Aus der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin,
Leiter: Prof. Dr. med. Dominique Singer
sowie der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin,
Leiter: Prof. Dr. med. Kurt Hecher
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Monochoriale diamniote Zwillinge:
Prä- und postnatale Befunde

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Silya Geist

aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 04.11.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Dominique Singer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Kurt Hecher

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. med. Jun Oh

Inhaltsverzeichnis

1.	**Arbeitshypothese und Fragestellung**	**S. 01**
2.	**Einleitung**	**S. 02**
2.1	Zwillingsschwangerschaften	S. 02
2.2	Monochoriale diamniote (MODI) Zwillinge	S. 04
2.3	Komplikationen von MODI Zwillingsschwangerschaften	S. 05
2.3.1	Feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS)	S. 05
2.3.2	Twin reversed arterial perfusion (TRAP)	S. 08
2.3.3	Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)	S. 09
2.3.4	Diskordantes Wachstum der Zwillinge	S. 11
2.3.5	Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR)	S. 13
2.4	Einzelne Verfahren pränataler Diagnostik	S. 16
2.4.1	Bestimmung der Chorionizität	S. 16
2.4.2	Bestimmung des Nabelschnuransatzes	S. 18
2.4.3	Nackentransparenzmessung	S. 19
2.4.4	Dopplersonographie	S. 20
2.4.5	Bedeutung der Dopplersonographie für die Überwachung von MODI Zwillingsschwangerschaften	S. 25
2.5	Risikoeinschätzung von MODI Zwillingsschwangerschaften im Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg	S. 28
3.	**Material und Methoden**	**S. 30**
4.	**Ergebnisse**	**S. 33**
4.1	Neonatales Outcome der Zwillinge	S. 34
4.2	Zusammenhang zwischen dopplersonographischen Befunden und des neonatalen Outcome der Zwillinge	S. 38

4.3	Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Diskordanz innerhalb der Geschwisterpaare und ihrer neonatalen Präsentation	S. 41
4.4	Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter sowie dem Geburtsgewicht und des neonatalen Outcome der Zwillinge	S. 42
4.5	Vergleich des neonatalen Outcome größerer und kleinerer Geschwister innerhalb eines Zwillingspaares	S. 45
5.	**Diskussion**	**S. 46**
5.1	Dopplersonographie als Hinweis für das Auftreten zukünftiger neonataler Komplikationen	S. 48
5.2	Neonatales Outcome der MODI Zwillinge	S. 56
5.2.1	Neonatale Mortalität	S. 57
5.2.2	Respiratorische Komplikationen	S. 59
5.2.3	PPHN- erhöhtes Risiko für MODI Zwillinge?	S. 62
5.2.4	Neurologische Komplikationen	S. 73
5.3	Intrauterine Wachstumsverzögerung der MODI Zwillinge	S. 77
5.4	Vergleich des neonatalen Outcome größerer und kleinerer Geschwisterkinder innerhalb eines Zwillingspaares	S. 83
	SGA und IUGR- Prädisposition oder Schutz vor respiratorischen neonatalen Komplikationen?	
6.	**Zusammenfassung**	**S. 89**
7.	**Abkürzungsverzeichnis**	**S. 91**
8.	**Literaturverzeichnis**	**S. 93**
9.	**Danksagung**	**S. 103**
10.	**Lebenslauf**	**S. 104**
11.	**Erklärung**	**S. 105**

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Monochoriale diamniote Zwillingsschwangerschaften haben bis heute im Vergleich zu Einlings- oder dichorialen Zwillingsschwangerschaften ein erhöhtes prä-, peri- und postnatales Komplikationsrisiko für beide Kinder [1] [2]. Für einige Komplikationen konnten in den letzten Jahren nicht nur pränatale Diagnosekriterien, sondern auch therapeutische Konsequenzen herausgearbeitet werden. Hierzu zählen das feto-fetale Transfusionssyndrom, die "Twin reversed arterial perfusion", die "Twin Anemia-Polycythemia Sequence" sowie eine selektive intrauterine Wachstumsrestriktion bei Zwillingen. Für alle anderen monochorialen Zwillingsschwangerschaften liegen jedoch zum heutigen Zeitpunkt noch keine zuverlässigen pränatalen Indikatoren vor, anhand derer man auf einzelne Erkrankungen oder Anpassungsschwierigkeiten in der Neonatalperiode schließen kann.

Durch die vorliegende Arbeit soll das neonatale Outcome monochorialer diamnioter Zwillinge vorhersehbarer gemacht werden. Dies könnte dazu beitragen, auf einzelne Krankheitsbilder direkt nach der Geburt, vielleicht sogar bereits im Mutterleib besser eingehen zu können. Zusätzlich wird die Prävalenz unterschiedlicher neonataler Komplikationen dieses Patientenkollektivs ermittelt, um erneut dafür zu sensibilisieren, dass auch zunächst unkompliziert erscheinende monochoriale diamniote Zwillingsschwangerschaften einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt sind. Im Anschluss wird diskutiert, inwiefern das Eintreten von selektiver intrauteriner Wachstumsrestriktion die Ausbildung einzelner neonataler Krankheitsbilder beeinflusst. Zuletzt wird das neonatale Outcome des größeren mit dem des kleineren Zwillings verglichen.

2. Einleitung

2.1 Zwillingsschwangerschaften

In den letzten fünf Jahrzehnten hat sich die Anzahl aller Geburten in Deutschland nahezu halbiert, während sich der Anteil aller Zwillingsschwangerschaften (ZSS) fast verdreifacht hat [3]. Je nachdem, ob nur eine oder zwei Eizellen befruchtet wurden, unterteilt man sie in monozygote und dizygote ZSS, wobei erstgenannte ein Drittel aller ZSS ausmachen. Bei monozygoten Zwillingen teilt sich die befruchtete Eizelle in einem sehr frühen Stadium in zwei Zellmassen, welche sich beide separat weiterentwickeln. Je früher der Zeitpunkt der Teilung erfolgt, desto mehr Strukturen können doppelt angelegt werden: In einem Drittel der Fälle erfolgt die Teilung bis zum dritten Tag nach der Befruchtung und es entstehen dichoriale diamniote (DIDI) Zwillinge, deren Plazenten getrennt bleiben. Beide Kinder haben eine eigene Amnionblase und liegen in einem eigenen Chorionsack. Teilt sich die Frucht hingegen zwischen dem 3. und 9. Tag post conceptionem, so entstehen monochoriale diamniote (MODI) Zwillinge, welche in einer eigenen Amnionblase und einem gemeinsamen Chorionsack liegen und sich eine Plazenta teilen. Bei Teilungen zwischen dem 10. und 15. Tag nach der Befruchtung teilen sich monochoriale monoamniote (MOMO) Zwillinge eine Amnionblase, einen Chorionsack und eine Plazenta. Nur selten erfolgt eine Trennung nach dem 13. Tag und kann in diesem Fall unvollständig ablaufen, so dass es zur Ausbildung nicht vollständig voneinander getrennter, so genannter "siamesischer" Zwillinge kommen kann. Unter den monozygoten ZSS stellen die monochorialen diamnioten mit 76% die überwiegende Situation dar, 21% gestalten sich dichorial diamniot während nur 3% monochorial monoamniot verlaufen [4]. Dizygote Zwillinge entwickeln sich aus zwei befruchteten Eizellen und besitzen somit jeweils eigene Plazenten, Chorion- und Amnionstrukturen (Abb.1).

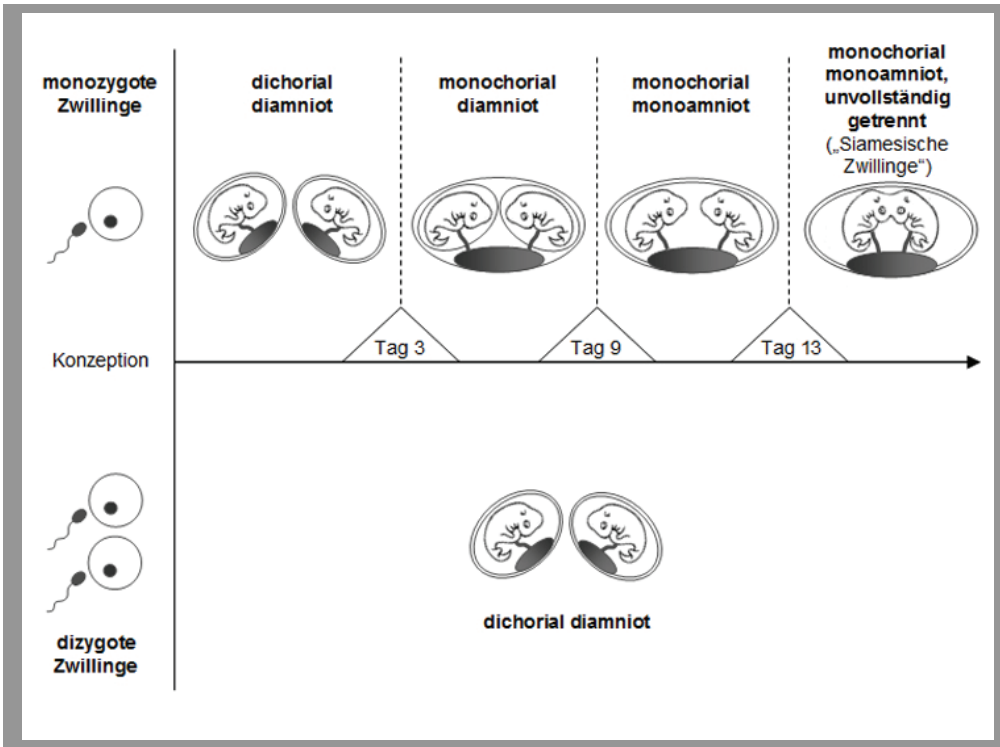


Abb.1: Eihautverhältnisse in Bezug zur Zygosität und dem Zeitpunkt der Teilung

Die moderne Fortpflanzungsmedizin hat in den beiden letzten Jahrzehnten nicht nur dazu beigetragen, dass vielen Paaren der bisher unerfüllte Kinderwunsch ermöglicht werden konnte, sondern sie hat auch dazu geführt, dass die Zahl der Mehrlings- und insbesondere der ZSS deutlich angestiegen ist [3] [5]. Da diese ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko gegenüber Einlingsschwangerschaften aufweisen [1] [2], kommt der Erkennung und Behandlung möglicher Komplikationen eine besondere Bedeutung zu. Während für einige Komplikationen bereits neben gesicherten Diagnosekriterien und Interventionsansätzen auch eine prognostische Einschätzung des SS-Verlaufes möglich ist, fehlen für andere eindeutige Parameter, anhand welcher man auf das neonatale Outcome und die weitere Entwicklung von Zwillingen oder Mehrlingen schließen kann. Zu Beginn dieser Arbeit werden diagnostische Möglichkeiten bisher bekannter Schwangerschaftskomplikationen bei MODI Zwillingen dargestellt.

2.2 Monochoriale diamniote Zwillinge

Monochoriale ZSS treten in einer von 400 Schwangerschaften (SS) ein und haben das größte Komplikationsrisiko [1]. Die Kinder teilen sich eine Plazenta, welche immer Gefäßanastomosen zwischen den beiden Blutkreisläufen aufweist. Dieses Phänomen wird bei dichorialen ZSS üblicherweise nicht nachgewiesen [6]. Plazentare Gefäßanastomosen können zu einem signifikanten Blutaustausch zwischen den beiden Feten führen, welcher für das Auftreten von besonderen Komplikationen wie denen eines Fetofetalen Transfusionssyndroms (FFTS), einer "Twin reversed arterial perfusion" (TRAP), einer "Twin Anemia-Polycythemia Sequence" (TAPS) und dem Auftreten von schweren vaskulären Ereignissen nach dem intrauterinen Fruchttod (IUFT) eines Zwillings verantwortlich gemacht wird [7] [8] [9]. Des Weiteren müssen sich MODI Zwillinge eine Plazenta teilen, welche ursprünglich nur für die Versorgung eines Kindes angelegt wurde [10]. In vielen Fällen ist diese in zwei ungleiche Versorgungsgebiete geteilt, was die im Vergleich zu dichorialen Zwillingen erhöhte Inzidenz einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) bei monochorialen Zwillingen erklärt. Hieraus resultiert für monochoriale Zwillinge eine annähernd doppelt so hohe perinatale Mortalität im Vergleich zu dichorialen (2,8% vs. 1,6%), im Vergleich zu Einlingen ist sie vierfach erhöht (2,8% vs. 0,7%) [2]. Die eigentliche Mortalität dürfte sogar weitaus höher liegen, da die meisten intrauterinen Verluste bereits vor Erreichen der Lebensfähigkeit des Feten eintreten. Die intrauterine Verlustrate zwischen der 10. bis 24. Schwangerschaftswoche (SSW) beträgt bei monochorialen ZSS im Vergleich zu dichorialen oder Einlings-SS das Sechsfache (12% vs. 2%) [2]. In den meisten Fällen wird diese hohe Verlustrate den Komplikationen eines FFTS zugeschrieben [2] [6]. Im weiteren Verlauf präsentiert sich die perinatale Morbidität für monochoriale Zwillinge im Vergleich zu dichorialen ebenfalls erhöht: Neurologische Defizite im Sinne einer Zerebralparese (CP) traten bei monochorialen Zwillingen siebenfach häufiger auf als bei dichorialen, was wiederum auf die Folgen eines FFTS, eines deutlich diskordanten Wachstums oder denen eines IUFT eines Feten zurückgeführt wurde [11]. Zu klären bleibt für das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, ob

sich die Häufigkeit von bestimmten Erkrankungen in der Neonatalzeit auch ohne das Auftreten eines FFTS oder eines IUFT von der in dichorialen ZSS oder Einlings-SS abhebt.

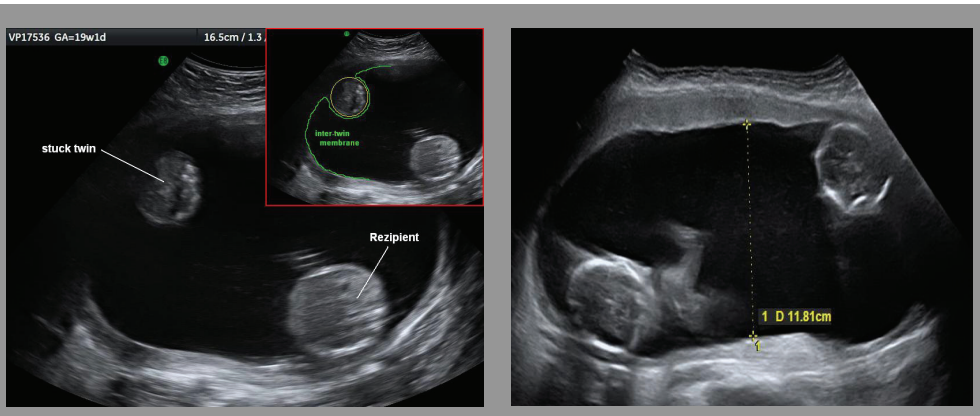
2.3 Komplikationen von MODI Zwillingsschwangerschaften

2.3.1 Feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Das FFTS entwickelt sich in ca. 15% aller monochorialen ZSS [10] [12]. Während die akute Form des FFTS vorwiegend bei der Geburt unter der Wehentätigkeit der Mutter auftritt, ereignet sich die wesentlich häufigere chronische Form typischerweise zwischen der 16. bis 26. SSW und führt unbehandelt bei einer Mortalität von 80-90% zum Tod eines oder beider Feten [8]. Das FFTS, auch Zwillingstransfusionssyndrom genannt, beschreibt einen dynamischen Prozess, bei dem über arterio-venöse Gefäßanastomosen (AVA) innerhalb eines oder mehrerer Kotelydonen ein unbalancierter, unidirektionaler Blutfluss von einem Zwilling (sog. Donor, Spender) zum anderen Zwilling (sog. Rezipient, Akzeptor, Empfänger) erfolgt. Hingegen scheinen besonders bidirektionale arterio-arterielle (AAA) und in geringerem Umfang auch veno-venöse Gefäßanastomosen (VVA) auf der Oberfläche der Plazenta eine gewisse Kompensationsaufgabe für die Verteilung des Blutes zwischen den beiden fetoplazentaren Kreisläufen zu übernehmen, so dass sich ein FFTS erst entwickelt, wenn das hämodynamische Gleichgewicht empfindlich gestört ist [4] [13]. Hinzu kommen auch andere Entstehungsfaktoren, welche für die Ätiologie des FFTS eine Rolle spielen. So weisen ca. 65% der Plazenten bei FFTS eine abnorme Nabelschnurinsertion in Form eines velamentösen oder exzentrischen Ansatzes auf [14] [15]. Hormonelle Gegenregulationen wie die vermehrte Expression von natriuretischem Peptid scheinen zusätzlich auf den Verlauf und die Ausprägung des FFTS Einfluss zu nehmen. Die genauen Entstehungsmechanismen sind jedoch zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt. Eine mögliche Hypothese zur Pathogenese des FFTS baut auf die Annahme einer uteroplazentaren Insuffizienz auf der Seite des Donors infolge einer diskordanten Plazentation auf. Die verminderte Mikrovaskularisation

führt zum Anstieg des fetoplazentaren Widerstandes, welcher über einen erhöhten Blutdruck des Donors einen unidirektionalen Blutfluss in Richtung des Rezipienten bewirkt [16]. Bei der chronischen Verlaufsform des FFTS führt dies beim Donor zu konsekutiver Hypovolämie mit Ausbildung einer Oligurie und eines Oligo- oder Anhydramnions ("stuck-twin"-Phänomen), während der Rezipient aufgrund des erhöhten Blutflusses eine Hypervolämie mit nachfolgender Polyurie und Polyhydramnion entwickelt. Während der Donor der Hypovolämie durch eine vermehrte Expression von Renin entgegenzutreten versucht, wurden in den Nieren von ehemaligen Rezipienten eine verminderte Expression von Renin nachgewiesen [17]. Paradoxerweise ist jedoch das Renin- Angiotensin II-Aldosteron- System bei Rezipienten ebenfalls erhöht, da über die bestehenden Anastomosen hormonelle Faktoren des Spenders in den Kreislauf des Rezipienten gelangen können. Diesen Zustand "versucht" der Rezipient durch unterschiedliche Adaptationsmechanismen zu kompensieren, um die Entstehung von Hydrops und drohendem IUFT zu verhindern.

