

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE - GROßHADERN  
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

Plazentares Wachstumshormon hGH-V  
in Zwillings- und Drillingsschwangerschaften

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Susanne Wamser

aus  
Nürnberg

2014

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Berichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. Uwe Hasbargen

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza

Prof. Dr. Gerlinde Debus

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Christoph Hübener

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACP, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 09.10.2014

<b>1 EINFÜHRUNG und FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1 Das plazentare Wachstumshormon hGH-V - ein Überblick.....	6
1.1.1 Expression des hGH-V-Gens und Sekretion.....	6
1.1.2 hGH-V-Nachweis in der Schwangerschaft.....	7
1.1.3 Physiologie von hGH-V im graviden Stoffwechsel.....	8
1.1.4 Rezeptorbindung und Regulation von hGH-V.....	9
1.1.5 hGH-V bei fetaler Wachstumsretardierung .....	10
1.1.6 Bestimmungsmethoden für hGH-V .....	11
1.2 hGH-V-Situationsanalyse in Mehrlingsschwangeren .....	12
1.3 Fragestellung und Aufbau der Arbeit.....	13
<b>2 PATIENTENGUT und METHODE.....</b>	<b>14</b>
2.1 hGH-V-Studie der Frauenklinik Großhadern .....	14
2.2 Geburtenstatistik der Frauenklinik Großhadern und Studienkollektiv.....	15
2.3 Ethikantrag .....	15
2.4 Probengewinnung und Archivierung der Daten.....	16
2.5 Erhebung der mütterlichen und kindlichen Parameter .....	17
2.5.1 Mütterliche Daten .....	18
2.5.2 Kindliche Daten .....	23
2.5.3 Parameterübersicht.....	24
2.6 Plausibilitätskontrollen .....	25
2.7 Formeln .....	25
2.7.1 Kalkulierter Entbindungstermin .....	25
2.7.2 Berechnung des Gestationsalters .....	26
2.7.3 Berechnung des mütterlichen Body-Mass-Index und Gewichtsklassen .....	26
2.8 Statistik .....	26
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>27</b>
3.1 Struktur des Zwillings- und Drillingskollektivs .....	27
3.1.1 Mütterliche Daten .....	27
3.1.1.1 Alter, Körpergröße und Gewicht .....	27
3.1.1.2 BMI am Schwangerschaftsbeginn .....	28
3.1.1.3 Gravidität und Parität .....	29
3.1.1.4 Konzeptionsmodus .....	29
3.1.1.5 Vorerkrankungen .....	30
3.1.1.6 Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft .....	31
3.1.1.7 Glukose-Screening und oraler Glukosetoleranztest .....	32
3.1.1.8 Klinikaufenthalt und Diagnosen bei Aufnahme .....	33
3.1.1.9 C-reaktives Protein .....	33
3.1.1.10 Tokolyse.....	34
3.1.1.11 RDS-Prophylaxe .....	35
3.1.1.12 Erhöhter Blutdruck .....	35
3.1.1.13 Gestationsalter bei Geburt .....	36
3.1.1.14 Gewichtszunahme während der Schwangerschaft .....	37
3.1.1.15 Entbindungsmodus .....	37

3.1.2 Kindliche Daten .....	40
3.1.2.1 Chorionizität und Amnionizität .....	40
3.1.2.2 Plazentagewicht.....	41
3.1.2.3 Lage und Poleinstellung bei Geburt.....	42
3.1.2.4 Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang.....	43
3.1.2.5 Kindliches Outcome .....	45
3.1.2.5.1 Nabelschnurarterienblut: Azidität und Base Excess .....	45
3.1.2.5.2 APGAR-Score.....	47
3.2 Struktur der hGH-V-Daten .....	48
3.2.1 Anzahl erhobener hGH-V-Werte .....	48
3.2.2 Einordnung der hGH-V-Werte in Schwangerschaftswochen .....	49
3.3 Verlauf der hGH-V-Konzentration in der Schwangerschaft .....	52
3.3.1 Streuung der hGH-V-Werte.....	52
3.3.2 hGH-V-Verlauf in Schwangerschaftswochen .....	55
3.3.3 Vergleich der hGH-V-Verläufe in den Mehrlingskollektiven .....	59
3.3.4 Mittlere hGH-V-Konzentration in vier Zeitintervallen .....	61
3.3.4.1 Zuordnung der hGH-V-Werte in vier Zeitintervalle.....	61
3.3.4.2 Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen pro Zeitintervall .....	63
3.3.4.3 hGH-V-Lage- und Streuungsmaße in den Zeitintervallen.....	64
3.4 Zusammenhang zwischen hGH-V und mütterlich-kindlichen Parametern .....	67
3.4.1 hGH-V und BMI zu Beginn der Schwangerschaft .....	67
3.4.1.1 hGH-V und Start-BMI bei Zwillingsmüttern .....	67
3.4.1.2 hGH-V und Start-BMI bei Drillingsmüttern .....	68
3.4.1.3 Korrelation hGH-V präpartal und Start-BMI .....	68
3.4.2 hGH-V und mütterliche Vorerkrankungen .....	69
3.4.2.1 hGH-V bei Schilddrüsenerkrankung .....	69
3.4.2.1.1 hGH-V bei Zwillingsmüttern mit versus ohne Hypothyreose.....	69
3.4.2.1.2 hGH-V bei Drillingsmüttern mit versus ohne Hypothyreose.....	70
3.4.2.2 hGH-V bei essentieller Hypertonie.....	70
3.4.2.3 hGH-V bei kleinwüchsiger Drillingsmutter.....	71
3.4.3 hGH-V und Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft .....	73
3.4.3.1 hGH-V und Antibiotika .....	73
3.4.3.2 hGH-V und Steroide.....	73
3.4.3.3 hGH-V und Tokolyse.....	74
3.4.4 hGH-V und Glukosestoffwechselstörung in der Schwangerschaft.....	75
3.4.5 hGH-V und erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft .....	77
3.4.6 hGH-V und C-reaktives Protein.....	79
3.4.7 hGH-V-Höchstkonzentration und Gewichtszunahme .....	79
3.4.8 hGH-V und Chorionizität der Plazenten .....	80
3.4.8.1 hGH-V in mono- und dichorialen Zwillingschwangerschaften.....	80
3.4.8.2 hGH-V in mono-, di- und trichorialen Drillingschwangerschaften.....	81
3.4.9 hGH-V bei fetaler Wachstumsdiskrepanz und pathologischem Doppler .....	83
3.4.10 hGH-V und Plazentagewicht.....	83
3.4.11 Präpartales hGH-V und kindliches Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang .....	85

---

<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>89</b>
4.1 Repräsentativität des Studienkollektivs.....	89
4.2 Repräsentativität der hGH-V-Fallzahlen.....	93
4.3 Methode der hGH-V-Bestimmung.....	93
4.4 Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration in Mehrlingsschwangerschaften und Vergleich mit Ergebnissen aus Einlingsstudien.....	94
4.4.1 Beginn der Nachweisbarkeit von hGH-V im maternalen Serum.....	94
4.4.2 Entwicklung der hGH-V-Konzentration mit zunehmendem Schwangerschaftsalter..	94
4.4.3 hGH-V-Schwankungen pro Schwangerschaftswoche.....	97
4.4.4 Vergleich: hGH-V-Verlauf in Einlings-, Zwillingss- und Drillings-schwangerschaften.....	97
4.5 Zusammenhang zwischen hGH-V und mütterlich-kindlichen Parametern.....	99
4.5.1 BMI zu Beginn der Schwangerschaft.....	99
4.5.2 Hypothyreose, arterielle Hypertonie und Kleinwuchs.....	100
4.5.3 Medikamente in der Schwangerschaft.....	101
4.5.4 Glukosestoffwechselstörung in der Schwangerschaft.....	102
4.5.5 Erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft.....	103
4.5.6 C-reaktives Protein.....	104
4.5.7 hGH-V-Höchstkonzentration und Gewichtszunahme.....	105
4.5.8 Chorionizität.....	105
4.5.9 Fetales Wachstumsdiskrepanz und pathologischer Doppler.....	106
4.5.10 Plazentagewicht.....	107
4.5.11 hGH-V präpartal und kindlich-biometrische Parameter.....	108
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG und AUSBLICK.....</b>	<b>109</b>
<b>6 ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>115</b>
<b>7 TABELLEN und ABBILDUNGEN .....</b>	<b>117</b>
<b>8 ANHANG.....</b>	<b>119</b>
8.1 Informationsschreiben für hGH-V-Studienteilnehmerinnen.....	119
8.2 Einverständniserklärung zur hGH-V-Studienteilnahme.....	121
8.3 Datenerhebungsbogen.....	122
8.4 Parametercodes.....	124
8.5 hGH-V-Laboranforderungsschein .....	126
<b>9 LITERATUR.....</b>	<b>127</b>
<b>10 DANKSAGUNG .....</b>	<b>130</b>
<b>11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>131</b>

## 1 EINFÜHRUNG und FRAGESTELLUNG

In den folgenden einführenden Kapiteln werden zunächst die wissenschaftlichen Meilensteine in der Erforschung des plazentaren Wachstumshormons und seiner Physiologie erläutert. Es wird dargelegt, weshalb den Mehrlingsschwangerschaften im Zusammenhang mit dem plazentaren Wachstumshormon ein besonderes Interesse zukommt und welchen Fragestellungen in der zu Grunde liegenden Studie nachgegangen wird.

### 1.1 Das plazentare Wachstumshormon hGH-V - ein Überblick

#### 1.1.1 Expression des hGH-V-Gens und Sekretion

Seeburg gelang 1982 in den USA die Analyse der Nukleotidsequenzen der Gene der Wachstumshormonfamilie und legte damit den Grundstein für die Erforschung der molekulargenetischen Grundlagen und der physiologischen Bedeutung des bis dato unbekannten plazentaren Wachstumshormonvertreters. Die Peptidhormone der Wachstumshormongruppe werden durch fünf Gene codiert. Genprodukte sind das hypophysäre Wachstumshormon mit der Gensequenz **hGH-N** (**human Growth Hormone-Norm/-Native**), das plazentare Wachstumshormon mit der Sequenz **hGH-V** (**human Growth Hormone-Variant**) sowie das plazentare Laktogen **hPL** (**human Placental Lactogen**) mit den codierenden Genen **hCS-A**, **hCS-B** und **hCS-L** (**human Chorionic Somatomammotropin-A/-B/-L**) (Seeburg PH 1982). Auf dem langen Arm des Chromosoms Nummer 17 wurden die fünf Wachstumshormongene lokalisiert, deren Nukleotidsequenzen zu einem hohen Grad homolog sind (Scippo ML et al. 1993).

Die Expression des Wachstumshormongens hGH-N erfolgt im Vorderlappen der Hypophyse (Adenohypophyse). 1989 gelang der immunozytochemische Nachweis des Expressionsortes des plazentaren Wachstumshormons, nachfolgend hGH-V genannt, in den Synzytiotrophoblasten der plazentaren Villi. Darüber hinaus wird hGH-V auch in der plazentaren Basalplatte, welche eine Grenzzone zwischen mütterlichen und kindlichen Zellen darstellt, exprimiert (Cooke NE et al. 1988, Jara CS et al. 1989).

Die Genexpression von hGH-V wird in der Hypophyse vermutlich durch eine spezifische Sequenz, welche die zugehörige Promotorregion hemmt, unterbunden (Nachtigal MW et al. 1993). Es ist jedoch davon auszugehen, dass hGH-V zu einem sehr geringen Teil auch in der Adenohypophyse selbst exprimiert wird (Frankenne F et al. 1987).

hGH-V besteht aus 191 Aminosäuren und unterscheidet sich vom hypophysären Wachstumshormon hGH-N in nur 13 Aminosäurepositionen (Igout A et al. 1993, Seeburg PH 1982). In der Literatur werden die zwei untersuchten und bestätigten Isoformen des plazentaren Wachstumshormons beschrieben, eine 22 kDa- und eine 25 kDa-hGH-V-Form, wobei letztere der glykosylierten hGH-V-Variante (N-Glykosylierung an der Position Asn<sup>140</sup>) entspricht (Fuglsang J et al. 2006, Wu Z et al. 2003).

Es wird angenommen, dass hGH-V aus der Plazenta selektiv in das mütterliche Kompartiment sezerniert wird und seine Wirkung somit primär im maternalen Kreislauf erzielt (Alsat E et al. 1997, Frankenne F et al. 1988). In einer Studie aus dem Jahr 2006 gelang jedoch der Nachweis geringer hGH-V-Spiegel auch im Nabelschnurblut von im Mittel 1% der korrespondierenden maternalen Konzentration. Ob hGH-V in dieser geringen Konzentration eine Bedeutung im fetalen Kreislauf zukommt, ist noch nicht weiter erforscht (Friess SC 2006).

Das dem hypophysären Wachstumshormon hGH-N zu Grunde liegende pulsatile Sekretionsmuster wird im Laufe der Schwangerschaft durch eine kontinuierliche Bildung von hGH-V abgelöst (Igout A et al. 1993). Der Wechsel hin zu einer stabilen hGH-V-Sekretionsrate hat vermutlich einen wichtigen Einfluss auf die physiologischen Stoffwechselanpassungen während der Schwangerschaft (Alsat E et al. 1997).

### **1.1.2 hGH-V-Nachweis in der Schwangerschaft**

Bereits Untersuchungen durch Frankenne et al. aus dem Jahr 1988 zeigten die kontinuierliche Verminderung der Konzentration von hGH-N im graviden mütterlichen Blutkreislauf. Parallel dazu übernimmt der plazentare Vertreter hGH-V allmählich die führende Rolle im mütterlichen Stoffwechsel (Frankenne F et al. 1988).

In einer jüngeren Studie aus dem Jahr 2003 konnte mit der Anwendung eines neu entwickelten, hochsensitiven, spezifischen Sandwich-Immunoassays hGH-V bereits ab Beginn der 7. Schwangerschaftswoche (SSW) bestimmt werden. Spitzenkonzentrationen treten um die SSW 36 auf (Wu Z et al. 2003).

Forscher sind sich einig, dass hGH-V nach Lösung der Plazenta rasch aus dem maternalen Serum eliminiert wird (Frankenne F et al. 1988, Wu Z et al. 2003).

In der Literatur findet man Angaben zur mittleren Halbwertszeit von hGH-V zwischen 13,8 (Lönberg U et al. 2003) und 15,0 Minuten (Friess SC 2006).

### 1.1.3 Physiologie von hGH-V im graviden Stoffwechsel

Dem plazentaren Wachstumshormon kommt im Zusammenspiel mit dem humanen plazentaren Laktogen eine Schlüsselrolle bei der Versorgung des Fetus mit Nährstoffen zu. Die beiden Wachstumshormonvertreter führen über eine **Insulin-Like Growth Factor-I-Stimulation (IGF-I)** im mütterlichen Kreislauf die vermehrte Bereitstellung von Glukose und Aminosäuren im Fetus herbei (Handwerger S et al. 2000).

Der maternofetale Glukoseaustausch wird dabei vermutlich über die Dichte an Glukosetransportern der GLUT-Genfamilie in der Plazenta moduliert. Es besteht ein inverser Zusammenhang zwischen der GLUT-Dichte und der Glukosekonzentration. Eine up-Regulation der basalmembranständigen GLUT 1 erfolgt durch hGH-V via IGF-I-Stimulation (Baumann MU et al. 2002).

Im nicht-schwangeren Organismus ist das hypophysäre Wachstumshormon, neben verschiedenen weiteren Steuerungsfaktoren, ein bedeutender Regulator des IGF-I-Spiegels (Furlanetto RW 1990).

Während der Schwangerschaft übernimmt also hGH-V überwiegend die Stimulation der IGF-I-Sekretion, während hGH-N eine Suppression erfährt. Dabei steigt der IGF-I-Serumspiegel im Laufe der Schwangerschaft an (Caufriez A et al. 1993). Ab SSW 18 wird eine Korrelation der mütterlichen IGF-I-Konzentration mit der korrespondierenden hGH-V-Konzentration beschrieben (Wu Z et al. 2003).

In Schwangerschaften mit einer Störung der feto-plazentaren Funktionseinheit zeigten sich niedrige hGH-V-Konzentrationen, welche in verhältnismäßig niedrigen mütterlichen IGF-I-Konzentrationen resultierten (Caufriez A et al. 1994).

IGF-I ist ein Peptidhormon, welches hauptsächlich in der Leber nach Wachstumshormonstimulation synthetisiert wird. Systemisches IGF-I reguliert vor allem den Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel und zeichnet sich dabei durch seine dem Insulin ähnliche, anabole Wirkung aus. IGF-I bewirkt die Aufnahme von Glukose in die Zellen, hemmt die Lipolyse und induziert die Aminosäurenaufnahme (Puche JE et al. 2012).

Die physiologische Bedeutung von hGH-V beruht auf seinen ausgeprägten somatogenen, d.h. wachstumsfördernden Eigenschaften (Alsat E et al. 1997). In seiner Funktion als Agonist des hypophysären Wachstumshormons hGH-N und als Regulator der mütterlichen IGF-I-Konzentration wird hGH-V eine wesentliche Rolle in der Steuerung der anabolen Prozesse in der Schwangerschaft zugesprochen (Friess SC 2006, Hennen G et al. 1988).

hGH-V hat darüber hinaus eine geringe laktogene (Alsat E et al. 1997) und vermutlich auch lipolytische Wirkung (Goodman HM et al. 1991).

Dass hGH-V auch eine Bedeutung bei der Veränderung der Insulinsensitivität in der Schwangerschaft zukommen könnte, zeigten Barbour et al. im Jahr 2002 in einem Tierexperiment: Hohe hGH-V-Konzentrationen in Mäusen führten zu einer schweren Insulinresistenz (Barbour LA et al. 2002).

Durch das Vorhandensein eines spezifischen Wachstumshormonrezeptors in der Plazenta und einer nachgewiesenen Bindungsaffinität von hGH-V zu diesem Protein ist anzunehmen, dass hGH-V durch einen autokrinen bzw. parakrinen Mechanismus auch eine Rolle bei der Plazentaentwicklung spielen könnte (Alsat E et al. 1997, Frankenne F et al. 1992).

Es gibt Hinweise, dass sich die parakrinen bzw. autokrinen Einflüsse von hGH-V auch auf die frühe und kritische Phase der Implantation des extravillösen Zytotrophoblasten in den Uterus erstrecken könnte, im Sinne einer Regulation bzw. Stimulation des Prozesses (Lacroix MC et al. 2005).

#### **1.1.4 Rezeptorbindung und Regulation von hGH-V**

Patel et al. konnten 1995 durch in-vitro-Experimente die Suppression von hGH-V durch Glukose nachweisen (Patel N et al. 1995). Alsat et al. zeigten dann die Inhibition der hGH-V-Sekretion sowohl in vitro als auch in vivo durch Glukose (Alsat E et al. 1997).

Auch in der Dissertationsarbeit von Friess aus dem Jahr 2006 wurde eine signifikante Suppression der maternalen hGH-V-Konzentration in vivo, 30 Minuten nach Glukosegabe im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) beschrieben (Friess SC 2006).

Eine Stimulation der hGH-V-Sekretion wiederum konnte in einer schwedischen Untersuchung durch Björklund et al. aus dem Jahr 1998 nachgewiesen werden: Nach induzierter Hypoglykämie in Schwangeren mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ I stieg die hGH-V-Konzentration signifikant an (Björklund AO et al. 1998).

Das Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GH-RH) des Hypothalamus scheint hingegen keinen Einfluss auf die Sekretionsrate von hGH-V, im Gegensatz zu der von hGH-N, zu nehmen (Evain-Brion D et al. 1990, Zegher de F 1990).

hGH-V wird eine dem hGH-N mindestens vergleichbare Affinität zu Wachstumshormon-Rezeptoren verschiedener Gewebelokalisationen und zum zirkulierenden Wachstumshormon-Bindungsprotein attestiert (Baumann G et al. 1991, Ray J et al. 1990). hGH-V hat darüber hinaus im Vergleich zu hGH-N eine sehr hohe Affinität zum hepatischen Wachstumshormon-Rezeptor (Frankenne F et al. 1988). 1993 wurde eine Isoform des Wachstumshormon-Rezeptors (hGHRd3) identifiziert, welche in den plazentaren Villi exprimiert wird. Dieser funktionale Rezeptor kann sowohl die plazentaren Vertreter der Wachstumshormone, als auch die beiden Isoformen des hypophysären hGH-N binden (Urbanek M et al. 1993).

### 1.1.5 hGH-V bei fetaler Wachstumsretardierung

Die Plazenta als hochspezialisiertes Organ in der Schwangerschaft ist an der Regulation der fetalen somatischen Entwicklung beteiligt. Über endokrine Mechanismen im maternalen und fetalen Kreislauf werden Stoffwechselprozesse im Sinne des kindlichen Wachstums gesteuert (Gude NM et al. 2004). Dabei wird eine Beziehung zwischen der mütterlichen hGH-V-Konzentration und der Entwicklung der feto-plazentaren Einheit aus verschiedenen Studien deutlich.

Der indirekte Einfluss von hGH-V auf die kindliche Größe wurde in Untersuchungen vermutet, die eine signifikante Verminderung der hGH-V-Sekretion in Fällen einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) beschrieben (Alsat E et al. 1997, Mirlesse V et al. 1993). Auch die Konzentration von IGF-I ist in Fällen mit IUGR reduziert (Mirlesse V et al. 1993).

Die durchschnittliche Zahl der hGH-V-mRNA exprimierenden Zellen pro untersuchtem Plazentagebiet ist in Plazenten von Schwangeren mit IUGR signifikant geringer (Chowen JA et al. 1996).

In einem Fallbericht aus 1998 beschrieben Rygaard et al. eine Schwangerschaft mit einem kompletten Verlust von hGH-V und hPL aufgrund einer Deletion der zugehörigen Gene. Die Schwangerschaft endete mit der Geburt eines schwer wachstumsretardierten, jedoch anderweitig gesunden Neugeborenen (Rygaard K et al. 1998).

Auch neuere Studien mit nicht-wachstumsretardierten Feten kamen zu dem Schluss, dass die hGH-V-Konzentration in der Spätschwangerschaft mit der Größe des Neugeborenen korreliert (Wu Z et al. 2003).

Caufriez et al. stellten 1994 die Vermutung an, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem kindlichen Geburtsgewicht und der hGH-V-Konzentration besteht: Das kindliche Gewicht korreliert positiv mit mütterlichen IGF-I-Werten, welche während der Schwangerschaft einer Steuerung durch hGH-V unterliegen (Caufriez A et al. 1994).

Dieses Wissen ergänzen neuere Untersuchungen über hGH-V und seine Bedeutung bei der Anpassung des arteriellen Widerstands in der Schwangerschaft. In Schwangerschaften mit Präeklampsie und IUGR ging ein signifikant verminderter uteriner Blutfluss mit reduzierten hGH-V- und IGF-I-Konzentrationen einher. Die Autoren trafen die Annahme, dass verminderte hGH-V-Konzentrationen zu einer Beeinträchtigung der uteroplazentaren Zirkulation beitragen könnten (Schiessl B et al. 2007).

### 1.1.6 Bestimmungsmethoden für hGH-V

Voraussetzung für die exakte Verlaufsbeschreibung der hGH-V-Konzentration im Serum Schwangerer und für weitergehende Analysen ist die Anwendung einer sensitiven und spezifischen Bestimmungsmethode für hGH-V.

Noch bevor spezifische hGH-V-Assays zur Verfügung standen, erfolgten Berechnungen maternaler hGH-V-Konzentrationen mittels Subtraktionsverfahren, also durch indirekte Methoden. Durch Anwendung zweier verschiedener Assays wurde hGH-V durch Bildung der Differenz aus der Gesamtmenge an Wachstumhormonen und der hGH-N-Konzentration ermittelt (Frankenne F et al. 1988, Strasburger CJ et al. 1996). Die Subtraktionsmethode wurde jedoch als zu ungenaues Verfahren kritisiert (Fuglsang J et al. 2006).

Im Jahr 1994 wurde ein spezifischer, kommerziell erhältlicher immunoradiometrischer hGH-V-Assay (IRMA) entwickelt (Evain-Brion D et al. 1994). Als nachteilig wurden Radioaktivität, erforderliche Über-Nacht-Inkubation, ein notwendiges großes Probenvolumen von 100 µL sowie die hohe untere Nachweisgrenze von 0,2 ng/mL angesehen (Friess SC 2006).

Durch die Neuentwicklung eines nichtisotopen Sandwich-Immunoassays (IFMA) durch Wu et al. im Jahr 2003 steht heute eine Bestimmungsmethode zur Verfügung, welche hochsensitiv und hochspezifisch hGH-V misst. Durch die Immunisierung von Mäusen mit hGH-V gelang den Wissenschaftlern um Wu die Identifikation zweier hochaffiner hGH-V-spezifischer monoklonaler Antikörper (3F12, 8A9), die keine bzw. klinisch unbedeutende Kreuzreaktionen mit dem hypophysären hGH-N und hPL zeigen (< 0,001%).

Der immunofluorometrische Assay IFMA ist nicht radioaktiv, erfordert eine Inkubationszeit von nur zwei Stunden und das notwendige Probenvolumen beträgt lediglich 25 µL. Die untere Nachweisgrenze des IFMA liegt bei 0,02 ng/mL und liegt damit im Vergleich mit dem kommerziellen IRMA um den Faktor 10 niedriger.

Durch diese niedrige untere Nachweisgrenze erlaubt der IFMA die Untersuchung von hGH-V auch in der Frühschwangerschaft (Friess SC 2006).

## 1.2 hGH-V-Situationsanalyse in Mehrlingsschwangeren

Die Physiologie und Bedeutung von hGH-V in Einlingsschwangerschaften ist breit erforscht und weiterhin Gegenstand aktueller Studien. Die Datenlage zu hGH-V in Mehrlingsgraviditäten ist jedoch gering. Daher ist es wichtig, den Blickwinkel auf das wachsende Kollektiv der Mehrlingsschwangeren zu erweitern, welche Pränatal- und Geburtsmediziner aufgrund ihrer speziellen Risikokonstellation individuell und intensiv betreuen müssen.

Hellin stellte bereits 1895 eine Regel über die biologische Bildung von spontanen Mehrlingsschwangerschaften auf, nach der die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Zwillingsschwangerschaft 1:85 (1,20%) und für eine Drillingsschwangerschaft 1:7225 (0,01%) beträgt. Aufgrund der unbekannten Rate an Mehrlingsfrühaborten ist die tatsächliche Inzidenz auftretender Mehrlingsgraviditäten höher (Schröder W 2001).

Das Statistische Bundesamt veröffentlichte 2013 eine Hochrechnung aus der hervorgeht, dass im Jahr 2011 jedes 29. Kind aus einer Mehrlingsschwangerschaft hervorging (insgesamt 11500 Mehrlingsgeburten in 2011) und demnach in den erfassten letzten zwanzig Jahren in Deutschland ein deutlicher Anstieg an Mehrlingsgeburten zu verzeichnen ist: 1991 war nur jedes 42. Neugeborene ein Mehrlingskind (Statistisches Bundesamt, Pressestelle 2013).

Die Gründe für diesen Trend sind multifaktoriell. Die zunehmende assistierte Fertilisation (z.B. medikamentöse Ovulationsinduktion oder In-vitro-Fertilisation), vermutlich auch das heute durchschnittlich höhere Lebensalter der Schwangeren, genetische Faktoren als auch familiäre Dispositionen spielen hierfür eine Rolle (Krüssel JS et al. 2008).

Mehrlingsschwangerschaften bergen erhöhte fetale und maternale Risiken. Frühgeburtlichkeit und fetale Wachstumsrestriktionen, die die Problematik eines niedrigen Geburtsgewichts verstärken, und deren Komplikationen sind die Hauptprobleme, welche die neonatale Mortalitäts- und Morbiditätsrate von Mehrlingskindern beeinflussen. Weiterhin ist die Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen bei Mehrlingen, insbesondere bei monochorialen Mehrlingen, erhöht (Ayres A et al. 2005, Garite TJ et al. 2004).

Auf maternaler Seite bestehen insbesondere höhere Risiken für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Glukosestoffwechselstörungen und geburtshilfliche Komplikationen wie vorzeitige Plazentalösung oder atone postpartale Blutungen (Sohn C et al. 2013). Vor diesen Hintergründen erscheint eine Analyse der hGH-V-Situation in Mehrlingsschwangerschaften sinnvoll, da beispielsweise zwischen hGH-V und fetalen Wachstumsproblemen bereits Zusammenhänge in Einlingsschwangerschaften nachgewiesen wurden.

Untersuchungen mit der Zielsetzung, das Potenzial von hGH-V als diagnostischen Parameter der plazentaren Funktion oder des fetalen Wachstums zu analysieren, sind in Mehrlingsschwangeren von besonders großem Interesse.

### 1.3 Fragestellung und Aufbau der Arbeit

Mit dieser Studie soll ein weiterer Schritt in der Erforschung der Bedeutung des plazentaren Wachstumshormons in der Schwangerschaft erfolgen.

Hauptziel und erster Teil dieser Arbeit ist die erstmalige Beschreibung des Verlaufs der hGH-V-Konzentration in Zwillings- und Drillingschwangeren. In einem Vergleich der hGH-V-Situation zwischen den beiden Mehrlingskollektiven sollen Parallelen und Unterschiede herausgearbeitet und in den Kontext vorliegender Erkenntnisse bei Einlingsschwangeren gestellt werden.

Der zweite Teil dieser Dissertation hat zum Ziel, Zusammenhänge zwischen hGH-V und mütterlichen sowie kindlichen Größen zu untersuchen. Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

Besteht ein Zusammenhang zwischen der maternalen hGH-V-Konzentration und

- dem mütterlichen Body-Mass-Index (BMI) zu Beginn der Schwangerschaft?
- mütterlichen Vorerkrankungen?
- Medikamenten, welche während der Schwangerschaft verabreicht bzw. eingenommen wurden?
- einer Glukosestoffwechselstörung während der Schwangerschaft im Sinne eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM)?
- erhöhtem Blutdruck in der Schwangerschaft?
- akute-Phase-Reaktionen, die mit erhöhten mütterlichen Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) einhergehen?
- der absoluten mütterlichen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft?
- der Chorionizität der Mehrlingsplazenten?
- einer fetalen Wachstumsdiskrepanz bzw. einem pathologischen Dopplerbefund bei Feten?
- der plazentaren Masse?
- den kindlichen Größen Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge bei Geburt?

Diese Analysen sollen ein weiterer Schritt in Richtung des langfristigen Ziels sein, hGH-V als Marker der plazentaren Funktion zu erforschen und sinnvolle Möglichkeiten des Einsatzes als klinischen Parameter des Schwangerschaftsverlaufs zu erarbeiten. So wäre es wünschenswert, dass man künftig durch die Ermittlung der mütterlichen hGH-V-Konzentration einen Hinweis auf eine potenzielle nutritive Minderversorgung oder drohende Wachstumsretardierung des Fetus bzw. der Feten erhält und man somit frühzeitig die Indikation für weitere diagnostische Schritte und gegebenenfalls in der Zukunft therapeutische Verfahren stellen kann.

## **2 PATIENTENGUT und METHODE**

### **2.1 hGH-V-Studie der Frauenklinik Großhadern**

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende hGH-V-Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp, aktuell: Prof. Dr. med. K. Friese), nachfolgend Frauenklinik Großhadern genannt, durchgeführt und über das dort ansässige Perinatologische Labor betreut. Die Ermittlung der hGH-V-Konzentrationen erfolgte mittels oben beschriebenem IFMA. Dies erfolgte im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München unter Leitung von Dr. med. M. Bidlingmaier (Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke). Neben hGH-V wurden aus den Schwangerenblutproben die Parameter hGH-N und IGF-I für andere Studienzwecke bestimmt.

Das Kollektiv dieser Arbeit bilden Zwillings- und Drillingsschwangere, welche innerhalb des abgegrenzten Untersuchungsabschnitts vom 01.01.2002 bis 28.02.2007 an der Frauenklinik Großhadern betreut und entbunden wurden und für die Studie rekrutiert werden konnten. Es wurden alle Schwangeren aufgenommen, die sich bei Befragung im Rahmen der Schwangerenbetreuung zur Teilnahme bereit erklärt haben. Im Vorfeld definierte Ausschlusskriterien lagen nicht vor.

Die Schwangeren wurden in einem ausführlichen Arztgespräch über die klinische Bedeutung der Studie, den Studienablauf und die Risiken bei der Teilnahme informiert. Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmerinnen auf die im Umgang mit den erhobenen Daten geltende ärztliche Schweigepflicht und Datenschutzgrundsätze hingewiesen. Es liegt ein mündliches oder schriftliches Einverständnis jeder Schwangeren zur Studienteilnahme vor. Muster des hGH-V-Aktenbogens pro Studienteilnehmerin, das Informationsblatt zur Studie, sowie der Einverständniserklärungsbogen befinden sich im Anhang.

## 2.2 Geburtenstatistik der Frauenklinik Großhadern und Studienkollektiv

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2002 bis 28.02.2007 wurden an der Frauenklinik Großhadern insgesamt 6706 Schwangere entbunden. Darunter befanden sich 361 Zwillings- und 26 Drillingsschwangere. Tabelle 1 gibt einen Überblick der Geburtenstatistik der Frauenklinik Großhadern im relevanten Zeitraum.

**Tabelle 1:** Geburtenstatistik der Frauenklinik Großhadern vom 01.01.2002 - 28.02.2007

Zeitraum 01.01.2002 – 28.02.2007	Anzahl (n)	% von Geburten gesamt	% von Mehrlingen
Geburten gesamt, davon	6706	100,0%	
Einlinge	6319	94,2%	
Mehrlinge, davon	387	5,8%	100,0%
Zwillinge	362	5,4%	93,5%
Drillinge	25	0,4%	6,5%

Für die hGH-V-Studie konnten 77 Zwillings- und die Gesamtheit der 25 Drillingsschwangeren rekrutiert werden. Acht der in die hGH-V-Studie aufgenommenen Zwillingsschwangeren wurden an der Frauenklinik Großhadern nicht durchgehend betreut und schließlich an anderen Kliniken entbunden. In diesen Fällen liegen aufgrund der Unregelmäßigkeit der Schwangerenvorstellungen nur einzelne hGH-V-Werte und keine Geburtsdaten vor. Diese Zwillingsschwangeren konnten nicht in die Auswertungen einbezogen werden. Weiterhin wurden zwei Zwillings- und drei Drillingsschwangere von den Betrachtungen ausgenommen, bei denen ein Vanishing-Twin-Syndrom, ein Spätabort bzw. eine zweizeitige Geburt vorlagen.

Insgesamt bilden 67 Zwillings- und 22 Drillingsschwangerschaften das Auswertungskollektiv der Analysen des Ergebnisteils. Dies entsprichen 87,0% der anfangs rekrutierten Zwillings- und 88,0% der Drillingsteilnehmerinnen.

## 2.3 Ethikantrag

Die hGH-V-Studie der Frauenklinik Großhadern wird in Kooperation mit dem Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München durchgeführt.

Für eine aus dem Endokrinologischen Labor hervorgegangene Studie über das plazentare Wachstumshormon hGH-V im Zusammenhang mit Glukosestoffwechselstörungen (Friess SC 2006, Wu Z et al. 2003) wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München gestellt. Die Studie wurde damals für ethisch-rechtlich unbedenklich erklärt.

Die hGH-V-Studie der Frauenklinik Großhadern lehnt sich in Design, Methode und Vorgehensweise an den klinischen Teil obiger hGH-V-Studie an und verweist auf das positive Votum aus dem Jahr 2003.

## 2.4 Probengewinnung und Archivierung der Daten

Die Studienteilnehmerinnen wurden in der Schwangerenambulanz der Frauenklinik Großhadern, teils auch in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Gynäkologen betreut. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Ermittlung der hGH-V-Konzentrationen an Terminen der Schwangerenvorsorge im Rahmen einer regulären Blutentnahme. Bei Studienteilnehmerinnen, die sich während der hGH-V-Verlaufsbestimmung in stationärer Behandlung befanden, wurden die Proben bei stationären Blutuntersuchungen gewonnen. Sofern dies möglich war, wurde eine hGH-V-Probe bei der Aufnahme in den Kreißsaal zur Geburt entnommen, um die peripartale hGH-V-Situation zu analysieren.

Teilweise konnten rückgestellte Blutproben des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. D. Seidel, aktuell: Prof. Dr. med. D. Teupser) verwendet werden.

Für die hGH-V-Konzentrationsbestimmung wurde aus den entnommenen 5 mL-Blutproben Serum gewonnen: Am Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München wurden die gewonnenen Proben 30 Minuten nach Entnahme zentrifugiert und abgesert. Die Seren wurden an das Perinatologische Labor der Frauenklinik Großhadern gesandt und bis zum weiteren Transport kühl gelagert. Schließlich wurden diese durch den Kliniktransportdienst an das Endokrinologische Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München übersandt, wo die Bestimmung der hGH-V-Konzentrationen mittels IFMA erfolgte. War eine unmittelbare Zustellung der Proben an das Endokrinologische Labor nicht möglich, z.B. vor bzw. an Feiertagen oder Wochenenden, wurden die Proben im Perinatologischen Labor tiefgefroren und später, in tiefgefrorenem Zustand, an das Endokrinologische Labor versandt.

Die hGH-V-Konzentrationen wurden in der Einheit ng/mL ermittelt, an das Perinatologische Labor via Microsoft®-Excel-Tabelle rückgemeldet und dort in einer Microsoft®-Access-Datenbank durch eine Labormitarbeiterin archiviert. Jeder Schwangeren wurde in der Access-Datenbank eine hGH-V-Nummer zugewiesen.

## 2.5 Erhebung der mütterlichen und kindlichen Parameter

Die zur Kollektivbeschreibung und für die Analysen des Ergebnisteils erforderlichen mütterlichen und kindlichen Daten wurden aus den ambulanten und stationären Schwangerenakten, welche im Archiv des Klinikums der Universität München - Campus Großhadern - angefordert wurden, und ergänzend aus der geburtshilflichen Datenbank ViewPoint Fetal Database® der Firma GE Healthcare GmbH entnommen. Zur Datengewinnung wurden folgende Befund- und Dokumentationsblätter der Schwangerenakten herangezogen:

- Patientenübersicht
- Allgemeine und geburtshilfliche Anamnese
- Schwangerenberatung
- Ultraschallbefunde
- Kreißsaal-Aufnahme
- Geburtsverlauf
- Geburtenprotokoll
- Baby-Journal
- „Kurvenblätter“ bei stationärem Aufenthalt
- Arztbrief an den niedergelassenen Gynäkologen bei Entlassung
- Bericht des Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München

Die relevanten Parameter wurden für die jeweilige Schwangere auf einem Datenerhebungsbogen handschriftlich erfasst und - zum Teil codiert - über ein Eingabeformular in die Microsoft®-Access-Datenbank eingepflegt. Der Datenerhebungsbogen und eine Liste der bei der Codierung verwendeten Schlüssel sind im Anhang einzusehen.

## 2.5.1 Mütterliche Daten

Von den teilnehmenden Schwangeren wurden folgende Daten erfasst:

➤ **Geburtsdatum**

➤ **Körpergröße und Gewicht am Beginn der Schwangerschaft und vor der Geburt**

Das mütterliche Gewicht am Beginn der Schwangerschaft wurde in der Regel (i.d.R.) durch Hebammen aus dem Mutterpass in die geburtshilfliche Datenbank ViewPoint Fetal Database® des Kreißsaals eingetragen. Für die Analysen des Ergebnisteils wurde dieses Gewicht auch dann herangezogen, wenn in der Schwangerenakte ein anderes Startgewicht vermerkt wurde. Ebenso wurde das letzte dokumentierte Gewicht nahe am Entbindungstermin festgehalten.

➤ **Gravidität und Parität**

➤ **Konzeptionsmodus**

Die Konzeptionsmodi der Mehrlingsschwangerschaften wurden in die Gruppen spontane Konzeption und reproduktionsmedizinische Methoden (ART=Artificial Reproductive Technologies) eingeteilt. Bei den durch ART entstandenen Schwangerschaften kamen folgende Methoden zum Einsatz:

- Hormonelle Stimulation mittels selektivem Östrogenrezeptormodulator (SERM)
- Intrauterine Insemination (IUI)
- In-vitro-Fertilisation (IVF)
- Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
- Eizellspende (außerhalb Deutschlands)

➤ **Vorerkrankungen**

Grunderkrankungen wurden bei der Erstvorstellung der Schwangeren in der Frauenklinik Großhadern im Rahmen der allgemeinen und gynäkologischen Anamnese dokumentiert. Die Einteilung der Vorerkrankungen erfolgte, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen, nach der ICD-10-GM, der International Classification of Diseases, German Modification, 10. Revision, Version 2013 (DIMDI 2013). Von der Gruppierung ausgenommen wurden die Ziffern O00-O99, welche Erkrankungen während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett beinhalten.

**Tabelle 2:** Einordnung der Diagnosen mütterlicher Vorerkrankungen nach ICD-10-GM

<b>Einordnung der Diagnosen nach ICD-10-GM (DIMDI 2013):</b>	
A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
C00-D48	Neubildungen
D50-D90	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
E00-E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen
G00-G99	Krankheiten des Nervensystems
H00-H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
H60-H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes
I00-I99	Krankheiten des Kreislaufsystems
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems
L00-L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut
M00-M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes
N00-N99	Krankheiten des Urogenitalsystems
P00-P96	Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben
Q00-Q99	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien
R00-R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, anderenorts nicht klassifiziert
S00-T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen
V01-Y84	Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität
Z00-Z99	Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen
U00-U99	Schlüsselnummern für besondere Zwecke

#### ➤ **Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft**

Die Einnahme folgender Medikamentengruppen während der Schwangerschaft wurden dokumentiert:

- Antibiotika
- Antihypertensiva
- Schilddrüsenhormone
- Thyreostatika
- Antikoagulantien: zur primären Thromboseprophylaxe oder als Dauermedikation aufgrund eines Gerinnungsleidens

➤ **Glukose-Screening und oGTT**

Bei jeder Schwangeren sollte gemäß der zum Studienzeitpunkt geltenden Leitlinie „Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM)“ (DDG, AGMFM und DGGG 2001) eine Untersuchung auf GDM zwischen der 24. und 28. SSW erfolgen.

Bei der Mehrzahl der Mehrlingsschwangeren wurde hierfür ein Screening-Test mit 50 g Glukose durchgeführt. Auf diesen folgte bei pathologischem Ergebnis ein 75-g-oGTT (zweizeitige Untersuchung). Ebenso erfolgten einzeitige oGTTs ohne vorheriges Screening.

Die im Rahmen des oralen 50-g-Glukose-Screenings und des oralen 75-g-oGTTs erhobenen Blutglukosespiegel wurden i.d.R. aus kapillärem Vollblut (Hämolsat) am Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern, ermittelt.

Die Vorgehensweise bei den Testdurchführungen und die Interpretation der Laborergebnisse entsprach den Empfehlungen der damals gültigen, oben erwähnten Leitlinie aus 2001:

Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration während des Glukose-Screenings erfolgte 60 Minuten nach Gabe der Testlösung (50 g Glukose aufgelöst in 200 mL Wasser). Bei einer Glukosekonzentration  $\geq 140$  mg/dL ( $\geq 7,8$  mmol/L) bestand der Verdacht auf eine Glukosestoffwechselstörung.

Zur Verifizierung schloss sich die Durchführung eines diagnostischen oralen 75-g-oGTTs an. Die Blutglukosespiegel wurden nüchtern sowie 1 und 2 Stunden nach dem Trinken der Testlösung (75 g Glukose aufgelöst in 300 mL Wasser) ermittelt.

Ein Nüchtern-Glukose-Wert von weniger als 90 mg/dL (5,0 mmol/L), ein Glukosespiegel von weniger als 180 mg/dL (10,0 mmol/L) nach 60 Minuten und von weniger als 155 mg/dL (8,6 mmol/L) nach 120 Minuten schlossen einen gestörten Glukosestoffwechsel praktisch aus.

Ein GDM lag vor, wenn mindestens zwei der drei Messwerte jenseits der Obergrenze lagen. Eine eingeschränkte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT) war zu diagnostizieren, wenn ein einzelner Messwert die obere Grenze überschritt (DDG, AGMFM und DGGG 2001).

➤ **Klinikaufenthalt während der Schwangerschaft, Dauer und Diagnosen bei Aufnahme**

➤ **C-reaktives Protein**

Der Laborparameter C-reaktives Protein (CRP) wurde am Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern, ermittelt. Es wurde erfasst, ob am Tag einer hGH-V-Messung ein erhöhtes oder ein unauffälliges CRP vorlag. Am hiesigen Institut liegt ein erhöhtes CRP ab einer Konzentration von 0,5 mg/dL vor. Fanden mehrmalige CRP-Bestimmungen an einem Tag statt, so wurde der jeweils höchste Tageswert in die Berechnung einbezogen. Darauffolgend ermittelte CRP-Werte wurden notiert, bis der Normalwert wieder erreicht wurde.

➤ **Tokolyse**

Bei erforderlicher medikamentöser Wehenhemmung (Tokolyse) wurde in der Frauenklinik Großhadern im Untersuchungszeitraum der hGH-V-Studie i.d.R. der Wirkstoff Fenoterol verabreicht.

Die betroffenen Schwangeren erhielten eine intravenöse, kontinuierliche und bzw. oder Bolus-Tokolyse während stationärer Observanz.

Die Tagesdosis des Tokolytikums wurde berechnet in ( $\mu\text{g}$ ) und in die gängigen Dosierungen  $\mu\text{g}/\text{min}$  (kontinuierliche Tokolyse) bzw.  $\mu\text{g}$  alle drei Minuten (Bolus-Tokolyse) umgerechnet. In einigen Fällen wurde die Dosis im Laufe eines Tages angepasst. Bei der Berechnung der gesamten Tagesdosis des Tokolytikums wurde die Dosierung zu Grunde gelegt, welche an diesem Tag für den längeren Zeitraum verabreicht wurde.

Die Tage, an welchen mit der Tokolyse gestartet bzw. diese abgesetzt wurde, sind jeweils als ganze Tage enthalten.

Eine häufige Nebenwirkung der Tokolyse ist die maternale Tachykardie, welche gegebenenfalls symptomatisch mittels Betablocker (Wirkstoff i.d.R. Metoprolol) therapiert wurde. Sofern erforderlich wurde dies ebenfalls auf den Dokumentationsbögen erfasst.

➤ **RDS-Prophylaxe**

Eine **RDS-Prophylaxe** (**R**espiratory-**D**istress-**S**yndrom-**P**rophylaxe) erfolgte bei entsprechender Indikation einer drohenden Frühgeburt zur Akzeleration des Reifungsprozesses der fetalen Lunge durch die fraktionierte, intramuskuläre Applikation eines Kortikosteroids (i.d.R. Wirkstoff Betamethason).

