeinduktion erfolgte durch i. m.-Injektion von zweimal 12 mg BET oder zweimal 12 mg DEX im Abstand von 24 Stunden, wobei die erste Gabe der Glukokortikoide frühestens sieben Tage und spätestens 48 Stunden vor der Entbindung erfolgte. Im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften führte die antenatale Glukokortikoidgabe bei Zwillingsschwangerschaften zu einer signifikant größeren Reduktion des RDS (43% vs. 38%).<sup>111</sup> Allerdings verwendeten die Autoren für die Auswertungen der Effekte der Glukokortikoide auf das neonatale Überleben kein Zwillingsmodell (s. 3.7.1), so dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich die beobachteten Effekte einzig durch die antenatale Gabe von Glukokortikoiden erklären lassen. Die Autoren trafen keine Aussage, ob Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den beiden verabreichten Glukokortikoiden BET und DEX bestanden. Auch wurden Schwangerschaften mit schwerwiegenden Komplikationen wie etwa Zwillingsschwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod eines Fetus nicht aus der Studie ausgeschlossen, wodurch eine zusätzliche Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden kann. Es erfolgte keine Adjustierung für relevante maternale und fetale Faktoren wie etwa maternale Erkrankungen im Rahmen der Schwangerschaft, Gravidität oder das fetale Geschlecht. Angaben zur Chorionizität der Zwillingsschwangerschaften waren zwar vorhanden, wurden aber nicht in die Analysen miteinbezogen.

Ardila et al. untersuchten die Wirkungen von BET auf das neonatale Überleben bei Gemini, deren Mütter zwischen 23+5 und 34+0 SSW mit einem Zyklus BET (12 mg

innerhalb von 24 Stunden als i. m.-Injektion) behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen wurden 268 Gemini, die zwischen 24+0 und 34+0 SSW geboren wurden. Ardila et al. beschrieben eine signifikante Reduktion des RDS (13%) bei Gemini, die zwischen 28+6 und 32+0 SSW geboren wurden. Die allgemeine neonatale Morbidität und Mortalität blieb nach BET-Gabe jedoch unverändert. Der Arbeit sind keine Angaben zu möglichen Störgrößen wie etwa maternalen Erkrankungen etc. zu entnehmen. Eine Adjustierung für die relevanten maternalen Faktoren wurde nicht durchgeführt. Da die Analysen nicht im Zwillingsmodell erfolgten, kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beschriebene Senkung des RDS-Risikos durch andere Faktoren als die BET-Gabe bedingt war.

Im Gegensatz dazu konnten Murphy et al. in einer retrospektiven Studie bei Zwillingschwangerschaften keine signifikante Reduktion des RDS nach antenataler Gabe von Glukokortikoiden nachweisen. Beobachtet wurden 517 Mütter, die zwischen 23+5 und 34+0 SSW entweder eine prophylaktische Gabe (zweimal 12 mg als i. m.-Injektion im Abstand von 24 Stunden alle zwei Wochen) oder eine Notfallgabe (zweimal 12 mg als i. m.-Injektion im Abstand von 24 Stunden) der Glukokortikoide BET oder DEX erhalten hatten. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts bei Gemini, deren Mütter fünf oder mehr Gaben BET erhalten hatten.<sup>112</sup> Eine Adjustierung für mögliche Störfaktoren wurde nicht durchgeführt.

Weitere Studien von Turrentine et al. (n=41) und Battista et al. (n=60) zeigten keine signifikante Reduktion des RDS bei Zwillingschwangerschaften nach Behandlung mit zweimal 12 mg BET im Abstand von 24 Stunden.<sup>106,113</sup>

Blickstein und Kollegen führten die bisher größte Populations-basierte Studie zur Wirksamkeit antenataler Glukokortikoide zur Induktion der fetalen Lungenreife bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften (Einlinge: n=4754, Zwillinge: n=2460, Drillinge: n=906) durch.<sup>114</sup> In allen drei Gruppen führte die Gabe von zweimal 12 mg BET i. m. zu einer signifikanten Reduktion des RDS.<sup>114</sup> Signifikante Unterschiede im Vorkommen des RDS zwischen den drei Gruppen konnten nicht festgestellt werden.<sup>114</sup>

Die beobachteten Auswirkungen von BET auf das Auftreten des RDS waren dabei abhängig von der Pluralität. Bei gleicher BET-Dosierung (zweimal 12 mg BET i. m. im Abstand von 24 Stunden) zeigten Gemini bzw. Triplets ein um das 1,4-fach bzw. um das 1,8-fach größere Risiko für ein RDS.<sup>114</sup> Im Vergleich zu einem kompletten Zyklus BET ging ein inkompletter Zyklus mit einem signifikant größeren Risiko, ein RDS zu entwickeln, einher.<sup>114</sup>

Hashimoto et al. untersuchten die Auswirkungen antenataler Glukokortikoide bei VLBW-Einlingen (n=1705) und VLBW-Mehrlingen (n=652) und beobachteten bei Einlingen und Mehrlingen ein ähnlich großes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach antenataler LRI mit BET oder DEX im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen.<sup>115</sup>

Crowley und Kollegen konnten im Rahmen einer systematischen Cochrane-Analyse hingegen nicht nachweisen, dass die derzeit für Einlingsschwangerschaften empfohlene Dosierung von zweimal 12 mg BET auch für Gemini ausreichend ist.<sup>80</sup> Hinweise auf Nebenwirkungen antenataler Glukokortikoide zur Förderung der Lungenreife liegen vor. Neben der bereits beschriebenen Reduktion des Geburtsgewichtes bei wiederholter Gabe antenataler Glukokortikoide stellten Mulder et al. ein vorübergehendes Abfallen der basalen fetalen Herzfrequenz nach BET-Gabe fest.<sup>116</sup>

Aufgrund mangelnder Evidenz wird aktuell auch bei Gemini von einer wiederholten Gabe von BET abgeraten.<sup>112</sup> Wapner et al. kommen in einem Review zur antenatalen LRI mit Glukokortikoiden zu dem Schluss, dass auch bei Gemini bei drohender Frühgeburt die Lungenreife eine Zyklus BET (zweimal 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden) oder DEX (viermal 6 mg i. m. im Abstand von 12 Stunden) verabreicht werden sollte.<sup>109</sup> Die Autoren raten jedoch zu einem sorgfältigen Abwägen der jeweiligen Indikationslage, um eine unnötige Gabe antenataler Glukokortikoide zu vermeiden.<sup>109</sup>

Eine strenge Überwachung der Schwangeren nach Gabe von Glukokortikoiden ist ratsam, da gezeigt werden konnte, dass bei Mehrlingsschwangerschaften nach Gabe von BET vermehrt uterine Kontraktionen auftraten, die zu einer Verkürzung der Zervix führten.<sup>117</sup>

## **1.10 Perinatale Programmierung**

### **1.10.1 Perinatale Programmierung**

In den letzten Jahren wurden in epidemiologischen, klinischen, laborexperimentellen und translationalen Studien zunehmend Erkenntnisse darüber gewonnen, dass der funktionelle Phänotyp eines Menschen und dementsprechend auch das lebenslange Krankheitsrisiko neben genetischen und Umweltfaktoren auch durch Veränderungen im uterinen Milieu während der Schwangerschaft beeinflusst werden kann. Der Begriff der perinatalen Programmierung beschreibt dabei die dauerhafte Prägung der Funktionsweise von Organen bzw. Organsystemen durch das Einwirken bestimmter endogener und exogener Einflüssen wie beispielsweise durch maternalen Stress, maternale Malnutrition (Über- oder Unterernährung) oder der pränatalen Gabe von Medikamenten

während sogenannter „kritischer“ Entwicklungsphasen.

In den 1970er Jahren wurde der Begriff „Perinatale Programmierung“ erstmalig in diesem Kontext von dem Berliner Endokrinologen Günter Dörner eingeführt.<sup>118</sup> Dörner postulierte, dass konkrete Umwelteinflüsse während kritischer, sensibler Entwicklungszeitfenster auch beim Menschen zu langfristig irreversiblen Merkmalsausprägungen führen können und rief die „Funktionelle Teratologie“ als neuen entwicklungsmedizinischen Zweig ins Leben.<sup>118</sup>

Der Genetiker James V. Neel beobachtete die Häufung von Adipositas und Diabetes innerhalb bestimmten ethnischer Gruppen und führte dies auf Episoden von Nahrungsmangel zurück.<sup>79</sup> Durch den Nahrungsmangel, so Neel, kommt es zu der Entwicklung sogenannter „sparsamer“ Gene, die zwar die metabolische Effizienz erhöhen, in Zeiten des Überflusses aber die betroffenen Personen anfälliger für metabolische Krankheiten werden lassen („thrifty genotype-Hypothese“).<sup>119</sup>

Seit den 1990er Jahren wurde der von Dörner geprägte Begriff der „Perinatalen Programmierung“ von internationalen Forschergruppen übernommen. Die Arbeitsgruppe um David Barker und Nicholas Hales beobachtete einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im späteren Leben („small baby syndrome“).<sup>120</sup> Barker prägte den Terminus „Developmental origins of health and disease“ (DOHaD), unter dem verschiedene Theorien um die Perinatale Programmierung zusammengefasst werden.<sup>121,122</sup>

Eine Anpassung des Fetus an unphysiologische intrauterine Bedingungen kann zu einer „Fehlprogrammierung“ führen, die wiederum Grundlage für das Auftreten chronischer Erkrankungen im späteren Leben wie etwa Typ 2-Diabetes, Adipositas und kardiovaskulärer Erkrankungen sein kann.<sup>83,123-127</sup> Ein niedriges Geburtsgewicht des Neugeborenen ist dabei häufig ein Surrogatmarker für intrauterine „Notzustände“ während der fetalen Entwicklungszeit.<sup>83</sup> Schellong et al. zeigten in einem systematischen Review, dass ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Risiko im weiteren Verlauf ein Übergewicht zu entwickeln, besteht.<sup>128</sup> Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass auch eine pränatale Überernährung, die mit einem erhöhten Geburtsgewicht einhergeht, die Neigung übergewichtig zu werden programmieren kann.<sup>128</sup>

Grundlage der vorliegenden Arbeit stellt das Glukokortikoid- bzw. Stress-Modell dar.<sup>99-101,121,129,130</sup> Dabei wird davon ausgegangen, dass die Überexposition des Fetus



gegenüber Glukokortikoiden, sei es durch maternalen Stress (endokrin), maternale systemische Glukokortikoid-Therapie während der Schwangerschaft oder durch die Gabe antenataler Glukokortikoide, wie beispielsweise bei Durchführung der LRI mit BET etwa durch Beeinflussung der Plazentamorphologie und -struktur, zu einer Beeinträchtigung der Fetalentwicklung kommt.<sup>100,101,129,130</sup> Eine Mangelversorgung des Feten wiederum, die z. B. durch endokrinologische Veränderungen oder eine eingeschränkte Versorgung mit Nährstoffen oder Sauerstoff bedingt ist, kann so zu einer lebenslangen (Fehl-)Programmierung unreifer fetaler Organsysteme führen.

### **1.10.2 Perinatale Programmierung am Zwillingsmodell**

Monozygote Zwillingspaare besitzen identische genetische Anlagen, während dizygote Zwillinge nur 50% ihrer genetischen Informationen teilen. Im Verlauf der Schwangerschaft sind die Zwillinge eines Paares sehr ähnlichen Bedingungen ausgesetzt. Dennoch kommt es bei 75% der Zwillingschwangerschaften zu einer Geburtsgewichtsdiskordanz von bis zu 15% bzw. bei 25% der Zwillingschwangerschaften zu einer Geburtsgewichtsdiskordanz von mehr als 15%, die sich eben nicht durch genetische oder gemeinsame Umweltfaktoren erklären lässt.<sup>131,132</sup> Dies führt zu der Annahme, dass die Wachstumsdiskrepanz auf individuelle (z. B. plazentare) Faktoren eines jeden Zwillings zurückzuführen ist.

Untersuchungen am Zwillingsmodell bieten die einzigartige Möglichkeit zwischen genetischen und in der Umwelt liegenden Ursachen von phänotypischen Variationen zu unterscheiden.<sup>133-135</sup> Daher sind Zwillingsmodelle beliebt, um Hypothesen der perinatalen Programmierung zu überprüfen. Durch Beobachtungen am Zwillingsmodell können Rückschlüsse über Einflüsse maternaler Faktoren (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Ernährung/Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Gravität, Parität, Nikotinkonsum, maternale Erkrankungen usw.) auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad und die neonatale Morbidität gewonnen werden.

Nach Ausblenden der maternalen und genetischen Faktoren ist es dann z.B. möglich, die „reinen“ Effekte antenataler Glukokortikoidgabe in der Schwangerschaft zu untersuchen (vgl. 3.7.1).

Es konnte gezeigt werden, dass das Geburtsgewicht per se bzw, das beschleunigte postnatale Wachstum bei Gemini nicht das Auftreten späterer Erkrankungen determiniert.<sup>40</sup> Ergebnisse, die aus Einlings- bzw. Zwillingschwangerschaften erhoben wurden, können daher miteinander verglichen werden.

In der Literatur wurde die perinatale Programmierung bei Zwillingen mehrfach anhand

des Zusammenhangs zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem Auftreten eines Bluthochdrucks im weiteren Verlauf untersucht.<sup>136-139</sup> Die jeweiligen Forschergruppen kamen jedoch zu sehr gegensätzlichen Ergebnissen, welche sich vermutlich durch Unterschiede in der statistischen Herangehensweise erklären lassen können. So beschrieben Johansson-Kark et al., dass auch bei Zwillingsschwangerschaften ein Zusammenhang zwischen einem niedrigem Geburtsgewicht und dem Vorliegen eines arteriellen Hypertonus im Alter von 17 bis 19 Jahren besteht.<sup>133,136,140</sup> Die Arbeitsgruppe um Baird et al. hingegen konnte einen solchen Zusammenhang nicht feststellen.<sup>137</sup>

## **2 Zielsetzung und Fragestellung**

Die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften, d. h. auch Zwillingsschwangerschaften, hat in den letzten Jahren stetig zugenommen (vgl. 1.2). Bei Zwillingsschwangerschaften ist das Risiko für eine Frühgeburt um das Zehnfache erhöht (vgl. 1.6). Daher sind therapeutische Verfahren zur Behandlung der drohenden Frühgeburt wie beispielsweise die Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden von zentraler Bedeutung. Die Evidenzlage bezüglich der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen der Lungenreifeinduktion bei Zwillingsschwangerschaften – auch unter Berücksichtigung der Eihautverhältnisse – ist aufgrund mangelnder randomisierter, kontrollierter Studien unzureichend. Es wurde gezeigt, dass Zwillingsschwangerschaften im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften eine andere Pharmakokinetik des zur LRI eingesetzten Glukokortikoids BET aufweisen (vgl. 1.9.3.3). Aktuell werden bei Induktion der fetalen Lungenreife aber keine Unterschiede zwischen Mehrlings- und Einlingsschwangerschaften gemacht.<sup>103</sup> Bisher konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass das aktuelle Vorgehen zur Förderung der fetalen Lungenreife auch im Rahmen von Zwillingsschwangerschaften wirksam ist und die neonatale Morbidität senkt. Hinweise auf eine Geburtsgewichtsreduktion bei Gemini nach Glukokortikoid-Gabe liegen jedoch vor (vgl. 1.9.3.3).

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte der antenatalen Lungenreifeinduktion mit dem Glukokortikoid BET auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta im Zwillingmodell zu untersuchen.

Sekundäres Ziel war die Untersuchung der Dosisabhängigkeit von BET sowie ob sich

ein sogenanntes „sensibles Zeitfenster“ bezüglich der untersuchten Parameter nachweisen lässt.

### **Arbeitshypothese**

Die Förderung der Lungenreife durch i. m.-Injektion des Glukokortikoids BET (zweimal 12 mg innerhalb von 24 Stunden) führt zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums im Sinne einer Verminderung der anthropometrischen Maße (Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Ponderal Index).

Die aktuell empfohlene Dosis ist aber nicht ausreichend, um auch bei Gemini den neonatalen Reifegrad (Apgar-Scores, Nabelschnurblutgase), die neonatale Morbidität und Mortalität zu verbessern.

Es wird dabei angenommen, dass das Ausmaß der beobachteten Effekte von der verabreichten Dosis, dem Zeitpunkt der Glukokortikoid-Gabe in der Schwangerschaft und von der Chorionizität, d. h. der Anzahl der fetoplazentaren Einheiten, abhängig ist.

Dabei werden folgende Zusammenhänge vermutet:

- Je höher die Dosis, desto stärker ist die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums.
- Je höher die Dosis, desto größer die Verbesserung des neonatalen Reifegrades, der neonatalen Morbidität und Mortalität.
- Je größer der Zeitraum zwischen der letzten BET-Gabe und der Entbindung, desto geringer sind die zu beobachtenden Auswirkungen von BET
- Je größer die Anzahl der fetoplazentaren Einheiten, desto geringer ist die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums und desto geringer ist das Ausmaß der Verbesserung des neonatalen Reifegrades. Demnach fallen die Effekte bei dichorialen Gemini geringer aus als bei monochorialen Gemini mit nur einer fetoplazentaren Einheit.

## **3 Methoden**

### **3.1 Datenerfassung**

Mit Hilfe der elektronischen Datenbank Klinik Information Management Data (KIM® Data, Version 5.9.3.4) wurden alle Mehrlingsschwangerschaften der Charité im Zeitraum von 1993 bis 2011 anhand der folgenden ICD-10 Schlüssel identifiziert: O30.-, O30.0, O30.1, O30.2, O30.8, O30.9.

Der Datenbank wurden Angaben zur Mutter, zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, sowie Daten über das neonatale Überleben entnommen (Tab. 4). Von allen so identifizierten Patientinnen der Kontroll- und BET-Gruppe wurden die Ultraschalldaten aus dem Datenmanagement-System ViewPoint® (Version 5, GE Healthcare Worldwide) sowie die stationären Krankenakten eingesehen, um weitere Angaben zur Lungenreifeinduktion, zu den durchgeführten Ultraschalluntersuchungen sowie zu Plazenta und Eihautverhältnissen zu gewinnen (Tab. 4). Alle Patientendaten aus den elektronischen Datenbanken und stationären Akten wurden pseudonymisiert und in eine konventionelle Datenbank (Microsoft® Office Access® 2003) überführt.

**Angaben zur Mutter:**

Herkunftsland, Alter, Größe, letztes Gewicht vor der Schwangerschaft, letztes Gewicht vor der Geburt, Gravidität, Parität, Erkrankungen, Medikamente

**Angaben zum Schwangerschaftsverlauf:**

Nikotinkonsum in der Schwangerschaft, Schwangerschaftserkrankungen, Intrauteriner Fruchttod, Fetofetales Transfusionsyndrom, Lungenreifeinduktion durchgeführt

**Angaben zum Geburtsverlauf:**

Entbindungsmodus (Spontangeburt, primäre Sektio, sekundäre Sektio, eilige Sektio, Notsektio, Zangenentbindung, Vakuumextraktion, manuelle Exktraktion)

**Angaben zu den Feten:**

Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Apgar-Scores, Nabelschnurblutgase

**Angaben zur Lungenreifeinduktion:**

Medikament, Zeitpunkt, Dosis, Anzahl der durchgeführten Wiederholungen

**Angaben zu fetalen Ultraschalluntersuchungen:**

fetale biometrische Maße: Kopfumfang, biparietaler Durchmesser, frontookzipitaler Durchmesser, Abdomenumfang, Femurlänge; Befunde der Doppleruntersuchungen

**Angaben zur Plazenta und den Eihautverhältnissen:**

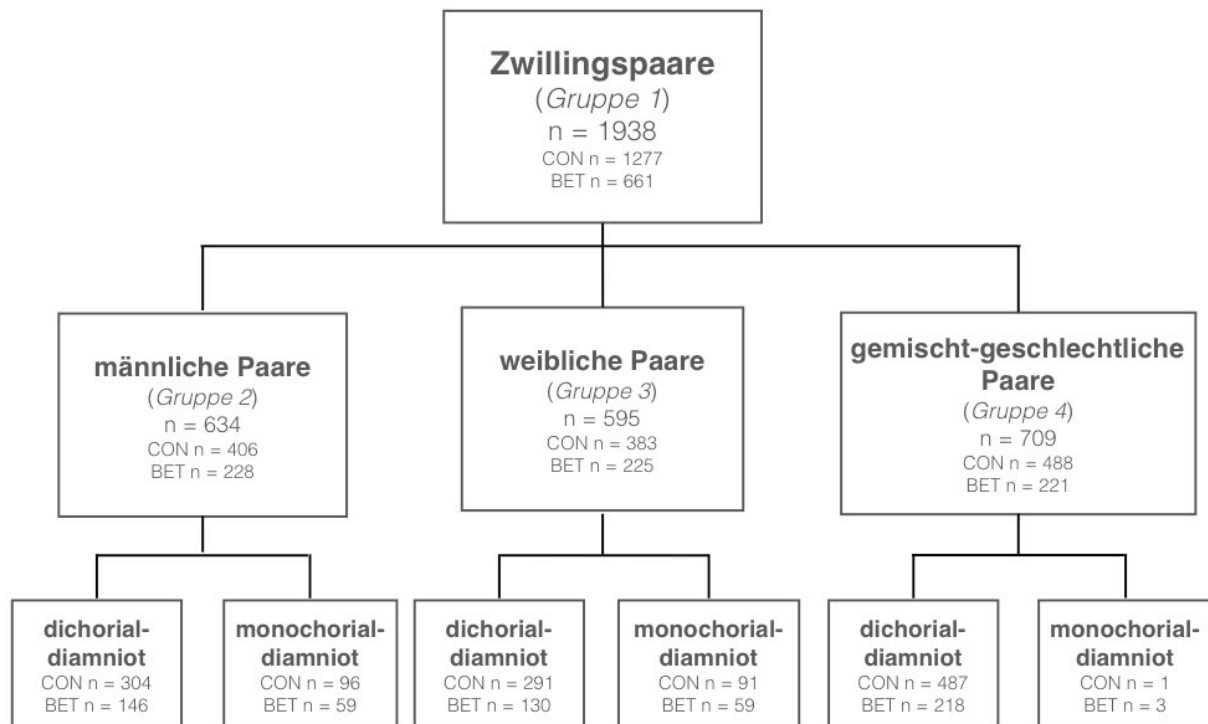
Chorionizität, Amniozität, Plazentagewicht

**Tab. 4: Erfasste Daten aus der elektronischen Datenbank KIM® Data, ViewPoint® und den stationären Krankenakten.**

Von allen Müttern der Kontroll- und der BET-Gruppe wurden nach der Abfrage der elektronischen Datenbank KIM® Data auch die stationären Krankenakten sowie die ViewPoint®-Einträge eingesehen. Alle erfassten Daten sind in der Tabelle dargestellt.

### 3.2 Studiendesign

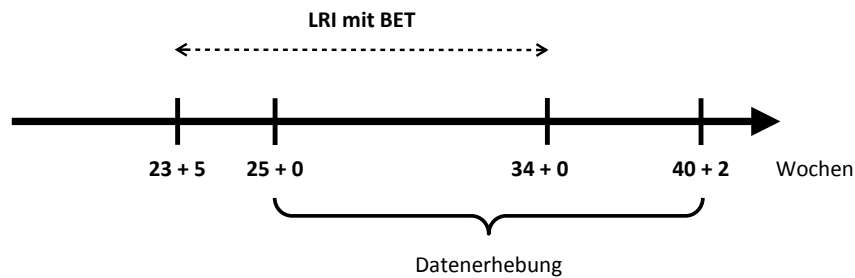
Es erfolgte eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit allen Zwillingschwangerschaften (1938 Paare; Abb. 3), die im Zeitraum von 1993 bis 2011 an der Charité (Campus Benjamin Franklin, Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum) geboren wurden. Zwillinge (661 Paare; Abb. 3), deren Mütter antenatal Betamethason (BET) erhielten, wurden mit Gestationsalter-gleichen Kontrollzwillingen (1277 Paare; Abb. 3) verglichen. Sofern möglich, erfolgte die Festlegung des Gestationsalter sonographisch im ersten Trimesterscreening. Bei nicht erfolgter sonographischer Festlegung wurde das Gestationsalter auf die Tage bzw. Wochen nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung bezogen.



**Abb. 3: Studienkohorte.**

Die Abbildung veranschaulicht alle in die Studie eingeschlossenen Zwillingspaare (Gruppe 1) und deren weitere Aufteilung in Untergruppen. Anhand der jeweiligen Paarstruktur wurden die Paare in die Gruppen 2 (männliche Paare), 3 (weibliche Paare) und 4 (gemischt-geschlechtliche Paare) unterteilt. In Abhängigkeit der Eihautverhältnisse der Paare wurden die Untergruppen dichorial-diamniot und monochorial-diamniot gebildet. Monochorial-diamniote Gemini der Gruppe 4 (gemischt-geschlechtliche Paare) konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht in die Analysen einbezogen werden. CON = Kontrollgruppe, BET = Betamethason-Gruppe, n = Fallzahl.

BET wurde bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung, Muttermund wirksamer vorzeitigem Wehen, Verkürzung der funktionellen Zervixlänge und/oder Muttermunderweiterung zwischen 23+5 und 34+0 SSW intramuskulär injiziert (Abb. 4). Der Therapiestandard variierte innerhalb des Beobachtungszeitraums entsprechend der jeweils aktuellen Empfehlungen: Während anfänglich zu einer zweimaligen Gabe von 8 mg BET im Abstand von 24 Stunden (= ein Behandlungszyklus) zur Durchführung der Lungenreife geraten wurde, wurde seit 2009 entsprechend der Empfehlungen der AWMF nur noch ein Behandlungszyklus mit 24 mg, d. h. zwei Injektion von je 12 mg im Abstand von 24 Stunden durchgeführt.<sup>103</sup> Bei Fortbestehen der Frühgeburtstrebungen nach BET-Erstgabe wurde bis 2009 eine wöchentliche Wiederholung der BET-Gabe empfohlen.<sup>80</sup>



**Abb. 4: Studiendesign.**

In die Studie eingeschlossen wurden Mütter, die im Zeitraum von 23+5 und 34+0 SSW antenatal BET zur Lungenreifeinduktion erhalten haben. Die stationären Krankenakten sowie elektronischen Datenbanken KIM Data® und ViewPoint® wurden für alle Mütter eingesehen, die ab 25+0 bis 40+2 Wochen entbunden haben. Der Pfeil stellt das Gestationsalter in Wochen dar. BET = Betamethason, LRI = Lungenreifeinduktion.

**3.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Gemini, deren Mütter zwischen 23+5 und 34+0 SSW eine BET-Gabe erhalten haben (Tab. 5). Aufgrund evidenter Ergebnisse klinischer Studien sind sonographische Untersuchungen im Intervall von zehn Tagen bis vier Wochen zuverlässig, um das fetale Wachstum zu erfassen.<sup>141,142</sup> Da für die vorliegende Studie unter anderem Auswirkungen von BET auf die fetalen biometrischen Parameter von Interesse waren, wurden nur diejenigen Mütter in die Studie eingeschlossen, die neun Tage nach BET, d. h. nach 25+0 SSW, geboren hatten (Tab. 5). Ausgeschlossen wurden unter anderem Schwangerschaften mit einem fetofetalen Transfusionsyndrom, Fehlbildungen und Gemini mit einem Ultraschallschätzwert kleiner der zehnten Perzentile zum Zeitpunkt der LRI (Tab. 5).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
LRI mit BET zwischen 23+5 und 34+0 SSW	höhergradige Mehrlingsschwangerschaften intrauteriner Fruchttod
Geburt nach 25+0 SSW	Fetofetales Transfusionsyndrom Ultraschallschätzwert <10. Perzentile zum Zeitpunkt der LRI
Geminischwangerschaften	Gemini mit pathologischen dopplersonographischen Befunden Fehlbildungen, chromosomalen Auffälligkeiten, sonstige Erkrankungen

**Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien.**

Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien. LRI=Lungenreifeinduktion, SSW=Schwangerschaftswochen.

### 3.4 Perzentilenberechnung

Die Perzentilenberechnung für die anthropometrischen fetalen Maße (Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Ultraschallschätzwert) sowie für das Plazentagewicht erfolgte nach der LMS-Methode von Cole.<sup>143</sup> Die Perzentilen wurden sowohl für alle Kontrollgemini als auch für Gemini, deren Mütter antenatal BET erhielten, berechnet. Mit Hilfe der LMS-Methode ist es möglich die Veränderung der Verteilung der anthropometrischen Parameter durch drei Kurven (L-Kurve: Steigung, M-Kurve: Median, S-Kurve: Variationskoeffizient) zusammenzufassen und mittels einer Box-Cox-Transformation geglättete, altersabhängige Perzentilenkurven (drittes, 50.tes, 97.stes Zentil) zu erstellen. Die so ermittelten Perzentilenkurven können in altersunabhängige Standard-Deviation-Scores (SDS-Scores) umgerechnet werden.

Die Berechnung der Perzentilen erfolgte jeweils getrennt für folgende Gruppen:

1. dichoriale-diamniote Gemini aus männlichen Paaren
2. monochoriale-diamniote Gemini aus männlichen Paaren
3. dichoriale-diamniote Gemini aus weiblichen Paaren
4. monochoriale-diamniote weiblichen Paaren
5. männliche Gemini aus dichorialen-diamnioten gemischt-geschlechtlichen Paaren
6. weibliche Gemini aus dichorialen-diamnioten gemischt-geschlechtlichen Paaren.

Verwendet wurden für die Perzentilenschätzung die Programme LMS ChartMaker Pro, Version 2.3 (The Institute of Child Health, London) sowie Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.0.0.

### 3.5 Berechnung sonstiger Variablen

Der Body Mass Index (BMI) wurde berechnet als  $\frac{\text{Körpergewicht [kg]}^{144}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$ .