Die Diagnose FFTS wird ausschließlich sonographisch nach streng vorgegebenen Kriterien gestellt: Neben dem Nachweis einer monochorialen dünnen Plazenta und dem gleichen Geschlecht der Feten liegen je nach Stadium unterschiedlich stark ausgeprägt ein Polyhydramnion des Rezipienten, ein Oligohydramnion des Donors, eine diskordante Harnblasengröße, eine Wachstumsdiskrepanz der Feten von mehr als 20%, ein unterschiedlicher Durchmesser der Nabelschnur sowie eine Kardiomegalie, eine Atrioventrikularklappeninsuffizienz und in schweren Fällen ein Hydrops des Akzeptors vor [16]. Je nach Ausprägung dieser Charakteristika wird das FFTS nach Quintero in fünf Stadien eingeteilt, wobei nicht zwangsläufig alle Stadien durchlaufen werden und sich auch bspw. eine Entwicklung von Stadium I direkt zu Stadium V abspielen kann [18]. Gewöhnlich wird die Diagnose FFTS im 2. Trimester gestellt, wenn die Darstellung des Oligo- und Polyhydramnions durch die Messung der tiefsten vertikalen Flüssigkeitssäule in den Fruchtblasen weniger als 1 cm beim Donor und mehr als 8 cm vor Erreichen der 20.SSW bzw. mehr als 10 cm jenseits der 20.SSW beim Rezipienten beträgt (Abb. 2b).



a b

Abb. 2: Oligo-und Polyhydramnion bei FFTS in der 20. SSW; a: mit schematischer Darstellung der Eihäute; b: Darstellung der tiefsten vertikalen Flüssigkeitssäule > 10 cm. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

Um das Fortschreiten des FFTS und somit den drohenden Fruchttod eines oder beider Feten zu verhindern, stehen im Allgemeinen unterschiedliche Behandlungsmethoden zur Verfügung. Es werden selektive fetoskopische Lasertherapien von Anastomosen auf der Plazentaoberfläche, eine nicht-selektive fetoskopische Laserkoagulation der querverlaufenden einzelnen Gefäße zwischen der Trennmembran, eine serielle Amniondrainage und bei drohendem IUFT eines Zwillings der selektive Fetozid durch bipolare Okklusion der Nabelschnur zum Schutze des anderen in spezialisierten Zentren durchgeführt. Hierdurch konnten sowohl die Letalität als auch die Morbidität bei FFTS signifikant gesenkt werden. Die genauen Überlebensraten sind in der Literatur je nach Definition des FFTS, des Zentrums für Geburtshilfe, des Interventionszeitpunktes sowie der Erfahrung des Operateurs unterschiedlich hoch angegeben. Berücksichtigt man die unterschiedlichen Angaben, so scheint die Gesamtüberlebensrate auf ungefähr 60-70% anzusteigen [8] [19] [20] [21]. In den letzten Jahren hat sich die intrauterine Laserkoagulation in spezialisierten Zentren als einzige kausale Therapie gegenüber allen anderen Therapieoptionen eindeutig als erfolgreichste erwiesen [8] [21] [22] [23]. Ihr Ziel ist es, die monochoriale Hämodynamik in eine dichoriale umzuwandeln. Die kürzlich veröffentlichte Metaanalyse sowie das Cochrane-Review randomisierter Studien zur Therapie des FFTS haben sowohl eine signifikant höhere Überlebensrate als auch eine niedrigere neurologische Morbidität nach selektiver Laserthe-

rapie im Vergleich zu Amniondrainagen bestätigt. Ebenfalls konnte eine höhere Rate an lebenden Kindern ohne neurologisches Defizit im Alter von 6 Monaten [8] und 2 Jahren nachgewiesen werden [23]. Somit stellt sie die Therapie der Wahl bei schwerem FFTS dar.

2.3.2 Twin reversed arterial perfusion (TRAP)

Bei der TRAP-Sequenz handelt es sich um eine sehr extreme Form des FFTS, welche sich in 1% der ausschließlich monochorialen ZSS entwickelt. Der empfangende Zwilling bekommt in diesem Fall über eine Anastomose der Umbilikalarterien Blut aus dem Kreislauf des so genannten pumpenden Zwillings. Dieses Blut gelangt über einen retrograden Fluss der Nabelarterie des pumpenden in den Kreislauf des empfangenden Zwillings [7]. Da es nicht die Plazenta für den Gas- und Stoffaustausch passiert hat, ist es somit sauerstoff- und nährstoffarm, was gemeinsam mit der retrograden Perfusion dazu führt, dass sich Kopf, Herz und obere Extremitäten des Empfängers kaum entwickeln können. Über eine VVA kehrt das Blut wieder in die Nabelschnurvene des pumpenden Zwillings und somit in dessen Kreislauf zurück. Die beschriebene Fehlbildung des retrograd perfundierten Zwillings ist aufgrund der fehlenden Anlage von Herz und Gehirn nicht lebensfähig und wird "Acranius acardius" genannt.

Bei dichorialen ZSS führt ein IUFT im ersten Trimester dazu, dass sich der verstorbene Zwilling praktisch auflöst ("vanishing twin") und somit der überlebende im weiteren Verlauf annähernd die Bedingungen einer Einlings-SS erfährt. Bei Zwillingen mit monochorialer Plazentation und dem Vorhandensein einer großen AAA sowie einer großen VVA unterbleibt das "Verschwinden" des retrograd perfundierten Zwillings, so dass ein weiteres Wachstum mit einem gewissen Differenzierungsgrad erfolgen kann. In dieser Konstellation versorgt der überlebende Zwilling den Kreislauf des fehlgebildeten und nun parasitären Zwillings mit, so dass sich für ihn das Risiko erhöht, eine schwere Herzinsuffizienz oder einen Hydrops zu entwickeln [7] [24]. Je früher diese Komplikation erkannt wird, desto früher

stehen verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl, durch welche die Überlebenschance des pumpenden Zwillings infolge einer Trennung der fetalen Kreislaufverhältnisse deutlich verbessert werden kann. Bis heute versterben noch immer 6-50% aller pumpenden Zwillinge in utero an den Folgen der schweren Herzinsuffizienz oder der extremen Frühgeburtlichkeit durch das sich entwickelnde Polyhydramnion [7] [25].

2.3.3 Twin Anemia - Polycythemia Sequence (TAPS)

Die bestehenden Gefäßverbindungen beider fetalen Kreisläufe über die gemeinsame Plazenta werden auch für die Entstehung einer TAPS (twin anemia-polycythemia sequence) verantwortlich gemacht [7] [26], welche sich typischerweise im dritten Trimenon ereignet. Während das FFTS durch die vorliegende Oligo-Polyhydramnion-Sequenz der Zwillinge charakterisiert ist, spricht man von einer TAPS, wenn MODI Zwillinge eine stark unterschiedliche Hämoglobinkonzentration ohne unterschiedliche Fruchtwassermengen aufweisen. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind bis heute nicht bekannt, man geht jedoch davon aus, dass entweder nach einer Lasertherapie bei FFTS weiterhin kleine Anastomosen bestehen bleiben oder in anderen Fällen ohne vorausgehendes FFTS wenige, dünne und meist unidirektionale AVAs die ausgeprägte Differenz der Hämoglobinkonzentrationen beider Zwillinge verursachen [7] [8] [26] [27]. Postpartale Untersuchungen der Plazenten haben bei Kindern mit TAPS das Vorhandensein von kleinen AVAs bestätigt (Abb. 3a). AAAs wurden nur in seltenen Fällen gefunden und wiesen zudem nur kleinste Diameter auf, welche die kompensatorische Regulation einer chronischen Imbalance der Kreisläufe eher unwahrscheinlich machen. Während in 3-5% der MODI ZSS mit konkordantem Wachstum das Auftreten einer TAPS beobachtet wurde [26] [28], zeigten MODI ZSS mit früher Wachstumsdiskrepanz und den Symptomen eines FFTS keine "Verschiebung" des Hämatokritwertes. Tritt eine Wachstumsdiskrepanz hingegen im späteren Verlauf von MODI ZSS nach Erreichen der 26. SSW auf, differiert die Hämoglobinkonzentration der Zwillinge in 38% der Fälle [28]. Die Prävalenz einer

TAPS nach Lasertherapie eines FFTS wird in den wenigen vorliegenden Studien zwischen 2 und 18% angegeben [7] [26]. Slaghekke et al. führten dies in ihrem kürzlich publiziertem Review auf uneinheitliche Diagnosekriterien zurück und sprachen sich dafür aus, dass für die weitere Beobachtung, den Verlauf und den Vergleich unterschiedlicher Therapieoptionen einheitliche Kriterien für die Diagnosestellung einer TAPS festgelegt werden müssen (Tabelle 1).

a b

Abb. 3a: Die vier Pfeile zeigen drei arteriovenöse und eine venoarteriöse Anastomose mit einem Durchmesser < 1mm bei TAPS. [29] Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, et al: Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35: 490-494

Abb. 3b: Spontane TAPS bei der Geburt: ein blasser anämischer Donor (links) und ein polyzythämischer Rezipient (rechts). [26] Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al: Twin anemia-polycythemia-sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. Fetal Diagn Ther 2010; 27: 281-90

Gefährdet die zunehmende Anämie einen der Zwillinge, können intrauterine Bluttransfusionen vorübergehend den Hämatokritwert des anämischen Zwillings anheben, um dessen Sauerstoffversorgung zu verbessern. Diese Transfusionen können jedoch über die weiterhin bestehenden Gefäßverbindungen beim Rezipienten ein Hyperviskositäts-Polyzythämie-Syndrom auslösen, da dieser schon vorher einen erhöhten Hämatokrit aufweist [26]. Als einzige kausale Therapie kann eine Laserkoagulation der Anastomosen durchgeführt oder eine vorzeitige elektive Entbindung der Zwillinge unter Abwägung der Risiken durch die Frühgeburtlichkeit eingeleitet werden.

Tabelle 1: Prä- und postnatale Diagnosekriterien für eine TAPS nach Slaghekke et al. [26]	
Pränatale Kriterien	**Postnatale Kriterien**
Dopplersonographie: Donor: ACM- PSC > 1,5 MoM Rezipient: ACM- PSC < 1,0 MoM	Hämoglobindifferenz > 8,0 g/dl innerhalb eines Zwillingspaares und zusätzlich • nur wenige Anastomosen der Plazenta mit einem Durchmesser ausschließlich < 1 mm • oder einer Retikulozyten Count Ratio > 1,7 innerhalb des Zwillingspaares
ACM- A. cerebri media; PSC- Peak Systolic Velocity; MoM- Multiples of the mediane	

2.3.4 Diskordantes Wachstum der Zwillinge

Diskordantes Wachstum mit einem resultierenden diskordanten Geburtsgewicht (GG) von mehr als 25% kommt in monochorialen und dichorialen ZSS nahezu gleich häufig vor (11% bzw. 12%) [6]. Die Morbidität von Zwillingen mit diskordantem GG scheint jedoch bei monochorialen Zwillingen deutlich höher zu liegen [30] [31]. Lewi et al. haben bereits darauf hingewiesen, dass sich diskordantes Wachstum und FFTS zwar sonographisch durch die An- bzw. Abwesenheit eines Polyhydramnions beim größeren Zwilling gut unterscheiden lassen, das neonatale Outcome jedoch für diese ätiologisch unterschiedlichen Gruppen nur selten eindeutig voneinander getrennt ausgewertet wurde [9]. Quintero et al. [32] analysierten das Outcome von 17 MODI Zwillingspaaren mit diskordantem Wachstum, für die ein FFTS eindeutig ausgeschlossen wurde. Van Gemert et al. [33] und Mari et al. [34] haben weitere 12 bzw. 18 Fälle untersucht, welche als "Pseudo"-FFTS eingestuft wurden und nicht die sonographischen Kriterien eines FFTS erfüllten. Allen drei Quellen zusammen ist eine Überlebensrate der Feten von 78% zu entnehmen. In ca. 25% der Fälle kam es zum IUFT des kleineren Zwillings, bei denen zusätzlich 25% der größeren verstarben. Adegbite et al. [11] zeigten des Weiteren, dass ein diskordantes Wachstum von mehr als 20% bei MODI ZSS in ihrer Studie ein fünffach höheres Risiko für eine CP darstellte als das Vorhandensein eines FFTS.

Die Ätiologie von diskordantem Wachstum kann in monochorialen ZSS nicht auf genetische oder chromosomale Defekte zurückgeführt werden, da beide Kinder dieselben Gene tragen. Auch ernährungsbedingte Faktoren wie bspw. eine Diät oder Mangelerscheinungen sowie der Gebrauch von Medikamenten, Drogen und Alkohol von Seiten der Mutter würden sich auf das Wachstum beider Feten niederschlagen. Vielmehr scheinen hauptsächlich drei Faktoren für die Entstehung diskordanten Wachstums der Feten in monochorialen ZSS eine Rolle zu spielen, welche alle drei die Plazentastruktur betreffen [10]: Hierzu zählen die Gefäßarchitektur, das gemeinsam genutzte Versorgungsgebiet und die Qualität der Implantation des Versorgungsareals des jeweiligen Feten. Diese Faktoren bestimmen die Größe des venösen, sauerstoff- und nährstoffreichen Rückstroms, von welchem die Feten in ihrer Entwicklung abhängig sind. Hanley et al. haben 2002 in ihrer Studie über 447 ZSS beschrieben, dass das Risiko für eine IUGR als extreme Form diskordanten Wachstums bei MODI ZSS 13-fach erhöht war, wenn ein velamentöser Nabelschnuransatz vorlag. Dieser Zusammenhang präsentierte sich hingegen nicht in DIDI ZSS [31]. Das Vorliegen von größeren AVAs in Richtung des Zwillings mit einem kleineren Versorgungsgebiet könnte in MODI ZSS protektiv einer Wachstumsretardierung des Zwillings mit dem ungünstigeren Versorgungsareal entgegenwirken. Dies könnte die Abwesenheit von diskordantem Wachstum in monochorialen ZSS bei sehr ungleich verteilten Plazentaversorgungsgebieten erklären, welche Denbow et al. [6] beobachtet haben. Eine andere Studie über die Plazentaarchitektur bei diskordantem Wachstum und bzw. oder diskordanter Aufteilung der plazentaren Versorgungsgebiete von Lewi et al. konnte diese Annahme bestätigen [35]. Auf der anderen Seite können genau diese Gefäßverbindungen bei der Verschlechterung eines Feten den Zustand des anderen mitgefährden [31]- insbesondere in den Fällen, in denen der IUFT eines monochorialen Zwillings zu einer akuten Volumenverschiebung vom überlebenden in Richtung des verstorbenen Zwillings führt.

Zusätzlich scheint sich der Zeitpunkt, in dem sich diskordantes Wachstum ausbildet, auf die neonatale Mortalität und Morbidität auszuwirken: Zwil-

lingspaare, die vor der 20. SSW eine Diskordanz von mehr als 25% zeigen, haben eine geringere Überlebensrate und ihre Geburt erfolgt zu einem früheren Zeitpunkt als bei Zwillingspaaren, bei denen die Ausprägung der Diskordanz erst in der 26. SSW festgestellt wird [28]. Während die Plazenten der Feten mit früh eingetretener Diskordanz meist sehr ungleich aufgeteilt sind und großlumige AAAs mit einem größeren Gesamtquerschnitt aufweisen, scheint eine unausbalancierte Transfusion über wenige, dünne und meist unidirektionale AVAs für das diskordante Wachstum monochorialer Zwillinge im späteren SS-Verlauf verantwortlich zu sein.

2.3.5 Intrauterine Wachstumsverzögerung

Untergewichtige ("small for gestational age", SGA) Kinder liegen mit ihrem Gewicht unterhalb der 10. , in extremeren Fällen sogar unterhalb der 3. Perzentile. Diese Kinder müssen nicht zwangsläufig unterernährt sein, es können z.B. auch genetische Faktoren vorliegen, wenn beide Eltern eine kleine Körpergröße aufweisen. Man spricht bei Früh- und Neugeborenen hingegen von einer IUGR, wenn das geschätzte intrauterine Gewicht des Kindes während des Wachstums perzentilenflüchtig abfällt. 20% der IUFT betreffen Kinder mit IUGR. Unter FG ist der Anteil der IUGR-Kinder größer als bei Reifgeborenen, er liegt bei FG aus Einlings-SS bei 20%, Zwillinge sind ungefähr in 30% betroffen. Das verminderte Wachstum kann anhand einer biometrischen Ultraschalluntersuchung festgestellt werden, welche allen anderen diagnostischen Möglichkeiten eindeutig überlegen ist [36]. In monochorialen ZSS tritt eine selektive IUGR nach heutigen Erkenntnissen in 10-15 % aller SS ein [10] [36] [37]. Dabei können in diskordanten Zwillingspaaren beide Feten eine IUGR entwickeln, meist ist jedoch nur ein Zwilling betroffen.

Es kommen für die Entstehung einer IUGR bei monochorialen Eihautverhältnissen unterschiedliche Faktoren zusammen, welche die Verteilung der plazentaren Versorgungsgebiete, die Form der Nabelschnurinsertion und das Vorhandensein von plazentaren Anastomosen betreffen. Diese

können sowohl den wachstumsretardierten Zwilling vor einer gravierenden Unterversorgung schützen, als auch den Zustand des größeren durch akute feto-fetale Transfusionsereignisse gefährden [6] [10] [31]. Auf diese ätiologischen Einflüsse wurde bereits in 2.3.4 für diskordantes Wachstum ausführlicher eingegangen.

Eine IUGR ist mit einem erhöhten Risiko für einen IUFT und einer erhöhten neurologischen Morbidität für beide Zwillinge verbunden [2] [27] [30] [38] [39]. Selbst wenn der wachstumsretardierte Zwilling lebend geboren wird, ist der größere AGA ("appropriate for gestational age") gewachsene sowohl durch die Entwicklung neurologischer Schäden infolge hämodynamischer Ereignisse in der SS als auch durch die Folgen von extremer Frühgeburtlichkeit im Falle einer geplanten vorzeitigen Entbindung zum Schutze des kleineren gefährdet [40] [41].

Das Risiko für einen IUFT oder neurologische Schäden scheint durch das Eintreten pathologischer Flussmuster in dopplersonographischen Untersuchungen besser vorhersehbar zu werden: Sowohl Gratacos et al. [40] als auch Ishii et al. [41] zeigten auf, dass sich das klinische Outcome von Kindern aus MODI ZSS mit IUGR wesentlich darin unterscheidet, ob in der *A. umbilicalis* während der SS ein permanent positiver und somit physiologischer Fluss oder ein persistierender bzw. intermittierender pathologischer Fluss besteht (s.2.4.5). Diese dopplersonographischen Kriterien fließen in die Risikostratefizierung beider Feten ein und helfen bei der Planung, ob die SS unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt oder ob möglicherweise eine Intervention im Sinne der Trennung beider fetalen Kreisläufe bzw. einer vorzeitigen Entbindung in Erwägung gezogen werden sollte. Besonders die Laserkoagulation der plazentaren Anastomosen bei MODI Zwillingen mit starker Diskordanz der Feten ohne FFTS wird seit einigen Jahren in Pränatalzentren diskutiert [8]. Eine Studie über 18 Fälle mit Laserkoagulation und 31 Fälle mit abwartendem Verhalten konnte zeigen, dass die Laserkoagulation bei selektiver IUGR zu einer signifikant höheren Rate an IUFT des kleineren Feten führt, da dieser nun nicht mehr durch den Ko-Zwilling mitversorgt wird. Auf der anderen Seite

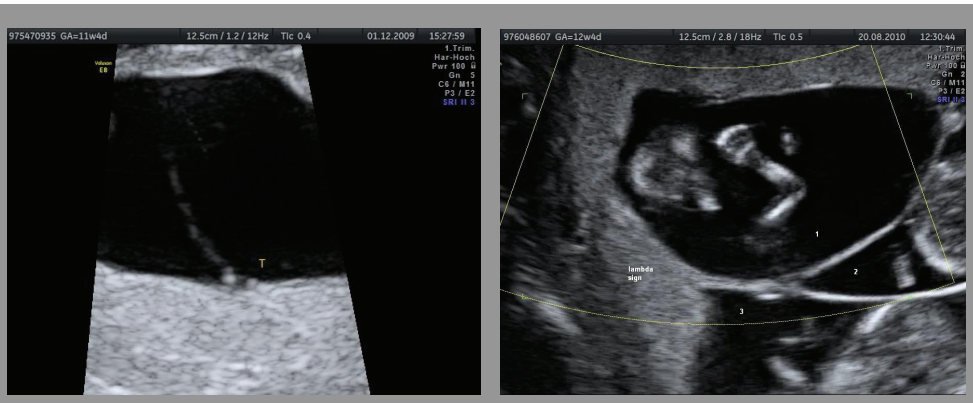
würde ein protektiver Effekt für den größeren Feten erzielt werden, der nun nicht mehr unmittelbar über die Gefäßverbindungen von den Auswirkungen des IUFT seines kleineren Geschwister betroffen wäre. In der beschriebenen Studie überlebten insgesamt 86% der Feten bei abwartendem Verhalten (ein IUFT des kleineren trat in 19% auf, in der Hälfte der Fälle führte dieser zum zusätzlichen IUFT des größeren Feten). In der anderen Gruppe verstarben nach der Lasertherapie 67% der kleineren Feten, ohne dass ein größerer Ko-Zwilling verstarb. Insbesondere bei Vorliegen eines intermittierenden Null- oder Rückflusses in der *A. umbilicalis* des kleineren Feten (s.2.4.5) scheinen die größeren Feten durch den drohenden IUFT des kleineren Ko-Zwillings gefährdet zu sein, da die Volumenschwankungen zwischen den Kreisläufen sowohl das Eintreten einer ICB als auch eines IUFT steigern [40]. Im Falle einer starken Wachstumsdiskordanz der Zwillinge, in denen der kleinere ein persistierendes pathologisches Flussmuster in der Umbilikalarterie aufzeigt, wird zudem die Möglichkeit eines selektiven Fetozids durch eine bipolare Okklusion seiner Nabelschnur erwogen [8]. Diese wird bereits bei diskordanten Anomalien, einer TRAP oder im Falle eines sehr schweren FFTS in einigen Pränatalzentren durchgeführt, wobei die Überlebensrate des anderen Zwillings bei 80% liegt [42]. Aus ethischen oder religiösen Gründen mag dieses Verfahren jedoch in einigen Fällen von den Eltern abgelehnt werden.