Dabei umfasst ein RDS-Prophylaxe-Zyklus bei Mehrlingsschwangeren i.d.R. vier Einzeldosen à 6 mg, die im Abstand von jeweils zwölf Stunden verabreicht werden.

➤ ***Erhöhter Blutdruck***

Der Blutdruck der Schwangeren wurde an den Vorsorgerterminen in der Schwangerenambulanz bzw. bei Klinikaufenthalten auf den Stationen durch indirekte Blutdruckmessung (nach Riva-Rocci-Methode, gemessen in Millimeter Quecksilber, mmHg) ermittelt. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der hGH-V-Konzentration und erhöhtem Blutdruck in der Schwangerschaft zu untersuchen, wurden die hGH-V-Messtage ermittelt, an welchen bei den Studienteilnehmerinnen erhöhter Blutdruck vorlag.

Erhöhter Blutdruck besteht bei Erwachsenen ab 18 Jahren ab systolischen Werten von 140 mmHg bzw. ab diastolischen Werten von 90 mmHg (NHLBI 2012, zuletzt keine Änderungen der Grenzwerte).

➤ ***Kalkulierter Entbindungstermin und Entbindungsdatum***

➤ ***Entbindungsmodus***

Die einzelnen Entbindungsmodi wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- vaginalen Entbindungen:
  - spontan
  - assistiert aus Beckenendlage (Manualhilfe)
  - vaginal-operativ: Vakuumextraktion, Forceps
- Entbindungen per sectionem:
  - primäre Sectio caesarea
  - sekundäre Sectio caesarea
  - Notsectio

Bei der Einteilung in die einzelnen Sectio-Kategorien wurde nicht die Definition nach den Kodierrichtlinien, sondern die klassische geburtshilfliche bzw. medizinische Definition zu Grunde gelegt.

## 2.5.2 Kindliche Daten

Folgende kindliche Daten wurden erhoben:

### ➤ **Chorionizität, Amnionizität der Mehrlingsplazenten**

Folgende Chorio- und Amnionizitäten der Mehrlingsplazenten wurden unterschieden:

- dichorial-diamnial
- monochorial-diamnial
- monochorial-monoamnial
- trichorial-triamnial
- dichorial-triamnial
- monochorial-triamnial

### ➤ **Plazentagewicht**

Die Plazenten wurden nach der Entbindung im Kreißsaal der Frauenklinik Großhadern durch Hebammen gewogen. Im Rahmen der sich regelmäßig anschließenden makro- und mikroskopischen Untersuchung der Mehrlingsplazenten am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. U. Löhrs, aktuell: Prof. Dr. med. T. Kirchner) erfolgte ebenfalls eine Gewichtsbestimmung.

Für die Berechnungen im Ergebnisteil wurden die im Kreißsaal ermittelten Plazentagewichte herangezogen. Lediglich bei einer Diskrepanz von mehr als 100 g zwischen dem Kreißsaal-Plazentagewicht und dem des Pathologischen Instituts oder auch bei fehlender Messung bzw. Gewichtsdokumentation im Kreißsaal wurde das durch das Pathologische Institut ermittelte Plazentagewicht verwendet.

### ➤ **Fetale Lage und Poleinstellung bei Geburt**

Die kindlichen Lagevarianten und Poleinstellungen im mütterlichen Becken bei Geburt wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Schädellage
- Beckenendlage
- Quer- bzw. Schräglage

### ➤ **Geschlecht**

### ➤ **Gewicht (g), Körperlänge (cm) und Kopfumfang (cm) bei Geburt**

➤ **Azidität und Base Excess des Nabelschnurarterienbluts**

Die Bestimmung von Azidität (pH) und Base Excess (BE) des Nabelschnurarterienbluts erfolgte direkt nach der Geburt am Blutgasanalysator im Kreißsaal. Folgende Wertebereiche wurden intern definiert und festgehalten:

- pH ≥ 7,20
- pH 7,19 - 7,10
- pH 7,09 - 7,00
- pH < 7,00
- BE < -12

➤ **APGAR-Score**

Der kindliche APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten wurde jeweils durch einen Pädiater bzw. Neonatologen ermittelt, welche nach Standard der Frauenklinik Großhadern bei der Geburt von Mehrlingen anwesend sind.

Die Einteilung des APGAR-Scores in die Wertebereiche 10, 9-7, 6-4, 3-1 und 0 Punkte, erfolgte in Anlehnung an die Kategorien der Jahressauswertung Geburtshilfe 2007 der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung, München (BAQ 2007).

### 2.5.3 Parameterübersicht

Tabelle 3 gibt einen Gesamtüberblick der erhobenen mütterlichen und kindlichen Daten:

**Tabelle 3:** Übersicht der erhobenen mütterlichen und kindlichen Daten

<u>Mütterliche Daten:</u>	<u>Kindliche Daten:</u>
Geburtsdatum	Chorionizität und Amnionizität
Körpergröße, Startgewicht, Gewicht vor der Geburt	Plazentagewicht
Gravidität und Parität	Fetale Lage und Poleinstellung
Konzeptionsmodus	Geschlecht
Vorerkrankungen	Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang
Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft	Nabelschnurarterienblut: pH und BE
Glukose-Screening, oGTT	APGAR-Score
Klinikaufenthalt, Dauer, Diagnosen bei Aufnahme	
C-reaktives Protein	
Tokolyse	
RDS-Prophylaxe	
Erhöhter Blutdruck	
Kalkulierter Entbindungstermin, Entbindungsdatum	
Entbindungsmodus	

## 2.6 Plausibilitätskontrollen

Nach Fertigstellung der Datenbankeinträge erfolgten Plausibilitätskontrollen über die eingetragenen mütterlichen und kindlichen Daten mittels Access-Abfragen sowie die Recherche nach im Verlauf auffällig hohen bzw. niedrigen hGH-V-Werten. Im Verlauf nicht plausibel erscheinende hGH-V-Werte wurden dem Endokrinologischen Labor zur Ermittlung möglicher Korrekturwerte übermittelt. Auffälligkeiten ergaben sich bei 4 Zwilling- und 7 Drillingsschwangeren. Von den insgesamt 426 hGH-V-Werten wurden 47 an das Endokrinologische Labor rückgemeldet. Nach erneuter Bestimmung wurden 29 Werte bestätigt, 17 wurden korrigiert. Bei einem hGH-V-Wert konnte keine Nachmessung erfolgen, da die rückgestellte Probe zu wenig Serum enthielt.

## 2.7 Formeln

### 2.7.1 Kalkulierter Entbindungstermin

Die Kalkulation des Entbindungstermins erfolgte nach Zyklusanamnese und basiert bei der spontanen Konzeption auf der Regel nach Franz Karl Naegele (Haag P et al. 2012):

**Voraussichtlicher Geburtstermin\* =**

**1. Tag der letzten Menstruation - 3 Monate + 7 Tage + 1 Jahr**

**\*bei einem Zyklus von 28 Tagen,**

**sonst: Ergebnis +/- Abweichung vom 28-Tage-Zyklus in Tagen**

Bei frühsonographischen Untersuchungen wird der anamnestisch errechnete Geburtstermin mittels Ultraschallbiometrie überprüft. Dabei wird die embryonale Scheitel-Steiß-Länge, die für diese Berechnung weniger als 40 mm betragen sollte, ermittelt und mit Referenzwerten verglichen. Gegebenenfalls wurde der kalkulierte Entbindungstermin korrigiert.

Entstanden die Mehrlingsschwangerschaften durch IUI, IVF, ICSI oder Eizellspende, wurde der voraussichtliche Geburtstermin wie folgt bestimmt:

**Voraussichtlicher Geburtstermin nach IUI, IVF, ICSI oder Eizellspende =**

**Tag der Befruchtung - 14 Tage - 3 Monate + 7 Tage + 1 Jahr**

## 2.7.2 Berechnung des Gestationsalters

Berechnungen des Gestationsalters zu bestimmten Zeitpunkten der Schwangerschaft (z.B. an einem hGH-V-Bestimmungstag oder am Tag des Glukose-Screenings) gehen von 280 Schwangerschaftstagen bzw. 40+0 SSW aus, gerechnet ab dem 1. Tag der letzten Menstruationsblutung bzw. bei der nicht-spontanen Konzeption adaptiert auf 14 Tage vor dem Tag der Befruchtung. Das Gestationsalter, hier am Beispiel des Entbindungszeitpunktes, wurde folgendermaßen berechnet und als post menstruationem (p.m.) angegeben:

$$\text{Gestationsalter (in SSW) am Entbindungsdatum (p.m.)} = \frac{[280 - (\text{kalkulierter Entbindungstermin} - \text{Entbindungsdatum})]}{7}$$

Die 29. SSW beinhaltet dabei beispielsweise die Tage der SSW 28+0 bis 28+6.

## 2.7.3 Berechnung des mütterlichen Body-Mass-Index und Gewichtsklassen

Die Berechnung des mütterlichen BMI und die Einteilung in Gewichtsklassen erfolgte nach der Internationalen Gewichtsklassifikation der World Health Organisation (zuletzt WHO 2013):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

**Tabelle 4:** Einteilung des mütterlichen BMI nach der internationalen Gewichtsklassifikation

Gewichtsklassifikation (nach zuletzt WHO 2013)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (nach zuletzt WHO 2013)
<b>Untergewicht</b>	<b>&lt; 18,50</b>
starkes Untergewicht	< 16,00
mäßiges Untergewicht	16,00 - 16,99
leichtes Untergewicht	17,00 - 18,49
<b>Normalgewicht</b>	<b>18,50 - 24,99</b>
<b>Übergewicht</b>	<b>≥ 25,00</b>
Präadipositas	25,00 - 29,99
Adipositas	≥ 30,00
Adipositas Grad I	30,00 - 34,99
Adipositas Grad II	35,00 - 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40,00

## 2.8 Statistik

Alle Daten wurden mit dem Programm Microsoft® Access 2003 in Datenbanken erfasst. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm Microsoft® Excel 2003 und 2007 und dem Statistik Add-in WinSTAT® der Firma R. Fitch Software, Bad Krozingen.

Der Mittelwert ist in den nachfolgenden Kapiteln mit ± 1 Standardabweichung (Standard Deviation, SD) angegeben. Ein Ergebnis wird als signifikant angesehen, wenn der ermittelte p-Wert kleiner oder gleich 5% beträgt. Der Betrag des Korrelationskoeffizienten (r) gibt die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Parametern an. Dabei wird bei einem Wert für r von 0 bis 0,2 kein, bis 0,5 ein schwacher bis mäßiger, bis 0,8 ein deutlicher und bis 1,0 ein hoher bis perfekter linearer Zusammenhang beschrieben (Hilgers RD et al. 2007).

### 3 ERGEBNISSE

Im nachstehenden Ergebnisteil erfolgt zunächst die Beschreibung der strukturellen Merkmale der 67 Zwillings- und 22 Drillingsschwangeren anhand der erhobenen mütterlichen und kindlichen Parameter.

Es folgt die Deskription der hGH-V-Datengrundlage, des Verlaufs der mittleren hGH-V-Konzentration in den Mehrlingsschwangeren sowie der Vergleich der hGH-V-Verläufe zwischen den Mehrlingskollektiven.

Schließlich wird die hGH-V-Konzentration vor dem Hintergrund spezifischer mütterlicher und kindlicher Parameter betrachtet.

#### 3.1 Struktur des Zwillings- und Drillingskollektivs

##### 3.1.1 Mütterliche Daten

###### 3.1.1.1 Alter, Körpergröße und Gewicht

Das durchschnittliche Alter der 67 Zwillingsmütter zum Zeitpunkt der Entbindung betrug  $32,7 \pm 4,1$  Jahre, das der 22 Drillingsmütter  $33,1 \pm 5,1$  Jahre.

Im Mittel waren die Zwillingsmütter  $1,69 \pm 0,06$  m groß und am Beginn der Schwangerschaft  $64,9 \pm 10,7$  kg schwer. Die Drillingsmütter waren durchschnittlich  $1,66 \pm 0,08$  m groß und wogen im Mittel  $67,0 \pm 17,5$  kg am Schwangerschaftsbeginn. Tabelle 5 gibt Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) dieser mütterlichen Basisdaten wieder:

**Tabelle 5:** Mütterliches Alter bei Entbindung, Körpergröße und Gewicht am Beginn der Schwangerschaft

<b>Mütterliche Basisdaten</b>	<b>Zwillingsfälle, n=67</b>			<b>Drillingsfälle, n=22</b>		
	<b>MW (SD)</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Alter bei Entbindung (Jahre)	32,7 (4,1)	24	41	33,1 (5,1)	25	47
Körpergröße (m)	1,69 (0,06)	1,56	1,85	1,66 (0,08)	1,52	1,78
Gewicht am Schwangerschaftsbeginn (kg)	64,9 (10,7)	47,0	104,0	67,0 (17,5)	40,0	115,0

### 3.1.1.2 BMI am Schwangerschaftsbeginn

Die BMI-Werte des Zwillingskollektivs zu Beginn der Schwangerschaft erstrecken sich auf einen Bereich von 17,6 kg/m<sup>2</sup> (Min) bis 35,2 kg/m<sup>2</sup> (Max), die des Drillingskollektivs von 17,3 kg/m<sup>2</sup> (Min) bis 42,8 kg/m<sup>2</sup> (Max). Durchschnittlich starteten die Zwillingsschwangeren mit einem BMI von  $22,8 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>, die Drillingschwangeren mit einem BMI von  $24,1 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> in die Schwangerschaft. Beide mittleren BMI-Werte entsprechen einer normalgewichtigen Ausgangssituation am Beginn der Schwangerschaft.

3 (4,5%) Zwillings- und 1 (4,5%) Drillingsmutter waren am Schwangerschaftsbeginn mit einem BMI von weniger als 18,50 kg/m<sup>2</sup> untergewichtig.

Ein Normalgewicht mit einem BMI zwischen 18,50 und 24,99 kg/m<sup>2</sup> wiesen 51 (76,1%) Zwillings- und 15 (68,2%) Drillingsschwangere auf.

13 (19,4%) Zwillings- und 6 (27,3%) Drillingsschwangere wurden mit einem BMI von 25,00 kg/m<sup>2</sup> oder mehr der Gruppe der Übergewichtigen zugeordnet.

Tabelle 6 zeigt die absoluten (n=Fallzahl) und relativen (%) Häufigkeiten von unter-, normal- und übergewichtigen Zwillings- und Drillingsmüttern, das Vorkommen von starkem bis leichtem Untergewicht und der (Prä-) Adipositas in den Kollektiven.

**Tabelle 6:** Mütterlicher BMI und Gewichtsklasse zu Beginn der Schwangerschaft

Gewichtsklassifikation*	BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	Zwillingsmütter, n (%)	Drillingsmütter, n (%)
<b>Untergewicht</b>	<b>&lt; 18,50</b>	<b>3 (4,5%), davon</b>	<b>1 (4,5%), davon</b>
stark	< 16,00	0	0
mäßig	16,00 - 16,99	0	0
leicht	17,00 - 18,49	3	1
<b>Normalgewicht</b>	<b>18,50 - 24,99</b>	<b>51 (76,1%)</b>	<b>15 (68,2%)</b>
<b>Übergewicht</b>	<b>≥ 25,00</b>	<b>13 (19,4%), davon</b>	<b>6 (27,3%), davon</b>
Präadipositas	25,00 - 29,99	11	4
Adipositas	≥ 30,00	2, davon	2, davon
Grad I	30,00 - 34,99	1	0
Grad II	35,00 - 39,99	1	1
Grad III	≥ 40,00	0	1

\* nach zuletzt WHO 2013: Internationale Gewichtsklassifikation

### 3.1.1.3 Gravidität und Parität

48 (71,6%) Zwillingschwangere waren Erstgebärende, 17 (25,4%) Zweit- und 2 (3,0%) Drittgebärende. Unter den Drillingmüttern befanden sich 13 (59,1%) Erst-, 5 (22,7%) Zweit- und 4 (18,2%) Drittgebärende. Für die Mehrheit der erstgebärenden Zwillings- (n=30, 44,8%) und Drillingsschwangeren (n=11, 50%) handelte es sich um die erste Gravidität. Nachstehende Tabelle beinhaltet absolute und relative Häufigkeiten von Parität und Gravidität der Mehrlingsschwangerschaften.

**Tabelle 7:** Parität und Gravidität der Mehrlingsschwangerschaften

Parität (Para)/ Gravidität (Gravida)	Zwillingschwangere, n (%)	Drillingsschwangere, n (%)
<b>Para 1</b>	<b>48 (71,6%)</b>	<b>13 (59,1%)</b>
Gravida 1	30	11
Gravida 2	13	1
Gravida 3	3	0
Gravida 4	1	1
Gravida 5	1	0
<b>Para 2</b>	<b>17 (25,4%)</b>	<b>5 (22,7%)</b>
Gravida 2	9	3
Gravida 3	5	1
Gravida 4	2	0
Gravida 5	1	1
<b>Para 3</b>	<b>2 (3,0%)</b>	<b>4 (18,2%)</b>
Gravida 3	1	3
Gravida 4	0	1
Gravida 5	1	0

### 3.1.1.4 Konzeptionsmodus

Die Mehrheit der Zwillings- (n=42, 62,7%) und Drillingsschwangerschaften (n=14, 63,6%) entstand mit Hilfe sterilitätstherapeutischer Maßnahmen (ART). Dabei wurden SERM, IUI, IVF, ICSI oder eine Eizellspende durchgeführt.

Bei 25 (37,3%) Zwillings- und 8 (36,4%) Drillingsschwangerschaften fand eine natürliche Konzeption statt. Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Konzeptionsmodi der Mehrlingsschwangerschaften.

**Tabelle 8:** Konzeptionsmodi

Konzeptionsmodus	Zwillingskollektiv, n (%)	Drillingskollektiv, n (%)
natürliche Konzeption	25 (37,3%)	8 (36,4%)
ART	42 (62,7%)	14 (63,6%)
SERM	3 (4,5%)	3 (13,6%)
IUI	5 (7,5%)	1 (4,5%)
IVF	20 (29,8%)	1 (4,5%)
ICSI	14 (20,9%)	7 (31,9%)
Eizellspende	0 (0,0%)	2 (9,1%)

### 3.1.1.5 Vorerkrankungen

26 (38,8%) Zwillings- und 12 (54,5%) Drillingsschwangere gabten bei ihrer Erstvorstellung in der Frauenklinik Großhadern mindestens eine vorbestehende Erkrankung an. Die Einteilung nach der ICD-10-GM, Version 2013 (DIMDI 2013), ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9:** Einteilung mütterlicher Vorerkrankungen nach ICD-10-GM-Diagnosen

Vorerkrankungen	Zwillings-kollektiv	Drillings-kollektiv
Schwangere mit mindestens einer Vorerkrankung, n (%):	26 (38,8%)	12 (54,5%)
Schwangere ohne Vorerkrankung, n (%):	41 (61,2%)	10 (45,5%)

Einordnung der Diagnosen nach ICD-10-GM (DIMDI 2013):	Zwillings-kollektiv, n	Drillings-kollektiv, n
A00-B99 Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	2	0
C00-D48 Neubildungen	1	0
D50-D90 Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	2	1
E00-E90 Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	8	9
F00-F99 Psychische und Verhaltensstörungen	0	0
G00-G99 Krankheiten des Nervensystems	1	1
H00-H59 Krankheiten des Auges und der Augenanhangesgebilde	0	0
H60-H95 Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	0	0
I00-I99 Krankheiten des Kreislaufsystems	8	2
J00-J99 Krankheiten des Atmungssystems	1	1
K00-K93 Krankheiten des Verdauungssystems	3	1
L00-L99 Krankheiten der Haut und der Unterhaut	1	0
M00-M99 Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1	0
N00-N99 Krankheiten des Urogenitalsystems	2	1
P00-P96 Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben	0	0
Q00-Q99 Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	1	1
R00-R99 Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind	0	0
S00-T98 Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	1	0
V01-Y84 Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität	0	0
Z00-Z99 Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen	2	0
U00-U99 Schlüsselnummern für besondere Zwecke	0	0

### 3.1.1.6 Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

Nachstehende Tabelle zeigt, welche Medikamente die Mehrlingsschwangeren während der Schwangerschaft eingenommen haben.

Die Tokolyse durch den Wirkstoff Fenoterol wird gesondert im Unterpunkt 3.1.1.10 behandelt.

Auf die Gabe von Betamethason zur fetal Lungenreifeinduktion wird in Unterpunkt 3.1.1.11 eingegangen.

**Tabelle 10:** Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

<b>Medikamente in der Schwangerschaft:</b>	<u>Zwillings-schwangere, n (%)</u>	<u>Drillings-schwangere, n (%)</u>
Antiarrhythmika ( $\beta$ -Blocker) bei tachykarder Nebenwirkung durch Tokolyse	22 (32,8%)	11 (50,0%)
Antiasthmatische	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Antibiotika	27 (40,3%)	11 (50,0%)
Antiemetika	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Antihypertensiva	1 (1,5%)	2 (9,1%)
Antikoagulantien (Heparin bzw. Acetylsalicylsäure)	3 (4,5%)	4 (18,2%)
Antitussiva/Opiode	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Glukokortikoide (andere als Betamethason)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Heparin, niedermolekular, zur primären Thromboseprophylaxe	40 (59,7%)	21 (95,5%)
Protonenpumpeninhibitoren	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Schildrüsenhormone	6 (9,0%)	5 (22,7%)
Thyreostatika	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Tranquillantien	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Virustatika	0 (0,0%)	1 (4,5%)

### 3.1.1.7 Glukose-Screening und oraler Glukosetoleranztest

Bei 39 (58,2%) Zwillings- und 17 (77,3%) Drillingsmüttern erfolgte in der Schwangerschaft ein Glukose-Screening-Test, bei den Zwillingsmüttern durchschnittlich in der  $28+3 \pm 3,0$  SSW und bei den Drillingsmüttern in der  $26+2 \pm 2,7$  SSW.

Bei 6 (9,0%) Zwillings- und 3 (13,6%) Drillingsschwangeren erbrachte das Screening einen abklärungsbedürftigen Befund.

Die mittlere Glukosekonzentration betrug bei diesen Zwillingsschwangeren  $152 \pm 9$  mg/dL, bei den Drillingsschwangeren  $155 \pm 14$  mg/dL. Es erfolgte jeweils im Anschluss ein oGTT.

Ein oGTT wurde bei insgesamt 15 (22,4%) Zwillings- und 3 (13,6%) Drillingsschwangeren nach pathologischem Screening-Ergebnis oder als primäre Testmaßnahme durchgeführt.

Die oGTTs des Zwillingskollektivs wurden durchschnittlich in der  $27+4 \pm 3,3$  SSW, die des Drillingskollektivs in der  $27+0 \pm 3,0$  SSW durchgeführt.

Bei einer Zwillingsmutter konnte dabei eine eingeschränkte Glukosetoleranz (**IGT, Impaired Glucose Tolerance**), bei einer weiteren Zwillings- und einer Drillingsschwangeren ein **Gestationsdiabetes mellitus (GDM)** nachgewiesen werden.

Bei 20 (29,6%) Zwillings- und 5 (22,7%) Drillingsschwangeren wurde weder ein Glukose-Screening-, noch ein oGTT-Ergebnis schriftlich dokumentiert.

Tabelle 11 fasst obige Sachverhalte zusammen.

**Tabelle 11:** Glukose-Screening und oGTT

<b>Glukose-Screening und oGTT</b>	<b>Zwillingskollektiv</b>		<b>Drillingskollektiv</b>		
	<b>Häufigkeiten</b>	<b>absolut, n</b>	<b>relativ, %</b>	<b>absolut, n</b>	<b>relativ, %</b>
Glukose-Screening durchgeführt		39	58,2	17	77,3
Glukose-Screening, pathologischer Befund		6	9,0	3	13,6
oGTT durchgeführt		15	22,4	3	13,6
oGTT, pathologischer Befund*		2	3,0	1	4,5
kein Glukose-Screening, kein oGTT		20	29,6	5	22,7
*oGTT, pathologischer Befund:		2	3,0	1	4,5
<i>Schwangere mit IGT</i>		1	1,5	0	0,0
<i>Schwangere mit GDM</i>		1	1,5	1	4,5

### 3.1.1.8 Klinikaufenthalt und Diagnosen bei Aufnahme

43 (64,2%) Zwillings- und 21 (95,5%) Drillingsmütter befanden sich während ihrer Schwangerschaft ein- bis dreimal im Klinikum Großhadern oder in einer externen Klinik in stationärer Behandlung. Die Dauer des Klinikaufenthaltes betrug bei den Zwillingsmüttern zwischen 2 und 68 Tagen, bei den Drillingsmüttern zwischen 2 und 66 Tagen. Durchschnittlich wurden die Zwillingsschwangeren  $22 \pm 20$  Tage, die Drillingsschwangeren  $27 \pm 22$  Tage stationär versorgt. Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug bei den Zwillingsmüttern  $28+1 \pm 4,8$  SSW, das der Drillingsmütter  $26+6 \pm 4,6$  SSW. In Tabelle 12 sind die Diagnosen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme dargestellt. Bei 2 Zwillings- und 3 Drillingsmüttern lagen mehrere Diagnosen vor.

**Tabelle 12:** Diagnosen bei stationärer Aufnahme

Diagnosen bei stationärer Aufnahme:	Zwillingsmütter, n (%)	Drillingsmütter, n (%)
Drohende Frühgeburt	35 (68,8%)	12 (42,8%)
Andere fetale Gründe	8 (15,9%)	3 (10,7%)
Observanz	1 (1,9%)	8 (28,6%)
Vaginale Blutung	2 (3,9%)	1 (3,6%)
Verdacht auf schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bzw. Präekklampsie	0 (0,0%)	2 (7,1%)
Weitere vereinzelte Diagnosen:	Zwillingsmütter, n (%)	Drillingsmütter, n (%)
Mallory-Weiss-Syndrom bei Hyperemesis gravidarum	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Ausfall des N. vestibularis	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Uterus myomatosus	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Sinusitis, Laryngitis	1 (1,9%)	0 (0,0%)
Verdacht auf Gastroenteritis	1 (1,9%)	1 (3,6%)
Harnwegsinfektion	1 (1,9%)	0 (0,0%)

### 3.1.1.9 C-reaktives Protein

Bei 23 (34,3%) Zwillingsmüttern war der Laborparameter CRP zwischen 1 und 8 hGH-V-Messtagen mit Serumwerten von oder über 0,5 mg/dL erhöht. Im Zwillingskollektiv lagen insgesamt 53 hGH-V-Bestimmungstage mit gleichzeitig erhöhtem CRP vor. Bei 19 (86,4%) Drillingsmüttern war das CRP an 1 bis 9 hGH-V-Messtagen erhöht. Für das Drillingskollektiv wurden insgesamt 54 hGH-V-Bestimmungstage mit erhöhtem CRP dokumentiert.

### 3.1.1.10 Tokolyse

Bei 26 (38,8%) Zwillingsschwangeren und 11 (50,0%) Drillingsschwangeren war während der Schwangerschaft eine medikamentöse Wehenhemmung erforderlich.

Die mittlere Tagesdosis des Tokolytikums betrug bei den Zwillingsschwangeren  $2130,4 \mu\text{g} \pm 798,4 \mu\text{g}$ . Die Therapie begann durchschnittlich in der  $29,2 \pm 3,0$  SSW. Die Dauer der Behandlung betrug zwischen 1 und 67 Tage (durchschnittlich  $24 \pm 21$  Tage).

Die tokolytisch therapierten Drillingsschwangeren erhielten eine mittlere Tagesdosis von  $2075,0 \mu\text{g} \pm 1260,2 \mu\text{g}$ . Das Gestationsalter bei Therapiebeginn betrug durchschnittlich  $25,6 \pm 3,0$  SSW. Die Behandlungsdauer der Drillingsmütter betrug zwischen 13 und 65 Tage (durchschnittlich  $39 \pm 17$  Tage).

Die Dauer der Tokolyse war einerseits durch die im Studienzeitraum geltenden Leitlinien bzw. die allgemein übliche klinische Praxis und zum anderen durch das Risikoprofil des Studienkollektivs bedingt.

3 Zwillingsmütter erhielten während ihrer Schwangerschaft Tokolytika in einem externen Krankenhaus. Diese Schwangeren sind in obigen Berechnungen nicht enthalten, da die Tokolyse-Tagesdosis unbekannt war.

22 (84,6%) der tokolytisch behandelten Zwillingsschwangeren und die Gesamtheit der 11 (100,0%) Drillingsschwangeren erhielten Betablocker aufgrund tachykarder Nebenwirkungen des Tokolytikums.

### 3.1.1.11 RDS-Prophylaxe

Bei 39 (58,2%) Zwillings- und 20 (90,9%) Drillingsmüttern wurde eine RDS-Prophylaxe mit bis zu 4 Zyklen durchgeführt (Tabelle 13). Im Mittel erfolgte die RDS-Prophylaxe bei den Zwillingsmüttern in der 29+2 SSW, bei den Drillingsmüttern in der 28+2 SSW.

**Tabelle 13:** RDS-Prophylaxe

<b>RDS-Prophylaxe</b>	<b>Zwillungsschwangere</b>		<b>Drillingsschwangere</b>	
	<b>n<sub>gesamt</sub>=67</b>	<b>n<sub>gesamt</sub>=22</b>	<b>absolut, n</b>	<b>relativ, %</b>
<b>Häufigkeiten</b>				
<b>RDS-Prophylaxe</b>	39	58,2%	20	90,9%
<b>Anzahl Zyklen</b>				
1 Zyklus	23	59,0%	6	30,0%
2 Zyklen	13	33,3%	11	55,0%
3 Zyklen	2	5,1%	3	15,0%
4 Zyklen	1	2,6%	-	-

### 3.1.1.12 Erhöhter Blutdruck

Bei 11 (50%) Drillings- und 16 (23,9%) Zwillungsschwangeren wurde im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder bei den Schwangerenvorsorgerterminen ein erhöhter Blutdruck von systolisch  $\geq 140$  mmHg und bzw. oder diastolisch  $\geq 90$  mmHg festgestellt.

Der durchschnittliche Blutdruck dieser Kollektive betrug bei den Zwillungsschwangeren systolisch  $146,6 \pm 10,5$  mmHg zu diastolisch  $83,9 \pm 9,1$  mmHg, bei den Drillungsschwangeren systolisch  $143,7 \pm 5,8$  mmHg zu diastolisch  $83,2 \pm 7,7$  mmHg.

Zwei (18,2%) Drillungsschwangere dieses Kollektivs nahmen wegen einer vorbekannten essentiellen Hypertonie Antihypertensiva auch während der Schwangerschaft ein.

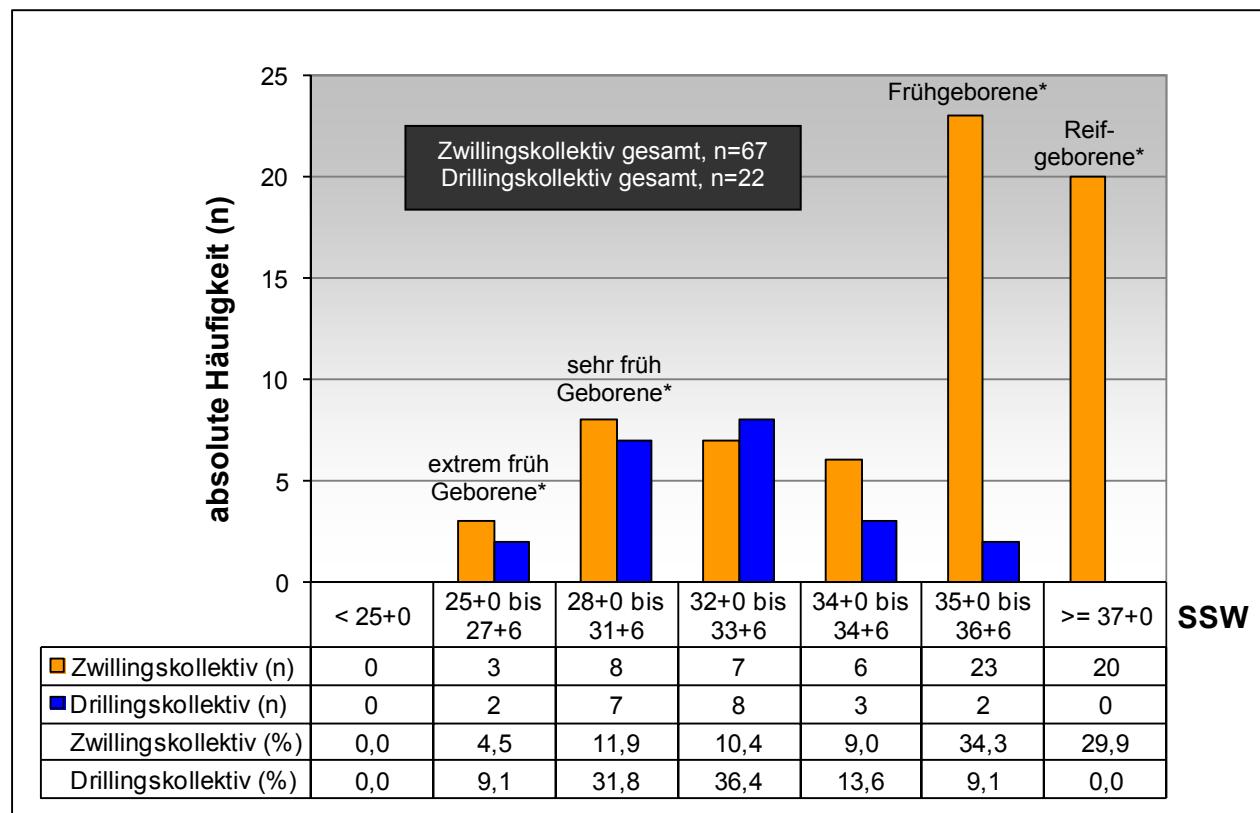
### 3.1.1.13 Gestationsalter bei Geburt

Das Gestationsalter bei Geburt lag bei den Zwillingsmüttern zwischen der 25+4 und 38+5 SSW (Durchschnitt:  $34+6 \pm 3,0$  SSW), bei den Drillingsmüttern zwischen der 27+6 und 35+1 SSW (Durchschnitt:  $31+6 \pm 2,5$  SSW).

20 (29,9%) Zwillingsmütter brachten ihre Kinder nach der 37. SSW ( $\geq 37+0$  SSW p.m.) und damit reif zur Welt. Frühgeborene vor oder in der 37. SSW ( $< 37+0$  SSW p.m.) waren 47 (70,1%) der Zwillinge und die Gesamtheit der 22 (100%) Drillinge (Saling E et al. 2012).

Abbildung 1 zeigt Häufigkeiten und Verteilung des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Entbindung in den Kollektiven.

**Abbildung 1:** Gestationsalter bei Geburt



### 3.1.1.14 Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

Den Berechnungen zur Gewichtszunahme liegen das Startgewicht und das letzte dokumentierte Gewicht der Schwangeren bis zu 2 Wochen vor der Entbindung zu Grunde. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft konnte für 56 Zwillings- und 20 Drillingsmütter ermittelt werden.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme dieser Zwillingsschwangeren betrug  $16,1 \pm 6,1$  kg, die der Drillingsschwangeren  $16,8 \pm 7,3$  kg. Dabei erreichten die 56 Zwillingsmütter bis zum Zeitpunkt der Entbindung ein mittleres Gestationsalter von  $34+2 \pm 2,9$  SSW, die 20 Drillingsmütter von  $31+3 \pm 2,6$  SSW.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft korreliert sowohl im Zwillings- ( $r_Z=0,34$ ;  $p=0,005$ ), als auch im Drillingskollektiv ( $r_D=0,63$ ;  $p=0,001$ ) signifikant positiv mit dem Gestationsalter bei Entbindung und damit mit der Tragedauer der Schwangerschaft.

Die kindlichen Daten Gewicht (G), Körperlänge (L) und Kopfumfang (KU) bei Geburt korrelierten im Zwillingskollektiv (Z) mäßig, im Drillingskollektiv (D) deutlich positiv mit der mütterlichen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ( $r_{Z\_G}=0,46$ ,  $r_{Z\_L}=0,44$ ,  $r_{Z\_KU}=0,44$ ;  $r_{D\_G}=0,71$ ,  $r_{D\_L}=0,71$ ,  $r_{D\_KU}=0,71$ ).

Für die drei Zusammenhänge besteht in beiden Kollektiven jeweils Signifikanz ( $p_{Z\_G}=0,0002$ ,  $p_{Z\_L}=0,0004$ ,  $p_{Z\_KU}=0,0003$ ;  $p_{D\_G}=0,0002$ ,  $p_{D\_L}=0,0002$ ,  $p_{D\_KU}=0,0002$ ).

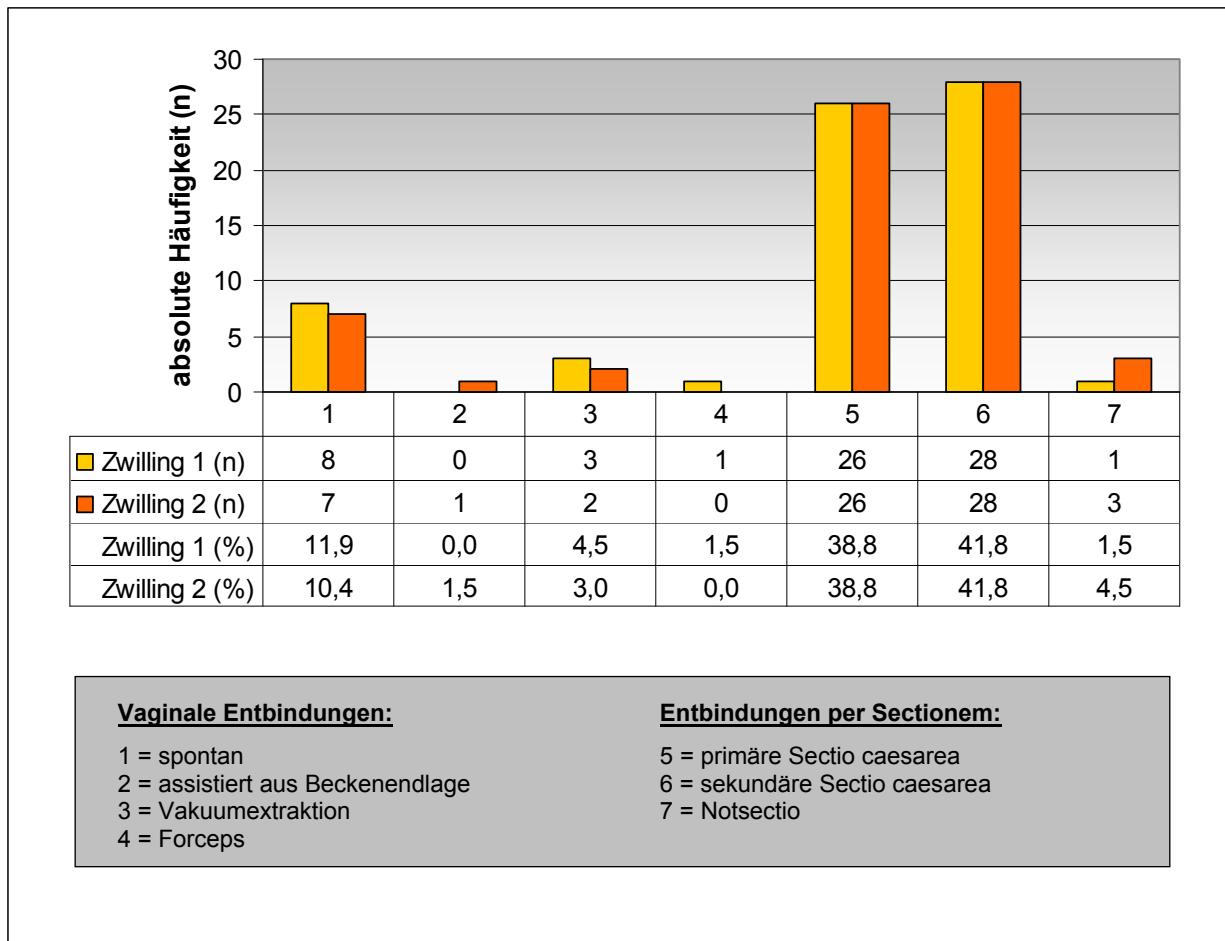
### 3.1.1.15 Entbindungsmodus

Die Zwillingskinder wurden spontan, assistiert aus Beckenendlage, durch Vakuumextraktion oder Forceps bzw. per sectionem (primäre, sekundäre oder Notsectio) entbunden.

Dabei wurde die Mehrheit der ersten ( $n=55$ , 82,1%) und zweiten ( $n=57$ , 85,1%) Zwillingskinder durch Schnittentbindung geboren. Die Häufigkeiten der einzelnen Entbindungsmodi (1-7) des Zwillingskollektivs sind in Abbildung 2 dargestellt.

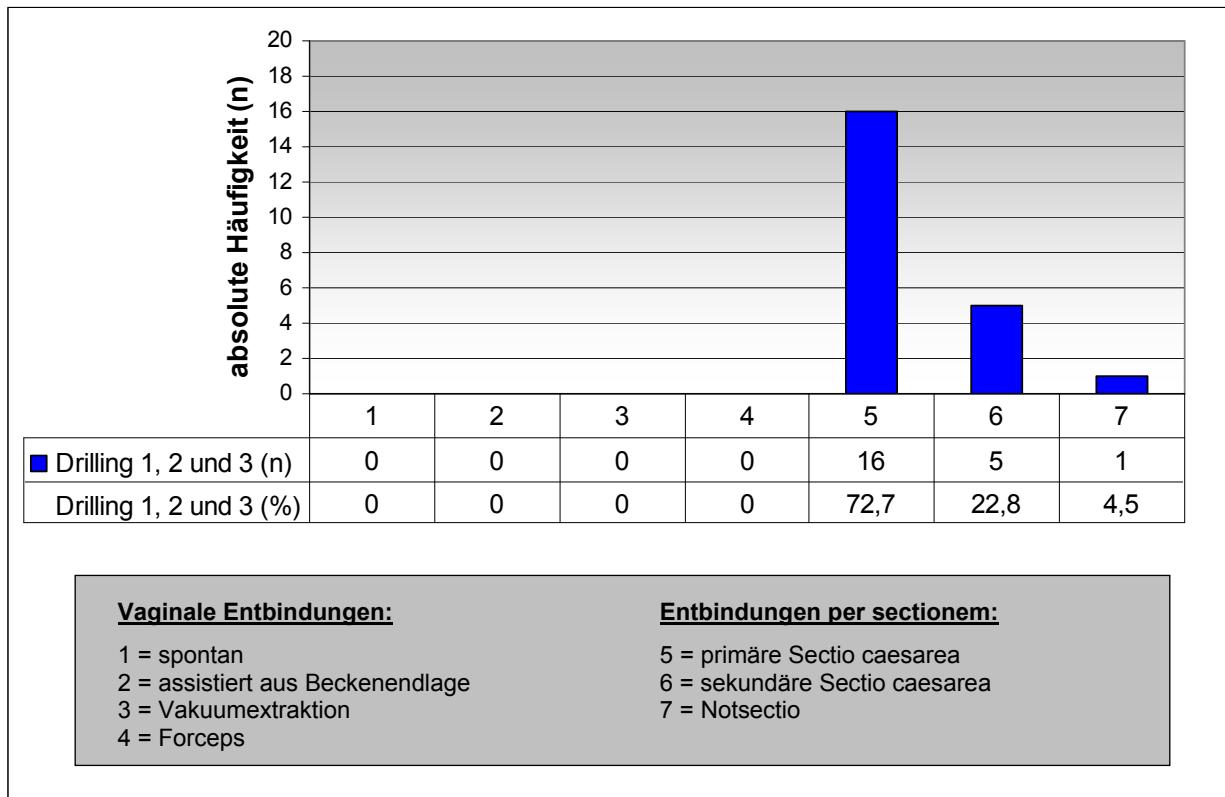
Die Drillingskinder wurden ausschließlich durch primäre, sekundäre oder Notsectio entbunden (Abbildung 3).

In Tabelle 14 kann der Geburtsmodus des zweiten Zwillings in Abhängigkeit des Geburtsmodus des ersten Zwillings abgelesen werden.