Der Ponderal Index [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ] (berechnet als  $\frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^3}$ ) ist als Index zur Beurteilung der körperlichen Konstitution repräsentativ für das Fettgewebe neugeborener Feten.<sup>145</sup>

Die Plazentaefizienz wurde berechnet als  $\frac{\text{Geburtsgewicht [g]}}{\text{Plazentagewicht [g]}}$  und kann als „Wirkungsgrad“ der Plazenta interpretiert werden.<sup>146</sup>

### 3.6 Ultraschall-Daten

Die Berechnung des Ultraschallschätzwertes erfolgte anhand der Hadlock-Formel.<sup>147</sup> Hierfür wurden den fetal-sonographischen Untersuchungen Angaben zum Abdomenumfang, zum Kopfumfang, zum biparietalen Durchmesser sowie der Femurlänge zum Zeitpunkt der LRI entnommen. War die Berechnung nach Hadlock aufgrund fehlender Angaben nicht möglich, so wurde das Ultraschallschätzwert nach Hansmann ermittelt.<sup>148</sup> Aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe der Gemini, deren Ultraschallschätzwert nach Hansmann berechnet wurde, ist eine signifikante Beeinflussung höchst unwahrscheinlich.

Um zu untersuchen, ob sich Effekte der BET-Gabe bereits in den Ultraschall Folge-Untersuchungen beobachten lassen, wurden SDS-Scores anhand der nach Hadlock oder Hansmann berechneten Schätzwertes zum Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion ( $t_0$ ) sowie zu den nachfolgenden Ultraschalluntersuchungen berechnet. Die Variable Delta SDS-Score des Geburtsgewichtes wurde dabei als Differenz des jeweiligen SDS-Scores zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung ( $t_1, t_2, t_3, \dots$ ) und des SDS-Scores zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe berechnet:

$$\begin{aligned}\Delta\text{SDS-Score}_1 &= \text{SDS-Score}_{t_1} - \text{SDS-Score}_{t_0}; & \Delta\text{SDS-Score}_2 &= \text{SDS-Score}_{t_2} - \text{SDS-Score}_{t_0}; \\ \Delta\text{SDS-Score}_3 &= \text{SDS-Score}_{t_3} - \text{SDS-Score}_{t_0}; & \dots & \dots\end{aligned}$$

### 3.7 Statistische Auswertung

Die Aufbereitung des Rohdatensatzes erfolgte mit Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.0.0 und Microsoft® Office Access® 2003. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics, Version 20 für Mac. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Für die Erstellung der Graphen wurde SigmaPlot 8.0 für Windows, Systat Software Inc. verwendet. Die Textverarbeitung wurde mit Microsoft® Word® für Mac 2011, Version 14.0.0 durchgeführt.

Um eventuelle Geschlechterunterschiede darstellen zu können, wurden folgende Gruppen gebildet, die jeweils getrennt untersucht wurden:

*Gruppe 1: alle Zwillingspaare*

*Gruppe 2: männliche Zwillingspaare*

*Gruppe 3: weibliche Zwillingspaare*

*Gruppe 4: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare.*

Die Stichproben wurden hinsichtlich ihres Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt weiterhin in folgende Gruppen eingeteilt:<sup>149</sup>

I: Early Preterm (25+0-34+0 SSW),

II: Preterm (34+1-36+6 SSW),

III: Term (37+0- 40+2 SSW).

Um die Rolle der Chorionizität zu untersuchen, erfolgte im Anschluss die Analyse getrennt nach den jeweiligen Eihautverhältnisse (dichorial-diamniot vs. monochorial-diamniot).

*a) Deskriptive Statistik und explorative Datenanalyse:*

Die Beschreibung kategorialer Merkmale innerhalb der Stichprobe erfolgte durch die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten (Prozente). Stetig skalierte Parameter wurden als Mittelwert  $\pm$  zweifacher Standardfehler (SE) angegeben.

Der Fisher-Exakt-Test wurde als Testverfahren für unverbundene Stichproben gewählt, um Häufigkeiten binärer Daten in Kontroll- und BET-Gruppe zu untersuchen (s. 4.1.1).

*b) Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad und die Plazenta*

Der Mann-Whitney-U-Test als Testverfahren für unverbundene Stichproben wurde verwendet, um quantitative Merkmale bei angenommener Verteilungsfreiheit nach BET-Gabe festzustellen. Der Shapiro-Wilks Test wurde durchgeführt, um eine Normalverteilung der Merkmalswerte sicher zu stellen.

Mittels multivariater Varianzanalyse wurden zunächst alle Gemini ohne Berücksichtigung der gepaarten Struktur der Zwillingspaare untersucht (*Step 1-Analyse*). Für die relevanten maternalen Faktoren (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Nikotinkonsum, Geburtsgewichts-

perzentile) wurde adjustiert. Eine Berücksichtigung der gepaarten Struktur der Zwillingspaare erfolgte dann anhand eines Zwillingsmodells (*Step 2-Analyse*, s. 3.7.1)

*c) Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität*

Um die Effekte von BET auf die fetale Morbidität zu untersuchen, wurde der Fisher-Exakt-Test angewandt. Angaben zur fetalen Morbidität wurden dabei in folgenden Gruppen zusammengefasst: Atemstörungen (RDS, Bronchopulmonale Dysplasie, Pneumothorax), Infektionen (Sepsis, Pneumonie) und Hyperbilirubinämie.

*d) Auswirkungen von BET auf das intrauterine Wachstum – Analyse der Ultraschall-Folgeuntersuchungen*

Mittels einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) wurde untersucht, ob sich die Effekte von BET auf das antenatale Wachstum, d.h. auf das fetale Gewicht, bereits in den Ultraschall Folge-Untersuchungen beobachten ließen (s. 4.3). Hierbei wurde der jeweilige Messwert der Folgeuntersuchungen als Faktor eingesetzt (s. 3.6).

*e) Untersuchung der Dosisabhängigkeit*

Für die Untersuchungen der Dosiswirkungen wurden die Gemini aufgrund der entsprechenden Fallzahlverteilung in die klinisch relevanten Gesamtdosisgruppen  $\leq 16$  mg,  $\approx 24$  mg und  $\geq 24$  mg aufgeteilt. Mittels des Tamhane's T<sup>2</sup>-Tests wurden multiple Vergleiche der einzelnen Dosisgruppen durchgeführt. Das Chancenverhältnis, d.h. die Odds-Ratio wurde berechnet (Cochran- und Mantel-Haenszel Test), um zu untersuchen, inwiefern eine größere Dosis mit einer stärkeren Beeinträchtigung der neonatalen anthropometrischen Maße bzw. der Apgar-Scores einhergeht. Hierfür wurde eine binär kodierte Zielvariable gewählt, welche im Fall der anthropometrischen Maße einen Wert unterhalb der zehnten Perzentile (d.h. z.B. Geburtsgewicht kleiner der zehnten Perzentile) bzw. im Fall der Apgar-Scores einen Punktwert kleiner als sieben darstellt.

*f) Schwangerschaftsdauer nach BET-Gabe*

Ein lineares Regressionsmodell wurde verwendet, um den Einfluss der Schwangerschaftsdauer nach der letzten LRI mit BET auf den SDS-Score des neonatalen Gewichts zu untersuchen.

### *g) Sensibles Zeitfenster*

Um festzustellen, ob es ein sensibles Zeitfenster für die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums gibt, wurde ebenfalls eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hierfür wurde die Variable Delta-Geburtsgewicht als Differenz zwischen dem tatsächlichen Geburtsgewicht und dem entsprechend des Gestationsalters erwarteten Geburtsgewicht berechnet und in Bezug auf das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der LRI ausgewertet (s. 4.6).

#### **3.7.1 Zwillingsmodell**

Um die Effekte von BET auf das fetale Wachstum, das neonatale Überleben und die Plazenta zu beurteilen, wurde ein Zwillingsmodell angewandt.<sup>150,151</sup> Durch die Berechnung eines Zwillingsmodells ist es möglich, die maternalen Faktoren auszublenden. Für die Untersuchung der Effekte von BET wurde dabei ein zweizeitiges Vorgehen (*Step 1-Analyse* und *Step 2-Analyse*, Tab. 6) gewählt.

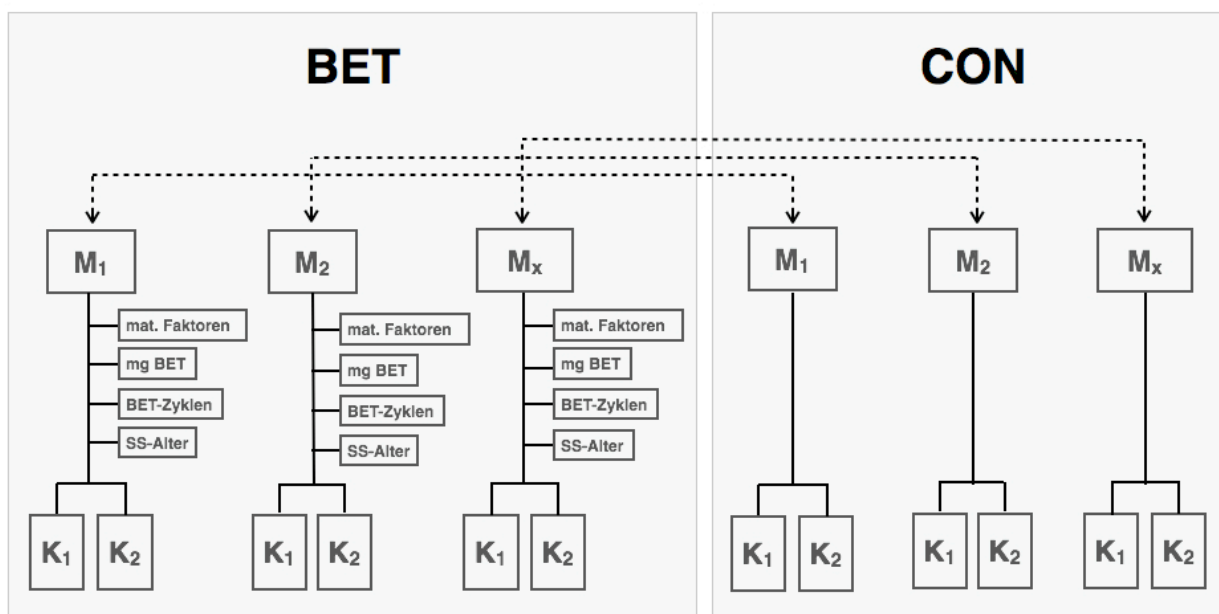
Dabei wurden die Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad und die Plazenta zunächst ohne Berücksichtigung der gepaarten Struktur der Zwillingspaare untersucht (*Step 1-Analyse*, s. *b*). Für die relevanten maternalen Faktoren (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Nikotinkonsum, Geburtsgewichtszentile) wurde adjustiert.

In einem zweiten Schritt (*Step 2-Analyse*) wurden dann die einzelnen Zwillingspaare miteinander verglichen, um Erkenntnisse über die Paarstruktur zu gewinnen. Für jedes Paar wurde hierfür ein Mittelwert des jeweiligen Faktors aus den Werten der einzelnen Feten berechnet. Durch die Berücksichtigung der Paarstruktur war es möglich ebenfalls für den jeweiligen Faktor indirekt die maternalen Faktoren, d.h. die Umweltfaktoren auszublenden und so die eigentlichen Effekte von BET beurteilen zu können. Die *Step 2-Analyse* erfolgte mittels eines hierarchischen Modells (lineares gemischtes Modell; s. Abb. 5 und 6). Dabei wurden die Daten in einer stammbaumähnlichen Struktur abgelegt und die Zwillinge in Abhängigkeit von ihrer Mutter analysiert (Abb. 5). Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0,05$ .

Effekte von BET auf das untersuchte Merkmal		Interpretation
Step 1- Analyse	Step 2- Analyse	
ja	ja	die beobachteten Effekte lassen sich auf BET zurückführen; der Einfluss von maternalen Faktoren/Umweltfaktoren ausgeschlossen werden
ja	nein	maternale Faktoren/Umweltfaktoren sind verantwortlich für die beobachteten Effekte; BET scheint keinen Einfluss auf das untersuchte Merkmal zu haben
nein	ja	die beobachteten Effekte lassen sich auf BET zurückführen; maternale Faktoren/Umweltfaktoren lassen sich nicht sicher ausschließen
nein	nein	BET und maternalen Faktoren/Umweltfaktoren haben keinen Einfluss auf das untersuchte Merkmal

**Tab. 6: Zwillingsmodell.**

Die Effekte von BET auf das fetale Wachstum, das neonatale Überleben und die Plazenta wurden in zwei Schritten untersucht (Step 1-Analyse und Step 2-Analyse). Die Tabelle stellt dar, wie sich signifikante Ergebnisse aus der Step 1- und Step 2-Analyse interpretieren lassen.



**Abb. 5: Step 2-Analyse: Hierarchisches Zwillingsmodell.**

Mit Hilfe eines hierarchischen Modells war es möglich die Zwillinge eines Paares einer Mutter zuzuordnen. Unter Berücksichtigung der maternalen Faktoren wurden Paare der BET-Gruppe mit Gestationsalter-gleichen Paaren der Kontrollgruppe verglichen. Dadurch war es möglich, Erkenntnisse über die Rolle der maternalen Faktoren zu gewinnen. BET = Betamethason-Gruppe, CON = Kontrollgruppe, K = Kind, M = Mutter, mat. Faktoren = maternale Faktoren, x = verbleibende Mütter innerhalb der BET- bzw. CON-Gruppe.

```
MIXED Gewicht_Kind BY Lungenreifung
/CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1)
SINGULAR(0.000000000001) HCONVERGE(0,ABSOLUTE)
LCONVERGE(0,ABSOLUTE) PCONVERGE(0,ABSOLUTE)
/FIXED=Lungenreifung | SSTYPE(3)
/METHOD=REML
/PRINT=SOLUTION TESTCOV
/RANDOM=INTERCEPT | SUBJECT(ID_Mutter) COVTYPE(VC)
/EMMEANS=TABLES(Lungenreifung) COMPARE ADJ(LSD).
```

**Abb. 6: Step 2-Analyse: Lineares gemischtes Modell.**

Dargestellt ist ein Ausdruck aus der Syntax von IBM® SPSS® Statistics zur Berechnung eines linearen gemischten Modells. Die in dieser Arbeit verwendeten Variablen sind grau hinterlegt. Gewicht\_Kind: Geburtsgewicht des Kindes [g], Lungenreifung: binär kodierte Variable, die angibt, ob eine LRI erfolgt ist, ID\_Mutter: Identifikationsvariable für die Mütter (Variable vom String-Typ („Zeichenkette“); im Rahmen der Pseudonymisierung wurde jeder Mutter eine Identifikationsnummer (ID) zugeordnet).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Maternale Faktoren

##### 4.1.1.1 Herkunftsland

Für vier Mütter der Kontrollgruppe und acht Mütter der BET-Gruppe waren keine Angaben bezüglich des Herkunftslandes vorhanden. Folgende Herkunftsländer waren am häufigsten vertreten: Deutschland (*Kontrollgruppe* 70,3%, 1793 Mütter; *BET-Gruppe* 70,9%, 940 Mütter), die Türkei (*Kontrollgruppe* 11,4%, 292 Mütter; *BET-Gruppe* 2,5%, 126 Mütter) und der Libanon (*Kontrollgruppe* 2,2%, 56 Mütter; *BET-Gruppe* 2,1%, 38 Mütter). Bezogen auf die Variable Herkunftsland ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der BET-Gruppe.

##### 4.1.1.2 Alter

Das durchschnittliche Alter aller Mütter lag in der Kontrollgruppe bei  $31,1 \pm 0,1$  Jahren (Spannbreite: 17-50 Jahre), während das mittlere Alter der BET-behandelten Mütter  $30,15 \pm 0,5$  Jahre betrug (Spannbreite: 16-50 Jahre). Zum Zeitpunkt der Geburt fanden sich lediglich in der Early Preterm-Gruppe signifikante Unterschiede: BET-behandelte Mütter von männlichen Zwillingspaaren (**Gruppe 2**) waren mehr als ein Jahr älter als Mütter der Kontrollgruppe (Early Preterm:  $27,6 \pm 0,6$  vs.  $29,3 \pm 0,4$ ,  $p=0,04$ ; Tab. 7). Daher wurde für das Alter der Mutter bei Geburt bei den Untersuchungen der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, das neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte nach BET-Behandlung signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

##### 4.1.1.3 Größe und Gewicht

Mütter der BET-Gruppe waren sowohl in der Gruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**), in der Gruppe der männlichen Zwillinge (**Gruppe 2**) und in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaare (**Gruppe 4**) signifikant größer als nicht-behandelte Mütter (**Gruppe 1** - Term:  $164,9 \pm 0,6$ cm vs.  $167,3 \pm 0,5$ cm,  $p<0,01$ ; **Gruppe 2** - Term:  $163,1 \pm 0,4$ cm vs.  $167,2 \pm 1,0$ cm,  $p<0,01$ ; **Gruppe 4** - Preterm:  $165,2 \pm 1,0$ cm vs.  $166,8 \pm 0,5$ cm,  $p<0,01$ ; Tab. 7). Hingegen waren BET-behandelte Mütter von Paaren mit zwei weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) signifikant kleiner als Mütter der Kontrollgruppe (**Gruppe 3** - Preterm:  $166,9 \pm 0,4$ cm vs.  $165,2 \pm 0,5$ cm,  $p=0,02$ ; Tab. 7).

Zu Beginn der Schwangerschaft waren BET-behandelte Mütter aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) signifikant leichter als die Kontroll-Mütter (Preterm:  $67,2 \pm 0,4$  kg vs.  $64,4 \pm 0,6$  kg,  $p=0,02$ ; Term:  $67,2 \pm 0,4$  kg vs.  $61,7 \pm 0,6$  kg,  $p<0,01$ ; Tab. 7). In der Gruppe der männlichen (**Gruppe 2**) und in der Gruppe der weiblichen Paare (**Gruppe 3**) ließ sich ebenfalls ein signifikant niedrigeres Gewicht der Mütter, die im weiteren Verlauf BET erhielten, beobachten (**Gruppe 2** - Preterm:  $67,4 \pm 1,1$  kg vs.  $63,7 \pm 1,4$  kg,  $p=0,01$ ; Term:  $66,2 \pm 0,6$  kg vs.  $61,6 \pm 1,1$  kg,  $p=0,01$ ; **Gruppe 3** - Term:  $67,5 \pm 0,6$  kg vs.  $58,7 \pm 0,9$  kg,  $p<0,01$ ; Tab. 7).

Für die Größe und das Gewicht der Mutter bei Geburt wurde bei der Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

#### **4.1.1.4 Gewichtszunahme während der Schwangerschaft**

Mütter, bei denen im Laufe ihrer Schwangerschaft eine Lungenreifeinduktion mit BET durchgeführt wurde, nahmen im Durchschnitt signifikant weniger an Gewicht zu. So betrug in der Early Preterm-Gruppe aller weiblichen Paare (**Gruppe 3**) die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in der BET-Gruppe durchschnittlich 2,1kg weniger als in der Kontrollgruppe (Early Preterm:  $139 \pm 0,6$  kg vs.  $11,8 \pm 0,6$  kg,  $p=0,01$ ; Tab. 7). In der Preterm-Gruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) unterschied sich die Gewichtszunahme um 1,9kg, in der Preterm-Gruppe männlicher Gemini (**Gruppe 2**) um 3,1kg und in der Preterm-Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) um 1,1 kg (**Gruppe 1**:  $16,5 \pm 0,2$  kg vs.  $14,6 \pm 0,3$  kg,  $p<0,01$ ; **Gruppe 2**:  $17,5 \pm 0,6$  kg vs.  $14,4 \pm 0,5$  kg,  $p<0,01$ ; **Gruppe 4**:  $16,7 \pm 0,3$  vs.  $14,9 \pm 0,5$ ,  $p<0,01$ ; Tab. 7). In der Term-Gruppe gemischt-geschlechtlicher Paare (**Gruppe 4**) hingegen betrug die Gewichtszunahme in der BET-Gruppe durchschnittlich 3,1kg mehr als in der Kontroll-Gruppe (Term:  $15,9 \pm 0,3$  kg vs.  $19,0 \pm 0,6$  kg,  $p<0,01$ ; Tab. 7).

Für die Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatales Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

#### **4.1.1.5 Body Mass Index zu Beginn der Schwangerschaft**

Der Body Mass Index (BMI) zu Beginn der Schwangerschaft war bei BET-behandelten Müttern im Durchschnitt signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (**Gruppe 1** -



Preterm:  $24,1 \pm 0,2$  vs.  $23,5 \pm 0,2$ ,  $p=0,04$ ; Term:  $23,9 \pm 0,1$  vs.  $22,0 \pm 0,2$ ,  $p<0,01$ ; **Gruppe 2** - Preterm:  $24,2 \pm 0,8$  vs.  $23,4 \pm 0,4$ ,  $p=0,04$ ; Term:  $23,7 \pm 0,9$  vs.  $22,0 \pm 0,3$ ,  $p=0,01$ ; **Gruppe 3** - Term:  $23,8 \pm 0,2$  vs.  $21,3 \pm 0,3$ ,  $p<0,01$ ; Tab. 7).

Für den BMI der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

#### **4.1.1.6 Zunahme des BMI während der Schwangerschaft**

BET-behandelte Mütter nahmen im Verlauf der Schwangerschaft signifikant weniger an Gewicht zu als Mütter in der Kontrollgruppe (**Gruppe 1** – Preterm:  $5,9 \pm 0,9$  vs.  $5,3 \pm 0,1$ ,  $p<0,01$ ; Tab. 7). Diese Beobachtungen ließen sich auch für BET-behandelte Mütter von männlichen, weiblichen und gemischt-geschlechtlichen Paaren nachweisen (**Gruppe 2** – Preterm:  $6,3 \pm 0,2$  vs.  $5,3 \pm 0,2$ ,  $p<0,01$ ; Term:  $6,4 \pm 0,1$  vs.  $5,8 \pm 0,8$ ,  $p=0,04$ ; **Gruppe 3** – Early Preterm:  $5,1 \pm 0,2$  vs.  $4,2 \pm 0,2$ ,  $p=0,04$ ; **Gruppe 4** – Early Preterm:  $5,2 \pm 0,4$  vs.  $4,3 \pm 0,2$ ,  $p<0,1$ ; Preterm:  $6 \pm 0,1$  vs.  $5,3 \pm 0,1$ ,  $p=0,01$ ; Term:  $5,7 \pm 0,1$  vs.  $6,7 \pm 0,2$ ,  $p<0,01$ ; Tab. 7).

Für die Zunahme des maternalen BMI während der Schwangerschaft wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)			Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)			Term (37+0 - 40+2 Wochen)								
	CON		p-Wert	CON		p-Wert	CON		p-Wert						
	n	%		n	%		n	%							
♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	n=228		n=720		n=1006		n=420		n=1317		n=182				
Alter [Jahre]	29,8 ± 0,4		30,2 ± 0,2	n.s.	30,9 ± 0,2		30,9 ± 0,3	n.s.	31,4 ± 0,2		31 ± 0,4	n.s.			
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	65,4 ± 1,1		64,5 ± 0,5	n.s.	<b>67,2 ± 0,4</b>		<b>64,4 ± 0,6</b>	<b>0,02</b>	<b>67,2 ± 0,4</b>		<b>61,7 ± 0,6</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Gewichtszunahme [kg]	12,9 ± 0,5		12,0 ± 0,3	n.s.	<b>16,5 ± 0,2</b>		<b>14,6 ± 0,3</b>	<b>&lt;0,01</b>	16,9 ± 0,2		17,6 ± 0,4	n.s.			
Größe [cm]	164,7 ± 1,2		166,6 ± 0,4	n.s.	<b>165,8 ± 0,5</b>		<b>165,4 ± 0,7</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>164,9 ± 0,6</b>		<b>167,3 ± 0,5</b>	<b>&lt;0,01</b>			
BMI <sup>2</sup>	23,8 ± 0,4		23,1 ± 0,2	n.s.	<b>24,1 ± 0,2</b>		<b>23,5 ± 0,2</b>	<b>0,04</b>	<b>23,9 ± 0,1</b>		<b>22 ± 0,2</b>	<b>&lt;0,01</b>			
BMI Zunahme	4,8 ± 0,2		4,3 ± 0,9	n.s.	<b>5,9 ± 0,9</b>		<b>5,3 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	6,1 ± 0,1		6,3 ± 0,2	n.s.			
Gravidität [n]	2,2 ± 0,1		2,1 ± 0,1	n.s.	<b>2,3 ± 0,1</b>		<b>2,1 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>2,4 ± 0</b>		<b>2,1 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Parität [n]	<b>1,7 ± 0,1</b>		<b>1,5 ± 0</b>	<b>0,04</b>	<b>1,9 ± 0,0</b>		<b>1,5 ± 0</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,9 ± 0</b>		<b>1,5 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Nikotinkonsum [n]	28/228	12,3	52/720	7,2	0,02	62/1006	6,2	20/420	4,8	n.s.	70/1317	5,3	18/182	9,9	0,02

	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)			Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)			Term (37+0 - 40+2 Wochen)								
	CON		p-Wert	CON		p-Wert	CON		p-Wert						
	n	%		n	%		n	%							
♂-♂	n=70		n=280		n=334		n=118		n=408		n=58				
Alter [Jahre]	27,6 ± 0,6		29,3 ± 0,4	<b>0,05</b>	30,9 ± 0,2		31,0 ± 0,5	n.s.	31,4 ± 0,1		31,2 ± 0,8	n.s.			
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	65,9 ± 2,3		63,6 ± 0,7	n.s.	<b>67,4 ± 1,1</b>		<b>63,7 ± 1,4</b>	<b>0,01</b>	<b>66,2 ± 0,6</b>		<b>61,6 ± 1,1</b>	<b>0,01</b>			
Gewichtszunahme [kg]	11,2 ± 0,7		12,1 ± 0,4	n.s.	<b>17,5 ± 0,6</b>		<b>14,4 ± 0,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	17,5 ± 0,6		16,1 ± 0,9	n.s.			
Größe [cm]	166,2 ± 0,8		165,9 ± 0,4	n.s.	165,6 ± 0,8		163,8 ± 2,1	n.s.	<b>164,1 ± 0,4</b>		<b>167,2 ± 1,0</b>	<b>0,01</b>			
BMI <sup>2</sup>	23,9 ± 0,8		23,1 ± 0,2	n.s.	<b>24,2 ± 0,8</b>		<b>23,4 ± 0,4</b>	<b>0,04</b>	<b>23,7 ± 0,9</b>		<b>22,0 ± 0,3</b>	<b>0,01</b>			
BMI Zunahme	4,0 ± 0,2		4,4 ± 0,1	n.s.	<b>6,3 ± 0,2</b>		<b>5,3 ± 0,2</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>6,4 ± 0,1</b>		<b>5,8 ± 0,8</b>	<b>0,04</b>			
Gravidität [n]	2,3 ± 0,2		1,8 ± 0,7	n.s.	2,1 ± 0,1		2,3 ± 0,1	n.s.	<b>2,6 ± 0,1</b>		<b>2,0 ± 0,1</b>	<b>0,01</b>			
Parität [n]	1,8 ± 0,2		1,4 ± 0,1	n.s.	1,7 ± 0,5		1,7 ± 0,1	n.s.	<b>2,0 ± 1</b>		<b>1,5 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Nikotinkonsum [n]	10/70	14,3	16/280	5,7	0,02	12/334	3,6	4/118	3,4	n.s.	24/406	5,9	2/58	3,4	n.s.