2.4 Einzelne Verfahren pränataler Diagnostik

2.4.1 Bestimmung der Chorionizität

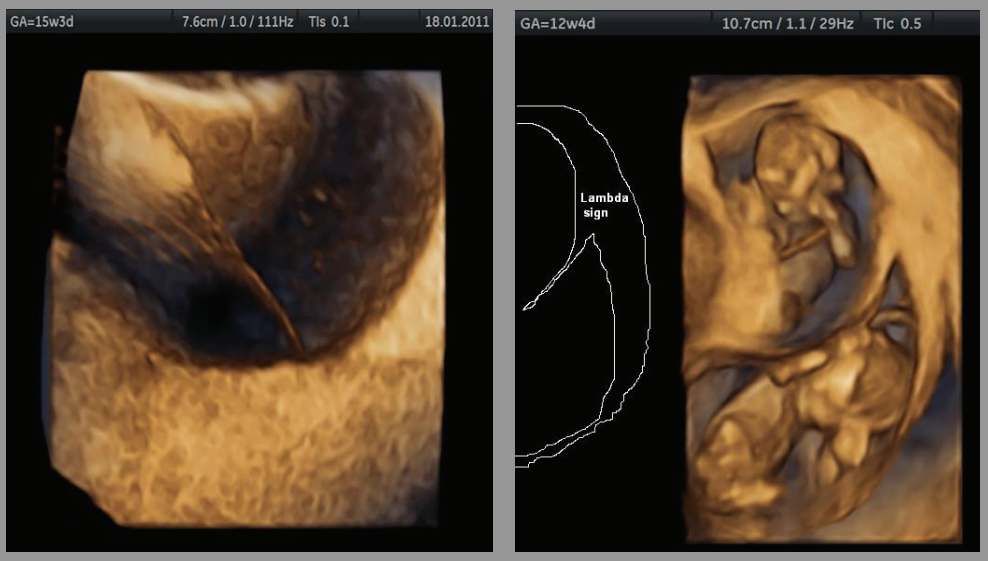
Die korrekte Vorhersage der Chorionizität ist für die Risikostratefizierung von besonders gefährdeten monochorialen Mehrlings-SS von großer Bedeutung, um durch engmaschige Kontrolluntersuchungen mögliche Komplikationen frühzeitig zu erfassen und ihnen ggf. mit therapeutischen Maßnahmen entgegenzuwirken. So können neonatale Morbidität und Mortalität gesenkt werden (s.oben). Es gilt heute, die Diagnose "Zwillingsschwangerschaft" um die Angabe der Chorionizität zu ergänzen und diese auch im Mutterpass kenntlich zu machen.

Die Bestimmung der Chorionizität bei gleichgeschlechtlichen ZSS ist vor der 14. SSW besonders gut durchzuführen (100% Sensitivität, 99% Spezifität) [43] [44]. Zu diesem frühen SS-Zeitpunkt ist die Amnionmembran noch deutlich von der Chorionmembran separiert, so dass der Untersucher lediglich die sichtbaren Schichten zählen muss, welche beide Kinder voneinander trennen, um die Chorionizität zu bestimmen [9]. Lassen sich zwei dünne Schichten entsprechend zweier Amnionsäcke sowie zwei dickere Chorionplatten oder eine fusionierte Chorionplatte darstellen, welche ein Lambda-Sign am Ansatz zur Plazenta bilden, so handelt es sich um DIDI Zwillinge (Abb.4b). Können hingegen nur zwei dünne Schichten im Sinne zweier Amnionsäcke zur Darstellung gebracht werden (T-Sign), so wird eine MODI ZSS diagnostiziert (Abb.4a). Im späteren SS-Verlauf ist es oft schwierig und teilweise nicht mehr möglich, die unterschiedlichen Schichten zu unterscheiden, da sich das Chorion laeve zurückbildet und sich die Amnionmembran dicht an das Chorion anlegt. In diesen Fällen kann nur rückblickend durch eine postpartale Untersuchung der Plazenta festgestellt werden, ob sich beide Kinder eine Plazenta geteilt haben oder nicht. Somit ist die sonographische Untersuchung bei ZSS besonders vor der 14. SSW sinnvoll, um die fetalen Kreislaufverhältnisse und die sich daraus ableitenden Risiken besser einschätzen zu können.



a b

Abb. 4: Sonographische Darstellung der Eihautverhältnisse; a: T-Sign bei monochorialer diamnioter ZSS in der 12. SSW: nur zwei sehr dünne Schichten trennen die beiden Zwillinge voneinander; b: Lambda-Sign bei Drillings-SS in der 13. SSW: Es können eine fusionierte Chorionplatte und zwei dünne Amnionmembranen dargestellt werden, welche gemeinsam das Lambda-Sign bilden. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

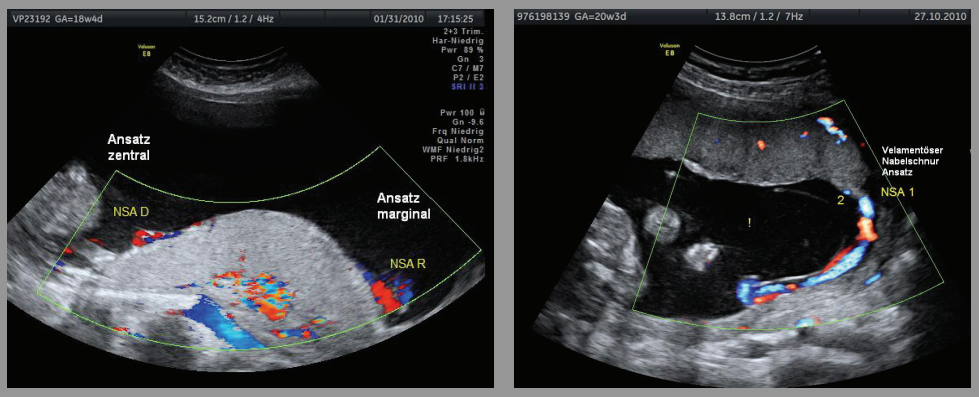


a b

Abb. 5: Dreidimensionale sonographische Darstellung der Eihautverhältnisse; a: T-Sign bei monochorialer diamnioter ZSS in der 16. SSW - in diesem Fall trotz fortgeschrittener SS immer noch gut darzustellen; b: Lambda-Sign bei dichorialer diamnioter ZSS in der 13. SSW. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

2.4.2 Bestimmung des Nabelschnuransatzes

Velamentöse Nabelschnurinsertionen erhöhen das Risiko perinataler Komplikationen und werden im Vergleich zu Einlings-SS zehnfach häufiger in Mehrlings-SS beobachtet (1-2% vs. 13-21%) [15] [31]. Die Feten haben ein deutlich höheres Risiko, zu einem vorzeitigen Geburtstermin entbunden zu werden, weisen ein sehr niedriges GG auf oder sind SGA. Die perinatale Mortalität war in einer Studie über das neonatale Outcome von 150 MODI ZSS von Hack et al. auf das 3,7-fache erhöht, wenn für eines der Kinder ein velamentöser Nabelschnuransatz dokumentiert wurde [12]. Insgesamt entwickeln 60% der Kinder aus MODI ZSS ein FFTS, wenn ein velamentöser Ansatz der Nabelschnur vorliegt, 64% aller FFTS weisen eine velamentöse Nabelschnurinsertion auf [14]. Die Lokalisation der Nabelschnurinsertion kann per Dopplersonographie im mittleren Trimenon sicher dargestellt werden (Sensitivität 100%, Spezifität 99,8%) [45] und sollte bei der Risikostratefizierung monochorialer ZSS auf Grund ihrer erhöhten perinatalen Mortalitätsrate mit berücksichtigt werden (s. Abb. 6).



a b

Abb. 6: Sonographische Darstellung der Nabelschnurinsertion bei monochorialer diamnioter Plazentation; a: zentraler und marginaler Nabelschnuransatz in der 19.SSW; b: velamentöser Nabelschnuransatz in der 21. SSW. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

2.4.3 Nackentransparenzmessung

Während des Ersttrimester-Screenings präsentiert sich bei einem Fetus von 13% der monochorialen ZSS eine Nackentransparenz (NT) oberhalb der 95.ten Perzentile. Die Zunahme der NT gilt bei Einlingen als Marker für Chromosomenanomalien, Herzfehler und ein weites Spektrum anderer genetischer Syndrome [10]. Bei monochorialen Zwillingen scheinen Feten mit einer gesteigerten NT eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die spätere Ausbildung eines FFTS zu haben (Wahrscheinlichkeitsratio: 3,5; 95%) [46]. Es könnte sein, dass die erhöhte NT ein Ausdruck der frühen kardialen Dysfunktion des Rezepienten durch die hypervolämische Situation darstellt [47]. Die Messung der NT scheint jedoch kein geeigneter Test für die Vorhersage des FFTS zu sein, da er nur eine Sensitivität von 28% und einen positiv prädiktiven Wert von 33% erreicht [9] und des Weiteren 72% der später eintretenden FFTS in der 12. SSW eine Messung der NT im Normbereich aufwiesen [47].

Abb. 7: Darstellung der Nackentransparenzmessung bei einem monochorialen diamnioten Zwilling in der 13. SSW, Normalbefund. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

2.4.4 Dopplersonographie

Während der SS können unterschiedliche Faktoren die intrauterine Entwicklung der Feten beeinflussen. Einen wesentlichen Faktor für die Entwicklung einer IUGR stellen hämodynamische Veränderungen dar, welche sowohl uteroplazentare als auch fetoplazentare bzw. fetale Gefäße betreffen können. Um hämodynamische von nicht-hämodynamischen Ursachen zu unterscheiden und somit ggf. eine optimale Überwachung vornehmen zu können, macht man sich die Darstellung der intrauterinen Gefäße mittels Dopplersonographie zu Nutzen. Es werden sowohl arterielle als auch venöse Parameter erhoben, um den Gefäßwiderstand der Plazenta, den Widerstand des fetalen Kreislaufes, die Blutflussgeschwindigkeit sowie die Richtung des Blutflusses zu ermitteln. Im Falle einer ZSS kann der Widerstand des einen fetalen Kreislaufes zusätzlich mit dem des anderen verglichen werden. Während die Identifizierung von SGA-Feten weiterhin die Domäne der Ultraschallbiometrie bleibt, konnten alle bisher prospektiv durchgeführten randomisierten Studien belegen, dass die Dopplersonographie als einzige Untersuchungsmethode in Hochrisikokollektiven zu einer Reduzierung der Rate von intrauterinen Todesfällen von 29% führen konnte [48].

Für die einzelnen Untersuchungsparameter spielen bei den arteriellen Gefäßen in der Praxis die *A. umbilicalis*, die *A. cerebri media* und die *Aa. uterinae* die bedeutendsten Rollen [49]. Die arteriellen Flussverläufe entstehen durch die Fortleitung der korpuskulären Elemente des Blutes während des Herzzyklus sowie durch die Fortleitung und Reflexion der Wanderwelle der Gefäße. Normalerweise lässt sich in allen Arterien eine monophasische Welle ableiten. Das Blut wird während der Systole beschleunigt, während der Diastole nimmt die Blutflussgeschwindigkeit trotz der Windkesselfunktion der Aorta deutlich ab. Unter physiologischen Umständen ist die Geschwindigkeit des Blutflusses im arteriellen System während der gesamten Herzaktion in allen SS-Monaten positiv, auch wenn es regionale Unterschiede gibt. Die Form der arteriellen Welle ist dabei von der Pumpfunktion des Herzens, der Viskosität des Blutes, der Elastizi-

tät und insbesondere des Gesamtquerschnitts des nachgeschalteten Gefäßsystems abhängig [49].

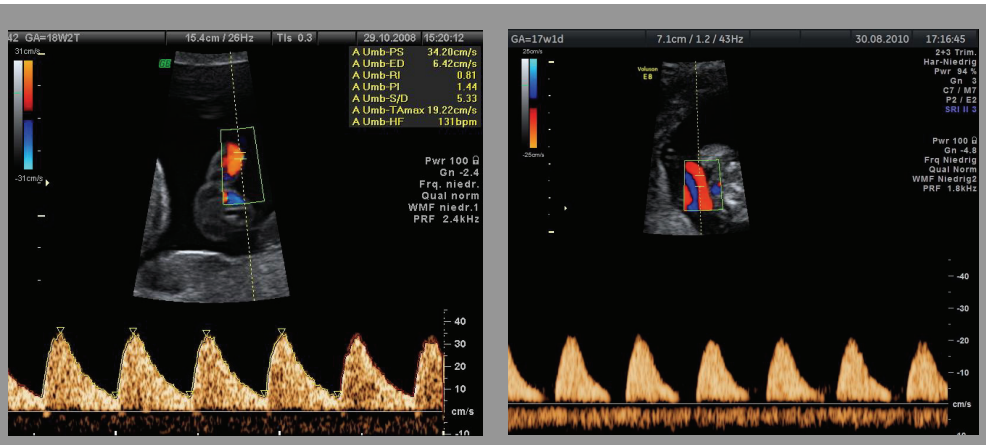
In der frühen SS wird der Gesamtquerschnitt der *Aa. uterinae* durch die Ausbildung des Gefäßsystems und der Trophoblasteninvasion gebildet. Im weiteren SS-Verlauf kommt es zu einem Abbau der Gefäßmuskelschicht und infolge dessen zu einer Widerstandsverringerung mit konsekutiver Erhöhung des enddiastolischen Flusses (EDF). Bleibt dieser Gefäßumbau aus, ist mit einer erhöhten Rate von Präeklampsie der Mutter und fetaler Wachstumsretardierung zu rechnen [49]. Die Darstellung der *A. uterina* reflektiert demnach die maternoplazentaren Verhältnisse. Normalerweise zeigt sie ein schwach pulsatiles Dopplersignal, wobei das enddiastolische Maximum zwischen der 20.-40. SSW die Hälfte des systolischen Maximums ausmacht. Ihr diastolischer Fluss ist auf der plazentaren Seite kleiner als auf der nicht-plazentaren Seite [50].

Die fetoplazentaren Strömungsverhältnisse werden durch die Darstellung der *A. umbilicalis* widergespiegelt. Sie zeigt physiologischerweise ein eher schwaches pulsatiles Dopplersignal, ihr enddiastolisches Maximum macht in der 20. SSW ungefähr 30% des systolischen Maximums aus und steigt zum Geburtstermin bis auf 50% an [50]. Ist der Umbau der plazentaren Gefäße und somit die Widerstandsverringerung mit konsekutiver Erhöhung des EDF ausgeblieben, sinkt auch der EDF in der *A. umbilicalis* auf fetaler Seite durch den erhöhten Widerstand und die mangelhafte Ausbildung der Plazentagefäße. Durch Reflexion der Pulswelle kann er sogar in einen diastolischen Stopp (Zero-Flow, Nullfluss) oder einen Rückfluss (Reverse-Flow) übergehen (Abb. 8).

Die Darstellung der fetalen *A. cerebri media* wird als Maß für die fetale Hämodynamik angesehen. Sie bildet ein hoch pulsatiles Dopplersignal ab, ihr enddiastolisches Maximum macht zwischen der 20. bis 40. SSW um die 20% des systolischen Maximums aus [50].

Der EDF in der *A. umbilicalis* und der *A. cerebri media* ist deutlich höher als bspw. der in der Aorta, er nimmt zum Ende der SS sogar noch zu. Deshalb

wird dieser Anstieg auch als "Termineffekt" bezeichnet. Fällt er im Verlauf hingegen kontinuierlich ab, um plötzlich wieder anzusteigen ("Brain-Sparing"-Effekt), reflektiert er in den meisten Fällen die Zentralisation der fetalen Kreislaufverhältnisse einige Stunden bis Tage vor Eintritt der Dekompensation. Einzelne Pulssignale der Dopplersonographie verändern sich somit während des SS-Verlaufes auch unter physiologischen Bedingungen und bilden die strukturellen Umbauvorgänge ab, welche sich funktionell auf die Strömungsverhältnisse auswirken. Andere Flussmuster oder deren Veränderungen können hingegen fetale Versorgungsengpässe widerspiegeln.



a b

Abb. 8: Dopplersonographische Darstellung der A. umbilicalis; a: normale Flusskurve in der 19. SSW, welche während des gesamten Herzzyklus ein positives Flussmuster zeigt; b: pathologische Flusskurve in der 18. SSW, welche am Ende des Herzzyklus einen Nullfluss zeigt. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

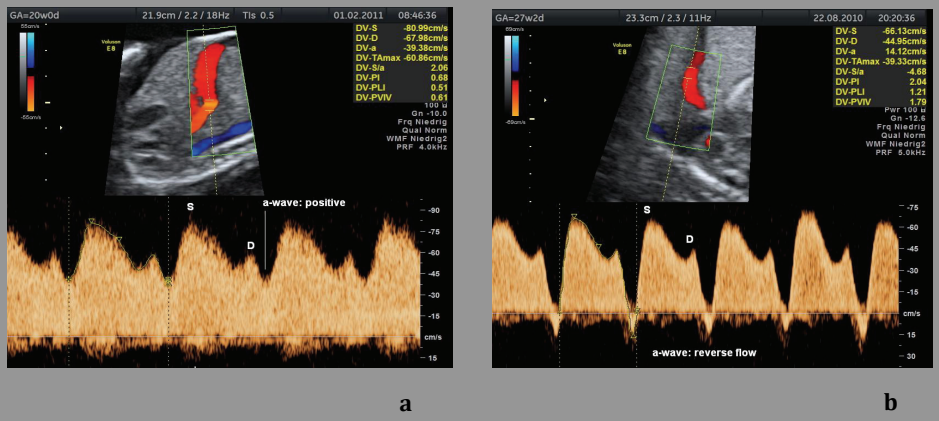
Im venösen Kompartiment haben die Darstellung und Beurteilung der *V. umbilicalis* und die des *Ductus venosus* eine besondere diagnostische Bedeutung [49]. Die normalen Flussmuster aller wichtigen venösen Gefäße sind von der Compliance, der Kontraktilität und der Nachlast des Herzens abhängig. Aus diesem Grund entstehen im venösen Schenkel des Gefäßsystems in der Regel komplexere Flussmuster als im arteriellen. Da die Leistung des Herzen unter physiologischen Bedingungen während der SS zunimmt, kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der venösen Indizes.