**Abbildung 2:** Entbindungsmodi der Zwillingsskinder**Tabelle 14:** Entbindungsmodi der einzelnen Zwillingsskinder

Zwilling 1, n (%)	1. spontan/Manualhilfe		
Zwilling 2, n (%)	spontan/Manualhilfe	vaginal-operativ*	per sectionem
	5 (7,4%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)
Zwilling 1, n (%)	2. vaginal-operativ*		
Zwilling 2, n (%)	spontan/Manualhilfe	vaginal-operativ*	per sectionem
	3 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)
Zwilling 1, n (%)	3. per sectionem		
Zwilling 2, n (%)	per sectionem		
	55 (82,1%)	55 (82,1%)	

\*Vakuumextraktion/Forceps

**Abbildung 3:** Entbindungsmodi der Drillingskinder

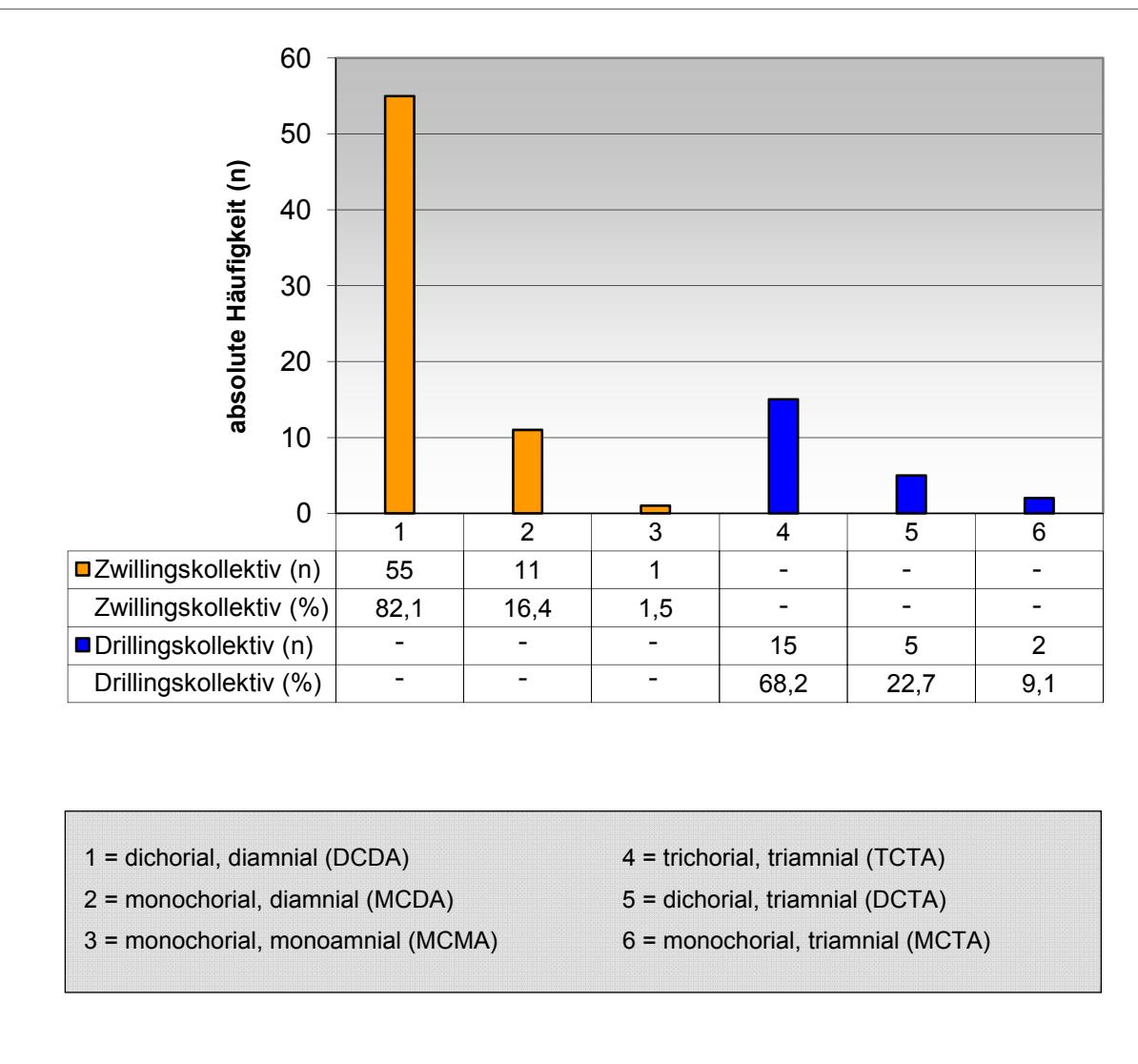
### 3.1.2 Kindliche Daten

#### 3.1.2.1 Chorionizität und Amnionizität

Die Mehrheit der Zwillingsschwangerschaften sind dichorial-diamnial ( $n=55$ , 82,1%), die Mehrheit der Drillingschwangerschaften trichorial-triamnial ( $n=15$ , 68,2%). 11 (16,4%) Zwillingsschwangerschaften sind monochorial-diamnial und 5 (22,7%) Drillingschwangerschaften dichorial-triamnial. Weiterhin liegen 1 (1,5%) monochorial-monoamniale Zwillings- und 2 (9,1%) monochorial-triamniale Drillingschwangerschaften vor.

Im Kollektiv der Drillingsschwangeren kam keine monoamniale Schwangerschaft vor. Abbildung 4 veranschaulicht die absoluten und relativen Häufigkeiten von Chorionizität und Amnionizität der Mehrlingsplazenten.

**Abbildung 4:** Chorionizität und Amnionizität der Mehrlingsplazenten



### 3.1.2.2 Plazentagewicht

Bei einer Zwillingsschwangeren fehlt sowohl die Dokumentation des Plazentagewichts im Kreißsaal als auch der histologische Bericht des Pathologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München. Somit liegen nachstehenden Berechnungen nur 66 Zwillingsfälle zu Grunde.

Die Zwillingsplazenten wogen zwischen 350,0 g und 1550,0 g. Das durchschnittliche Plazentagewicht des Zwillingskollektivs betrug  $974,2 \pm 242,3$  g, bei einem mittleren Gestationsalter von  $34+6 \pm 3,0$  SSW zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Plazenten der Drillingsschwangeren wogen zwischen minimal 510,0 g und maximal 1820,0 g. Das durchschnittliche Gewicht der Drillingsplazenten betrug  $1164,1 \pm 338,1$  g, bei einem mittleren Gestationsalter von  $31+6 \pm 2,5$  SSW bei Geburt.

Im Vergleich sind die Drillingsplazenten signifikant schwerer als die Zwillingsplazenten ( $p=0,01$ ). Tabelle 15 beinhaltet das mittlere Plazentagewicht in Abhängigkeit von der Chorionizität. Dabei waren die dichorialen im Vergleich mit den monochorialen Zwillingsplazenten nicht signifikant schwerer ( $p\geq 0,05$ ). Im Drillingskollektiv waren die trichorialen Plazenten im Vergleich mit den mono- und dichorialen nicht signifikant schwerer ( $p\geq 0,05$ ).

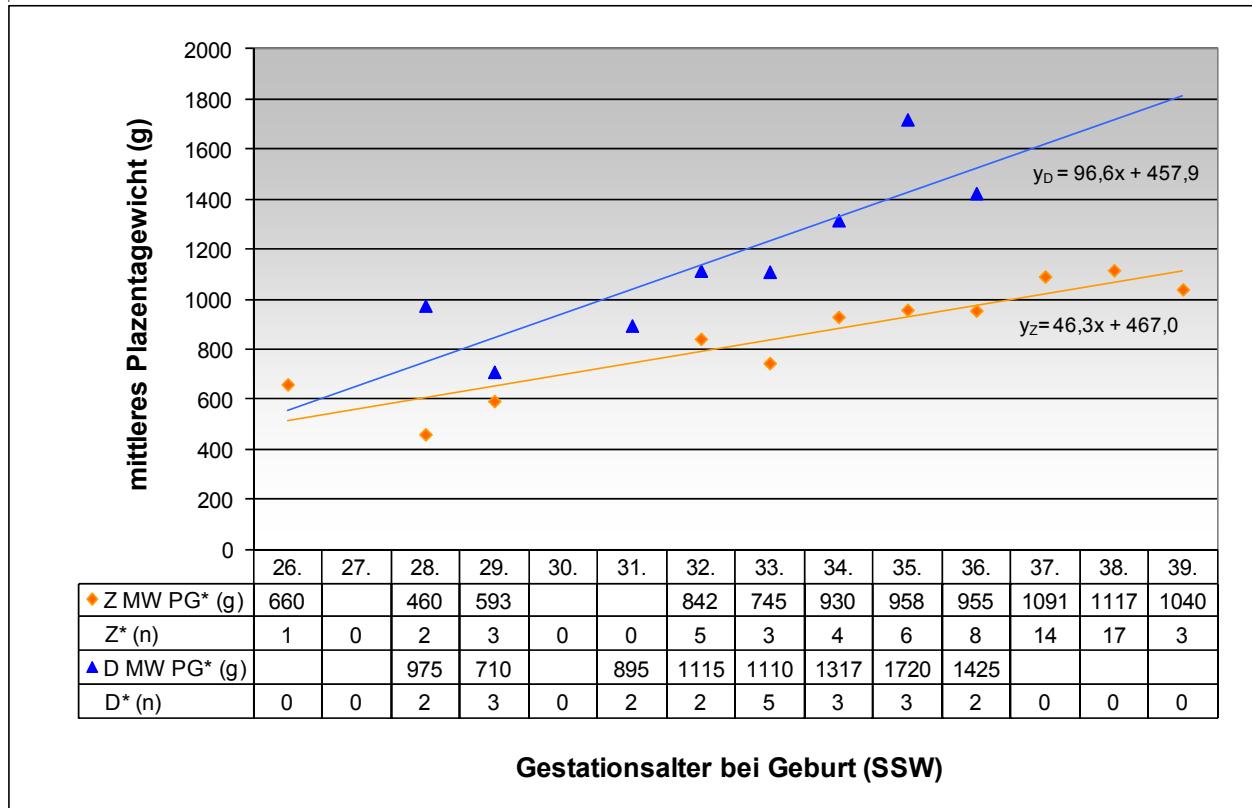
**Tabelle 15:** Mittleres Plazentagewicht und Gestationsalter bei Geburt in Abhängigkeit der Plazentaform

<b>Zwillingsfälle, n=66</b>		<b>Drillingsfälle, n=22</b>	
<b>Plazentaform</b>	<b>MW PG<sup>*1</sup> (g); MW GA<sup>*2</sup> (SSW)</b>	<b>Plazentaform</b>	<b>MW PG<sup>*2</sup> (g); MW GA<sup>*3</sup> (SSW)</b>
dichorial, diamnial (n=54)	984,0 g; 34,9 SSW	trichorial, triamniot (n=15)	1191,3 g; 31,7 SSW
monochorial, diamnial (n=11)	945,0 g; 34,6 SSW	dichorial, triamniot (n=5)	1096,2 g; 31,7 SSW
monochorial, monoamnial (n=1)	770,0 g; 31,0 SSW	monochorial, triamniot (n=2)	1130,0 g; 33,1 SSW

\*<sup>1</sup> Mittelwert (MW), Plazentagewicht (PG)

\*<sup>2</sup> Gestationsalter bei Geburt (GA)

Abbildung 5 stellt das mittlere Plazentagewicht in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt dar. In beiden Kollektiven steigt das mittlere Plazentagewicht mit der Tragezeit (Trendgeraden). Dabei sind die Drillingsplazenten pro SSW im Durchschnitt schwerer als die Zwillingsplazenten.

**Abbildung 5:** Mittleres Plazentagewicht in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt

\* Z=Zwillingskollektiv, D=Drillingskollektiv, MW=Mittelwert, PG=Plazentagewicht, n=Fallzahl

### 3.1.2.3 Lage und Poleinstellung bei Geburt

53 (79,1%) der erst- und 40 (59,7%) der zweitgeborenen Zwillinge befanden sich bei Geburt in Schädellage. Eine Beckenendlage lag bei 14 (20,9%) der ersten und 17 (25,4%) der zweiten Zwillingskinder vor. In Quer- oder Schräglage befanden sich 10 (14,9%) der zweiten Zwillingskinder.

Bei den Drillingen befanden sich 15 (68,2%) der Erst-, 13 (59,1%) der Zweit- und 10 (45,4%) der Drittgeborenen in Schädellage. Eine Beckenendlage lag bei 7 (31,8%) der ersten und jeweils 8 (36,4%) der zweiten und dritten Drillingskinder vor. In Quer- oder Schräglage waren bei Geburt 1 (4,5%) zweit- und 4 (18,2%) drittgeborene Drillingskinder.

Tabelle 16 gibt Auskunft über die absoluten und relativen Häufigkeiten der fetalen Poleinstellungen bei Geburt und die korrespondierenden Entbindungsmodi. Alle Drillingskinder wurden per sectionem entbunden. Daher ist der einheitliche Geburtsmodus des Drillingskollektivs in der Tabelle nicht separat erwähnt.

**Tabelle 16:** Fetale Lage und Poleinstellung der Mehrlingskinder bei Geburt und Entbindungsmodi

Fetale Lage bei Geburt Entbindungsmodi Zwillinge (Z) 1-2	Z1, n	Z1, %	Z2, n	Z2, %		
Schädellage	53	79,1	40	59,7		
spontan	8	11,9	7	10,5		
vaginal-operativ*	4	5,9	2	3,0		
per sectionem	41	61,3	32	47,7		
Beckenendlage	14	20,9	17	23,9		
vaginal: assistiert aus Beckenendlage	0	0,0	1	1,5		
vaginal-operativ*	0	0,0	0	0,0		
per sectionem	14	20,9	15	22,4		
Quer-/Schräglage	0	0,0	10	14,9		
spontan	0	0,0	0	0,0		
vaginal-operativ*	0	0,0	0	0,0		
per sectionem	0	0,0	10	14,9		
Fetale Lage bei Geburt, Drillinge (D) 1-3 Entbindungsmodus Drillinge (D) 1-3	D1, n	D1, %	D2, n	D2, %	D3, n	D3, %
Schädellage	15	68,2	13	59,1	10	45,4
Beckenendlage	7	31,8	8	36,4	8	36,4
Quer-/Schräglage	0	0,0	1	4,5	4	18,2
per sectionem	22	100,0	22	100,0	22	100,0

\* Vakuumextraktion/Forceps

### 3.1.2.4 Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang

Die Geschlechtsverteilung bei den Zwillingen beträgt 59 (44,0%) männliche zu 75 (56,0%) weibliche Neugeborene. Bei den Drillingen ist das Geschlechtsverhältnis mit 33 (50,0%) zu 33 (50,0%) ausgeglichen.

Bei Geburt wogen die Zwillingskinder durchschnittlich  $2157 \pm 593$  g bei einem mittleren Gestationsalter von 34+6 SSW, die Drillingskinder  $1588 \pm 520$  g bei einem mittleren Gestationsalter von 31+6 SSW.

47 (70,1%) Zwillinge und die Gesamtheit der Drillinge waren Frühgeborene.

Die Zwillinge waren bei Geburt durchschnittlich  $45,2 \pm 4,6$  cm lang und der Kopfumfang betrug im Mittel  $31,5 \pm 2,7$  cm. Die durchschnittliche Körperlänge der Drillingskinder betrug  $40,6 \pm 4,4$  cm und der mittlere Kopfumfang  $29,2 \pm 2,7$  cm.

Tabelle 17 zeigt eine Zusammenfassung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der erhobenen kindlichen Daten. Tabelle 18 enthält diese Information jeweils für das einzelne Zwilling- und Drillingskind.

**Tabelle 17:** Kindliches Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt

Kindliche Daten	Zwillingsskinder gesamt, n=134			Drillingskinder gesamt, n=66		
Geschlecht, n (%)	männlich weiblich	59 (44,0%) 75 (56,0%)		männlich weiblich	33 (50,0%) 33 (50,0%)	
	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max
Geburtsgewicht (g)	2157 (593)	755	3160	1588 (520)	727	2460
Körperlänge (cm)	45,2 (4,6)	32,3	52,0	40,6 (4,4)	33,2	47,3
Kopfumfang (cm)	31,5 (2,7)	22,8	35,5	29,2 (2,7)	24,3	32,5

**Tabelle 18:** Kindliches Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang der einzelnen Mehrlingskinder bei Geburt

Kindliche Daten	Zwilling 1, n=67			Zwilling 2, n=67			Drilling 3, n=22		
	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max			
Geburtsgewicht (g)	2178 (594)	770	3340	2136 (640)	610	3230			
Körperlänge (cm)	45,3 (4,6)	31,0	53,0	45,2 (4,9)	32,0	54,0			
Kopfumfang (cm)	31,6 (2,8)	23,0	36,5	31,5 (2,8)	22,5	36,0			
Kindliche Daten	Drilling 1, n=22			Drilling 2, n=22					
	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max
Geburtsgewicht (g)	1590 (520)	760	2720	1569 (571)	550	2370	1605 (533)	720	2495
Körperlänge (cm)	40,1 (4,5)	32,5	48,0	40,5 (5,1)	28,0	48,0	41,3 (4,8)	33,0	50,0
Kopfumfang (cm)	29,2 (2,6)	25,0	33,0	29,1 (3,2)	22,5	33,5	29,2 (2,7)	24,0	33,5

Ein „normales“ Geburtsgewicht von mehr als 2499 g und weniger als 4500 g (Saling E et al. 2012) erreichten 41 (30,6%) Zwillingsskinder und 1 (1,5%) Drillingskind. Das durchschnittliche Gestationsalter dieser Zwillingsmütter betrug bei Geburt 36+5 SSW, das der Drillingsmutter 34+3 SSW.

Bei 85 (63,4%) der Zwilling- und 53 (80,3%) der Drillingskinder liegt ein Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 2499 g vor. Die Zwillingsmütter dieser Neugeborenen erreichten zum Zeitpunkt der Entbindung ein mittleres Gestationsalter von 34+4 SSW, die Drillingsmütter von 32+2 SSW.

Bei 8 (6,0%) Zwilling- und 12 (18,2%) Drillingsneugeborenen betrug das Geburtsgewicht weniger als 1000 g. Die Zwillingsmütter dieser Kinder erreichten bei Geburt ein Gestationsalter von im Mittel 28+2 SSW, die Drillingsmütter von 28+6 SSW.

Tabelle 19 zeigt im Einzelnen die Aufteilung der Neugeborenen mit niedrigem bzw. extrem niedrigem Geburtsgewicht nach absoluten und relativen Häufigkeiten:

**Tabelle 19:** Zwilling- und Drillingskinder mit niedrigem bzw. extrem niedrigem Geburtsgewicht und dazugehöriges mittleres Gestationsalter bei Geburt

	Zwilling 1 n <sub>gesamt</sub> =67	Zwilling 2 n <sub>gesamt</sub> =67	Drilling 1 n <sub>gesamt</sub> =22	Drilling 2 n <sub>gesamt</sub> =22	Drilling 3 n <sub>gesamt</sub> =22
<b>Extrem niedriges Geburtsgewicht (&lt; 1000 g) *</b>					
< 500 g, n (%):	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
500-749 g, n (%): Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SSW):	0 (0,0%) 27+5	1 (1,5%) 27+5	0 (0,0%)	2 (9,1%) 27+6	1 (4,5%) 28+0
750-999 g, n (%): Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SSW):	3 (4,5%) 27+1	4 (6,0%) 28+3	3 (13,6%) 28+6	3 (13,6%) 28+6	3 (13,6%) 28+6
<b>Niedriges Geburtsgewicht (1000-2499 g) *</b>					
1000-1249 g, n (%): Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SSW):	4 (6,0%) 29+2	1 (1,5%) 28+5	3 (13,6%) 29+3	3 (13,6%) 29+5	3 (13,6%) 28+4
1250-1499 g, n (%): Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SSW):	2 (3,0%) 32+2	6 (9,0%) 31+6	5 (22,7%) 30+5	2 (9,1%) 32+1	3 (13,6%) 31+4
1500-2499 g, n (%): Mittleres Gestationsalter bei Geburt (SSW):	37 (55,2%) 35+0	35 (52,2%) 35+2	10 (45,5%) 33+5	12 (54,5%) 33+4	12 (54,5%) 33+5

\* nach ICD-10-GM (DIMDI 2013)

Die Gewichtseinteilung der Neugeborenen in normales bis extrem niedriges Geburtsgewicht erfolgte in nachstehender Tabelle nach den ICD-10-GM-Ziffern P07.0 und P07.1 und deren Unterziffern, sowie nach Saling (DIMDI 2013, Saling E et al. 2012):

**Tabelle 20:** Mehrlingskinder mit normalem und niedrigem Geburtsgewicht

Geburtsgewicht - Kategorie	Gewichtsspanne (g)	ICD-10-GM-Ziffer	Zwillinge, n (%)	Drillinge, n (%)
Normales Geburtsgewicht <sup>2</sup>	2500 - 4499		41 (30,6%)	1 (1,5%)
Niedriges Geburtsgewicht <sup>*1</sup>	1000 – 2499	P07.1	85 (63,4%)	53 (80,3%)
	1000 - 1249	P07.10	5 (3,7%)	9 (13,6%)
	1250 - 1499	P07.11	8 (6,0%)	10 (15,2%)
	1500 - 2499	P07.12	72 (53,7%)	34 (51,5%)
Extrem niedriges Geburtsgewicht <sup>*1</sup>	< 1000	P07.0	8 (6,0%)	12 (18,2%)
	< 500	P07.00	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	500 - 749	P07.01	1 (0,7%)	3 (4,5%)
	750 - 999	P07.02	7 (5,3%)	9 (13,7%)

<sup>\*1</sup> nach ICD-10-GM (DIMDI 2013)

<sup>\*2</sup> nach Saling E et al. 2012

### 3.1.2.5 Kindliches Outcome

#### 3.1.2.5.1 Nabelschnurarterienblut: Azidität und Base Excess

Die Einteilung der Nabelschnurarterien-pH-Werte, wie in Tabelle 21 dargestellt, erfolgte in Anlehnung an die Kategorien der BAQ-Jahresauswertung Geburtshilfe 2007 (BAQ 2007).

Bei Nabelschnurarterien-pH-Werten größer oder gleich 7,20 liegt Normazidität vor (Winkler et al. 1991). Dies war bei 59 (88,1%) der ersten und 58 (86,6%) der zweiten Zwillingsneugeborenen der Fall.

Von einer peripartalen Azidose spricht man nach klassischer Definition ab einem Umbilicalarterien-pH-Wert unter 7,20 (Goldaber et al. 1991). Demnach waren 8 (11,9%) der ersten und 9 (13,4%) der zweiten Zwillingskinder nach der Geburt azidotisch.

Die weitere Einteilung der Nabelschnurarterien-pH-Werte in die Bereiche 7,19 bis 7,10 und 7,09 bis 7,00 kann in Tabelle 21 abgelesen werden.

Eine kritische fetale Azidose mit einem pH-Wert kleiner 7,00 (Goldaber et al. 1991) wurde bei keinem der ersten, jedoch bei 2 (3,0%) der zweiten Zwillingskinder festgestellt.

Ein Base Excess von negativer als -12 mmol/L wurde bei 3 (4,5%) der ersten und 5 (7,5%) der zweiten Zwillingskinder festgestellt.

21 (95,5%) der erstgeborenen und jeweils 20 (91,0%) der zweit- und drittgeborenen Drillingskinder waren nach der Geburt normazid.

Ein Nabelschnurarterien-pH-Wert von weniger als 7,20 und damit eine Azidose lag bei 1 (4,5%) der ersten und jeweils 2 (jeweils 9,0%) der zweiten und dritten Drillingsneugeborenen vor.

Dabei war jeweils 1 (jeweils 4,5%) der zweiten und dritten Drillingskinder von einer kritischen Azidose mit einem pH-Wert von weniger als 7,00 (Goldaber et al. 1991) betroffen.

Ein Base Excess von weniger als -12 mmol/L wurde bei jeweils 1 (4,5%) der ersten und zweiten Drillingskinder festgestellt.

Nachstehende Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der genannten pH-Bereiche sowie die zugehörigen mittleren pH-Werte des Nabelschnurarterienblutes für die einzelnen Mehrlingskinder.

**Tabelle 21:** pH-Bereiche und mittlere pH-Werte des Nabelschnurarterienblutes der einzelnen Mehrlingskinder

	Zwilling 1 n <sub>gesamt</sub> =67	Zwilling 2 n <sub>gesamt</sub> =67
<b>pH ≥ 7,20</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	59 (88,1%)	58 (86,6%)
mittlerer pH-Wert dieser Gruppe	7,29	7,29
<b>pH 7,19 - 7,10</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	6 (8,9%)	5 (7,4%)
mittlerer pH-Wert dieser Gruppe	7,17	7,12
<b>pH 7,09 - 7,00</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)
mittlerer pH-Wert dieser Gruppe	7,06	7,05
<b>pH &lt; 7,00</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	0 (0,0%)	2 (3,0%)
mittlerer pH-Wert dieser Gruppe	-	6,91
	Drilling 1 n <sub>gesamt</sub> =22	Drilling 2 n <sub>gesamt</sub> =22
<b>pH ≥ 7,20</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	21 (95,5%)	20 (91,0%)
mittlerer pH-Wert dieser Gruppe	7,31	7,29
<b>pH 7,19 - 7,10</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)
pH-Wert	7,10	-
<b>pH 7,09 - 7,00</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)
pH-Wert	-	7,07
<b>pH &lt; 7,00</b>		
absolute Häufigkeit, n (%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)
pH-Wert	-	6,97
		6,99

### 3.1.2.5.2 APGAR-Score

In Tabelle 22 sind Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der APGAR-Scores angegeben. Tabelle 23 beinhaltet die Häufigkeiten der APGAR-Scores nach der 1. (1'), 5. (5') und 10. (10') Lebensminute der einzelnen Mehrlingskinder für die Wertebereiche 10, 9 bis 7, 6 bis 4, 3 bis 1 und 0 Punkte.

**Tabelle 22:** APGAR-Scores nach der 1., 5. und 10. Lebensminute für das einzelne Mehrlingskind

Zwillinge, n=67	Zwilling 1			Zwilling 2		
APGAR nach	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max
1 Minute	8 (1)	3	10	7 (2)	1	10
5 Minuten	9 (1)	6	10	9 (1)	4	10
10 Minuten	9 (1)	6	10	9 (1)	7	10

Drillinge, n=22	Drilling 1			Drilling 2			Drilling 3		
APGAR nach	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max	MW (SD)	Min	Max
1 Minute	7 (2)	3	9	7 (1)	4	9	7 (2)	4	9
5 Minuten	9 (1)	6	10	9 (1)	7	10	9 (1)	7	10
10 Minuten	9 (1)	6	10	9 (1)	8	10	9 (1)	7	10

**Tabelle 23:** APGAR-Score der einzelnen Zwilling- und Drillingskinder nach der 1., 5. und 10. Lebensminute

<b>Zwillinge, n<sub>Zwillingeskinder gesamt</sub>=134</b>					
<b>APGAR nach 1'</b>	<b>10</b>	<b>9-7</b>	<b>6-4</b>	<b>3-1</b>	<b>0</b>
Zwilling 1, n (%)	1 (1,5%)	53 (79,1%)	12 (17,9%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Zwilling 2, n (%)	2 (3,0%)	48 (71,6%)	13 (19,4%)	4 (6,0%)	0 (0,0%)
<b>APGAR nach 5'</b>					
Zwilling 1, n (%)	30 (44,8%)	36 (53,7%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwilling 2, n (%)	28 (41,8%)	37 (55,2%)	2 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>APGAR nach 10'</b>					
Zwilling 1, n (%)	40 (59,7%)	26 (38,8%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zwilling 2, n (%)	40 (59,7%)	27 (40,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

<b>Drillinge, n<sub>Drillingeskinder gesamt</sub>=66</b>					
<b>APGAR nach 1'</b>	<b>10</b>	<b>9-7</b>	<b>6-4</b>	<b>3-1</b>	<b>0</b>
Drilling 1, n (%)	0 (0,0%)	17 (77,3%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)
Drilling 2, n (%)	0 (0,0%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Drilling 3, n (%)	0 (0,0%)	17 (77,3%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>APGAR nach 5'</b>					
Drilling 1, n (%)	6 (27,3%)	15 (68,2%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Drilling 2, n (%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Drilling 3, n (%)	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>APGAR nach 10'</b>					
Drilling 1, n (%)	7 (31,8%)	14 (63,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Drilling 2, n (%)	8 (36,4%)	14 (63,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Drilling 3, n (%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

## 3.2 Struktur der hGH-V-Daten

### 3.2.1 Anzahl erhobener hGH-V-Werte

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 441 (100,0%) Blutproben des Kollektivs der 67 Zwillings- und 22 Drillings schwangeren gewonnen. Den Auswertungen des Ergebnisteils liegen daraus 426 (96,6%) hGH-V-Werte zu Grunde. Dabei sind 271 Werte dem Zwillings- und 155 dem Drillingskollektiv zuzuordnen.

In Abhängigkeit des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Rekrutierung und der Schwangerschaftsdauer wurden bei den Zwillings schwangeren zwischen 1 und 10 (MW=4,0), bei den Drillings schwangeren zwischen 2 und 13 (MW=7,0) hGH-V-Werte im Schwangerschaftsverlauf erhoben.

10 (3,6%) hGH-V-Zwillings- und 5 (3,1%) hGH-V-Drillingsdaten konnten aus folgenden Gründen nicht verwertet werden:

Bei 4 Zwillings- und 1 Drillingsblutprobe konnten keine hGH-V-Konzentrationen bestimmt werden, da zu wenig bzw. kein Serum gewonnen werden konnte. Bei einer Zwillings- und einer Drillings schwangeren wurde das gewonnene Serum vermutlich unbrauchbar für die Ermittlung der enthaltenen hGH-V-Konzentration. Die genauen Gründe dafür sind im Nachhinein nicht mehr eruierbar. Denkbar wären z.B. logistische Hindernisse, die zu einer längeren Zwischenlagerung der Blutproben bei inadäquater Temperatur geführt haben könnten.

Weiterhin liegen im Zwillingskollektiv 5, im Drillingskollektiv 3 postpartale hGH-V-Proben vor.

Tabelle 24 fasst die beschriebenen Sachverhalte zusammen:

**Tabelle 24:** Anzahl ermittelter hGH-V-Werte in den Mehrlingskollektiven

	<u>Mehrlinge gesamt</u>	<u>Kollektiv Zwillinge</u>	<u>Kollektiv Drillinge</u>
Anzahl Studienteilnehmerinnen, Größe Auswertungskollektiv	89	67	22
Gesamtheit gewonnener Blutproben (%)	441 (100,0%)	281 (63,7%)	160 (36,3%)
Anzahl nicht verwertbarer hGH-V-Messergebnisse (% von Gesamtheit gewonnener Blutproben je Kollektiv)	7 (1,6%)	5 (1,8%)	2 (1,3%)
Anzahl postpartaler hGH-V-Proben (% von Gesamtheit gewonnener Blutproben je Kollektiv)	8 (1,8%)	5 (1,8%)	3 (1,9%)
Anzahl verwertbarer hGH-V-Messergebnisse; (% von Gesamtheit gewonnener Blutproben je Kollektiv)	426 (96,6%)	271 (96,4%)	155 (96,9%)
Durchschnittliche Anzahl an hGH-V-Werten pro Schwangere	4,8	4,0	7,0
Anzahl hGH-V-Werte pro Schwangere, Bereich: von - bis	1-13	1-10	2-13

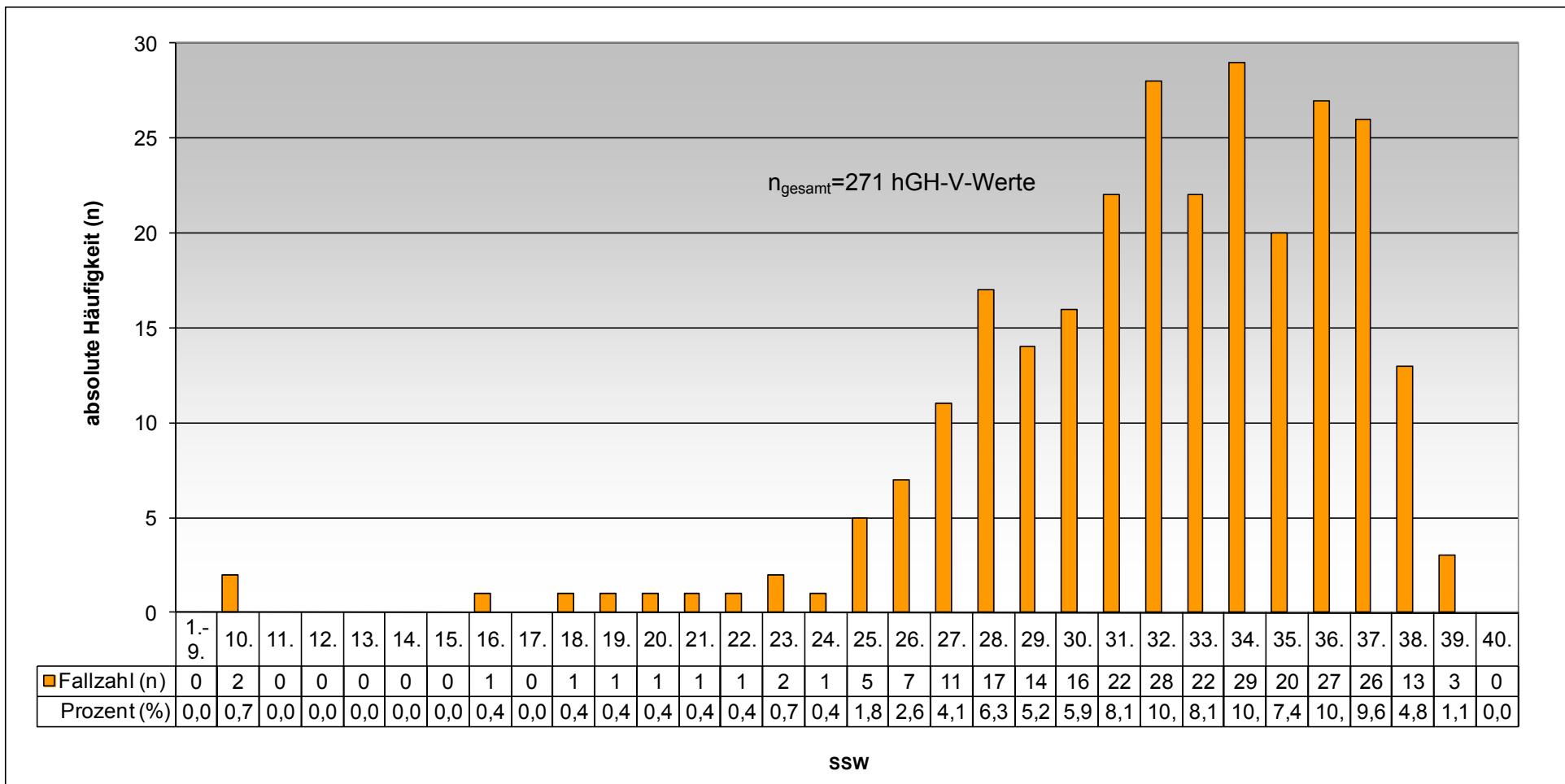
### **3.2.2 Einordnung der hGH-V-Werte in Schwangerschaftswochen**

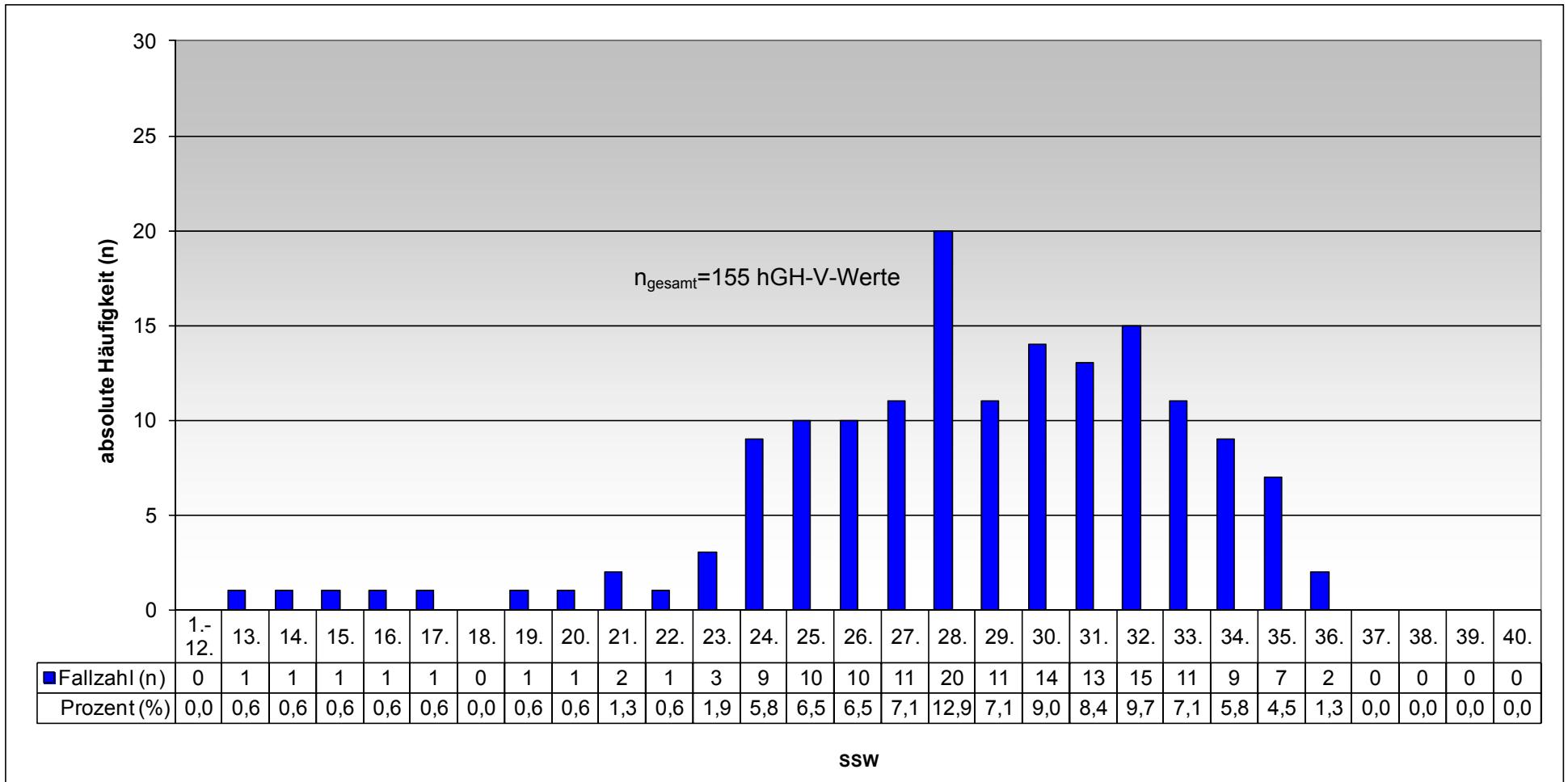
Bei den Zwillingschwangeren wurden hGH-V-Werte von der 10.-39., bei den Drillingschwangeren von der 13.-36. SSW ermittelt. In der 11.-15. und 17. SSW liegen keine hGH-V-Zwillingssdaten, in der 18. SSW keine hGH-V-Drillingsdaten vor.

In beiden Kollektiven wurden bis zur einschließlich 24. SSW (Zwillingsskollektiv) bzw. 22. SSW (Drillingskollektiv) lediglich 1 oder 2 hGH-V-Werte pro SSW ermittelt.

Ab der 25. SSW liegen von den Zwillingsmüttern zwischen 3 und 29 hGH-V-Werte pro SSW vor. Im Kollektiv der Drillingschwangeren wurden ab der 23. SSW zwischen 2 und 20 hGH-V-Werte pro SSW ermittelt.

Die Abbildungen 6 und 7 geben die Anzahl der ermittelten hGH-V-Werte pro Mehrlingskollektiv, verteilt auf die einzelnen SSW, wieder.

**Abbildung 6:** Anzahl hGH-V-Werte pro SSW im Zwillingskollektiv

**Abbildung 7:** Anzahl hGH-V-Werte pro SSW im Drillingskollektiv

### 3.3 Verlauf der hGH-V-Konzentration in der Schwangerschaft

#### 3.3.1 Streuung der hGH-V-Werte

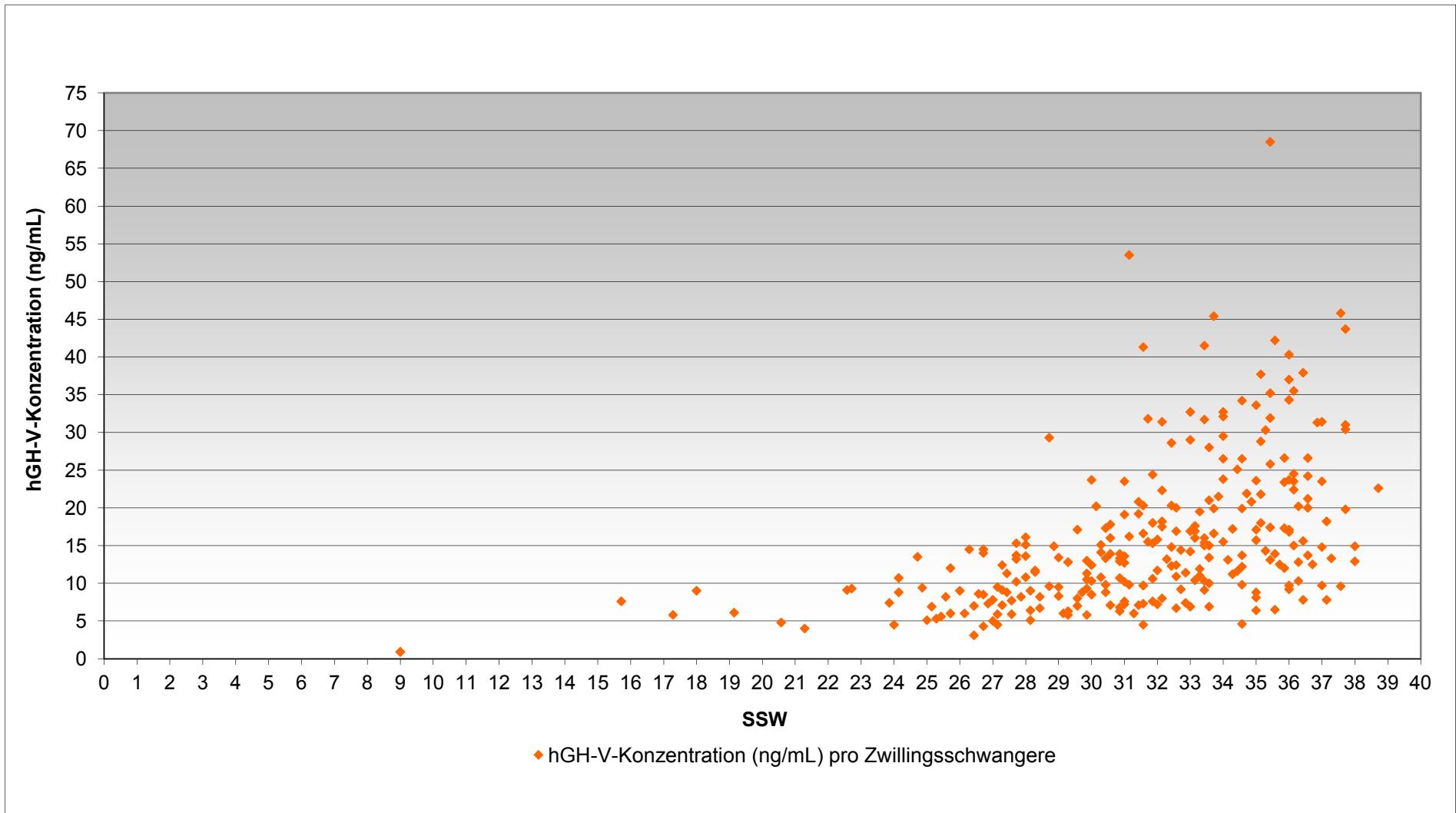
Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Streuung der hGH-V-Konzentrationen der 271 Zwillings- und 155 Drillingswerte in den einzelnen SSW.

Dabei bildet jeder einzelne Punkt die hGH-V-Konzentration einer Schwangeren zum Messzeitpunkt (SSW) ab.

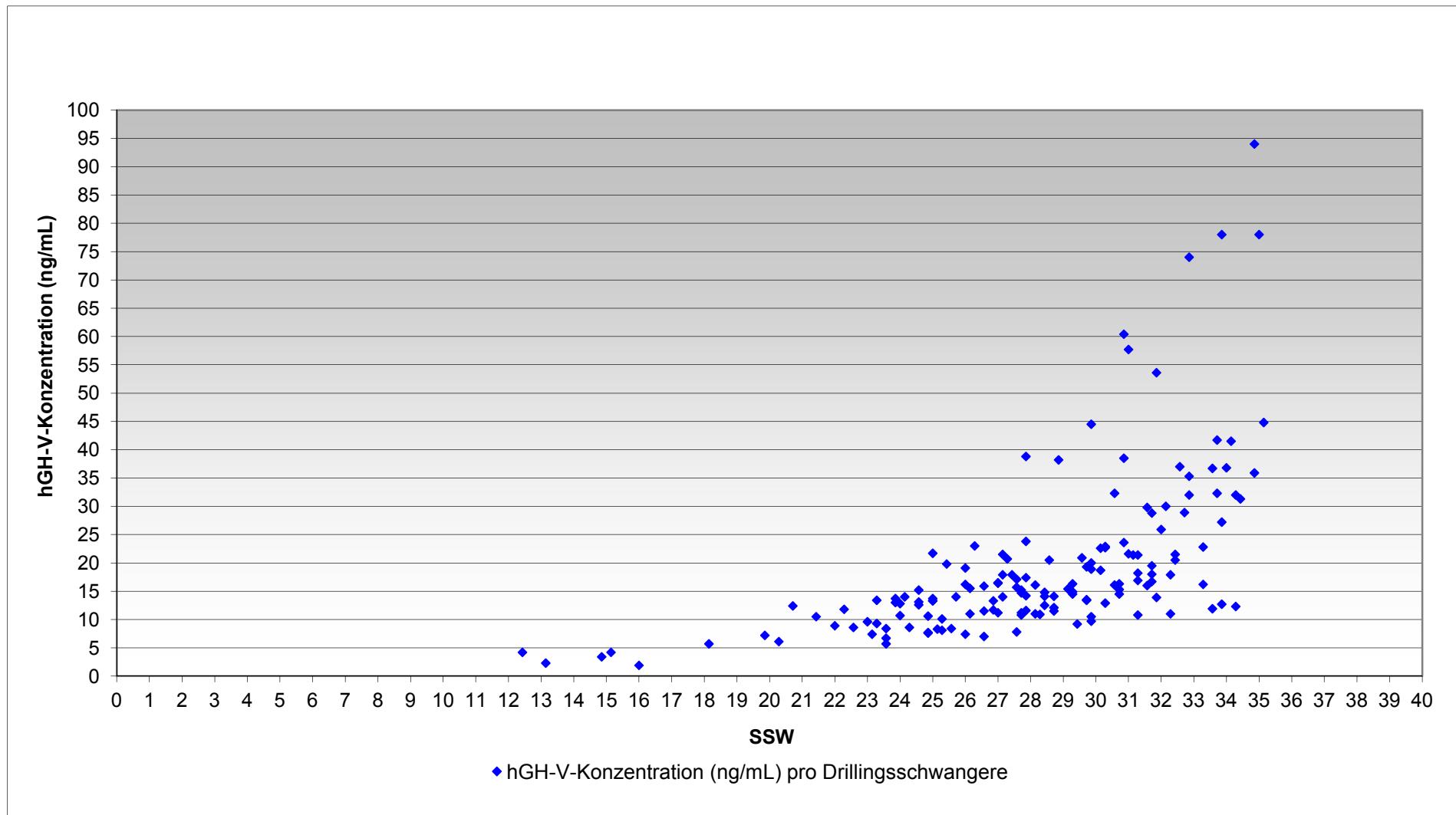
Die Punktwolken machen deutlich, dass die Mehrzahl an hGH-V-Daten in beiden Kollektiven nach der 24+0 SSW vorliegt. Ab der 25. SSW bis zur Entbindung wurden bei den Zwillingsmüttern 95,9%, bei den Drillingsmüttern 85,8% der hGH-V-Daten gewonnen.

Vor allem in den späten SSW, nahe dem Geburtstermin, nehmen die individuellen Schwankungen der hGH-V-Konzentrationen unter den Mehrlingsschwangeren zu. Dies ist in Abbildung 8 und 9 daran zu erkennen, dass die betragsmäßigen Unterschiede von minimaler und maximaler hGH-V-Konzentration pro SSW mit dem Schwangerschaftsalter ansteigen.