	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)			Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)			Term (37+0 - 40+2 Wochen)								
	CON		p-Wert	CON		p-Wert	CON		p-Wert						
	n	%		n	%		n	%							
♀-♀	n=70		n=220		n=298		n=152		n=298		n=52				
Alter [Jahre]	30,7 ± 0,7		30,5 ± 0,4	n.s.	30,2 ± 0,3		30,1 ± 0,5	n.s.	30,8 ± 0,3		30,3 ± 0,6	n.s.			
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	62,9 ± 1,1		64,6 ± 0,8	n.s.	65,6 ± 0,8		63,4 ± 1,0	n.s.	<b>67,5 ± 0,6</b>		<b>58,7 ± 0,9</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Gewichtszunahme [kg]	<b>13,9 ± 0,6</b>		<b>11,8 ± 0,6</b>	<b>0,01</b>	15,1 ± 0,6		14,5 ± 0,4	n.s.	17,4 ± 0,3		17,5 ± 0,8	n.s.			
Größe [cm]	165,5 ± 0,8		167,1 ± 0,4	n.s.	<b>166,9 ± 0,4</b>		<b>165,2 ± 0,5</b>	<b>0,02</b>	164,5 ± 1,3		165,5 ± 0,9	n.s.			
BMI <sup>2</sup>	23,0 ± 0,4		23,2 ± 0,3	n.s.	23,5 ± 0,3		23,3 ± 0,3	n.s.	<b>23,8 ± 0,2</b>		<b>21,3 ± 0,3</b>	<b>&lt;0,01</b>			
BMI Zunahme	<b>5,1 ± 0,2</b>		<b>4,2 ± 0,2</b>	<b>&lt;0,01</b>	5,4 ± 0,2		5,3 ± 0,2	n.s.	6,2 ± 0,1		6,5 ± 0,3	n.s.			
Gravidität [n]	2,3 ± 0,2		2,4 ± 0,1	n.s.	<b>2,4 ± 0,1</b>		<b>2,0 ± 0,1</b>	<b>0,02</b>	2,5 ± 0,1		2,1 ± 0,2	n.s.			
Parität [n]	1,9 ± 0,1		1,5 ± 0,6	n.s.	<b>1,9 ± 0,1</b>		<b>1,5 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,9 ± 0,1</b>		<b>1,5 ± 0,1</b>	<b>0,01</b>			
Nikotinkonsum [n]	6/70	8,6	14/220	6,4	n.s.	22/298	7,4	8/52	5,3	n.s.	20/397	5,0	12/52	23,1	<b>&lt;0,01</b>

	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)			Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)			Term (37+0 - 40+2 Wochen)								
	CON		p-Wert	CON		p-Wert	CON		p-Wert						
	n	%		n	%		n	%							
♂-♀	n=88		n=220		n=374		n=150		n=514		n=72				
Alter [Jahre]	30,8 ± 0,6		31,3 ± 0,4	n.s.	31,4 ± 0,3		31,5 ± 0,4	n.s.	32,0 ± 0,2		31,2 ± 0,6	n.s.			
Gewicht [kg] <sup>1</sup>	67,0 ± 2,1		65,3 ± 1,0	n.s.	68,5 ± 0,8		65,9 ± 1,0	n.s.	67,9 ± 0,7		64,1 ± 1,1	n.s.			
Gewichtszunahme [kg]	13,5 ± 1,1		12,1 ± 0,4	n.s.	<b>16,7 ± 0,3</b>		<b>14,9 ± 0,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>15,9 ± 0,3</b>		<b>19,0 ± 0,6</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Größe [cm]	162,8 ± 3,1		167 ± 1,2	n.s.	<b>165,2 ± 1,0</b>		<b>166,8 ± 0,5</b>	<b>&lt;0,01</b>	164,1 ± 0,2		168,8 ± 0,8	n.s.			
BMI <sup>2</sup>	24,4 ± 0,6		23,0 ± 0,3	n.s.	24,6 ± 0,3		23,8 ± 0,4	n.s.	165,9 ± 0,9		22,5 ± 0,3	n.s.			
BMI Zunahme	<b>5,2 ± 0,4</b>		<b>4,3 ± 0,1</b>	<b>0,01</b>	<b>6,0 ± 0,1</b>		<b>5,3 ± 0,2</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>5,7 ± 0,1</b>		<b>6,7 ± 0,2</b>	<b>&lt;0,01</b>			
Gravidität [n]	2,1 ± 0,2		2,2 ± 0,1	n.s.	<b>2,4 ± 0,1</b>		<b>2,0 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	2,3 ± 0,1		2,1 ± 0,2	n.s.			
Parität [n]	1,6 ± 0,1		1,5 ± 0,1	n.s.	<b>1,8 ± 0,1</b>		<b>1,5 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,01</b>	1,8 ± 0,5		1,6 ± 0,1	n.s.			
Nikotinkonsum [n]	12/88	13,6	22/220	10	n.s.	28/374	7,5	8/150	5,3	n.s.	26/514	5,1	4/72	5,6	n.s.

Tab. 7: Maternale Faktoren.

In der Tabelle abgebildet sind die Mittelwerte±2Standardfehler stetig skaliert maternaler Faktoren in der Kontroll- und BET-Gruppe für die folgenden Untergruppen: ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Eine weitere Unterteilung in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt erfolgte in die Gruppen: Early Preterm (25+0 – 34+0 SSW), Preterm (34+1 – 36+6) und Term (37+0 – 40+2 SSW). Für die kategoriale Variable Nikotinkonsum erfolgte die Angabe in Fallzahlen bzw. absoluten Häufigkeiten (%). Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse an. CON=Kontrollgruppe, BET=Bethametason-Gruppe, BMI=Body Mass Index, n.s.=nicht signifikant. <sup>1</sup>: zum Beginn der Schwangerschaft. Die Analyse quantitativer Merkmale erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Um die Häufigkeit binärer Daten zu untersuchen wurde der Fisher-Exakt-Test angewandt, Signifikanz angenommen für p<0,05.

#### **4.1.1.7 Gravidität und Parität**

Die durchschnittliche Anzahl der Schwangerschaften (Gravidität) und die durchschnittliche Anzahl der Geburten (Parität) unterschieden sich signifikant zwischen der Kontroll- und der BET-Gruppe. So waren Mütter der Kontrollgruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1-4**) signifikant häufiger schwanger und brachten signifikant mehr Kinder zur Welt als Mütter der BET-Gruppe (Gravida: **Gruppe 1**: Preterm:  $2,3 \pm 0,1$  vs.  $2,1 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ , Term:  $2,4 \pm 0$  vs.  $2,1 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; **Gruppe 2**: Term:  $2,6 \pm 0,1$  vs.  $2 \pm 0,1$ ,  $p = 0,01$ ; **Gruppe 3**: Preterm:  $2,4 \pm 0,1$  vs.  $2 \pm 0,1$ ,  $p = 0,02$ ; **Gruppe 4**: Preterm:  $2,4 \pm 0,1$  vs.  $2 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; Para: **Gruppe 1**: Early Preterm:  $1,7 \pm 0,1$  vs.  $1,5 \pm 0$ ,  $p = 0,04$ , Preterm:  $1,9 \pm 0$  vs.  $1,5 \pm 0$ ,  $p < 0,01$ ; Term:  $1,9 \pm 0$  vs.  $1,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; **Gruppe 2**: Term:  $2,0 \pm 1,0$  vs.  $1,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; **Gruppe 3**: Preterm:  $1,9 \pm 0,1$  vs.  $1,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; Term:  $1,9 \pm 0,1$  vs.  $1,5 \pm 0,1$ ,  $p = 0,01$ ; **Gruppe 4**: Preterm:  $1,5 \pm 0,1$  vs.  $2 \pm 0,1$ ,  $p < 0,01$ ; vgl. Tab. 7). Für Gravidität und Parität wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7)

#### **4.1.1.8 Schwangerschaftserkrankungen**

Bei frühgeborenen Gemini der Gruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) war das Vorkommen einer Hypertonie bzw. einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) signifikant höher in der BET-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Preterm:  $0/1006$  vs.  $2/420$ ,  $p = 0,03$ ; Tab. 9). Mütter, die mit zwei männlichen Gemini schwanger waren (**Gruppe 2**), erkrankten in der Kontrollgruppe signifikant häufiger am HELLP-Syndrom als BET-behandelte Mütter (Early Preterm:  $4/70$  vs.  $4/280$ ,  $p = 0,03$ ; Tab. 9). Für die Schwangerschaftserkrankungen wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

#### **4.1.1.9 Entbindungsmodus**

In der Kontrollgruppe stellte die primäre Sektio mit 29,2% (745 Gemini) den häufigsten Entbindungsmodus dar, wobei in der BET-Gruppe der Anteil der primären Sektion bei 22,2% (294 Gemini) lag. 27,5% der Kontroll-Gemini (702 Gemini) kamen per sekundärer Sektio zur Welt. In der BET-Gruppe stellte die sekundäre Sektio mit 47,2% (642 Gemini) den häufigsten Entbindungsmodus dar. 27,2% (696 Gemini) der Kontroll-

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
	spontan vaginal	30/228	13,16	60/720	8,3	n.s.	276/1006	27,44	120/420	28,57	n.s.	390/1315	2,96	64/182	35,16
vaginal operativ	4/228	1,75	4/720	0,6	n.s.	46/1006	4,57	18/420	4,29	n.s.	62/1315	4,71	12/182	6,59	n.s.
- Forceps	0/228	0,00	2/720	0,28	n.s.	<b>12/1006</b>	<b>1,19</b>	<b>6/420</b>	<b>1,43</b>	<b>0,03</b>	12/1315	0,52	0/182	0,00	n.s.
- Vakuum	4/228	1,75	2/720	0,28	n.s.	34/1006	3,38	12/420	2,86	n.s.	50/1315	2,16	12/182	6,59	n.s.
primäre Sektio	42/228	18,42	146/720	20,28	n.s.	<b>278/1006</b>	<b>27,63</b>	<b>100/420</b>	<b>23,81</b>	<b>0,03</b>	423/1315	31,22	48/182	9,96	n.s.
sekundäre Sektio	142/228	82,28	472/720	65,56	n.s.	310/1006	30,82	148/420	35,24	n.s.	286/1315	21,75	50/182	27,47	n.s.
Notsektio	8/228	3,51	22/720	3,06	n.s.	20/1006	1,99	2/420	0,5	n.s.	18/1315	1,37	0/182	0,00	n.s.

♂-♂	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
	spontan vaginal	16/70	22,86	44/280	15,71	n.s.	<b>82/334</b>	<b>24,55</b>	<b>48/118</b>	<b>40,68</b>	<b>&lt;0,01</b>	170/406	41,78	20/58	34,48
vaginal operativ	2/70	5,00	4/280	1,43	n.s.	8/334	2,39	4/118	3,39	n.s.	12/406	2,96	4/58	6,90	n.s.
- Forceps	0/70	0,00	2/280	0,71	n.s.	<b>2/334</b>	<b>0,60</b>	<b>4/118</b>	<b>3,39</b>	<b>0,04</b>	0/406	0,00	0/58	0,00	n.s.
- Vakuum	2/70	5,00	2/280	0,71	n.s.	6/334	1,80	0/118	0,00	n.s.	12/406	2,96	4/58	6,90	n.s.
primäre Sektio	<b>12/70</b>	<b>17,14</b>	<b>50/280</b>	<b>17,86</b>	<b>0,02</b>	<b>112/334</b>	<b>33,53</b>	<b>30/118</b>	<b>25,42</b>	<b>0,04</b>	114/406	28,08	12/58	1,72	n.s.
sekundäre Sektio	<b>34/70</b>	<b>48,57</b>	<b>176/280</b>	<b>62,86</b>	<b>0,04</b>	122/334	36,53	36/118	30,51	n.s.	<b>104/406</b>	<b>25,62</b>	<b>22/58</b>	<b>37,92</b>	<b>0,04</b>
Notsektio	6/70	12,77	6/280	2,14	n.s.	10/334	2,99	0/118	0,00	n.s.	6/406	1,48	0/58	0,00	n.s.

♀-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
	spontan vaginal	4/70	5,71	16/220	7,27	n.s.	142/298	47,65	60/152	3,96	n.s.	180/397	45,34	22/52	42,30
vaginal operativ	0/70	0,00	0/220	0,00	n.s.	16/298	5,37	6/152	3,96	n.s.	18/397	4,53	2/52	3,85	n.s.
- Forceps	0/70	0,00	0/220	0,00	n.s.	4/298	1,34	2/152	1,32	n.s.	8/397	2,02	0/52	0,00	n.s.
- Vakuum	0/70	0,00	0/220	0,00	n.s.	12/298	4,03	4/152	2,64	n.s.	10/397	2,52	2/52	3,85	n.s.
primäre Sektio	16/70	22,86	62/220	28,19	n.s.	72/298	24,16	32/152	21,10	n.s.	115/397	38,97	12/52	23,08	n.s.
sekundäre Sektio	48/70	68,57	132/220	60,00	n.s.	<b>64/298</b>	<b>21,48</b>	<b>52/152</b>	<b>34,21</b>	<b>0,04</b>	78/397	19,65	16/52	30,76	n.s.
Notsektio	2/70	2,86	10/220	4,55	n.s.	4/298	1,34	2/152	1,32	n.s.	6/397	1,51	0/52	0,00	n.s.

♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
	spontan vaginal	12/88	13,64	16/220	7,27	n.s.	128/374	34,22	44/150	29,33	n.s.	176/512	34,38	26/72	36,11
vaginal operativ	2/88	2,27	0/220	0,00	n.s.	22/374	5,91	8/150	5,33	n.s.	32/512	6,25	6/72	8,33	n.s.
- Forceps	0/88	0,00	0/220	0,00	n.s.	6/374	1,60	4/150	2,67	n.s.	4/512	0,78	0/72	0,00	n.s.
- Vakuum	2/88	2,27	0/220	0,00	n.s.	16/374	4,28	4/150	2,67	n.s.	28/512	5,47	6/72	8,33	n.s.
primäre Sektio	14/88	15,91	34/220	15,45	n.s.	94/374	25,13	38/150	25,33	n.s.	194/512	37,89	28/72	38,89	n.s.
sekundäre Sektio	60/88	68,18	60/220	27,27	n.s.	124/374	33,16	60/150	40,00	n.s.	104/512	20,31	12/72	16,67	n.s.
Notsektio	0/88	0,00	6/220	2,27	n.s.	6/374	1,60	0/150	0,00	n.s.	6/512	1,17	0/72	0,00	n.s.

**Tab. 8: Entbindungsmodus.**

In der Tabelle abgebildet sind Fallzahlen und absolute Häufigkeiten (%) der Entbindungsmodi für die Kontroll- und BET-Gruppe. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Eine weitere Unterteilung in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt erfolgte in die Gruppen: Early Preterm (25+0 – 34+0 SSW), Preterm (34+1 – 36+6) und Term (37+0 – 40+2 SSW). Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse an. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Fisher-Exakt-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

und 18,4% (244 Gemini) der BET-Gemini kamen spontan vaginal zur Welt. Der Anteil der manuell assistierten Geburten lag in der Kontrollgruppe bei 8,4% (214 Gemini) und in der BET-Gruppe bei 4,2% (56 Gemini). Unter den vaginal-operativen Methoden kam die Vakuumextraktion sowohl in der Kontroll- (2,4%, 88 Gemini) als auch in der BET-Gruppe (2,0%, 26 Gemini) deutlich häufiger zum Einsatz als die Forceps-Extraktion (Kontrollgruppe: 0,9%, 24 Gemini; BET-Gruppe: 0,6%, 8 Gemini). Sowohl in der Gruppe

der Kontrollen, als auch in der BET-Gruppe betrug der Anteil der Notsectiones 1,8% (Kontroll-Gruppe: 46 Gemini, BET-Gruppe: 24 Gemini).

Für den Entbindungsmodus wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7). Angaben zum Entbindungsmodus für die einzelnen Untergruppen können der Tab. 8 entnommen werden.

#### **4.1.1.10 Nikotin**

Der Nikotinkonsum in der Schwangerschaft unterschied sich nicht signifikant zwischen den Müttern der Kontroll- und der BET-Gruppe. In der Gruppe der Mütter, die kein BET erhielten, bestand bei 6,3% (160/2555) auch während der Schwangerschaft ein Nikotinkonsum, während 6,8% (90/1326) der BET-Mütter angaben, während der Schwangerschaft zu rauchen. Für den Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatales Überleben und die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4.7).

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
Gestationsdiabetes/ Diabetes [n]	0/228	0,00	0/720	0,00	n.s.	5/1006	0,50	4/420	0,96	n.s.	6/1317	0,45	2/182	1,11	n.s.
Präeklampsie [n]	11/228	4,82	19/720	2,66	n.s.	34/1006	1,40	11/420	2,64	n.s.	18/1317	1,39	4/178	2,25	n.s.
Eklampsie [n]	1/228	0,44	0/720	0,00	n.s.	0/1006	0,00	0/420	0,00	n.s.	1/1317	0,08	0/182	0,00	n.s.
Hypertonie/ SIH [n]	0/228	0,00	4/720	0,56	n.s.	<b>0/1006</b>	<b>0,00</b>	<b>2/420</b>	<b>0,48</b>	<b>0,03</b>	4/1317	0,30	0/182	0,00	n.s.
HELLP [n]	6/228	2,63	13/720	1,82	n.s.	16/1006	0,16	12/420	2,88	n.s.	9/1317	0,69	2/182	1,11	n.s.

♂-♂	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
Gestationsdiabetes/ Diabetes [n]	0/70	0,00	0/280	0,00	n.s.	0/326	0,00	2/118	1,72	n.s.	2/406	0,50	0/58	0,00	n.s.
Präeklampsie [n]	4/70	6,06	6/280	2,19	n.s.	12/326	3,73	2/118	1,72	n.s.	6/406	1,50	2/58	3,57	n.s.
Eklampsie [n]	0/70	0,00	0/280	0,00	n.s.	0/326	0,00	0/218	0,00	n.s.	0/406	0,00	0/58	0,00	n.s.
Hypertonie/ SIH [n]	0/70	0,00	0/280	0,00	n.s.	<b>0/326</b>	<b>0,00</b>	<b>2/118</b>	<b>1,72</b>	<b>0,17</b>	6/406	1,50	2/58	3,57	n.s.
HELLP [n]	<b>4/70</b>	<b>6,06</b>	<b>4/280</b>	<b>1,40</b>	<b>0,03</b>	2/326	0,60	2/118	1,69	n.s.	0/406	0,00	0/58	0,00	n.s.

♀-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
Gestationsdiabetes/ Diabetes [n]	0/70	0,00	0/220	0,00	n.s.	2/298	0,68	2/152	1,33	n.s.	4/397	1,02	2/52	4,00	n.s.
Präeklampsie [n]	3/70	4,48	9/220	4,27	n.s.	13/298	4,56	7/152	4,83	n.s.	4/397	1,02	1/52	1,96	n.s.
Eklampsie [n]	1/70	1,45	0/220	0,00	n.s.	0/298	0,00	0/152	0,00	n.s.	1/397	0,25	0/52	0,00	n.s.
Hypertonie/ SIH [n]	0/70	0,00	1/220	0,46	n.s.	0/298	0,00	0/152	0,00	n.s.	3/397	0,76	0/52	0,00	n.s.
HELLP [n]	0/70	0,00	6/220	2,73	n.s.	4/298	1,34	4/152	3,63	n.s.	4/397	1,01	0/52	0,00	n.s.

♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)					Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)					Term (37+0 - 40+2 Wochen)				
	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert	CON	%	BET	%	p-Wert
Gestationsdiabetes/ Diabetes [n]	0/88	0,00	0/220	0,00	n.s.	1/374	0,27	0/150	0,00	n.s.	0/514	0,00	0/72	0,00	n.s.
Präeklampsie [n]	4/88	4,76	4/220	0,01	n.s.	9/374	2,47	2/150	1,35	n.s.	9/514	1,58	1/72	1,41	n.s.
Eklampsie [n]	0/88	0,00	0/220	0,02	n.s.	0/374	0,00	0/150	0,00	n.s.	0/514	0,00	0/72	0,00	n.s.
Hypertonie/ SIH [n]	0/88	0,00	1/220	0,03	n.s.	0/374	0,00	0/150	0,00	n.s.	0/514	0,19	0/72	0,00	n.s.
HELLP [n]	2/88	2,38	3/220	0,09	n.s.	10/374	2,67	6/150	4,00	n.s.	5/514	0,97	2/72	2,77	n.s.

**Tab. 9: Maternale Schwangerschaftserkrankungen.**

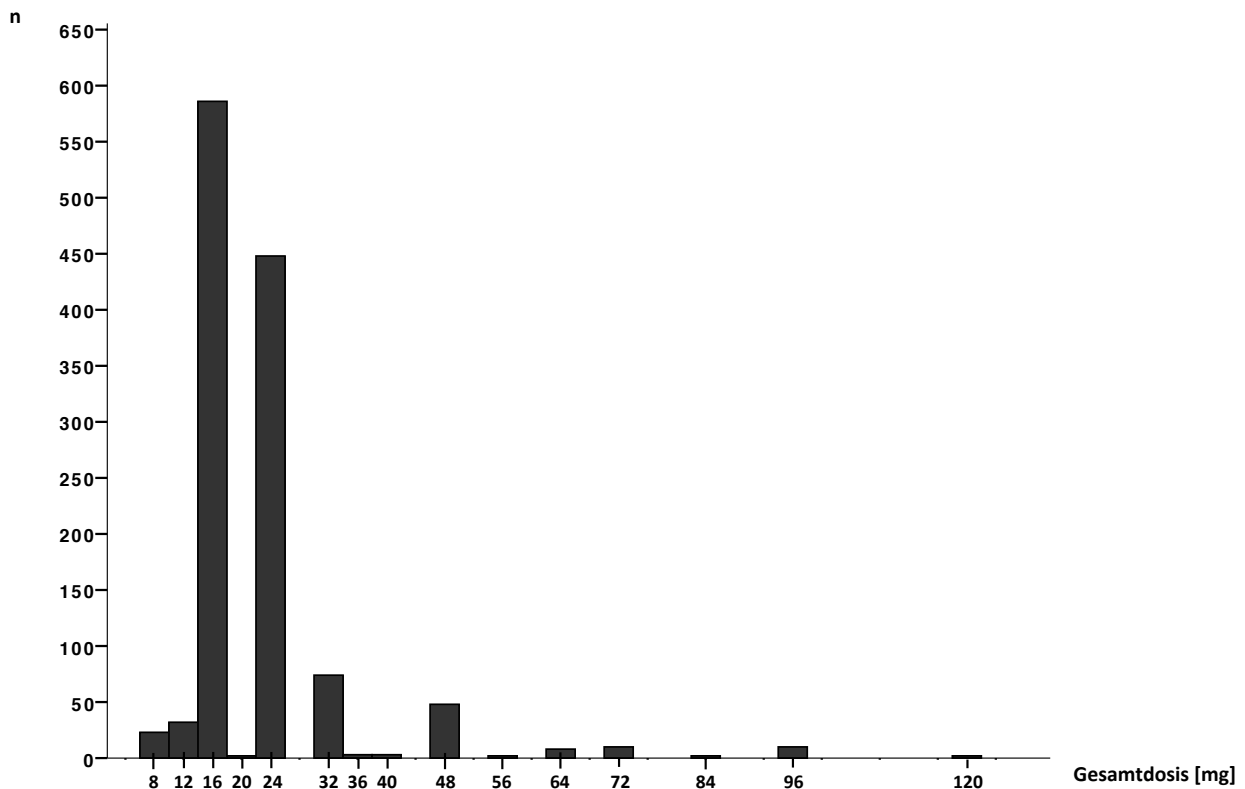
In der Tabelle abgebildet sind Fallzahlen und absolute Häufigkeiten (%) maternaler Schwangerschaftserkrankungen für die Kontroll- und BET-Gruppe. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Eine weitere Unterteilung in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt erfolgte in die Gruppen: Early Preterm (25+0 – 34+0 SSW), Preterm (34+1 – 36+6) und Term (37+0 – 40+2 SSW). Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse an. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, SIH=schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, n.s.=nicht signifikant. Fisher-Exakt-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

#### 4.1.2 Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion

Das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der BET-Erstgabe lag im Durchschnitt bei 28+6 SSW (Spannweite: 23+5 – 33+6 SSW), wobei das Schwangerschaftsalter bei BET-Letztgabe im Mittel bei 29+3 SSW lag (Spannweite: 23+6-34+0 SSW). In der Gruppe der männlichen Gemini (**Gruppe 2**) erfolgte die erste BET-Gabe im Durchschnitt bei einem Schwangerschaftsalter von 28+4 SSW (Spannweite: 23+5 – 34+0 SSW), bei Paaren mit zwei weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) im Alter von 29+2 SSW (Spannweite: 23+6 – 33+6 SSW) und bei Paaren mit gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) im Alter von 28+6 SSW (Spannweite: 23+6 – 34+0 SSW). Mütter der **Gruppe 2** (männliche Paare) erhielten die letzte Gabe BET im Mittel in der 29+1 SSW (Spannweite: Spannweite: 23+6 – 34+0 SSW), Mütter der **Gruppe 3** (weibliche Paare) im Alter von 29+5 SSW (Spannweite: Spannweite: 23+6 – 34+0 SSW) und Mütter der **Gruppe 4** (gemischt-geschlechtlichen Paare) im Alter von 29+3 SSW (Spannweite: 24+2 – 34+0 SSW).

#### 4.1.3 Verabreichte BET-Dosierungen

Am häufigsten wurde den Müttern eine BET-Gesamtdosis von 16 mg (44,2%, n=292) bzw. 24 mg (33,8%, n=223) verabreicht (Abb. 7). 1,7% der Mütter (n=12) erhielten eine Gesamtdosis von 8 mg, 2,4% der Mütter (n=15) eine Dosis von 12 mg, 5,6% (n=37) der Mütter eine Dosis von 32 mg und 3,6% (n=24) der Mütter eine Dosis von 48 mg (Abb. 7). In 8,7% der Schwangerschaften (n=58) wurde eine Dosis größer 48 mg verabreicht (Abb. 7).



**Abb. 7: Verabreichte BET-Gesamtdosen**

Dargestellt sind die verabreichten BET-Dosen in mg. Bei 33,8% der Mütter (n=292) wurde ein kompletter Zyklus (=24 mg) der Lungenreifeinduktion mit BET durchgeführt. Eine Dosis von 8 mg wurde 1,7% der Mütter (n=12), eine Dosis von 12 mg wurde 2,4% der Mütter (n=15), eine Dosis von 16 mg wurde 44,2% der Mütter (n=292) verabreicht. 5,6% der Mütter (n=37) erhielten eine Dosis von 32 mg und 3,6% der Mütter (n=24) erhielten eine Dosis von 48 mg. 8,7% (n=58) der Mütter erhielten eine BET Dosierung von mehr als 48 mg. n=Anzahl der Mütter.

#### 4.1.4 Perzentilen und SDS-Score des Ultraschallschätzwichts zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe

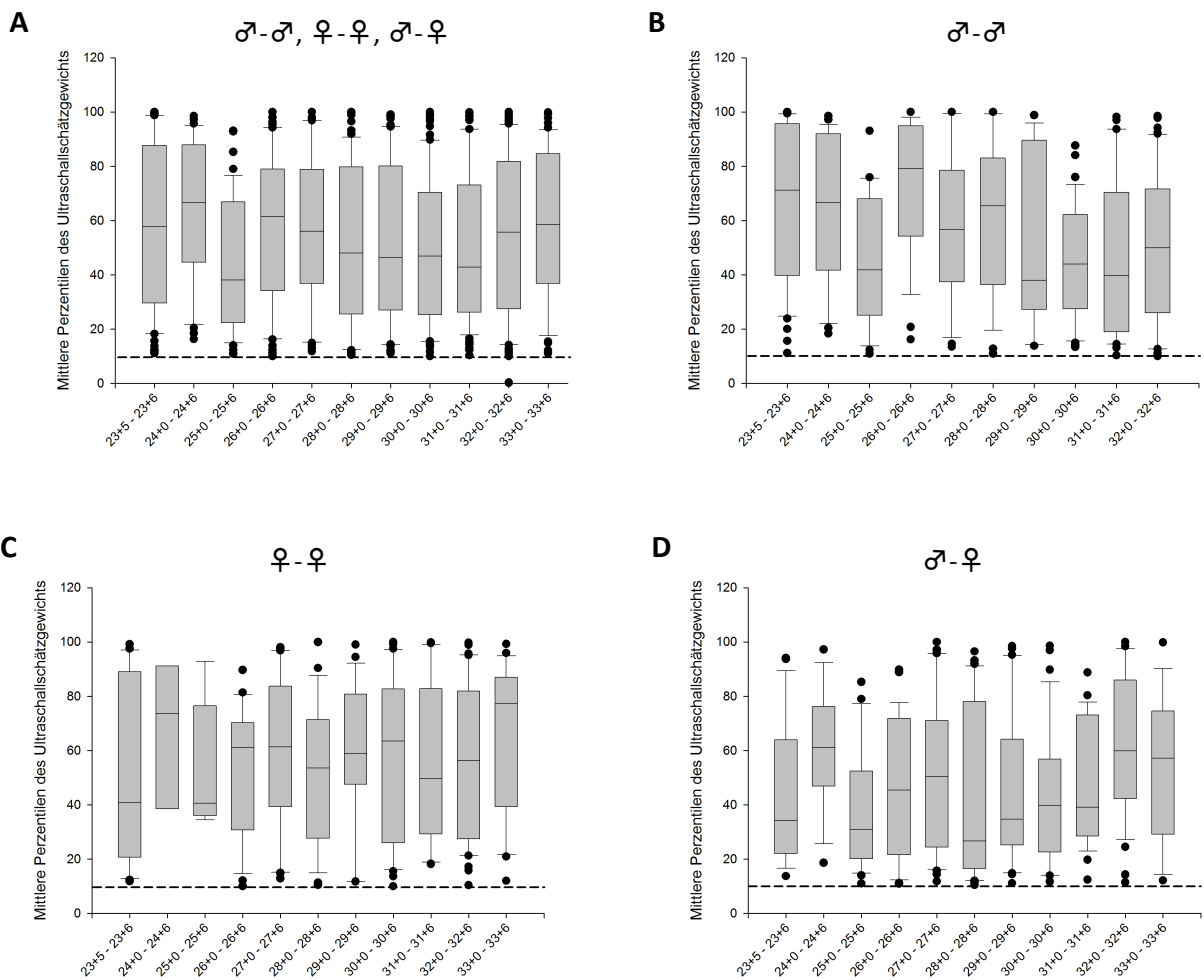
In der Gruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) lag das Ultraschallschätzwicht zum Zeitpunkt der BET-Erstgabe durchschnittlich auf der 41. Perzentile ( $41,38 \pm 1,04$ ; Abb. 6). Bei Paaren bestehend aus zwei männlichen Gemini (**Gruppe 2**) lag das Ultraschallschätzwicht im Mittel auf der 45. Perzentile ( $44,61 \pm 1,80$ ; Abb. 8), bei weiblichen Paaren (**Gruppe 3**) auf der 39. Perzentile ( $39,15 \pm 1,90$ ; Abb. 8) und bei gemischt-geschlechtlichen Paaren (**Gruppe 4**) im Durchschnitt auf der 40. Perzentile ( $40,27 \pm 1,70$ ; Abb. 8).

Für die Gewichtspersentilen zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe wurde bei Untersuchung der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, neonatale Überleben und



die Plazenta adjustiert. Auch nach Adjustierung blieben die beobachteten Effekte signifikant (s. 4.2, 4.4, 4,7).

Der aus dem Ultraschallschätzwicht ermittelte SDS-Score zum Zeitpunkt der BET-Erstgabe lag bei allen Zwillingspaaren (**Gruppe 1**) im Durchschnitt bei  $0,16 \pm 0,2$ , in der Gruppe der männlichen Gemini (**Gruppe 2**)  $0,9 \pm 0,3$ , in der Gruppe der weiblichen Gemini (**Gruppe 3**)  $0,03 \pm 0,1$  und in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) im Mittel bei  $0,4 \pm 0,2$ .