Der *Ductus venosus* spiegelt die fetale Hämodynamik wider und kann frühzeitig Hinweise auf eine gestörte Herzfunktion geben. Er zeigt unter physiologischen Umständen eine biphasische Flusskurve, welche durch die Nähe zum Herzen besonders stark von dessen Zyklus, Kontraktilität, Compliance und seiner Nachlast beeinflusst wird. Sie ist während der gesamten Herzaktion positiv, d.h. herzwärts gerichtet, auch wenn es während der Vorhofkontraktion zu einer Abnahme des Druckgradienten kommt, welche sich durch die a-Welle darstellen lässt. Ein Zero- oder in extremen Fällen sogar ein Reverse-Flow (Abb. 9b) können eine Nachlasterhöhung des Herzen mit drohender bzw. eingetretener Dekompensation anzeigen. Auch zur weiteren Asphyxiediagnostik bei Plazentainsuffizienz kann die Darstellung des *Ductus venosus* wichtige Hinweise geben, da durch ihn das am höchsten oxygenierte Blut von der *V. umbilicalis* direkt zum Herzen geleitet wird [51]. Es fließt durch ihn mit einer deutlich höheren Geschwindigkeit als das Blut der *V. cava inferior*. Auf diese Weise fließt es bevorzugt durch das Foramen ovale zum linken Herzen, um von dort durch die *Aorta ascendens* in die Koronargefäße und die Karotiden zu gelangen, so dass das fetale Herz und Gehirn ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden.

Die *V. umbilicalis* zeigt hingegen in der Regel ein kontinuierliches, ebenfalls herzwärts gerichtetes Flussmuster. Dieses entsteht durch die klappenähnliche Funktion des nachgeschalteten *Ductus venosus*, welcher die durch die Herzaktion entstehenden Schwankungen auffängt. Druckänderungen des Herzzyklus sind jedoch auch in geringer Ausprägung in 20% der SS nach der 12. SSW in Form von postsystolischen Schwankungen im Bereich der freien Nabelvene zu beobachten. In der zeitlichen Abfolge wird ihr Flussmuster bei zunehmender Hypoxie des Feten als letztes pathologisch und ist somit als äußerstes Alarmzeichen zu werten [50].

Als Indizes des venösen Dopplersignals werden normalerweise der Pulsatily Index (PI) und der Peak-Velocity-Index (PVIV) gewählt. Beide nehmen wie oben beschrieben mit zunehmendem Gestationsalter der Feten ab. Während die a-Welle durch die Vorhofkontraktion in der späten Diastole

bei Vorliegen von Pathologien negativ werden kann, zeigen sich S- und D-Welle während der Kontraktion der Herzkammern in der Systole bzw. ihrer Erschlaffung in der Diastole meist unverändert [49].



a b

Abb. 9: Dopplersonographische Darstellung des Ductus venosus im 2. Trimenon; a: physiologische biphasische Flusskurve, welche während des gesamten Herzzyklus positiv verläuft; b: pathologisches Flusskurve, welche am Ende des Herzzyklus einen Reverse-Flow zeigt. Mit freundlicher Genehmigung von W. Diehl, Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, UKE, Hamburg

Mit dem Ausmaß pathologischer Dopplerbefunde nimmt die perinatale Mortalität und Morbidität bei Einlingen zu. Während bei Vorliegen eines "Brain-Sparing-Effektes" die perinatale Sterblichkeit bei 1,5% und die Azidoserate bei 10% liegen, steigen diese bei Zero- oder Reverse-Flow auf 39-75% und 48-95% an. Umgekehrt konnte in prospektiven Studien kein Fall beobachtet werden, in welchem bei pathologischen Blutgasanalysen normale Dopplermessungen vorlagen [52]. Traten hingegen hochpathologische Flussmuster (Zero- oder Reverse-Flow) auf, so konnten Karsdorp et al. [53] bereits 1994 zeigen, dass diese in bis zu 51% mit postpartalen Todesfällen, in bis zu 35% mit schweren Hirnblutungen und in bis zu 9% mit einer NEC und deren entsprechender Folgemorbidität assoziiert sind. Die gleichzeitige Betrachtung der venösen Parameter (Reverse-Flow im *Ductus venosus*, Pulsationen in der *V. umbilicalis*) kann den Zeitpunkt der möglichen Dekompensation noch genauer eingrenzen, wobei auch der Reifegrad der Feten mit berücksichtigt werden muss. Unreife Feten scheinen einen Nullfluss in der *A. umbilicalis* vor Erreichen der 29. SSW ungefähr eine Woche länger zu tolerieren als Feten jenseits der 29. SSW [54]. Insge-

samt muss jedoch bei Zeichen der Rechtsherzbelastung innerhalb von Stunden bis Tagen mit der Dekompensation des Feten gerechnet werden. In einer 2008 veröffentlichten Studie konnten Maiz et al. [55] für 4% aller Feten der eingeschlossenen Einlings-SS einen Reverse-Flow im *Ductus venosus* in der 11+0 -13+6 SSW nachweisen. Dieser retrograde Fluss war mit einem erhöhten Risiko von IUFT, chromosomalen Abnormalitäten oder kardialen Defekten assoziiert.

2.4.5 Die Bedeutung der Dopplersonographie für die Überwachung von monochorialen diamnioten Zwillingsschwangerschaften

Da bei Zwillings- und Mehrlings-SS einfache Überwachungsmethoden wie Inspektion, Palpation, Fundusstand und Bauchumfang keine Aussage über den Entwicklungszustand des einzelnen Feten zulassen, kommt der Dopplersonographie hier eine besondere Rolle zu. Bei dichorialen Zwillingen stehen besonders selektive Versorgungsengpässe im Vordergrund, welche zu gestörtem bzw. diskordantem Wachstum einzelner Feten führen. Verschiedene Studien haben bestätigt, dass durch den Einsatz dopplersonographischer Verfahren insbesondere nutritive Störungen bei Zwillingen früher erkannt werden können als mit anderen Methoden [56]. Bei monochorialen ZSS treten zusätzlich Probleme auf, welche durch die vorliegenden Anastomosen der gemeinsamen Plazenta entstehen (FFTS, TRAP, TAPS etc).

Die Erkenntnisse aus der Überwachung von Einlings-SS können aus diesem Grund nicht unmittelbar auf die von ZSS übertragen werden. Neben der Qualität der Plazentation wird die Versorgung der Feten bei ZSS zusätzlich durch die Chorionizität, die Größe des plazentaren Versorgungsareals und einem eventuell abnormen Nabelschnuransatz beeinflusst. Die bestehenden Gefäßverbindungen verdeutlichen die Notwendigkeit des Vergleiches der erhobenen Befunde mit denen des Ko-Zwillings. Steigt bspw. im Falle einer ZSS die maximale Strömungsgeschwindigkeit (Vmax) in der *A. cerebri media* des einen Zwillings deutlich stärker an als bei seinem Geschwister, könnte dies einen Hinweis auf eine veränderte Blutvis-

kosität darstellen, z.B. eine Anämie bei dem Zwilling mit dem erhöhten und eine Polyzythämie bei dem Zwilling mit der verminderten Vmax (TAPS).

Bis vor wenigen Jahren lagen hauptsächlich Studienergebnisse für die Vorhersagekraft der Dopplersonographie für die neonatale Mortalität und Morbidität bei Einlingen vor. In den letzten Jahren haben sich besonders spezialisierte Pränatalzentren dafür eingesetzt, auch für Risiko gefährdete Kinder aus ZSS geeignete prädiktive und diagnostische Parameter hinsichtlich fetaler und neonataler Komplikationen zu finden, um ggf. bereits im Mutterleib durch geeignete Interventionen das Outcome der Kinder zu verbessern bzw. einen günstigen Geburtstermin festzulegen. Neben anderen haben die Gruppen um Gratacos, Maiz und Ishii in den letzten Jahren erste Ergebnisse aus Zwillingsstudien veröffentlicht:

Gratacos et al. [40] untersuchten in einer 2007 veröffentlichten Studie bei 134 monochorialen ZSS unterschiedliche Flussmuster in der *A. umbilicalis*, welche in der 18.-26. SSW eine IUGR von mindestens einem Zwilling aufwiesen, und verglichen diese mit denen von 76 unkompliziert verlaufenden monochorialen ZSS. Sie konnten aufzeigen, dass sich die drei Gruppen, welche entweder einen positiven EDF in der *A. umbilicalis* des kleineren Zwillings, einen persistierenden oder intermittierenden Zero- bzw. Reverse-EDF aufwiesen, sowohl in der Verteilung der plazentaren Anastomosen als auch in ihrem klinischen Outcome voneinander unterschieden. Während Feten mit einem positivem EDF trotz ihrer IUGR gewöhnlich eine benigne Prognose aufweisen, zeigten die Feten mit einem persistierenden Zero- oder Reverse-Flow ein hohes IUFT-Risiko. Bei intermittierendem Zero- bzw. Reverse-Flow konnten sowohl eine ungewöhnlich hohe Anzahl von unerwarteten intrauterinen Verlusten des wachstumsretardierten Feten als auch eine ebenfalls erhöhte Rate von parenchymalen Hirnschäden des größeren Zwillings beobachtet werden. Bis heute trägt diese Studie entscheidend zur Risikoeinschätzung monochorialer ZSS bei.

Ischii et al. [41] konnten 2009 in ihrer Studie bei 63 MODI Zwillingspaaren mit IUGR eines Feten ohne FFTS die Ergebnisse von Gratacos et al. bestäti-

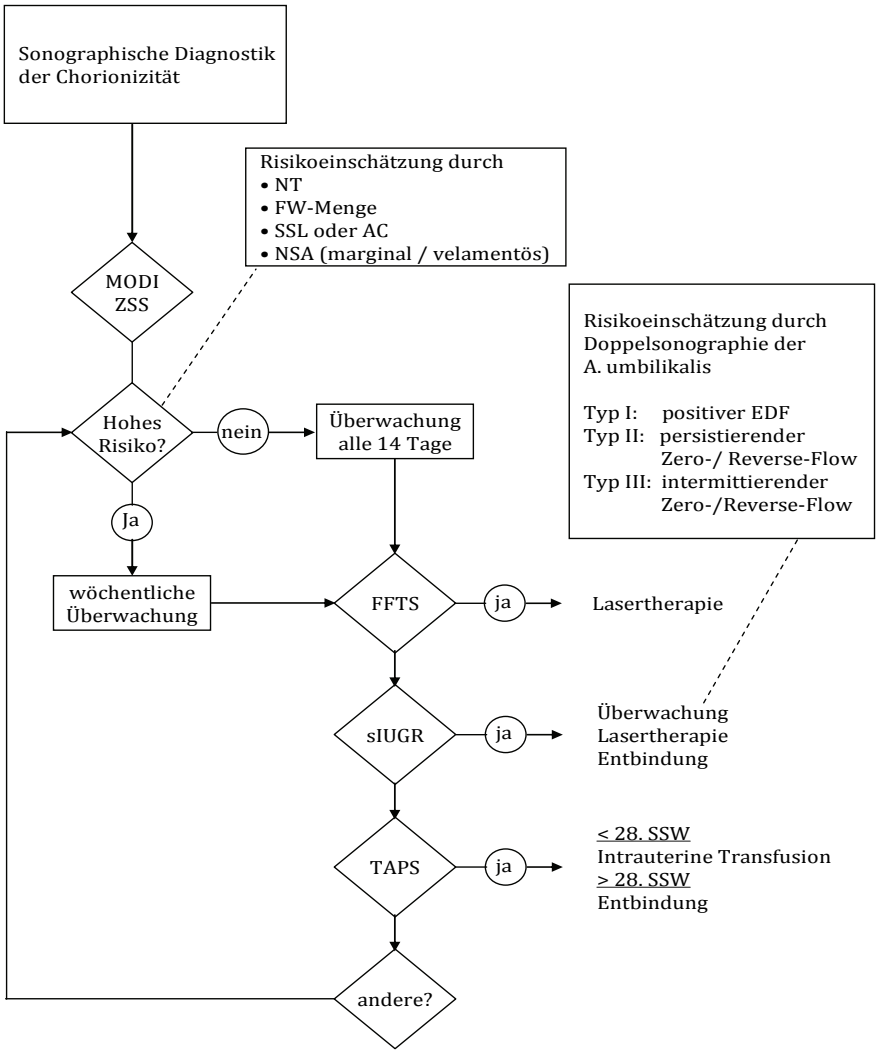
gen. Während ein positiver Fluss in der Umbilikalarterie auch hier mit einer guten Prognose assoziiert war, traten in den Gruppen mit persistierenden oder intermittierenden pathologischen Flussmustern die meisten IUFT und neurologischen Beeinträchtigungen auf. Aus beiden Studien geht eindeutig hervor, dass pathologische Flussmuster der *A. umbilicalis* die zunehmende Gefährdung beider Feten widerspiegeln.

Maiz et al. [57] haben 2009 in ihrer Studie mit 516 dichorialen und 179 monochorialen Zwillingspaaren gezeigt, dass ein Reverse-Flow des *Ductus venosus* in ZSS deutlich häufiger eintritt als in Einlings-SS. Die Prävalenz dieses Reverse-Flow war in monochorialen ZSS dabei deutlich höher als die in dichorialen (18,4% vs. 8,3%). Während die SS mit einem Reverse-Flow des *Ductus venosus* von wenigstens einem Feten bei dichorialen ZSS in 76,7% ein normales Outcome verzeichnen konnten, war dies in den monochorialen ZSS nur in 42,4% der Fall. Auch das Auftreten von Fehlgeburten, fetalen Aneuploidien und FFTS zeigte im Vergleich zu den SS, aus welchen zwei gesunde Kinder resultierten, signifikant häufiger einen pathologischen Befund des *Ductus venosus* im Sinne eines Reverse-Flow (28,6%, 70% bzw. 38,5%). Bei den Kindern, die einen kongenitalen Herzfehler hatten, konnte jedoch im Vergleich zu den Kindern mit normalem neonatalen Outcome keine signifikant erhöhte Prävalenz eines Reverse-Flow im *Ductus venosus* nachgewiesen werden, obwohl dieses in Einlings-SS als Zeichen für eine drohende kardiale Dekompensation verstanden werden kann [51].

2.5 Risikoeinschätzung von monochorialen Zwillingsschwangerschaften im Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg

Wird eine ZSS im Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg (UKE) sonographisch als monochorial eingestuft, erfolgt bei unauffälligem Zustand der Zwillinge eine 14-tägige, bei erhöhtem Risiko eine wöchentliche Überwachung, um das Komplikationsrisiko beider Kinder zu erfassen (Abb.10). Die Risikoeinschätzung erfolgt zunächst sonographisch, indem die NT und das Vorliegen von potentiell ungünstigen Nabelschnurinsertionen ermittelt sowie die biometrischen Daten und die Fruchtwassermenge beider Feten errechnet werden. Wird anhand der sonographischen Kriterien die Diagnose eines FFTS gestellt, wird den Eltern zur Laserkoagulation der Anastomosen geraten, da für diese therapeutische Intervention die besten Resultate vorliegen [8] [21] [22] [23]. Bleibt ein Zwilling im Wachstum hinter dem des Ko-Zwillings zurück und wird zusätzlich als IUGR eingestuft, findet zunächst eine tägliche Überwachung der Zwillinge mit Hilfe dopplersonographischer Darstellung des EDF in der *A. umbilicalis* statt. Je nach dem, wie kritisch der Zustand eines oder beider Feten im Zusammenspiel aller Befunde bewertet wird, wird die SS unter ambulanter oder stationärer Überwachung fortgeführt, zu einer Lasertherapie der Anastomosen zwecks Trennung der Kreisläufe beider Zwillinge geraten oder die vorzeitige Entbindung per Sectio caesarea durchgeführt. In einzelnen Fällen wurde in den letzten Jahren zum Schutze des größeren Zwillings die Nabelschnur des wachstumsretardierten Feten mit einer bipolaren Fasszange oder einem Laser koaguliert. Liegen bereits pränatal Hinweise für die Entwicklung einer TAPS mit und ohne vorausgehende Lasertherapie bei FFTS vor, werden vor Erreichen der 28. SSW intrauterine Transfusionen erwogen. Tritt eine TAPS nach Beendigung der 28. SSW ein, plädieren die Geburtshelfer im UKE unter Abwägung des Risikos durch die Frühgeburtlichkeit nach Rücksprache mit den Pädiatern zur vorzeitigen Beendigung der SS. Bei drohender Frühgeburt oder geplanter vorzeitiger Entbindung wird versucht, eine Lungenreifungsbeschleunigung der Feten durch die intramuskuläre Injektion von Betamethason zu provozieren, welche im Idealfall 48 und 12 Stunden vor der Geburt stattfinden sollte.

Der vorliegende Algorithmus dient als Orientierungshilfe, kann im Einzelfall variieren und alle Interventionsmöglichkeiten werden individuell unter Einbeziehung der elterlichen Wünsche besprochen und abgewogen.



MODI ZSS: monochoriale diamniote Zwillingsschwangerschaft; SSL: Scheitel-Steiß-Länge; AC: Abdomenumfang; NSA: Nabelschnuransatz; FFTS: Feto-fetales Transfusionssyndrom; sIUGR: selektive intrauterine Wachstumsverzögerung; TAPS: Anämie- Polyzythämie Sequenz bei Zwillingen; SSW: Schwangerschaftswoche; EDF: enddiastolischer Fluss

Abb. 10: Algorithmus bei monochorialer diamnioter Zwillingsschwangerschaft im UKE

3. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden 40 MODI ZSS retrospektiv betrachtet, welche in den Jahren 2007-2009 im Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) in Hamburg betreut wurden. Die monochorialen Eihautverhältnisse wurden postpartal histologisch bestätigt. Ausgeschlossen wurden alle ZSS, die durch ein FFTS oder einen IUFT kompliziert wurden. Auch Mehrlings-SS, welche infolge eines IUFT oder einer Reduktionsbehandlung in eine ZSS mündeten, wurden nicht berücksichtigt. Während zur Ermittlung der Prävalenz einzelner neonataler Erkrankungen alle MODI Zwillingspaare eingeschlossen wurden, welche die oben genannten Kriterien erfüllt haben, wurden in allen anderen Betrachtungen nur Zwillingspaare eingeschlossen, von denen mindestens ein Kind in der Neonatologie betreut wurde (30 von 40 Zwillingspaare). Hier wurde ein weiteres Zwillingspaar ausgeschlossen, bei welchem eines der Kinder einen bereits pränatal diagnostizierten Epikardtumor aufwies.