**Abbildung 8:** Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Zwillingskollektivs in den einzelnen SSW



**Abbildung 9:** Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs in den einzelnen SSW



### 3.3.2 hGH-V-Verlauf in Schwangerschaftswochen

Um den Verlauf der hGH-V-Konzentration in den einzelnen SSW zu beschreiben, wurde bei mehreren hGH-V-Werten derselben Mehrlingsmutter in einer SSW der durchschnittliche hGH-V-Wert pro SSW gebildet. Somit wurde erreicht, dass nur ein hGH-V-Wert einer Studienteilnehmerin in die Berechnung pro SSW eingeht.

Nach der Bildung der Mittelwerte liegen im Zwillingskollektiv 246 und im Drillingskollektiv 128 hGH-V-Werte vor.

Die mittlere hGH-V-Konzentration steigt trendmäßig von einem Ausgangswert von 0,9 ng/mL in der 10. SSW im Zwillings- bzw. von 4,2 ng/mL in der 13. SSW im Drillingskollektiv an. In der 38. SSW wird im Zwillingskollektiv eine mittlere Maximalkonzentration von  $24,2 \pm 12,4$  ng/mL (Bereich: 8,8-45,8 ng/mL) erreicht. Im Drillingskollektiv beträgt die maximale mittlere hGH-V-Konzentration  $61,4 \pm 23,5$  ng/mL (Bereich: 44,8-78,0 ng/mL) und wird in der 36. SSW erreicht.

Bei den Zwillingsschwangeren wird in der 39. SSW eine Abnahme der hGH-V-Konzentration auf einen mittleren Wert von 16,8 ng/mL festgestellt. Nach der 39. SSW liegen in diesem Mehrlingskollektiv keine hGH-V-Daten mehr vor.

Im Drillingskollektiv zeigt sich keine Abnahme der mittleren hGH-V-Konzentration bis zur letzten Messung in der 36. SSW.

Die Zunahme der hGH-V-Konzentration im Schwangerschaftsverlauf wird auch dahingehend deutlich, dass die mittlere hGH-V-Konzentration bis zu 14 Tagen vor der Geburt im Zwillings- ( $n_Z=64$ ,  $MW_{hGH-V\_Z}=18,8 \pm 10,4$  ng/mL,  $GA_Z=34,2 \pm 3,1$  SSW,  $r_Z=0,53$ ,  $p_Z=0,0057$ ) und Drillingskollektiv ( $n_D=22$ ,  $MW_{hGH-V\_D}=25,7 \pm 16,9$  ng/mL,  $GA_D=31,8 \pm 2,5$  SSW,  $r_D=0,43$ ,  $p_D=0,0002$ ) signifikant positiv mit dem Gestationsalter bei Geburt korreliert. Der Korrelationskoeffizient  $r_Z$  der Zwillingsfälle zeigt einen deutlichen, der Korrelationskoeffizient  $r_D$  der Drillingsfälle einen mäßig starken linearen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen.

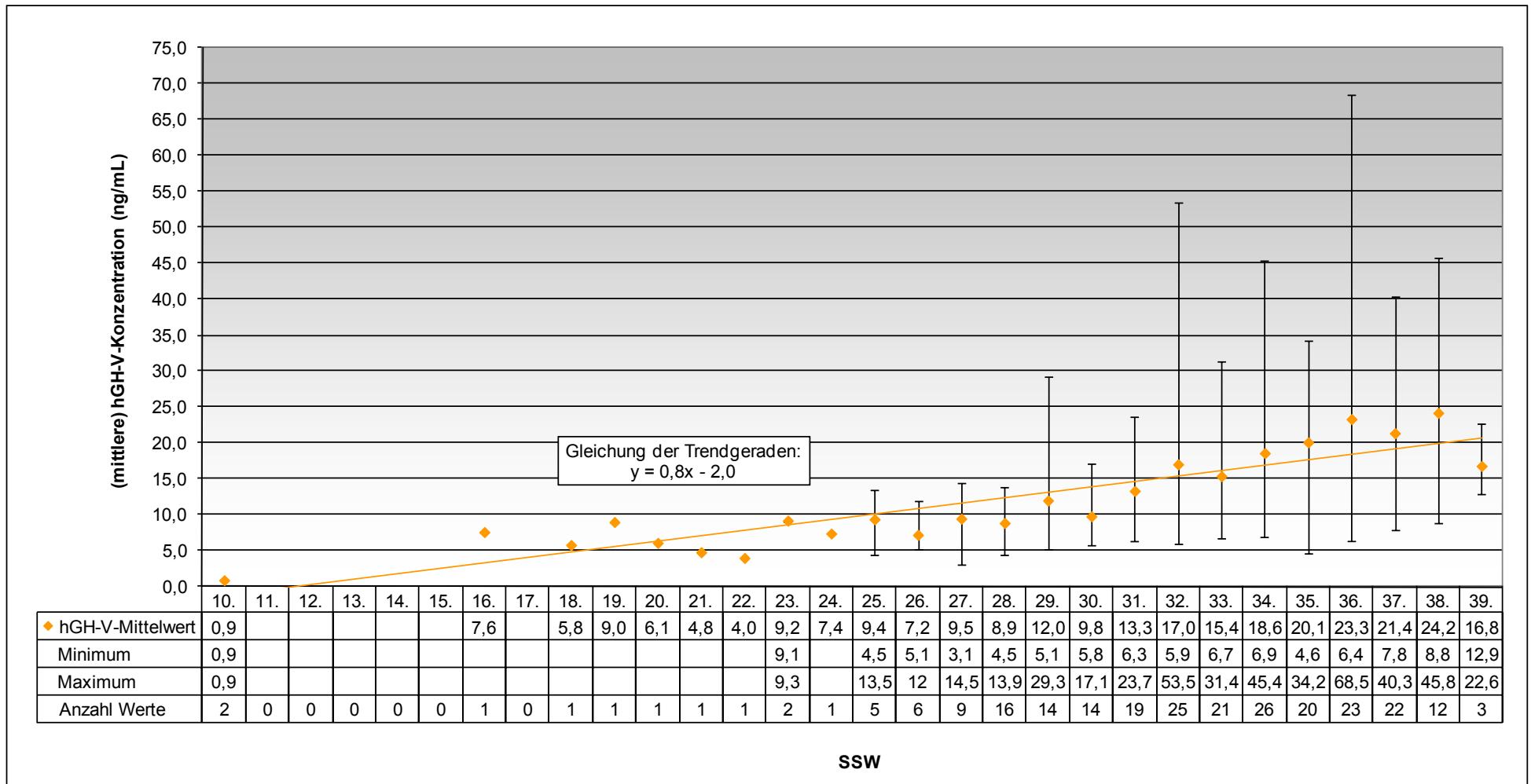
Vergleicht man die betragsmäßige Zunahme der mittleren hGH-V-Konzentrationen wochenweise ab der 25. (Zwillings-) bzw. 23. SSW (Drillingskollektiv), kann man folgendes feststellen: Der Hauptanstieg der mittleren hGH-V-Konzentration zeigt sich im Zwillingskollektiv zwischen der 31. und 32. SSW. Hier steigt die mittlere hGH-V-Konzentration innerhalb einer Woche um 3,7 ng/mL (von 13,3 ng/mL auf 17,0 ng/mL) an. Dies entspricht einer relativen Zunahme um 27,8%. Im Kollektiv der Drillingsschwangeren zeigt sich der Hauptanstieg von 17,0 ng/mL zwischen der 35. und 36. SSW (von 44,4 ng/mL auf 61,4 ng/mL). Dies entspricht einer relativen Zunahme um 38,3%, wobei diese Zahl vor dem Hintergrund der nurmehr niedrigen Fallzahlen in diesen hohen SSW betrachtet werden muss.

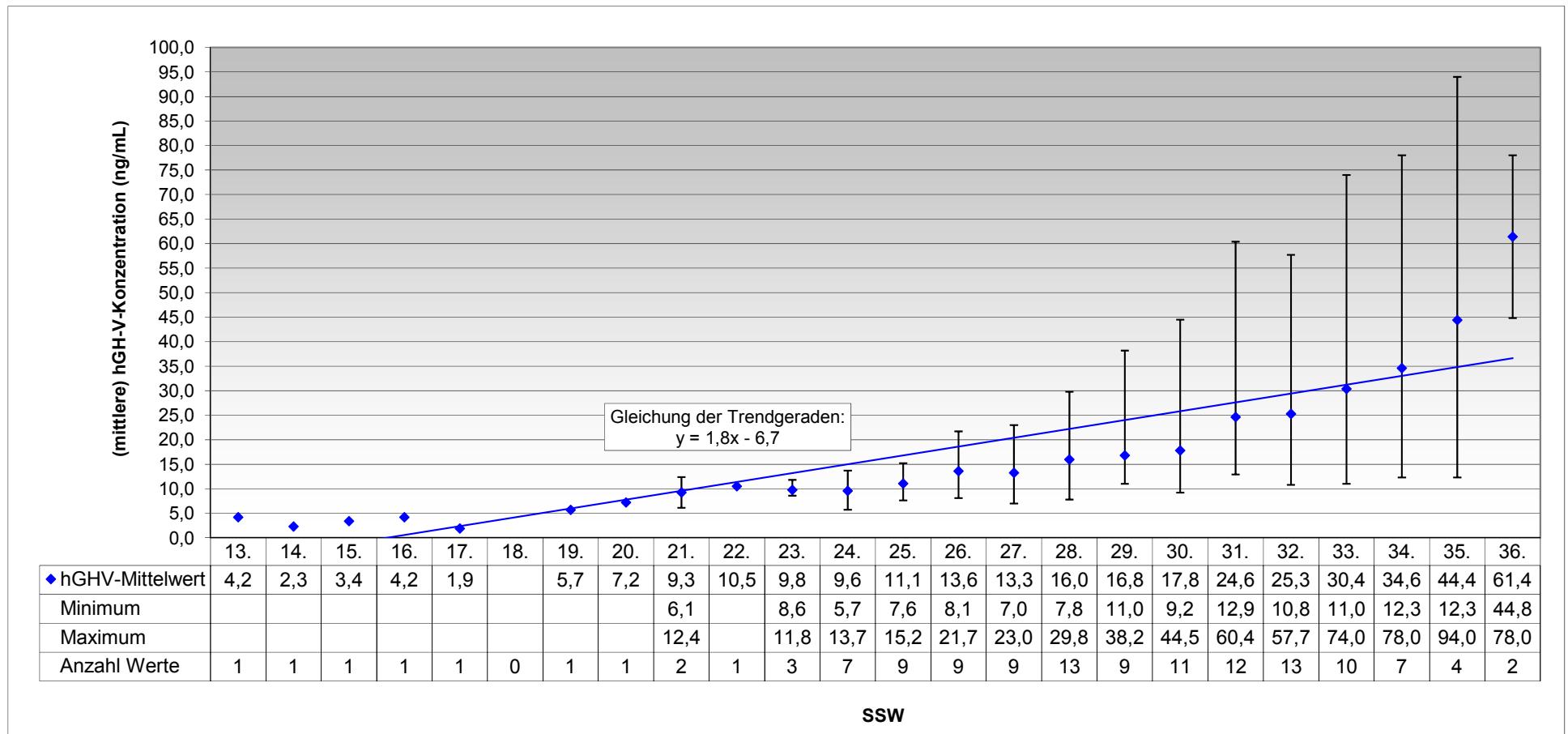
Die mittlere hGH-V-Konzentration zeigt starke individuelle Schwankungen beim Vergleich der Messergebnisse in der gleichen SSW. Diese Variabilität nimmt bei beiden Mehrlingskollektiven im Laufe der Schwangerschaft zu. Bei den Zwillingsmüttern ist der Unterschied zwischen maximaler und minimaler Konzentration in der 36. SSW betragsmäßig am größten (Spannweite: 62,1 ng/mL), bei den Drillingsmüttern in der 35. SSW (Spannweite: 81,7 ng/mL). Die individuellen Schwankungen sind bei den Drillingsschwangeren ausgeprägter als bei den Zwillingsmüttern.

Die Abbildungen 10 und 11 veranschaulichen die beschriebenen Sachverhalte. Die mittlere hGH-V-Konzentration pro SSW ist jeweils durch eine Raute dargestellt. Der maximale und minimale hGH-V-Wert der entsprechenden SSW wird durch die Begrenzungen der senkrechten Linien markiert. Die Variabilität der hGH-V-Konzentrationsunterschiede pro SSW ist durch die Länge der senkrechten Linien wiedergegeben. Die Trendgeraden der mittleren hGH-V-Konzentration sind jeweils farbig dargestellt.

Die Trendgeraden ( $y_Z=0,8x-2,0$ ,  $y_D=1,8x-6,7$ ) in den Abbildungen verdeutlichen den trendmäßigen hGH-V-Anstieg mit zunehmendem Schwangerschaftsalter unter Zugrundelegung einer linearen Abhängigkeitsstruktur zwischen den Wertepaaren. Im Zwillingskollektiv beträgt der Regressionskoeffizient ( $r_Z$ , Steigung der Regressionsgeraden) 0,8. Demnach steigt die hGH-V-Konzentration der Drillingsschwangeren bei Erhöhung des Gestationsalters um 1 SSW um durchschnittlich 0,8 ng/mL. Der Regressionskoeffizient des Drillingskollektivs  $r_D$  beträgt 1,8. Damit steigt die hGH-V-Konzentration pro SSW bei den Drillingsschwangeren mit 1,8 ng/mL im Durchschnitt um 1,0 ng/mL schneller an als im Zwillingskollektiv.

Abbildung 10: Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration des Zwillingskollektivs in SSW



**Abbildung 11:** Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration des Drillingskollektivs in SSW

### 3.3.3 Vergleich der hGH-V-Verläufe in den Mehrlingskollektiven

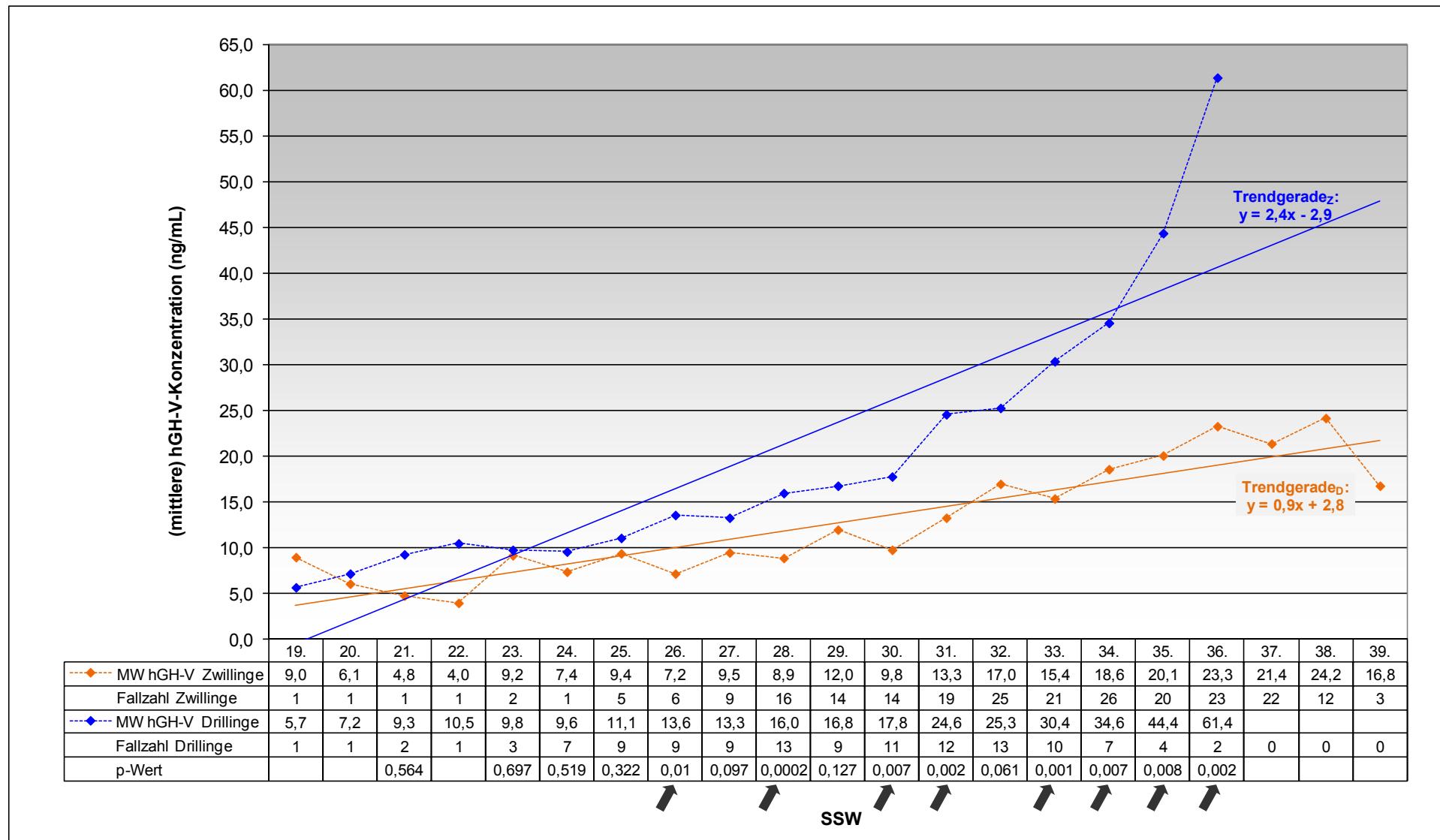
Abbildung 12 zeigt den Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentrationen der beiden Mehrlingskollektive ab der 19. SSW im Vergleich.

Die mittlere hGH-V-Konzentration der Zwillingsschwangeren liegt ab der 20. SSW jeweils unterhalb der durchschnittlichen hGH-V-Konzentration des Drillingskollektivs. Dies wird auch bei Betrachtung des Verlaufs der Trendlinien deutlich: Die Drillings-Trendgerade ( $r_D=2,4$ ) verläuft steiler als die des Zwillingskollektivs ( $r_Z=0,9$ ).

Vergleicht man die mittlere hGH-V-Konzentration beider Mehrlingskollektive pro SSW, so zeigen sich signifikant höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen im Drillingskollektiv in der 26., 28., 30., 31. und 33.-36. SSW ( $p<0,05$ ). Nachstehende Abbildung gibt die p-Werte pro SSW in der Datentabelle wieder, sofern ausreichend Fallzahlen pro SSW (> 1) vorhanden.

Vergleicht man den Verlauf der Kurven, die durch die gestrichelte Verbindung der mittleren hGH-V-Konzentrationen pro SSW entstehen, so zeigt das Drillingskollektiv trendmäßig eher einen exponentiellen, das Zwillingskollektiv eher einen linearen Anstieg der hGH-V-Konzentration mit zunehmendem Schwangerschaftsalter.

**Abbildung 12:** Vergleich des Verlaufs der mittleren hGH-V-Konzentration des Zwillings- und Drillingskollektivs ab der 19. SSW



↗ p-Wert <0,05, Ergebnis ist signifikant

### 3.3.4 Mittlere hGH-V-Konzentration in vier Zeitintervallen

#### 3.3.4.1 Zuordnung der hGH-V-Werte in vier Zeitintervalle

Für die Analysen über den Zusammenhang zwischen der hGH-V-Konzentration und mütterlichen und kindlichen Parametern wurde eine Einteilung der vorliegenden Hormonwerte in vier Zeitabschnitte vorgenommen.

Diese vier Zeitabschnitte wurden gewählt, um die interessierenden Zusammenhänge in überschaubaren Zeitrahmen besser vergleichen und Änderungen beschreiben zu können. Auch die Einordnung dieser Studienergebnisse in die bereits veröffentlichter Untersuchungen über den hGH-V-Verlauf in der Schwangerschaft (z.B. Alsat E et al. 1997, Friess SC 2006), wird durch die Einteilung in die gleich gewählten Zeitintervalle ermöglicht.

Für das Zwillingskollektiv beinhaltet der erste Zeitraum (I1) die 10.-24. SSW, für das Drillingskollektiv die 13.-24. SSW. Für beide Mehrlingskollektive bilden die 25.-30. und 31.-36. SSW den zweiten (I2) und dritten (I3) Untersuchungszeitraum. In der Drillingsgruppe liegen keine hGH-V-Werte nach der 36. SSW vor. Damit entfällt bei den Drillingen der vierte (I4) Untersuchungszeitraum von der 37.-39. SSW.

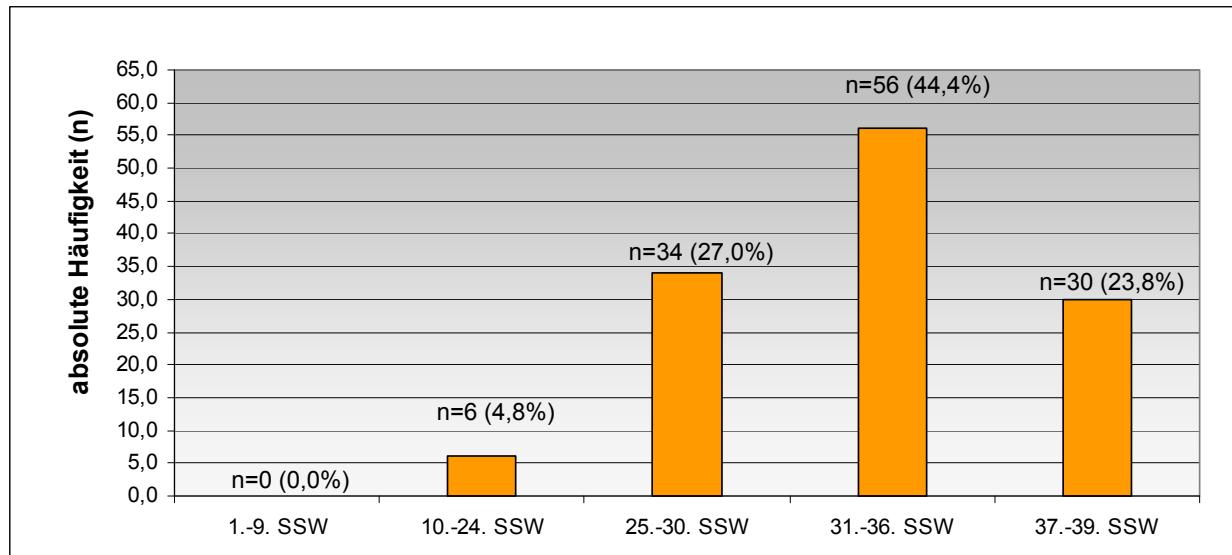
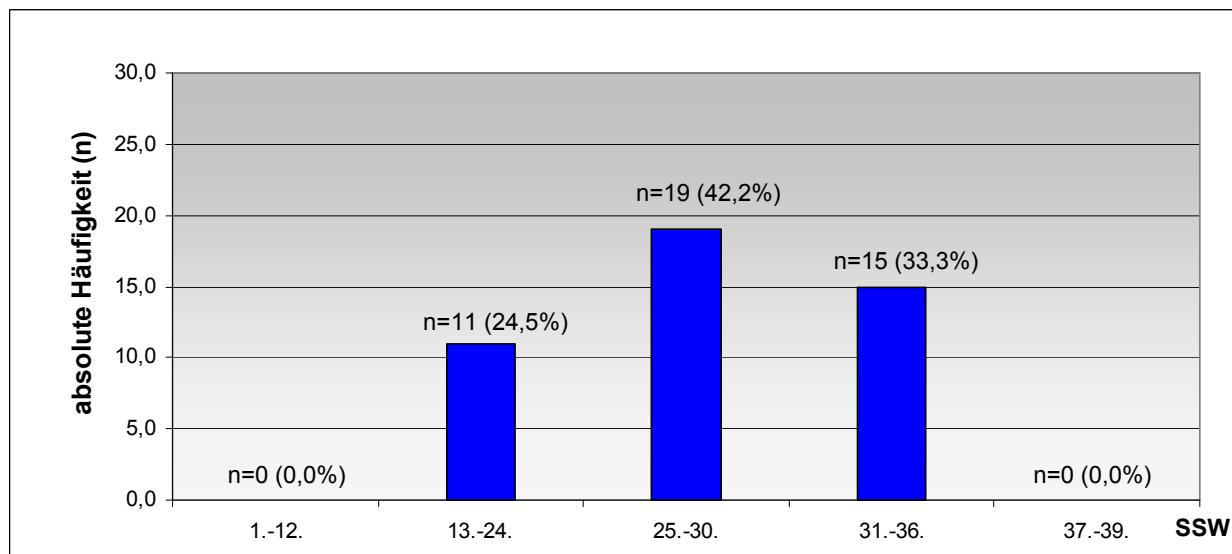
Liegen von einer Mehrlingsschwangeren in einem der vier Zeiträume mehrere hGH-V-Werte vor, wurde pro Zeitabschnitt der Mittelwert der hGH-V-Konzentrationen der jeweiligen Schwangeren gebildet. Dadurch ist sichergestellt, dass je Mehrlingsschwangere maximal ein hGH-V-Wert pro Zeitintervall in die Berechnungen einfließt. Für das Zwillingskollektiv liegen nach Bereinigung der 271 hGH-V-Werte durch Mittelwertbildung 126 hGH-V-Werte in den 4 Zeitabschnitten vor. Im Drillingskollektiv liegen nach Durchschnittsbildung der 155 hGH-V-Werte 45 hGH-V-Werte in den 3 Zeitabschnitten vor.

Tabelle 25 beinhaltet die absolute und relative Verteilung der hGH-V-Werte vor und nach Bildung der Mittelwerte auf die vier Zeitintervalle. Die Abbildungen 13 und 14 geben diese Verteilung grafisch wieder.

**Tabelle 25:** Anzahl an hGH-V-Werten und prozentuale Verteilung auf vier SSW-Zeitintervalle pro Kollektiv

Zwillingskollektiv		
SSW-Zeitintervall	Anzahl (%) an hGH-V Werten vor der Mittelwertbildung	Anzahl (%) an hGH-V Werten nach der Mittelwertbildung
10.-24. SSW (I1)	11 (4,1%)	6 (4,8%)
25.-30. SSW (I2)	70 (25,8%)	34 (27,0%)
31.-36. SSW (I3)	148 (54,6%)	56 (44,4%)
37.-39. SSW (I4)	42 (15,5%)	30 (23,8%)
Gesamtzahl hGH-V-Werte	271 (100,0%)	126 (100,0%)

Drillingskollektiv		
SSW-Zeitintervall	Anzahl (%) an hGH-V Werten vor der Mittelwertbildung	Anzahl (%) an hGH-V Werten nach der Mittelwertbildung
13.-24. SSW (I1)	22 (14,2%)	11 (24,5%)
25.-30. SSW (I2)	76 (49,0%)	19 (42,2%)
31.-36. SSW (I3)	57 (36,8%)	15 (33,3%)
37.-39. SSW (I4)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gesamtzahl hGH-V-Werte	155 (100,0%)	45 (100,0%)

**Abbildung 13:** Verteilung der Anzahl an hGH-V-Mittelwerten des Zwillingskollektivs in vier Zeitabschnitten**Abbildung 14:** Verteilung der Anzahl an hGH-V-Mittelwerten des Drillingskollektivs in drei Zeitabschnitten

### 3.3.4.2 Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen pro Zeitintervall

Im ersten Zeitabschnitt (I1) der 10.-24. SSW beträgt der Mittelwert der hGH-V-Konzentrationen für das Zwillingskollektiv  $5,8 \pm 1,9$  ng/mL, für das Drillingskollektiv in der 13.-24. SSW  $8,4 \pm 3,5$  ng/mL.

Zwischen der 25. und 30. SSW (I2) ergibt die mittlere hGH-V-Konzentration  $9,5 \pm 3,2$  ng/mL bei den Zwillings- und  $14,7 \pm 5,0$  ng/mL bei den Drillingsschwangeren.

Im dritten Untersuchungszeitraum (I3) von der 31.-36. SSW liegt der Durchschnitt der hGH-V-Konzentrationen in der Zwillingsgruppe bei  $17,9 \pm 9,7$  ng/mL und bei  $28,3 \pm 16,2$  ng/mL in der Drillingsgruppe.

Im vierten Zeitabschnitt (I4) von der 37.-39. SSW beträgt die mittlere hGH-V-Konzentration bei den Zwillingen  $21,8 \pm 10,1$  ng/mL.

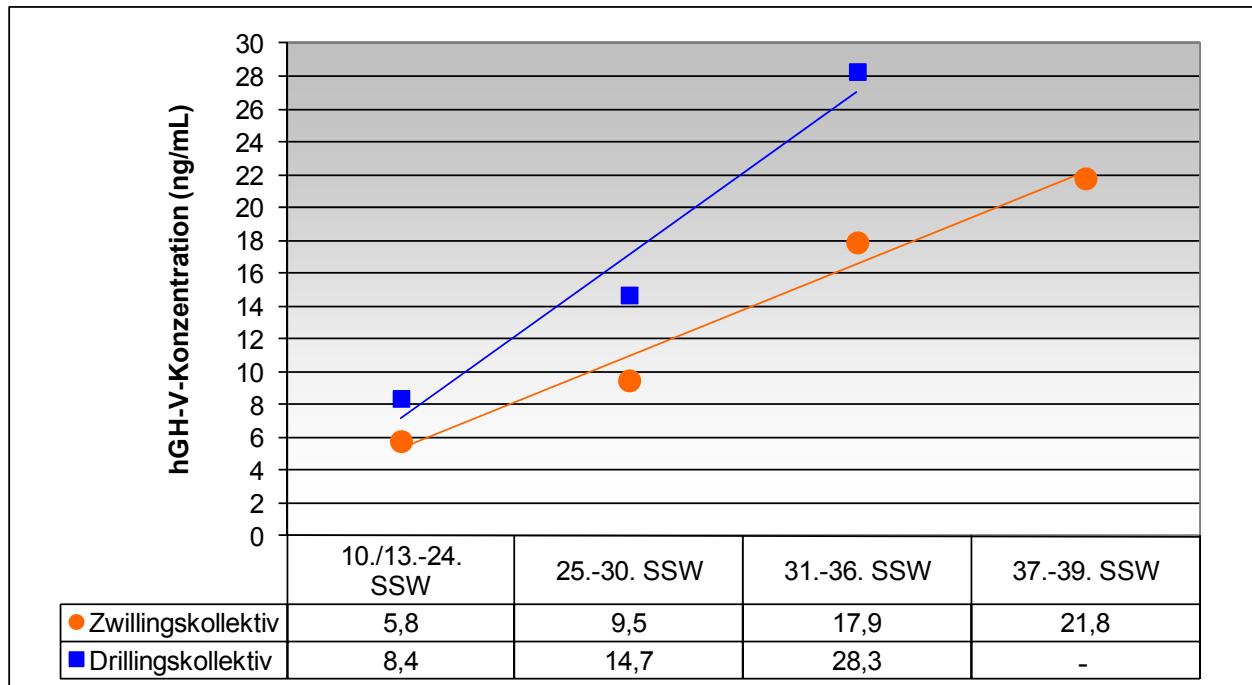
Die mittleren hGH-V-Werte steigen damit in beiden Kollektiven über alle Zeitintervalle an, wie die Verlaufsanalyse über die einzelnen Schwangerschaftswochen in den vorstehenden Kapiteln bereits vermuten ließ. In beiden Mehrlingskollektiven ist die absolute und relative Zunahme der mittleren hGH-V-Konzentration vom zweiten (25.-30. SSW) auf den dritten (31.-36. SSW) Zeitabschnitt am stärksten: Im Zwillingskollektiv beträgt der relative Konzentrationsanstieg in diesem Zeitraum 88,4%, im Drillingskollektiv 92,5%.

Im Zwillingskollektiv schwächt sich die Stärke der Zunahme der mittleren hGH-V-Konzentration vom dritten (31.-36. SSW) auf den vierten (37.-39. SSW) Zeitabschnitt mit 21,8% wieder ab.

In allen Zeitabschnitten ist die mittlere hGH-V-Konzentration des Drillingskollektivs höher als die des Zwillingskollektivs: Im ersten liegen die Drillingsergebnisse um 44,8%, im zweiten um 54,7% und im dritten Intervall um 58,1% über den Zwillingsergebnissen.

Der Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentration des ersten und zweiten Zeitabschnitts zwischen dem Zwillings- und Drillingskollektiv ergibt auf der Basis einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% keine Signifikanz. Im dritten Untersuchungszeitraum von der 31.-36. SSW ist der durchschnittliche hGH-V-Wert der Drillingsschwangeren jedoch signifikant höher als der der Zwillingsschwangeren ( $MW_D=28,3$  ng/mL,  $MW_Z=17,9$  ng/mL,  $p=0,002$ ).

Abbildung 15 stellt die mittleren hGH-V-Konzentrationen für das Zwillings- und Drillingskollektiv dar. Die Geraden verdeutlichen die trendmäßige Entwicklung der durchschnittlichen hGH-V-Werte über die drei bzw. vier Zeiträume.

**Abbildung 15:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingskollektive in vier Zeitintervallen, Trendgeraden

### 3.3.4.3 hGH-V-Lage- und Streuungsmaße in den Zeitintervallen

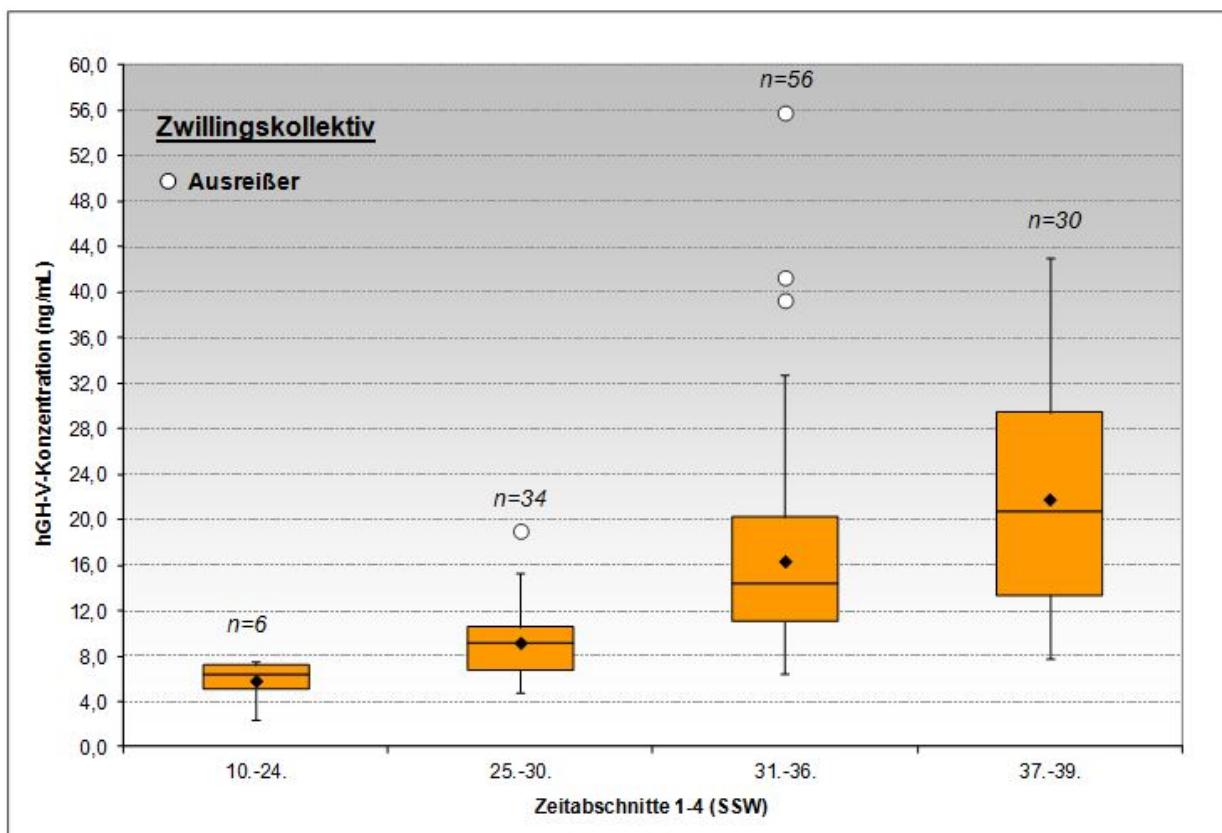
Die Box-Whisker-Plots der Abbildungen 16 und 17 geben weitere Informationen zu Lage und Streuung der mittleren hGH-V-Werte in den vier Zeiträumen:

Minimale bzw. maximale mittlere hGH-V-Konzentrationen werden durch die Begrenzungen der Whisker (senkrechte Striche) nach unten bzw. oben gekennzeichnet. Der Median ist durch die horizontale Linie in den Boxen dargestellt. Der Beginn des unteren (Q1) bzw. oberen (Q3) Quartils wird durch die untere bzw. obere Begrenzung der Boxen abgebildet. Der Mittelwert der hGH-V-Konzentrationen pro Zeitabschnitt ist als Raute angegeben.

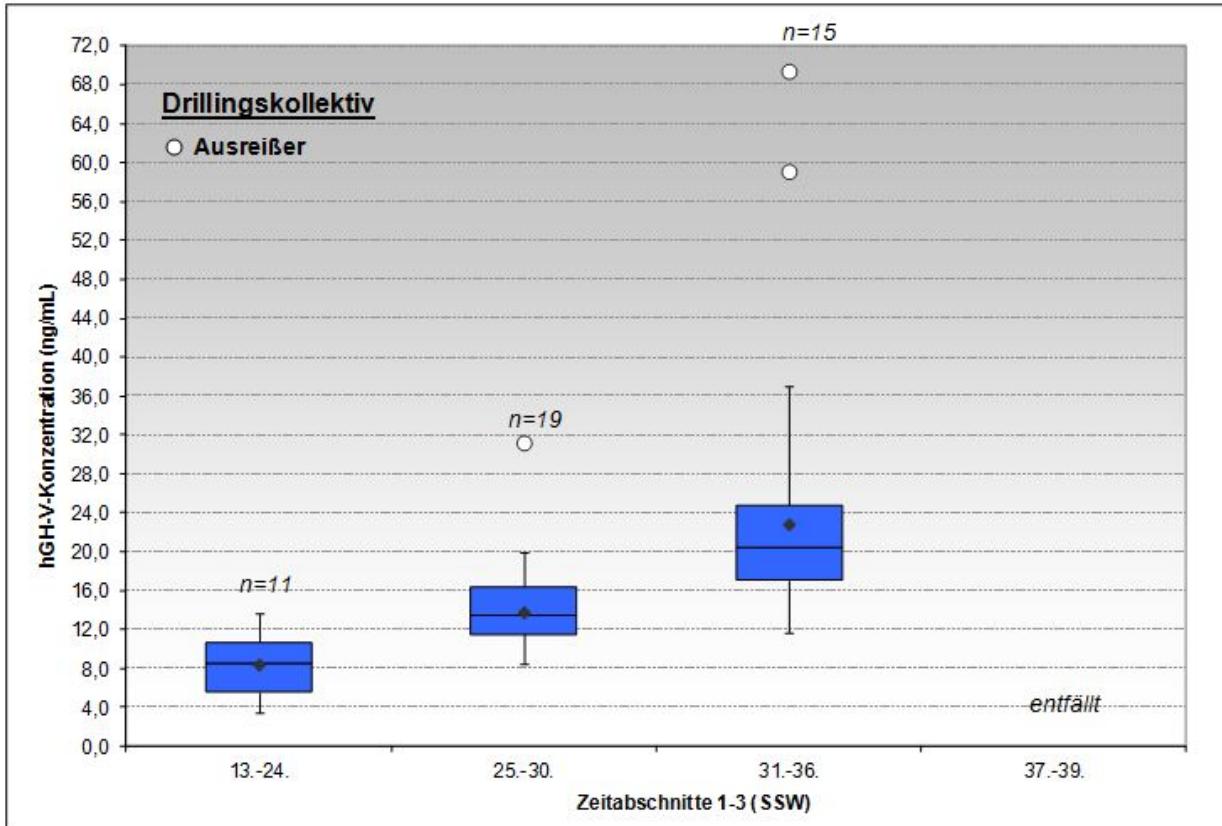
Die Variationsbreite kann als Abstand zwischen Minimum und Maximum, sowie der Interquartilabstand, welcher der Boxhöhe entspricht, abgelesen werden. Der Interquartilbereich (Boxhöhe/IQR) beinhaltet 50% der erhobenen Daten.

Sogenannte Ausreißer sind als Kreise außerhalb des Boxplots gekennzeichnet. Diese Werte liegen mehr als 1,5 Interquartilabstände vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt. Die Ausreißer im zweiten und dritten Zeitintervall beider Mehrlingskollektive bilden die hGH-V-Mittelwerte von 4 Zwillings- und 2 Drillingschwangeren ab. Sie sind in den Berechnungen zu Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum etc. herausgefiltert. Die Fallzahl (n) pro Zeitintervall ist über dem Box-Whisker-Plot vermerkt. Tabelle 26 fasst die Information aus dem Box-Whisker-Plot zusammen.

**Abbildung 16:** Box-Whisker-Plots der mittleren hGH-V-Konzentrationen des Zwillingskollektivs, eingeteilt in vier Zeitabschnitte



**Abbildung 17:** Box-Whisker-Plots der mittleren hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs, eingeteilt in drei Zeitabschnitte



**Tabelle 26:** Zusammenfassung der Lage- und Streungsmaße der mittleren hGH-V-Konzentrationen in vier bzw. drei Zeitabschnitten pro Mehrlingskollektiv

hGH-V-Konzentration (ng/mL) SSW-Zeitraum	MW*		SD*		Median*		Min*	
	Z	D	Z	D	Z	D	Z	D
10.-24. (Z), 13.-24. (D)	5,8	8,4	1,9	3,5	6,4	8,6	2,5	3,4
25.-30.	9,2	13,8	2,7	3,0	9,2	13,4	4,8	8,5
31.-36.	16,4	22,8	7,0	7,4	14,4	20,5	6,4	11,7
37.-39.	21,8	-	10,1	-	20,7	-	7,8	-

hGH-V-Konzentration (ng/mL) SSW-Zeitraum	Max*		Q1*		Q3*		IQR*	
	Z	D	Z	D	Z	D	Z	D
10.-24. (Z), 13.-24. (D)	7,6	13,7	5,1	5,6	7,2	10,7	2,1	5,1
25.-30.	15,3	20,0	6,7	11,5	10,6	16,4	3,9	4,9
31.-36.	32,7	37,0	11,1	17,0	20,3	24,8	9,2	7,7
37.-39.	43,1	-	13,4	-	29,5	-	16,1	-

Z=Zwillinge, D=Drillinge

\*Ausreißer fließen nicht in die Berechnungen dieser Maßzahlen ein

### 3.4 Zusammenhang zwischen hGH-V und mütterlich-kindlichen Parametern

#### 3.4.1 hGH-V und BMI zu Beginn der Schwangerschaft

Es wurde untersucht, ob sich die mittleren hGH-V-Konzentrationen in den vier Untersuchungszeiträumen (I1: 10./13.-24., I2: 25.-30., I3: 31.-36. und I4: 37.-39. SSW) in normal-, über- und untergewichtigen Zwillings- und Drillingsmüttern (nach BMI eingruppiert) signifikant unterscheiden.

##### 3.4.1.1 hGH-V und Start-BMI bei Zwillingsmüttern

Für das Kollektiv der Zwillingsmütter konnte ein Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen bei Normal- (n=51), Unter- (n=3) und Übergewichtigen (n=13) lediglich in den Zeitintervallen 2, 3 und 4 durchgeführt werden. Für einen aussagekräftigen Mittelwertsvergleich liegt im ersten Schwangerschaftszeitraum eine zu geringe Subkollektivgröße vor.

In der 25.-30. SSW (I2) zeigen die untergewichtigen Zwillingsschwangeren einen höheren, in der 31.-36. SSW (I3) und 37.-39. SSW (I4) einen niedrigeren hGH-V-Mittelwert als die Gruppe der Normal- und Übergewichtigen.

Es wurden Analysen zu den hGH-V-Mittelwertsunterschieden zwischen den Kollektiven durchgeführt. Ein signifikantes Ergebnis ( $p=0,04$ ) konnte für den Vergleich der Untergewichtigen mit den Übergewichtigen im Zeitraum I4 von der 37.-39. SSW festgestellt werden.

Tabelle 27 zeigt die mittleren hGH-V-Konzentrationen der drei Kollektive normal-, unter- und übergewichtige Zwillingsmütter für die drei Untersuchungszeiträume I2-I4.

**Tabelle 27:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen der normal-, unter- und übergewichtigen Zwillingsmütter in den vier Untersuchungszeiträumen I1-I4

Mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) Zwillingschwangere	Normalgewichtige	Untergewichtige	Übergewichtige
BMI	18,50 - 24,99 kg/m <sup>2</sup>	< 18,50 kg/m <sup>2</sup>	≥ 25,00 kg/m <sup>2</sup>
Fallzahl (n)	n=51	n=3	n=13
I1: 10.-24. SSW	n.a.	n.a.	n.a.
I2: 25.-30. SSW	9,4 ng/mL (n=26)	10,1 ng/mL (n=2)	9,7 ng/mL (n=6)
I3: 31.-36. SSW	17,9 ng/mL (n=43)	17,3 ng/mL (n=2)	18,2 ng/mL (n=11)
I4: 37.-39. SSW	22,6 ng/mL (n=23)	10,4 ng/mL (n=2)	22,5 ng/mL (n=5)

### 3.4.1.2 hGH-V und Start-BMI bei Drillingsmüttern

Ein Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen konnte nur zwischen den normal- (n=15) und übergewichtigen (n=6) Drillingsschwangeren erfolgen. In der Gruppe der Untergewichtigen (n=1) war aufgrund der geringen Subkollektivgröße ein Vergleich nicht möglich.

In der 13.-24. (I1) und 25.-30. SSW (I2) sind die mittleren hGH-V-Konzentrationen der normal- und übergewichtigen Drillingsmütter weitgehend identisch. In der 31.-36. SSW (I3) sind die durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen der normalgewichtigen Drillingsschwangeren höher als die der Übergewichtigen. Die Ergebnisse waren nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ).

Tabelle 28 zeigt die mittleren hGH-V-Konzentrationen der Subkollektive normal- und übergewichtige Drillingsmütter für die drei Untersuchungszeiträume I1-I3.