**Abb. 8: Ultraschallschätzwichtperzentilen zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe bei allen Zwillingspaaren (n = 1938) (A), bei männlichen (n = 634) (B), weiblichen (n = 595) (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (n = 709) (D).**

Das Ultraschallschätzwicht wurde nach Hadlock bzw. Hansmann berechnet und die Perzentilen anhand der LMS-Methode ermittelt.  $\sigma-\sigma$ ,  $\text{♀}-\text{♀}$ ,  $\sigma-\text{♀}$ : alle Zwillingspaare,  $\sigma-\sigma$ : männliche Zwillingspaare,  $\text{♀}-\text{♀}$ : weibliche Zwillingspaare,  $\sigma-\text{♀}$ : gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare.

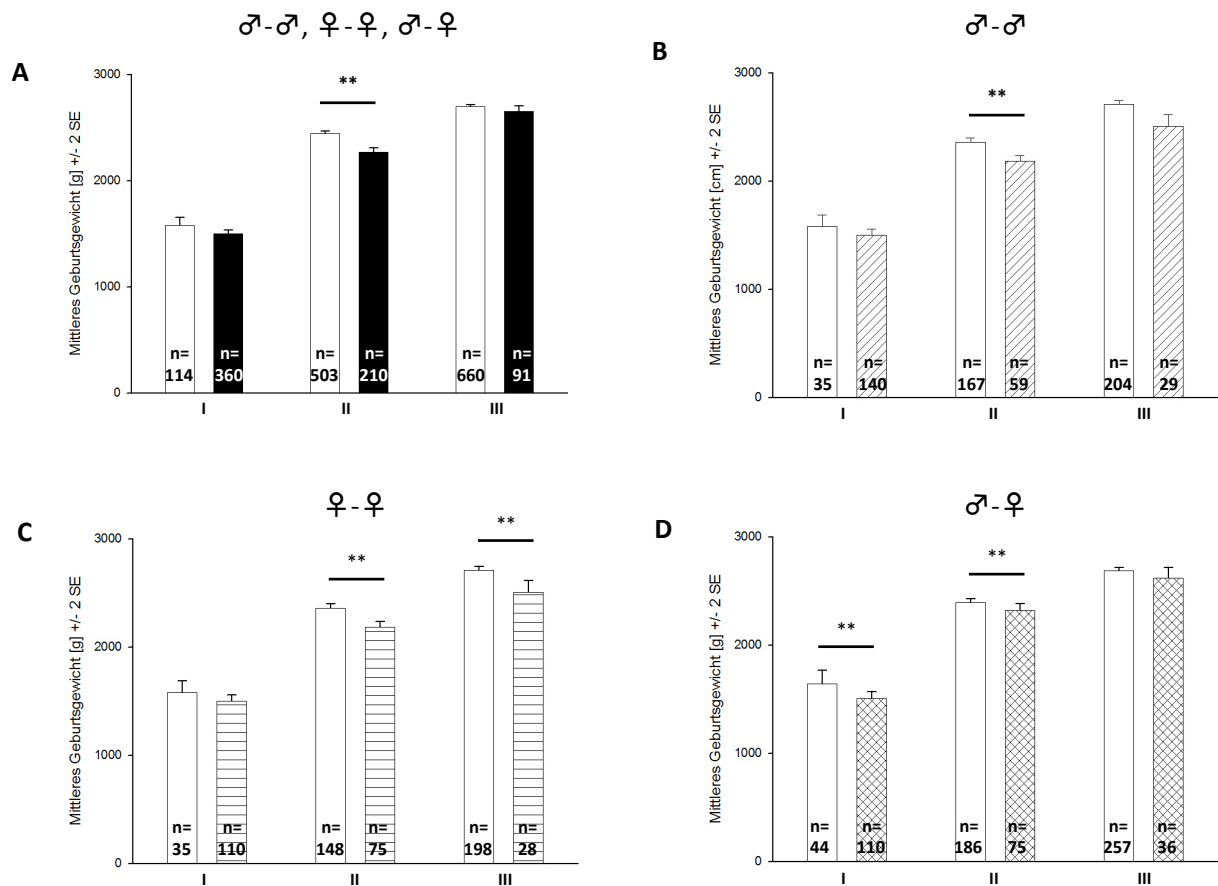
## 4.2 Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum

### 4.2.1 Auswirkungen von BET auf das Geburtsgewicht und die Geburtsgewichtszentilen

In der Step 2-Analyse ließen sich alle signifikanten Ergebnisse der Step 1-Analyse bestätigen (Abb. 9, Tab. 10). So war nach BET das Geburtsgewicht frühgeborener Zwillinge (Preterm) in allen Gruppen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (**Gruppe 1**: 5%, 2397±13,8 g vs. 2269±21,3 g, p<0,01; **Gruppe 2**: 4%, 2454±23,5 g vs. 2357±39,6 g, p=0,04; **Gruppe 3**: 6%, 2309±21,7 g vs. 2175±30,4g, p<0,01; **Gruppe 4**: 5%, 2415±24,0 g vs. 2296±38,0 g, p=0,01; Abb. 9, Tab. 10). Bei Paaren bestehend aus zwei weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) führte antenatales BET auch bei Geburt am Termin zu einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichtes um -6% (Term: 2657 ±21,7 g vs. 2503±60,0 g, p=0,02; Abb. 9, Tab. 10). Sehr frühgeborene gemischt-geschlechtliche Gemini (**Gruppe 4**) waren signifikant leichter nach BET als Gemini der Kontrollgruppe (Early Preterm: -11%, 1678±71,9 g vs. 1501±45,0 g, p=0,04; Abb. 9, Tab. 10).

Die weitere Unterteilung der Paare nach ihren Eihautverhältnissen ergab ebenfalls eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts frühgeborener dichorialer-diamnioter Zwillinge (**Gruppe 2** - Preterm: 5%, 2473±26,4 g vs. 2354±46,3 g, p=0,02; **Gruppe 3** - Preterm: 5%, 2345±24,0 g vs. 2217±38,9 g, p=0,01; **Gruppe 4** - Preterm: 5%, 2413±24,2 g vs. 2299±38,5 g, p=0,01) und reif geborener monochorialer-diamnioter Zwillinge (**Gruppe 3** - Term: 10%, 2629±42,6 g vs. 2379±91,3 g, p=0,02) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war in der Step 2-Analyse eine signifikante Abnahme der Geburtsgewichtszentilen Frühgeborener nach BET nur in der Gruppe aller Zwillinge (**Gruppe 1**) zu beobachten (Preterm: 11%, 46±1,1 vs. 41±1,7, p = 0,02; Tab. 10).



**Abb. 9: Auswirkungen von BET auf das Geburtsgewicht bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).**

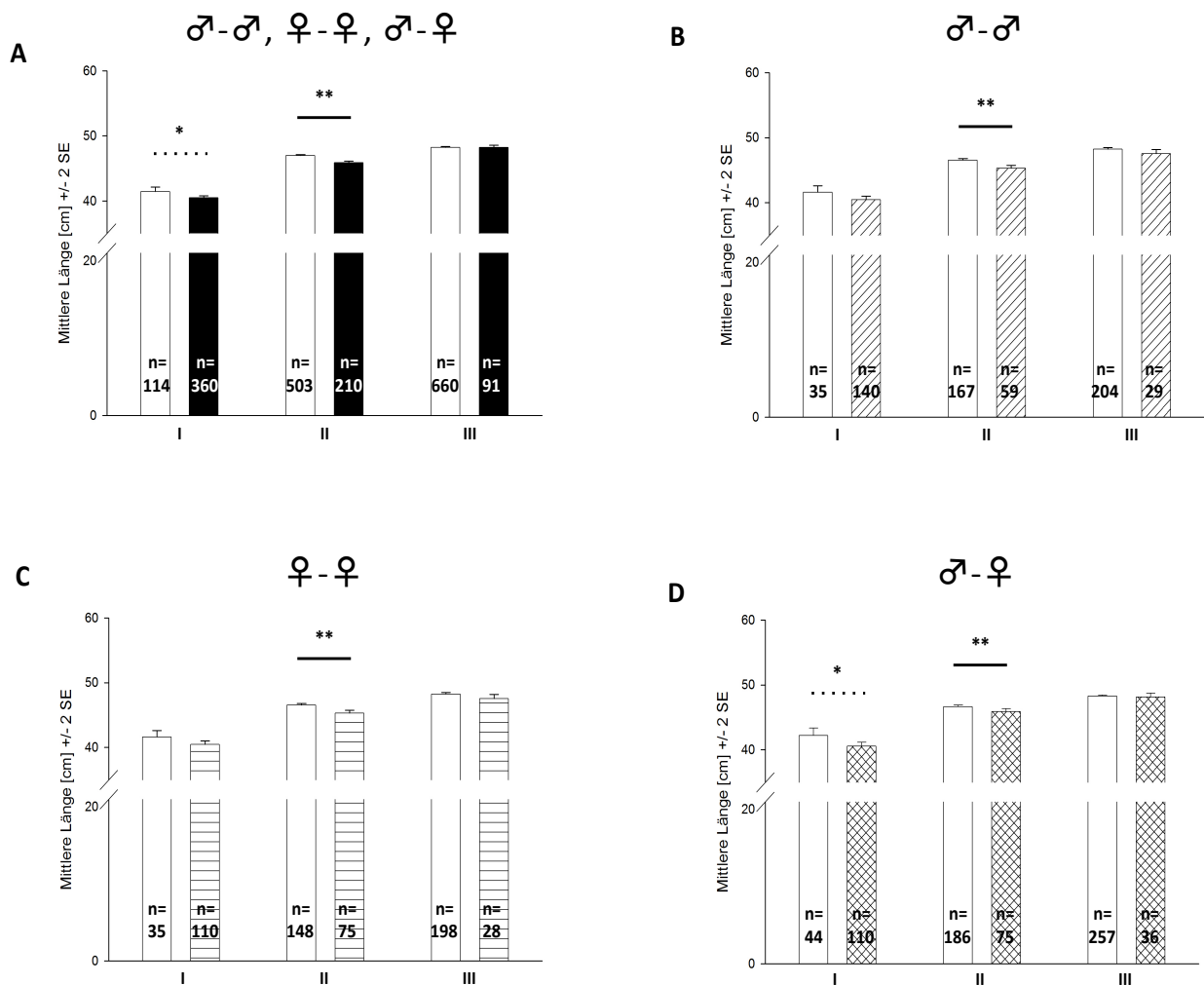
Schwangerschaftsaltergruppen: I – *Early Preterm* (25+0 – 34+0 Wochen), II - *Preterm* (34+1 – 36+6 Wochen), III – *Term* (37+0 – 40+2 Wochen).  $\text{♂-♂}, \text{♀-♀}, \text{♂-♀}$ : alle Zwillingspaare,  $\text{♂-♂}$ : männliche Zwillingspaare,  $\text{♀-♀}$ : weibliche Zwillingspaare,  $\text{♂-♀}$ : gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. \*\* = Step 1- und Step 2-Analyse mit  $p < 0,05$ . Mann-Whitney-U-Test, gemischtes lineares Modell, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2 Auswirkungen von BET auf das Längenwachstum und die Längenperzentilen

In der Step 2-Analyse aller Gruppen war nach Behandlung mit BET im Vergleich zu den Kontroll-Gemini eine signifikante Reduktion der Länge bei Gemini, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden (Preterm), zu beobachten (**Gruppe 1**: 3%,  $47 \pm 0,1$  cm vs.  $46 \pm 0,2$  cm,  $p < 0,01$ ; **Gruppe 2**: 2%,  $47 \pm 0,2$  cm v.  $46 \pm 0,3$  cm,  $p = 0,02$ ; **Gruppe 3**: 2%,  $46 \pm 0,2$  cm vs.  $45 \pm 0,2$  cm,  $p = 0,01$ ; **Gruppe 4**: 2%,  $47 \pm 0,2$  cm vs.  $46 \pm 0,3$  cm,  $p = 0,01$ ; Abb. 10, Tab. 10).

Die signifikante Reduktion des Längenwachstums aller Gemini-Gruppen (**Gruppe 1-4**) trat dabei sowohl in der Step 1- als auch in der Step 2-Analyse unabhängig von den jeweils zu Grunde liegenden Eihautverhältnissen auf.

Nach Behandlung mit BET wiesen frühgeborene Zwillinge (**Gruppe 1**) sowohl in der Step 1- als auch in der Step 2-Analyse eine signifikante Verkleinerung der Längenperzentilen im Vergleich zu Kontrollgeminii auf (Preterm: 8%;  $50 \pm 1,1$  vs.  $46 \pm 1,7$ ,  $p = 0,04$ ; Tab. 10). Es ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen monochorialen und dichorialen Gemini beobachten.



**Abb. 10: Auswirkungen von BET auf das Längenwachstum bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).**

Schwangerschaftsaltergruppen: I – *Early Preterm* (25+0 – 34+0 Wochen), II – *Preterm* (34+1 – 36+6 Wochen), III – *Term* (37+0 – 40+2 Wochen). ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. \*\* = Step 1- und Step 2-Analyse mit  $p < 0,05$ ; \* = Step 1-Analyse mit  $p < 0,05$ . Mann-Whitney-U-Test, gemischtes lineares Modell, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

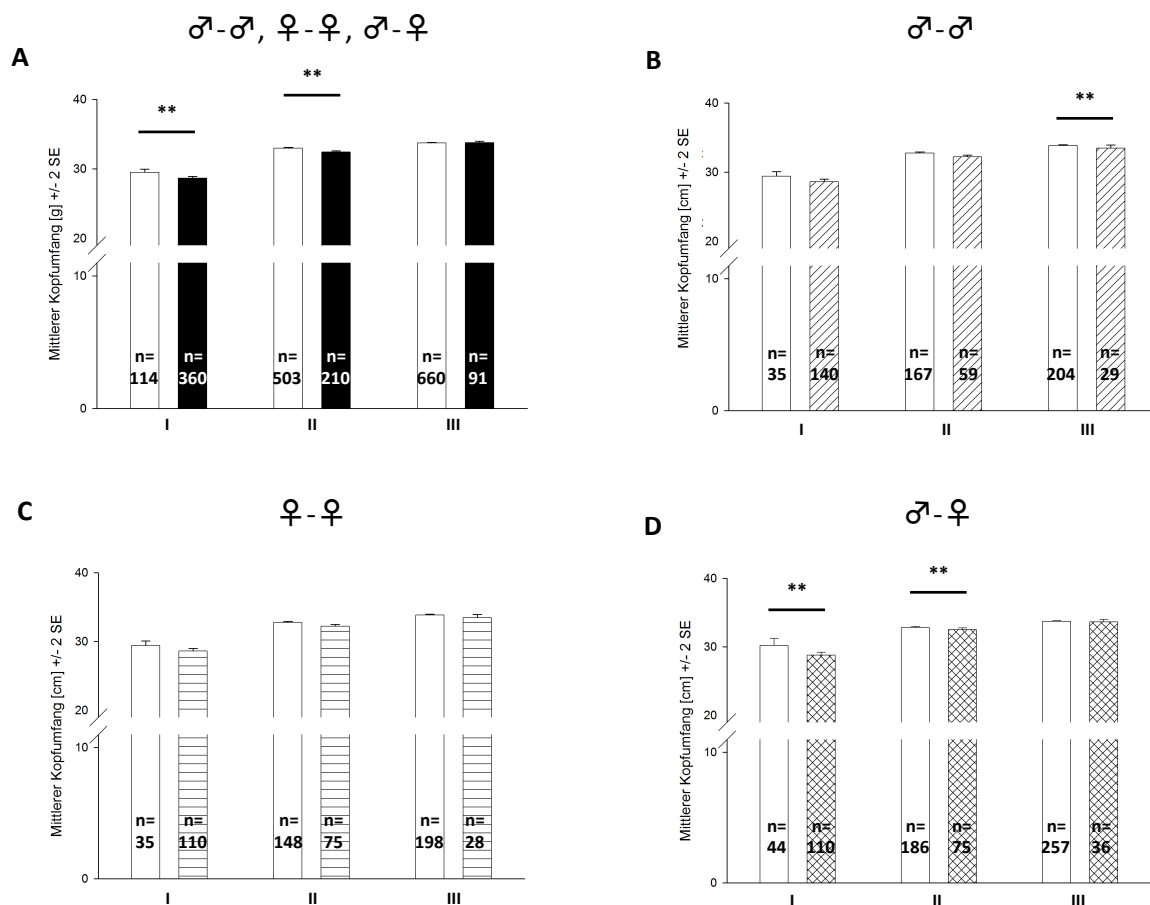
	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		CON		BET		CON		BET	
	n=228	n=720	STEP 1	STEP 2	n=1006	n=420	STEP 1	STEP 2	n=1317	n=182	STEP 1	STEP 2
♂-♂, ♀-♀, ♂-♀												
Gewicht [g]	1581 ± 43,4	1501 ± 24,4	n.s.	n.s.	2397 ± 13,8	2269 ± 21,3	<0,01	<0,01	2695 ± 11,4	2652 ± 30,6	n.s.	n.s.
Gewichtperzentilen	44 ± 2,1	40 ± 1,2	n.s.	n.s.	46 ± 1,1	41 ± 1,7	<0,01	0,02	46 ± 2,6	42 ± 0,0	n.s.	n.s.
Gewicht SDS-Score	-0,21 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,1	-0,16 ± 0,1	0,04	n.s.	0,01 ± 0,0	0,07 ± 0,1	n.s.	n.s.
Länge [cm]	41 ± 0,4	40 ± 0,2	<0,01	n.s.	47 ± 0,1	46 ± 0,2	<0,01	<0,01	48 ± 0,1	48 ± 0,2	n.s.	n.s.
Längenperzentile	50 ± 2,6	46 ± 1,4	n.s.	n.s.	50 ± 1,1	46 ± 1,7	<0,01	0,04	50 ± 1,0	51 ± 2,7	n.s.	n.s.
Länge SDS-Score	-0,04 ± 0,1	-0,11 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,00 ± 0,04	-0,2 ± 0,06	<0,01	0,01	-0,01 ± 0,0	0,03 ± 0,1	n.s.	n.s.
Kopfumfang [cm]	29 ± 0,29	29 ± 0,2	<0,01	0,04	33 ± 0,1	32 ± 0,1	<0,01	<0,01	34 ± 0,0	34 ± 0,1	n.s.	n.s.
Kopfumfangperzentile	50 ± 2,7	46 ± 1,5	n.s.	n.s.	50 ± 1,1	48 ± 1,7	n.s.	n.s.	50 ± 1,0	52 ± 2,6	n.s.	n.s.
Kopfumfang SDS-Score	-0,05 ± 0,1	-0,08 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,03 ± 0,04	-0,1 ± 0,07	n.s.	n.s.	0,00 ± 0,0	0,07 ± 0,1	n.s.	n.s.
Ponderal Index	2,24 ± 0,02	2,23 ± 0,01	n.s.	n.s.	2,35 ± 0,01	2,34 ± 0,01	n.s.	n.s.	2,4 ± 0,01	2,37 ± 0,02	0,04	n.s.
♂-♂												
Gewicht [g]	1415 ± 79,2	1491 ± 39,6	n.s.	n.s.	2454 ± 23,5	2357 ± 39,6	<0,01	0,04	2454 ± 24	2357 ± 39,6	n.s.	n.s.
Gewichtperzentilen	45 ± 3,8	43 ± 1,9	n.s.	n.s.	50 ± 1,9	46 ± 3,2	0,04	n.s.	50 ± 1,7	51 ± 4,5	n.s.	n.s.
Gewicht SDS-Score	-0,24 ± 0,1	-0,28 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,1	-0,13 ± 0,1	0,04	n.s.	0,00 ± 0,1	0,07 ± 0,2	n.s.	n.s.
Länge [cm]	40 ± 0,8	40 ± 0,4	n.s.	n.s.	47 ± 0,2	46 ± 0,3	0,01	0,02	48 ± 0,1	49 ± 0,4	n.s.	n.s.
Längenperzentile	48 ± 5,3	42 ± 2,4	n.s.	n.s.	51 ± 2,0	45 ± 3,3	0,02	n.s.	50 ± 1,7	55 ± 4,6	n.s.	n.s.
Länge SDS-Score	-0,06 ± 0,3	-0,2 ± 0,12	n.s.	n.s.	0,02 ± 0,07	-0,19 ± 0,12	0,02	n.s.	0,00 ± 0,1	0,21 ± 0,2	n.s.	n.s.
Kopfumfang [cm]	29 ± 0,6	29 ± 0,3	n.s.	n.s.	33 ± 0,1	33 ± 0,2	n.s.	n.s.	34 ± 0,1	35 ± 0,2	<0,01	0,01
Kopfumfangperzentile	54 ± 5,5	50 ± 2,5	n.s.	n.s.	52 ± 1,9	50 ± 3,3	n.s.	n.s.	49 ± 1,7	62 ± 4,5	<0,01	0,01
Kopfumfang SDS-Score	0,23 ± 0,3	0,27 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,08 ± 0,1	-0,01 ± 0,1	n.s.	n.s.	-0,02 ± 0,1	0,51 ± 0,2	<0,01	<0,01
Ponderal Index	2,19 ± 0,05	2,23 ± 0,02	n.s.	n.s.	2,35 ± 0,02	2,36 ± 0,03	n.s.	n.s.	2,42 ± 0,01	2,36 ± 0,03	n.s.	n.s.
♀-♀												
Gewicht [g]	1625 ± 73,9	1512 ± 42,0	n.s.	n.s.	2309 ± 21,7	2175 ± 30,4	<0,01	<0,01	2657 ± 21,7	2503 ± 60,0	0,02	0,02
Gewichtperzentilen	38 ± 3,5	33 ± 2,0	n.s.	n.s.	38 ± 1,7	32 ± 2,4	0,02	n.s.	41 ± 1,8	31 ± 5,1	0,01	n.s.
Gewicht SDS-Score	-0,27 ± 0,2	-0,4 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,0	-0,11 ± 0,2	n.s.	n.s.	-0,04 ± 0,1	-0,24 ± 0,1	n.s.	n.s.
Länge [cm]	41 ± 0,7	41 ± 0,4	n.s.	n.s.	46 ± 0,2	45 ± 0,2	<0,01	<0,01	48 ± 0,1	48 ± 0,4	n.s.	n.s.
Längenperzentile	42 ± 1,81	40 ± 5,1	n.s.	n.s.	49 ± 2,2	43 ± 3,0	0,03	n.s.	50 ± 1,8	44 ± 5,2	n.s.	n.s.
Länge SDS-Score	0,02 ± 0,2	-0,05 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,02 ± 0,2	-0,05 ± 0,1	0,03	n.s.	0,01 ± 0,1	-0,3 ± 0,2	n.s.	n.s.
Kopfumfang [cm]	29 ± 0,5	29 ± 0,3	n.s.	n.s.	32 ± 0,1	32 ± 0,1	n.s.	n.s.	33 ± 0,1	33 ± 0,2	n.s.	0,04
Kopfumfangperzentile	45 ± 4,6	39 ± 2,6	n.s.	n.s.	46 ± 4,6	39 ± 2,6	n.s.	n.s.	50 ± 1,8	40 ± 5,2	0,02	n.s.
Kopfumfang SDS-Score	-0,43 ± 0,2	-0,49 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,02 ± 0,1	-0,44 ± 0,2	n.s.	0,02	0,02 ± 0,06	-0,44 ± 0,2	0,02	0,02
Ponderal Index	2,23 ± 0,04	2,22 ± 0,02	n.s.	n.s.	2,35 ± 0,02	2,33 ± 0,03	n.s.	n.s.	2,38 ± 0,01	2,35 ± 0,04	n.s.	n.s.
♂-♀												
Gewicht [g]	1678 ± 71,9	1501 ± 45,0	<0,01	0,04	2415 ± 24,0	2296 ± 38,0	0,01	0,01	2687 ± 17,4	2680 ± 47,1	n.s.	n.s.
Gewichtperzentilen	48 ± 3,8	43 ± 2,5	n.s.	n.s.	50 ± 1,9	48 ± 3,0	n.s.	n.s.	50 ± 1,4	52 ± 3,8	n.s.	n.s.
Gewicht SDS-Score	-0,13 ± 0,15	-0,22 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,02 ± 0,1	-0,12 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,05	0,07 ± 0,1	n.s.	n.s.
Länge [cm]	42 ± 0,6	40 ± 0,4	<0,01	n.s.	47 ± 0,2	46 ± 0,3	0,04	0,01	48 ± 0,1	48 ± 0,3	n.s.	n.s.
Längenperzentile	49 ± 3,7	47 ± 2,4	n.s.	n.s.	50 ± 1,8	49 ± 2,7	n.s.	n.s.	49 ± 1,6	53 ± 4,2	n.s.	n.s.
Länge SDS-Score	-0,05 ± 0,1	-0,06 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,1	-0,14 ± 0,1	n.s.	n.s.	-0,04 ± 0,1	0,11 ± 0,1	n.s.	n.s.
Kopfumfang [cm]	30 ± 0,5	29 ± 0,3	<0,01	0,01	33 ± 0,1	32 ± 0,1	0,01	<0,01	34 ± 0,1	34 ± 0,2	n.s.	n.s.
Kopfumfangperzentile	49 ± 3,9	47 ± 2,5	n.s.	n.s.	49 ± 1,9	46 ± 2,9	n.s.	n.s.	50 ± 1,5	52 ± 4,0	n.s.	n.s.
Kopfumfang SDS-Score	0,07 ± 0,2	-0,13 ± 0,1	n.s.	n.s.	-0,01 ± 0,1	-0,19 ± 0,1	n.s.	n.s.	0,01 ± 0,1	0,06 ± 0,1	n.s.	n.s.
Ponderal Index	2,27 ± 0,03	2,23 ± 0,02	n.s.	n.s.	2,35 ± 0,02	2,34 ± 0,02	n.s.	n.s.	2,41 ± 0,01	2,38 ± 0,03	n.s.	n.s.

Tab. 10: Auswirkungen antenataler Lungenreifeinduktion mit BET auf das fetale Wachstum.

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Grau hinterlegte Werte zeigen signifikante Ergebnisse in der Step 1- und der Step 2-Analyse; fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse in der Step 1-Analyse. CON=Kontrollgruppe, BET=Bethameton-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

### 4.2.3 Auswirkungen von BET auf den Kopfumfang und die Kopfumfangsperzentilen

Sehr früh- und frühgeborene Gemini der **Gruppe 1** (alle Zwillingspaare) und gemischt-geschlechtlichen Paare (**Gruppe 4**), deren Mütter BET erhielten, wiesen im Vergleich zu den Kontrollzwillingen in der Step 2-Analyse einen signifikant geringeren Kopfumfang auf (**Gruppe 1** - Early Preterm: 2%,  $29 \pm 0,29$  cm vs.  $29 \pm 0,2$  cm,  $p=0,04$ ; Preterm: 2%;  $33 \pm 0,1$  vs.  $32 \pm 0,1$  cm,  $p<0,01$ ; **Gruppe 4** - Early Preterm: 5%,  $30 \pm 0,5$  cm vs.  $29 \pm 0,3$  cm,  $p=0,01$ ; Preterm: 2%,  $33 \pm 0,1$  cm vs.  $32 \pm 0,1$  cm,  $p<0,01$ ; Abb. 11, Tab. 10). Bei reifgeborenen männlichen Zwillingen (**Gruppe 2**) hingegen führte antenatales BET zu einer signifikanten Zunahme des Kopfumfanges um 2% (Term:  $34 \pm 0,1$  cm vs.  $35 \pm 0,2$  cm,  $p=0,01$ ; Abb. 11, Tab. 10).



**Abb. 6: Auswirkungen von BET auf den Kopfumfang bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).**

Schwangerschaftsaltergruppen: I – *Early Preterm* (25+0 – 34+0 Wochen), II - *Preterm* (34+1 – 36+6 Wochen), III – *Term* (37+0 – 40+2 Wochen). ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. \*\* = Step 1- und Step 2-Analyse mit  $p<0,05$ . Mann-Whitney-U-Test, gemischtes lineares Modell, Signifikanz angenommen für  $p<0,05$ .

Es ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen monochorioten und dichorioten Gemini beobachten. Es traten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den zu Grunde liegenden Eihautverhältnissen.

In der Step 2-Analyse zeigten sich die Effekte von BET auf die Kopfumfangsperzentilen nur in der Gruppe der reifgeborenen männlichen Zwillingspaare (**Gruppe 2** - Term: 26%,  $49 \pm 1,7$  vs.  $62 \pm 4,5$ ,  $p = 0,01$ ; Tab. 10).

Nach Berücksichtigung der Eihautverhältnisse traten keine wesentlichen Unterschiede zwischen monochorialen und dichorialen Gemini auf.