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SAS (Cary, NC, USA) durchgeführt. "p-Werte" < 0,05 wurden als statistisch signifikantes Ergebnis gewertet. Der Prozess der Auswertungen gestaltete sich dabei in drei Schritten: Zunächst wurde anhand von hierarchischen logistischen Regressionen ermittelt, ob perinatale Komplikationen mit ausgewählten pränatalen Indizes in der Dopplersonographie assoziiert sind. Dabei wurden folgende neo- und perinatale Komplikationen betrachtet:

- Neonatale Mortalität, definiert als Sterblichkeit zwischen dem 1. bis 28. Lebenstag,
- Atemnotsyndrom (ANS) des NG, definiert anhand radiologischer Kriterien und der Substitution von Surfactant,
- Sauerstoffbedarf von mehr als 21% für einen Zeitraum von länger als 24 Stunden,

- persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN), definiert durch einen supersystemischen pulmonalen Widerstand bei Abwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung,
- bronchopulmonale Dysplasie (BPD), definiert durch Sauerstoffbedarf von mehr als 21% im Alter von 28 Tagen,
- Katecholaminbedarf zur Stabilisierung der Kreislauffunktion,
- intracerebrale Blutungen (ICB) III. bis IV. Grades sowie eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL), welche durch sonographische Untersuchungen bestätigt wurden,
- neonatale Krampfanfälle,
- Sepsis,
- Polyzythämie und Hypoglykämie, definiert jeweils nach laborchemischen Nachweiskriterien,
- Hyperbilirubinämie, welche eine Phototherapie zur Folge hatte.

Als pränatale Parameter wurden dopplersonographische Untersuchungsmethoden verwendet, die im Zentrum für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des UKE in Hamburg zur Routinediagnostik der Überwachung von MODI ZSS durchgeführt werden. Hierzu zählen:

- der PI-Wert und der EDF der *Arteria umbilicalis*,
- der PIV-Wert und die a-Welle des *Ductus venosus*,
- die maximale Strömungsgeschwindigkeit in der *Arteria cerebri media*.

Es wurden Untersuchungsergebnisse aus der 22.-36. SSW gewählt. Zum einen wurden die Ergebnisse herangezogen, welche am vollständigsten vorlagen, zum anderen diejenigen ausgewählt, welche von den Geburtshelfern als besonders auffällig gewertet wurden. Im Mittel lagen die verwen-

deten Ergebnisse in der 31. SSW. Zur Schätzung des intrauterinen Gewichtes der Feten wurden sonographisch-biometrische Verfahren der Pränatalmedizin verwendet. Die pränatale Einschätzung von SGA erfolgte anhand der Perzentilenkurven für monochoriale Zwillinge nach Ananth et al. [58].

In einem zweiten Schritt wurde mittels hierarchischer logistischer Regressionen ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen neonatalen Komplikationen einerseits und dem Gestationsalter sowie dem GG der Kinder auf der anderen Seite vorlag. Zusätzlich wurden einzelne neonatale Erkrankungen in Bezug zur Höhe der Diskordanz innerhalb der Zwillingspaare und dem Eintreten von SGA ausgewertet. Das Gestationsalter wurde von den Geburtshelfern anhand des ersten Tages der letzten Menstruationsblutung vor der SS errechnet. Die Höhe der Diskordanz errechnete sich aus der Differenz der GG im Verhältnis zum GG des größeren Zwillings in Prozent. Zur postnatalen Einteilung in SGA mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 3. und 10. Perzentile wurden erneut die Perzentilenkurven für monochoriale Zwillinge nach Ananth et al. [58] verwendet.

Abschließend wurde mit Hilfe des Mc Nemar-Tests die neonatale Präsentation des größeren mit dem des kleineren Zwillings innerhalb der Geschwisterpaare verglichen.

4. Ergebnisse

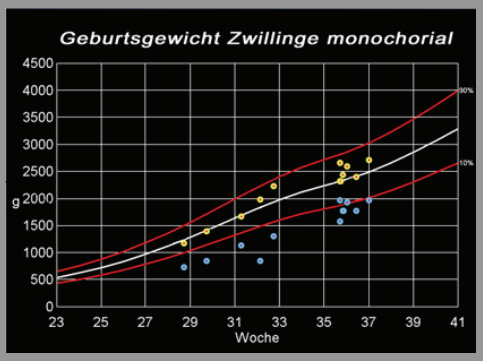
In diesem Abschnitt werden die Daten der vorliegenden Studie dargestellt, in welcher das neonatale Outcome von MODI Zwillingspaaren untersucht wurde, welche in der Zeit von 2007 bis 2009 im UKE in Hamburg betreut wurden. Es wurden nur MODI ZSS berücksichtigt, in welchen sich weder ein IUFT ereignet hatte, noch ein FFTS die SS komplizierte. Für die Ermittlung der Prävalenz unterschiedlicher neonataler Erkrankungen wurden alle MODI Zwillingspaare berücksichtigt, welche diesen Kriterien entsprachen. Dies traf für 40 Zwillingspaare zu. Für die Betrachtung der Vorhersagekraft dopplersonographischer Parameter im Hinblick auf einzelne neonatale Erkrankungen sowie deren potentiellen weiteren Einflussfaktoren wurden im weiteren Verlauf zehn Paare ausgeschlossen (25%), bei welchen nach der Entbindung kein Kind in die Neonatologie verlegt werden musste. Diese Paare hatten die 36. SSW vollendet und eine komplikationslose postnatale Adaptation gezeigt. Zusätzlich wurde ein Zwillingspaar auf Grund eines Epikardtumors ausgeschlossen, welcher sich bereits pränatal echosonographisch bei einem Zwilling darstellte.

Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung wurde in 8 Fällen durch pathologische Doppler- und/oder CTG-Werte gestellt, in weiteren drei Fällen wurde die SS durch die Entwicklung einer Präeklampsie der Mutter terminiert. Eine weitere Mutter entwickelte ein HELLP-Syndrom (Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets), welches die vorzeitige Entbindung veranlasste.

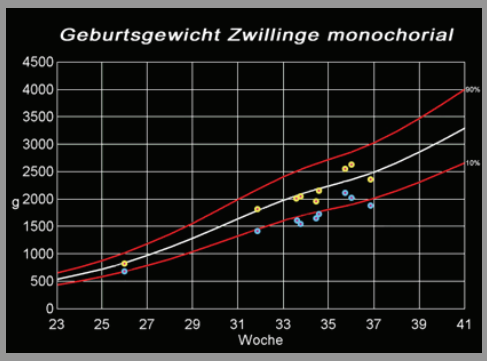
Bei den 29 Zwillingspaaren, die in dieser Studie betrachtet wurden, handelte es sich in elf Fällen um weibliche und in 18 Fällen um männliche Zwillingspaare.

4.1 Neonatales Outcome der Zwillinge

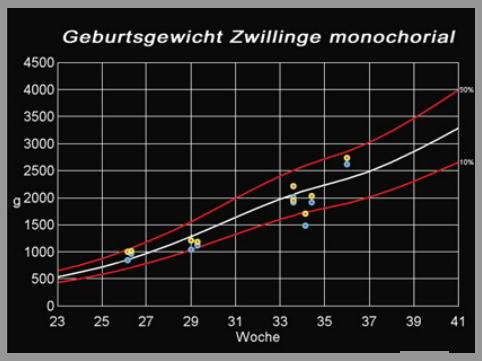
Von den insgesamt 58 Kindern hatten neun Kinder (15,5%) ein GG von weniger als 1000 g, weitere zehn Kinder (17,2%) lagen mit ihrem GG zwischen 1000 und 1500 g. Teilt man die Zwillinge nach dem Unterschied ihrer GG innerhalb eines Paares ein, so weisen elf Paare (38%) eine Diskordanz von mehr als 25% (Gruppe A) auf, wobei die kleineren Zwillinge mit zwei Ausnahmen in allen Fällen SGA waren und in sechs Fällen ein GG unterhalb der 3. Perzentile vorlag; neun Paare (31%) hatten bei der Geburt eine Diskordanz zwischen 15 und 25% (Gruppe B) mit fünf kleineren Zwillingen erreicht, die sich SGA verhielten. Die verbliebenen neun Paare (31%) wiesen eine Diskordanz von weniger als 15% (Gruppe C) ihres GG auf, wobei in einem Fall der größere Zwilling ein GG unterhalb der 10. Perzentile und der kleinere ein GG unterhalb der 3. Perzentile aufwies.



a



b



c

Abb. 13: Geburtsgewichte der MODI Zwillinge dargestellt in den Perzentilenkurven für monochoriale diamniote Zwillinge; rote Kurven: 90. und 10. Perzentile; gelbe Punkte: größerer Zwilling; blaue Punkte: kleinerer Zwilling;
a: > 25% Diskordanz (Gruppe A);
b: >15% < 25% Diskordanz (Gruppe B);
c: < 15% Diskordanz (Gruppe C)

Perzentilenkurven aus: [58] Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of Birth Weight in Twin Gestations Stratified by Placental Chorionicity. Obstet Gynecol 1998; 917- 924

Insgesamt hatten demnach 17 von 58 Zwillingen (29,3%) ein GG unterhalb der 10. Perzentile, sieben Kinder hatten ein GG unterhalb der 3. Perzentile (12,1%). Der Zeitpunkt der Geburt lag im Median in der Gruppen A in der 35+5 SSW (Range 8+2 SSW), in der Gruppe B in der 34+3 SSW (Range 10+6 SSW) und in der Gruppe C in der 34+4 SSW (Range 9+6 SSW). Das mediane GG der größeren Kinder betrug in der Gruppe A 2310g, in der Gruppe B 2050g und in der Gruppe C 1718g. Die kleineren Geschwister hatten in der Gruppe A ein mittleres GG von 1580g, in der Gruppe B von 1650g und in der Gruppe C betrug es 1495g (Tabelle 2). Im Folgenden wird gezeigt, dass sich die neonatale Morbidität innerhalb dieser Gruppen unterschiedlich verhält (Tabelle 3).

Tabelle 2: Medianes Geburtsgewicht sowie Verteilung von SGA unterhalb der 10. und 3. Perzentile innerhalb der unterschiedlichen Diskordanzgruppen

	Insgesamt n=58	**Gruppe A; n=22**	**Gruppe B; n=18**	**Gruppe C; n=18**
Medianer Entbindungszeitpunkt	**33+5 SSW** **Range: 11+0 SSW**	**35+5 SSW** **Range: 8+2 SSW**	**34+3 SSW** **Range: 10+6 SSW**	**33+4 SSW** **Range: 9+6 SSW**
Medianes GG größerer Zwilling	**2050 g** **Range:1926g**	**2310 g** **Range: 1520g**	**2050 g** **Range: 1825 g**	**1718 g** **Range: 1758g**
Medianes GG kleinerer Zwilling	**1650 g** **Range:1920g**	**1580 g** **Range: 230g**	**1650 g** **Range: 1420 g**	**1495 g** **Range: 1645g**
GG < 10. Perzentile	**17 (29,3%)**	**9 (40,9%)**	**6 (33,3%)**	**2 (11,1%)**
davon GG < 3. Perzentile	**7 (12,1%)**	**6 (27,3%)**	**0 (0%)**	**1 (5,6%)**

GG: Geburtsgewicht, Gruppe A: Diskordanz > 25%, Gruppe B: Diskordanz > 15% < 25%, Gruppe C: Diskordanz < 15%, SGA: small for gestational age (< 10. Gewichts- Perzentile), SSW: Schwangerschaftswoche

Zwei der 58 Lebendgeborenen (3,5%) verstarben in der Neonatalzeit; eines der größeren Kinder erlag den Folgen einer early-onset Sepsis mit therapierefraktärem kardiorespiratorischen Versagen, ein kleinerer Zwilling verstarb nach zahlreichen Interventionen in der Nacht zum 29. Lebenstag im Multiorganversagen. Beide Kinder gehörten der Gruppe A an und entwickelten in der Neonatalperiode eine PPHN, welche zuvor erfolgreich behandelt werden konnte.

Elf der 58 Kinder (18,9%) wurde auf Grund eines ANS Surfactant substituiert, wobei es sich bei den Paaren, in denen nur ein Zwilling Surfactant bekam, jeweils um den größeren Zwilling gehandelt hat (fünf Paare; drei aus der Gruppe A, zwei aus der Gruppe C). In drei weiteren Fällen bekamen beide Zwillinge Surfactant substituiert.

Elf der 58 Kinder (18,9%) wurden nach der Geburt länger als 24 Stunden beatmungspflichtig, weitere zehn Kinder (17,2%) erhielten eine CPAP-Atemhilfe. 17 Kinder (29,3%) benötigten länger als 24 Stunden eine Sauerstoffzufuhr von mehr als 21%. Die Atmung wurde besonders bei Kindern der Gruppen A und C unterstützt, in der Gruppe B erhielten jeweils nur zwei Kinder länger als 24 h Sauerstoff und wurden invasiv beatmet.

Drei der 58 Kinder (5,2%) entwickelten im Verlauf eine PPHN, welche die inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (NO, nitric oxide) zur Herabsetzung des Lungengefäßwiderstandes veranlasste. Alle drei Kinder, die eine PPHN entwickelten, gehörten der Gruppe A an.

Drei Kinder (5,2%) verließen die Klinik mit den Zeichen einer BPD. Es waren ein größerer Zwilling der Gruppe B sowie zwei kleinere Geschwister aus den Gruppen B und C betroffen, wobei nur einer der betroffenen Zwillinge zuvor eine PPHN erlitten hatte.

Eine Kreislaufinsuffizienz komplizierte bei fünf Kindern (8,6%) den weiteren Verlauf und erforderte eine Katecholaminbehandlung. Vier der fünf Kinder (80%) gehörten der Gruppe A an, bei dreien handelte es sich um den kleineren Zwilling innerhalb der Paare.

Bei vier Kindern (6,9%) traten in den ersten 14 Tagen nach der Geburt mindestens eine ICB III.-IV. Grades auf, wobei es sich jeweils um einen größeren und einen kleinen Zwilling in den Gruppen A und B gehandelt hat.

Vier Kinder (6,9%) entwickelten neonatale Krampfanfälle, wobei zwei aus der Gruppe B und je ein Kind aus den Gruppen A und C betroffen waren und es sich in drei Fällen um den kleineren Zwilling handelte.

Es konnte bei vier Kindern (6,9%) eine Sepsis sowohl klinisch als auch im Labor nachgewiesen werden, wobei ein Kind trotz intensiver Therapie an deren Folgen verstarb (s.o). Drei Kinder, die eine Sepsis erlitten, gehörten der Gruppe A an, wobei in zwei Fällen der größere Zwilling betroffen war. In der Gruppe C war ebenfalls ein größerer Zwilling erkrankt.

Es kam in sechs Fällen (10,3%) zu behandlungsbedürftigen Hypoglykämien, wobei vier Kinder der Gruppe A (66,6%) und zwei Kinder der Gruppe B (33,3%) angehörten. In der Gruppe C war kein Kind betroffen. Die Verteilung auf größere und kleinere Kinder fiel gleich aus.

Eine laborchemisch nachgewiesene Hyperbilirubinämie, welche eine Phototherapie zur Folge hatte, wiesen 15 Kinder (25,9%) auf. Hier waren häufiger die kleineren Geschwister aus der Gruppe A (fünf kleinere, drei größere Kinder) und der Gruppe B (drei kleinere, kein größerer Zwilling) betroffen. Insgesamt zeigten zehn kleinere und fünf größere Geschwister eine behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämie.

Eine Polyzythämie hatte man bei zwei Kindern (3,5%) nachweisen können, wobei ein Fall den kleineren und einer den größeren Zwilling aus der Gruppe A betraf.

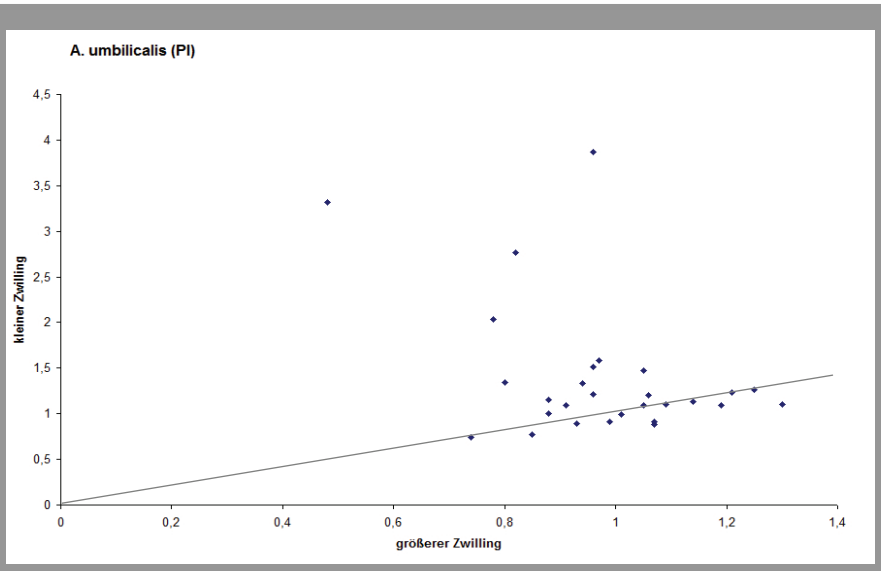
Acht Kinder (13,8%) erhielten infolge einer Anämie Erythrozytenkonzentrate (EK). Davon gehörten die Hälfte der betroffenen Kinder der Gruppe des kleineren Zwillings der Gruppe A an.

4.2 Zusammenhang zwischen dopplersonographischen Befunden und des neonatalen Outcome der Zwillinge

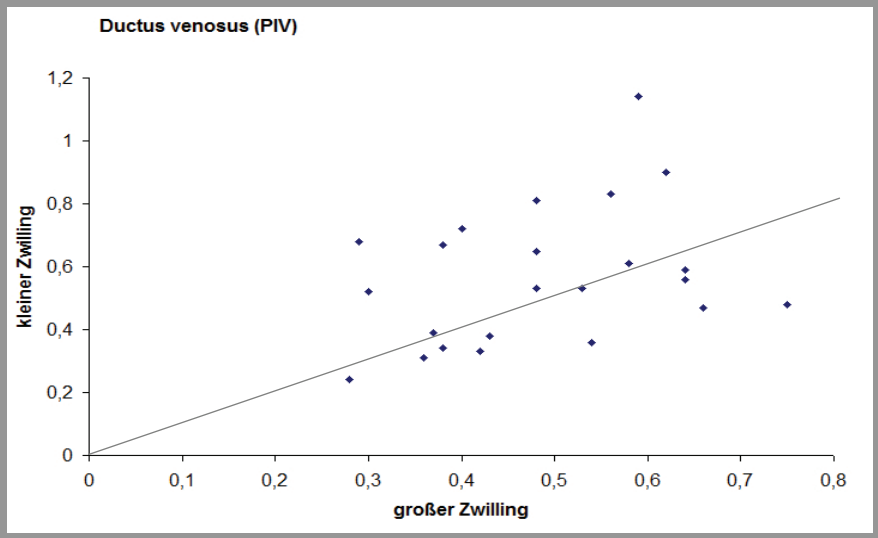
Die statistischen Berechnungen konnten im ersten Durchgang mit einer Ausnahme keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den pränatal erhobenen dopplersonographischen Untersuchungen (PI-Wert und EDF der *A. umbilicalis*, PIV und EDF des *Ductus venosus* sowie der maximalen Strömungsgeschwindigkeit in der *A. cerebri media*) und einzelnen neonatalen Erkrankungen aufzeigen. Für alle fraglichen Korrelationen lag der p-Wert jeweils deutlich > 0,05 und die 95%- Konfidenzintervalle (95% KI) streuten breit. Einzig der PIV-Wert des *Ductus venosus* zeigte einen möglichen positiven Zusammenhang mit der Entwicklung einer PPHN auf (OR: 2,048, 95% KI 0,978- 4,287; p =0,0567 pro 0,1 PIV-Veränderung).