**Tabelle 28:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen der normal-, unter- und übergewichtigen Drillingsmütter in den drei Untersuchungszeiträumen I1-I3

Mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) Drillingsschwangere	Normalgewichtige	Untergewichtige	Übergewichtige
BMI	18,50 - 24,99 kg/m <sup>2</sup>	< 18,50 kg/m <sup>2</sup>	≥ 25,00 kg/m <sup>2</sup>
Fallzahl (n)	n=15	n=1	n=6
I1: 13.-24. SSW	8,4 ng/mL (n=8)	n.a.	8,4 ng/mL (n=3)
I2: 25.-30. SSW	15,2 ng/mL (n=13)	n.a.	12,9 ng/mL (n=5)
I3: 31.-36. SSW	32,8 ng/mL (n=11)	n.a.	16,2 ng/mL (n=4)

### 3.4.1.3 Korrelation hGH-V präpartal und Start-BMI

Es wurde die Korrelation der mittleren hGH-V-Konzentration bis zu 7 Tage vor der Entbindung mit dem mütterlichen BMI am Schwangerschaftsbeginn untersucht. Im Zwillingskollektiv konnten Daten bei 63 Schwangeren, im Drillingskollektiv bei den gesamten 22 Drillingsmüttern ermittelt werden.

Die Korrelationskoeffizienten zeigen im Zwillingskollektiv keinen ( $n_z=63$ ,  $r_z=0,06$ ,  $p_z=0,326$ ) und im Drillingskollektiv einen geringen negativen ( $n_D=22$ ,  $r_D=-0,27$ ,  $p_D=0,109$ ), linearen, jeweils nicht signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen auf.

### 3.4.2 hGH-V und mütterliche Vorerkrankungen

Es wurde untersucht, inwieweit sich die hGH-V-Verläufe bei Mehrlingsschwangeren mit den Grunderkrankungen Hypothyreose (E03.9), Hyperthyreose (E05.9), essentielle Hypertonie (I10.9) und Kleinwuchs (E34.3) von denen der Schwangeren ohne vorbestehende Erkrankung unterscheiden.

#### 3.4.2.1 hGH-V bei Schilddrüsenerkrankung

Bei 6 Zwillingss- und 5 Drillingsschwangeren wurde das Vorliegen einer substituierten Hypothyreose dokumentiert. Bei einer einzelnen Drillingsschwangeren lag eine medikamentös behandelte Hyperthyreose vor. Für letztere Schilddrüsenerkrankung konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein Kollektiv gebildet werden. Das schilddrüsengesunde Normalkollektiv besteht aus 61 Zwillingss- bzw. 16 Drillingsschwangeren. Die Schwangeren mit Hypothyreose gaben jeweils an Schilddrüsenhormone einzunehmen.

##### 3.4.2.1.1 hGH-V bei Zwillingsmüttern mit versus ohne Hypothyreose

Aufgrund der geringen Datenlage im Zeitabschnitt I1 (10.-24. SSW) konnte der hGH-V-Mittelwertsvergleich zwischen den Gruppen der Zwillingsschwangeren mit Hypothyreose und den Schilddrüsengesunden nur für die Intervalle I2 (25.-30. SSW), I3 (31.-36. SSW) und I4 (37.-39. SSW) durchgeführt werden.

Im Zeitraum I2 und I3 liegen die mittleren hGH-V-Konzentrationen der schilddrüsengesunden Zwillingsmütter nicht signifikant über, im Zeitraum I4 nicht signifikant unterhalb denen der Schwangeren mit Hypothyreose ( $p \geq 0,05$ ). Tabelle 29 fasst die Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 29:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen bei Zwillingsschwangeren mit versus ohne Hypothyreose in den vier Untersuchungszeiträumen I1-I4

Mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) Zwillingsschwangere	Hypothyreose	Schilddrüsengesund
Fallzahl (n)	$n_{\text{gesamt}}=6$	$n_{\text{gesamt}}=61$
I1: 10.-24. SSW	n.a.	n.a.
I2: 25.-30. SSW	8,7 ng/mL (n=4)	9,6 ng/mL (n=30)
I3: 31.-36. SSW	12,5 ng/mL (n= 5)	18,5 ng/mL (n=51)
I4: 37.-39. SSW	25,8 ng/mL (n=2)	21,5 ng/mL (n=28)

### 3.4.2.1.2 hGH-V bei Drillingsmüttern mit versus ohne Hypothyreose

Aufgrund der zu geringen Fallzahlen im Zeitintervall I1 (13.-24. SSW) konnte ein hGH-V-Mittelwertsvergleich zwischen den Drillingsschwangeren mit Hypothyreose und den Schilddrüsengesunden nur für die Zeitabschnitte I2 (25.-30. SSW) und I3 (31.-36. SSW) durchgeführt werden.

In beiden Zeiträumen liegen die mittleren hGH-V-Konzentrationen der schilddrüsengesunden Drillingsmütter nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ) unterhalb denen der Schwangeren mit Hypothyreose. Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse in einer Übersicht.

**Tabelle 30:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen bei Drillingsschwangeren mit versus ohne Hypothyreose in den drei Untersuchungszeiträumen I1-I3

Mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) Drillingsschwangere	Hypothyreose	Schilddrüsengesund
Fallzahl (n)	n <sub>gesamt</sub> =5	n <sub>gesamt</sub> =16
I1: 13.-24. SSW	n.a.	n.a.
I2: 25.-30. SSW	16,0 ng/mL (n=3)	14,3 ng/mL (n=15)
I3: 31.-36. SSW	33,7 ng/mL (n=5)	25,7 ng/mL (n=10)

### 3.4.2.2 hGH-V bei essentieller Hypertonie

Das Vorliegen einer essentiellen Hypertonie wurde bei 1 Zwillings- und 2 Drillingsschwangeren dokumentiert. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen war ein Vergleich der hGH-V-Mittelwerte der Zwillings- und Drillingsschwangeren mit essentieller Hypertonie mit denen der Schwangeren ohne Blutdruckleiden nicht möglich.

### 3.4.2.3 hGH-V bei kleinwüchsiger Drillingsmutter

Der Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentration einer Drillingsmutter mit Kleinwuchs (152 cm Körpergröße) mit den hGH-V-Mittelwerten der nicht-kleinwüchsigen Drillingsschwangeren (Drillingskollektiv Norm) konnte für die Untersuchungszeiträume I2 (25.-30. SSW) und I3 (31.-36. SSW) erfolgen. Die betroffene 47-Jährige wurde in der SSW 35+0 von Drillingen mit Geburtsgewichten von 1995 g, 2155 g und 1700 g entbunden.

Im Zeitintervall I2 liegt der hGH-V-Wert der kleinwüchsigen Drillingsmutter mit 20,0 ng/mL (rote Querbalken in Abbildung 20) deutlich über der mittleren hGH-V-Konzentration von 14,4 ng/mL des Normkollektivs (schwarze Raute in Abbildung 20). Nur die mittlere hGH-V-Konzentration einer einzelnen Schwangeren im Drillingskollektiv Norm (horizontale Begrenzung des Whiskers in Abbildung 20) übersteigt in diesem Zeitabschnitt den hGH-V-Wert der kleinwüchsigen Drillingsmutter.

Im Zeitraum I3 zeigt die Drillingsschwangere mit Kleinwuchs eine 2,7-fach höhere mittlere hGH-V-Konzentration (MW=69,4 ng/mL) als das Drillingskollektiv Norm (MW=25,4 ng/mL).

Abbildung 18 veranschaulicht die Lage der mittleren hGH-V-Werte der kleinwüchsigen Drillingsmutter im Vergleich zu den Lage- und Streuungsmaßen der mittleren hGH-V-Werte des Drillingskollektivs Norm (blaue Whisker) in den Zeitabschnitten I2 und I3.

**Abbildung 18:** Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentration einer kleinwüchsigen Drillingsschwangeren mit dem Normkollektiv in den Zeitabschnitten I1-I3

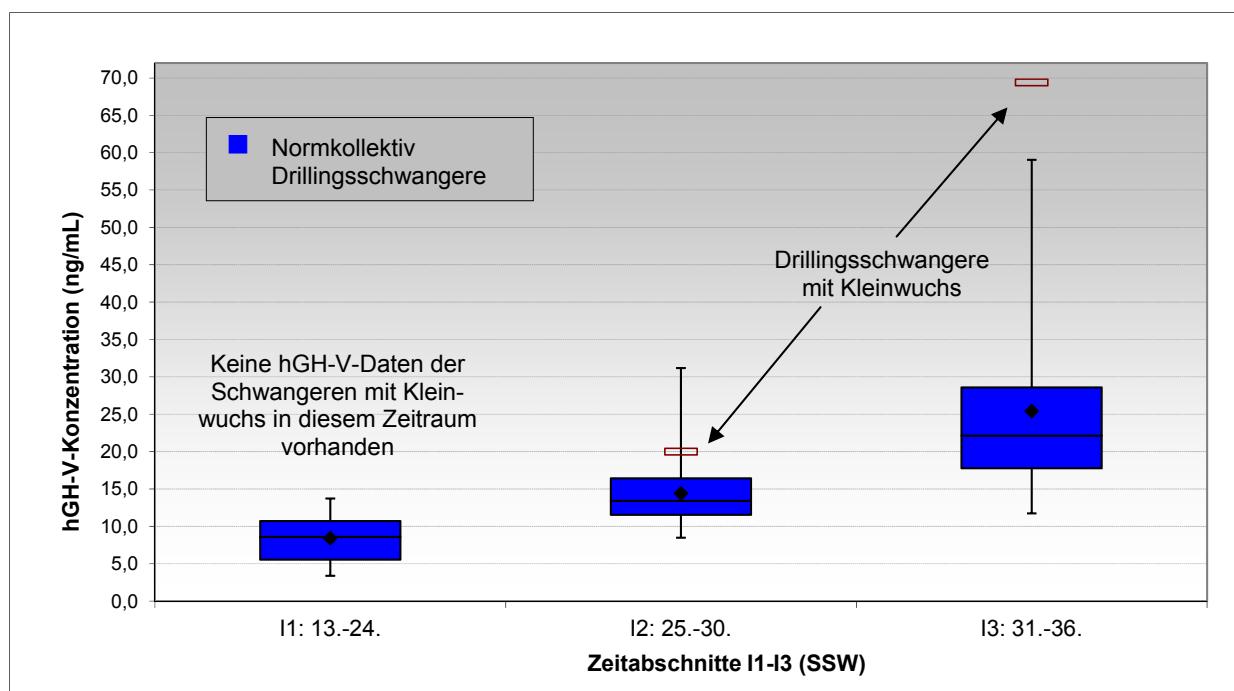
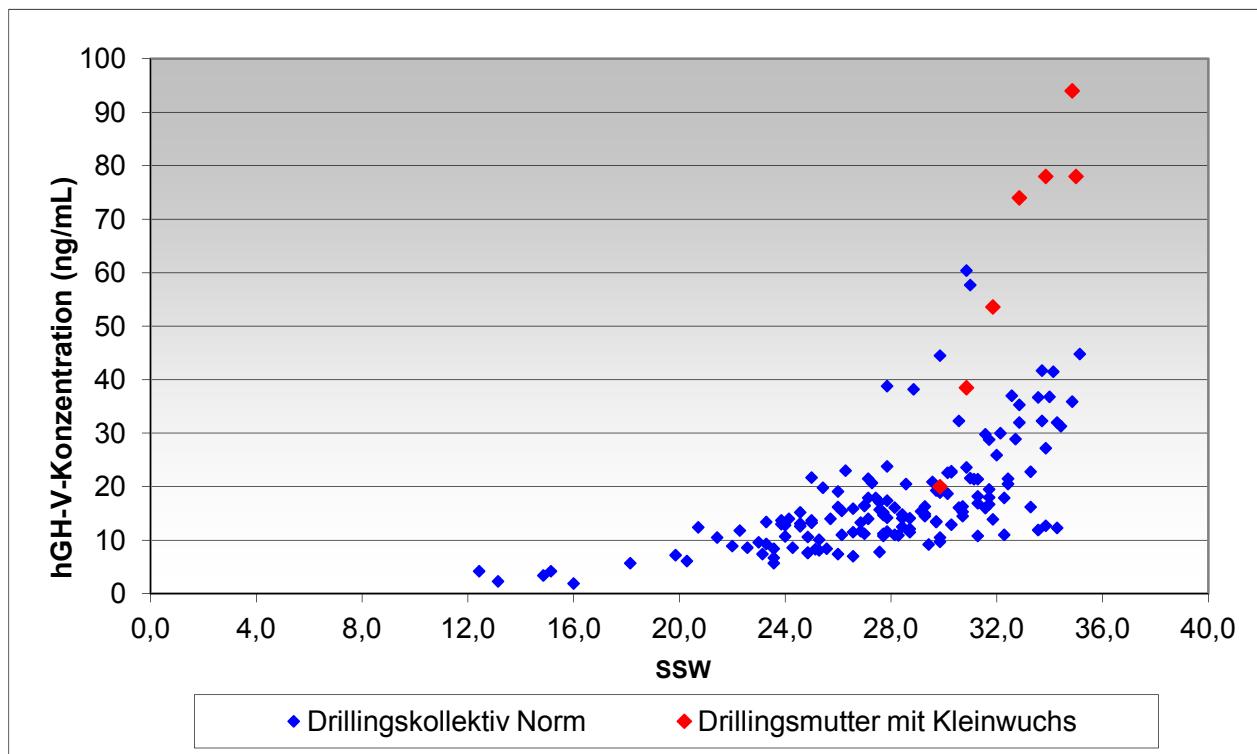


Abbildung 19 verdeutlicht die Lage der einzelnen hGH-V-Werte und die Dynamik des Konzentrationsanstiegs in der kleinwüchsigen Drillingsmutter (rote Rauten) im Vergleich zum Normalkollektiv (blaue Rauten) insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft. Die Grafik macht deutlich, dass die hGH-V-Konzentrationen der kleinwüchsigen Drillingsmutter ab der 32+0 SSW die hGH-V-Konzentrationen des Normalkollektivs jeweils übersteigen. Eine Spitzenkonzentration von 94,0 ng/mL wird in der 34+6 SSW erreicht.

**Abbildung 19:** Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs Norm über die einzelnen Schwangerschaftswochen und Lage der hGH-V-Werte der kleinwüchsigen Drillingsmutter im Vergleich



### 3.4.3 hGH-V und Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

Es wurde der Frage nachgegangen, ob sich die hGH-V-Konzentrationen von Müttern, die während der Schwangerschaft Medikamente einnahmen, von denen der Schwangeren ohne Medikamenteneinnahme unterscheiden. Es wurden die Konstellationen bei den Arzneimittelgruppen Antibiotika, Tokolytika und Glukokortikoide (Wirkstoff Betamethason), welche im Rahmen der RDS-Prophylaxe verabreicht wurden, analysiert.

#### 3.4.3.1 hGH-V und Antibiotika

Die Mittelwertsvergleiche der durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingsmütter, die während der Schwangerschaft Antibiotika einnahmen, mit denen der Schwangeren welche keine Antibiose erhielten, zeigen in den 4 (Zwillingskollektiv) bzw. 3 (Drillingskollektiv) Zeitabschnitten keine einheitlich höheren oder niedrigeren Werte. Die Mittelwertsunterschiede sind jeweils nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ).

#### 3.4.3.2 hGH-V und Steroide

Im Mittel wurde eine RDS-Prophylaxe mit einem Steroid (Wirkstoff: Betamethason) im Zwillingskollektiv in der 29+2 SSW durchgeführt. Dies entspricht der letzten SSW des Untersuchungszeitraums I2 (25.-30. SSW). Um eventuelle Auswirkungen auf die nachfolgende hGH-V-Sekretion zu untersuchen, wurden die Zeitintervalle I3 (31.-36. SSW) und I4 (37.-39. SSW) betrachtet und die mittleren hGH-V-Konzentrationen der Zwillingsschwangeren mit (RDS,  $n_{RDS}=39$ ) und ohne RDS-Prophylaxe (NORM,  $n_{NORM}=28$ ) verglichen.

Im Untersuchungszeitraum I3 liegt die mittlere hGH-V-Konzentration des Kollektivs RDS nicht signifikant unter-, im Zeitabschnitt I4 nicht signifikant oberhalb der des Kollektivs NORM (I3:  $MW_{RDS}=16,0 \text{ ng/mL}$ ,  $MW_{NORM}=20,3 \text{ ng/mL}$ ; I4:  $MW_{RDS}=24,1 \text{ ng/mL}$ ,  $MW_{NORM}=20,7 \text{ ng/mL}$ ,  $p_{I3/I4} \geq 0,05$ ).

Für das Drillingskollektiv konnte kein Vergleich erfolgen, da das Subkollektiv NORM ohne RDS-Prophylaxe eine zu geringe Größe aufweist ( $n=2$ ).

### 3.4.3.3 hGH-V und Tokolyse

Durchschnittlich begann die Tokolysetherapie der Zwillingsschwangeren ( $n=26$ ) mit  $29,2 \pm 3,0$  SSW (Min=24,0 SSW, Max=36,3 SSW), die der Drillingsschwangeren ( $n=11$ ) mit  $25,6 \pm 3,0$  SSW (Min=20,4 SSW, Max=34,9 SSW).

Die Tokolysetherapie der Zwillingsmütter erstreckt sich auf die Untersuchungszeiträume I2-I4 (25.-39. SSW), die der Drillingsmütter auf die Zeitintervalle I1-I3 (13.-36. SSW).

Es wurde in den genannten Untersuchungszeiträumen der Unterschied zwischen den mittleren hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingsmütter, welche ein Tokolytikum erhielten (TOKO;  $n_{TOKO\_Z}=26$ ;  $n_{TOKO\_D}=11$ ) und den Mehrlingsschwangeren ohne Tokolyse-Therapie (NORM;  $n_{NORM\_Z}=41$ ;  $n_{NORM\_D}=11$ ) untersucht.

Im Zwillingskollektiv sind die Mittelwerte der durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen der Kollektive TOKO und NORM in den Zeiträumen I2 und I4 nur gering verschieden, im Zeitraum I3 sind die mittleren hGH-V-Werte des Kollektivs NORM durchschnittlich höher als die des Kollektivs TOKO (I2:  $MW_{TOKO\_Z}=9,4$  ng/mL,  $MW_{NORM\_Z}=9,6$  ng/mL; I3:  $MW_{TOKO\_Z}=14,8$  ng/mL,  $MW_{NORM\_Z}=19,7$  ng/mL; I4:  $MW_{TOKO\_Z}=21,6$  ng/mL,  $MW_{NORM\_Z}=21,8$  ng/mL).

Im Drillingskollektiv sind die Mittelwerte der durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen des Kollektivs TOKO in den Zeiträumen I1, I2 und I3 durchschnittlich höher als die des Kollektivs NORM (I1:  $MW_{TOKO\_D}=10,2$  ng/mL,  $MW_{NORM\_D}=6,9$  ng/mL; I2:  $MW_{TOKO\_D}=16,1$  ng/mL,  $MW_{NORM\_D}=13,0$  ng/mL; I3:  $MW_{TOKO\_D}=34,6$  ng/mL,  $MW_{NORM\_D}=22,9$  ng/mL).

Der Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen der Kollektive TOKO und NORM für das Zwillings- und Drillingskollektiv ergab in keinem Zeitintervall einen signifikanten Unterschied ( $p \geq 0,05$ ).

### 3.4.4 hGH-V und Glukosestoffwechselstörung in der Schwangerschaft

Unter den Studienteilnehmerinnen befanden sich jeweils eine Zwillings- und eine Drillingsschwangere mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM), sowie eine Zwillingsmutter mit eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT) (siehe 3.1.1.7). Berechnungen zu hGH-V-Mittelwertsunterschieden waren aufgrund der geringen Kollektivgrößen nicht durchführbar.

Nachstehend wird jedoch die Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Schwangeren mit Glukosestoffwechselstörung (GDM/IGT) in den vier Zeitintervallen I1-I4 (10./13.-39. SSW) im Vergleich zu den mittleren hGH-V-Werten der glukosestoffwechselgesunden Mehrlingsschwangeren (NORM) betrachtet.

Die Zwillingsmütter GDM/IGT zeigen in den Zeitabschnitten I2 und I3 geringere mittlere hGH-V-Konzentrationen als das Kollektiv NORM. Im Intervall I1 verhält es sich umgekehrt: die mittleren hGH-V-Konzentrationen des Kollektivs NORM sind geringer als die mittlere hGH-V-Konzentration der Mehrlingsschwangeren GDM/IGT.

Im Intervall 4 liegen keine hGH-V-Messungen für die Zwillingsmütter GDM/IGT vor. Nachstehende Tabelle und Box-Whisker-Abbildung 20 geben diese Sachverhalte wieder.

**Tabelle 31:** Übersicht der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingsschwangeren mit unauffälligem Glukosestoffwechsel und der Mehrlingsschwangeren mit GDM bzw. IGT in den einzelnen Zeitabschnitten

Zwillingschwangere	Kollektiv: n <sub>NORM</sub> =45 Glukosescrining/oGTT unauffällig	Kollektiv: n <sub>GDM/IGT</sub> =2 Zwillingschwangere GDM/IGT
SSW-Zeitintervall	mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) ± SD	mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) ± SD
I1: 10.-24. SSW	5,3 ± 2,2	7,4 (keine SD, da n=1)
I2: 25.-30. SSW	9,5 ± 3,2	8,1 ± 2,1
I3: 31.-36. SSW	16,4 ± 7,8	12,3 ± 0,4
I4: 37.-39. SSW	20,3 ± 9,5	n.a.

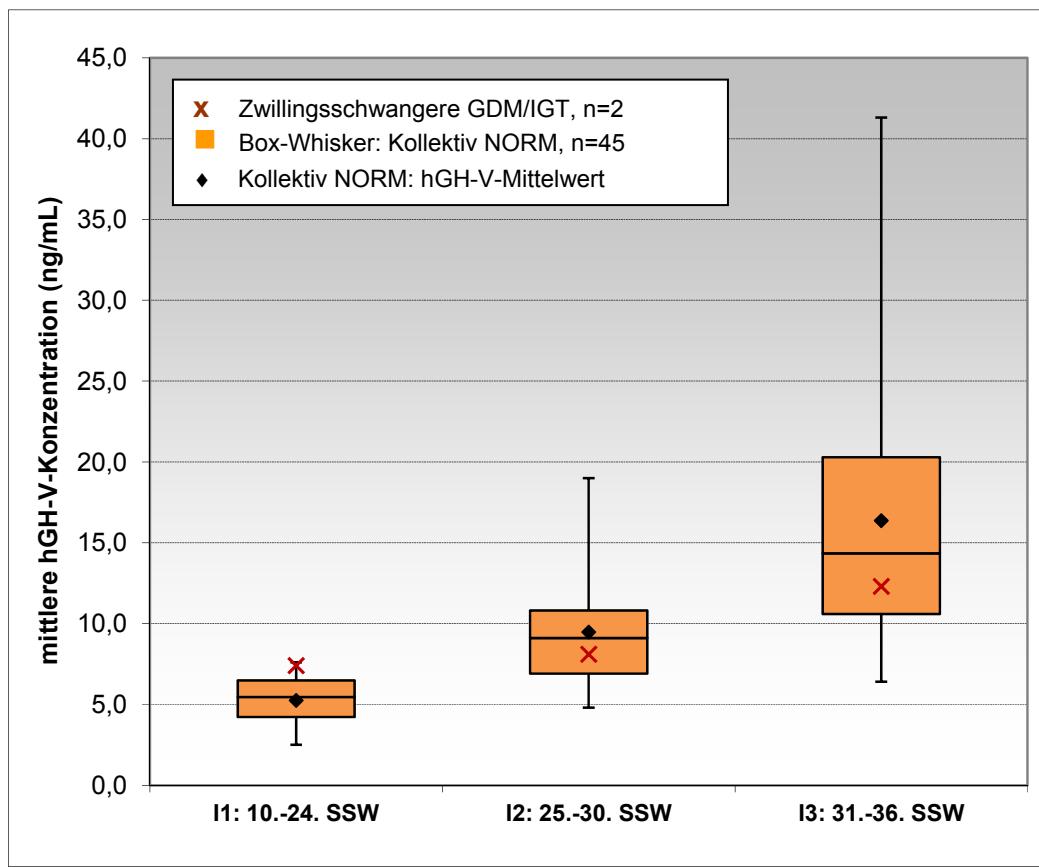
Die hGH-V-Mittelwerte der Drillingsmutter mit GDM liegen in den Zeitabschnitt I2 und I3 oberhalb der hGH-V-Mittelwerte des Drillingskollektivs NORM. Im Intervall I1 liegt keine hGH-V-Messung der Schwangeren mit GDM vor.

Nachstehende Tabelle und Box-Whisker-Abbildung 21 geben diese Sachverhalte wieder.

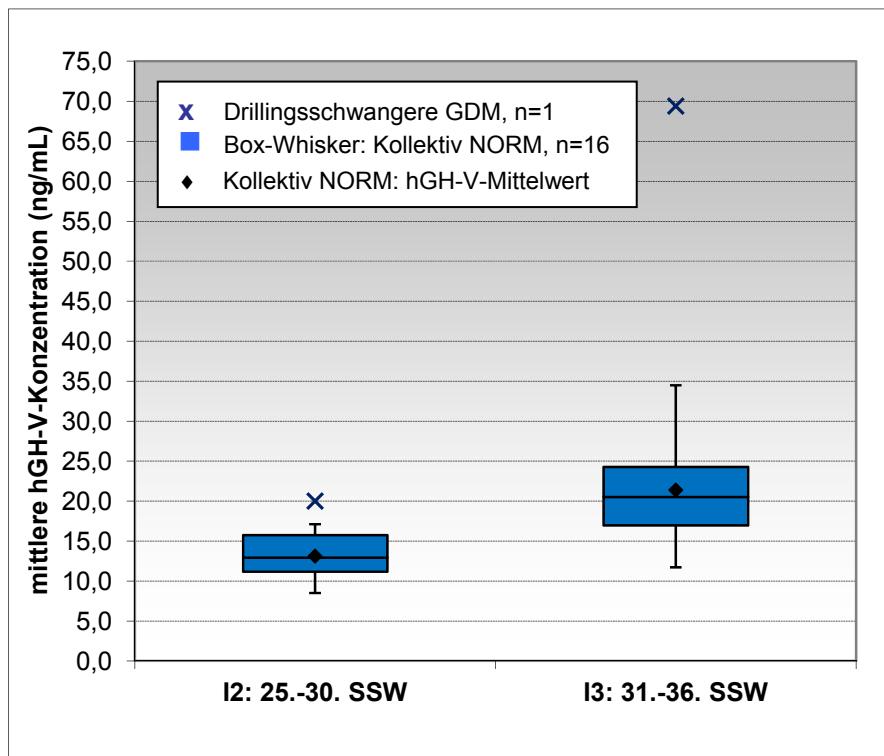
**Tabelle 32:** Übersicht der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Drillingschwangeren mit unauffälligem Glukosestoffwechsel und der Drillingschwangeren mit GDM in den einzelnen Zeitabschnitten

Drillingschwangere	Kollektiv: n <sub>NORM</sub> =16 Glukosescrining/oGTT unauffällig	Kollektiv: n <sub>GDM</sub> =1 Drillingschwangere GDM
SSW-Zeitintervall	mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) ± SD	mittlere hGH-V-Konzentration (ng/mL) ± SD
I1: 13.-24. SSW	7,9 ± 3,3	n.a.
I2: 25.-30. SSW	13,0 ± 2,7	20,0
I3: 31.-36. SSW	21,5 ± 6,6	69,4

**Abbildung 20:** Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Zwillingsschwangeren GDM/IGT im Vergleich zu den Lage- und Streungsmaßen der glukosestoffwechselgesunden Zwillingsschwangeren in drei Zeitabschnitten



**Abbildung 21:** Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Drillings schwangeren mit GDM im Vergleich zu den Lage- und Streungsmaßen der glukosestoffwechselgesunden Drillings schwangeren in zwei Zeitabschnitten



### 3.4.5 hGH-V und erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft

Bei 11 Drillings- und 16 Zwillingsschwangeren wurde an einem oder mehreren Tagen der Schwangerschaft ein erhöhter Blutdruck von systolisch  $\geq 140$  mmHg und bzw. oder diastolisch  $\geq 90$  mmHg festgestellt.

Im Folgenden wird untersucht, ob sich die mittleren hGH-V-Konzentrationen des Kollektivs mit erhöhten Blutdruckwerten (Kollektiv HTN) von denen des Kollektivs mit normalen oder niedrigen Blutdruckwerten (Kollektiv NORM) unterscheiden.

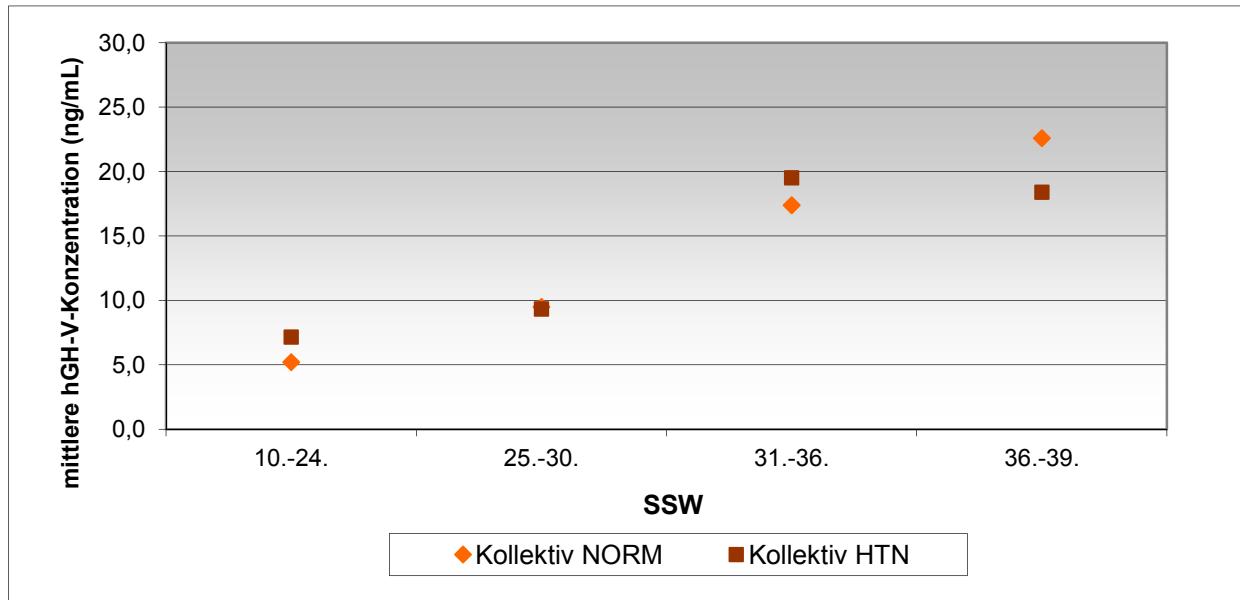
Bei den Zwillingsschwangeren sind in den Zeiträumen I1 (10.-24. SSW) und I3 (31.-36. SSW) die mittleren hGH-V-Konzentrationen des Kollektivs HTN jeweils höher als die des Kollektivs NORM. Im Zeitintervall I2 (25.-30. SSW) sind die hGH-V-Durchschnittskonzentrationen annähernd gleich hoch. In I4 (36.-39. SSW) liegen die mittleren hGH-V-Werte im Kollektiv HTN unterhalb des Kollektivs NORM (I1:  $MW_{NORM}=5,2$  ng/mL,  $n_{NORM}=4$ ,  $MW_{HTN}=7,2$  ng/mL,  $n_{HTN}=2$ ; I2:  $MW_{NORM}=9,5$  ng/mL,  $n_{NORM}=28$ ,  $MW_{HTN}=9,3$  ng/mL,  $n_{HTN}=6$ ; I3:  $MW_{NORM}=17,4$  ng/mL,  $n_{NORM}=42$ ,  $MW_{HTN}=19,5$  ng/mL;  $n_{HTN}=14$ , I4:  $MW_{NORM}=22,6$  ng/mL,  $n_{NORM}=24$ ,  $MW_{HTN}=18,4$  ng/mL,  $n_{HTN}=6$ ).

Bei den Drillingsschwangeren kann in allen drei Untersuchungszeiträumen eine höhere mittlere hGH-V-Konzentration des HTN-Kollektivs im Vergleich zum NORM-Kollektiv festgestellt werden (I1:  $MW_{NORM}=7,9$  ng/mL,  $n_{NORM}=5$ ,  $MW_{HTN}=8,8$  ng/mL,  $n_{HTN}=6$ ; I2:  $MW_{NORM}=13,4$  ng/mL,  $n_{NORM}=9$ ,  $MW_{HTN}=15,8$  ng/mL,  $n_{HTN}=10$ ; I3:  $MW_{NORM}=23,6$  ng/mL,  $n_{NORM}=8$ ,  $MW_{HTN}=33,8$  ng/mL,  $n_{HTN}=7$ ).

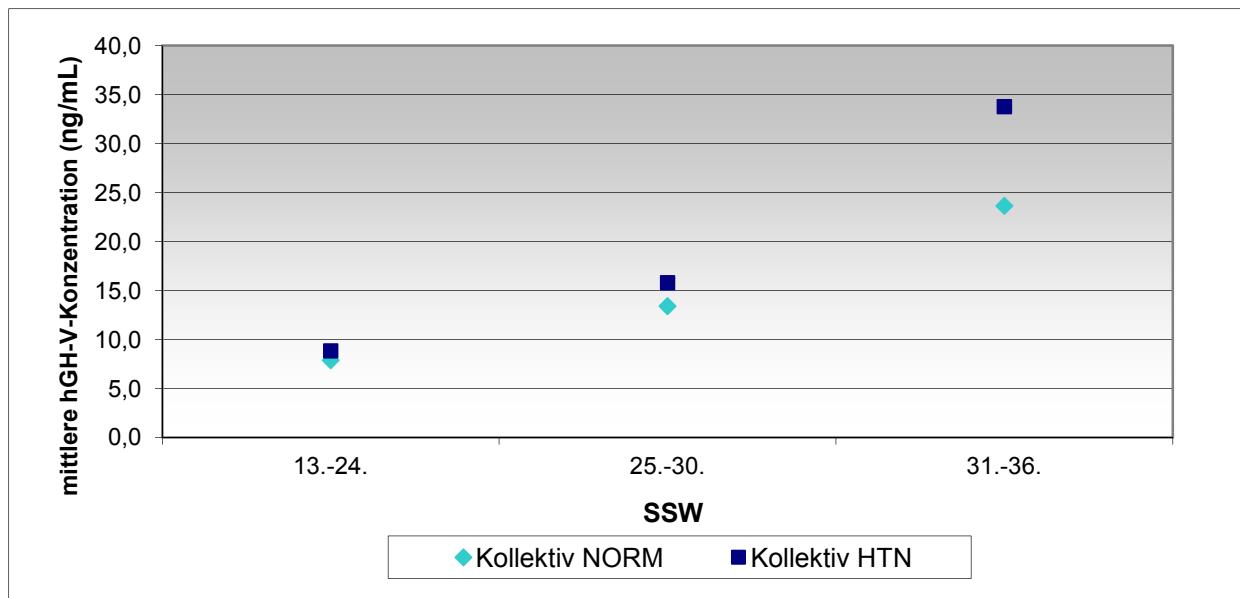
Auf Basis einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% können für keine der beiden Mehrlingsgruppen in den vier (Zwillingskollektiv) bzw. drei (Drillingskollektiv) SSW-Intervallen signifikante hGH-V-Mittelwertsunterschiede festgestellt werden.

Die Abbildungen 22 und 23 verdeutlichen die Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Kollektive NORM und HTN zueinander für die jeweiligen Untersuchungszeiträume und Mehrlingsgruppen.

**Abbildung 22:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Zwillingsschwangeren mit erhöhten Blutdruckwerten in der Schwangerschaft im Vergleich zum Kollektiv mit normalen Blutdruckwerten, in vier Zeitabschnitten



**Abbildung 23:** Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Drillingsschwangeren mit erhöhten Blutdruckwerten in der Schwangerschaft im Vergleich zum Kollektiv mit normalen Blutdruckwerten, in drei Zeitabschnitten



### 3.4.6 hGH-V und C-reaktives Protein

Durch die Feststellung des CRP-Niveaus an einem hGH-V-Bestimmungstag sollte eine Aussage darüber getroffen werden, ob sich die mittleren hGH-V-Konzentrationen von denen der Gruppe mit unauffälligem CRP unterscheiden.

Problematisch war bei dieser Fragestellung die Eingruppierung der Schwangeren in die Kollektive „erhöhtes CRP an einem hGH-V-Bestimmungstag“ und „unauffälliges CRP an einem hGH-V-Bestimmungstag“:

Die Mehrheit der Schwangeren wies in den einzelnen Zeitabschnitten I1-I4 sowohl erhöhte als auch unauffällige CRP-Konzentrationen auf, so dass die Bildung von zwei repräsentativen Gruppen mit diesen unterschiedlichen Merkmalen nicht möglich war.

### 3.4.7 hGH-V-Höchstkonzentration und Gewichtszunahme

In diesem Kapitel wurde untersucht, ob zwischen der absoluten maternalen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und der persönlichen hGH-V-Maximalkonzentration ein Zusammenhang besteht.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Zwillingsschwangeren ( $n_z=56$ ) betrug  $16,1 \pm 6,1$  kg, die der Drillingschwangeren ( $n_D=20$ )  $16,8 \pm 7,3$  kg. Die durchschnittliche hGH-V-Höchstkonzentration betrug in diesem Zwillingskollektiv  $21,0 \pm 12,1$  ng/mL, im Drillingskollektiv  $30,0 \pm 19,2$  ng/mL.

Dabei besteht zunächst ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der maternalen Gewichtszunahme und der Tragedauer sowohl im Zwillings- ( $r_z=0,34$ ;  $p_z=0,005$ ), als auch im Drillingskollektiv ( $r_D=0,63$ ,  $p_D=0,001$ ).

Zwischen der persönlichen hGH-V-Höchstkonzentration und der absoluten mütterlichen Gewichtszunahme besteht für das Zwillings- und Drillingskollektiv ein nicht signifikanter, geringer linearer Zusammenhang ( $r_z=0,12$ ,  $r_D=0,11$ ;  $p_{z/D} \geq 0,05$ ).

### 3.4.8 hGH-V und Chorionizität der Plazenten

#### 3.4.8.1 hGH-V in mono- und dichorialen Zwillingsschwangerschaften

Die folgendenden Berechnungen untersuchen den Zusammenhang zwischen der mittleren hGH-V-Konzentration in den Untersuchungszeiträumen I1-I3 (10.-36. SSW) und der Chorionizität der Mehrlingsplazenten. Für das Zeitintervall I4 (37.-39. SSW) war aufgrund der geringen Anzahl an hGH-V-Werten im Zwillingskollektiv ein Vergleich nicht durchführbar.

Vergleicht man die mittleren hGH-V-Konzentrationen der monochorialen (MC,  $n_{MC\_gesamt}=12$ ) mit der dichorialen (DC,  $n_{DC\_gesamt}=55$ ) Plazentagruppe des Zwillingskollektivs, so weisen die Schwangeren mit einer monochorialen Plazenta in den Untersuchungszeiträumen I1 und I2 eine geringere durchschnittliche hGH-V-Konzentration auf als die Schwangeren mit dichorialen Zwillingen (I1:  $MW_{MC}=4,6 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{MC}=2$ ,  $MW_{DC}=6,5 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=4$ ; I2:  $MW_{MC}=8,3 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{MC}=4$ ,  $MW_{DC}=9,6 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=30$ ).

Im Zeitabschnitt I3 hat sich dieser Sachverhalt umgekehrt (I3:  $MW_{MC}=19,2 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{MC}=12$ ,  $MW_{DC}=17,6 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=44$ ).

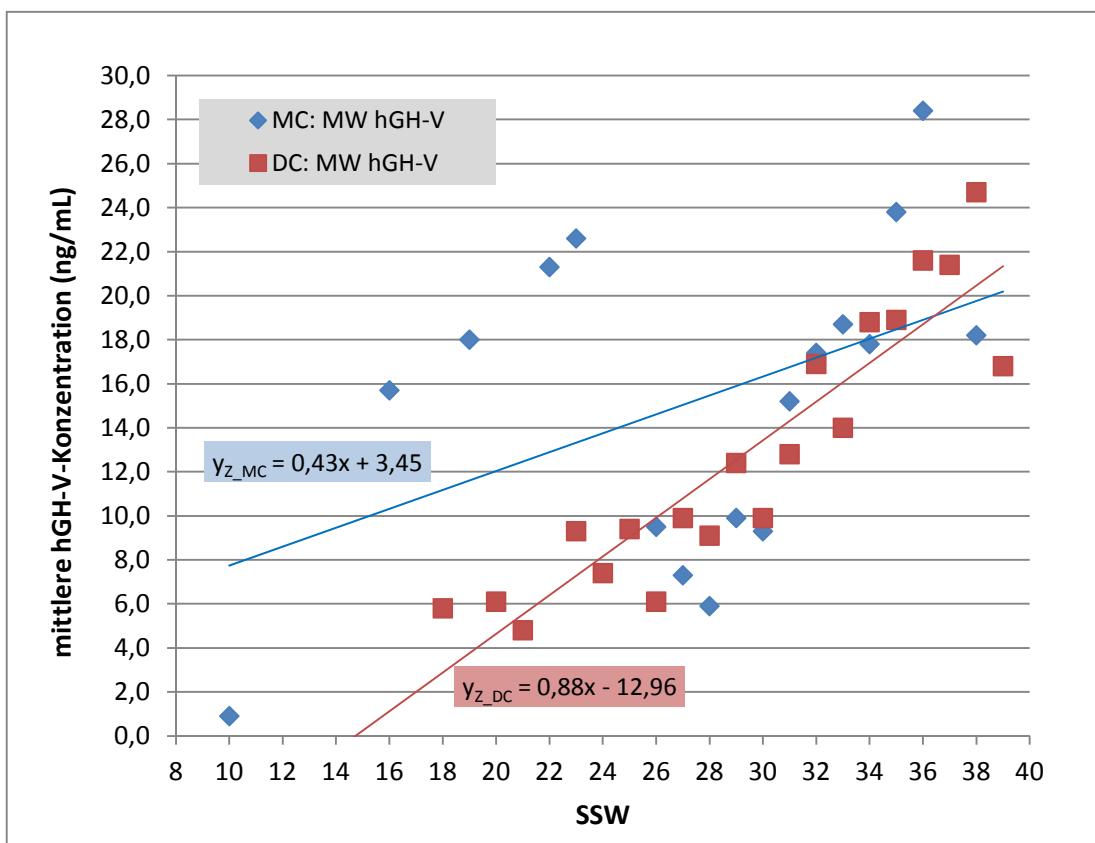
Die Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Kollektiven sind jeweils gering und in keinem der drei Untersuchungszeiträume signifikant.

Abbildung 24 stellt die mittleren hGH-V-Konzentrationen der beiden Kollektive monochoriale (MC) und dichoriale (DC) Zwillingsplazenten über die einzelnen SSW gegenüber.

Die Verläufe der beiden Trendgeraden ( $y_{Z\_MC}=0,43x+3,45$ ;  $y_{Z\_DC}=0,88x-12,96$ ) verdeutlichen den trendmäßigen hGH-V-Anstieg mit zunehmendem Schwangerschaftsalter unter Zugrundelegung einer linearen Abhängigkeitsstruktur zwischen den Wertepaaren in beiden Kollektiven.

Die mittlere hGH-V-Konzentration steigt im Kollektiv DC trendmäßig rascher an als im Kollektiv MC: Bei Fortschreiten der Schwangerschaft um eine SSW erhöht sich die mittlere hGH-V-Konzentration im Kollektiv DC um durchschnittlich 0,9 ng/mL, im Kollektiv MC um 0,4 ng/mL.

**Abbildung 24:** Vergleich: mittlere hGH-V-Konzentrationen in Zwillingsschwangeren mit mono- versus dichorialen Plazenten im Schwangerschaftsverlauf



### 3.4.8.2 hGH-V in mono-, di- und trichorialen Drillingschwangerschaften

Aufgrund der geringen Fallzahl bei den monochorialen Drillingsplazenten ( $n_{MC}=2$ ) war ein Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen in den Zeitabschnitten I1-I3 (13.-36. SSW) nur bei den di- ( $n_{DC}=5$ ) und trichorialen ( $n_{TC}=15$ ) Drillingen möglich.

Vergleicht man die durchschnittlichen hGH-V-Werte der dichorialen versus der trichorialen Drillingsplazentagruppe, so weist die Gruppe mit dichorialen Plazenten in den Untersuchungszeiträumen I1-I3 jeweils höhere Konzentrationen auf als die mit trichorialen Plazenten (I1:  $MW_{DC}=13,5 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=2$ ,  $MW_{TC}=7,8 \text{ ng/mL}$ ;  $n_{TC}=8$ ; I2:  $MW_{DC}=19,0 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=4$ ,  $MW_{TC}=13,8 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{TC}=14$ ; I3:  $MW_{DC}=30,2 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{DC}=4$ ,  $MW_{TC}=29,2 \text{ ng/mL}$ ,  $n_{TC}=9$ ). Für das Intervall I1 (13.-24. SSW) konnte auf der Basis einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Plazentakollektiven aufgezeigt werden ( $p_{D\_I1}=0,017$ ). Für den Zeitabschnitt I2 (25.-30. SSW) ist der Mittelwertsunterschied für das Drillingskollektiv knapp nicht signifikant ( $p_{D\_I2}=0,059$ ). Im Untersuchungszeitraum I3 (31.-36. SSW) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p_{D\_I3}>0,05$ ).