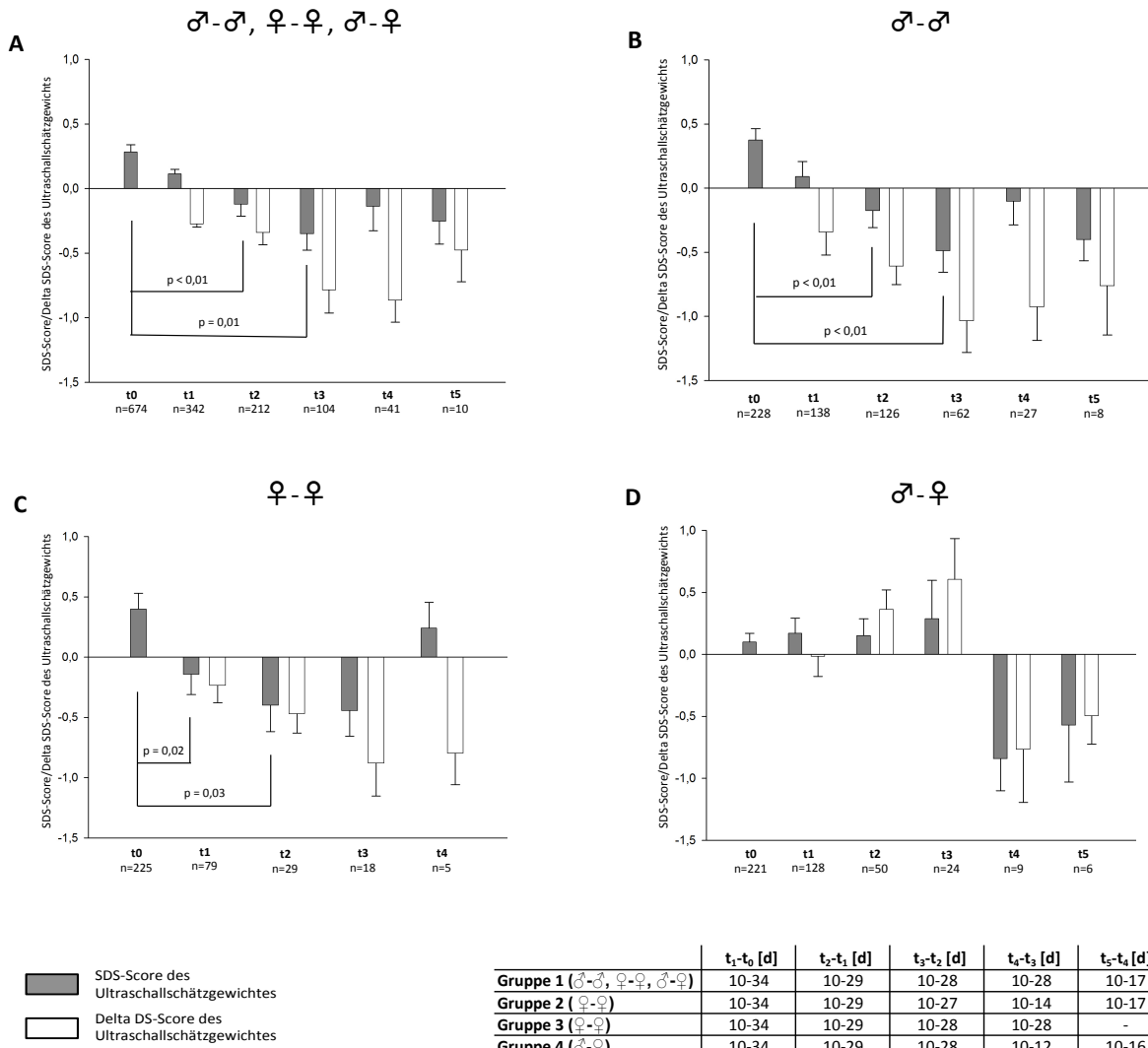
#### **4.2.4 Auswirkungen von BET auf den Ponderal Index**

Die Step 2-Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede im Ponderal Index zwischen BET behandelten Gemini und Gemini der Kontrollgruppe (Tab. 10).

Es traten keine wesentlichen Unterschiede zwischen monochorialen und dichorialen Gemini auf.

### **4.3 Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum - Ultraschall-Folgeuntersuchungen**

Eine signifikante Reduktion der Ultraschallschätzwichte ließ sich für alle Zwillingspaare (**Gruppe 1**) bereits in der zweiten Folgeuntersuchung, die zwischen 20 und 63 Tagen nach der ersten Lungenreifeinduktion erfolgte, feststellen ( $t_2$  vs.  $t_0$ : -0,43 SDS-Score,  $p=0,01$ ; Abb. 12). Dieser Effekt hielt bis zur dritten Folgeuntersuchung an, die nach weiteren 10 bis 28 Tage erfolgte ( $t_3$  vs.  $t_0$ : -0,66 SDS-Score,  $p<0,01$ ; Abb. 12). Diese Reduktion fand sich ebenfalls bei den männlichen Zwillingspaare (**Gruppe 2**). So war der gemäß Ultraschallschätzwicht ermittelte SDS-Score in der zweiten und dritten Folgeuntersuchung signifikant niedriger als zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe ( $t_2$  vs.  $t_0$ : -0,73 SDS-Score,  $p<0,01$ ;  $t_0$  vs.  $t_3$ : -1,08 SDS-Score,  $p<0,01$ ; Abb. 12). Bei Paaren bestehend aus zwei weiblichen Zwillingen (**Gruppe 3**) ließ sich eine signifikante Abnahme des SDS-Scores bereits zum Zeitpunkt der ersten Ultraschall-Nachuntersuchung beobachten ( $t_1$  vs.  $t_0$ : -0,62 SDS-Score,  $p=0,03$ ; Abb. 12) und konnte auch noch in der darauffolgenden Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden ( $t_2$  vs.  $t_0$ : -0,69 SDS-Score,  $p<0,01$ ; Abb. 12). Die zu Grunde liegenden Eihautverhältnisse schienen keinen signifikanten Einfluss auf diese Ergebnisse zu haben.



**Abb. 12: Ultraschall-Folgeuntersuchungen nach BET-Erstgabe bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).**

Die Variable Delta SDS-Score des Ultraschallschätzwertes wurde berechnet als Differenz zwischen dem SDS-Score des Ultraschallschätzwertes zum Zeitpunkt der jeweiligen Folge-Untersuchung (t1 - t5) und dem SDS-Score des Ultraschallschätzwertes zum Zeitpunkt der BET-Erstgabe (t0). Die Tabelle gibt dabei den Zeitraum in Tagen zwischen den jeweiligen Untersuchungen an. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Univariate ANOVA, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ . d=Tag, n=Fallzahl.

## 4.4 Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität und Mortalität

### 4.4.1 Auswirkungen von BET auf die Apgar-Scores

In der Step 2-Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede der Apgar-Scores zwischen Kontroll- und BET-Gruppe beobachtet werden (Tab. 11).



#### **4.4.2 Auswirkungen von BET auf die Nabelschnurblutgase**

In der Step 2-Analyse ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den neonatalen Blutgasen zwischen der Kontroll- und der BET-Gruppe nachweisen (Tab. 11).

#### **4.4.3 Auswirkungen von BET auf das neonatale Überleben: Morbidität und Mortalität**

Bei allen Zwillingspaaren (**Gruppe 1**) und für die Gruppe der männlichen Paare (**Gruppe 2**) ließen sich für die neonatale Morbidität keine signifikanten Unterschiede nach BET im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten. Bei reifgeborenen weiblichen Zwillingspaaren (**Gruppe 3**) war in der BET-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollpaaren die Anzahl neonataler Atemstörungen um 5% signifikant erhöht (Term: 16/397 vs. 2/49,  $p=0,04$ ; Tab. 12), während in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen BET-Paare (**Gruppe 4**) die Rate neonataler Infektionen 5,4% (Early Preterm: 6 von 82 vs. vs. 4 von 216,  $p=0,03$ ; Tab. 12) und das Vorkommen des Neugeborenenikterus 6,7% (Early Preterm: 8/80 vs. 7/213,  $p=0,03$ ; Tab. 12) niedriger waren als in der Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der Eihautverhältnisse, konnten diese Ergebnisse nur für die Gruppe der dichorialen-diamnioten weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) bestätigt werden

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		p-Wert		CON		BET		p-Wert	
	n=228	n=720	STEP 1	STEP 2	n=1006	n=420	STEP 1	STEP 2	n=1317	n=182	STEP 1	STEP 2
NapH	7,29 ± 0,01	7,29 ± 0,0	n.s.	n.s.	7,28 ± 0,02	7,28 ± 0,00	n.s.	n.s.	7,27 ± 0,02	7,26 ± 0,01	n.s.	n.s.
NvpH	7,30 ± 0,03	7,32 ± 0,03	n.s.	n.s.	7,34 ± 0,02	7,33 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,32 ± 0,01	7,32 ± 0,01	n.s.	n.s.
BE	-3,31 ± 0,34	-2,58 ± 0,19	n.s.	n.s.	-3,06 ± 0,13	-2,85 ± 0,19	n.s.	n.s.	-3,20 ± 0,19	-3,40 ± 0,29	n.s.	n.s.
Apgar 1'	6,01 ± 0,15	6,27 ± 0,08	n.s.	n.s.	8,07 ± 0,05	7,98 ± 0,08	n.s.	n.s.	8,41 ± 0,04	8,42 ± 8,42	n.s.	n.s.
Apgar 5'	7,69 ± 0,12	7,75 ± 0,63	n.s.	n.s.	9,16 ± 0,04	9,03 ± 0,06	n.s.	n.s.	9,43 ± 0,03	9,43 ± 0,06	n.s.	n.s.
Apgar 10'	8,54 ± 0,09	8,57 ± 0,51	n.s.	n.s.	<b>9,62 ± 0,03</b>	<b>9,52 ± 0,04</b>	<b>0,04</b>	n.s.	9,76 ± 0,02	9,74 ± 0,04	n.s.	n.s.

♂-♂	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		p-Wert		CON		BET		p-Wert	
	n=70	n=280	STEP 1	STEP 2	n=334	n=118	STEP 1	STEP 2	n=408	n=58	STEP 1	STEP 2
NapH	7,29 ± 0,01	7,29 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,28 ± 0,01	7,28 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,27 ± 0,00	7,27 ± 0,01	n.s.	n.s.
NvpH	7,33 ± 0,01	7,34 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,34 ± 0,00	7,33 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,32 ± 0,01	7,33 ± 0,01	n.s.	n.s.
BE	-2,89 ± 0,49	-2,73 ± 0,24	n.s.	n.s.	-2,93 ± 0,21	-3,09 ± 0,39	n.s.	n.s.	-2,92 ± 0,25	-3,56 ± 0,58	n.s.	n.s.
Apgar 1'	5,74 ± 0,45	6,19 ± 0,24	n.s.	n.s.	8,13 ± 0,20	8,21 ± 0,15	n.s.	n.s.	8,47 ± 0,08	8,54 ± 0,42	n.s.	n.s.
Apgar 5'	7,61 ± 0,25	7,68 ± 0,21	n.s.	n.s.	9,15 ± 0,62	9,36 ± 0,13	n.s.	n.s.	9,46 ± 0,12	9,57 ± 0,21	n.s.	n.s.
Apgar 10'	8,35 ± 0,21	8,33 ± 0,09	n.s.	n.s.	9,64 ± 0,39	9,72 ± 0,48	n.s.	n.s.	9,76 ± 0,32	9,77 ± 0,08	n.s.	n.s.

♀-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		p-Wert		CON		BET		p-Wert	
	n=70	n=220	STEP 1	STEP 2	n=298	n=152	STEP 1	STEP 2	n=298	n=52	STEP 1	STEP 2
NapH	7,27 ± 0,01	7,29 ± 0,01	n.s.	n.s.	<b>7,29 ± 0,00</b>	<b>7,29 ± 0,01</b>	<b>0,01</b>	n.s.	7,27 ± 0,01	7,27 ± 0,01	n.s.	n.s.
NvpH	7,30 ± 0,02	7,34 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,34 ± 0,04	7,34 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,33 ± 0,00	7,32 ± 0,01	n.s.	n.s.
BE	-4,29 ± 0,84	-2,59 ± 0,41	n.s.	n.s.	-3,15 ± 0,25	-2,72 ± 0,34	n.s.	n.s.	-3,26 ± 0,21	-3,66 ± 0,57	n.s.	n.s.
Apgar 1'	<b>5,72 ± 0,30</b>	<b>6,09 ± 0,23</b>	<b>0,04</b>	n.s.	8,06 ± 0,90	8,12 ± 0,32	n.s.	n.s.	8,42 ± 0,20	8,14 ± 0,20	n.s.	n.s.
Apgar 5'	7,67 ± 0,34	8,99 ± 0,21	n.s.	n.s.	9,40 ± 0,27	9,21 ± 0,20	n.s.	n.s.	9,53 ± 0,34	9,33 ± 0,40	n.s.	n.s.
Apgar 10'	8,60 ± 0,08	8,79 ± 0,03	n.s.	n.s.	9,58 ± 0,60	9,66 ± 0,05	n.s.	n.s.	9,85 ± 0,23	9,60 ± 0,47	n.s.	n.s.

♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		p-Wert		CON		BET		p-Wert	
	n=88	n=220	STEP 1	STEP 2	n=374	n=150	STEP 1	STEP 2	n=514	n=72	STEP 1	STEP 2
NapH	7,29 ± 0,01	7,30 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,28 ± 0,01	7,29 ± 0,01	n.s.	n.s.	<b>7,27 ± 0,03</b>	<b>7,25 ± 0,01</b>	<b>0,01</b>	n.s.
NvpH	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	n.s.	n.s.	7,34 ± 0,01	7,33 ± 0,2	n.s.	n.s.	7,33 ± 0,01	7,32 ± 0,01	n.s.	n.s.
BE	-3,04 ± 0,48	-2,90 ± 0,32	n.s.	n.s.	-3,13 ± 0,20	-2,79 ± 0,32	n.s.	n.s.	-3,35 ± -0,17	-3,15 ± 0,42	n.s.	n.s.
Apgar 1'	6,51 ± 0,33	6,33 ± 0,14	n.s.	n.s.	8,25 ± 0,20	7,81 ± 0,54	n.s.	n.s.	8,37 ± 0,07	8,42 ± 0,30	n.s.	n.s.
Apgar 5'	7,86 ± 0,32	7,79 ± 0,11	n.s.	n.s.	<b>9,21 ± 0,52</b>	<b>8,92 ± 0,46</b>	<b>0,01</b>	n.s.	9,42 ± 0,04	9,43 ± 0,25	n.s.	n.s.
Apgar 10'	8,67 ± 0,40	8,55 ± 0,29	n.s.	n.s.	<b>9,87 ± 0,43</b>	<b>9,49 ± 0,19</b>	<b>0,01</b>	n.s.	9,77 ± 0,34	9,68 ± 0,26	n.s.	n.s.

Tab. 11: Auswirkungen von BET auf die neonatalen Nabelschnurblutgase und die Apgar-Scores.

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse in der Step 1-Analyse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

(Atemstörungen - Term: 4/303 vs. 3/32, 8,1%, p<0,01; Tab. 12). In der Gruppe der dichorialen-diamnioten gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) führte die antenatale Gabe von BET zu einer Reduktion des Neugeborenenikterus (Early Preterm: 8/88 vs. 7/218, 5,9%, p=0,03; Tab. 12) und neonataler Infektionen (Early Preterm: 8/88 vs. 7/218, 5,0%, p=0,03; Tab. 12), sowie zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von Atemstörungen (Early Preterm: 9/88 vs. 9/218, 5,9%, p=0,04; Tab. 12).

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Atemstörungen					Infektionen					Hyperbilirubinämie				
	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	17/211	8,1	69/651	10,6	n.s.	10/218	4,6	21/699	3,0	n.s.	12/216	5,1	42/678	6,2	n.s.
Preterm (34+1 - 36+6)	34/972	3,5	9/411	2,2	n.s.	4/1002	0,4	0/420	0,0	n.s.	28/978	2,9	8/412	1,9	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	30/1297	2,3	4/178	2,2	n.s.	3/1314	0,2	1/181	0,6	n.s.	9/1308	0,7	0/182	0,0	n.s.

♂-♂	Atemstörungen					Infektionen					Hyperbilirubinämie				
	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	5/65	7,7	39/241	16,2	n.s.	2/68	2,9	11/269	4,1	n.s.	22/258	8,5	22/258	8,5	n.s.
Preterm (34+1 - 36+6)	15/319	4,7	1/117	0,9	n.s.	1/333	0,3	0/118	0,0	n.s.	15/319	4,7	4/114	3,5	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	5/401	1,2	0/58	0,0	n.s.	0/406	0,0	0/58	0,0	n.s.	0/406	0,0	0/58	0,0	n.s.

♀-♀	Atemstörungen					Infektionen					Hyperbilirubinämie				
	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	3/67	4,5	20/200	10,0	n.s.	2/68	2,9	6/214	2,8	n.s.	2/68	2,9	13/207	6,3	n.s.
Preterm (34+1 - 36+6)	7/291	2,4	5/147	3,4	n.s.	1/297	0,3	0/152	0,0	n.s.	7/291	2,4	2/150	1,3	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	16/397	4,0	2/49	4,1	0,04	1/396	0,3	1/51	2,0	n.s.	4/393	1,1	0/52	0,0	n.s.

♂-♀	Atemstörungen					Infektionen					Hyperbilirubinämie				
	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	9/79	11,4	10/210	4,8	n.s.	6/82	7,3	4/216	1,9	0,03	8/80	10,0	7/213	3,3	0,03
Preterm (34+1 - 36+6)	12/362	3,3	3/147	2,0	n.s.	2/372	0,5	0/150	0,0	n.s.	6/368	1,6	2/148	1,4	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	9/505	1,8	1/71	1,4	n.s.	2/512	0,4	0/72	0,0	n.s.	5/509	0,0	0/72	0,0	n.s.

**Tab. 12: Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität.**

In der Tabelle dargestellt ist die Fallzahl der an der jeweiligen Erkrankung betroffenen Gemini und die Gesamtzahl aller Gemini. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Atemstörungen: Atemnotsyndrom, Pneumothorax, Bronchopulmonale Dysplasie; Infektionen: Pneumonie, Sepsis; Hyperbilirubinämie: Bilirubin >16mg/dl. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Fisher-Exakt-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

In der Kontrollgruppe lag die Gesamt-Mortalität bei 16,5% (49/2584), während die Gesamt-Mortalität BET-exponierter Gemini 14,0% (64/1416) betrug und damit signifikant niedriger war ( $p < 0,01$ ). In der Gruppe aller Gemini (**Gruppe 1**) und in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) war die Mortalität extrem Frühgeborener nach BET-Gabe signifikant niedriger als bei gleichaltrigen Kontrollgeminii (Early Preterm: **Gruppe 1**: 146/284 vs. 86/806, 5,5%,  $p < 0,01$ ; Gruppe 4: 30/318 vs. 34/254, 12%,  $p < 0,01$  Tab. 13). Frühgeborene und am Termin geborene Gemini dieser beiden Gruppen (**Gruppe 1, Gruppe 4**) wiesen jedoch nach BET eine signifikant höhere Mortalität auf als Gemini der Kontrollgruppe (**Gruppe 1** - Preterm: 1/996 vs. 7/42, 1,5%,  $p < 0,01$ ; Term: 6/1316 vs. 3/184, 1,1%;  $p = 0,02$ ; **Gruppe 4** - Preterm: 2/376 vs. 6/156, 3,3%,  $p < 0,01$ ; Term: 4/518 vs. 4/78, 4,3%,  $p = 0,01$ ; Tab. 13). In der Gruppe der männlichen Zwillinge (**Gruppe 2**) und in der Gruppe der weiblichen Zwillinge (**Gruppe 3**) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen BET- und Kontrollgruppe (Tab. 13). Unter Berücksichtigung der Eihautverhältnisse blieben die signifikanten Unterschiede zwischen BET- und Kontrollgruppe weiterhin bestehen.

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Mortalität				
	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	146/284	16,2	86/806	10,7	<0,01
Preterm (34+1 - 36+6)	1/996	0,2	7/424	1,7	<0,01
Term (37+0 - 40+2)	6/1316	0,5	3/184	1,6	0,02

♂-♂	Mortalität				
	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	12/82	14,6	26/306	8,5	n.s.
Preterm (34+1 - 36+6)	0/334	0,0	2/120	1,7	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	2/410	0,5	0/60	0,0	n.s.

♀-♀	Mortalität				
	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	6/76	7,9	26/246	10,6	n.s.
Preterm (34+1 - 36+6)	2/286	0,7	0/150	0,0	n.s.
Term (37+0 - 40+2)	0/388	0,0	0/52	0,0	n.s.

♂-♀	Mortalität				
	CON	%	BET	%	p
Early Preterm (25+0 - 34+0)	30/118	25,4	34/254	13,4	<0,01
Preterm (34+1 - 36+6)	2/376	0,5	6/156	3,8	<0,01
Term (37+0 - 40+2)	4/518	0,8	4/78	5,1	0,01

**Tab. 13: Auswirkungen von BET auf die Mortalität.**

In der Tabelle sind die Fallzahlen der perinatal verstorbenen Gemini vor Ausschluss aus der Studie dargestellt. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Fisher-Exakt-Test, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

## 4.5 Dosisabhängigkeit

### 4.5.1 Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum

Die Untersuchungen zu einer Dosisabhängigkeit der Effekte von BET auf das fetale Wachstum ergaben für die Gruppe aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) und Paare bestehend aus weiblichen Zwillingen (**Gruppe 3**) keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 14).

In der Gruppe der männlichen Gemini (**Gruppe 2**), ließ sich eine Dosisabhängigkeit der Geburtsgewichtsreduktion (Tab. 14), der Reduktion der Länge sowie des Kopfumfanges zeigen. So war bei männlichen Gemini, die eine Dosis von  $\geq 24$  mg BET erhalten hatten im Vergleich zu einer Dosis von  $\leq 16$  mg bzw. bei männlichen Gemini, die eine Dosis von  $\leq 16$  mg BET erhalten hatten, im Vergleich zu einer Dosis  $\geq 24$  mg signifikant häufiger ein Geburtsgewicht bzw. ein Kopfumfang unterhalb der zehnten Perzentile zu beobachten (Geburtsgewicht: OR=2,4, 95% CI [0,85-1,59],  $p < 0,01$ ; Länge: OR=1,97,  $p = 0,01$ , 95% CI [1,17-3,35]; Kopfumfang: OR=1,9, 95% CI [1,02-3,46],  $p = 0,04$ ; Tab. 14). Auch bei einem Vergleich der BET Dosierungen von  $\leq 16$  mg vs.  $\geq 24$  mg ging in der Gruppe der männlichen Gemini die höhere Dosis ( $\geq 24$  mg) mit einem größeren Risiko für ein Geburtsgewicht bzw. Längenwachstum unterhalb der zehnten Perzentile einher ( $\leq 16$  mg vs.  $\geq 24$  mg: Geburtsgewicht: OR=2,06, 95% CI [1,22-3,50],  $p = 0,01$ ; Länge: OR=1,7, 95% CI [1,02-3,46],  $p = 0,04$ ; Tab. 14).

In der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) ging eine Dosis  $\geq 24$  mg im Unterschied zu einer Dosis von 24mg mit einem signifikant größeren Risiko für ein Längenwachstum unterhalb der zehnten Perzentile einher ( $= 24$  mg vs.  $> 24$  mg: OR=3,39, 95% CI [1,43-8,01],  $p = 0,01$ ; Tab. 14)

### 4.5.2 Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf die Apgar-Scores

In der Gruppe aller Gemini (**Gruppe 1**) und in der Gruppe der männlichen Gemini (**Gruppe 2**) ging die Gabe höherer BET-Dosierungen mit einem größten Risiko einher einen Apgar-1 bzw. 5-Minuten-Score kleiner sieben zu erzielen (Apgar 1: **Gruppe 1**:  $= 24$  mg vs.  $\geq 24$  mg: OR=1,62, 95% CI [1,13-2,33],  $p = 0,01$ ; **Gruppe 2**:  $= 24$  mg vs.  $\geq 24$  mg: OR=2,17, 95% CI [1,17-4,04],  $p = 0,01$ ; Apgar 5: **Gruppe 1**:  $= 24$  mg vs.  $\geq 24$  mg: OR=1,70, 95% CI [1,12-2,58],  $p = 0,01$ ; **Gruppe 2**:  $= 24$  mg vs.  $\geq 24$  mg: OR=2,0, 95% CI [1,01-3,98],  $p = 0,01$ ; Tab. 15).

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,81	[0,64 - 1,03]	n.s.	0,77	[0,57 - 1,03]	n.s.	0,71	[0,46 - 1,07]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,92	[0,74 - 1,14]	n.s.	0,9	[0,69 - 1,17]	n.s.	0,77	[0,54 - 1,12]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	<b>1,62</b>	<b>[1,13 - 2,33]</b>	<b>0,01</b>	1,7	[1,12 - 2,58]	<b>0,01</b>	1,31	[0,75 - 2,52]	n.s.

♂-♂	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,94	[0,62 - 1,44]	n.s.	0,66	[0,39 - 1,10]	n.s.	0,56	[0,27 - 1,13]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	1,2	[0,83 - 1,75]	n.s.	0,85	[0,55 - 1,31]	n.s.	0,66	[0,37 - 1,19]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	<b>2,17</b>	<b>[1,17 - 4,04]</b>	<b>0,01</b>	2	[1,01 - 3,98]	<b>0,01</b>	1,6	[0,61 - 4,21]	n.s.

♀-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	<b>0,67</b>	[0,44 - 1,02]	n.s.	0,74	[0,43 - 1,26]	n.s.	0,51	[0,21 - 1,25]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,75	[0,51 - 1,10]	n.s.	0,85	[0,53 - 1,38]	n.s.	0,52	[0,23 - 1,16]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	1,63	[0,82 - 3,25]	n.s.	1,77	[0,79 - 3,99]	n.s.	1,02	[0,20 - 5,11]	n.s.

♂-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,82	[0,55 - 1,23]	n.s.	0,95	[0,58 - 1,56]	n.s.	1,17	[0,59 - 2,31]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,85	[0,59 - 1,23]	n.s.	1,03	[0,66 - 1,61]	n.s.	1,22	[0,66 - 2,29]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	1,14	[0,62 - 2,07]	n.s.	1,33	[0,66 - 2,68]	n.s.	1,19	[0,47 - 3,03]	n.s.

**Tab. 14: Odds-Ratio-Berechnungen: Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum.**

Die Tabelle stellt dar, inwiefern bei einem Vergleich der relevanten Dosisgruppen (≤16 mg, =24 mg, ≥24 mg) eine höhere Dosis mit einem größeren Ausmaß der Geburtsgewichts-, der Längen- bzw. Kopfumfangsreduktion einhergeht. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, OR=Odd-Ratio, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, n.s.=nicht signifikant. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

#### 4.5.3 Dosisabhängigkeit der Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität

Dosisabhängige Auswirkungen von BET auf die neonatale Morbidität waren in der Gruppe aller Gemini (**Gruppe 1**) und in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 3**) zu beobachten. So kam es nach Gabe von ≥24 mg BET bei Gemini der **Gruppe 1** signifikant häufiger zu einer Hyperbilirubinämie als bei der Gabe von nur 16 mg BET (=16mg vs. ≥24 mg: OR=1,61, 95% CI [1,23-2,34], p=0,04). Gemini der **Gruppe 3** wiesen nach Gabe von ≥24 mg BET signifikant häufiger Atemwegserkrankungen auf als Gemini, deren Mütter nur 24mg BET zur LRI erhalten hatten (=24 mg vs. ≥24 mg: OR=1,66, 95% CI [1,03-2,6], p=0,03).

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,81	[0,64 - 1,03]	n.s.	0,77	[0,57 - 1,03]	n.s.	0,71	[0,46 - 1,07]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,92	[0,74 - 1,14]	n.s.	0,9	[0,69 - 1,17]	n.s.	0,77	[0,54 - 1,12]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	<b>1,62</b>	<b>[1,13 - 2,33]</b>	<b>0,01</b>	1,7	[1,12 - 2,58]	n.s.	1,31	[0,75 - 2,52]	n.s.

♂-♂	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,94	[0,62 - 1,44]	n.s.	0,66	[0,39 - 1,10]	n.s.	0,56	[0,27 - 1,13]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	1,2	[0,83 - 1,75]	n.s.	0,85	[0,55 - 1,31]	n.s.	0,66	[0,37 - 1,19]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	<b>2,17</b>	<b>[1,17 - 4,04]</b>	<b>0,01</b>	2	[1,01 - 3,98]	n.s.	1,6	[0,61 - 4,21]	n.s.

♀-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	<b>0,67</b>	[0,44 - 1,02]	n.s.	0,74	[0,43 - 1,26]	n.s.	0,51	[0,21 - 1,25]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,75	[0,51 - 1,10]	n.s.	0,85	[0,53 - 1,38]	n.s.	0,52	[0,23 - 1,16]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	1,63	[0,82 - 3,25]	n.s.	1,77	[0,79 - 3,99]	n.s.	1,02	[0,20 - 5,11]	n.s.

♂-♀	Apgar 1'			Apgar 5'			Apgar 10'		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
≤16 mg vs =24 mg	0,82	[0,55 - 1,23]	n.s.	0,95	[0,58 - 1,56]	n.s.	1,17	[0,59 - 2,31]	n.s.
≤16 mg vs ≥24 mg	0,85	[0,59 - 1,23]	n.s.	1,03	[0,66 - 1,61]	n.s.	1,22	[0,66 - 2,29]	n.s.
=24 mg vs >24 mg	1,14	[0,62 - 2,07]	n.s.	1,33	[0,66 - 2,68]	n.s.	1,19	[0,47 - 3,03]	n.s.