Betrachtet man die einzelnen erhobenen Dopplerwerte, so wurden vier Dopplerwerte bzgl. des EDF der *A. umbilicalis* von den Geburtshelfern als pathologisch eingestuft. Drei Werte betrafen Zwillinge aus der Gruppe A, von denen jeweils eines der Kinder eine PPHN entwickelt hat: Zwei der pathologischen Werte betrafen die Geschwister, die selbst an einer PPHN erkrankten, in einem Fall wies das Geschwisterkind den pathologischen EDF auf, welches nicht die PPHN entwickelt hat. Das vierte Kind mit einem Zero- oder Reverse-Flow in der *A. umbilicalis* war ein kleinerer Zwilling aus der Gruppe B.

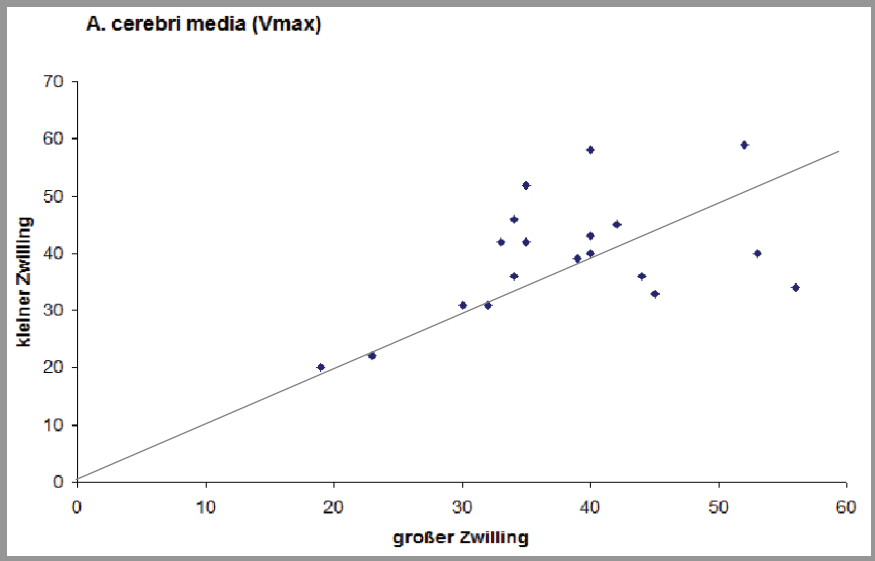
Während in der Abb.11 die einzelnen dopplersonographischen Werte dargestellt sind, zeigt Abb.12 den fehlenden statistisch erfassten Zusammenhang zwischen dem erhobenen PI der *A. umbilicalis* und den einzelnen neonatalen Komplikationen der MODI Zwillinge, obwohl ein tendenzieller Zusammenhang zwischen einem pathologischen Wert in der *A. umbilicalis* und der Mortalität der Zwillinge sichtbar wird (p= 0,076; OR 3,544). Aufgrund fehlender Messungen des PIV im *Ductus venosus* sowie der Vmax der *A. cerebri media* bei einigen Zwillingspaaren konnte der fehlende Zusammenhang dieser Werte mit den neonatalen Komplikationen nicht durch Forrest Plots berechnet werden.



a

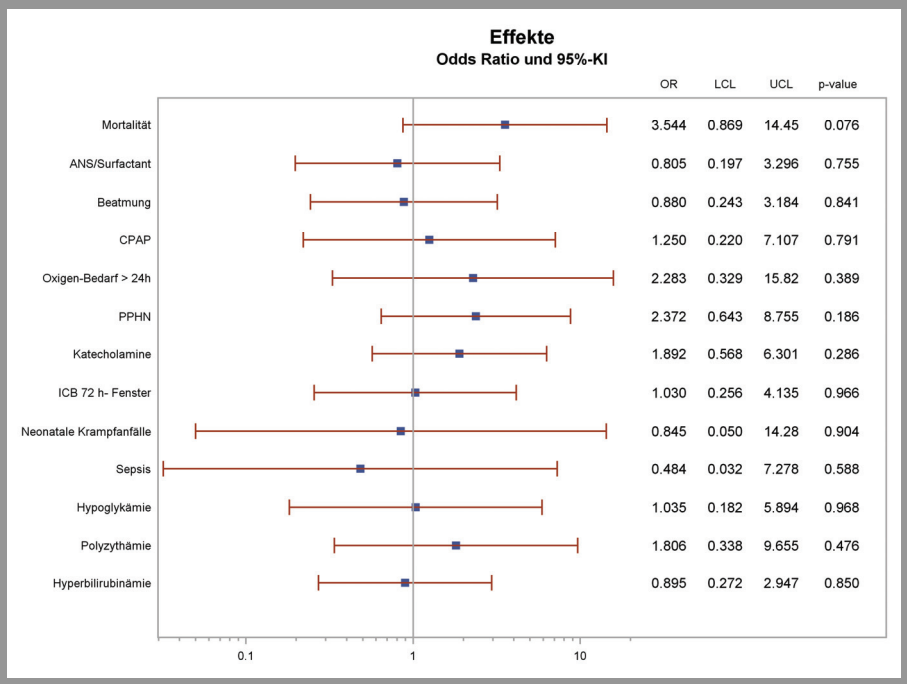


b



c

Abb.11: Dopplersonographische Werte der Zwillingspaare:
a: Pulsatily index (PI) der *A. umbilikalis*; b: venöser PI des *Ductus venosus*;
c: maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax) in der *A. cerebri media*



ANS: Atemnotsyndrom, ICB: intrazerebrale Blutung, LCL: lower confidence level, OR: odds ratio, PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, UCL: upper confidence level, p-value: p-Wert

Abb.12: Zusammenhang zwischen dem pränatal ermittelten Pulsatily Index (PI) in der A. umbilikalis und den neonatalen Komplikationen der MODI Zwillinge in der vorliegenden Studie (n=58)

Anders als für neonatale Erkrankungen zeigten die dopplersonographischen Untersuchungen für das Vorliegen eines SGA-Feten folgende statistisch signifikante Zusammenhänge: Je eher ein Zero- oder Reverse-Flow in der Umbilikalarterie vorliegt, desto wahrscheinlicher weist der kleinere Zwilling ein GG unterhalb der 3. oder 10. Perzentile auf (OR: 1,290, 95% KI 1,046- 1,590; p=0,0190 bzw. OR: 1,479, 95% KI 1,050- 2,083; p=0,0267 pro 0,1 PIV-Veränderung).

Es bestand zusätzlich ein tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Einstufung in SGA und einem als pathologisch bewerten PIV im *Ductus venosus* (OR: 1,486, 95 KI 0,987- 2,238; p=0,0573 pro 0,1 PIV-Veränderung).

4.3 Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Diskordanz innerhalb der Geschwisterpaare und ihres neonatalen Outcome

Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens von neonatalen Komplikationen innerhalb der einzelnen Diskordanzgruppen des gewählten Zwillingskollektivs, so scheinen die Gruppen A und C eine höhere respiratorische Morbidität aufzuweisen, auch wenn diesbezüglich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge dargestellt werden konnten (Tabelle 3).

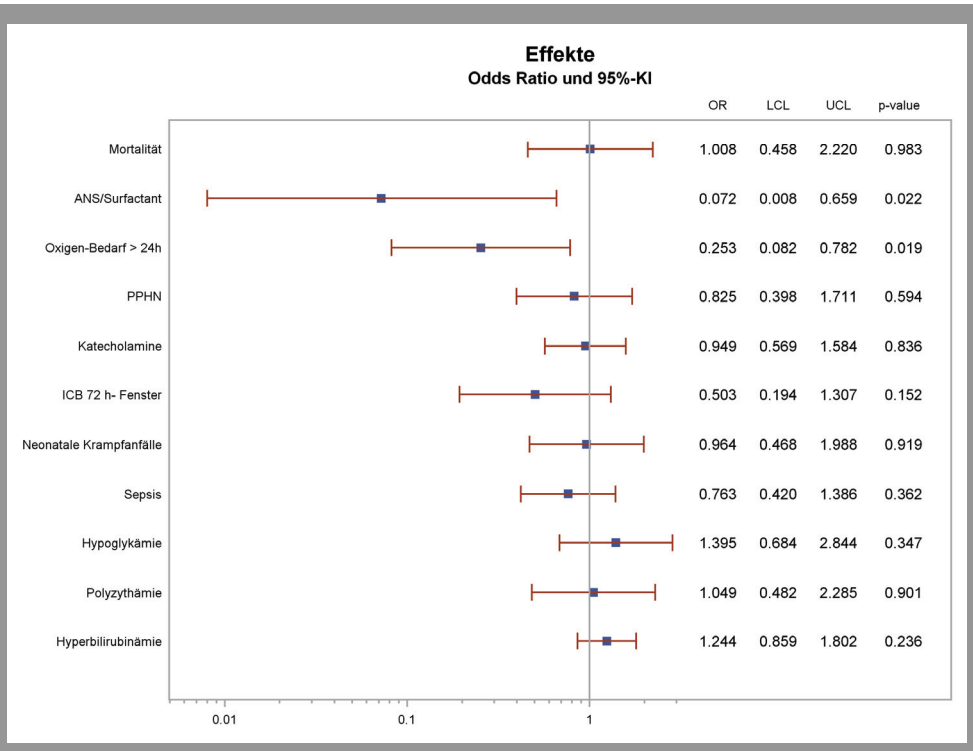
Tabelle 3: Neonatales Outcome bei 29 MODI Zwillingspaaren mit doppeltem postnatalen Überleben in der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg in den Jahren 2007-2009

	Total	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
	n = 58	n = 22	n = 18	n = 18
Mortalität	2 (3,5%)	2	-	-
ANS / Surfactant	11 (18,9%)	5	2	4
O_2- Bedarf > 24 h	17 (29,3%)	8	2	7
Beatmung > 24 h	11 (18,9%)	5	2	4
CPAP > 24 h	10 (17,2%)	5	1	4
PPHN / NO-Bedarf	3 (5,2%)	3	-	-
BPD	3 (5,2%)	-	2	1
Katecholamine	5 (8,6%)	4	-	1
ICB 72 h-Fenster	6 (10,3%)	3	1	2
Neonatale Krampfanfälle	4 (6,9%)	1	2	1
Sepsis	4 (6,9%)	3	-	1
Hypoglykämie	6 (10,3%)	4	2	-
Polyzythämie	2 (3,5%)	2	-	-
Hyperbilirubinämie	15 (25,9%)	8	3	4
EK	8 (13,8%)	5	2	1

Gruppe A: Diskordanz > 25%, Gruppe B: Diskordanz > 15% < 25%, Gruppe C: Diskordanz < 15%, ANS: Atemnotsyndrom, BPD: bronchopulmonale Dysplasie, CPAP: continous positive airway pressure, EK: Erythrozytenkonzentrate, ICB: intracerebrale Blutung; NO: Stickstoffmonoxid; PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen; O_2: Sauerstoff

4.4 Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter sowie dem Geburtsgewicht und des neonatalen Outcome der Zwillinge

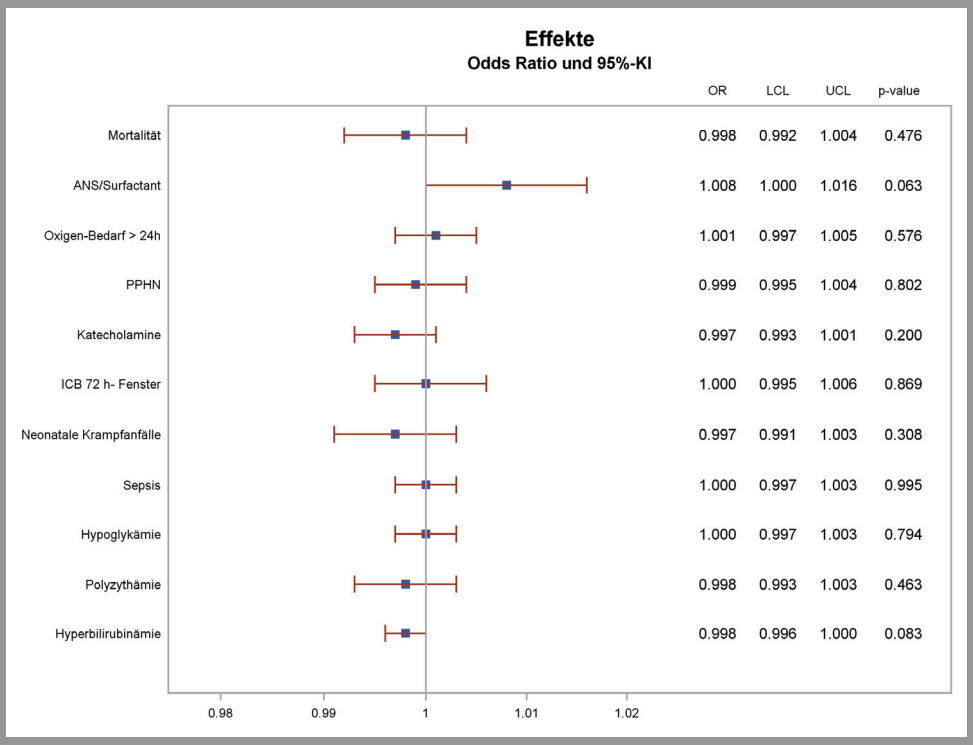
Anhand hierarchischer logistischer Regressionen wurde in einem weiteren Schritt der Zusammenhang zwischen einzelnen neonatalen Erkrankungen und dem Gestationsalter sowie dem GG untersucht. Es ergaben sich hier zwei signifikante Ergebnisse: Zum einen sinkt mit zunehmender SSW die Wahrscheinlichkeit, dass einem Kind Surfactant substituiert wird (OR= 0,072, 95% KI 0,008- 0,659; p=0,0215 pro SSW). Zum anderen bestand ein ebenfalls negativer Zusammenhang zwischen der erreichten SSW und einer inhalativen Sauerstofftherapie von mehr als 24 Stunden: Je reifer das Kind geboren wird, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit, dass ihm länger als 24 Stunden Sauerstoff zugeführt wird (OR: 0,253, 95% KI 0,082- 0,782; p=0,0187 pro SSW).



ANS: Atemnotsyndrom, ICB: intrazerebrale Blutung, LCL: lower confidence level, OR: odds ratio, PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, UCL: upper confidence level, p-value: p-Wert

Abb.14: Zusammenhang zwischen der erreichten SSW zum Geburtstermin und des neonatalen Outcome der MODI Zwillinge (n=58)

Zusätzlich zeigten sich bei den statistischen Berechnungen folgende zwei Tendenzen, bei denen jedoch die p-Werte über 0,05 liegen: Zum einen bestand tendenziell ein positiver Zusammenhang zwischen dem GG und der Durchführung einer Surfactanttherapie, d. h., je höher das GG liegt, desto wahrscheinlicher ist die anschließende Gabe von Surfactant (OR: 1,008, 95% KI 1,000- 1,016; p=0,0634 pro Gramm GG). Zum anderen zeigte sich tendenziell ein negativer Zusammenhang zwischen dem GG und der Wahrscheinlichkeit, eine Hyperbilirubinämie zu entwickeln, d. h., je höher das GG ausfällt, desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind eine Hyperbilirubinämie durchmacht (OR: 0,998, 95% KI 0,998- 1,000; p=0,0832 pro Gramm GG).



ANS: Atemnotsyndrom, ICB: intrazerebrale Blutung, LCL: lower confidence level, OR: odds ratio, PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, UCL: upper confidence level, p-value: p-Wert

Abb.15: Zusammenhang zwischen dem erreichten Geburtsgewicht und den neonatalen Komplikationen der MODI Zwillinge (n=58)

Für die Häufigkeit des Auftretens einzelner neonataler Komplikationen konnte in dieser Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad der Diskordanz innerhalb des Geschwisterpaares nachgewiesen werden.

Ein GG unterhalb der 3. Perzentile wies mit dem Bedarf eines oder mehrerer EKs innerhalb der Neonatalperiode einen positiven statistisch signifikanten Zusammenhang auf (OR: 10,516, 95% KI 1,645- 67,218; p=0,0148).

4.5 Vergleich des neonatalen Outcome größerer und kleinerer Geschwister innerhalb eines Zwillingspaares

Tabelle 4: Verteilung der neonatalen Mortalität und Morbidität bei 29 MODI Zwillingspaaren mit doppeltem postnatalen Überleben bezogen auf die Zugehörigkeit in die Gruppe des größeren und kleineren Zwillings in der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg in den Jahren 2007-2009

	Total	gr. Zwilling	kl. Zwilling
	n = 58	n = 29	n = 29
Mortalität	2 (3,5%)	1	1
ANS / Surfactant	11 (18,9%)	8	3
O_2- Bedarf > 24 h	17 (29,3%)	9	8
Beatmung > 24 h	11 (18,9%)	7	4
CPAP > 24 h	10 (17,2%)	3	7
PPHN / NO-Bedarf	3 (5,2%)	2	1
BPD	3 (5,2%)	2	1
Katecholamine	5 (8,6%)	2	3
ICB 72 h-Fenster	6 (10,3%)	3	3
Neonatale Krampfanfälle	4 (6,9%)	1	3
Sepsis	4 (6,9%)	3	1
Hypoglykämie	6 (10,3%)	3	3
Polyzythämie	2 (3,5%)	1	1
Hyperbilirubinämie	15 (25,9%)	5	10
EK	8 (13,8%)	2	6

ANS: Atemnotsyndrom, BPD: bronchopulmonale Dysplasie, CPAP: continous positive airway pressure, EK: Erythrozytenkonzentrate, ICB: intracerebrale Blutung, NO: Stickstoffmonoxid, PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, O_2: Sauerstoff

Beim Vergleich des neonatalen Outcome des größeren und des kleineren Zwillings konnte anhand des Mc Nemar-Testes gezeigt werden, dass eher dem größeren Zwilling Surfactant substituiert wird, wenn nur ein Kind des Geschwisterpaares behandelt wurde (p=0,0253). In allen fünf Fällen, in denen nur einer der Zwillinge Surfactant bekam, erfolgte die Surfactantsubstitution jeweils nur beim größeren.

Für die anderen neonatalen Erkrankungen wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Zugehörigkeit in die Gruppe des größeren oder kleineren Zwillings belegt (s. Tabelle 4).