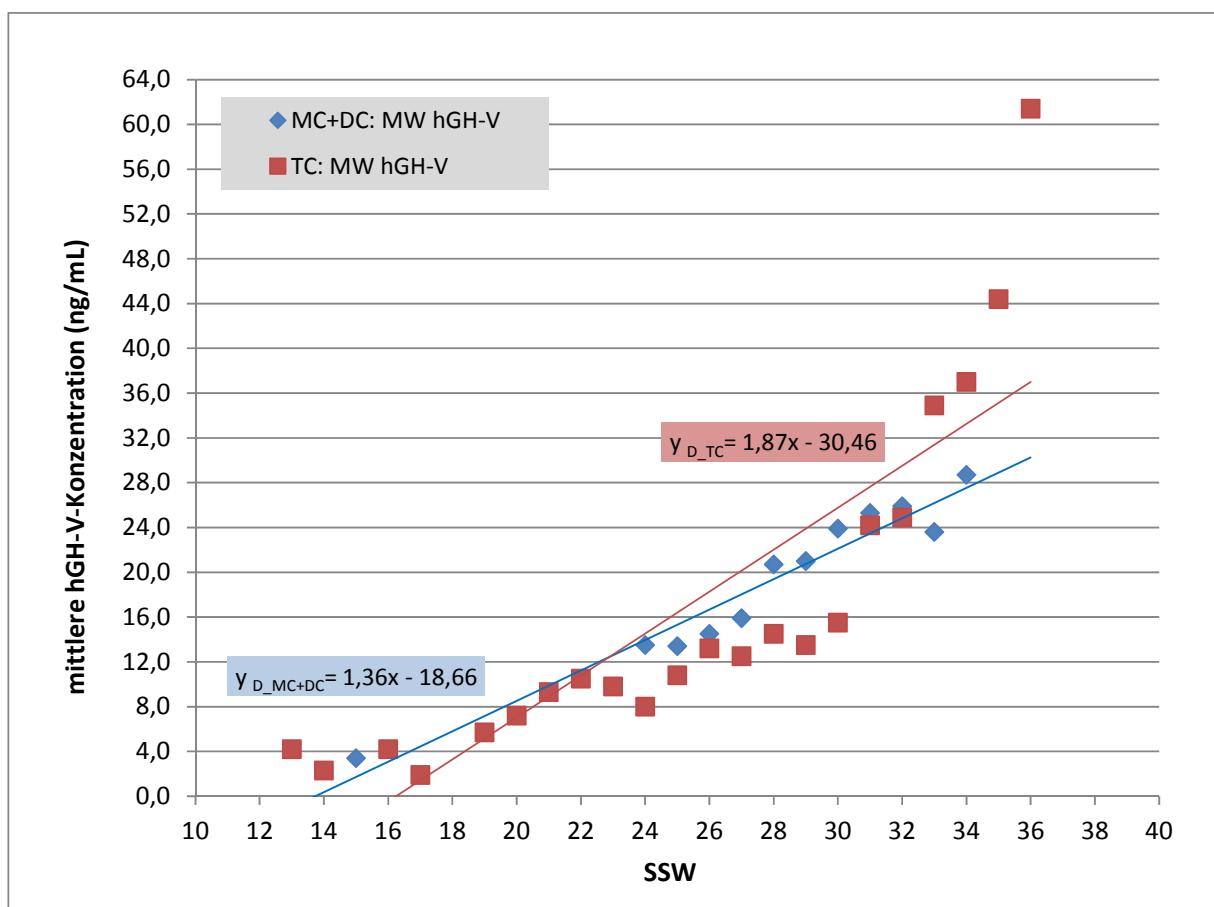
Abbildung 25 zeigt die Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Kollektive mono- und dichoriale (MC+DC) und trichoriale (TC) Drillingsplazenten über die einzelnen SSW im Vergleich.

Die Verläufe der beiden Trendgeraden ( $y_{D\_MC+DC} = 1,36x - 18,66$ ;  $y_{D\_TC} = 1,87x - 30,46$ ) verdeutlichen den trendmäßigen hGH-V-Anstieg mit zunehmendem Schwangerschaftsalter unter Zugrundelegung einer linearen Abhängigkeitsstruktur zwischen den Wertepaaren.

Die mittlere hGH-V-Konzentration steigt im Kollektiv TC rascher an als im Kollektiv MC+DC. Nach der 23. SSW liegen die mittleren hGH-V-Konzentrationen der trichorialen Plazenten trendmäßig über denen der mono- und dichorialen Plazenten.

Im Mittel erhöht sich bei Fortschreiten der Schwangerschaft um eine SSW die mittlere hGH-V-Konzentration im Kollektiv TC um durchschnittlich 1,9 ng/mL, im Kollektiv MC+DC um 1,4 ng/mL.

**Abbildung 25:** Vergleich: mittlere hGH-V-Konzentrationen in Drillingschwangeren mit mono- und dichorialen versus trichorialen Plazenten im Schwangerschaftsverlauf



### 3.4.9 hGH-V bei fetaler Wachstumsdiskrepanz und pathologischem Doppler

Bei 8 Zwillingsmüttern wurde eine Wachstumsabflachung eines oder beider Feten bzw. ein pathologischer Fluss bei einer dopplersonographischen Untersuchung der A. umbilicalis eines oder beider Feten festgestellt. Bei diesen Schwangeren wurde der weitere Schwangerschaftsverlauf stationär überwacht.

Ein Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen dieses Kollektivs (ZS-GR) mit den Zwillingsschwangeren ohne fetale Wachstumsdiskrepanz bzw. mit normalem Umbilicalis-Dopplerbefund (ZS-NORM) konnte für die Zeitabschnitte I2 (25.-30. SSW) und I3 (31.-36.SSW) erfolgen.

Im Zeitabschnitt I2 waren die mittleren hGH-V-Konzentrationen beider Gruppen nicht signifikant und nur geringfügig unterschiedlich (ZS-GR: 18,0 ng/mL versus ZS-Norm: 17,6 ng/mL,  $p \geq 0,05$ ). Im Intervall I3 waren die mittleren hGH-V-Konzentrationen des Kollektivs ZS-GR nicht signifikant höher als die des Kollektivs ZS-NORM (ZS-GR: 10,3 ng/mL versus ZS-NORM: 9,4 ng/mL,  $p \geq 0,05$ ).

Bei den Drillingsmüttern wurden oben aufgeführte Pathologien bei 2 Schwangeren gestellt. Auch diese beiden Mehrlingsmütter wurden aufgrund der Befunde stationär überwacht.

Ein Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen dieses Kollektivs (DS-GR) mit den Drillingschwangeren ohne fetale Wachstumsdiskrepanz bzw. mit unauffälligem Umbilicalis-Dopplerbefund (DS-NORM) konnte aufgrund der geringen Fallzahlen nur für den Zeitabschnitt I2 erfolgen. Hier war der Gruppenunterschied gering und nicht signifikant (DS-GR: 14,4 ng/mL, DS-NORM: 14,7 ng/mL;  $p \geq 0,05$ ).

### 3.4.10 hGH-V und Plazentagewicht

hGH-V wird von den plazentaren Synzytiotrophoblasten gebildet (Jara CS et al. 1989). Es ist anzunehmen, dass mit der plazentaren Masse, also mit der Anzahl an Synzytiotrophoblasten, die Sekretion von hGH-V und damit die Konzentration im maternalen Blutkreislauf ansteigt. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs ist Gegenstand nachstehender Ausführungen.

Am Tag der Entbindung liegen bei 46 Zwilling- und 12 Drillingsschwangeren eine Plazentagewichtsmessung und unmittelbar präpartale hGH-V-Werte vor.

Der Mittelwert der Plazentagewichte dieses Zwillingskollektivs entspricht  $988,2 \pm 243,2$  g, das korrespondierende Gestationsalter bei Geburt betrug im Mittel  $35+2 \pm 3+2$  SSW.

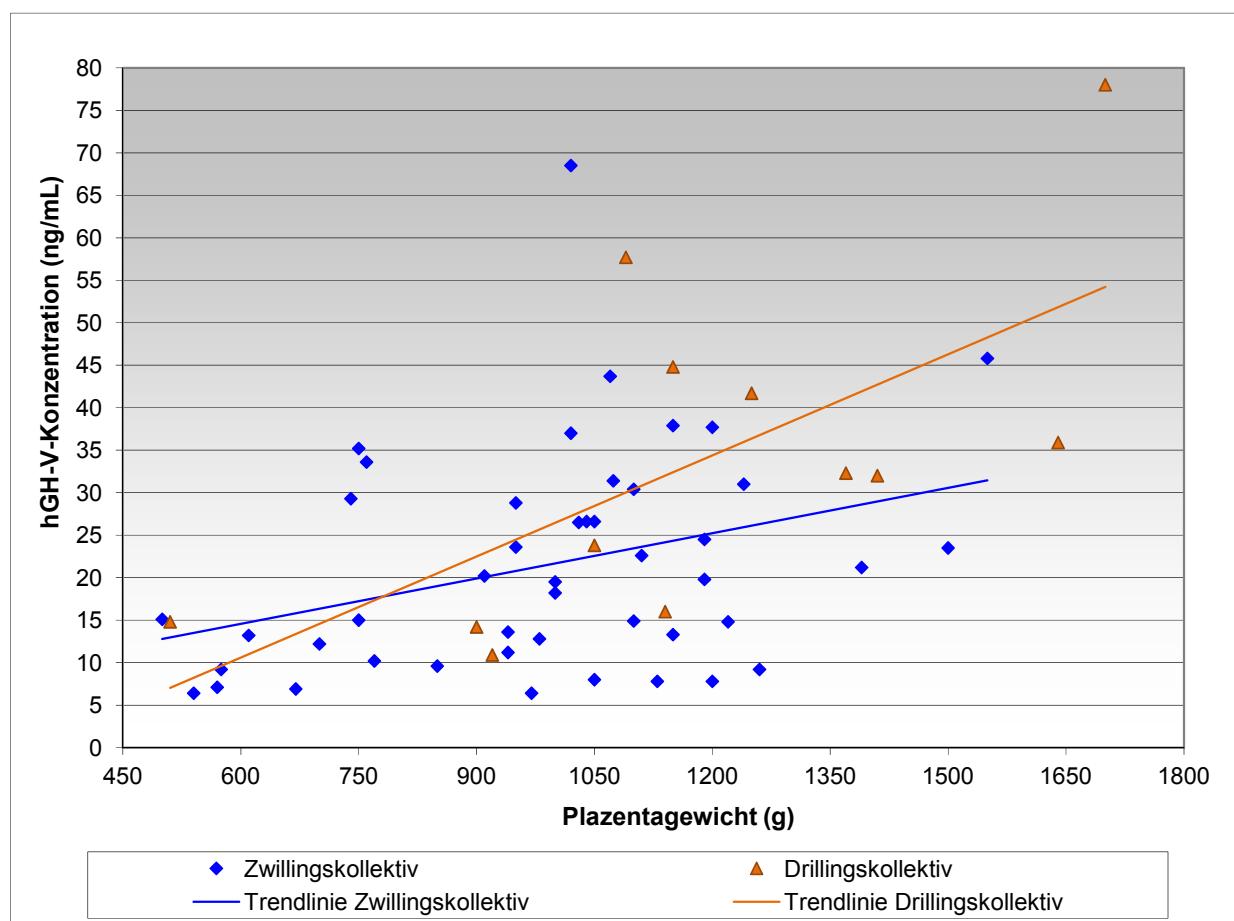
Das durchschnittliche Plazentagewicht der Drillingsmütter beträgt  $1177,5 \pm 330,0$  g bei einem mittleren Gestationsalter von  $31+4 \pm 3+2$  SSW am Tag der Entbindung.

Die hGH-V-Konzentration am Tag der Entbindung korreliert im Zwillings- ( $r_z=0,33$ ,  $p_z=0,017$ ) und Drillingskollektiv ( $r_D=0,65$ ,  $p_D=0,011$ ) signifikant positiv mit dem Plazentagewicht.

Der Korrelationskoeffizient  $r_D$  der Drillingsfälle zeigt einen deutlichen, der Korrelationskoeffizient  $r_z$  der Zwillingsfälle einen mäßig starken linearen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen an. Abbildung 26 bildet die hGH-V-Konzentration in Abhängigkeit der plazentaren Masse ab. Die Trendlinien verdeutlichen den linear-positiven Zusammenhang zwischen den beiden Variablen.

Trendmäßig wurde am Entbindungstag pro Gramm plazentare Masse in den Drillingsplazenten mehr hGH-V sezerniert als in den Zwillingsplazenten (0,022 ng hGH-V pro g Zwillingsplazenta versus 0,028 ng hGH-V pro g Drillingsplazenta).

**Abbildung 26:** hGH-V-Konzentration am Tag der Geburt in Abhängigkeit vom Plazentagewicht



### 3.4.11 Präpartales hGH-V und kindliches Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang

Nachstehende Analysen untersuchen den Zusammenhang zwischen der präpartalen hGH-V-Konzentration in Zwillings- und Drillingsmüttern und den biometrischen kindlichen Parametern Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt.

Als Grundlage dienten die hGH-V-Bestimmungstage bis zu 1 Woche präpartal. Es wurde pro Schwangere jeweils der letzte präpartale hGH-V-Wert innerhalb dieses Zeitraums herangezogen. Lag am Tag der Geburt mehr als ein hGH-V-Wert vor, so wurde daraus der Mittelwert gebildet.

Den Untersuchungen liegen die Daten von 63 Zwillings- und 22 Drillingsschwangeren und deren Kindern zu Grunde.

Das mittlere Gestationsalter am Tag der Entbindung beträgt für dieses Zwillingskollektiv  $34,7 \pm 3,0$  SSW, für das Drillingskollektiv  $31,8 \pm 2,5$  SSW.

Im Mittel liegt die präpartale hGH-V-Konzentration bei den Zwillingsmüttern dieses Subkollektivs bei  $19,9 \pm 12,0$  ng/mL, bei den Drillingsmüttern bei  $26,6 \pm 17,0$  ng/mL.

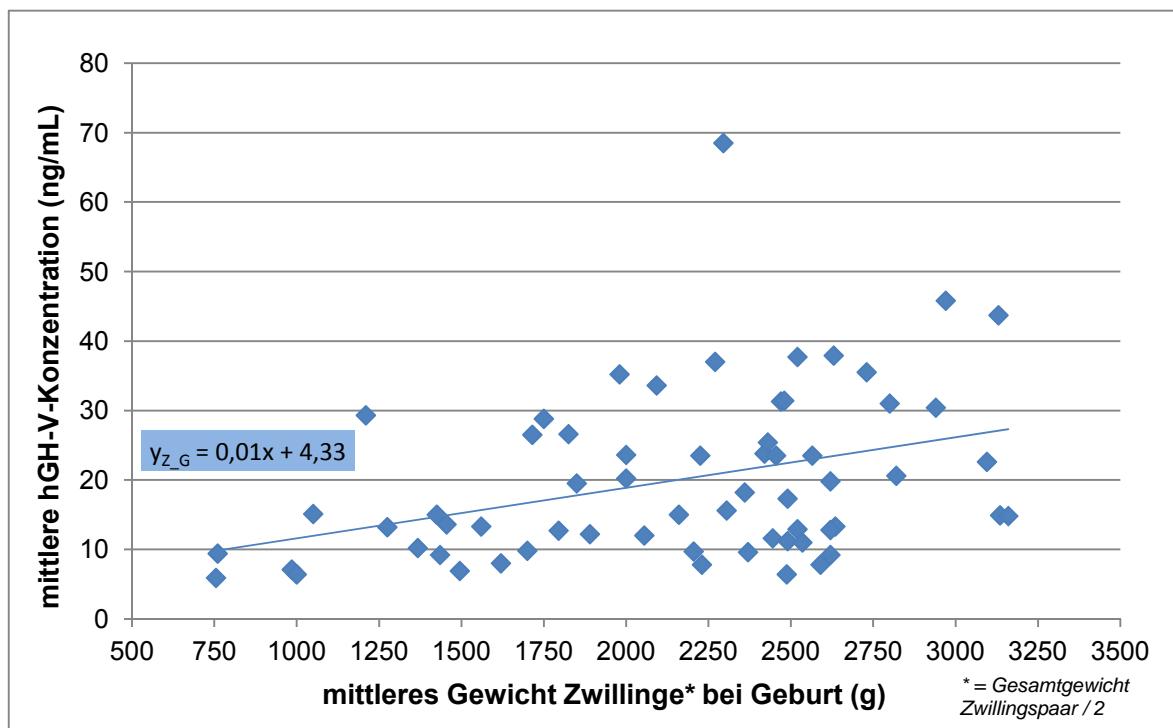
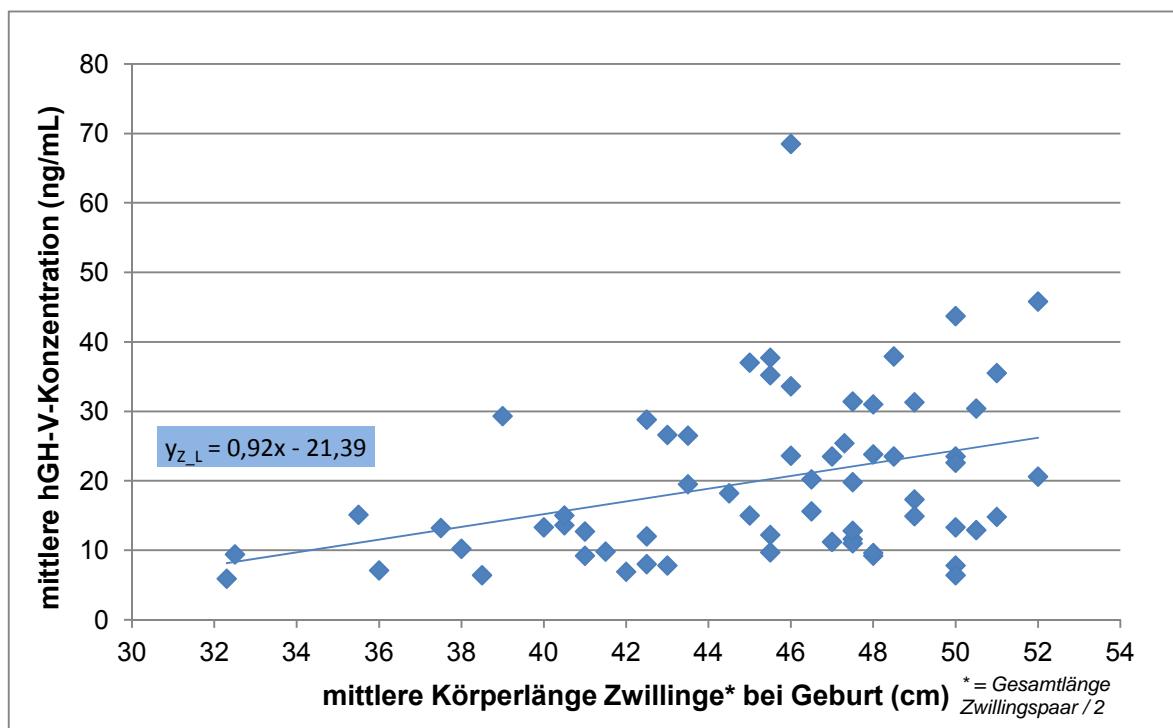
Nachstehende Tabelle gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen der kindlichen Parameter Gewicht (G), Körperlänge (L) und Kopfumfang (KU) bei Geburt pro Kind in obigen Kollektiven wieder:

**Tabelle 33:** Mittelwerte und Standardabweichungen der kindlichen Parameter Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt im Subkollektiv der Mehrlingsschwangeren mit präpartalen hGH-V-Werten

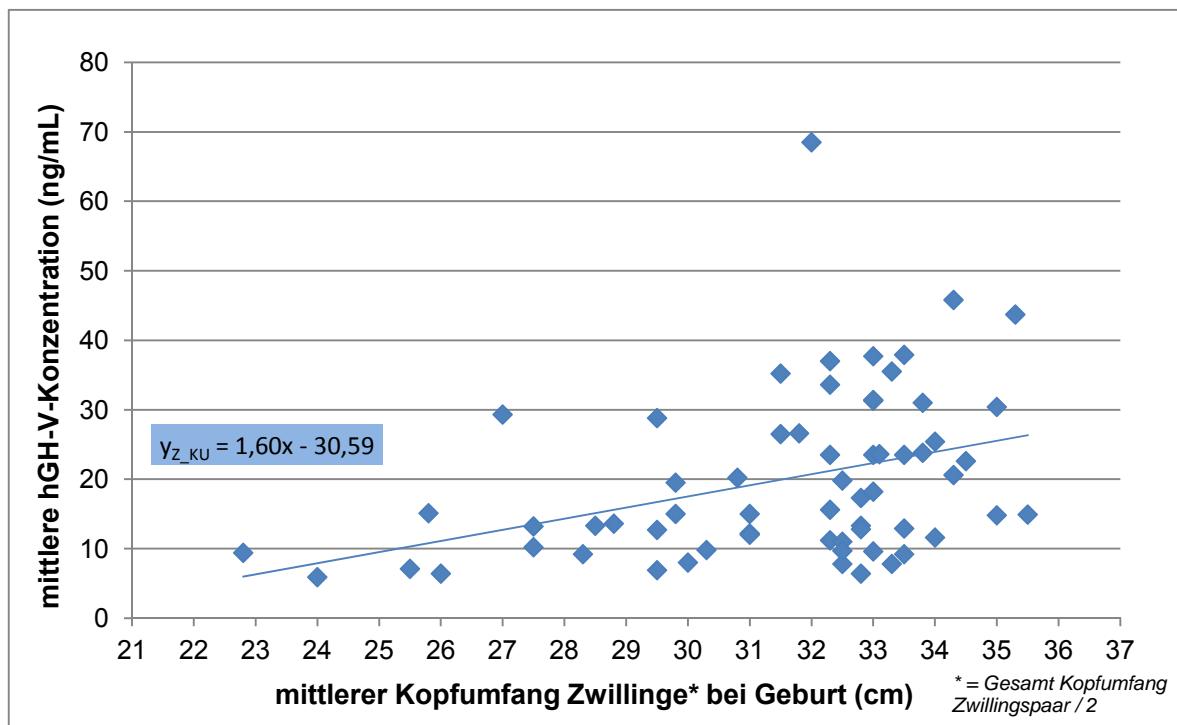
Biometrische Parameter „Kinder“ in den Subkollektiven „präpartale hGH-V-Werte“	Durchschnitt pro Zwillingskind, n=126		Durchschnitt pro Drillingskind, n=66	
	MW	SD	MW	SD
Mittleres Geburtsgewicht (g)	2147,1	608,4	1587,6	520,1
Mittlere Körperlänge (cm)	45,2	4,7	40,6	4,4
Mittlerer Kopfumfang (cm)	31,5	2,8	29,2	2,7

In den Kollektiven der Zwillinge (Z) und Drillinge (D) korrelieren die Parameter Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt jeweils mäßig positiv mit den hGH-V-Konzentrationen bis zu einer Woche vor Geburt. Für die linear-positiven Zusammenhänge besteht jeweils Signifikanz ( $r_{Z\_G}=0,37$ ,  $p_{Z\_G}=0,002$ ,  $r_{Z\_L}=0,36$ ,  $p_{Z\_L}=0,002$ ,  $r_{Z\_KU}=0,37$ ,  $p_{Z\_KU}=0,001$ ;  $r_{D\_G}=0,39$ ,  $p_{D\_G}=0,04$ ,  $r_{D\_L}=0,39$ ,  $p_{D\_L}=0,04$ ,  $r_{D\_KU}=0,41$ ,  $p_{D\_KU}=0,03$ ).

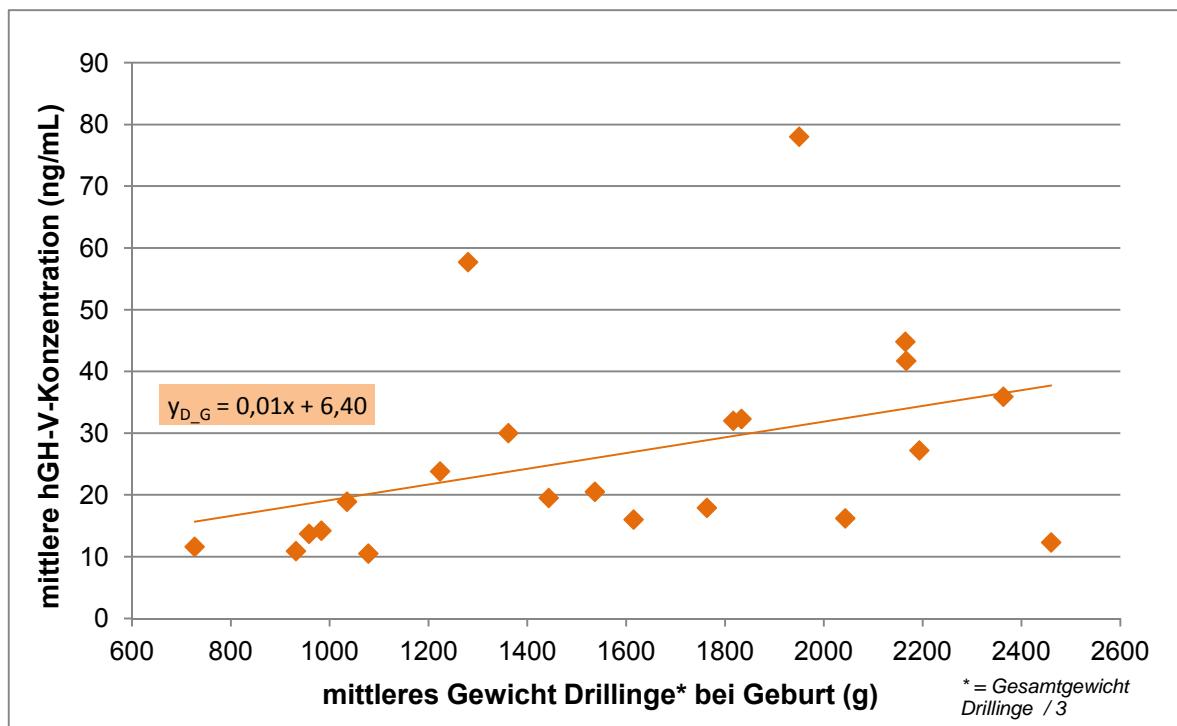
Die Abbildungen 27 bis 32 geben die präpartalen hGH-V-Konzentrationen in Abhängigkeit der kindlichen Parameter, jeweils im Durchschnitt pro Mehrlingskind, wieder.

**Abbildung 27:** Durchschnittliches Gewicht der Zwillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration**Abbildung 28:** Durchschnittliche Körperlänge der Zwillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration

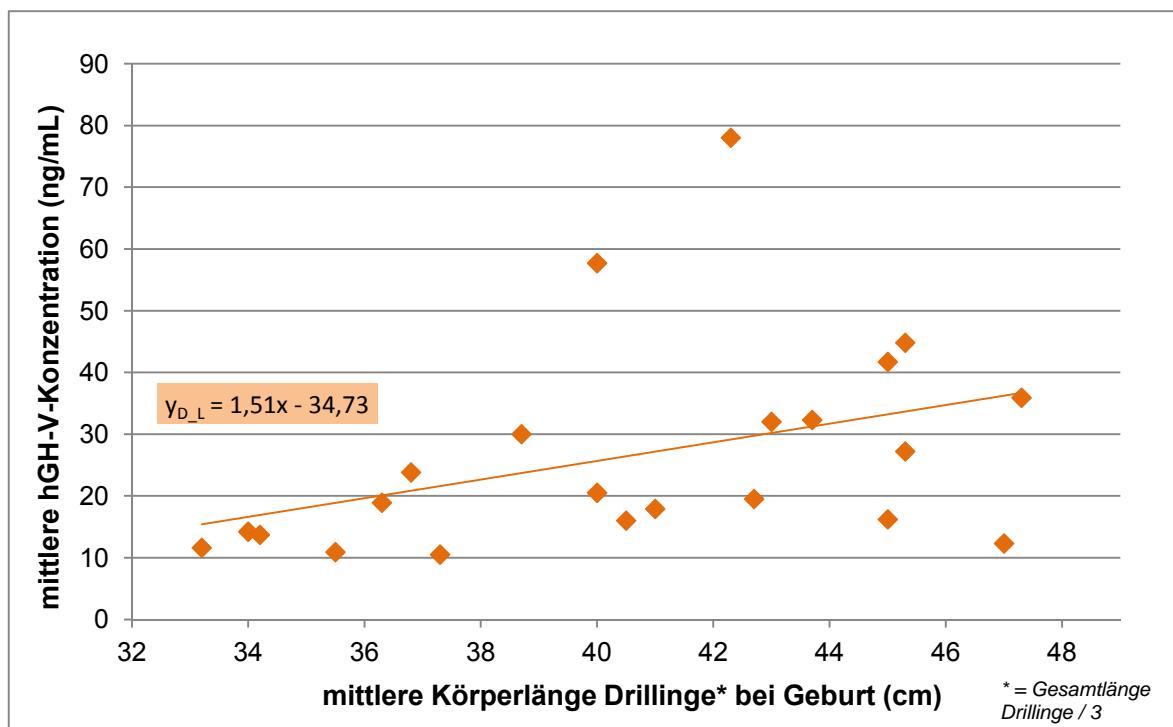
**Abbildung 29:** Durchschnittlicher Kopfumfang der Zwillingsskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration



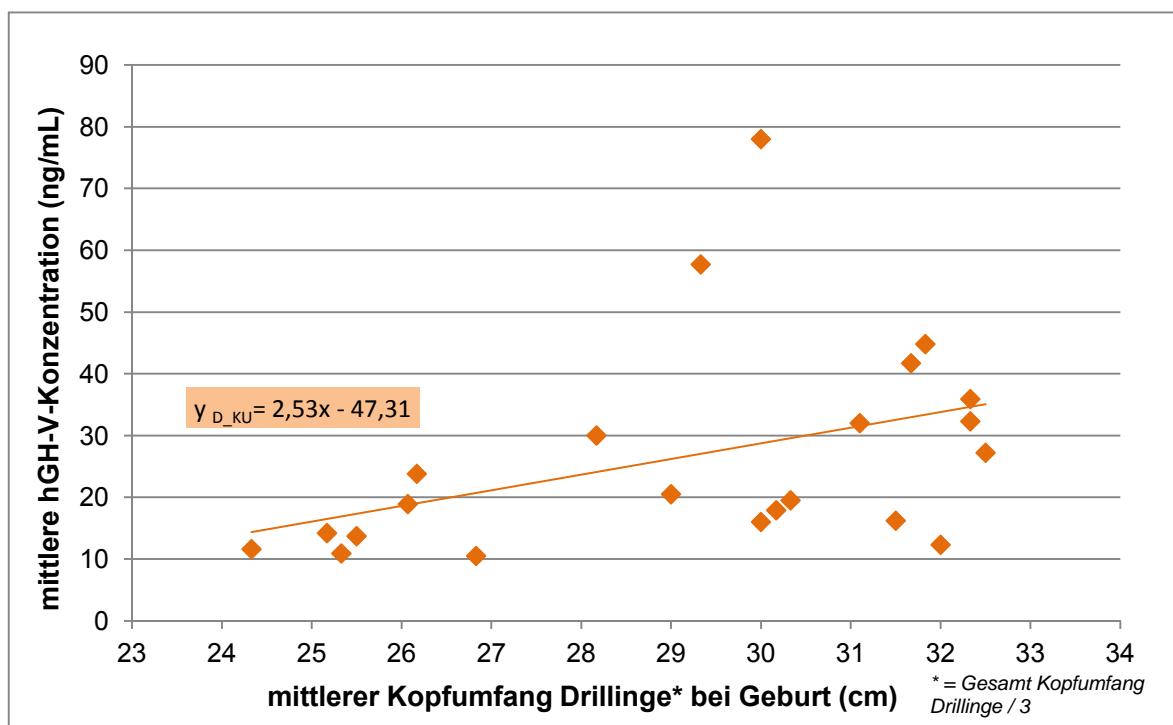
**Abbildung 30:** Durchschnittliches Gewicht der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration



**Abbildung 31:** Durchschnittliche Körperlänge der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration



**Abbildung 32:** Durchschnittlicher Kopfumfang der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration



## 4 DISKUSSION

### 4.1 Repräsentativität des Studienkollektivs

In der zum Studienzeitpunkt vorliegenden Jahresauswertung „Geburtshilfe Bayern gesamt“ aus 2007 der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung sind Einlings- und Mehrlingsschwangere in den einzelnen Fragenrubriken nicht immer getrennt aufgeführt. Dennoch erfolgt nachstehend ein Vergleich des Studienkollektivs mit den in der BAQ-Statistik erfassten Schwangeren in Perinatalzentren Level 1, um die morphologischen Kennzeichen und das Risikoprofil des Studienkollektivs in den Kontext eines repräsentativen Gesamtkollektivs stellen zu können.

Die Frauenklinik Großhadern wies im betrachteten Zeitraum mit 5,8% einen **hohen Anteil an Mehrlingsgeburten** auf. In der BAQ-Jahresauswertung aus 2007 lag der Anteil Mehrlingsschwangerer in der Gruppe der Perinatalzentren Level 1 im Vergleich bei nur 2,9%. Die Gesamtheit der im Untersuchungszeitraum an der Frauenklinik Großhadern entbundenen Drillingsschwangeren sowie rund ein Fünftel der entbundenen Zwillingsmütter konnten in die Mehrlingsstudie rekrutiert werden. Der niedrigere Zwillingssanteil beruht am ehesten darauf, dass Zwillingsschwangere mit unkomplizierterem Schwangerschaftsverlauf Vorsorgeretermine häufiger auch bei einem niedergelassenen Gynäkologen wahrnahmen, und erstmalig kurz vor der Geburt in der Klinik vorstellig wurden.

Die Zwillingsschwangeren waren durchschnittlich ein knappes halbes Jahr jünger als die Drillingsschwangeren. Das **Alter** der meisten Mehrlingsschwangeren lag in einer Spanne zwischen 30 und 34 Jahren (49,2%).

Die Mehrheit der in der BAQ-Jahresauswertung aus 2007 berücksichtigten Schwangeren (Einlings- und Mehrlingsschwangere) der Perinatalzentren Stufe 1 sind zwischen 18 und 29 Jahre alt (38,8%) und damit durchschnittlich jünger als das hGH-V-Mehrlingskollektiv (BAQ 2007).

In beiden Mehrlingsgruppen der hGH-V-Studie war die Mehrheit der Schwangeren normalgewichtig (Z: 76,1%, D: 68,2%). Die **durchschnittliche Körpergröße**, das **Gewicht** und damit auch der **BMI** der Kollektive am Schwangerschaftsbeginn, unterschieden sich nur geringfügig von den durch das Statistische Bundesamt erfassten aktuellsten Daten aus 2009 über durchschnittliche Körpermaße in der weiblichen Bevölkerung in der entsprechenden Altersgruppe (Statistisches Bundesamt 2011).

Die Mehrheit der Zwillinge- (71,6%) und Drillingsmütter (59,1%) waren **Erstgebärende** ohne vorausgegangene Schwangerschaften. Auch die in der BAQ-Jahresauswertung aus 2007 erfassten Einlings- und Mehrlingsschwangere waren mit 50,7% mehrheitlich Erstgebärende.

Nur etwa ein Drittel der Mehrlingsschwangerschaften der hGH-V-Mehrlingskollektive entstand durch natürliche **Konzeption**. Häufiger wurden die Zwillinge- (62,7%) und Drillingsmütter (63,6%) mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Methoden wie IVF und ICSI schwanger. Die

Analysen müssen vor dem Hintergrund der erhöhten Risiken dieser Kollektive für u.a. Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder Präeklampsie betrachtet werden (Diedrich K et al. 2011, Kowalcek I 2008).

Der in der BAQ-Jahresauswertung aus 2007 ermittelte Anteil an Schwangeren im Zustand nach einer Sterilitätstherapeutischen Maßnahme betrug in der Gruppe der Perinatalzentren Stufe 1 hingegen nur 4,5%. In diesem Anteil sind allerdings neben Müttern von Mehrlingen auch Mütter mit Einlingen berücksichtigt.

In der hGH-V-Mehrlingsstudie wurden rund ein Drittel der Zwillingsschwangeren (38,8%) und die Hälfte der Drillingsschwangeren (50%) einer **Tokolyse** zu einem Zeitpunkt in der Schwangerschaft unterzogen. Die Indikation zur medikamentösen Wehenhemmung wurde in den Kollektiven i.d.R. aufgrund drohender Frühgeburtlichkeit gestellt. Dieser Umstand ergibt sich bei Mehrlingsschwangeren mit ihrem speziellen Risikoprofil im Schnitt häufiger als bei Einlingsschwangeren.

Der Anteil war bei den Mehrlingsschwangeren, die im Studienzeitraum in der Frauenklinik Großhadern entbunden, jedoch nicht an der hGH-V-Studie teilgenommen haben, ähnlich: Bei 36,0% dieser Schwangeren war eine Tokolyse während der Schwangerschaft erforderlich.

In der Gruppe der Perinatalzentren Level 1 der BAQ-Jahresauswertung 2007 lag der Anteil der mit Tokolytika behandelten Schwangeren bei nur 4,4%. Berücksichtigen muss man hier wiederum, dass in diesem Anteil mehrheitlich Einlingsschwangere mit geringerem Risikoprofil enthalten sind.

Die Dauer der tokolytischen Behandlung über durchschnittlich 24 Tage bei den Zwillingsschwangeren und 39 Tage bei den Drillingsmüttern der hGH-V-Studie war im Vergleich mit der Tokolysedauer der Schwangeren der BAQ-Statistik verhältnismäßig lange: Die Mehrheit dieser Schwangeren (42,7%) erhielt Tokolyse über nur 1-3 Tage (BAQ 2007).

Der Anteil Mehrlingsschwangerer mit **Lungenreifebehandlung** an der Gesamtheit aller Mehrlingsschwangeren, die in den teilnehmenden Perinatalzentren der Stufe 1 betreut wurden, betrug laut BAQ-Statistik in 2007 38,4%. In den Kollektiven der hGH-V-Studie war diese Quote höher: Bei über der Hälfte der Zwillingsschwangeren (58,2%) und etwa 90% der Drillingschwangeren erfolgte eine RDS-Prophylaxe. Damit wurde ein großer Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit Geburten im Schwangerschaftsalter bis unter 34+0 SSW einer RDS-Prophylaxe unterzogen.

Der RDS-Prophylaxe-Anteil der Mehrlingsschwangeren (ausschließlich Zwillingsschwangere), die im Studienzeitraum in der Frauenklinik Großhadern entbunden (mittleres Gestationsalter bei Geburt 35+1 SSW) wurden, jedoch nicht an der hGH-V-Studie teilgenommen haben, war deutlich geringer: Im Vergleich erfolgte bei nur 45,2% dieser Patientinnen eine RDS-Prophylaxe: ein mit dem erhobenen Wert der BAQ-Statistik (38,4%) vergleichbares Ergebnis.

Über die Hälfte des Zwillings- (64,2%) und nahezu das gesamte Drillingskollektiv (95,5%) der hGH-V-Studie befand sich im Laufe der Schwangerschaft mindestens einmal in **stationärer Behandlung**. Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag im Zwillingskollektiv bei  $28+1 \pm 4+6$  SSW, im Drillingskollektiv bei  $26+6 \pm 4+4$  SSW. Dabei betrug die Krankenhausaufenthaltsdauer der Zwillingsschwangeren im Mittel 22 Tage, die der Drillings schwangeren 27 Tage. Drohende Frühgeburtlichkeit war in beiden Mehrlingsgruppen der häufigste Einweisungsgrund.

Dieser Anteil war bei den Mehrlingsschwangeren (ausschließlich Zwillingsschwangere), die im Studienzeitraum in der Frauenklinik Großhadern entbunden, jedoch nicht an der hGH-V-Studie teilgenommen haben, geringer: Im Vergleich war hier bei nur etwa der Hälfte der Schwangeren ein stationärer Aufenthalt erforderlich.

**Frühgeborene** vor oder in der 37. SSW waren 70,1% der Zwillings- und die Gesamtheit der Drillingskinder. Der Anteil Frühgeborener in den Perinatalzentren Level 1 aus der BAQ-Jahresauswertung 2007 betrug im Vergleich lediglich 11,0% - beinhaltete allerdings überwiegend Einlingsschwangere, bei denen ein geringeres Risiko für Frühgeburtlichkeit vorliegt. Eine Einzelauswertung für Mehrlinge liegt in der BAQ-Statistik 2007 nicht vor.

Wie auch der Großteil der Mehrlinge der BAQ-Statistik 2007 (71,3%), wurden die Mehrlinge der hGH-V-Studie überwiegend per **Schnittentbindung** geboren: Bei 82,1% der ersten und 85,1% der zweiten Zwillingskinder, sowie bei allen Drillingskindern erfolgte ein Kaiserschnitt.

Der Anteil an Schnittentbindungen war auch bei den Mehrlingsschwangeren, die im Studienzeitraum in der Frauenklinik Großhadern entbunden, jedoch nicht an der hGH-V-Studie teilgenommen haben (ausschließlich Zwillingsschwangere), ähnlich hoch (79,7%).

Die **Plazenten** der Zwillingsschwangeren wogen durchschnittlich 974 g, die Drillingsplazenten im Schnitt 1164 g.

Dabei muss beachtet werden, dass das mittlere Gestationsalter der Zwillingsmütter zum Zeitpunkt der Entbindung bei 34+6 SSW und damit 3 Wochen höher liegt, als das der Drillingsmütter mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 31+6 SSW bei Geburt.

Für die Prognose der weiteren Entwicklung des Kindes hat der **APGAR-Wert** der ersten Lebensminute keine wesentliche Bedeutung. Ein Neugeborenes gilt im Hinblick auf eine Entwicklungsstörung als gefährdet, wenn der APGAR-Score nach mehr als 5 Minuten weniger als 7 Punkte beträgt (Straßburg H et al. 2013). Diesen Umstand wiesen jeweils 4,5% ( $n_Z=3$ ;  $n_D=1$ ) aller Zwillings- ( $n_{gesamt}=134$ ) und Drillingskinder ( $n_{gesamt}=66$ ) auf. Ein **Nabelschnurarterien-pH** kleiner 7,1 und damit eine Azidose wurden bei 9,0% der Zwillings- und 13,5% der Drillingsneugeborenen der Kollektive dieser hGH-V-Studie dokumentiert.

In der BAQ-Statistik 2007 wurde als Kriterium für eine potenzielle kindliche Gefährdung ein 5-Minuten-APGAR-Wert von weniger als 8 Punkten herangezogen. Dies wurde bei 2,6% der dort erfassten Neugeborenen dokumentiert. Der Anteil Neugeborener mit einem Nabelschnurarterien-pH-Wert kleiner 7,1 lag hier bei 1,7%.

Zwar ist der Anteil Neugeborener mit als kritisch zu wertendem postnatalen Outcome (5-Minuten-APGAR-Score < 8 bzw. Nabelschnurarterien-pH < 7,1) in der BAQ-2007-Gruppe insgesamt geringer, allerdings beinhaltete dieser wiederum größtenteils Einlinge, die durchschnittlich ein besseres postpartales Outcome zeigen als Mehrlinge.

Der überwiegende Teil der Mehrlinge des hGH-V-Studienkollektivs wies ein **Geburtsgewicht** zwischen 1500 g und 2499 g (Zwilling 1/2: 52,2%/55,2%; Drilling 1/2/3: 45,5%/54,5%/54,4%) auf. Die Geburt erfolgte bei den Zwillingsschwangeren dabei im Mittel in der 35. SSW, bei den Drillingschwangeren in der 32. SSW.

Die Mehrheit der in der BAQ-Auswertung 2007 registrierten Neugeborenen, die größtenteils Einlinge sind, wies ein Geburtsgewicht zwischen 3000 g und 3999 g auf (63,8%).

In Zusammenschau der Merkmale des hGH-V-Studienkollektivs und im Vergleich mit den Mehrlingsschwangeren, die auch in der Frauenklinik Großhadern entbunden wurden, jedoch nicht an der hGH-V-Mehrlingsstudie teilgenommen haben, liegt hier ein Kollektiv zu Grunde, das ein **besonderes Risikoprofil** kennzeichnet.

Dies ist aus der hohen Rate an erforderlichen pränatalen Krankenhausaufenthalten, RDS-Prophylaxen, der Tokolysequote und -dauer sowie aus den hohen Anteilen unreif geborener Kinder (70% der Zwilling- und 100% der Drillingskinder) zu schließen.

Für die Studie war es notwendig, möglichst viele hGH-V-Werte pro Mehrlingsschwangere im Verlauf zu ermitteln. Somit konnten insbesondere die Mehrlingsmütter in die Studie rekrutiert werden, die aufgrund drohender Risiken einer stationären Behandlung bzw. Observanz unterzogen werden mussten und für regelmäßige Blutentnahmen zur Verfügung standen. Auch aus diesem Grund ergeben sich die hohen Raten unreif geborener Mehrlinge, der hohe Anteil an Tokolyse oder RDS-Prophylaxen (Rekrutierungsbias).

#### 4.2 Repräsentativität der hGH-V-Fallzahlen

Bis zu einem Gestationsalter von 24 SSW in der Gruppe der Zwillings- und bis zu 22 SSW in der Gruppe der Drillingsmütter liegen pro Woche und pro Kollektiv lediglich 1-2 hGH-V-Werte vor. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die üblicherweise längeren zeitlichen Abstände der routinemäßigen Vorsorgetermine am Schwangerschaftsbeginn zurückzuführen. Zwar spiegeln diese einzelnen hGH-V-Werte die anzunehmenden niedrigen hGH-V-Konzentrationen in den frühen SSW wider, dennoch ist mit steigenden Fallzahlen in der hGH-V-Studie die Beurteilung des hGH-V-Verlaufs in höheren SSW aussagekräftiger.

Bei der Interpretation des hGH-V-Verlaufs im fortgeschrittenen Gestationsalter muss ebenfalls beachtet werden, dass die Kollektivgrößen kleiner sind.

So wird die 39. SSW im Zwillingskollektiv von nur noch drei Studienteilnehmerinnen repräsentiert. Im Drillingskollektiv finden sich in der 36. SSW nur noch zwei Schwangere, da die übrigen Drillingsmütter bereits vor diesem Zeitpunkt entbunden wurden.

Insgesamt muss man sich vor Augen führen, dass den hGH-V-Vergleichen pro SSW unterschiedliche Kollektivgrößen und -zusammensetzungen zu Grunde liegen, da nicht jede Studienteilnehmerin jede einzelne SSW repräsentieren konnte.

#### 4.3 Methode der hGH-V-Bestimmung

Bei der hGH-V-Konzentrationsermittlung kam ein durch Wu Z et al. entwickelter nichtisotoper Sandwich-Immunoassay zum Einsatz (Wu Z et al. 2003).

Im Vergleich mit früheren kommerziellen hGH-V-Bestimmungsmethoden weist dieser immunfluorometrische Assay das plazentare Wachstumshormon hochspezifisch und hochsensitiv nach. Durch die niedrige untere Nachweisgrenze von nur 0,02 ng/mL kann die hGH-V-Dynamik nun auch in der frühen Schwangerschaft untersucht werden. Darüber hinaus weist diese Methode mit weniger als 0,001% eine geringe Kreuzreaktionsrate mit hGH-N bzw. hPL auf (Friess SC 2006).

#### **4.4 Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration in Mehrlingsschwangerschaften und Vergleich mit Ergebnissen aus Einlingsstudien**

##### **4.4.1 Beginn der Nachweisbarkeit von hGH-V im maternalen Serum**

In früheren Studien war hGH-V im Serum Einlingsschwangerer ab SSW 5 (Chellakooty M et al. 2004), SSW 7 (Wu Z et al. 2003) bzw. SSW 8 (Lønberg U et al. 2003) messbar.

In dieser Mehrlingsstudie konnten im Zwillingsskollektiv hGH-V-Werte frühestens ab der 10., im Drillingskollektiv ab der 13. SSW gewonnen werden.