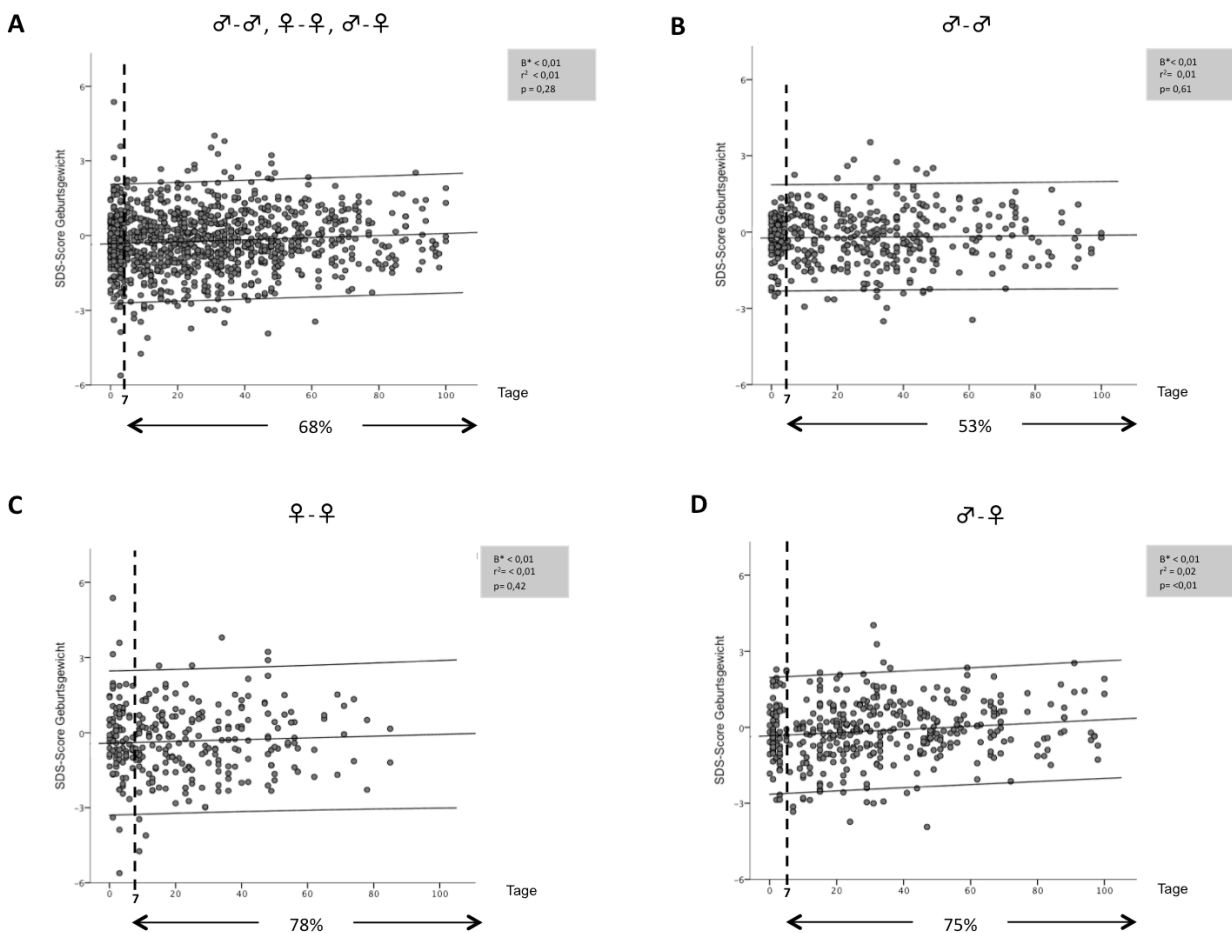
**Tab. 15: Odds-Ratio-Berechnungen: Dosisabhängigkeit der Effekte von BET auf die Apgar-Scores.**

Die Tabelle stellt dar, inwiefern bei einem Vergleich der relevanten Dosisgruppen (≤16 mg, =24 mg, ≥24 mg) eine höhere Dosis mit einer Beeinträchtigung der Apgar-Scores (Apgar 1-, Apgar 5, Apgar 10-Minuten Score) einhergeht. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, OR=Odd-Ratio, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, n.s.=nicht signifikant. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

## 4.6 Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion

### 4.6.1 Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer nach BET

In **Gruppe 1** (alle Zwillingspaare) betrug die Zeit von der letzten BET-Gabe bis zum Geburtstermin im Durchschnitt 28 Tage (Spannweite: 0-100 Tage). 68% der Mütter (n=1318) blieben mehr als sieben Tage nach der letzten BET-Gabe schwanger. Insgesamt haben 48% der Mütter (n=938) nach 34+0 Wochen, d.h. nach abgeschlossener Lungenreife, entbunden.



**Abb. 13:** Lineares Regressionsmodell: SDS-Score Geburtsgewicht vs. Schwangerschaftsdauer nach BET-Erstgabe bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).

Dargestellt ist der SDS-Score des Geburtsgewichts und die Schwangerschaftsdauer nach BET-Erstgabe in Tagen, wobei die gestrichelte Linie den Zeitpunkt 7 Tage nach der ersten BET-Gabe zeigt. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Bei 68% der Mütter der *Gruppe* ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀, bei 53% *Gruppe* ♂-♂, bei 78% der *Gruppe* ♀-♀ und bei 75% der *Gruppe* ♂-♀ bestand die Schwangerschaft mehr als sieben Tage nach der ersten BET-Gabe fort. Der SDS-Score des Geburtsgewichts wurde anhand der LMS-Methode berechnet. Lineare Regression, 95%-Konfidenzintervall, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

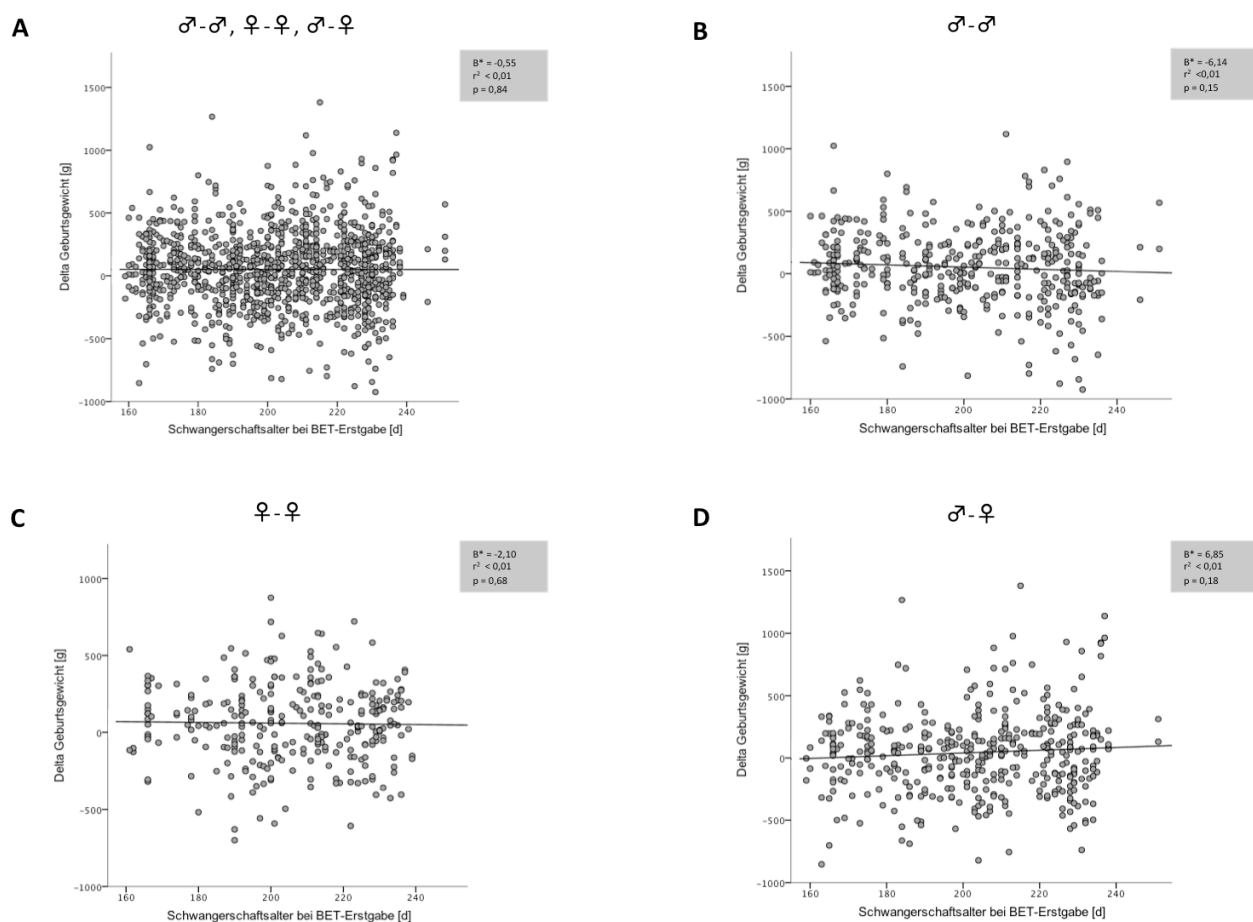


Männliche Zwillingspaare (**Gruppe 2**) kamen im Durchschnitt 27 Tage (Spannweite: 0-100 Tage) nach der letzten BET-Gabe zur Welt. Bei 53% der Mütter (n=336) der **Gruppe 2** bestand die Schwangerschaft nach BET länger als sieben Tage. 40% der Mütter der **Gruppe 2** (n=254) haben nach abgeschlossener 34. Schwangerschaftswoche geboren. Die mittlere Schwangerschaftsdauer nach BET von Müttern mit weiblichen Zwillingen (**Gruppe 3**) betrug 29 Tage (Spannweite: 0 – 93 Tage), wobei bei 78% der Mütter (n=464) die Schwangerschaft mehr als eine Woche nach BET fortbestand. 53% der Mütter (n=315) der **Gruppe 3** haben nach 34+0 Wochen geboren. Bei Müttern der **Gruppe 4** (gemischt-geschlechtlichen Paare) bestand die Schwangerschaft durchschnittlich 30 Tage nach der letzten BET-Gabe. 75% der Mütter aus **Gruppe 4** (n=1064) haben nach mehr als einer Woche geboren. Insgesamt betrug die Schwangerschaftsdauer bei 52% der Mütter (n=369) mehr als 34+0 Wochen. Lediglich in **Gruppe 4** ließ sich ein statistisch signifikanter aber schwacher linearer Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftszeit, die nach der letzten Gabe von BET verstrichen war, und dem neonatalen SDS-Score des Geburtsgewichts feststellen ( $B^* = +0,006$ ,  $r^2 = 0,018$ ,  $p < 0,01$ , Abb. 13).

#### 4.6.2 Gibt es ein sensibles Zeitfenster?

Mittels eines Regressionsmodells wurde untersucht, ob es ein sensibles Zeitfenster für die Reduktion der anthropometrischen fetalen Maße gibt.

Es ließ sich weder für die unter 3.2 beobachtete Beeinträchtigung des fetalen Geburtsgewichts (Abb. 14) noch für die Länge und den Kopfumfang ein sensibles Zeitfenster finden.



**Abb. 14: Lineares Regressionsmodell: Gibt es ein sensibles Zeitfenster?**

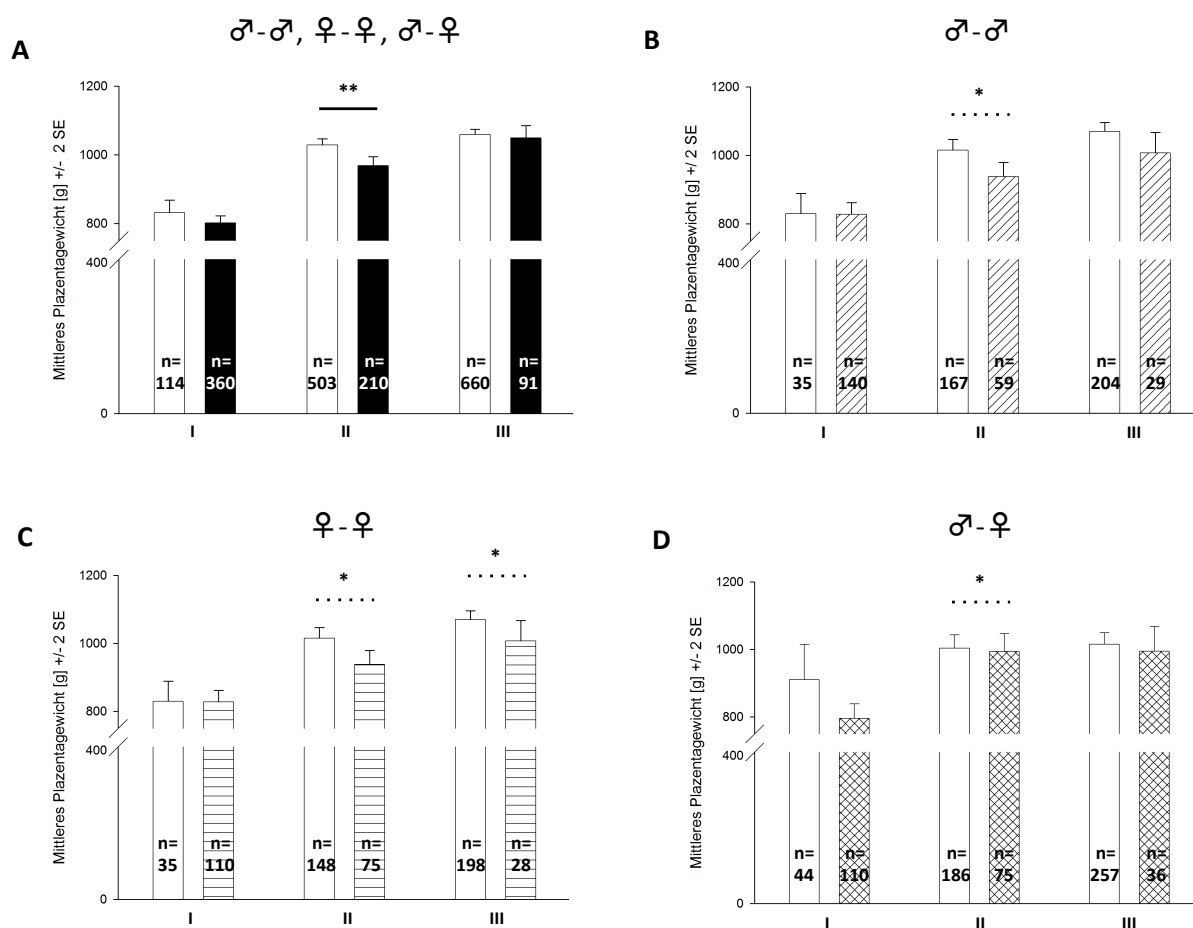
Dargestellt sind die Variable Delta birth weight und das Schwangerschaftsalter bei BET-Erstgabe in Tagen. Die Variable Delta Geburtsgewicht wurde aus der Differenz des anhand der LMS-Methode erwarteten Geburtsgewichtes und des tatsächlichen Geburtsgewichtes berechnet. Die schwarze Gerade entspricht der Regressionsgeraden. ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Lineare Regression, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

## 4.7 Auswirkungen von BET auf die Plazenta

### 4.7.1 Auswirkungen von BET auf das Plazentagesamtgewicht

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ging die antenatale BET-Gabe mit einer Reduktion des Plazentagesamtgewichtes frühgeborener Zwillinge (**Gruppe 1**) um 6% einher (Step 2-Analyse: Preterm:  $1033 \pm 12,5\text{g}$  vs.  $968 \pm 19,6\text{g}$ ,  $p < 0,01$ ; Abb. 15, Tab. 16).

Die beobachtete Reduktion des Plazentagesamtgewichts war dabei sowohl in der Step 1- als auch in der Step 2-Analyse unabhängig von den zu Grunde liegenden Eihautverhältnissen.



**Abb. 15: Auswirkungen von BET auf das Plazentagesamtgewicht bei allen Zwillingspaaren (A), bei männlichen (B), weiblichen (C) und gemischt-geschlechtlichen Zwillingspaaren (D).**

Schwangerschaftsaltergruppen: I – *Early Preterm* (25+0 – 34+0 Wochen), II – *Preterm* (34+1 – 36+6 Wochen), III – *Term* (37+0 – 40+2 Wochen). ♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. \*\* = Step 1- und Step 2-Analyse mit  $p < 0,05$ ; \* = Step 1-Analyse mit  $p < 0,05$ . Mann-Whitney-U-Test, gemischtes lineares Modell, Signifikanz angenommen für  $p < 0,05$ .

## 4.7.2 Auswirkungen von BET auf die Plazentaeffizienz

In der Step 2-Analyse konnten hinsichtlich der Plazentaeffizienz keine signifikanten Unterschiede zwischen BET-exponierten Gemini und Kontroll-Gemini festgestellt werden (Tab. 16). Die Chorionizität zeigte dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Plazentaeffizienz.

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		CON		BET		CON		BET	
	n=228	n=720	STEP 1	STEP 2	n=1006	n=420	STEP 1	STEP 2	n=1317	n=182	STEP 1	STEP 2
Plazentagewicht [g]	832 ± 26,6	801 ± 14,6	n.s.	n.s.	1033 ± 12,5	968 ± 19,6	<0,01	0,01	1058 ± 11,1	1053 ± 27,6	n.s.	n.s.
Plazenta-Effizienz	0,57 ± 0,02	0,57 ± 0,02	n.s.	n.s.	0,44 ± 0,01	0,57 ± 0,03	n.s.	n.s.	0,40 ± 0,00	0,57 ± 0,04	n.s.	n.s.

♂-♂	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		CON		BET		CON		BET	
	n=70	n=280	STEP 1	STEP 2	n=334	n=118	STEP 1	STEP 2	n=408	n=58	STEP 1	STEP 2
Plazentagewicht [g]	769 ± 45,6	786 ± 27,4	n.s.	n.s.	1054 ± 16,1	1007 ± 47,8	0,03	n.s.	1065 ± 35,2	1067 ± 44,8	n.s.	n.s.
Plazenta-Effizienz	0,6 ± 0,03	0,56 ± 0,02	n.s.	n.s.	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,64	n.s.	0,39 ± 0,01	0,39 ± 0,01	n.s.	n.s.

♀-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		CON		BET		CON		BET	
	n=70	n=220	STEP 1	STEP 2	n=298	n=152	STEP 1	STEP 2	n=298	n=52	STEP 1	STEP 2
Plazentagewicht [g]	866 ± 48,6	812 ± 25,3	n.s.	n.s.	1017 ± 23,3	1017 ± 23,3	<0,01	n.s.	956 ± 31,8	956 ± 31,8	0,02	n.s.
Plazenta-Effizienz	0,6 ± 0,04	0,56 ± 0,02	n.s.	n.s.	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,01	<0,01	n.s.	0,41 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,02	n.s.

♂-♀	Early preterm (25+0 - 34+0 Wochen)				Preterm (34+1 - 36+6 Wochen)				Term (37+0 - 40+2 Wochen)			
	CON		BET		CON		BET		CON		BET	
	n=88	n=220	STEP 1	STEP 2	n=374	n=150	STEP 1	STEP 2	n=514	n=72	STEP 1	STEP 2
Plazentagewicht [g]	848 ± 30,9	810 ± 17,9	n.s.	n.s.	1028 ± 15,1	957 ± 23,9	<0,01	n.s.	1050 ± 11,8	1088 ± 30,2	n.s.	n.s.
Plazenta-Effizienz	0,54 ± 0,03	0,59 ± 0,02	0,02	n.s.	0,43 ± 0,01	0,44 ± 0,01	n.s.	n.s.	0,4 ± 0,01	0,41 ± 0,14	n.s.	n.s.

Tab. 16: Auswirkungen von BET auf das Plazentagesamtgewicht und die Plazentaeffizienz.

♂-♂, ♀-♀, ♂-♀: alle Zwillingspaare, ♂-♂: männliche Zwillingspaare, ♀-♀: weibliche Zwillingspaare, ♂-♀: gemischt-geschlechtliche Zwillingspaare. Die Plazenta-Effizienz wurde berechnet als Geburtsgewicht [g]/Plazentagewicht [g]. Grau hinterlegte Werte zeigen signifikante Ergebnisse in der Step 1- und der Step 2-Analyse; Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Ergebnisse in der Step 1- bzw. der Step 2-Analyse. CON=Kontrollgruppe, BET=Betamethason-Gruppe, n.s.=nicht signifikant. Mann-Whitney-U-Test, Signifikanz angenommen für p<0,05.

## 5 Diskussion

### 5.1 Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum

In randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die antenatale Gabe von Glukokortikoiden bei Einlingsschwangerschaften zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums führt.<sup>64,65,69,77-83,90</sup> In einem systematischen Cochrane-Review über 21 Studien (n=3885 Schwangerschaften) konnte eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts nach Gabe der Glukokortikoide BET oder DEX beobachtet werden.<sup>75</sup> Bei Zwillingsschwangerschaften ließ sich hingegen nur nach repetitiven Gaben von BET eine Reduktion des Geburtsgewicht zeigen.<sup>112</sup>

In unserer Studie fanden wir bei frühgeborenen Gemini, deren Mütter antenatal BET erhalten hatten, eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichts im Vergleich zu gleichaltrigen Kontroll-Gemini (5%, s. 4.2.1). Ebenso führte die antenatale Gabe von BET zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Längenwachstums (3%, s. 4.2.2) und des Kopfumfanges (2%, s. 4.2.3). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließ sich also eine symmetrische Wachstumsrestriktion nach antenataler Gabe von BET beobachten. Negative Auswirkungen antenataler Glukokortikoidgabe auf das Längenwachstum und den Kopfumfang sind bisher nur im Rahmen von Einlingsschwangerschaften beobachtet worden.<sup>84,86,90</sup>

Wie von der Arbeitsgruppe um Gale et al. gezeigt werden konnte, ist insbesondere das intrauterine Kopfwachstum für die spätere Entwicklung des Intelligenzquotienten (IQ) von wesentlicher Bedeutung.<sup>152</sup> So war eine Vergrößerung des neonatalen Kopfumfanges um eine Standardabweichung mit einer Verbesserung des IQ-Scores um durchschnittlich 2,4 Punkte im Alter von vier Jahren assoziiert.<sup>152</sup> French et al. beschrieben, dass bereits eine geringfügige Reduktion des Kopfumfanges mit einer signifikant größeren Reduktion des Hirnvolumens einhergeht.<sup>88</sup> Da der Zusammenhang zwischen Kopfumfang und Hirnvolumen durch eine kubische Funktion formuliert ist, würde eine Reduktion des Kopfumfanges um 5%, wie in unserer Studie beobachtet, folglich eine Reduktion des Hirnvolumens von 13% bedeuten.<sup>88</sup> Schaap und Kollegen untersuchten die Langzeitauswirkungen antenataler BET-Gabe auf die Morbidität, die Mortalität sowie das Auftreten von Behinderungen bei Einlingen.<sup>81</sup> Wachstumsretardierte Einlinge (n=175) wurden in die Studie eingeschlossen und unmittelbar nach der Geburt sowie im Alter von zwei Jahren und im Schulalter untersucht.<sup>81</sup> Die Autoren konnten mittels stufenweiser logistischer Regression zeigen,

dass eine Zunahme des Geburtsgewichtes um 250g (25%) die Chance auf ein Überleben ohne geistige oder körperliche Behinderungen im weiteren Verlauf signifikant erhöhte.<sup>81</sup> Es lässt sich also vermuten, dass bereits eine Geburtsgewichtsreduktion von 5% bzw. eine Reduktion des Kopfumfanges von 2% entsprechend unseren Studienergebnissen, mit negativen Langzeitfolgen assoziiert sein könnte.

Das Geburtsgewicht dient als grober Surrogatmarker für hormonelle oder nutritive Veränderungen im intrauterinen Milieu, die auf eine eingeschränkte Versorgung des Feten hinweisen (s. 1.4). In der Literatur wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Erkrankungen im weiteren Verlauf gezeigt.<sup>99-101,120,153,154</sup> Eine Korrelation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten arteriellen Bluthochdruck im höheren Lebensalter ist bekannt.<sup>155-158</sup> Stress im Verlauf der Schwangerschaft kann dabei eine der möglichen Ursachen für die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums sein.<sup>129</sup>

Tegethoff et al. führten eine populations-basierte Studie (n=66203) zu den Auswirkungen von maternalem Stress während der Schwangerschaft bei Einlingen durch.<sup>130</sup> Berücksichtigt wurden dabei einerseits allgemeine Stressfaktoren wie etwa finanzielle Not, arbeitsbedingter Stress, Beziehungsstress sowie emotionaler Stress (entsprechend Scl-90, GHQ-Fragebögen).<sup>130</sup> Die Autoren beobachteten, dass Kinder im Alter von 4 bis 9 Jahren von Müttern, die während der Schwangerschaft ein hohes Ausmaß an Stresserleben angaben, ein signifikant größeres Risiko aufwiesen, Erkrankungen der Augen, der Haut, der Verdauungsorgane oder des Muskuloskeletal- und Urogenital-Systems zu erleiden.<sup>130</sup>

Man kann daher davon ausgehen, dass die antenatale BET-Gabe auch bei Mehrlingsschwangerschaften zu einer Veränderung des intrauterinen Milieus führt, welche die normalen Entwicklungsmuster fetaler Organe beeinflusst und folglich mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen im Erwachsenenalter zu erkranken, assoziiert sein könnte.

### **5.1.1 Geschlechtsunterschiede**

Angaben zu Geschlechtsunterschieden im Rahmen der antenatalen LRI durch Glukokortikoide bei Einlingsschwangerschaften, sind in der Literatur widersprüchlich. Während Papageorgiou und Kollegen bei weiblichen Neugeborenen im Vergleich zu männlichen Neugeborenen nach antenataler Glukokortikoidgabe eine signifikante Verbesserung des neonatalen Überleben beschreiben,<sup>159,160</sup> konnten Roberge et al. in

einem systematisches Review (n=2077) keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen nach Gabe von BET oder DEX feststellen.<sup>159-161</sup> Clifton et al. beobachteten geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Reaktion der Feten auf unphysiologische intrauterine Bedingungen bei Schwangeren, die an mildem Asthma erkrankt waren.<sup>162</sup> Während weibliche Feten sich auf Kosten ihres Wachstums dem intrauterinen Milieu durch Modifikationen der placentaren Gen- und Proteinexpression anpassten, zeigten sich bei Schwangerschaften mit männlichen Feten nur geringfügige Veränderungen des placentaren Stoffwechsels, um so ein kontinuierliches, fetales Größenwachstum zu realisieren.<sup>162</sup> Es ist bekannt, dass männliche Frühgeborene ein deutlich größeres Risiko aufweisen an einem RDS zu erkranken als weibliche Gemini.<sup>159</sup>

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen vermuten, dass weibliche (**Gruppe 3**) und gemischt-geschlechtliche Paare (**Gruppe 4**) sensibler auf die antenatale BET-Gabe reagieren. So fällt beispielsweise auf, dass bei frühgeborenen und reifgeborenen weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) und gemischt-geschlechtlichen Paaren (**Gruppe 4**), die vor der 34+0 SSW geboren wurden, nach BET eine stärkere Reduktion des Geburtsgewichts auftritt als dies für die männlichen Paaren (**Gruppe 2**) der Fall war (**Gruppe 3**: Preterm: 6%, Term: 6%; **Gruppe 4**: Early Preterm: 11%, Preterm: 5% vs. **Gruppe 2**: Preterm: 5%; s. 4.2.1). Hinweise aus der Literatur weisen in diesem Zusammenhang auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aktivität des Enzyms 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD 2) hin.<sup>100</sup> 11 $\beta$ -HSD 2 ist für die Umwandlung von Kortisol in die inaktivierte Form Kortison verantwortlich und stellt damit eine aktive Komponente der Plazentabarriere dar, welche den Fetus vor einer exzessiven Kortisolexposition schützt.<sup>100</sup> Eine veränderte 11 $\beta$ HSD-2 nach BET-Gabe ist im Tierversuch beschrieben und mit einer Gewichtsreduktion assoziiert.<sup>163</sup> Auch Unterschiede im Transfer des verabreichten BETs über die Plazenta könnten eine vorstellbare Erklärung sein. In der Literatur gibt es Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede des transplacentaren Glukokortikoidtransfers.<sup>164</sup> Kapoor et al. beschreiben, dass im Rahmen von Schwangerschaften mit weiblichen Feten vermehrt Kortisol über die Plazenta transportiert wird.<sup>164</sup>

In der vorliegenden Arbeit ließen sich auch für den Kopfumfang Geschlechtsunterschiede beobachten. Während antenatales BET in der Gruppe der weiblichen Paare (**Gruppe 3**) keine signifikanten Auswirkungen auf den Kopfumfang

hatte, führte die antenatale BET-Gabe in der Gruppe der reifgeborenen männlichen Paare (**Gruppe 2**) interessanterweise zu einer signifikanten Zunahme des Kopfumfang um 2% (s. 4.2.3). In der Literatur wurde bisher nur eine Verkleinerung des Kopfumfanges nach antenataler Gabe von Glukokortikoiden beschrieben.<sup>83,84,165</sup> Eine möglicher Erklärungsansatz für die Zunahme des Kopfumfanges nach BET könnte durch den sog. „Brain Sparing-Effektes“ erklärt werden. Das „Brain sparing“ beschreibt eine Kreislaufzentralisation mit kompensatorischer Vasodilatation der fetalen Hirngefäße, die unter hypoxämischen Bedingungen eintritt.<sup>166</sup> Man könnte also spekulieren, dass in der Gruppe der männlichen Feten (**Gruppe 3**) als Folge von plazerarer Mangelversorgung, welche im Tierversuch beschrieben wurde,<sup>167</sup> eine Umverteilung der Wachstumsprozesse zu Gunsten des Hirnwachstums stattgefunden haben könnte. Signifikante Unterschiede zu diesem Zeitpunkt im Ponderal Index zwischen Kontroll- und BET-Gruppe sind jedoch nicht nachzuweisen (s. 6.4).

### 5.1.2 Dosisabhängigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen der verabreichten BET-Dosis und dem Ausmaß der erwarteten Effekte angenommen. Es wurde vermutet, dass bei höherer Dosis ein größeres Ausmaß der Beeinträchtigung des fetalen Wachstums zu beobachten ist (s. 2).