5. Diskussion

Monochoriale Zwillinge teilen sich nicht nur eine Plazenta, die ursprünglich für die Entwicklung eines Feten ausgebildet ist, sondern ihre Kreisläufe sind zusätzlich im Gegensatz zu denen von dichorialen Zwillingen durch immer gegenwärtige Anastomosen miteinander verbunden. Dies hat zur Folge, dass durch die plazentaren Gefäßverbindungen das Schicksal beider Zwillinge von dem des anderen abhängig ist. Komplikationen entstehen häufig durch die Folgen eines FFTS [2] [6], der Entwicklung einer TAPS im dritten Trimenon [26] [27] sowie der Entwicklung einer schweren IUGR eines Zwillings [35] [37]. Für diese Fälle sowie das Eintreten einer TRAP konnten sowohl diagnostische Kriterien als auch Interventionsansätze erarbeitet werden [12] [18] [19] [20] [25] [26] [27] [54]. Zusätzlich stellt der IUFT eines Zwillings durch rasch einsetzende Volumenverschiebungen für den Überlebenden ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ereignisse [10] [59] oder einen folgenden IUFT dar [10] [59] [60].

Die dargestellten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zunächst keine sicheren dopplersonographischen Prädiktoren für einzelne neonatale Erkrankungen nachweisen. Dies kann vermutlich sowohl auf den retrospektiven Charakter als auch die Untersuchungsbedingungen zurückgeführt werden. Insgesamt zeigte sich auch für Kinder der vorgestellten Studie eine erhöhte neonatale Mortalität und Morbidität im Vergleich zu dichorialen Zwillingen und Einlingen aus den Studien von Dubé et al. [1] und Sebire et al. [2]. Neben der erhöhten neonatalen Mortalität fiel bei ihnen insbesondere eine deutlich höhere Prävalenz der PPHN auf, als sie für NG angegeben wird. Des Weiteren schien die Zugehörigkeit in die Gruppe des größeren oder kleineren Zwillings für die Entwicklung einzelner neonataler Komplikationen eine Rolle zu spielen.

Für den unmittelbaren Vergleich der Studienergebnisse der vorgestellten Arbeit mit den Ergebnissen anderer Studien liegen nur wenige Daten über das neonatale Outcome von Kindern aus MODI ZSS vor, welche nicht die Kriterien für die oben genannten Komplikationen erfüllen, die nach der-

zeitigen Erkenntnissen mit einem schlechten Outcome verbunden sind. Eine Ausnahme stellt die Studie von Acosta-Rochas et al. [37] dar, in welcher untersucht wurde, ob sich kompliziert und unkompliziert verlaufende MODI ZSS in ihrer neonatalen Mortalität und Präsentation unterscheiden. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie entsprach das neonatale Outcome unkompliziert verlaufender MODI Zwillinge dem von dichorialen, während sich MODI Zwillinge prä-, peri- und postnatal nur dann schlechter präsentierten, wenn ihre SS durch ein FFTS, eine schwere selektive IUGR bei gleichzeitiger Wachstumsdiskordanz von mehr als 25% oder einen IUFT kompliziert wurde [37].

Es wird im Verlauf der Diskussion zunächst die Vorhersagekraft einiger dopplersonographischer Parameter für einzelne Probleme in der Neonatalperiode diskutiert (5.1), im Anschluss wird auf die Häufigkeit bestimmter neonataler Erkrankungen des vorgestellten Patientenkollektivs eingegangen (5.2). Das ungewöhnlich häufige Auftreten einer PPHN stellt einen Schwerpunkt in der Diskussion dar (5.2.2). Des Weiteren wird die Auswirkung einer selektiven IUGR berücksichtigt (5.3) und die Zugehörigkeit in die Gruppe des kleineren oder größeren Zwillings im Hinblick auf die neonatale Präsentation der Kinder betrachtet (5.4). Es wird verdeutlicht, wo die Grenzen der vorliegenden Studie lagen und auf welchem Weg den unbeantworteten Fragen nachgegangen werden könnte.

5.1 Dopplersonographie als Hinweis für das Auftreten zukünftiger neonataler Erkrankungen

Die Frage nach der Vorhersagekraft für bestimmte neonatale Komplikationen anhand spezifischer Muster in der Dopplersonographie konnte durch diese Studie nicht zufrieden stellend geklärt werden. Dem Ergebnisteil kann entnommen werden, dass die hierarchischen logistischen Regressionen bzgl. dieser Fragestellung keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ergeben haben. Einzig das Auftreten eines Zero- oder Reverse-Flow in der *A. umbilicalis* wies einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Eintreten eines GG der Feten unterhalb der 3. und 10. Perzentile auf. Dabei zeigten vier der 29 kleineren Feten, von denen sieben unterhalb der 3. und neun unterhalb der 10. Perzentile lagen, zum Untersuchungszeitpunkt in der Umbilikalarterie ein pathologisches Flussmuster. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Sinne eines p-Wertes < 0,05 mit dem neonatalen Outcome der Kinder konnte jedoch nicht aufgezeigt werden. Weshalb die vorliegenden Ergebnisse für das ausgewählte Studienkollektiv nicht repräsentativ erscheinen, soll im weiteren Verlauf diskutiert werden.

Hack et al. [61] gingen in einer vergleichbaren retrospektiven Studie ebenfalls der Frage nach, ob abnormale dopplersonographische Befunde in der Umbilikalarterie auf das neonatale Outcome von MODI Zwillingen aus unkomplizierten SS-Verläufen ohne FFTS schließen lassen. Sie berichten, dass die neonatale Mortalität in der Gruppe mit den abnormalen Flussmustern genauso hoch war wie in der mit den normalen Flusskurven (4,5% vs. 4,4%). Es zeigte sich allerdings eine erhöhte neonatale Morbidität bei Kindern, die zwischen der 32. und 36. SSW geboren wurden, wenn im Verlauf der SS mindestens einmal ein Zero- oder Reverse-Flow gemessen wurde (18,4% vs. 4,2%). Dies wurde auf ein im Verhältnis niedrigeres GG zu einem früheren Entbindungszeitpunkt zurückgeführt. Vor und nach diesen SSW konnten hingegen keine Bezüge hergestellt werden. Nach Erreichen der 36. SSW verstarben ausschließlich Kinder aus der Gruppe mit den normalen Dopplerbefunden, was auch hier keine statistische Signifikanz erreichte.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen für unkomplizierte SS-Verläufe von Hack et al. und denen der vorliegenden Studie konnten andere Autoren in den letzten Jahren einzelne Bezüge zwischen dopplersonographischen Flusskurven und der neonatalen Präsentation von MODI Zwillingen herstellen, wenn ihre SS bestimmte komplizierende Merkmale aufwies. Vor diesem Hintergrund haben sich die Darstellung der *A. umbilicalis*, der *A. cerebri media* und im Falle pathologischer arterieller Flussmuster die des *Ductus venosus* bei MODI ZSS mit IUGR etabliert:

Gratacos et al. beschrieben 2004 das Auftreten von intermittierendem Zero- oder Reverse-Flow in der Umbilikalarterie bei monochorialen ZSS. Diese Flussmuster traten besonders in MODI ZSS auf, welche ein diskordantes Wachstum der Zwillinge mit IUGR entwickelten (45%). Sowohl unkompliziert verlaufende als auch MODI ZSS, welche durch ein FFTS gekennzeichnet waren, zeigten dieses Flussmuster wesentlich seltener (5% bzw. 3%). Sie postulierten, dass der intermittierende pathologische Fluss durch große AAAs zustande käme und getrennt von anderen pathologischen Flussmustern analysiert werden müsse, da dieser mit einem schlechteren neonatalen Outcome verbunden sei [62].

In einer anderen Studie, welche bereits in der Einleitung erwähnt wurde, zeigten Gratacos et al. bei MODI ZSS mit IUGR einen positiven Zusammenhang zwischen pathologischen Befunden in der *A. umbilicalis* und einem schlechteren neonatalen Outcome auf [40]. Während bei Feten mit positivem EDF eine benigne Prognose beobachtet wurde, traten bei persistierendem und intermittierendem Zero- oder Reverse-Flow häufiger Komplikationen auf, die bei persistierenden Befunden eher den kleineren Zwilling und bei intermittierenden beide Geschwister betrafen. Die Gruppen mit pathologischen Befunden zeigten größeres diskordantes Wachstum der Kinder und einen frühzeitigeren Geburtstermin mit konsekutiv niedrigerem GG. In den SS, in denen der wachstumsretardierte Zwilling in der *A. umbilicalis* einen persistierenden Zero- oder Reverse-Flow aufwies, kam es in 90% zu pathologischen Flussmustern im *Ductus venosus*, welche als Zeichen fetaler Dekompensation gewertet wurden und eine Nabelschnur-

okklusion zum Schutze des größeren nach sich zogen. Im Vergleich dazu trat dies in 10,8% bei intermittierenden pathologischen Befunden in der *A. umbilicalis* und in keinem der Fälle mit unauffälliger Dopplersonographie ein. Die Gruppe mit den intermittierend pathologischen Befunden verzeichnete hingegen die höchste Anzahl unerwarteter IUFT (15,4%), die in zehn Fällen den kleineren und davon in vier SS zusätzlich den größeren Zwilling betrafen. Im Vergleich dazu waren 2,6% der Feten aus der Gruppe mit den unauffälligen Befunde unerwartet im Mutterleib verstorben und es kam zu keinem unerwarteten IUFT in SS, die einen persistierenden Zero- oder Reverse-Flow aufwiesen. Zusätzlich zeigten die Kinder aus ZSS mit intermittierend pathologischen Befunden in der *A. umbilicalis* des kleineren Zwillings wesentlich häufiger eine sonographisch nachgewiesene Läsion des Hirngewebes (14,7% der kleineren, 19,7% der größeren Zwillinge) im Vergleich zu Kindern mit persistierenden pathologischen Befunden (2,2% bzw. 3,3%) oder positivem EDF (0%).

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Ishii et al. [41], die auf gleiche Weise 63 MODI ZSS mit IUGR untersuchten. Auch in ihrer Studie hatten die Feten, welche über die SS hinweg positive Flussmuster in der Umbilikalarterie aufwiesen, ein besseres neonatales Outcome (je 4,3% IUFT des kleineren und größeren Zwillings, 0% perinatale Mortalität, 4,3% bzw. 0% neurologische Schäden des kleineren bzw. größeren Zwillings). In ZSS mit persistierenden pathologischen Befunden ereigneten sich in 29,6% bzw. 22,2% der ZSS ein IUFT des kleineren bzw. größeren Feten. Auch die perinatale Mortalität und Morbidität waren in dieser Gruppe erhöht: 18,5% der kleineren und 11,1% der größeren Kinder verstarben in der Neonatalzeit, im Alter von sechs Monaten zeigten 14,8% der kleineren und 11,1% der größeren Zwillinge neurologische Auffälligkeiten. In der Gruppe mit den intermittierend pathologischen Flussmustern in der *A. umbilicalis* verstarben im Mutterleib 15,4% und in der Neonatalzeit 23% der Kinder, wobei es sich bei den im Mutterleib verstorbenen Zwillingen ausschließlich um kleinere, und den nach der Geburt verstorbenen ausschließlich um größere Geschwister handelte. Im Alter von sechs Monaten wiesen 23,1% der kleineren und 38,5% der größeren Zwil-

linge neurologische Folgeschäden auf. Beide Studien verdeutlichen, dass eine Überwachung von monochorialen ZSS mittels Dopplersonographie besonders bei diskordant wachsenden Zwillingen auf intrauterine und perinatale Komplikationen hinweisen kann. Je nach Befundkonstellation ist selbst in den Fällen, in denen beide Geschwister überleben, nicht nur der kleinere, sondern auch der größere Zwilling von den hämodynamischen Veränderungen in der Umbilikalarterie des kleineren betroffen.

Chang et al. [63] bestätigten 2009 durch ihre Studie, dass bei monochorialen ZSS diejenigen ein schlechteres neonatales Outcome haben, welche durch das Eintreten von IUGR mit einem abnormalen Flussmuster in der Umbilikalarterie charakterisiert waren. MODI ZSS, welche entweder keine IUGR oder eine IUGR mit permanent positivem EDF in der *A. umbilicalis* zeigten, hatten ein deutlich besseres neonatales Outcome. Sie setzten zusätzlich die plazentaren Versorgungsgebiete der beiden Feten und die Höhe ihrer Wachstumsdiskordanz zu den erhobenen dopplersonographischen Parametern ins Verhältnis. Feten mit IUGR und retrogradem Fluss in der Nabelarterie wiesen die am stärksten unterschiedlich aufgeteilte Plazenta und ein am stärksten diskordantes Wachstum auf. Zusammenfassend geht aus allen drei Studienergebnissen hervor, dass die Prognose beider Kinder anhand der erwähnten dopplersonographischen Befunde abgeschätzt werden kann.

Gaziano et al. [64] verglichen neben den Flusskurven der *A. umbilicalis* auch die Flusskurven in der *A. cerebri media* bei MODI und DIDI Zwillingen. Sie konnten nachweisen, dass es in MODI ZSS wesentlich häufiger zu einem erhöhten Widerstand in der Umbilikalarterie und einem niedrigeren Widerstand in der *A. cerebri media* als Zeichen einer Umverteilung der fetalen Kreislaufsituation bei beginnender Mangelversorgung des Feten kommt (p=0,01). 60% aller Feten aus MODI ZSS zeigten einen Brain-sparing-Effekt, wenn sie biometrisch als SGA eingestuft wurden. Dagegen wiesen Feten oberhalb der 10. Perzentile nur in 13% diese Umverteilungssituation auf (p=0,001). In den untersuchten dichorialen ZSS präsentierten sich zwei von 100 Kindern als SGA und wiesen in beiden Fällen ei-

nen Brain-sparing-Effekt auf, insgesamt trat er in 5% der Fälle auf. Während sie in MODI SS auch bei Kindern ohne Wachstumsretardierung Umverteilungsvorgänge in 13% der SS beobachteten, traten sie in nur 3,5% der dichorialen ZSS auf. Die Autoren wiesen darauf hin, dass monochoriale ZSS durch ihre verbundenen Kreislaufverhältnisse auch ohne sonographische Kriterien eines FFTS näher überwacht werden sollten, da es über plazentare Anastomosen häufiger zu Versorgungsengpässen bei einem Zwilling kommen kann, insbesondere, wenn die SS durch eine IUGR gezeichnet ist.

Neben der Überwachung der Strömungsverhältnisse in der *A. umbilicalis,* der *A. cerebri media* und der sich daraus ableitenden potentiellen Zentralisation als Zeichen der Mangelversorgung der Feten, können Pulsationsindizes aus venösen Gefäßen wesentlich zur Risikostratefizierung von MODI ZSS beitragen: Wie bereits in der Einleitung beschrieben wurde, trat in der Studie von Maiz et al. [57] ein Reverse-Flow des *Ductus venosus* in ZSS deutlich häufiger auf als in Einlings-SS. Dabei war die Prävalenz eines Reverse-Flow in MODI deutlich höher als in DIDI ZSS (18,4% vs. 8,3%). Des Weiteren zeigten sie auf, dass ein Reverse-Flow im *Ductus venosus* in ZSS häufiger mit dem Eintreten von Fehlgeburten, einem FFTS oder Aneuploidien assoziiert ist (28,6%, 38,5%, bzw. 70%). Das neonatale Outcome von ZSS mit pathologischen Flusskurven im *Ductus venosus* gestaltete sich in ihrer Studie bei monochorialer Plazentation in 42,2%, bei dichorialer Plazentation hingegen in 76,7% unkompliziert. Wird ein FFTS diagnostiziert, ist neben der Überwachung arterieller Parameter die dopplersonographische Darstellung des *Ductus venosus*, der Trikuspidalklappe und des Myokards von prognostischer Bedeutung. Ein retrograder Fluss im *Ductus venosus* des Rezipienten mit ausgeprägtem Polyhydramnion wird bspw. als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei Volumenüberlastung mit konsekutivem Rückstau des Blutes verstanden [49]. Eine Zunahme der venösen Pulsationen bzw. ein Reverse-Flow im *Ductus venosus* wird in Einlings-SS kurz vor der Dekompensation eines Feten beobachtet und kann in der Zusammenschau aller Befunde den Ausschlag für die Entscheidung zur vorzeitigen Entbindung des Feten geben [51].

In den letzten Jahren haben sich Pränatalmediziner aus Europa zusammengefunden, um in einer prospektiv angelegten Multicenterstudie geeignete Parameter zu finden, anhand derer man den optimalen Entbindungstermin für Kinder mit einer IUGR zu einem frühen SS-Zeitpunkt besser einschätzen kann. Diese so genannte TRUFFLE-Studie (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) vergleicht das Outcome von wachstumsretardierten Kindern, welche nach unterschiedlichen Kriterien vorzeitig entbunden wurden, anhand ihrer Einstufung im Griffith's Mental Developmental Scale im Alter von zwei Jahren. Als richtungsweisende Befunde wurden dopplersonographische Indizes des *Ductus venosus* mit sowohl leicht auffälligen als auch hoch pathologischen Befunden der Ableitung fetaler Herztöne anhand des Cardiotokogramms (CTG) gegenübergestellt. Die Ergebnisse sollen bei der Entscheidung helfen, ob ein wachstumsretardiertes Kind trotz extremer Frühgeburtlichkeit eher von einer vorzeitigen Entbindung oder trotz der Mangelernährung in utero von einem zunächst abwartendem Management profitiert. Zum heutigen Zeitpunkt stehen die Ergebnisse dieser Studie allerdings noch aus. 1996 hatte bereits die GRIT- (Growth Restriction Intervention Trial) Studie [65] gezeigt, dass gerade bei früh eintretender IUGR zwischen der 25. bis 32. SSW auch bei erfahrenen Geburtshelfern Unsicherheiten bzgl. der Abwägung der Risiken unter einem weiteren Verbleib des Kindes im Mutterleib und der extremen Unreife des Kindes durch einen frühen Entbindungszeitpunkt bestehen.

Dass dem neonatalen Outcome der Kinder dieser Studie keine eindeutigen dopplersonographischen Hinweiskriterien zugeordnet werden konnten, erklärt sich wahrscheinlich durch die vorliegenden Studienbedingungen, welche die Aussagekraft dieses Ergebnisses relativieren. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnten die Untersuchungsbedingungen, der Untersuchungszeitraum und die gewählten pränatalen Indizes nicht immer vollständig und auch nicht immer einheitlich erhoben werden. So mussten Untersuchungsbefunde aus der 22. bis 36. SSW miteinander verglichen werden. Da sich auch unter physiologischen Bedingungen die Strömungsverhältnisse im fetalen und plazentaren Kreislauf zum Ende der

SS hin verändern (s. 2.4.4), liegt die Schlussfolgerung nahe, dass der unmittelbare Vergleich dieser Werte nur bedingt zulässig ist.

Auch das relativ kleine Patientenkollektiv wird dazu beigetragen haben, dass keine statistisch messbaren Zusammenhänge dargestellt wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass der tendenzielle Zusammenhang zwischen einem pathologischen PI-Wert in der *A. umbilicalis* und der Mortalität der Zwillinge (p= 0,076) statistisch signifikant gewesen wäre, wenn ein größeres Studienkollektiv zur Verfügung gestanden hätte, zumal selbst bei der Betrachtung dieses kleinen Kollektivs der p-Wert nahe eines statistisch signifikanten Ergebnisses liegt. In den oben aufgeführten Studien konnte dieser Zusammenhang bereits aufgezeigt werden.