Den genauen Zeitpunkt des ersten Nachweises von hGH-V in Mehrlingsschwangeren konnte aufgrund des Studiendesigns nicht ermittelt werden. Die Konzentration des plazentaren Wachstumshormons lag bei der ersten Messung im Zwillingsskollektiv bei 0,9 ng/mL (10. SSW), im Drillingskollektiv bei 4,2 ng/mL (13. SSW). Es ist allerdings anzunehmen, dass auch in Mehrlingsschwangeren hGH-V bereits vor der 10. bzw. 13. SSW in messbaren Konzentrationen im maternalen Kreislauf erscheint.

Der angewandte immunofluorometrische Assay wäre für hGH-V-Analysen in der frühen Schwangerschaft aufgrund seiner niedrigen unteren Nachweisgrenze gut geeignet (Wu Z et al. 2003). Die Ergebnisse der experimentellen Arbeit einer Pariser Forschungsgruppe aus dem Jahr 2005 ließen bereits die Vermutung aufkommen, dass hGH-V auch eine Rolle in der Frühschwangerschaft bei der Trophoblastinvasion mittels para- oder autokriner Vorgänge zukommt (Lacroix MC et al. 2005).

Weitere Untersuchungen über den Verlauf der frühen hGH-V-Konzentration in Zusammenhang mit Pathologien der Frühschwangerschaft wie Aborten, Störungen der Plazentaentwicklung, Trophoblasterkrankungen oder Extrauteringraviditäten, erscheinen schon aufgrund der daraus resultierenden maternalen, embryonalen bzw. fetalnen Risiken sinnvoll.

##### **4.4.2 Entwicklung der hGH-V-Konzentration mit zunehmendem Schwangerschaftsalter**

Bereits erste Untersuchungen mit Einlingsschwangeren aus dem Jahr 1988 durch Frankenne et al. zeigten die kontinuierliche Suppression des hypophysären Wachstumshormon-Spiegels im mütterlichen Blutkreislauf ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Parallel dazu wurde die konstante Erhöhung des plazentaren Wachstumshormonvertreters beobachtet (Frankenne F et al. 1988).

Sich anschließende Untersuchungen mit Einlingsschwangeren bestätigten die kontinuierliche Zunahme der hGH-V-Konzentration in der Schwangerschaft (Chellakooty M et al. 2004, Lønberg U et al. 2003, Wu Z et al. 2003, Heyer P 2007).

In dieser hGH-V-Studie konnte erstmalig die Entwicklung der hGH-V-Konzentration in einer repräsentativen Kollektivgröße Mehrlingsschwangerer aufgezeigt werden: Wie in Einlingsschwangeren stieg auch im Serum der teilnehmenden Zwillingsschwangeren die mittlere hGH-V-Konzentration trendmäßig von einem Ausgangswert von 0,9 ng/mL in der 10. SSW bis zu einer Maximalkonzentration von 24,2 ng/mL in der 38. SSW an (siehe Abbildung Nr. 10, S. 57). Der Anstieg war mit 3,7 ng/mL zwischen der 31. und 32. SSW betragsmäßig am größten.

In oben zitierten Einlingsstudien wurden hGH-V-Spitzenkonzentrationen um die 35. (Lønberg U et al. 2003), 37. SSW (Chellakooty M et al. 2004, Wu Z et al. 2003) bzw. 39. SSW (Heyer P 2007) registriert. Somit erreicht das Zwillingskollektiv der hGH-V-Mehrlingsstudie die hGH-V-Maximalkonzentration mit vergleichbarem Gestationsalter (38. SSW).

In der 39. und letzten abgebildeten SSW sank im Zwillingskollektiv die mittlere hGH-V-Konzentration auf einen Wert von  $16,8 \pm 5,1$  ng/mL ab. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die letzte Schwangerschaftswoche (39. SSW) im Zwillingskollektiv nurmehr durch drei Schwangere, die 38. SSW noch durch 13 Studienteilnehmerinnen abgebildet wird. Somit könnte das Absinken der hGH-V-Konzentration von der 38. auf die 39. SSW auch durch die Verringerung der Fallzahlen bedingt sein. Ein möglicher weiterer Anstieg bis zur Geburt lässt sich daher nicht ausschließen.

Allerdings wurde auch in einer dänischen Einlingsstudie nach Feststellung eines Peaks, hier in der 37. SSW, ein Rückgang der hGH-V-Konzentration bis zur Geburt beobachtet (Chellakooty M et al. 2004). In frühen Studien aus den Jahren 1993 und 1997 wiederum wurde nach initialem Anstieg ein plateauartiges Verhalten der hGH-V-Konzentration bis zur Geburt registriert (Mirlesse V et al. 1993). Dieses Phänomen konnte in den neueren Studien nicht bestätigt werden.

Ob nach Erreichen einer Spitzenkonzentration tatsächlich ein Absinken von hGH-V eintritt und welche physiologische Bedeutung diesem Phänomen zukommen könnte, kann auch mit den Ergebnissen dieser hGH-V-Studie letztlich nicht geklärt werden. Durch weitere Untersuchungen mit Fokus auf das letzte Schwangerschaftstrimenon und engmaschige präpartale hGH-V-Messungen könnte man weitere Aufschlüsse über die hGH-V-Dynamik in dieser Phase der Schwangerschaft und einen möglichen Einfuss auf das Triggern der Geburt gewinnen.

Auch im Kollektiv der Drillingschwangeren stieg die hGH-V-Konzentration trendmäßig an: Von beginnend durchschnittlich 4,2 ng/mL in der 13. SSW bis 61,4 ng/mL in der 36. SSW, welche die letzte SSW im Drillingskollektiv repräsentiert (siehe Abbildung Nr. 11, S. 58). Der Hauptanstieg von 17,0 ng/mL zeigte sich zwischen der 35. und 36. SSW.

Das Erreichen einer hGH-V-Spitzenkonzentration und das Absinken auf ein niedrigeres Niveau im fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter konnte im Drillingskollektiv nicht beobachtet werden.

Wie sich die hGH-V-Konzentration in Drillingschwangeren ohne primäre Sectio bzw. ohne obligate Frühgeburtlichkeit bis zum Einsetzen eines physiologischen Geburtsvorgangs weiterentwickeln würde, bleibt letztlich unklar.

Im Vergleich der beiden Mehrlingskollektive ist festzustellen, dass die hGH-V-Konzentration in Drillingschwangeren betragsmäßig schneller ansteigt als in Zwillingsschwangeren.

Die mittlere hGH-V-Konzentration bis zu 2 Wochen vor Entbindung korrelierte in beiden Mehrlingskollektiven signifikant positiv mit dem Gestationsalter bei Geburt bzw. der Schwangerschaftstragedauer. Hier wurde der lineare Zusammenhang zwischen der hGH-V-Konzentrationshöhe und dem fortgeschrittenen Gestationsalter belegt. Auch eine große Studie der dänischen Forschungsgruppe um Chellakooty aus dem Jahr 2002, als auch die hGH-V-Studie der Ludwig-Maximilians-Universität München aus 2006, welche allerdings ausschließlich Einlingsschwangere einschlossen, zeigten signifikant positive Korrelationen zwischen der hGH-V-Konzentration und dem Gestationsalter (Chellakooty M et al. 2002, Friess SC 2006).

Es ist anzunehmen, dass der kontinuierliche Anstieg der hGH-V-Konzentration im mütterlichen Kreislauf die wachsende Rolle des plazentaren Wachstumshormons im graviden Stoffwechsel abbildet. Dabei dienen die im wesentlichen durch den Mediator IGF-I vermittelten indirekten Stoffwechselvorgänge am ehesten den steigenden Ansprüchen der fetalen Nährstoffversorgung im Sinne des intrauterinen Wachstums der Feten. Dass in Mehrlingsschwangeren absolut mehr Nährstoffe für das Wachstum der Feten zur Verfügung gestellt werden müssen als in Einlingsschwangeren, und dass hGH-V, welches diese Prozesse steuert, in höheren Konzentrationen vorliegen muss, erscheint daher plausibel.

#### **4.4.3 hGH-V-Schwankungen pro Schwangerschaftswoche**

Die individuellen Schwankungen pro SSW, also die betragsmäßigen Unterschiede zwischen den minimalen und maximalen hGH-V-Konzentrationen nahmen in beiden Mehrlingskollektiven mit steigendem Schwangerschaftsalter zu und sind im Drillingskollektiv ausgeprägter. Am größten war der hGH-V-Konzentrationsunterschied im Kollektiv der Zwillingsmütter in der 36. (Spannweite: 62,1 ng/mL), im Drillingskollektiv in der 35. SSW (Spannweite: 81,7 ng/mL) und damit gegen Ende des letzten Trimenons.

Auch in anderen Veröffentlichungen wird beschrieben, dass die mütterlichen hGH-V-Konzentrationen während der Schwangerschaft in Individuen variieren (Fuglsang J et al. 2006, Lönberg U et al. 2003). In der Arbeit von Heyer im Jahr 2007 werden „deutliche individuelle Schwankungen“ der hGH-V-Konzentration beschrieben, die in der 39. SSW am größten sind (Heyer P 2007). Auch in der Dissertationsarbeit von Friess lässt sich die Schwankungsbreite der hGH-V-Konzentration in definierten SSW-Zeitintervallen aus Box-Whisker-Grafiken ablesen: Am größten war der betragsmäßige Unterschied zwischen der minimalen und maximalen hGH-V-Konzentration im Intervall von der 31.-36. SSW (Friess SC 2006).

Eine mögliche Erklärung der hGH-V-Schwankungsbreite pro SSW in den Mehrlingskollektiven ist die Teilnahme von Schwangeren, bei welchen im Laufe der Schwangerschaft pathologische Befunde erhoben wurden, z.B. IGT, GDM oder fetale Wachstumsdiskrepanz bzw. bei denen vor Schwangerschaftsbeginn Grunderkrankungen wie essentielle arterielle Hypertonie, Schilddrüsendysfunktion oder Kleinwuchs vorlagen, welche möglicherweise die hGH-V-Sekretionsrate beeinflussen. Auf diese Umstände und ihre Assoziation mit der hGH-V-Konzentration wird in den nachfolgenden Abschnitten eingegangen. Ob die hGH-V-Sekretionsrate auch als Marker der plazentaren Funktion dienen kann, ist noch nicht hinreichend geklärt. Wäre die hGH-V-Sekretionsrate jedoch ein Maß dieser, so könnten sich die hGH-V-Konzentrationsunterschiede pro SSW in Individuen auch durch einen unterschiedlichen plazentaren Erschöpfungsgrad gegen Ende der Schwangerschaft erklären lassen.

#### **4.4.4 Vergleich: hGH-V-Verlauf in Einlings-, Zwilling- und Drillingschwangerschaften**

Es wurde angenommen, dass die mittlere hGH-V-Konzentration in Drillings schwangeren höher als in Zwillingsschwangeren und dass in Einlingsschwangeren die durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen in den einzelnen SSW niedriger als in Mehrlingsschwangeren sind. Dieser Annahme liegt die Überlegung zu Grunde, dass in Mehrlingsschwangeren erhöhte metabolische Ansprüche im Sinne der Versorgung und Reifung der Feten mit höherer plazentarer und fetaler Gesamtmasse bestehen, was sich in höheren hGH-V-Konzentrationen widerspiegeln könnte.

Ab der 20. SSW waren die durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen pro SSW bis zur Geburt in Drillings schwangeren höher als in Zwillingsschwangeren. Für die 26., 28., 30., 31. sowie die

33.-36. SSW war der Mittelwertsunterschied signifikant. Vermutlich führten die unterschiedlichen Fallzahlen der Kollektive in der 27., 29. und 32. SSW zu einem fehlenden Signifikanznachweis.

Mit der Studie konnte dargelegt werden, dass unter Annahme eines linearen Sekretionsmusters die hGH-V-Konzentration mit zunehmendem Gestationsalter in Drillingsmüttern rascher anstieg als in Zwillingsmüttern: Bei Erhöhung des Gestationsalters um 1 SSW stieg die mittlere hGH-V-Konzentration in Drillingsschwangeren um 1,8 ng/mL, in Zwillingsschwangeren um 0,8 ng/mL an. Damit kann die oben formulierte Vermutung, dass in höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften höhere hGH-V-Konzentrationen auftreten, als bestätigt angesehen werden.

Die weitere Annahme, dass in Einlingsschwangeren die hGH-V-Konzentration im Vergleich mit Mehrlingsschwangeren niedriger ist, bestätigte sich ebenfalls: Betrachtet man die mittleren hGH-V-Konzentrationen Einlingsschwangerer in den drei bzw. vier SSW-Zeitintervallen aus der Dissertationsarbeit von Friess, zeigten sowohl die Drillings-, als auch die Zwillingsschwangeren jeweils höhere hGH-V-Konzentrationen. Der hGH-V-Hauptanstieg der Einlingsschwangeren fand sich in der 30. SSW und fiel damit im Mehrlings-Vergleich auf einen früheren Zeitpunkt (Friess SC 2006).

Der Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie ist insofern besonders aussagekräftig, als dass in beiden Studien die gleiche Methode für den hGH-V-Konzentrationsnachweis (IFMA) durch das Endokrinologische Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München angewandt wurde und hier entsprechend analoge Untersuchungsintervalle zur besseren Vergleichbarkeit definiert wurden.

Tabelle 34 stellt die mittleren hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingskollektive denen Einlingsschwangerer aus der Dissertationsarbeit von Friess SC aus 2006 in drei bzw. vier Untersuchungszeiträumen gegenüber.

**Tabelle 34:** Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen in Einlings-, Zwilling- und Drillingsschwangeren in drei bzw. vier Zeitintervallen

hGH-V-Konzentration (ng/mL) SSW-Zeitraum	Einlingsschwangere (E) (aus: Friess SC 2006)	Zwillingsschwangere (Z)	Drillingsschwangere (D)
7.- (E), 10.- (Z), 13.-24. SSW (D)	2,8 ± 1,2	5,8 ± 1,9	8,4 ± 3,5
25.-30. SSW	6,6 ± 2,4	9,5 ± 3,2	14,7 ± 5,0
31.-36. SSW	10,9 ± 5,5	17,9 ± 9,7	28,3 ± 16,2
37.-39. SSW	13,9 ± 10,3	21,8 ± 10,1	-

Eine mögliche Erklärung der durchschnittlich höheren hGH-V-Konzentrationen im Serum Mehrlingsschwangerer liegt in den höheren Anforderungen an die nutritive Versorgung von Mehrlingen in utero durch hGH-V und seinen im Stoffwechsel aktiven Partner IGF-I.

## 4.5 Zusammenhang zwischen hGH-V und mütterlich-kindlichen Parametern

### 4.5.1 BMI zu Beginn der Schwangerschaft

In früheren hGH-V-Einlingsstudien wurde untersucht, ob der mütterliche Ausgangs-BMI mit der hGH-V-Sekretionsrate in der Schwangerschaft korreliert. Dabei wurde in zwei unabhängigen Studien ein negativer linearer Zusammenhang zwischen der hGH-V-Konzentration und dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft aufgezeigt: In untergewichtigen Schwangeren traten höhere hGH-V-Konzentrationen als in normal- oder übergewichtigen auf (Chellakooty M et al. 2002, Wu Z et al. 2003).

In den Kollektiven der hGH-V-Mehrlingsstudie konnte dieser Zusammenhang nur für die Zwillingsschwangeren untersucht werden. Im Drillingskollektiv konnten keine ausreichend großen Subkollektive gebildet werden, da lediglich eine Drillingsschwangere untergewichtig war. In Übereinstimmung mit publizierten Ergebnissen aus Einlingsstudien lag ein trendmäßig inverser Zusammenhang zwischen dem maternalen BMI am Schwangerschaftsbeginn und der hGH-V-Konzentration in Zwillingsschwangeren im Zeitraum von der 25.-30. SSW vor (Chellakooty M et al. 2002, Wu Z et al. 2003).

In der 31.-36. SSW und 37.-39. SSW hingegen wurden trendmäßig niedrigere hGH-V-Konzentrationen in untergewichtigen im Vergleich mit übergewichtigen Zwillingsmüttern dokumentiert (gleichsinnig). Für die 37.-39. SSW war der hGH-V-Mittelwertsunterschied zwischen den Gruppen signifikant.

Diese Beobachtung stünde damit in Widerspruch zu den Ergebnissen oben erwähnter Einlingsstudien, erlaubt jedoch aufgrund der zu geringen Stichprobengröße keine klare Aussage, ob die hGH-V-Sekretion in Frauen mit niedrigem Ausgangs-BMI tatsächlich geringer ist. Vielmehr müssten weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen hGH-V, dem mütterlichen BMI und insbesondere der (patho-) physiologischen Hintergründe unternommen werden.

#### 4.5.2 Hypothyreose, arterielle Hypertonie und Kleinwuchs

Es wurde beabsichtigt, durch die Bildung von Subkollektiven herauszufinden, ob die hGH-V-Sekretion durch mütterliche Grunderkrankungen wie Hypothyreose, arterielle Hypertonie und Kleinwuchs beeinflusst wird.

In den Analysen konnten keine einheitlichen oder signifikanten Veränderung der hGH-V-Sekretion in Schwangeren mit Hypothyreose gegenüber dem schilddrüsengesunden Normalkollektiv festgestellt werden.

Aus dem Studienkollektiv konnte kein ausreichend großes Subkollektiv gebildet werden, um den Zusammenhang zwischen einer essentiellen Hypertonie und der hGH-V-Sekretion zu untersuchen.

Unter den Studienteilnehmerinnen befand sich eine kleinwüchsige Drillingsschwangere. Welche Ursache dem Kleinwuchs dieser Schwangeren zu Grunde lag, wie beispielsweise Wachstumshormonmangel, Genmutation, Stoffwechselstörung oder konstitutionelle Faktoren, konnte retrospektiv nicht in Erfahrung gebracht werden.

Die 47-Jährige wurde in der SSW 35+0 von trichorialen-triamnialen Drillingen mit Geburtsgewichten von 1995 g, 2155 g und 1700 g entbunden. Damit liegt das Gestationsalter bei Geburt um ca. 3 Wochen höher als der Durchschnitt bei den nicht-kleinwüchsigen Drillingsschwangeren (Gestationsalter/Geburt<sub>Drillingskollektiv Norm:</sub> 31+4 SSW)

Das Alter der kleinwüchsigen Drillingsmutter liegt mit 47 Jahren deutlich über dem durchschnittlichen Alter des Drillingskollektivs Norm mit 32,5 Jahren. Auch das durchschnittliche kindliche Geburtsgewicht der Drillinge der kleinwüchsigen Schwangeren ist mit 1950 g deutlich größer als das mittlere kindliche Drillingsgewicht des Vergleichskollektivs (1570 g); wobei diese im Mittel allerdings ca. 3 Wochen früher entbunden wurden.

Bei der betroffenen Drillingsschwangeren lagen weiterhin eine substituierte Hypothyreose und ein GDM (diätetisch eingestellt) vor. Die Schwangerschaft entstand durch eine Eizellspende.

Es interessierte, ob bei dieser Drillingsmutter der hGH-V-Verlauf im Vergleich mit dem nichtkleinwüchsigen Kollektiv Besonderheiten im Sinne von höheren oder niedrigeren hGH-V-Konzentrationen aufwies: Auffallend waren bei dieser Studienteilnehmerin ausgeprägt hohe hGH-V-Konzentrationen im Vergleich mit dem Drillingskollektiv mit normaler Körpergröße. Ab der 33. SSW bildeten die hGH-V-Werte dieser kleinwüchsigen Schwangeren jeweils die Höchstkonzentrationen ab. In der 35. SSW, welche auch gleichzeitig die letzte SSW vor der Entbindung dieser Drillingsschwangeren darstellte, wurde eine hGH-V-Spitzenkonzentration von 94,0 ng/mL gemessen.

Einen Erklärungsansatz für die hohen hGH-V-Konzentrationen der kleinwüchsigen Drillingsschwangeren bietet der vorliegende GDM. Bereits frühere Untersuchungen mit Einlingsschwangeren zeigten trendmäßig höhere hGH-V-Konzentrationen in Schwangeren mit GDM bzw. Diabetes mellitus Typ I. Die dem Diabetes zu Grunde liegende Insulinresistenz bzw. Reduktion der Insulinsensitivität ging im Schwangerschaftsverlauf mit steigenden hGH-V-Konzentrationen einher, ohne dass bislang ein kausaler Zusammenhang bewiesen werden konnte (Friess SC 2006). Dass hGH-V, neben dem humanen plazentaren Laktogen, wiederum für die Ausbildung einer Insulinresistenz in der Schwangerschaft mitverantwortlich ist, wurde bereits in früheren Untersuchungen an genmodifizierten Mäusen vermutet (Barbour LA et al. 2002, Barbour LA et al. 2004) und scheint aufgrund der somatotropen Aktivität des plazentaren Wachstumshormons plausibel.

Somit lassen sich nach Einordnung des Befundes in die Untersuchungsergebnisse vorliegender Studien, die hohen hGH-V-Werte dieser Schwangeren am ehesten durch den GDM erklären. Ob oder inwieweit die Eizellspende der Schwangeren z.B. über immunologische Effekte einen Einfluss auf die hGH-V-Sekretion nimmt, konnte nicht geklärt werden.

#### 4.5.3 Medikamente in der Schwangerschaft

Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob die hGH-V-Sekretion durch die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft beeinflusst wird. In der Literatur sind derartige Effekte und sich daraus ergebende Problemstellungen wie SGA (**S**mall for **G**estational **A**ge), Frühgeburtlichkeit etc. bislang noch nicht beschrieben. Ob die hGH-V-Sekretion durch die Einnahme von Antibiotika oder  $\beta_2$ -Sympathomimetika im Rahmen einer Tokolyse z.B. im Sinne einer Suppression beeinflusst wird, konnte durch die hGH-V-Mehrlingsstudie letztendlich nicht geklärt werden. In den jeweiligen, zum Teil kleinen Subgruppen ergab sich kein einheitliches Bild höherer oder niedrigerer hGH-V-Sekretionsraten. Untersuchungen in größerem Umfang müssten unternommen werden, um eventuelle Zusammenhänge zu analysieren.

Es wurde weiterhin die Vermutung angestellt, dass Steroide im Rahmen der RDS-Prophylaxe den hGH-V-Sekretionsmechanismus beeinflussen könnten. Bei dem verabreichten Betamethason handelt es sich um ein synthetisches Glukokortikoid, welches aufgrund seiner Plazentagängigkeit den fetalen Glukosestoffwechsel beeinflusst (Papageorgiou AN et al. 1979). Da hGH-V ebenfalls in den Glukosestoffwechsel eingreift, ist ein zumindest kurzfristiger Einfluss von Betamethason auf die hGH-V-Sekretion über den hormonellen Regelkreis denkbar.

Die Analysen beschränkten sich mangels ausreichender Subkollektivgröße im Drillingskollektiv auf die Zwillingsschwangeren. Es konnten in dieser Gruppe keine einheitlich höheren oder niedrigeren hGH-V-Konzentrationen nach der jeweiligen Verabreichung zwischen der 31.-39. SSW festgestellt werden. Es ließen sich somit keine Rückschlüsse über mögliche Interaktionen zwischen Steroiden und hGH-V treffen. Ob und inwieweit die Gabe von Steroiden den Sekretionsmechanismus von hGH-V beeinflusst, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### **4.5.4 Glukosestoffwechselstörung in der Schwangerschaft**

Der modulierende Einfluss von hGH-V im Glukosestoffwechsel der Schwangeren wurde in verschiedenen Studien belegt. So reguliert hGH-V, wie auch sein hypophysärer Vertreter hGH-N, die zirkulierenden IGF-I-Konzentrationen und damit insulin-ähnliche Stoffwechselprozesse. Dabei besteht zwischen der hGH-V- und IGF-I-Konzentration eine positive Korrelation (Caufriez A et al. 1990, Caufriez A et al. 1993). Vor diesem Hintergrund ist es von Interesse, die Rolle von hGH-V in Schwangeren mit Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes mellitus Typ I oder Typ II bzw. eines GDM zu betrachten.

Hierüber werden in der Literatur einige, zum Teil unterschiedliche Untersuchungsergebnisse beschrieben. Bei an Diabetes mellitus erkrankten Schwangeren vermutet eine Forschergruppe um Fuglsang et al. in einem hGH-V-Review keinen Zusammenhang zwischen der erworbenen Insulinresistenz in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und der hGH-V-Konzentration (Fuglsang J et al. 2006).

Die genaue Rolle von hGH-V in der Ausbildung der Insulinresistenz in Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ II bzw. GDM ist ebenfalls noch nicht abschließend geklärt. So zeigten Untersuchungen im dritten Trimenon vergleichbare hGH-V-Konzentrationen in Schwangeren mit Typ II- bzw. GDM und der Nicht-Diabetes-Kontrollgruppe. Jedoch wurden im Diabetes-Kollektiv höhere hPL- und IGF-I-Konzentrationen registriert (Caufriez A et al. 1993).

Dieser Sachverhalt bildet eine gegensätzliche Aussage zu den Ergebnissen aus der Arbeit von Friess SC aus dem Jahr 2006 über die Bedeutung von hGH-V in Schwangerschaften mit Glukosestoffwechselstörung. Die Gruppe mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) bzw. Diabetes mellitus Typ I wies trendmäßig, jedoch nicht signifikant höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen auf, als die Gruppe der glukosestoffwechselgesunden Schwangeren. Die Autorin traf die Annahme, dass via dauerhaft erhöhter hGH-V-Konzentration eine Reduktion der Insulinsensitivität und konsekutiv eine diabetogene Stoffwechsellsage eintreten könnte (Friess SC 2006).

In der hGH-V-Mehrlingsstudie konnte dieser Zusammenhang mangels ausreichender Kollektivgröße nur in Einzelfällen beschrieben werden:

Unter den Zwillingsschwangeren befand sich eine Studienteilnehmerin mit GDM (1,5%). Im Vergleich entwickelten laut BAQ-Auswertung aus 2007 0,8% der Mehrlingsschwangeren, die in Perinatalzentren der Stufe 1 betreut wurden einen GDM. Somit ist die Rate im hGH-V-Mehrlingskollektiv um wenige Prozentpunkte erhöht (BAQ 2007).

Bei der Zwillingsmutter mit GDM aus dieser Studie waren die mittleren hGH-V-Konzentrationen in den Zeitabschnitten 13.-24. SSW, 25.-30. SSW und 31.-36. SSW jeweils zwischen 22,0% bis 30,5% geringer als die des Zwillingskollektivs mit unauffälligem Glukosescrining-Ergebnis. Der hGH-V-Verlauf dieser Zwillingsschwangeren ließ sich nicht in die Ergebnisse oben erwähnter Studien einordnen.

Bei der kleinwüchsigen Gestationsdiabetikerin aus der Gruppe der Drillingsmütter der hGH-V-Mehrlingsstudie konnten hingegen Aussagen getroffen werden, welche die Ergebnisse der Analysen von Friess aus 2006 unterstützen könnten. Die hGH-V-Mittelwerte der Drillingsmutter mit GDM waren zwischen der 25.-36. SSW bis zu dreifach höher als die durchschnittlichen hGH-V-Konzentrationen der glukosestoffwechselgesunden Drillingsschwangeren.

Mit Hilfe der Einzelfallbeschreibung ließ sich keine globale Aussage über die Rolle von hGH-V im glukosestoffwechselgestörten graviden Kreislauf treffen. Ob und in welchem Ausmaß die hGH-V-Konzentration in Schwangeren mit gestörter Glukosetoleranz tatsächlich erhöht oder erniedrigt ist und welche Pathomechanismen verantwortlich sind, bedarf weiterer Forschung.

#### **4.5.5 Erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft**

Die Rolle von hGH-V in Frauen, die im Laufe ihrer Schwangerschaft erhöhte Blutdruckwerte entwickelten wurde bislang noch nicht untersucht. Die Fragestellung lautete, ob in Schwangeren mit hypertensiven Blutdruckwerten erhöhte hGH-V-Konzentrationen messbar sind.

So liegen in Analogie zu dem endokrinologischen Krankheitsbild Akromegalie erhöhte hGH-N-Konzentrationen und arterielle Hypertonie mit einer Prävalenz von 35% (je nach Studie zwischen 18% und 60%) vor. Die arterielle Hypertonie trägt zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten bei. In der Literatur findet sich noch keine einheitliche Erklärung über die dahinterstehenden Pathomechanismen. Nach erfolgreicher Therapie der Akromegalie mit sinkenden Wachstumshormonspiegeln, sinkt allerdings auch der Blutdruck. In diesen Fällen ist von einer wachstumshormonbedingten Entstehung der Hypertonie auszugehen (Bondanelli M et al. 2001).

In der hGH-V-Mehrlingsstudie wurde untersucht, ob sich in Müttern, bei denen im Laufe der Schwangerschaft, oder bereits vor Eintreten dieser, erhöhte Blutdruckwerte festgestellt wurden, die mittleren hGH-V-Konzentrationen von denen des Kollektivs mit normalen oder niedrigen Blutdruckwerten unterscheiden.

Bei den Drillingsschwangeren waren zwischen der 13.-36. SSW die mittleren hGH-V-Konzentrationen der Mütter mit erhöhten Blutdruckwerten nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Bei den Zwillingschwangeren konnte diese Beobachtung nur von der 10.-30. SSW gemacht werden.

Ob hohe hGH-V-Konzentrationen Hypertonie begünstigen, kann mit diesen Ergebnissen nicht abschließend geklärt werden. Weitergehende Analysen in entsprechenden Studien, möglichst mit Schwangeren, die eine Gestationshypertonie ausgebildet haben, sollten unternommen werden. In diesem Zusammenhang könnte auch eine mögliche Beteiligung von hGH-V bei der Ausbildung einer Endotheldysfunktion während der frühen Phase der Trophoblastinvasion untersucht werden, welche nach aktuell geltenden Vorstellungen bei der Pathogenese von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen eine Rolle spielt.

#### 4.5.6 C-reaktives Protein

Eine Reihe an Akute-Phase-Reaktionen gehen charakteristischerweise mit erhöhten Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins einher. Im klinischen Alltag wird CRP bei der Diagnostik und Überwachung von infektiösen und inflammatorischen Prozessen genutzt (Rhodes B et al. 2010).

Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob die hGH-V-Sekretion durch Umstände beeinflusst wird, welche über einen längeren Zeitraum mit erhöhten CRP-Konzentrationen einhergehen.

Durch die Feststellung des CRP-Niveaus an einem hGH-V-Bestimmungstag sollte eine Aussage darüber getroffen werden, ob sich die mittleren hGH-V-Konzentrationen signifikant von denen der Gruppe mit unauffälligem CRP unterschieden.

Problematisch war die Eingruppierung der Schwangeren in die Kollektive „erhöhtes CRP an einem hGH-V-Bestimmungstag“ und „unauffälliges CRP an einem hGH-V-Bestimmungstag“. Die Mehrheit der Schwangeren wies in den interessierenden Zeitabschnitten sowohl erhöhte als auch unauffällige CRP-Konzentrationen auf, so dass die Bildung von zwei repräsentativen Gruppen mit diesen unterschiedlichen Merkmalen nicht möglich war.

Die Untersuchung eines potenziellen Einflusses einer Infektion, welche mit einer CRP-Elevation einhergeht, auf die hGH-V-Konzentration konnte demnach in dieser Studie nicht erfolgen und sollte Gegenstand entsprechend angelegter weiterer Studien sein.

#### 4.5.7 hGH-V-Höchstkonzentration und Gewichtszunahme

Es wurde untersucht, ob zwischen der maximalen hGH-V-Konzentration und der absoluten maternalen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft ein Zusammenhang besteht. Dieser Fragestellung liegt die Überlegung zu Grunde, dass durch die hGH-V-spezifische somatotrope Wirkung hohe Hormonkonzentrationen eine stärkere mütterliche Gewichtszunahme bewirken könnten. Ähnliche Überlegungen wurden auch bei in der Literatur beschriebenen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der hGH-V-Konzentration und dem mütterlichen BMI angestellt, in dessen Berechnung auch das maternale, allerdings prägravide, Körpergewicht einfließt.

In den Mehrlingskollektiven bestand zwischen den interessierenden Variablen ein nicht signifikanter, geringer linearer Zusammenhang.

Der nur geringe Korrelationskoeffizient und die fehlende Signifikanz sind vermutlich bedingt durch die zu geringen Fallzahlen. Für einen Signifikanznachweis müssten weitere Studien mit größeren Kollektiven durchgeführt werden.

Das Ergebnis könnte einen weiteren Hinweis auf die somatotropen Eigenschaften im maternalen Organismus liefern.

#### 4.5.8 Chorionizität

Daten über die hGH-V-Dynamik in Mehrlingsschwangeren unterschiedlicher Chorionizität liegen in der Literatur bislang noch nicht vor. Die Zwillings- bzw. Drillingsschwangeren mit di- bzw. trichorialen Plazenten wiesen im Durchschnitt eine höhere mittlere plazentare Masse auf, als Mehrlingsmütter mit monochorialer Plazentaform. Es bestand die Annahme, dass in Schwangeren mit höherer Chorionizität die hGH-V-Sekretion gesteigert ist.

Im Falle der Zwillungsschwangeren verhielt sich der Unterschied der mittleren hGH-V-Konzentrationen zunächst gemäß der Erwartungen: Bis zur 30. SSW wiesen Schwangere mit dichorialen Zwillingen trendmäßig höhere, jedoch nicht signifikante mittlere hGH-V-Konzentrationen auf, als Schwangere mit monochorialen Zwillingen. Ab der 31. SSW kehrte sich dieser Sachverhalt jedoch um. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Fallzahlen in beiden Subkollektiven von der 30. auf die 31. SSW zunehmen. Bei den monochorialen Zwillingen steigt die Fallzahl um das 3-fache, bei den dichorialen um das 1,5-fache. Somit könnte dieser Effekt auch durch die wachsende Subkollektivgröße bedingt sein.

Ebenfalls entgegen der Erwartungen wurden in Drillingsschwangeren mit dichorialen Plazenten höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft als in Schwangeren mit trichorialen Drilllingen festgestellt. In der 25.-30. SSW bestand ein signifikanter Mittelwertsunterschied. Für diesen Effekt konnte keine physiologische Erklärung eruiert werden.

Vergleicht man die hGH-V-Anstiegsgeschwindigkeiten in Mehrlingsschwangeren mit unterschiedlicher Chorionizität ergibt sich folgendes Bild:

Die trendmäßige Anstiegsgeschwindigkeit von hGH-V war über die einzelnen SSW in Müttern mit höherer Chorionizität höher. So stieg in Schwangeren mit dichorialen Zwillingsplazenten die mittlere hGH-V-Konzentration schneller an als in Zwillingsschwangeren mit monochorialen Plazenten (siehe Abbildung Nr. 24 S. 81).

Im Drillingskollektiv zeigte sich in der Gruppe der trichorialen Drillinge ein trendmäßig schnellerer hGH-V-Anstieg als bei den mono- und dichorialen Drillingen (siehe Abbildung Nr. 25, S. 82).

Eine mögliche Erklärung für die beobachtete steilere hGH-V-Dynamik in diesen Plazentaformen könnte sein, dass Plazenten höherer Chorionizität im Durchschnitt schwerer sind und womöglich eine höhere Anzahl an hGH-V sezernierenden Syncytiotrophoblasten existiert. Bei entsprechender Stimulation könnte dann eine höhere Sekretionsrate erzielt werden.

#### **4.5.9 Fatale Wachstumsdiskrepanz und pathologischer Doppler**

SGA sind laut einer Untersuchung durch Saenger und Reiter aus 2012 3-10% der Neugeborenen. Umweltfaktoren, plazentare Pathologien, die in einen unzureichenden uteroplazentaren Blutfluss münden und hereditäre Genmutationen spielen bei der Entstehung von SGA bei Neugeborenen eine Rolle. Es wurde eine Reihe verschiedener Mutationen detektiert, welche mit SGA assoziiert sind. Auch innerhalb der Wachstumshormon-/IGF-I-Achse sind Mutationen u.a. im IGF-I- und ALS-Gen (Acid-labile subunit), auch bezeichnet als Insulin-like growth factor binding protein (IGFALS), beschrieben (Saenger P et al. 2012). So berichteten Rygaard et al. bereits 1998 über das Resultat einer hGH-V-defizitären Schwangerschaft: Eine Schwangere mit nachgewiesenem Verlust des hGH-V-Gens brachte ein schwerst wachstumsretardiertes, ansonsten jedoch gesundes Kind zur Welt (Rygaard K et al. 1998).

Obwohl die hGH-V-Regulation noch nicht in allen Einzelheiten erforscht ist, wird dennoch in Untersuchungen eine zentrale Rolle des Hormons in Schwangerschaften mit fetaler Wachstumsabflachung postuliert. hGH-V und IGF-I waren in diesen Schwangeren vermindert (McIntyre HD et al. 2009, Chowen JA et al. 1996). Auch in einer Studie von Maennik et al. aus 2010 konnte gezeigt werden, dass die Expression der Gene für das plazentare Wachstumshormon und das humane plazentare Laktogen in Plazenten von Müttern, die SGA-Kinder geboren, vermindert ist. Das kindliche Geburtsgewicht korrelierte positiv mit der Serumkonzentration der genannten Hormone (Maennik J et al. 2010).

Bei 8 Zwillings- und 2 Drillingsmüttern der hGH-V-Mehrlingsstudie wurde eine fetale Wachstumsabflachung bzw. ein pathologischer Fluss in der dopplersonographischen Untersuchung der A. umbilicalis eines oder mehrerer Feten registriert, welcher einen Risikofaktor für eine Wachstumsabflachung eines Mehrlings darstellt.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den mittleren hGH-V-Konzentrationen im Vergleich der Gruppen ohne fetale Wachstumsdiskrepanzen bzw. mit normalem Umbilicalis-Dopplerbefund gefunden werden. Auch lagen die mittleren hGH-V-Konzentrationen der Kollektive mit den beschriebenen Pathologien nicht einheitlich ober- oder unterhalb denen der Referenzgruppe. Die Beurteilung der Qualität dieses Ergebnisses muss vor dem Hintergrund der geringen Kollektivgröße betrachtet werden.

#### **4.5.10 Plazentagewicht**

Die Untersuchung der Korrelation zwischen der hGH-V-Konzentration und dem Plazentagewicht in Einlingsschwangeren zeigt in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse: Eine hGH-V-Studie aus dem Jahr 2006 konnte zwischen dem Plazentagewicht und der hGH-V-Konzentration vor der Entbindung einen signifikanten, positiven Zusammenhang aufzeigen (Friess SC 2006). Eine dänische Forschungsgruppe konnte hinsichtlich dieser Fragestellung keinen Zusammenhang feststellen (Lønberg U et al. 2003).

In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen der hGH-V-Konzentration und der plazentaren Masse in Mehrlingsschwangeren analysiert. Nach Überlegungen müsste in Plazenten höherer Masse aufgrund einer möglicherweise größeren Anzahl hGH-V-sezernierender Synzytiotrophoblasten, die hGH-V-Konzentration tendmäßig höher sein. Die hGH-V-Konzentrationen am Tag der Entbindung korrelierten sowohl im Zwillings-, als auch Drillingskollektiv signifikant positiv mit dem Plazentagewicht.

Doch auch andere, noch weitgehend unerforschte Prozesse müssen in Betracht gezogen werden, wie zum Beispiel eine wachstumsfördernde Wirkung von hGH-V auf die Plazenta selbst via auto- bzw. parakrin Mechanismen. Diese Eigenschaft von hGH-V lassen die im plazentaren Gewebe nachgewiesenen Wachstumshormonrezeptoren vermuten (Alsat E et al. 1998).

#### 4.5.11 hGH-V präpartal und kindlich-biometrische Parameter

Unabhängige Studien beschreiben eine signifikante Verminderung der hGH-V-Sekretion in Fällen einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Alsat E et al. 1997, Mirlesse V et al. 1993) und die Korrelation der hGH-V-Konzentration in der Spätschwangerschaft mit der Größe des Neugeborenen (Wu Z et al. 2003) bzw. dem fetalen Gewicht (Chellakooty M et al. 2002).

In zwei weiteren Untersuchungen hingegen konnte keine Korrelation zwischen der hGH-V-Konzentration und dem kindlichen Geburtsgewicht (Friess SC 2006, Lønberg U et al. 2003) sowie den kindlich-biometrischen Größen Körperlänge und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt festgestellt werden (Friess SC 2006).

Auch wenn der Umstand der intrauterinen Wachstumsretardierung komplexen, meist multifaktoriellen Charakter besitzt, so scheint ein Zusammenhang zwischen dem plazentaren, somatotropen Wachstumshormon und biometrischen kindlichen Größen plausibel.

In dieser Untersuchung konnte ein Zusammenhang erstmals auch für Mehrlingsschwangere nachgewiesen werden: In den Kollektiven der Zwilling- und Drillingsmütter korrelierten die kindlichen Parameter Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt jeweils signifikant positiv mit den hGH-V-Konzentrationen vor Geburt und unterstreichen die Ergebnisse oben erwähnter Studien und die Vermutung hinsichtlich der somatotropen Eigenschaften von hGH-V auf das fetale Wachstum.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG und AUSBLICK

Das plazentare Wachstumshormon hGH-V wird in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta exprimiert und kontinuierlich in den maternalen Kreislauf sezerniert. Es ist ein Mitglied der Wachstumshormonfamilie, zu der auch das hypophysäre Wachstumshormon hGH-N und das humane plazentare Laktogen hPL zählen. hGH-V ist ein Peptidhormon, bestehend aus ca. 191 Aminosäuren. Es unterscheidet sich in 13 Aminosäuren von hGH-N und besitzt vergleichbare somatogene Eigenschaften, eine geringe laktogene (Alsat E et al. 1998) und vermutlich auch lipolytische Aktivität (Goodman HM et al. 1991).

Die genaue Wirkweise von hGH-V und die Effekte der intrazellulären Signalkaskade sind noch nicht bis ins Detail erforscht. Es ist bekannt, dass die induzierten Stoffwechselvorgänge durch den Mediator IGF-I, mit dessen Serumkonzentration eine positive Korrelation besteht, vermittelt werden. Diese resultieren in einer erhöhten Bereitstellung von Nährstoffen (Glukose und Aminosäuren) für den Feten (Handwerger S et al. 2000). hGH-V und seinem Partner hPL werden Eigenschaften im Sinne der Steuerung des fetalnen Wachstums in utero zugesprochen (McIntyre HD et al. 2009, Chowen JA et al. 1996).

Neben der systemisch somatogenen und laktogenen Aktivität hat hGH-V vermutlich auch eine autokrine bzw. parakrine Wirkung auf die Plazenta (Alsat E et al. 1998).

hGH-V erscheint in der frühen Schwangerschaft im maternalen Kreislauf und steigt kontinuierlich an, wie verschiedene Studien mit Einlingsschwangeren in der Vergangenheit gezeigt haben. Das hypophysäre Wachstumshormon hGH-N erfährt parallel eine Suppression auf basale Werte (Frankenne F et al. 1988). Bis zu 2 Stunden nach Ausstoßung bzw. Entfernen der Plazenta am Ende der Geburt ist hGH-V aus dem maternalen Kreislauf verschwunden. Die Halbwertszeit von hGH-V beträgt je nach Quelle ca. 15 Minuten (Lönberg U et al. 2003, Friess SC 2006).

In dieser Studie an der Frauenklinik Großhadern ist es erstmals gelungen, den hGH-V-Verlauf im Kollektiv der Mehrlingsschwangeren bis zur Entbindung zu analysieren und mit in der Literatur beschriebenen Verläufen in Einlingsschwangeren zu vergleichen. Dies stellte den ersten Teil dieser Arbeit dar.

Mehrlingsschwangerschaften sind dabei von besonderem Interesse im Zusammenhang mit hGH-V, da in Mehrlingsschwangeren besonders hohe Anforderungen an die Versorgung der Feten mit Nährstoffen bestehen. hGH-V kommt in diesen Stoffwechselprozessen eine bedeutende Rolle zu (Handwerger S et al. 2000). Zum anderen muss man der wachsenden Zahl Mehrlingsschwangerer und ihrem erhöhten Risikoprofil für pathologische Verläufe Rechnung tragen (Martin JA et al. 2009).

67 Zwillings- und 22 Drillingsschwangere wurden in die hGH-V-Studie rekrutiert, aus denen ein repräsentatives Datenvolumen von 426 hGH-V-Werten generiert wurde. Für das Zwillingskollektiv konnte der hGH-V-Verlauf für die 10.-39. SSW, für das Drillingskollektiv für die 13.-36. SSW abgebildet werden.

hGH-V wurde durch einen neuen immunfluorometrischen Assay in Kooperation mit dem Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München hochsensitiv und hochspezifisch nachgewiesen (Wu Z et al. 2003).

In beiden Mehrlingsgruppen stieg die mittlere hGH-V-Konzentration im Schwangerschaftsverlauf trendmäßig an. Damit decken sich diese Ergebnisse mit denen bereits veröffentlichter Einlingsstudien, die ebenfalls einen Anstieg der hGH-V-Konzentration mit zunehmendem Schwangerschaftsalter beschrieben (Lønberg U et al. 2003).

In Drillingschwangeren lagen ab der 20. SSW konstant höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen als in Zwillingschwangeren vor. Statistische Signifikanz bestand für die hGH-V-Mittelwertsunterschiede zwischen den Mehrlingsgruppen in der 26., 28., 30., 31. und 33.-36. SSW.

In den Mehrlingskollektiven wurde ein im Schnitt dynamischerer hGH-V-Verlauf als in Einlingsschwangeren festgestellt: Die mittlere hGH-V-Konzentration stieg in Mehrlingsschwangeren schneller an als in Einlingsschwangeren und erreichte höhere Maximalwerte. Die gegen Ende der Schwangerschaft zunehmenden individuellen Konzentrationsunterschiede waren in Mehrlingsschwangeren ausgeprägter als in Einlingsschwangeren. Das Zwillingskollektiv erreichte in der 38. SSW eine hGH-V-Konzentrationsspitze und damit in vergleichbarem Gestationsalter wie in der Literatur beschriebene Einlingsschwangere (Friess SC 2006). In der Zwillingsgruppe sank in der darauf folgenden und letzten repräsentierten Schwangerschaftswoche die mittlere hGH-V-Konzentration geringfügig ab. Ob diese Beobachtung durch die sinkenden Fallzahlen in dieser Woche bedingt ist, oder hier der reale hGH-V-Verlauf vor der Geburt abgebildet wird, kann mit dieser Untersuchung nicht abschließend geklärt werden.

Im Drillingskollektiv hingegen wurde die kontinuierliche Zunahme der hGH-V-Konzentration bis zur 36. SSW beobachtet, welche in diesem Kollektiv die letzte Schwangerschaftswoche der obligaten Frühgeburten darstellt.