Eine Dosisabhängigkeit der Effekte antenataler Glukokortikoide auf das Geburtsgewicht ist in der Literatur beschrieben. Crowther und Kollegen konnten zeigen, dass nach wiederholter Gabe von BET mit einer hohen Gesamtdosis, das Geburtsgewicht bei Einlingen stärker beeinträchtigt war als nach einfacher BET-Gabe.<sup>71</sup> Ein Vergleich der klinisch relevanten Dosierungen wurde von Braun et al. bei Einlingsschwangerschaften vorgenommen. Die Autoren beobachteten, dass höhere BET-Dosierungen mit einer größeren Geburtsgewichtsreduktion einhergingen.<sup>90</sup> Dabei war bei männlichen Einlingen nach BET-Dosierungen  $\geq 24$  mg die Geburtsgewichtsreduktion bzw. die odds ratio für das Auftreten einer Geburtsgewichtsreduktion signifikant größer.<sup>90</sup>

In der vorliegenden Studie ließ sich eine Dosisabhängigkeit ebenfalls in der Gruppe der männlichen Paare beobachten (s. 4.5). Bei Paaren mit männlichen Gemini (**Gruppe 2**) ging eine Dosierung von  $\geq 24$  mg im Vergleich zu einer Dosierung mit  $\leq 16$  mg auch mit einer größeren odds ratio für eine Geburtsgewichtsreduktion, einer stärkeren Reduktion des Längenwachstums und des Kopfumfanges einher (s. 4.5). Keine Unterschiede zeigten sich in der Gruppe aller Gemini (**Gruppe 1**), bei Paaren mit zwei weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) und Paaren mit gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**). Es



lässt sich vermuten, das auch beim Menschen diese dosisabhängige Gewichtsreduktion nach BET Gabe mit einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der plazentaren Funktion assoziiert ist. Im Tierversuch konnte dies gezeigt werden.<sup>178</sup>

### **5.1.3 Chorionizität**

In den verfügbaren Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden bei Zwillingschwangerschaften sind keine Aussagen zur Rolle der Chorionizität getroffen worden, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Angaben über den Einfluss der Chorionizität auf die Effekte der antenatalen Glukokortikoidgabe existieren.<sup>110-112,116,117,168,169</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde angenommen, dass die Chorionizität, d.h. die Anzahl der Plazenten, das Ausmaß der Effekte von BET maßgeblich beeinflusst. Es wurde vermutet, dass die BET-Gabe bei einer größeren Anzahl fetoplazentarer Einheiten mit einer geringeren Beeinträchtigung des fetalen Wachstums aber auch mit einem geringeren Ausmaß der Verbesserung des neonatalen Reifegrades assoziiert ist (s. 2). Demzufolge seien die Effekte von BET bei monochorialen Schwangerschaften deutlicher nachzuvollziehen als bei dichorialen Schwangerschaften.

Diese Vermutung ließ sich jedoch nicht bestätigen. Für die Effekte von BET auf das Geburtsgewicht konnten zwar signifikante Unterschiede zwischen dichorialen und monochorialen Paaren nachgewiesen werden. Anders als erwartet, war die beobachtete Geburtsgewichtsreduktion jedoch in der Gruppe der dichorialen-diamnioten Gemini viel deutlicher nachzuvollziehen, als dies in der Gruppe der monochorialen-diamnioten Gemini der Fall war (s. 4.2.1). So war zum Beispiel eine Reduktion des Geburtsgewichts frühgeborener Gemini nach BET nur bei dichorialen-diamnioten, nicht aber bei monochorialen-diamnioten Paaren zu beobachten (s. 4.2.1).

Hinsichtlich möglicher pharmakokinetischer Unterschiede zwischen mono- und dichorialen Zwillingschwangerschaften ist die Evidenzlage sehr schwach.<sup>107</sup> Die vorliegende Studie legt die Vermutung nahe, dass es nicht nur geschlechtsspezifische sondern auch chorionizitäts-spezifische Unterschiede in Wirkung und Nebenwirkungen der antenatalen Glukokortikoidgabe gibt. Hinsichtlich der Effekte von BET auf die Länge, den Kopfumfang und den Ponderal Index scheint die Chorionizität keinen Einfluss zu haben. Weitere Studien zur Beobachtung der molekularbiologischen Hintergründe sind daher erforderlich.

## **5.2 Auswirkungen von BET auf das fetale Wachstum – Ultraschall-Folgeuntersuchungen**

Um zu untersuchen, ob die Effekte von BET schon intrauterin nachgewiesen werden können, wurden die Ultraschallschätzwichte, welche im Rahmen der Ultraschall-Folgeuntersuchungen erhoben wurden, ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die antenatale BET-Gabe bereits in den Ultraschall-Folgeuntersuchungen nach der LRI, zu einer signifikanten Reduktion des geschätzten Fetalgewichtes führte (s. 4.3). So war bei Gemini schon 20 Tage nach BET-Erstgabe eine signifikante Reduktion des Ultraschallschätzwichtes zu beobachten. Lediglich in der Gruppe der gemischtgeschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) konnte keine signifikante Reduktion des Ultraschall-SDS-Scores festgestellt werden.

Von der Autorengruppe um Murphy wurde zwar beschrieben, dass schon die einmalige BET-Gabe zu einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts führte, aber Angaben über den pränatalen Verlauf der Gewichtsentwicklung mittels Ultraschall sind nicht vorhanden.<sup>170</sup> In der Literatur gibt es derzeit lediglich aus der Arbeitsgruppe um Braun Beobachtungen der Effekte antenataler LRI auf das Ultraschall-Schätzwicht bei Einlingsschwangerschaften. Die Autoren beobachteten eine signifikante Reduktion des Ultraschallschätzwichtes im Zeitraum von sechs bis acht Wochen nach BET-Gabe.<sup>90</sup> Nach acht Wochen ließ sich keine weitere Gewichtsreduktion mehr feststellen.<sup>90</sup>

## **5.3 Auswirkungen von BET auf den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität**

Aus dem Wissen um die gesteigerte Pharmakokinetik von BET bei Zwillingsschwangerschaften leitet sich die Frage ab, ob die aktuelle Vorgehensweise und Dosierung der antenatalen LRI mit Glukokortikoiden wie BET oder DEX bei Mehrlingsschwangerschaften die Lungenreife ausreichend fördert und somit letztendlich auch den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und die Mortalität verbessert. Die Angaben zur Effizienz der LRI bei Zwillingsschwangerschaften sind widersprüchlich. Während die Arbeitsgruppen um Spinillo und Ardila zwar eine signifikante Reduktion des RDS-Risikos nach antenataler Lungenreifeinduktion beobachten konnten, werden in einem aktuellen Cochrane-Review Bedenken am aktuellen Vorgehen geäußert.<sup>70,110,111</sup> Murphy und Kollegen verglichen die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden BET/DEX zur LRI mit einer einmaligen Notfallinjektion und konnten für Zwillingspaare keine signifikante Reduktion des RDS-Risikos feststellen.<sup>112</sup> Braun et al. untersuchten die Effekte antenataler BET-Gabe auf den neonatalen Reifegrad bei

Einlingsschwangerschaften und konnten nur bei weiblichen Feten, die zwischen 31+0 bis 33+6 SSW geboren wurden, eine signifikante Verbesserung der Apgar-Scores feststellen.<sup>90</sup> Bei männlichen Feten, die zwischen 34+6 bis 36+6 SSW geboren wurden, ging die antenatale LRI mit BET hingegen mit einer signifikanten Verschlechterung der Apgar-Scores einher.<sup>90</sup>

Der vorliegenden Studie lag die Annahme zu Grunde, dass die aktuell empfohlene Dosis von zweimal 12 mg im Abstand von 24 Stunden nicht ausreichend ist, um auch bei Gemini den neonatalen Reifegrad (Apgar-Scores, Nabelschnurblutgase), die neonatale Morbidität und die Mortalität zu verbessern. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die antenatale Förderung der Lungenreife zu keiner signifikanten Verbesserung des neonatalen Reifegrades führte. So blieben nach BET-Gabe die neonatalen Apgar-Scores und die Nabelschnurarterien-Blutgase, im Vergleich zur jeweiligen Gestationsalter-gleichen Kontrollgruppe, weitestgehend unverändert (s. 4.4). Lediglich bei weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) führte die BET-Gabe zu einer signifikanten Verbesserung des Apgar 1-Minuten-Scores. Der Apgar 5-Minuten-Score hingegen, zur Beurteilung des neonatalen Reifegrades und als Vorhersagewert für die Morbidität und Mortalität am besten geeignet,<sup>171</sup> war nicht verbessert.

Im Vergleich zu einer Dosis von =24 mg BET war die odds ratio bei Dosierungen von mehr als ≥24 mg in der Gruppe aller Gemini (**Gruppe 1**) für einen Apgar 1-Minuten-Score kleiner sieben signifikant erhöht (s. 4.5). Dies ließ sich auch für die Gruppe der männlichen Gemini (**Gruppe 2**) beobachten (vgl. 4.5).

Braun et al. stellen bei der Betrachtung aller Einlinge nach höheren BET-Dosierungen zwar keine signifikante Verbesserung der neonatalen Apgar-Scores fest.<sup>90</sup> Die getrennte Untersuchung von weiblichen und männlichen Feten ergab allerdings signifikante Unterschiede.<sup>90</sup> Eine Dosierung von mehr als >24 mg ging bei weiblichen Einlingen mit einer signifikanten Verschlechterung des Apgar 1-, 5- und 10- Minuten-Scores einher.<sup>90</sup> Höhere Gaben von BET führten bei männlichen Feten mit einem Gestationsalter von 28+0 bis 33+6 SSW bei der Geburt zu einer signifikanten Verbesserung der Apgar-Scores, wohingegen männliche Feten, die zwischen 34+0-36+0 SSW geboren wurden, nach BET (unabhängig von der verabreichten Dosis), signifikant schlechtere Apgar-Scores aufwiesen.<sup>90</sup>

Hinsichtlich der neonatalen Morbidität in unserer Studie gab es bei der gemeinsamen Beobachtung aller Zwillingspaare (**Gruppe 1**) keine signifikanten Unterschiede

zwischen Kontroll- und BET-Gruppe. In der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini (**Gruppe 4**) fiel auf, dass die Inzidenz des Neugeborenenikterus und das Auftreten neonatalen Infektionen nach BET signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe. Bei weiblichen Gemini führte die antenatale BET-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch zu einer signifikanten Zunahme neonataler Atemstörungen. Die Gabe höherer Dosierungen von BET führte dabei zu keiner Verbesserung der neonatalen Morbidität. Nach BET-Dosierungen von mehr als  $\geq 24$  mg stieg bei allen Gemini (**Gruppe 1**) das Auftreten einer Hyperbilirubinämie signifikant im Vergleich zu einer BET-Dosierung von  $=16$  mg (vgl. 5.4). Auch in der Gruppe der weiblichen Gemini (**Gruppe 3**) traten nach einer BET-Gabe von mehr als  $\geq 24$  mg im Vergleich zu  $=24$  mg, signifikant häufiger Atemwegserkrankungen (vgl. 5.4).

Im Gegensatz dazu kamen Braun et al. zu dem Ergebnis, dass die antenatale BET-Gabe bei Einlingen zu einer signifikanten Reduktion neonataler Atemwegsstörungen führte, während kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten neonataler Infektionen oder Hyperglykämien beobachtet werden konnte.<sup>90</sup> Dies ließ sich jedoch nicht mehr nach getrennter Beobachtung weiblicher und männlicher Feten feststellen.<sup>90</sup> Bei Einlingsschwangerschaften gingen höhere BET-Dosierungen nicht mit einer zusätzlichen Reduktion der neonatalen Morbidität einher.<sup>90</sup> Ein möglicher Erklärungsansatz für die Unterschiede zwischen Einlingen und Zwillingen wurde von Alan Jobe postuliert.<sup>172</sup> Eine signifikante Reduktion des RDS-Risikos bei Gemini lässt sich nicht beobachten, da diese möglicherweise nicht adäquat auf die antenatale Gabe von Glukokortikoiden ansprechen.<sup>172</sup> Dem zu Grunde liegt die Hypothese Jobes, der fetale Zustand würde das Ansprechen auf die antenatalen Glukokortikoide bestimmen.<sup>172</sup> Der Fet müsse gestresst sein, um auf die Gabe von Glukokortikoiden adäquat reagieren zu können.<sup>172</sup> Die Ätiologie eintretender Frühgeburtsbestrebungen bei Zwillingschwangerschaften sei nicht mit denen von Einlingsschwangerschaften vergleichbar, löse also nicht den gleichen Stressreiz aus.<sup>172</sup> Hierdurch ließe sich vielleicht erklären, weshalb Braun et al. bei Einlingen eine signifikante Reduktion neonataler Atemstörungen beobachteten, während in der vorliegenden Studie die Gabe von BET bei Gemini mit einem signifikant häufigerem Auftreten neonataler Atemstörungen bei weiblichen Gemini assoziiert war (s. 4.4.3).<sup>90</sup> Einen weiteren Erklärungsansatz stellt eine Studie von Friedman et al. dar. Dieser verglich das Überleben frühgeborener ( $>24$  SSW -  $<35$  SSW) Gemini ( $n=224$ ) mit dem Überleben gleichaltriger Einlinge ( $n=224$ ).<sup>173</sup> Die Autoren beobachteten, dass obwohl im

Rahmen von Zwillingschwangerschaften signifikant häufiger eine antenatale LRI mit Glukokortikoiden durchgeführt wurde, keine Verbesserung des neonatalen Überlebens im Vergleich zu Einlingen auftrat. Bei Gemini trat nicht nur signifikant häufiger ein RDS auf, sondern es fand in der Neonatalperiode auch signifikant häufiger eine Verlegung auf die Intensivstation statt.<sup>173</sup> Die Autoren gehen daher nicht von einer beschleunigten Lungenreifung bei Gemini aus und kommen zu dem Schluß, dass Gemini unreifer als gleichaltrige Einlinge sind.<sup>173</sup>

Geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Inzidenz des RDS sind evident (vgl. 6.1). So ist das Risiko männlicher Feten an einem RDS zu erkranken deutlich höher als bei weiblichen Feten.<sup>159</sup> Unter Bezugnahme auf die bekannten Geschlechtsunterschiede lässt sich aber die Verschlechterung des neonatalen Reifegrades nach BET nicht erklären. Auch wenn die Daten zur Effektivität der antenatalen LRI zur Senkung der neonatalen Morbidität widersprüchlich sind, wurde bisher keine Verschlechterung der Morbidität nach Glukokortikoidgabe beschrieben. Durch den Ausschluss von Gemini mit pathologischen, dopplersonographischen Befunden oder anderen Erkrankungen ist weitestgehend ausgeschlossen, dass ein schlechterer neonataler Reifegrad durch Komorbiditäten im Verlauf der Schwangerschaft bedingt sein kann.

In den aktuellen Leitlinien der AWMF wird derzeit von einer wiederholten BET-Gabe zur LRI abgeraten. Die vorliegende Studie kann – zumindest für die männlichen Paare – die Bedenken an der wiederholten Gabe bestätigen. Da eine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen von BET vermutet werden kann und ein niedrigeres Geburtsgewicht auch mit einem größeren Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen verbunden ist, ist eine strenge Indikationsstellung ratsam.

#### **5.4 Zeitpunkt der Lungenreifeinduktion**

Die Entwicklung einzelner Organanlagen in der Schwangerschaft vollzieht sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Während beispielsweise schon vor Beginn der Fetalperiode das Wachstum und die Entwicklung von Herz und Gefäßsystem im Vordergrund stehen, vollzieht sich die Hirnentwicklung erst in der Fetalperiode.<sup>174</sup> Daraus lassen sich sensible Phasen für einzelne Organsysteme und Gewebe ableiten, in denen die Organentwicklung besonders empfindlich für exogene Reize ist. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der einwirkenden Umwelteinflüsse oder Noxen können sich unterschiedlichen Ausprägungen zeigen. Auch das fetale Wachstum verläuft in verschiedenen Phasen. Während im zweiten Trimenon das Längenwachstum

überwiegt, steht in den beiden letzten Monaten der Schwangerschaft die Gewichtszunahme im Vordergrund.

Um festzustellen, ob es ein sensibles Zeitfenster für die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums vorliegt, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Ein sensibles Zeitfenster für die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums ließ sich in der vorliegenden Studie bei Zwillingen jedoch nicht finden. In der Literatur wurde in Tierversuchen ein vulnerables Zeitfenster für die Programmierung durch Glukokortikoide beschrieben.<sup>175</sup> Nyirenda et al. beobachteten im Rattenmodell, dass das Ausmaß der Geburtsgewichtsreduktion am größten ausfiel, wenn die Glukokortikoide zum Ende der Schwangerschaft und damit auch zum Zeitpunkt der größten Gewichtszunahme verabreicht wurden.<sup>175</sup> Leveno et al. stellten fest, dass bei Zwillingsschwangerschaften das Vorliegen von Komplikationen während der Schwangerschaft, wie etwa die Schwangerschaftshypertonie, die intrauterine Wachstumsrestriktion, der fetale Distress oder der vorzeitige Blasensprung, mit einer beschleunigten Reifung der Lungen verbunden war.<sup>176</sup> In einem Vergleich der Lungenreifung bei Einlings- und Zwillingsschwangerschaften mit einem unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf konnte eine beschleunigte Lungenreifung der Gemini nicht festgestellt werden.<sup>177</sup>

## **5.5 Auswirkungen von BET auf die Plazenta**

In Tiermodellen konnte mehrfach ein kausaler Zusammenhang zwischen Glukokortikoiden und einer Beeinträchtigung der plazentaren Funktionen beschrieben werden.<sup>178-181</sup> Im Schafmodell führte die antenatale Gabe von BET zu einer signifikanten Reduktion der Plazentagröße und des Plazentagewichtes.<sup>179,180</sup> Dabei scheint das Ausmaß der Beeinträchtigung von der verabreichten Dosis und dem Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe abhängig zu sein.<sup>181</sup> Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Braun et al. konnten zeigen, dass die Gabe von BET im Schafmodell zu einer signifikanten Abnahme der sog. binukleären Zellen (BNC) führte, welches mit einer Abnahme des plazentaren Wachstumshormons Plazenta-Laktogen und somit mit einer Reduktion des Fetalgewichts assoziiert war.<sup>153</sup>

Auch beim Menschen wird eine Beeinflussung der plazentaren Faktoren durch Glukokortikoide angenommen.<sup>99-101,129</sup> Zum einen konnte gezeigt werden, dass bei Feten mit einem niedrigen Geburtsgewicht häufig auch ein erniedrigtes Plazentagewicht

vorzufinden ist.<sup>182</sup> Zum anderen wurde ein Zusammenhang zwischen der antenatalen Gabe von Glukokortikoiden und einer Reduktion des Plazentagewichtes beobachtet.<sup>93,94,183-185</sup> Dabei wird vermutet, dass eine intrauterine Überexposition gegenüber Glukokortikoiden die Plazentamorphologie und -struktur beeinflusst und so zu einer eingeschränkten Versorgung des Feten mit Nährstoffen führen kann.<sup>100,101,129,130</sup> Die Mangelversorgung wiederum kann so zu einer lebenslangen (Fehl-)Programmierung unreifer fetaler Organsysteme führen.

Anders als erwartet konnte in der vorliegenden Arbeit durch die Step 2-Analyse eine signifikante Reduktion des Plazentagesamtgewichts nach BET-Gabe nur bei der Analyse aller frühgeborenen Gemini festgestellt werden (**Gruppe 1**; 6%, vgl. 4.7.1).

Auch beim Menschen konnten Braun et al. bei Einlingsschwangerschaften nach BET-Gabe eine signifikante Reduktion des Plazentagewichtes zeigen.<sup>90</sup> Eine funktionelle Beeinträchtigung der Plazenta durch die antenatale BET-Gabe lässt sich somit nicht ausschließen. Auch könnte die gesteigerte Pharmakokinetik von BET bei Zwillingschwangerschaften zur Folge haben, dass BET durch die kürzere Halbwertszeit und die größere Clearance zu schnell aus dem feto-maternalen Kreislaufsystem eliminiert wird, um sich auf dieses negativ auszuwirken. Um jedoch verwertbare Aussagen über mögliche Ursachen treffen zu können, sind weitere laborexperimentelle Studien notwendig.

## 5.6 Auswertungen im Zwillingsmodell

Wie bereits erwähnt (s. 1.2), ist insbesondere in den Studien zu Wirksamkeit antenataler LRI bei Gemini nicht erkenntlich, ob und inwiefern mögliche Störgrößen wie etwa maternale Faktoren in den Analysen berücksichtigt wurden. Ein Einfluss von endogene (maternalen) und exogenen (Umweltfaktoren) auf das fetale Wachstum und das neonatale Überleben bei Zwillingschwangerschaften wurde beschrieben.<sup>186,187</sup>

Durch die vorliegende Arbeit konnte bestätigt werden, dass das Geburtsgewicht maßgeblich durch maternale Faktoren wie etwa dem Alter zum Zeitpunkt der Entbindung, der Gewichtszunahme im Verlauf der Schwangerschaft oder dem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft beeinflusst wird (s. 5.1.1). Die Adjustierung für alle relevanten maternalen Faktoren (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Nikotinkonsum etc.) ist im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgt.

Auch nach Adjustierung waren weiterhin signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der BET-Gruppe im Bezug auf das Geburtsgewicht zu beobachten, so dass angenommen werden kann, dass sich die beobachteten Effekte durch die Gabe

von BET erklären lassen.

Für die Auswertungen der Effekte von BET auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta wurde ein zweizeitiges Vorgehen gewählt (s. 3.7.1). Während in der Step 1-Analyse die gepaarte Struktur der Gemini ignoriert wurde, um vorab festzustellen, ob es Unterschiede zwischen der Kontroll- und der BET-Gruppe gab, wurde dann in der Step 2-Analyse die jeweilige Paarstruktur berücksichtigt.

Streng genommen stellt die Step 1-Analyse keine korrekte statistische Vorgehensweise dar, da die Gemini eines Paares fälschlicherweise wie Einlinge und damit wie voneinander unabhängige Individuen betrachtet wurden. Diese Vorgehensweise entspricht nicht dem wahrscheinlichkeitstheoretischen Konzept der stochastischen Unabhängigkeit.<sup>188</sup>

Im Rahmen der Step 2-Analyse (hierarchisches Modell, s. 3.7.1) war es jedoch möglich, die gepaarte Struktur der Gemini zu berücksichtigen und so zusätzlich Umweltfaktoren, die durch die Datenerhebung nicht erfasst werden konnten, auszublenden. Die in der Step 2-Analyse beobachteten Effekte können sich dadurch allein auf die antenatale BET-Gabe zurückführen lassen und ein Zusammenhang mit Umweltfaktoren ist eher unwahrscheinlich.

In der Literatur liegen keine verwertbaren Auswertungen der Effekte von Glukokortikoiden zur LRI im Zwillingsmodell vor, so dass letztendlich die vorhandenen Daten zu Nebenwirkungen und Wirkungen der Förderung der Lungenreife durch Glukokortikoide nur mit Vorsicht auszuwerten sind (vgl. 2.2). Bedenken an den Ergebnissen dieser Studien müssen insbesondere deshalb geäußert werden, weil nicht nachzuvollziehen ist, inwiefern die relevanten maternalen Faktoren überhaupt berücksichtigt wurden. In der vorliegenden Arbeit ließ sich sowohl in der Step 1- als auch in der Step 2-Analyse eine signifikante Beeinträchtigung des fetalen Wachstums nachweisen, sodass ein Zusammenhang zwischen BET und den beobachteten Effekten äußerst wahrscheinlich ist.

Da zusätzlich Gemini mit einem Ultraschallschätzwert kleiner der zehnten Perzentile zum Zeitpunkt der ersten BET-Gabe nicht in die Studie aufgenommen wurden, ist weitestgehend ausgeschlossen, dass sich die Geburtsgewichtsreduktion nach BET aus einem bereits vor der BET-Gabe bestehenden, verzögertem Wachstumsmuster ergibt.



## **5.7 Limitationen der Studie**

Für die vorliegende Studie wurde ein epidemiologisches Studiendesign gewählt. Alle ausgewerteten Daten entstammen den stationären Patientenakten und elektronischen Datenbanken. Da die Akten und Datenbankeinträge erst im Nachhinein eingesehen wurden, ist nicht sicher gestellt, wie zuverlässig die für die vorliegende Studie relevanten Angaben in den Akten vermerkt sind bzw. ob diese überhaupt erfasst wurden. Die in dieser Studie verwerteten Daten können daher nur so gut sein, wie die Aktenführung im Vorhinein gewesen ist. Indem sowohl für die Kontroll- als auch die BET-Gruppe alle stationären Akten eingesehen und mit den Einträgen aus der elektronischen Datenbank KIM® Data abgeglichen wurden, wurde versucht eine unvollständige Aktenführung auszugleichen. Durch die doppelte Datenführung konnten so insbesondere Angaben zur LRI überprüft und vervollständigt werden. Trotz ihrer Schwächen sind epidemiologische Kohortenstudien von großer Bedeutung, um Informationen über die Sicherheit und Effizienz bestimmter therapeutischer Verfahren zu gewinnen, wenn randomisierte, kontrollierte Studien nicht vorliegen. Aus ethischen Gründen sind randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten bei Schwangeren nur schwer zu realisieren. Studien mit Mehrlingsschwangerschaften stellen aufgrund der doch deutlich geringeren Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften und den mit einer Mehrlingsgravidität verbundenen höheren Risiken eine zusätzliche Herausforderung dar.<sup>189</sup>

Liegen keine Erkenntnisse aus prospektiven Studien vor, ermöglicht die Durchführung epidemiologischer Studien, ursächliche Zusammenhänge zwischen Exposition und phänotypischen Veränderungen zu erkennen.<sup>189</sup>

Die Evidenzlage bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden bei Zwillings- bzw. Mehrlingsschwangerschaft ist aktuell nur unzureichend. Es wurden nur sehr wenige Studien mit geringen Fallzahlen zu Wirksamkeit antenataler Glukokortikoide bei Mehrlingsschwangerschaften durchgeführt. Um das aktuelle Vorgehen besser beurteilen zu können, sind epidemiologische Studien, wie die vorliegende Studie, notwendig.

### **5.7.1 Datenerhebung**

Auch wenn in der vorliegenden Studie versucht wurde, die typischen Probleme von Beobachtungsstudien zu umgehen und Faktoren zu vermeiden, die möglicherweise eine Verzerrung der Studienergebnisse verursachen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies vollständig gelungen ist. Im Folgenden soll vereinzelt auf mögliche

Fehlerquellen eingegangen werden. Aufgrund der hohen Fallzahl der in die Studie eingeschlossenen Zwillingschwangerschaften (n=1938) kann aber von einer validen und repräsentativen Datenanalyse ausgegangen werden.

### **5.7.2 Selektionsbias**

Bei dem hier untersuchten Studienkollektiv handelt es sich um Gemini, die an den Standorten der Charité (Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte, Campus Virchow Klinikum), geboren wurden. Nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses entsprechen die beiden Standorte Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum Charité den Vorgaben eines Perinatalzentrums Level I, welches die maximale Versorgung von Früh- und Neugeborener mit höchstem Risiko ermöglicht. Diese Maximalversorgung von Neugeborenen mit höchstem Risiko bedingt letztendlich eine Spezialisierung auf Risiko- und Mehrlingsschwangerschaften. Durch diese Spezialisierung stellt die vorliegende Studienpopulation streng genommen, keine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation mehr dar, so dass eine Übertragung der Daten daher nicht auf jede geburtshilfliche Abteilung möglich ist.

### **5.7.3 Systematische Fehler**

Systematische Fehler, wie beispielsweise Messfehler, die durch falsch geeichte Geräte oder menschliche Befunder bedingt sind, können nicht vollständig ausgeschlossen werden. So ist insbesondere die Bestimmung des Kopfumfanges unmittelbar nach der Geburt häufig mit Messfehlern verbunden, da der Kopfumfang in Abhängigkeit vom Geburtsmodus variieren kann.<sup>190</sup> Auch die sonographische Bestimmung anthropometrischer Maße erfordert eine spezielle Schulung und hängt stark von den Erfahrungen des jeweiligen Untersuchers ab. Selbst unter sehr erfahrenen Untersuchern können die sonographisch ermittelte Werte variieren.

### **5.7.4 Systematische Verzerrung (Bias)**

Eine ungenaue Erhebung individueller Faktoren führt häufig zur systematischen Verzerrung der Ergebnisse. Bedauerlicherweise konnten den Akten nicht alle relevanten Angaben, wie etwa Angaben zum sozialen Status der Mutter, zur Zygotität oder dem Konzeptionsmodus entnommen werden. Angaben zur Zygotität hätten es beispielsweise ermöglicht, im Zwillingsmodell die Rolle der genetischen Veranlagung näher zu untersuchen und dadurch Rückschlüsse auf die Einwirkung von Umweltfaktoren zu ziehen. Für die vorliegende Arbeit waren jedoch Angaben zur Chorionizität und damit zu den pharmakokinetischen Gegebenheiten von großer

Bedeutung, um die Wirksamkeit der antenatalen Lungenreifeinduktion bei Zwillingsschwangerschaften beurteilen zu können.

Es wurde schon mehrfach beschrieben, dass nach assistierter Reproduktion das Risiko der Frühgeburt und auch die Rate an perinatalen Komplikationen zusätzlich steigt.<sup>8,191</sup>

Da Informationen bezüglich des Konzeptionsmodus nicht vorhanden waren, konnte für den Konzeptionsmodus als mögliche Störgröße nicht adjustiert werden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass allein durch die hohe Fallzahl die Effekte der assistierten Reproduktion zu relativieren sind und sich entsprechende Eingriffe gleichmäßig auf die BET- und die Kontrollgruppe verteilen.