Die höheren hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingsmütter im Vergleich zu Müttern von Einlingen bzw. die trendmäßig höheren hGH-V-Konzentrationen in Drillingschwangeren im Vergleich zu Zwillingschwangeren lassen einen Zusammenhang zwischen einer höheren kindlichen Gesamtmasse, einer gesteigerten fetalen Nährstoffbereitstellung und dem Grad der hGH-V-Dynamik vermuten.

Nach der Beschreibung des hGH-V-Verlaufs in Mehrlingsschwangeren wurden im zweiten Teil dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen hGH-V und spezifischen mütterlichen und kindlichen Parametern untersucht.

In Übereinstimmung mit publizierten Ergebnissen aus Einlingsstudien konnte ein trendmäßig inverses Verhalten zwischen dem maternalen BMI am Schwangerschaftsbeginn und der hGH-V-Konzentration in Zwillingsschwangeren im Zeitraum von der 25.-30. SSW und in Drillingsschwangeren zwischen der 25.-30. und 31.-36. SSW festgestellt werden (Chellakooty M et al. 2002, Wu Z et al. 2003).

In der 31.-36. SSW und 37.-39. SSW hingegen lagen trendmäßig niedrigere hGH-V-Konzentrationen in untergewichtigen im Vergleich mit übergewichtigen Zwillingsmüttern vor. Für die 37.-39. SSW war der hGH-V-Mittelwertsunterschied zwischen den Gruppen signifikant.

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen kann allerdings keine globale Aussage getroffen werden, ob die hGH-V-Sekretion in Frauen mit niedrigem Ausgangs-BMI tatsächlich geringer ist. Somit sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig genug, um sie in den Kontext bereits veröffentlichter Untersuchungen über dieses Thema zu stellen. Vielmehr müssten weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen hGH-V, dem mütterlichen BMI und insbesondere der (patho-) physiologischen Hintergründe unternommen werden.

Es ist zu vermuten, dass durch die postulierte somatotrope Wirkung von hGH-V hohe Hormonkonzentrationen eine stärkere mütterliche Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bewirken. In den Mehrlingskollektiven bestand zwischen der persönlichen hGH-V-Maximalkonzentration und der absoluten maternalen Gewichtszunahme ein geringer linearer Zusammenhang. Die fehlende statistische Signifikanz kann am ehesten auf die geringen Stichprobengrößen zurückgeführt werden.

Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen der hGH-V-Sekretion in Mehrlingschwangeren und der Chorionizität der Plazenten wurden in der hGH-V-Studienlandschaft bislang nicht durchgeführt. Die Annahme, dass in Mehrlingsgraviditäten mit höherer Chorionizität die hGH-V-Sekretion gesteigert ist, konnte in diesen Analysen nicht durchgehend aufgezeigt werden.

Ab der 20. SSW werden in Drillingsschwangeren, die in der Regel eine höhere Chorionizität aufweisen als Zwillingsschwangere, trendmäßig höhere hGH-V-Konzentrationen als in Zwillingsmüttern beobachtet.

In der Gruppe der monochorialen Zwillingsschwangeren lagen ab der 31. SSW höhere mittlere hGH-V-Werte als in dichorialen Zwillingsmüttern vor. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses muss beachtet werden, dass ab diesem Schwangerschaftsalter die Kollektivgröße in beiden Gruppen zunimmt und damit die Aussagekraft steigt.

Ebenfalls entgegen der Erwartungen wurden in Drillingsschwangeren mit dichorialen Plazenten in den Untersuchungszeiträumen von der 13.-24., der 25.-30. und der 31.-36. SSW jeweils höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen als in Schwangeren mit trichorialen Drillingen. In der 25.-30. SSW bestand ein signifikanter Mittelwertsunterschied. Für dieses Ergebnis konnte keine physiologische Erklärung gefunden werden.

Bei Betrachtung der trendmäßigen hGH-V-Anstiegsgeschwindigkeit über die einzelnen Schwangerschaftswochen hinweg, stellt man jedoch in Zwillings- und Drillingsmüttern mit Plazenten höherer Chorionizität einen schnelleren hGH-V-Anstieg fest.

Die Untersuchungen dieser Arbeit über mögliche Einflüsse auf die hGH-V-Sekretion erstreckten sich auch auf häufige Befunde, die bereits vor Eintreten der Schwangerschaft vorlagen (Hypothyreose, arterielle Hypertonie), auf Medikamente, welche auch während der Schwangerschaft zum Einsatz kamen sowie auf häufige Begleitpathologien in Mehrlingsschwangerschaften (Glukosestoffwechselstörung, fetale Wachstumsabflachung):

Dabei konnte keine Veränderung der hGH-V-Konzentration in Müttern mit einer vor Eintreten der Schwangerschaft diagnostizierten Hypothyreose festgestellt werden. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie konnten keine ausreichend großen Subkollektive gebildet werden, um den Zusammenhang zwischen hGH-V und mütterlicher arterieller Hypertonie zu untersuchen.

In Schwangeren, denen Antibiotika,  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Tokolytika oder Steroide im Rahmen der RDS-Prophylaxe verabreicht wurden, war die hGH-V-Sekretion unbeeinflusst.

Die hGH-V-Situation in Mehrlingsschwangeren mit Glukosestoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes mellitus Typ I/II oder eines Gestationsdiabetes mellitus (GDM) konnte in diesem Setting mangels ausreichend großer Schwangerengruppen mit den gewünschten Merkmalen nicht dargestellt werden. Der hGH-V-Verlauf auf durchgehend hohem Konzentrationsniveau bei einer Drillingsschwangeren mit GDM verhält sich allerdings gemäß der in der Literatur beschriebenen trendmäßig höheren hGH-V-Konzentrationen in Schwangeren mit gestörtem Glukosestoffwechsel. Dabei postulierte man für hGH-V eine die Insulinresistenz fördernde Wirkung bei Schwangeren (Friess SC 2006).

In Mehrlingsmüttern mit fetalen Wachstumsdiskrepanzen bzw. pathologischem Umbilicalis-Dopplerbefund wurden keine signifikanten hGH-V-Konzentrationsunterschiede festgestellt. Über die Rolle von hGH-V in Mehrlingsschwangeren mit diesen Pathologien kann allerdings mit den geringen Fallzahlen in dieser Studie keine signifikante Aussage getroffen werden. Vielmehr wurde in unabhängigen Untersuchungen von Einlingen die zentrale Rolle von hGH-V in Schwangerschaften mit fetaler Wachstumsabflachung bereits mehrfach beschrieben (McIntyre HD et al. 2009, Chowen JA et al. 1996).

In einer kleinwüchsigen Drillingsschwangeren wurden im Vergleich mit dem normal großen Drillingskollektiv hohe hGH-V-Konzentrationen im Laufe der Schwangerschaft festgestellt. So bildeten die mittleren hGH-V-Konzentrationen dieser Schwangeren ab der 33. SSW jeweils die Höchstwerte innerhalb der Drillingsgruppe ab. Eine Erklärung für den hGH-V-Verlauf auf hohem Konzentrationsniveau bei dieser Schwangeren kann weniger im Umstand des Kleinwuchses, als vielmehr in der Entwicklung eines GDM vermutet werden.

Der Zusammenhang zwischen hGH-V und Hypertonie in der Schwangerschaft ist bislang noch nicht untersucht. Ob in Analogie zur Akromegalie, die mit erhöhten hGH-N-Konzentrationen und häufig einer arteriellen Hypertonie einhergehen, in Schwangeren mit erhöhten Blutdrücken im Laufe der Schwangerschaft die mittlere hGH-V-Sekretion erhöht ist, konnte durch diese Analysen nicht abschließend geklärt werden.

Zwar lagen in Drillingsschwangeren mit erhöhten Blutdruckwerten trendmäßig höhere mittlere hGH-V-Konzentrationen zwischen der 13. bis 36. SSW und in Zwillingsschwangeren zwischen der 10. bis 36. SSW vor, es konnten jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs, möglichst an Schwangeren mit Gestationshypertonie, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Wie in hGH-V-Einlingsstudien kommt man auch in dieser Studie mit Mehrlingen zu dem Ergebnis, dass die präpartale hGH-V-Konzentration signifikant mit der plazentaren Masse und den kindlichen Größen Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt korreliert. Damit liegt nun auch für das Kollektiv der Mehrlingsschwangeren der Hinweis vor, dass hGH-V mit seiner vermuteten somatotropen Aktivität mit dem fetalen Wachstum in utero korreliert.

hGH-V bietet mit seinen Eigenschaften Potenzial, als klinischer Marker der plazentaren Funktion weiter untersucht zu werden. So lässt sich die hGH-V-Konzentration im Serum Schwangerer durch eine einfache Blutentnahme und im Labor durch einen hochsensitiven und hochspezifischen IFMA nachweisen. Durch die relativ kurze Halbwertszeit von ca. 15 Minuten (Friess SC 2006) erhält man ein aktuelles Bild von der hGH-V-Sekretionsrate der Plazenta zu einem beliebigen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Dabei wird hGH-V direkt aus der Plazenta in den mütterlichen Kreislauf sezerniert. Die hGH-V-Konzentration korreliert signifikant mit der plazentaren Masse und kindlichen biometrischen Größen.

Um den individuellen hGH-V-Wert einer Schwangeren als Maßstab der plazentaren Funktion heranziehen zu können, bedarf es allerdings zunächst der grundlegenden Erforschung der Rolle von hGH-V in Schwangeren mit plazentaren Pathologien (z.B. Plazentainsuffizienz) und der Erstellung einer hGH-V-Normkurve durch ein entsprechend großes Studienkollektiv.

Durch diese Studie konnte erstmals der Verlauf von hGH-V in einem repräsentativen Kollektiv Mehrlingsschwangerer beschrieben werden. Auch die retrospektiven Untersuchungen über Zusammenhänge von hGH-V und spezifischen mütterlich-kindlichen Parametern bringen neue Erkenntnisse und Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen über das plazentare Wachstumshormon und seine (Patho-) Physiologie in der Schwangerschaft. Die klinische Bedeutung und Nutzbarkeit von hGH-V sollten Gegenstand weiterer Studien sein.

## 6 ABKÜRZUNGEN

ART	Artificial Reproductive Technologies (sterilitätstherapeutische Maßnahmen)
BE	Base Excess (Basenüberschuss)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
D	Drillingskollektiv
DCDA	Dichorial-Diamnial
DCTA	Dichorial-Triamnial
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft e.V.
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
d.h.	das heißt
1'/5'/10'	1/5/10 Minute(n)
GA	Gestationsalter
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GLUT	Glukosetransporter
hCS	human Chorionic Somatomammotropin (humanes Chorionsomatomammotropin)
hGH-N	human Growth Hormone-Norm-/Native (humanes hypophysäres Wachstumshormon)
hGHR	human Growth Hormone Receptor (humaner Wachstumshormonrezeptor)
hGH-V	human Growth Hormone-Variant (humanes plazentares Wachstumshormon)
hPL	human Placental Lactogen (humanes Plazentares Laktogen)
I1	Untersuchungszeitraum 1 (10./13.-24. SSW)
I2	Untersuchungszeitraum 2 (25.-30. SSW)
I3	Untersuchungszeitraum 3 (31.-36. SSW)
I4	Untersuchungszeitraum 4 (37.-39. SSW)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
i.d.R.	in der Regel
IFMA	Immunofluorometrischer hGH-V-Assay
IGF	Insulin-Like Growth Factor-I
IGT	Impaired Glucose Tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz)
IRMA	Immunradiometrischer hGH-V-Assay
IUGR	Intra Uterine Growth Restriction (intrauterine Wachstumsretardierung)
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
Max	Maximum
MCDA	Monochorial-Diamnial
MCMA	Monochorial-Monoamnial
MCTA	Monochorial-Triamnial
Min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
n.a.	not available (nicht verfügbar/ vorhanden)

oGTT	oraler-Glukose-Toleranz-Test
p.m.	post menstruationem
r	Korrelationskoeffizient
RDS	Respiratory Distress Syndrome
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SERM	Selektive Estrogenrezeptormodulation
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
TCTA	Trichorial-Triamnial
Z	Zwillingskollektiv
z.B.	zum Beispiel

## 7 TABELLEN und ABBILDUNGEN

Tabelle 1: Geburtenstatistik der Frauenklinik Großhadern vom 01.01.2002 - 28.02.2007 .....	15
Tabelle 2: Einordnung der Diagnosen mütterlicher Vorerkrankungen nach ICD-10-GM .....	19
Tabelle 3: Übersicht der erhobenen mütterlichen und kindlichen Daten .....	24
Tabelle 4: Einteilung des mütterlichen BMI nach der internationalen Gewichtsklassifikation .....	26
Tabelle 5: Mütterliches Alter bei Entbindung, Körpergröße und Gewicht am Beginn der Schwangerschaft .....	27
Tabelle 6: Mütterlicher BMI und Gewichtsklasse zu Beginn der Schwangerschaft.....	28
Tabelle 7: Parität und Gravidität der Mehrlingsschwangerschaften .....	29
Tabelle 8: Konzeptionsmodi .....	29
Tabelle 9: Einteilung mütterlicher Vorerkrankungen nach ICD-10-GM-Diagnosen .....	30
Tabelle 10: Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft .....	31
Tabelle 11: Glukose-Screening und oGTT .....	32
Tabelle 12: Diagnosen bei stationärer Aufnahme	33
Tabelle 13: RDS-Prophylaxe .....	35
Tabelle 14: Entbindungsmodi der einzelnen Zwillingskinder .....	38
Tabelle 15: Mittleres Plazentagegewicht und Gestationsalter bei Geburt in Abhängigkeit der Plazentaform.....	41
Tabelle 16: Fetale Lage und Poleinstellung der Mehrlingskinder bei Geburt und Entbindungsmodi .....	43
Tabelle 17: Kindliches Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt.....	43
Tabelle 18: Kindliches Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang der einzelnen Mehrlingskinder bei Geburt.....	44
Tabelle 19: Zwillings- und Drillingskinder mit niedrigem bzw. extrem niedrigem Geburtsgewicht und dazugehöriges mittleres Gestationsalter bei Geburt.....	44
Tabelle 20: Mehrlingskinder mit normalem und niedrigem Geburtsgewicht.....	45
Tabelle 21: pH-Bereiche und mittlere pH-Werte des Nabelschnurarterienblutes der einzelnen Mehrlingskinder .....	46
Tabelle 22: APGAR-Scores nach der 1., 5. und 10. Lebensminute für das einzelne Mehrlingskind ....	47
Tabelle 23: APGAR-Score der einzelnen Zwillings- und Drillingskinder nach der 1., 5. und 10. Lebensminute .....	47
Tabelle 24: Anzahl ermittelter hGH-V-Werte in den Mehrlingskollektiven .....	48
Tabelle 25: Anzahl an hGH-V-Werten und prozentuale Verteilung auf vier SSW-Zeitintervalle pro Kollektiv .....	62
Tabelle 26: Zusammenfassung der Lage- und Streuungsmaße der mittleren hGH-V-Konzentrationen in vier bzw. drei Zeitabschnitten pro Mehrlingskollektiv .....	66
Tabelle 27: Mittlere hGH-V-Konzentrationen der normal-, unter- und übergewichtigen Zwillingsmütter in den vier Untersuchungszeiträumen I1-I4 .....	67
Tabelle 28: Mittlere hGH-V-Konzentrationen der normal-, unter- und übergewichtigen Drillingsmütter in den drei Untersuchungszeiträumen I1-I3 .....	68
Tabelle 29: Mittlere hGH-V-Konzentrationen bei Zwillingschwangeren mit versus ohne Hypothyreose in den vier Untersuchungszeiträumen I1-I4 .....	69
Tabelle 30: Mittlere hGH-V-Konzentrationen bei Drillingschwangeren mit versus ohne Hypothyreose in den drei Untersuchungszeiträumen I1-I3 .....	70
Tabelle 31: Übersicht der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Zwillingschwangeren mit unauffälligem Glukosestoffwechsel und der Zwillingschwangeren mit GDM bzw. IGT in den einzelnen Zeitabschnitten.....	75
Tabelle 32: Übersicht der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Drillingschwangeren mit unauffälligem Glukosestoffwechsel und der Drillingschwangeren mit GDM in den einzelnen Zeitabschnitten .....	75
Tabelle 33: Mittelwerte und Standardabweichungen der kindlichen Parameter Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt im Subkollektiv der Mehrlingsschwangeren mit präpartalen hGH-V-Werten .....	85
Tabelle 34: Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentrationen in Einlings-, Zwillings- und Drillingschwangeren in drei bzw. vier Zeitintervallen .....	98

Abbildung 1: Gestationsalter bei Geburt.....	36
Abbildung 2: Entbindungsmodi der Zwillingskinder .....	38
Abbildung 3: Entbindungsmodi der Drillingskinder .....	39
Abbildung 4: Chorionizität und Amnionizität der Mehrlingsplazenten.....	40
Abbildung 5: Mittleres Plazentagewicht in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Geburt ....	42
Abbildung 6: Anzahl hGH-V-Werte pro SSW im Zwillingsskollektiv .....	50
Abbildung 7: Anzahl hGH-V-Werte pro SSW im Drillingskollektiv .....	51
Abbildung 8: Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Zwillingsskollektivs in den einzelnen SSW .....	53
Abbildung 9: Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs in den einzelnen SSW .....	54
Abbildung 10: Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration des Zwillingsskollektivs in SSW .....	57
Abbildung 11: Verlauf der mittleren hGH-V-Konzentration des Drillingskollektivs in SSW .....	58
Abbildung 12: Vergleich des Verlaufs der mittleren hGH-V-Konzentration des Zwilling- und Drillingskollektivs ab der 19. SSW .....	60
Abbildung 13: Verteilung der Anzahl an hGH-V-Mittelwerten des Zwillingsskollektivs in vier Zeitabschnitten .....	62
Abbildung 14: Verteilung der Anzahl an hGH-V-Mittelwerten des Drillingskollektivs in drei Zeitabschnitten .....	62
Abbildung 15: Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Mehrlingskollektive in vier Zeitintervallen, Trendgeraden .....	64
Abbildung 16: Box-Whisker-Plots der mittleren hGH-V-Konzentrationen des Zwillingsskollektivs, eingeteilt in vier Zeitabschnitte .....	65
Abbildung 17: Box-Whisker-Plots der mittleren hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs, eingeteilt in drei Zeitabschnitte .....	65
Abbildung 18: Vergleich der mittleren hGH-V-Konzentration einer kleinwüchsigen Drillingschwangeren mit dem Normkollektiv in den Zeitabschnitten I1-I3 .....	71
Abbildung 19: Streuung der hGH-V-Konzentrationen des Drillingskollektivs Norm über die einzelnen Schwangerschaftswochen und Lage der hGH-V-Werte der kleinwüchsigen Drillingsmutter im Vergleich .....	72
Abbildung 20: Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Zwillingsschwangeren GDM/IGT im Vergleich zu den Lage- und Streuungsmaßen der glukosestoffwechselgesunden Zwillingsschwangeren in drei Zeitabschnitten .....	76
Abbildung 21: Lage der mittleren hGH-V-Konzentrationen der Drillingschwangeren mit GDM im Vergleich zu den Lage- und Streuungsmaßen der glukosestoffwechselgesunden Drillingschwangeren in zwei Zeitabschnitten .....	76
Abbildung 22: Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Zwillingsschwangeren mit erhöhten Blutdruckwerten in der Schwangerschaft im Vergleich zum Kollektiv mit normalen Blutdruckwerten, in vier Zeitabschnitten .....	78
Abbildung 23: Mittlere hGH-V-Konzentrationen der Drillingschwangeren mit erhöhten Blutdruckwerten in der Schwangerschaft im Vergleich zum Kollektiv mit normalen Blutdruckwerten, in drei Zeitabschnitten .....	78
Abbildung 24: Vergleich: mittlere hGH-V-Konzentrationen in Zwillingsschwangeren mit mono- versus dichorialem Plazenten im Schwangerschaftsverlauf .....	81
Abbildung 25: Vergleich: mittlere hGH-V-Konzentrationen in Drillingschwangeren mit mono- und dichorialem versus trichorialem Plazenten im Schwangerschaftsverlauf .....	82
Abbildung 26: hGH-V-Konzentration am Tag der Geburt in Abhängigkeit vom Plazentagewicht.....	84
Abbildung 27: Durchschnittliches Gewicht der Zwillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	86
Abbildung 28: Durchschnittliche Körperlänge der Zwillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	86
Abbildung 29: Durchschnittlicher Kopfumfang der Zwillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	87
Abbildung 30: Durchschnittliches Gewicht der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	87
Abbildung 31: Durchschnittliche Körperlänge der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	88
Abbildung 32: Durchschnittlicher Kopfumfang der Drillingskinder in Abhängigkeit der präpartalen hGH-V-Konzentration .....	88

## 8 ANHANG

### 8.1 Informationsschreiben für hGH-V-Studienteilnehmerinnen

Klinikum der Universität München  
 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern  
 Medizinische Klinik - Innenstadt

Ludwig  
 Maximilians  
 Universität  
 München

**LMU**

### Informationen zur Untersuchung: Verlaufsbestimmung des plazentaren Wachstumshormons während der Schwangerschaft

Sehr geehrte Patientin,

wir bitten Sie, an einer Ihre Schwangerschaft begleitenden klinischen Studie teilzunehmen. Erforscht werden soll die Bedeutung des plazentaren Wachstumshormons für die Schwangerschaft, insbesondere bei Schwangeren mit Zuckererkrankung, Bluthochdruck, Mehrlingsschwangerschaften, Verdacht auf ein kleines Kind oder auffälligem Doppler der gebärmutterversorgenden Arterien.

Das plazentare Wachstumshormon ist ein von der Plazenta (Mutterkuchen) ab der 12. Schwangerschaftswoche gebildetes Hormon. Dieses ist offenbar für die Nährstoffbereitstellung und für das Wachstum des Babys während der Schwangerschaft wichtig.

Man vermutet einen Zusammenhang zwischen dem plazentaren Wachstumshormon und Formen der Zuckerkrankheit, die während der Schwangerschaft auftreten können. Ferner möchte man für die oben genannten Fälle den Zusammenhang zum plazentaren Wachstumshormonverlauf untersuchen.

Sie helfen mit Ihrer Einwilligung, diese Zusammenhänge während der Schwangerschaft genauer zu untersuchen und die Beziehung zu Schwangerschaftsdiabetes / Bluthochdruck in der Schwangerschaft / Wachstumsverhalten des Kindes besser zu verstehen.

#### Studienvorlauf

Während Ihrer Schwangerschaft wird Ihnen in regelmäßigen Abständen (meistens alle vier Wochen) ein Röhrchen Blut (5 ml) entnommen. Dies erfolgt, sofern organisatorisch möglich, im Rahmen Ihrer normalen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen. Ferner wird kurz vor der Geburt im Rahmen der anderen Blutentnahmen ein weiteres Röhrchen Blut entnommen. Falls möglich, wird nach der Geburt eine kleine Menge Nabelschnurblut aus dem Mutterkuchen für die Studie gewonnen. (Diese Maßnahme hat keinen Einfluß auf den Ablauf der Geburts- bzw. Nachgeburtspériode.) Die letzte Blutentnahme wird einen Tag nach der Entbindung auf der jeweiligen geburtshilflichen Station vorgenommen.

Ansprechpartner:

PD Dr. U. Hasbargen, Frauenklinik; Tel. 7095 4540; Fax. 7095 7541 Mail: hasbargen@med.uni-muenchen.de  
 Dr. C. Hübener, Frauenklinik; Tel. 7095 3813 Mail: christoph.huebener@med.uni-muenchen.de  
 Dr. M. Bidlingmaier, Medizinische Klinik; Tel. 5160 4457 Mail: bidlingmaier@medinn.med.uni-muenchen.de

**Klinikum der Universität München**  
**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern**  
**Medizinische Klinik - Innenstadt**

Ludwig **LMU**  
 Maximilians  
 Universität  
 München

Zusätzlich werden wir um die 24. Schwangerschaftswoche einen Zuckerbelastungstest anbieten. Das bedeutet, daß Sie eine Zuckerklösung mit 50g Zucker zu trinken bekommen und zweimal Blut entnommen wird. Das erste Mal direkt vor dem Trinken der Lösung, um den Ausgangszuckerwert festzustellen, das zweite Mal nach einer Stunde aus der Fingerbeere. Sie müssen für diese Untersuchung nicht nüchtern sein. Nach Vorschlägen deutscher und internationaler Fachgesellschaften soll dieser Test in Zukunft routinemäßig im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge bei jeder schwangeren Frau durchgeführt werden.

Sollte bei Ihnen bereits eine Zuckerkrankheit (Insulinpflichtiger Diabetes mellitus) bekannt sein, wird der Belastungstest bei Ihnen selbstverständlich nicht vorgenommen.

#### Risiken

Außer daß es an der Stelle der Blutentnahme am Arm - wie bei jeder Blutentnahmne - zu Rötung, Entzündung oder Bluterguß kommen kann, bestehen keine Risiken. Der Zuckerbelastungstest hat für Gesunde keine bekannten Risiken.

Daneben werden wir Sie zu Ihrem Schwangerschaftsverlauf, zu Befinden, Gewichtszunahme und nach der Geburt zu Geburtsgröße, Geburtsgewicht und Plazentagröße befragen und/oder einen Blick in Ihre Patientenakte werfen.

Alle im Zusammenhang mit dieser Untersuchung erhobenen Daten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht und werden von uns nicht an Dritte weitergegeben; die Auswertung erfolgt unter Beachtung der Grundsätze des Datenschutzes nur in anonymisierter Form.

Für alle weiteren Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.  
 Überdenken Sie die Information sorgfältig und unterzeichnen Sie die nachfolgende Einwilligungserklärung, wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten.

München, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des aufklärenden Arztes

Ansprechpartner:  
 PD Dr. U. Hasbargen, Frauenklinik; Tel. 7095 4540; Fax. 7095 7541 Mail: hasbargen@med.uni-muenchen.de  
 Dr. C. Hübener, Frauenklinik; Tel. 7095 3813 Mail: christoph.huebener@med.uni-muenchen.de  
 Dr. M. Bidlingmaier, Medizinische Klinik; Tel: 5160 4457 Mail: bidlingmaier@medinn.med.uni-muenchen.de

## 8.2 Einverständniserklärung zur hGH-V-Studienteilnahme

Klinikum der Universität München  
 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern  
 Medizinische Klinik - Innenstadt

Ludwig \_\_\_\_\_ LMU  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

### Verlaufsbestimmung des plazentaren Wachstumshormons während der Schwangerschaft

#### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Ich erkläre, daß mir die Studienbedingungen vollständig erläutert worden sind. Das beiliegende Fomblatt, auf dem diese beschrieben sind wurde mir in Kopie mitgegeben. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Mögliche Risiken und Nachteile sind mir erklärt worden. Ich weiß, daß ich jetzt und in Zukunft jede Frage bezüglich dieser Studie und der Untersuchung stellen kann.

Es ist mir versichert worden, daß meine Daten und die meines Kindes vertraulich bleiben. Es darf keine Information, die meine Identität oder die meines Kindes betrifft, ohne meine Erlaubnis weitergegeben oder gedruckt werden. Ich weiß, daß ich und mein Kind jederzeit von der Studie zurücktreten können.

Ich verstehne weiterhin, daß- sollte die Studie nicht vollendet werden oder sollte ich zu irgendeiner Zeit von der Studie zurücktreten- die Qualität der medizinischen Behandlung für mich und mein Baby an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München nicht davon betroffen sein wird.

Ich willige hiermit in die Teilnahme ein:

München, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des aufklärenden Arztes

Ansprechpartner:

PD Dr. U. Hasbargen, Frauenklinik; Tel. 7095 4540; Fax. 7095 7541 Mail: hasbargen@med.uni-muenchen.de  
 Dr. C. Hübener, Frauenklinik; Tel. 7095 3813 Mail: christoph.huebener@med.uni-muenchen.de  
 Dr. M. Bidlingmaier, Medizinische Klinik; Tel: 5160 4457 Mail: bidlingmaier@medinn.med.uni-muenchen.de

### 8.3 Datenerhebungsbogen

<u>hGH-V-Studie 2002-2007</u>	Name_Mutter:	
<u>Datenerhebungsbogen</u>	Geburtsdatum_Mutter:	
Seite 1/2	hGH-V-Nummer:	
		Kreißsaal-Code:

**Statische Parameter – Mutter:**

Kommentar	
Grunderkrankung	
ICD-Schlüssel_Grunderkrankung	
Anzahl Kinder	
Entstehung Gravidität	
Startgewicht (kg)	
Größe (m)	
Parität	
Gravidität	
Kalkulierter Entbindungstermin	
Entbindungsdatum	
Entbindungsmodus	
Plazentagewicht (g)	
Mehrlinge Plazentaform	

**Statische Parameter – Kind:**

	Kind 1	Sex 1 ____	Kind 2	Sex 2 ____	Kind 3	Sex 3 ____
Lage bei Entbindung						
Gewicht (g)						
Länge (cm)						
Kopfumfang (cm)						
BE						
pH						
APGAR_1'						
APGAR_5'						
APGAR_10'						

Datenerhebungsbogen Seite 2/2

HGHV-Nr: \_\_\_\_\_  
Kreißsaal-Code: \_\_\_\_\_**Variable Parameter:**

Mütterlicher Name: \_\_\_\_\_ Entbindungsdatum: \_\_\_\_\_

Gewicht_Datum											
Gewicht (kg)											
Blutdruck_Datum											
Systole (mmHg)											
Diastole (mmHg)											
CRP_Datum											
Wert (mg/dL)											

Glukose_Screening_Datum											
1 / 2 / 3 *											
oGTT_Datum											
1 / 2 / 3 *											
Beginn stationärer Aufenthalt			<u>Grund:</u>								
Dauer (d)											
Tokolyse_kontinuierlich_Datum											
Tagesdosis ( $\mu$ )											
Tokolyse_Bolus_Datum											
Tagesdosis ( $\mu$ )											
RDS_Datum											

\* 1 = ohne pathologischen Befund; 2 = pathologisch; 3 = n.a.

## 8.4 Parametercodes

**Codes für statische Parameter:**

Parameter	Code
Grunderkrankung	999= keine Grunderkrankung oder ICD-Schlüssel
Entstehung Schwangerschaft	1= spontane Konzeption 2= Hormonelle Stimulationstherapie 3= Insemination 4= IVF 5= ICSI 6= Eizellspende
Entbindungsmodus Kind 1-3	1= spontan 2= primäre Sectio caesarea 3= sekundäre Sectio caesarea 4= Notsectio 5= Vakuumextraktion 6= Forceps 7= assistiert aus Beckenendlage
Plazentaform Mehrlinge	1= monochorial-monoamnial 2= monochorial-diamnial 3= dichorial-diamnial 4= monochorial-triamnial 5= dichorial-triamnial 6= trichorial-triamnial
Geschlecht	1= männlich 2= weiblich
Kindliche Lage bei Geburt	1= Schädellage 2= Beckenendlage (Steiß-, Fußlage) 3= Querlage, Schräglage
Plazentagewicht	in g 9999: n.a.
Antibiotika	Ja/Nein-Auswahl
Antikoagulation	Ja/Nein-Auswahl
Schildrüsenmedikation	Ja/Nein-Auswahl
Antihypertensiva: dauerhaft	Ja/Nein-Auswahl
Antihypertensiva: Toko-NW	Ja/Nein-Auswahl
Varia	näher spezifiziert

**Codes für variable Parameter:**

<b>Parameter</b>	<b>Code</b>	<b>Parameterwert/-einheit</b>	
Gewicht	100	kg	
Blutdruck - Systole	210	mmHg	
Blutdruck - Diastole	220	mmHg	
CRP	300	< 0,5 ng/mL: genauer Wert ≥ 0,5 ng/mL: 1000 n.a.: 999	
Glucose-Screening	410	1/2/999	1 = ohne pathologischen Befund 2 = pathologisch 999 = n.a.
oGTT 0'	420	ng/mL/999	999 = n.a.
oGTT 60'	4260	ng/mL/999	
oGTT 120'	42120	ng/mL/999	
Stationärer Aufenthalt	500	d	Aufnahmegrund
Tokolyse - kontinuierlich	610	Tagesdosis	
Tokolyse - Bolus	620	Tagesdosis	
RDS-Prophylaxe	700	Datum	

## **8.5 hGH-V-Laboranforderungsschein**

## 9 LITERATUR

- Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D: Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 May 25; 140 (1-2): 121-7.
- Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D: Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 177 (6): 1526-34.
- Ayres A, Johnson TR: Management of multiple pregnancy: labor and delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60 (8): 550-554.
- BAQ - Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung, München: Geburtshilfe, Jahresauswertung 2007, Modul 16/1, Bayern gesamt. [http://www.baq-bayern.de/downloads/files/jahresauswertungen/2007/2007\\_161\\_gesamt\\_online.pdf](http://www.baq-bayern.de/downloads/files/jahresauswertungen/2007/2007_161_gesamt_online.pdf) [Eingesehen am 01.03.2013].
- Barbour LA, Shao J, Qiao L, Leitner W, Anderson M, Friedman JE, Draznin B: Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology.* 2004 Mar; 145 (3): 1144-50.
- Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, Garrity M, Draznin B, Friedman JE: Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar; 186 (3): 512-7.
- Baumann G, Dávila N, Shaw MA, Ray J, Liebhaber SA, Cooke NE: Binding of human growth hormone (GH)-variant (placental GH) to GH-binding proteins in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Dec; 73 (6): 1175-9.
- Baumann MU, Deborde S, Illsley NP: Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine.* 2002 Oct; 19 (1): 13-22.
- Björklund AO, Adamson UK, Carlström KA, Hennen G, Igout A, Lins PE, Westgren LM: Placental hormones during induced hypoglycaemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: evidence of an active role for placenta in hormonal counter-regulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jun; 105 (6): 649-55.
- Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti degli EC: Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001 Sep; 4 (4): 239-49.
- Caufriez A, Frankenne F, Englert Y, Golstein J, Cantraine F, Hennen G, Copinschi G: Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Physiol.* 1990 Jun; 258 (6 Pt 1): E1014-9.
- Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G: Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol* 1993; 265: E572-577.
- Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G: Regulation of Maternal Insulin-Like Growth Factor I by Placental Growth Hormone in Pregnancy. Possible Action of Maternal IGF-I on Fetal Growth. *Horm Res.* 1994; 42 (1-2): 62-5.
- Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A: Longitudinal study of serum placental GH in 455 normal pregnancies: correlation to gestational age, fetal gender, and weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun; 87 (6): 2734-9.
- Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A: A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan; 89 (1): 384-91.
- Chowen JA, Evain-Brion D, Pozo J, Alsat E, García-Segura LM, Argente J: Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1996; 39 (4 Pt 1): 736-739.
- Cooke NE, Ray J, Emery JG, Liebhaber SA: Two distinct species of human growth hormone-variant mRNA in the human placenta predict the expression of novel growth hormone proteins. *J Biol Chem.* 1988 Jun 25; 263 (18): 9001-6.
- Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM). <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/diab-002.htm> [06/2001]
- Diedrich K, Banz-Jansen C, Ludwig AK: Schwangerschaftsrisiken und Outcome der Kinder nach ART. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2011; 8 (2), 108-111.
- DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln (2013): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm> [Eingesehen am 12.02.2013].
- Evain-Brion D, Alsat E, Igout A, Frankenne F, Hennen G: Placental growth hormone variant: assay and clinical aspects. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Apr; 399: 49-51; discussion 52.
- Evain-Brion D, Alsat E, Mirlesse V, Dodeur M, Scippo ML, Hennen G, Frankenne F: Regulation of growth hormone secretion in human trophoblastic cells in culture. *Horm Res.* 1990; 33 (6): 256-9.

- Frankenne F, Alsat E, Scippo ML, Igout A, Hennen G, Evain-Brion D: Evidence for the expression of growth hormone receptors in human placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182 (2): 481-486.
- Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G: The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jun; 66 (6): 1171-80.
- Frankenne F, Rentier-Delrue F, Scippo ML, Martial J, Hennen G: Expression of the growth hormone variant gene in human placenta. *J Clin Endocrinol Meta*. 1987 Mar; 64 (3): 635-7.
- Friess SC: Plazentares Wachstumshormon und seine Bedeutung bei Patientinnen mit Glukosestoffwechselstörungen. unv. Diss., Ludwig-Maximilians-Universität München 2006.
- Fuglsang J, Ovesen P: Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res*. 2006 Apr; 16 (2): 67-85.
- Furlanetto RW: Insulin-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone secretion. *Horm Res*. 1990; 33 Suppl 4: 25-30.
- Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA: Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (3): 700-707.
- Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD.: Pathologic fetal academia. *Obstet Gynecol*. 1991 Dec; 78 (6): 1103-7.
- Goodman HM, Tai LR, Ray J, Cooke NE, Liebhaber SA: Human growth hormone variant produces insulin-like and lipolytic responses in rat adipose tissue. *Endocrinology*. 1991 Oct; 129 (4): 1779-83.
- Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG: Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004; 114 (5-6): 397-407.
- Haag P, Hanhart N, Müller M (2012): Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis - 2012/2013. 6. Auflage. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- Handwerger S, Freemark M: The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 Apr; 13 (4): 343-56.
- Hennen G, Frankenne F, Scippo ML, Igout A, Closset J, Pirens G, Gomez F: Placental growth hormone. Significance relative to growth hormone and lactogen hormone. *Reprod Nutr Dev*. 1988; 28 (6B): 1699-706.
- Heyer P: Plazentares Wachstumshormon - Korrelation mit den kindlichen Größenparametern bei Geburt. univ. Diss.. Universität zu Lübeck 2007.
- Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V (2007): Einführung in die Medizinische Statistik . Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Igout A, Van Beeumen J, Frankenne F, Scippo ML, Devreese B, Hennen G: Purification and biochemical characterization of recombinant human placental growth hormone produced in Escherichia coli. *Biochem J* 1993; 295 (Pt 3): 719-724.
- Jara CS, Salud AT, Bryant-Greenwood GD, Pirens G, Hennen G, Frankenne F: Immunocytochemical localization of the human growth hormone variant in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Nov; 69 (5): 1069-72.
- Kowalcek I: Die Mehrlingsproblematik aus psychologischer Sicht. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2008; 5 (5), 280-284.
- Krüssel JS, Hess AP, Bielfeld P: Häufigkeit und Entwicklungsformen von Mehrlingsschwangerschaften. *Der Gynäkologe*. Volume 41, Number 10 (2008), 763-771.
- Lacroix MC, Guibourdenche J, Fournier T, Laurendeau I, Igout A, Goffin V, Pantel J, Tsatsaris V, Evain-Brion D: Stimulation of human trophoblast invasion by placental growth hormone. *Endocrinology*. 2005 May; 146 (5): 2434-44.
- Lønberg U, Damm P, Andersson AM, Main KM, Chellakooty M, Lauenborg J, Skakkebaek NE, Juul A: Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan; 188 (1): 247-51.
- Männik J, Vaas P, Rull K, Teesalu P, Rebane T, Laan M: Differential expression profile of growth hormone/chorionic somatomammotropin genes in placenta of small- and large-for-gestational-age newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May; 95 (5): 2433-42.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, Wilson EC: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011 Nov 3; 60 (1):1-70.
- McIntyre HD, Zeck W, Russell A: Placental growth hormone, fetal growth and the IGF axis in normal and diabetic pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2009 Aug; 5 (3): 185-9.
- Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D: Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993; 34 (4): 439-442.
- Nachtigal MW, Nickel BE, Cattini PA: Pituitary-specific repression of placental members of the human growth hormone gene family. A possible mechanism for locus regulation. *J Biol Chem* 1993; 268 (12): 8473-8479.
- NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda USA (2012): Categories for Blood Pressure Levels in Adults.  
[http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP\\_WhatIs.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbp/HBP_WhatIs.html) [Eingesehen am 12.02.2013].

- Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM: The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. *Pediatrics* 1979 Jan; 63 (1): 73-9.
- Patel N, Alsat E, Igout A, Baron F, Hennen G, Porquet D, Evain-Brion D: Glucose inhibits human placental GH secretion, *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 May; 80 (5): 1743-6.
- Puche JE, Castilla-Cortázar I: Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*. 2012 Nov 14; 10: 224.
- Ray J, Okamura H, Kelly PA, Cooke NE, Liebhaber SA: Human growth hormone-variant demonstrates a receptor binding profile distinct from that of normal pituitary growth hormone. *J Biol Chem*. 1990 May 15; 265 (14): 7939-44.
- Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, Nissen MJ, Smith M, Stamp L, Steer S, Merriman TR, Vyse TJ: A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med*. 2010 Sep 21; 7 (9): e1000341.
- Rygaard K, Revol A, Esquivel-Escobedo D, Beck BL, Barrera-Saldaña HA: Absence of human placental lactogen and placental growth hormone (HGH-V) during pregnancy: PCR analysis of the deletion. *Hum Genet*. 1998 Jan; 102 (1): 87-92.
- Saenger P, Reiter E: Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012 May 15; 2012 (1): 12.
- Saling E, Schreiber M (2012): Allgemeines zu Früh- und Fehlgeburten. <http://www.saling-institut.de/german/04infoph/01allg.html> [Eingesehen am 13.02.2013].
- Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Gutt B, Kirk SE, Oberhoffer R, Friese K: Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 2007; 52 (4): 313-316.
- Schröder, W (Hrsg.) (2001): Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt: Ein Leitfaden für die Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Scippo ML, Franken F, Hooghe-Peters EL, Igout A, Velkeniers B, Hennen G: Syncytiotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in the placenta. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 92 (2): R7-13.
- Seeburg PH: The human growth hormone gene family: nucleotide sequences show recent divergence and predict a new polypeptide hormone. *DNA*. 1982; 1 (3): 239-49.
- Sohn C, Holzgreve W (Hrsg.) (2013): Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2011): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung 2009. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile) [Eingesehen am 13.02.2013].
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Pressestelle (2013): 11 500 Mehrlingsgeburten in Deutschland im Jahr 2011. [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressmitteilungen/zdw/2013/PD13\\_002\\_p002pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressmitteilungen/zdw/2013/PD13_002_p002pdf.pdf?__blob=publicationFile) [Eingesehen am 11.02.2013].
- Strasburger CJ, Wu Z, Pflaum CD, Dressendorfer RA: Immunofunctional assay of human growth hormone (hGH) in serum: a possible consensus for quantitative hGH measurement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jul; 81 (7): 2613-20.
- Straßburg H, Dacheneder W, Kress W: Entwicklungsstörungen bei Kindern (2013): Praxisleitfaden für die interdisziplinäre Betreuung. 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Urbanek M, Russell JE, Cooke NE, Liebhaber SA: Functional characterization of the alternatively spliced, placental human growth hormone receptor. *J Biol Chem* 1993; 268 (25): 19025-19032.
- Verhaeghe J, Bougoussa M, Van Herck E, de Zegher F, Hennen G, Igout A: Placental growth hormone and IGF-I in a pregnant woman with Pit-1 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Nov; 53(5): 645-7.
- WHO - World Health Organization (2013): The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) [Eingesehen am 12.02.2013].
- Winkler CL, Hauth JC, Tucker JM, Owen J, Brumfield CG: Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Feb; 164 (2): 637-41.
- Wu Z, Bidlingmaier M, Friess SC, Kirk SE, Buchinger P, Schiessl B, Strasburger CJ: A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb; 88 (2): 804-11.
- Zegher de F, Vandervueren-Lodeweyckx M, Spitz B, Faijerson Y, Blomberg F, Beckers A, Hennen G, Franken F: Perinatal growth hormone (GH) physiology: effect of GH-releasing factor on maternal and fetal secretion of pituitary and placental GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Aug; 71 (2): 520-2.

## 10 DANKSAGUNG

Ich danke PD Dr. med. U. Hasbargen für die Überlassung dieses interessanten klinischen Themas und damit für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. C. Hübener. Er stand mir in allen Phasen dieser Arbeit, die von Familiengründung, Examen und mehreren Ortswechseln begleitet waren, stets mit Beständigkeit, Flexibilität, hoher fachlicher Kompetenz und Engagement zur Seite.

Auch für die Initiierung der Präsentation der Studienergebnisse auf dem 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. im Oktober 2012 und für seine Unterstützung bei der Ausgestaltung des Abstracts und Fachvortrages möchte ich ihm danken.

Mein Dank gilt weiterhin Dr. med. M. Bidlingmaier und seinem Team des Endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München für die im Hintergrund stattfindende Zusammenarbeit und Fortführung der hGH-V-Studie. Mit der Entwicklung eines hochsensitiven und hochspezifischen immunfluorometrischen Assays durch diese Forschergruppe konnte eine hGH-V-Datengrundlage in zuverlässig hoher Qualität generiert werden.

I. Kalfa, der Pharmazeutisch-technischen Assistentin und Mitarbeiterin des Perinatologischen Labors der Frauenklinik Großhadern danke ich für die kollegiale Laborzusammenarbeit, ihre Toleranz gegenüber den vielen staubigen Schwangerenakten in ihrer Arbeitsumgebung, die Hilfe bei der Beschaffung und Rückgabe der Akten und schließlich für ihr sorgfältiges Management des Probenversands und der gewissenhaften hGH-V-Datenpflege im System.

Meiner Freundin Dr. rer. nat. J. Dehler Zufferey, Université de Fribourg, danke ich für die initialen Hilfestellungen bei meinen statistischen Fragen in Microsoft®-Excel.

Ich danke meinen Eltern und meiner Schwester, die mir über die gesamte Dauer der Doktorarbeit parallel zu Studienabschluss, Elternzeit und mehreren Umzügen in allen Belangen unter die Arme griffen. Ganz besonders danke ich meiner Mutter, die mich bei meinen familiären Aufgaben entlastete und es mir überhaupt ermöglichte, Studium, Doktorarbeit und Familie in diesem Rahmen zu bewerkstelligen. Meinem Vater danke ich, dass er die häufigen Abwesenheiten seiner Frau tolerierte sowie mein gesamtes berufliches Zweitprojekt nebst Familiengründung verständnisvoll begleitete.

Insbesondere danke ich weiterhin meinem Mann J. Wamser, der seine Rollen als Vater und Partner mit Selbstverständnis wahrnahm, mich zu allen Zeiten nach Möglichkeit unterstützte und dafür sorgte, die Lesefreundlichkeit dieser Arbeit aus der nicht-medizinischen Perspektive zu erhöhen. Zu guter Letzt danke ich meinen Kindern, die die temporären Abwesenheiten und Müdigkeiten ihrer Mutter tolerieren mussten.

Allen Schwangeren danke ich für die Einwilligung zur Teilnahme an der hGH-V-Mehrlingsstudie, wodurch diese Arbeit letztendlich erst ermöglicht wurde.

## 11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Wamser, Susanne

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Plazentares Wachstumshormon hGH-V  
in Zwillings- und Drillingsschwangerschaften**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bonn, 24.03.2014

---

Unterschrift Doktorandin