## 6 Schlussfolgerung

Bei drohender Frühgeburt führt die antenatale Gabe von BET, eingesetzt zur Förderung der fetalen Lungenreife, bei Zwillingschwangerschaften zum Zeitpunkt der Geburt, zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums mit einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts, der Länge und des Kopfumfangs im Vergleich zur unbehandelten Gruppe. Die Auswirkungen von BET auf das Geburtsgewicht fielen dabei bei dichorialen-diamnioten Gemini stärker aus als bei monochorialen-diamnioten Gemini. Für die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums durch BET ließ sich kein sensibles Zeitfenster finden. Eine Verbesserung des neonatalen Reifegrades nach BET trat nicht ein. Die antenatale BET-Gabe reduzierte bei den gemischt-geschlechtlichen Gemini signifikant das Auftreten neonataler Infektionen und eines Neugeborenenikterus. Bei weiblichen Gemini war nach BET das Vorkommen von neonatalen Atemstörungen jedoch signifikant erhöht.

Eine Steigerung der BET-Dosis konnte keine Verbesserung des neonatalen Reifegrades herbeiführen, war jedoch mit einer zusätzlichen Reduktion des Geburtsgewichts assoziiert. Insbesondere bei männlichen Zwillingen zeigte sich diese Dosisabhängigkeit, welche mit einem größeren Risiko für eine Geburtsgewichtsreduktion, einem Längenwachstum und einem Kopfumfang unterhalb der zehnten Perzentile nach einer höheren BET-Dosierung assoziiert war. In der Gruppe aller Gemini und in der Gruppe der männlichen Gemini stieg das Risiko einen Apgar-Score kleiner sieben zu erzielen mit höherer BET-Dosierung.

Es bleibt unklar, inwiefern die Gabe von BET bei Gemini zu einer Verbesserung des neonatalen Reifegrades und der neonatalen Morbidität führt. Die aktuell empfohlene Dosierung von BET von zweimal 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden scheint nicht ausreichend, um den neonatalen Reifegrad zu verbessern. Eine Steigerung der BET-Dosis führt bei Gemini jedoch zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung des fetalen Wachstums und war mit einer Verschlechterung des neonatalen Reifegrades assoziiert. Von den in dieser Studie beobachteten Müttern war ein Großteil noch lange nach der ersten BET-Gabe schwanger. Etwa 40% erreichten ein Schwangerschaftsalter  $>34+0$  SSW, bei dem in etwa 80% der Fälle bereits von einer abgeschlossenen Lungenreife ausgegangen werden kann. 14% erreichten ein Schwangerschaftsalter  $>37+0$  SSW, bei dem von einer nahezu 100-prozentigen Lungenreife ausgegangen werden kann und hier die LRI mit BET unnötig durchgeführt wurde. Hieraus ergibt sich auch bei

Mehrlingsschwangerschaften die Empfehlung, sorgfältig die Notwendigkeit des Einsatzes antenataler Glukokortikoide zur LRI abzuwägen. Bestehen im Rahmen einer Zwillingschwangerschaft im Zeitraum von 23+5 bis 33+6 SSW Frühgeburtstbestrebungen, ist es ratsam die Indikationsstellung einer LRI mit BET durch Testverfahren wie die Fibronektin- und IGF-BP3-Bestimmung sorgfältig zu prüfen, um eine unnötige BET-Gabe, die mit Nebenwirkungen und Langzeitfolgen im Sinne der perinatalen Programmierung assoziiert ist, zu vermeiden. Insbesondere bei dichorialen-diamnioten Zwillingschwangerschaften sollte eine geplante Induktion der Lungenreife mit BET kritisch geprüft werden, da diese besonders empfindlich auf die antenatale BET-Gabe zu reagieren scheinen.

Besteht die Indikation zur Förderung der fetalen Lungenreife, kann die LRI mit zweimal 12 mg BET i. m. im Abstand von 24 Stunden durchgeführt werden. Von einer wiederholten BET-Gabe sollte insbesondere gleichgeschlechtlichen männlichen Gemini abgesehen werden.

Um genauere Aussagen über die Auswirkungen von der LRI mit BET bei Gemini- und Mehrlingsschwangerschaften treffen zu können bedarf es jedoch randomisierter, kontrollierte Studien sowie laborexperimentelle Untersuchungen. Hierbei sollte insbesondere die Rolle der Plazenta und der Eihautverhältnisse näher untersucht werden.

## 7 Zusammenfassung

**Einleitung:** Bei Einlingsschwangerschaften findet in der Geburtshilfe die pränatale Anwendung von synthetischen Glukokortikoiden wie Betamethason oder Dexamethason zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt seit über 20 Jahren routinemäßig Anwendung. Bei Zwillingsschwangerschaften ist die Evidenzlage bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Lungenreifeinduktion jedoch nur unzureichend erforscht. Es stellt sich daher die Frage, ob die verabreichte Dosis überhaupt ausreichend ist, um auch bei Zwillingsschwangerschaften die Lungenreife zu fördern. Bei Einlingen bekannte Nebenwirkungen wie die Beeinträchtigung des fetalen Wachstums und die daraus resultierenden potenziellen Risiken der perinatalen Programmierung nach antenataler Gabe von Glukokortikoiden, sind bei Gemini nur unzureichend untersucht.

**Zielsetzung:** Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte der antenatalen LRI mit dem Glukokortikoid Betamethason auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta im Zwillingsmodell zu untersuchen. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob sich ein sogenanntes „sensibles“ Zeitfenster oder eine Dosisabhängigkeit der Effekte von Betamethason nachweisen lässt.

**Material und Methoden:** Es erfolgte die Analyse von Zwillingen, die im Zeitraum von 1993 bis 2011 an der Charité (Campus Benjamin Franklin, Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum) geboren wurden. Gemini, deren Mütter zwischen 23+5 und 34+0 SSW mit Betamethason behandelt wurden (n=661), wurden mit Gestationsaltergleichen Kontroll-Gemini (n=1277) verglichen. Betamethason wurde bei drohender Frühgeburt mit vorzeitigem Blasensprung, Muttermund wirksamen vorzeitigen Wehen, Verkürzung der funktionellen Zervixlänge und/oder Muttermunderweiterung intramuskulär injiziert. Von allen Patientinnen wurden die stationären Akten und ViewPoint® und KIM Datenbank-Einträge eingesehen. Perzentilen der anthropometrischen Maße wurden sowohl für die Kontroll- als auch für die Betamethason-Gruppe mit der LMS-Methode berechnet. Um die Effekte von Betamethason auf das fetale Wachstum, den neonatalen Reifegrad, die neonatale Morbidität und Mortalität und die Plazenta unabhängig von maternalen Faktoren beurteilen zu können wurde ein Zwillingsmodell (lineares gemischtes Modell) entwickelt. Eine Dosisabhängigkeit wurde für folgende Betamethason-Gruppen untersucht:  $\leq 16$  mg,  $=24$  mg und  $\geq 24$  mg. In Subgruppen-

analysen wurde der Effekt von Betamethason auf Gemini nach männlichen, gemischt-geschlechtlichen und weiblichen Paaren und nach Chorionizität getrennt, untersucht. Für die relevanten maternalen Faktoren (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Nikotinkonsum) und für die Perzentilen des Ultraschallschätzwertes zum Zeitpunkt der Betamethason-Erstgabe wurde eine Adjustierung vorgenommen.

**Ergebnisse:** Die antenatale Lungenreifeinduktion mit Betamethason resultierte bei Gemini, die zwischen 34+0 und 36+6 SSW geboren wurden, in einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts (5%), des Längenwachstums (3%) und des Kopfumfanges (2%). Bei dichorialen-diamnioten Gemini führte die Betamethason-Gabe zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Geburtsgewichts als bei monochorialen-diamnioten Gemini. Die Auswirkungen von Betamethason auf den Kopfumfang und das Längenwachstum unterschieden sich nicht zwischen monochorialen und dichorialen Gemini. Bei Paaren mit männlichen Gemini zeigte sich eine Dosisabhängigkeit mit einem größeren Risiko für ein Geburtsgewicht, ein Längenwachstum und einen Kopfumfang unterhalb der zehnten Perzentile mit höherer Betamethason-Dosierung ( $\leq 16$  mg vs.  $=24$  mg). Die Effekte von Betamethason auf das Geburtsgewicht ließen sich bereits in den Ultraschall-Folgeuntersuchungen beobachten. So war bei Gemini bereits 20 Tage nach Betamethason-Erstgabe eine signifikante Reduktion des Ultraschallschätzwertes zu beobachten. Ein sensibles Zeitfenster für die beschriebenen Veränderungen konnte nicht gefunden werden.

Nach Betamethason-Gabe blieben die neonatalen Apgar-Scores und die Nabelschnurarterien-Blutgase unverändert. Im Vergleich zu einer Dosierung von  $=24$  mg kam es bei höheren Dosierungen ( $\geq 24$  mg) zu einer signifikanten Verschlechterung des Apgar 1- und Apgar 5-Minuten-Scores. Durch die antenatale Gabe von Betamethason konnte bei den gemischt-geschlechtlichen Gemini die Inzidenz des Neugeborenenikterus und das Auftreten neonatalen Infektionen signifikant gesenkt werden. Bei weiblichen Gemini führte die antenatale Betamethason-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch zu einer signifikanten Zunahme neonataler Atemstörungen.

Das Plazentagewicht war nach Betamethason-Gabe in allen Gemini-Gruppen (Gruppe 1-4) signifikant reduziert (6%), wobei die Plazentaeffizienz unbeeinträchtigt blieb.

**Schlussfolgerung:** Auch bei Zwillingschwangerschaften führte Betamethason, das antenatal zur Förderung der fetalen Lungenreife gegeben wurde, zu einer Beeinträchtigung des fetalen Wachstums und resultierte in einer signifikanten Reduktion

des Geburtsgewichts. Die neonatalen Apgar-Scores blieben nach BET-Gabe hingegen weitestgehend unbeeinträchtigt. Nach Betamethason-Gabe traten in der Gruppe der gemischt-geschlechtlichen Gemini signifikant seltener neonatale Infektionen oder ein Neugeborenenikterus auf. Bei Paaren mit zwei männlichen Gemini geht eine höhere Dosis mit einer zusätzlichen Reduktion des Geburtsgewichtes einher. Da die aktuell empfohlene Vorgehensweise zur Induktion der fetalen Lungenreife bei Zwillingschwangerschaften nicht ausreichend wirksam zu sein scheint, Nebenwirkungen jedoch beobachtet werden können, ist ein sorgfältiges Abwägen der individuellen Notwendigkeit zur LRI ratsam. Um genauere Aussagen über die Auswirkungen von der LRI mit Betamethason bei Mehrlingsschwangerschaften treffen zu können sind randomisierte, kontrollierte Studien mit laborexperimentellen Untersuchungen notwendig.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012;379:2162-72.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. In: Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, World Health Organization. Genf, 2012.
3. March of Dimes. Global Action Report on Preterm Birth. [http://www.marchofdimes.com/mission/globalpreterm.html?utm\\_source=Healthy%2BNewborn%2BNetwork%2BNewsletter%26utm\\_campaign=10505b16f0-HNN\\_express\\_May%2B4%26utm\\_medium=email](http://www.marchofdimes.com/mission/globalpreterm.html?utm_source=Healthy%2BNewborn%2BNetwork%2BNewsletter%26utm_campaign=10505b16f0-HNN_express_May%2B4%26utm_medium=email) (Stand 16.11.2012).
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31-8.
5. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, Hockley C, Wolke D, Marlow N. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev* 2006;82:77-84.
6. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
7. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first five years of life. *Pediatrics* 2003;112:1290-7.
8. Felberbaum RE. Multiple pregnancies after assisted reproduction--international comparison. *Reprod Biomed Online* 2007;15 Suppl 3:53-60.
9. Joseph KS. Theory of obstetrics: an epidemiologic framework for justifying medically indicated early delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:4.
10. Martin JA. Preterm births - United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2011;60 Suppl:78-9.
11. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60:1-70.
12. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW, Rose S, Belik J. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics* 2002;109:399-403.
13. Krampfl-Bettelheim E. Mehrlinge, in: Schneider H, Husslein P-W, Schneider K-TM (Hrsg). *Die Geburtshilfe*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2011.
14. Beinder E. Frühgeburt, in: Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg): *Geburtshilfe und Perinatologie: Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010, S. 519-26.
15. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;206:113-8.
16. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;206:108-12.
17. Giffel MJ, Schleißner E. Frühgeburtlichkeit und Zerklage, in: Kainer F (Hrsg). *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2006, S.839-6.
18. Kendal-Wright CE. Stretching, mechanotransduction, and proinflammatory cytokines in the fetal membranes. *Reprod SCI* 2007;14:35-41.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
20. Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG* 2005;112:28-31.
21. Andres R, Day M. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231-41.
22. Domingues MR, Matijasevich A, Barros AJ. Physical activity and preterm birth: a literature review. *Sports Med* 2009;39.

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;69:642-59.
24. Ananth CV, Vintzilos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2006;19:773-82.
25. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England journal of medicine* 2000;342:1500-7.
26. Kalanda BF, Verhoeff FH, Chimsuku L, Harper G, Brabin BJ. Adverse birth outcomes in a malarious area. *Epidemiol Infect* 2006;134:659-66.
27. Lopez M, Figueras F, Hernandez S, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012;26:37-43.
28. Tartas NE, Foncuberta MC, Avalos JC. [Treatment of hematologic neoplasms during pregnancy]. *Medicina (B Aires)* 2007;67:729-36.
29. Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011;32:189-97.
30. Negro R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies, preterm birth, and miscarriage. *BMJ* 2011;342:d2260.
31. Chan Y, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:371-82.
32. Bloomfield FH. How Is Maternal Nutrition Related to Preterm Birth? *Annual Review of Nutrition* 2011;31.
33. Blackwell SC. Timing of delivery for women with stable placenta previa. *Semin Neonatol* 2011;35:249-51.
34. Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. *Arch Womens Ment Health* 2012;15:1-14.
35. Shah PS, Shah J, Births KSGoDoPL. Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *J Womens Health* 2010;11:2071-31.
36. Hall JG. Twins and twinning. *Am J Med Genet* 1996;61:202-4.
37. Kaufmann P. Plazentation und Eihautverhältnisse, in: Krause M (Hrsg). *Mehrlingsschwangerschaften Prä- und perinatales Management*. Elsevier, München 2008, S.1-15.
38. Sadler TW. *Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung*
39. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, et al. Curves of placental weights of live-born twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2006;9:664-72.
40. Morley R, Dwyer T, Carlin JB. Studies of twins: can they shed light on the fetal origins of adult disease hypothesis? *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2003;6:520-5.
41. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *American journal of obstetrics and gynecology* 1992;166:1629-41; discussion 41-5.
42. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010;67:1-8.
43. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4.
44. Hakeem AHAA, Mohamed GB, Othman MF. Retinopathy of Prematurity: A study of Prevalence and Risk Factors. *Middle Eas Afr J Ophthalmol* 2012;19:289-94.
45. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:135-51.
46. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *The New England journal of medicine* 2007;356:2053-63.

47. BQS-Qualitätsreport Geburtshilfe, 2004. <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe/12Geburtshilfe-2004-07-20.pdf/view>. (Stand 16.11.2012).
48. Too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants. 2009/2010. [http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Reports/benchmarking\\_report/benchmarking\\_report\\_download.pdf](http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Reports/benchmarking_report/benchmarking_report_download.pdf) (Stand 16.11.2012).
49. ACOG Practice Bulletin: No. 43, May 2003. Management of Preterm Labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:127-35.
50. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF, Jr. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *The New England journal of medicine* 1994;331:244-9.
51. Henderson J, Hockley C, Petrou S, Goldacre M, Davidson L. Economic implications of multiple births: inpatient hospital costs in the first 5 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F542-5.
52. Friese K, Dudenhausen JW, Kirschner W, Schafer A, Elkeles T. [Risk factors of premature birth and their significance for prevention and health promotion--an analysis based on the BabyCare Program]. *Gesundheitswesen* 2003;65:477-85.
53. Iams J, Romero R, Culhane J, Goldenberg RL. Preterm Birth 2. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.
54. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000262.
55. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion No. 419. *Obstetrics and gynecology: American College of Obstetricians and Gynecologists*; 2008:963-5.
56. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006770.
57. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004947.
58. Henrich W. Die Bedeutung der transvaginalen Zervixsonographie für die Vorhersage einer Frühgeburt in low-Risk und high-Risk Kollektiven 2004.
59. Raio L. Screeninguntersuchungen auf eine drohende Frühgeburt. *Gynäkologe* 2002;35:661-4.
60. Richter N. Frühgeburtsbestrebungen, in: Strauss A (Hrsg). *Geburtshilfe Basics*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006, S. 246-57.
61. Alfircvic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008991.
62. Debbs RH, Chen J. Contemporary use of cerclage in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:597-610.
63. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
64. Medikamentöse Wehenhemmung. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010, [http://www.dggg.de/fileadmin/public\\_docs/Leitlinien/3-6-5-wehenhemmung-2010.pdf](http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/3-6-5-wehenhemmung-2010.pdf) (Stand 16.11.2012)
65. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000246.
66. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
67. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
68. Report on the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1994.

69. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:254-62.
70. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
71. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003935.
72. Foix-L'heliass L, Baud O, Lenclen R, Kaminski M, Lacaze-Masmonteil T. Benefit of antenatal glucocorticoids according to the cause of very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F46-8.
73. Jobe AH, Polk D, Ikegami M, et al. Lung responses to ultrasound-guided fetal treatments with corticosteroids in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1993;75:2099-105.
74. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-50.
75. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
76. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;172:795-800.
77. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstetrics and gynecology* 2001;97:135-9.
78. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-43.
79. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstetrics and gynecology* 1999;93:174-9.
80. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000065.
81. 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. *Obstetrics and gynecology* 2001;97:954-60.
82. Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, et al. Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;186:818-25.
83. Shelton SD, Boggess KA, Murtha AP, Groff AO, Herbert WN. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstetrics and gynecology* 2001;97:301-4.
84. Norberg H, Stalnacke J, Heijtz RD, et al. Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatr* 2011;100:364-9.
85. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.
86. Khan AA, Rodriguez A, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:20-36.
87. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R, Network OCR. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *YMOB* 2011;200:248.e1-.e9.
88. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;180:114-21.
89. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:322-35.

90. Braun T, Sloboda D, Tutschek B, et al. Fetal and neonatal effects of maternal glucocorticoid treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*; Paper ahead of print.
91. Braun T, Li S, Sloboda DM, et al. Effects of maternal dexamethasone treatment in early pregnancy on pituitary-adrenal axis in fetal sheep. *Endocrinology* 2009;150:5466-77.
92. 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;172:71-81.
93. Sloboda DM, Newnham JP, Challis JR. Effects of repeated maternal betamethasone administration on growth and hypothalamic-pituitary-adrenal function of the ovine fetus at term. *J Endocrinol* 2000;165:79-91.
94. Li S, Nitsos I, Polglase GR, et al. The effects of dexamethasone treatment in early gestation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses and gene expression at 7 months of postnatal age in sheep. *Reproductive Sciences* 2012;19:260-70.
95. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;997:136-49.
96. Davis EP, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term infants. *Dev Psychobiol* 2010;53:175-83.
97. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metzges CC. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol* 2009;60 Suppl 3:17-35.
98. Tegethoff M, Pryce C, Meinlschmidt G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review. *Endocr Rev* 2009;30:753-89.
99. Sloboda DM, Challis JRG, Moss TJM, Newnham JP. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des* 2005;11:1459-72.
100. Lunghi L, Pavan B, Biondi C, et al. Use of glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2010;16:3616-37.
101. Benediktsson R, Lindsay RS, J. N, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993;6:339-41.
102. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics and gynecology* 2011;117:422-4.
103. Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010, [http://www.dggg.de/fileadmin/public\\_docs/Leitlinien/3-3-7-acg-2010.pdf](http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/3-3-7-acg-2010.pdf) (Stand 20.12.2012)
104. Roberts D. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity. Liverpool: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
105. Dirnberger DR, Yoder BA, Gordon MC. Single versus repeated-course antenatal corticosteroids: outcomes in singleton and multiple-gestation pregnancies. *American journal of perinatology* 2001;18:267-7.
106. 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. *American journal of perinatology* 2008;25:449-53.
107. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:39-45.
108. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203:219 e1-5.
109. Wapner R, Jobe AH. Controversy: antenatal steroids. *Clinics in perinatology* 2011;38:529-45.
110. Ardila J. Influence of Antenatal Betamethasone and Gender Cohabitation on Outcome of Twin Pregnancies 24 to 34 Weeks of Gestation. *Seminars in Perinatology* 1994;18:15-8.

111. Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. *Early Hum Dev* 1995;42:37-47.
112. 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. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;187:483-8.
113. Turrentine MA, Wilson PD, Wilkins IA. A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies. *American journal of perinatology* 1996;13:351-4.
114. Blickstein I, Shinwell ES, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal N. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;192:360-4.
115. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;187:804-10.
116. Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA. Effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate and behavior in twin pregnancy. *Pediatr Res* 2004;56:35-9.
117. Elliott J, Radin TG. The effect of corticosteroid administration on uterine activity and preterm labor in high-order multiple gestations. *Obstetrics and gynecology* 1995;85:250-4.
118. Dorner G. Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger* 1975;34:1093-5.
119. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. *Bull World Health Organ* 1999;77:694-703; discussion 692-3.
120. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ* 1988;297:134-5.
121. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr* 2007;83:494-504.
122. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:588S-95S.
123. Plagemann A, Harder T, Dudenhausen JW. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *The New England journal of medicine* 2010;362:1840-1; author reply 1-2.
124. Harder T, Plagemann A. [Perinatal nutrition and hypertension]. *Klinische Padiatrie* 2011;223 Suppl 1:S1-9.
125. Neitzke U, Harder T, Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation* 2011;18:304-11.
126. 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. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2012;26:641-53.
127. Plagemann A, Harder T. Birth weight and type 2 diabetes in adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;301:1540; author reply -1.
128. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS one* 2012;7:e47776.
129. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004;1032:63-84.
130. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Stress during Pregnancy and Offspring Pediatric Disease: A National Cohort Study. *Environmental health perspectives* 2011.
131. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2003;6:526-31.
132. Luke B, Minogue J, Witter FR, Keith LG, Johnson TR. The ideal twin pregnancy: patterns of weight gain, discordancy, and length of gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:588-97.

133. Davies MJ. Fetal programming: the perspective of single and twin pregnancies. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:379-86.
134. Doyle D, Leon D, Morton S, de Stavola B. Twins and the fetal origins hypothesis. Patterns of growth retardation differ in twins and singletons. *BMJ* 1999;319:517; author reply -8.
135. Phillips DI, Davies MJ, Robinson JS. Fetal growth and the fetal origins hypothesis in twins--problems and perspectives. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2001;4:327-31.
136. Johansson-Kark M, Rasmussen F, De Stavola B, Leon DA. Fetal growth and systolic blood pressure in young adulthood: the Swedish Young Male Twins Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:200-9.
137. Baird J, Osmond C, MacGregor A, Snieder H, Hales CN, Phillips DI. Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia* 2001;44:33-9.
138. Ijzerman RG, Boomsma DI, Stehouwer CDA. Intrauterine environmental and genetic influences on the association between birthweight and cardiovascular risk factors: studies in twins as a means of testing the fetal origins hypothesis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19 Suppl 1:10-4.
139. Poulter NR, Chang CL, MacGregor AJ, Snieder H, Spector TD. Association between birth weight and adult blood pressure in twins: historical cohort study. *BMJ* 1999;319:1330-3.
140. Twins and fetal programming of blood pressure. 2010:1-2.
141. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 2001;97:499-504.
142. Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ, Oberlander E, Langer O, Merkatz IR. Intrauterine growth retardation--a prospective study of the diagnostic value of real-time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry. *Obstetrics and gynecology* 1988;72:611-4.
143. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305-19.
144. Welborn TA, Knuiman MW, Vu HT. Body mass index and alternative indices of obesity in relation to height, triceps skinfold and subsequent mortality: the Busselton health study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:108-15.
145. Nahum LH. The ponderal index. *Conn Med* 1966;30:241-2.
146. Wilson ME, Ford SP. Comparative aspects of placental efficiency. *Reprod Suppl* 2001;58:223-32.
147. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1985;151:333-7.
148. Hansmann M, Hackelöer B-J, Staudach A. *Ultrasound Diagnosis in Obstetrics and Gynecology*. New York: Springer Verlag; 1985.
149. Scheider H, Helmer H. Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider K-TM, eds. *Die Geburtshilfe*. 4. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011:511-56.
150. Visscher PM. Power of the Classical Twin Design Revisited. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2004;7:505-12.
151. Visscher PM, Benjamin B, White I. The use of linear mixed models to estimate variance components from data on twin pairs by maximum likelihood. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2004;7:670-4.
152. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN, Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 2006;118:1486-92.
153. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998;95:115-28.
154. Simmons R. Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:390-4.
155. 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;98:137-42.

156. McNeill G, Tuya C, Campbell DM, et al. Blood pressure in relation to birth weight in twins and singleton controls matched for gestational age. *Am J Epidemiol* 2003;158:150-5.
157. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci* 2008;114:1-17.
158. 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;360:659-65.
159. Papageorgiou AN, Colle E, Farri-Kostopoulos E, Gelfand MM. Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 1981;67:614-7.
160. Taeusch HW, Tulchinsky D. Obstetric factors affecting risk of respiratory distress syndrome. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med* 1980:48-55.
161. Roberge S, Lacasse Y, Tapp S, et al. Role of fetal sex in the outcome of antenatal glucocorticoid treatment to prevent respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2011;33:216-26.
162. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta* 2010;31 Suppl:S33-9.
163. Mairesse J, Lesage J, Breton C, et al. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007/02/01 ed2007:E1526-33.
164. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of physiology* 2006;572:31-44.
165. Khan AA, Rodriguez A, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen A-L, Jarvelin M-R. Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:20-36.
166. Villas-Boas JM, Maesta I, Consonni M. [Brain sparing effect: from placental insufficiency to fetal circulatory adaptation]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:366-71.
167. Hahn T, Barth S, Graf R, et al. Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;1445-52.
168. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:388-92.
169. Barkehall-Thomas A, Thompson M, Baker LS, Edwards A, Wallace EM. Betamethasone associated changes in umbilical artery flow velocity waveforms in multiple pregnancies with umbilical artery absent end diastolic flow. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:360-3.
170. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstetrics and gynecology* 2012;119:917-23.
171. Drage JS, Kennedy C, Schwarz BK. The Apgar Score as an Index of Neonatal Mortality. A Report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy. *Obstetrics and gynecology* 1964;24:222-30.
172. Jobe AH. Antenatal steroids in twins. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188:856; author reply 7.
173. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Kuint J, Sibai BM. Do twins mature earlier than singletons? Results from a matched cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;176:1193-6; discussion 6-9.
174. Sadler TW. Susceptible periods during embryogenesis of the heart and endocrine glands. *Environmental health perspectives* 2000;108 Suppl 3:555-61.
175. 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;101:2174-81.



176. Leveno KJ, Quirk JG, Whalley PJ, Herbert WN, Trubey R. Fetal lung maturation in twin gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1984;148:405-11.
177. Winn HN, Romero R, Roberts A, Liu H, Hobbins JC. Comparison of fetal lung maturation in preterm singleton and twin pregnancies. *American journal of perinatology* 1992;9:326-8.
178. Johnson J, Mitzer W, London W, Palmer A, Scott R. Betamethasone and the rhesus fetus: multisystemic effects. *American journal of obstetrics and gynecology* 1979;133:677-84.
179. Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late-gestation fetal sheep. *J Endocrinol* 2002;174:27-36.
180. Braun T, Li S, Moss TJM, et al. Maternal betamethasone administration reduces binucleate cell number and placental lactogen in sheep. *J Endocrinol* 2007;194:337-47.
181. Gunberg DL. Some effects of exogenous hydrocortisone on pregnancy in the rat. *Anat Rec* 1957;129:133-53.
182. Tambyraja RL, Ratnam SS. The small fetus: growth-retarded and preterm. *Clin Obstet Gynaecol* 1982;9:517-37.
183. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:1-13.
184. Seckl JR. Glucocorticoids, feto-placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 1997;62:89-94.
185. Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming-a review. *Placenta* 2002;23 Suppl A:S20-7.
186. Yeh J, Shelton JA. Association of pre-pregnancy maternal body mass and maternal weight gain to newborn outcomes in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1051-7.
187. Morley R, Moore VM, Dwyer T, Owens JA, Umstad MP, Carlin JB. Maternal birthweight and outcome of twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:501-6.
188. Pleskac TJ. Comparability effects in probability judgments. *Psychological science* 2012;23:848-54.
189. Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Auswertung epidemiologischer Studien: Teil 11 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:187-92.
190. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968;41:106-14.
191. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, et al. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *JOGC* 2006;28:220-50.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Clara Gil, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Auswirkungen antenataler Betamethason-Applikation zur Induktion der fetalen Lungenreife bei Zwillingsschwangerschaften 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

01.06.2013

Datum

Unterschrift

## **Curriculum Vitae**

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

## Danksagung

Für die geradezu exemplarische Betreuung (dieser Arbeit) möchte ich mich bei Herrn Dr. Braun ganz herzlich bedanken. Ohne seine Anregungen, Kommentare und überhaupt sein kritisches Mitdenken hätte diese Arbeit die Form nicht gefunden, die sie tatsächlich gefunden hat.

Prof. Henrichs wertvolle Kommentare und Korrekturen haben ebenfalls Wesentliches zu einer qualitativen Verbesserung meiner Arbeit beigetragen.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn. Dr. Harder, dessen statistischen Sachverstand ich punktuell in Anspruch nehmen durfte.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der AG Perinatale Programmierung und insbesondere Frau Ehrlich für die uneingeschränkte Unterstützung.

Selbstverständlich bin ich für die in dieser Arbeit möglicherweise noch enthaltenen Fehler allein verantwortlich.

Meinen Eltern, Birgitta Sticher und Tomás Gil, und Daniel Ahrens gilt mein ganz besonderer Dank.