Auch der im Ergebnisteil beschriebene mögliche Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer PPHN und den erhobenen Befunden des *Ductus venosus* bzw. der *A. umbilicalis* könnte einen Ansatz darstellen, eine intrauterine Risikokonstellation für einen postnatal erhöhten pulmonalen Widerstand frühzeitig zu erkennen (s.5.2.3). Die dopplersonographischen Untersuchungen zeigten in drei von vier Fällen pathologische Flussmuster in den untersuchten Gefäßen des kleineren Zwillings, wenn eines der Kinder in der Neonatalperiode eine PPHN entwickelte. Die Anzahl der betroffenen Kinder ist jedoch so klein, dass aus dieser Beobachtung kein sicherer Rückschluss auf hinweisende Zusammenhänge zulässig ist.

Eine zukünftige prospektiv angelegte Studie könnte die Zusammenhänge zwischen dopplersonographischen Befunden und dem potentiell erhöhten Risiko für bestimmte neonatale Komplikationen neu untersuchen, wobei die Untersuchungsbedingungen so standardisiert wie möglich angelegt und von den gleichen erfahrenen Geburtshelfern durchgeführt werden sollten, um auch gefährdete ZSS herauszufiltern, die nicht durch eine IUGR oder ein FFTS kompliziert werden. Die Untersuchungsparameter dieser Studie könnten durch die sonographische Darstellung der Funktion von Trikuspidal- und Pulmonalklappe ergänzt werden, um die bestehenden Kreislaufverhältnisse sowie eine mögliche kardiale Dekompensation besser einschätzen zu können. Auch die Betrachtung des Tei-Index könnte

zusätzlich zur Einschätzung der kardialen Situation herangezogen werden, wie es bereits in ZSS durchgeführt wird, für welche ein hohes Komplikationsrisiko erwartet wird. Der Tei-Index kombiniert mit Hilfe einer gut reproduzierbaren, nicht invasiven dopplersonographischen Messung die systolische und die diastolische Herzfunktion miteinander. Sie errechnet sich durch die Summe der isovolumetrischen Relaxationszeit und der isovolumetrischen Kontraktionszeit, welche durch die Ejektionszeit dividiert wird. Ichizuka et al. [66] zeigten, dass der Tei-Index bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine gestörte Herzfunktion anzeigen kann. Um die Validität der Ergebnisse zu optimieren, müsste ein weitaus größeres Studienkollektiv beobachtet werden, wie es bereits in einigen Metaanalysen veranlasst wurde. Wenn es gelingen würde, die Kinder im Alter von zwei und sechs Jahren erneut zu untersuchen, könnten zusätzlich Aussagen über die Langzeitentwicklung von MODI Zwillingen aus unkomplizierten und komplikationsreichen neonatalen Verläufen erfasst werden.

5.2 Präsentation der MODI Zwillinge nach der Geburt

In den Jahren 2007-2009 wurden im UKE in Hamburg insgesamt 40 MODI Zwillingspaare lebend geboren, von denen zuvor keines die Kriterien eines FFTS, einer TRAPS oder einer TAPS gezeigt hatte. Zehn Zwillingspaare hatten zur Geburt mindestens die 36. SSW erreicht und zeigten in ihrer Neonatalzeit eine problemlose Adaptation, so dass sie in der vorliegenden Studie nicht eingeschlossen wurden. Das Studienkollektiv bildet somit die durch ihre Prämaturität stärker für neonatale Komplikationen prädisponierten Kinder ab, deren neonatale Präsentation in der Abb.17 dargestellt ist:

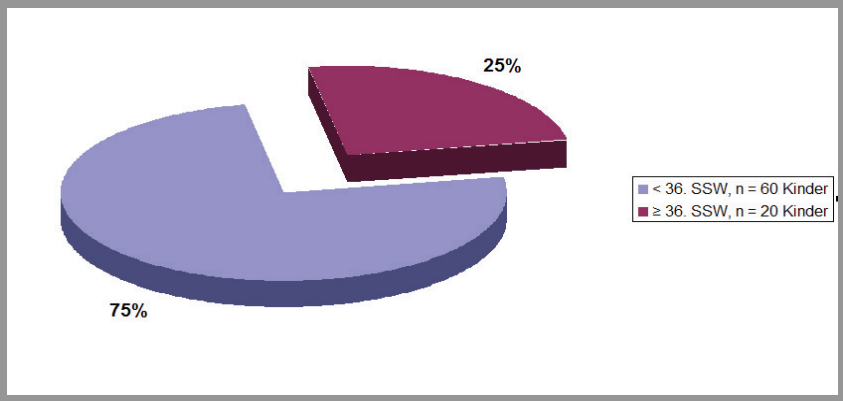


Abb.16: Prozentualer Anteil der vor und nach der 36. SSW geborenen MODI Zwillinge im Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg (2007-2009)

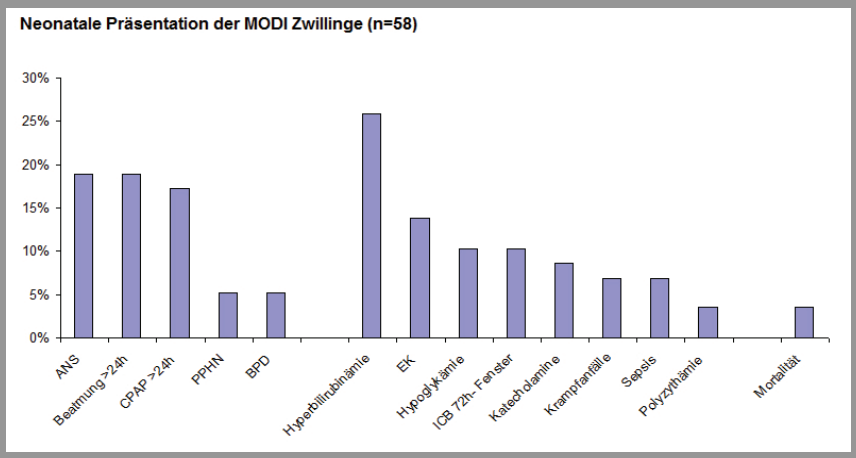


Abb.17: Neonatale Präsentation der MODI Zwillinge der vorliegenden Studie (n=58 Kinder, 29 Zwillingspaare)

5.2.1 Neonatale Mortalität

Die Studienergebnisse der letzten zwei Dekaden demonstrieren, dass in der Neonatalperiode mehr monochoriale als dichoriale Zwillinge versterben (Tabelle 4). Während die neonatale Mortalität in den Studien von Sebire et al. [2] und Lopriore et al. [67] für dichoriale Zwillinge bei 0,5% und 0% liegt, sind in dieser Studie 3,5% der monochorialen Zwillinge in der Neonatalzeit verstorben. Hier muss allerdings die Gesamtzahl der MODI Zwillinge aus ZSS ohne FFTS und IUFT berücksichtigt werden, um ihre tatsächliche Mortalität zu ermitteln. Sie beträgt 2,5% und ähnelt der Mortalität, welche Sebire et al. und Lopriore et al. bei monochorialen ZSS beobachtet haben (2,2% und 2,0%), obwohl die Kinder der vorliegenden Studie zu einem früheren Entbindungszeitpunkt und somit unreifer geboren wurden (im Mittel 32. SSW vs. ≥37.SSW). Ein Kind der vorliegenden Studie ist an den Folgen einer fulminant verlaufenden Sepsis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B verstorben, während ein weiteres trotz zahlreicher Interventionen im Multiorganversagen verstarb.

Tabelle 5: Perinatale Mortalität bei monochorialen diamnioten und dichorialen Zwillingen

	Perinatale Mortalität	
	monochoriale diamniote Zwillinge	**dichoriale diamniote Zwillinge**
Vorliegende Studie	**2/ 58 (3,5%) [1]** **2/ 80 (2,5%) [2]**	**nicht untersucht** **nicht untersucht**
Sebire et al. (1997) [+]	**2/ 90 (2,2%)**	**2/364 (0,5%)**
Derks et al. (2003) [+]	**4/ 60 (6,7%)**	**nicht untersucht**
Lewi et al (2007)	**3/ 350 (0,9%)**	**nicht untersucht**
Lopriore et al. (2008) [+]	**3/ 148 (2,0%)**	**0/ 766 (0%)**

[+] Geburt ≥ 37. SSW; [1] eingeschlossene Paare, die auf die Neonatologie verlegt wurden; [2] alle monochorialen Paare mit doppeltem Überleben ohne FFTS

Während die neonatale Mortalität in den Studien von Sebire und Lopriore und ihren Kollegen mit der in der vorliegenden Studie vergleichbar ist, verhielt sich die neonatale Mortalität in der Studie von Lewi et al. [68] mit

0,9% im Vergleich zu den anderen Studien auffallend niedrig (drei von 350 Kindern), obwohl weder ein FFTS noch das Auftreten von einem einfachen oder doppeltem IUFT zum Ausschluss der Zwillinge in ihrer Studie führten. Während Sebire et al. ähnlich zur vorliegenden Studie ebenfalls nur ZSS eingeschlossen hatten, welche kein FFTS aufwiesen, untersuchten Lopriore et al. alle mono- und dichorialen ZSS, bei welchen beide Kinder ein GG von mehr als 500g erreicht hatten. Aus ihrer Studie wurden nur Kinder berücksichtigt, welche mindestens die 37. SSW erreicht hatten.

Anhand aller Studienergebnisse wird deutlich, dass MODI Zwillinge im Vergleich zu DIDI Zwillingen und Einlingen trotz stetiger Weiterentwicklung des neonatalen Managements besonders gefährdet bleiben. Acosta-Rochas et al. [37] wiesen besonders für MODI Zwillinge mit einem FFTS (50%) und einer IUGR (22%) eine erhöhte perinatale Verlustrate nach. Unkompliziert verlaufende MODI und DIDI ZSS unterschieden sich hingegen bezüglich ihrer perinatalen Mortalität in ihrer Studie nicht voneinander (beide 1%). In allen anderen Studien erfolgte keine separate Auswertung hinsichtlich der unterschiedlichen SS-Verläufe; die hohe Verlustrate wurde jedoch in den meisten Fällen den Folgen eines FFTS oder einer selektiven IUGR zugesprochen. Zukünftige Studien könnten demnach klären, ob sich die perinatale Mortalität unkompliziert verlaufender MODI ZSS mit der von DIDI Zwillingen vergleichen lässt, oder ob auch monochoriale Zwillinge aus wenig komplikationsreichen ZSS ein erhöhtes Risiko für ein perinatales Versterben haben, wie es die Ergebnisse der vorliegenden Studie andeuten. Im Vergleich zu dichorialen Zwillingen aus anderen Studien lag die perinatale Verlustrate mit 2,5% auch bei unkomplizierten SS-Verläufen höher als es für dichoriale Zwillinge angegeben wird, wobei die relativ kleine Patientenzahl nicht repräsentativ für alle monochorialen Zwillinge stehen kann.

5.2.2 Respiratorische Komplikationen

Fast 20% der Kinder aus dieser Studie wurden in der Neonatalperiode respiratorisch unterstützt, wobei besonders die größeren Geschwister respiratorische Anpassungsprobleme entwickelten. Radiologisch konnte für elf Kinder (18,9%) ein ANS 3.-4. Grades nachgewiesen werden. Sie wurden intubiert und erhielten endotracheal Surfactant (s. 5.2, Abb.16). Im Mittel hatten sie die 28. SSW (26.-32.SSW) erreicht. Diese Beobachtungen spiegeln die beginnende Surfactant-Produktion der fetalen Lungen durch die Pneumozyten II wider, welche im Durchschnitt in der 28.SSW beginnt und etwa ab der 35. SSW eine ausreichende Surfactantsynthese gewährleist [69] [70]. Um bei drohenden Zeichen einer Frühgeburt vor Erreichen der 34. SSW eine Beschleunigung der Lungenreife des Feten einzuleiten, wird der Mutter intramuskulär ein plazentagängiges Glukokortikoid injiziert, welches die postnatale respiratorische Situation von FG insgesamt verbessern konnte [69] [70]. Auch in dieser Studie erhielten 12 der 15 Mütter mindestens eine Betamethason-Injektion, deren Zwillinge vor Erreichen der 34. SSW geboren wurden. Die Prävalenz des ANS ist in dieser Studie mit der, welche für alle FG angegeben wird, vergleichbar: Während sie für alle FG vor Erreichen der 30. SSW 60% beträgt und im Studienkollektiv neun der 14 Zwillinge vor Erreichen der 30. SSW ein ANS entwickelten (64,3%), sinkt die Häufigkeit im Zuge der Ausreifung der Lungen bei allen FG zwischen der 36. und 38. SSW bereits auf 2% ab, wobei in der vorliegenden Studie keiner der Zwillinge dieses Geburtsalters ein ANS entwickelte (0%). Berücksichtigt man, dass von den zehn MODI Zwillingspaaren, welche nicht in die Neonatologie verlegt wurden, kein Kind respiratorische Anpassungsprobleme zeigte, beträgt die Prävalenz des ANS für MODI Zwillinge ohne vorausgegangenes FFTS mit doppeltem Überleben in diesem Zeitraum insgesamt 13,8% (elf von 80 Kindern).

Den negativen Zusammenhang zwischen der erreichten Gestationswoche und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ANS konnten die statistischen Berechnungen dieser Studie bestätigen (OR=0,072, 95% KI 0,008-0,659; p=0,0215 pro SSW). Andererseits erhielt bei fünf Paaren nur der

größere Zwilling Surfactant, so dass für die ausreichende Surfactant-Synthese bei MODI Zwillingen neben dem erreichten Gestationsalter auch andere Faktoren zur Entstehung oder Verhinderung eines ANS beitragen müssen (s. 5.3.1). Hier könnten das erreichte GG (AGA- oder SGA-Fetus) oder die monochoriale Plazentation mit ihren Gefäßverbindungen eine Rolle gespielt haben.

Acosta-Rochas et al. beobachteten in der bereits erwähnten Studie [37], dass MODI Zwillinge im Vergleich zu DIDI Zwillingen ein schlechteres respiratorisches Outcome aufweisen (24% vs. 4%). Sie konnten dies jedoch hauptsächlich auf die Folgen von FFTS und selektiver IUGR bei gleichzeitig vorliegender Wachstumsdiskordanz der Zwillinge von mehr als 25% zurückführen, was unter 5.3.1 detaillierter diskutiert wird. Von den unkompliziert verlaufenden MODI ZSS wurden in ihrem Studienkollektiv sieben der 190 Kinder (4%) invasiv beatmet. Im Vergleich berichteten Lewi et al. [68], dass in ihrer Studie bei 6% der lebend geborenen MODI Zwillinge eine endotracheale Intubation vorgenommen wurde (23 von 363 Kindern) während in der vorliegenden Studie etwa die drei- bis vierfache Anzahl der MODI Zwillinge länger als 24 Stunden invasiv beatmet wurden (18,9%, elf von 58 Kindern) und 29% der Zwillinge länger als 24 Stunden zusätzlichen Sauerstoff zugeführt bekamen (17 von 58 Kindern). Werden erneut die zehn Zwillingspaare berücksichtigt, welche auf Grund ihrer unkomplizierten neonatalen Präsentation bei einem Gestationsalter von mindestens der vollendeten 36. SSW nicht in der Neonatologie betreut wurden, so wurden elf von 80 Kindern (13,8%) länger als 24 Stunden beatmet und 17 von 80 Zwillingen (21,3%) erhielten länger als 24 Stunden zusätzlichen Sauerstoff. Ein direkter Vergleich inner- und unterhalb der einzelnen neonatologischen Intensivstationen gibt nur eingeschränkt die Notwendigkeit für eine invasive Beatmung und die Surfactantsubstitution wieder, da es eine Rolle spielt, auf welchen Erfahrungsstand der behandelnde Neonatologe zugreifen kann und welche Behandlungsstrategien auf der jeweiligen neonatologischen Intensivstation gewählt werden. Während ein FG mit respiratorischen Anpassungsproblemen in einigen Zentren in Abhängigkeit vom Gestationsalter sofort intubiert und mit Sur-

factant behandelt wird, führen andere Zentren eher ein weniger invasives Management unter CPAP-Beatmung durch, was die Ergebnisse relativiert.

Zusammenfassend wurde durch die heutige Studienlage noch nicht ausreichend geklärt, ob sich MODI Zwillinge von DIDI Zwillingen oder Einlingen generell auch ohne die Entwicklung eines FFTS in ihrem respiratorischen Outcome unterscheiden. Einzig Acosta-Rochas et al. begannen in ihrer Studie, nicht nur das respiratorische Outcome von MODI mit dem von DIDI Zwillingen zu vergleichen, sondern monochoriale ZSS auch in Bezug auf bekannte Komplikationen durch die immer vorhandenen Anastomosen zu unterteilen und separat auszuwerten. Inwiefern die Verbindung beider fetalen Kreisläufe auf die Entwicklung der Lunge und die respiratorische Situation bei MODI Zwillingen nach der Geburt Einfluss nimmt, könnte in einer prospektiven Studie geklärt werden, welche die neonatale Präsentation von MODI und DIDI Zwillingen weiterführend untersucht. Neben der monochorialen Plazentation könnte der Einfluss von SGA und IUGR berücksichtigt werden, da bis heute nicht sicher geklärt werden konnte, ob das Vorliegen einer IUGR zu einer vorzeitigen Lungenreifung oder zu einer schlechteren respiratorischen Ausgangslage führt (s.5.3.1). In einer solchen Studie könnten demnach ähnlich den Ansätzen von Acosta-Rochas et al. monochoriale ZSS weiter nach ihren unterschiedlichen intrauterinen Verläufen eingeteilt werden. So könnten neben der Einteilung in Untergruppen anhand pränataler Risiken wie denen der Entwicklung eines FFTS mit und ohne Intervention, einer selektiven IUGR, einer starken Wachstumsdiskordanz von mehr als 25% sowie des IUFT eines Zwillings dopplersonographische Parameter gewählt werden, welche die Kreislaufsituation beider Feten und den Einfluss der Anastomosen darlegen. Auf diesem Wege könnten vorübergehende oder längerfristige feto-fetale Transfusionsereignisse aufgedeckt und mit der respiratorischen Präsentation der Kinder verglichen werden. Auf die Auswahl geeigneter echo- und dopplersonographischer Parameter wurde bereits unter 5.1 ausführlich eingegangen. Postpartal könnte die Untersuchung der Plazentaareale sowie der bestehenden Anastomosen pränatale Befunde ergänzen, wie es die Arbeitsgruppe um Lewi in Leuven aufgezeigt hat [28].

5.2.3 PPHN- erhöhtes Risiko für MODI Zwillinge?

Ungewöhnlich ist das in dieser Patientengruppe häufige Auftreten der PPHN, einer Lungenerkrankung, die im Gegensatz zu den meist noch unreif geborenen Kindern dieser Studie normalerweise eher reife oder übertragende NG betrifft. Je nach Literaturquelle wird die Prävalenz einer PPHN auf 1:1000 [69] oder 1,9:1000 [71] [72] geschätzt. Vergleicht man das Auftreten dieser Erkrankung aller NG mit dem Patientenkollektiv dieser Studie und bezieht die ausgeschlossenen zehn Zwillingspaare wieder mit ein, welche nicht in der Neonatologie betreut wurden, so tritt sie bei den beobachteten Zwillingspaaren 50- bzw. 27-fach häufiger auf als es in der Literatur beschrieben wird (vier von 80 Kindern), obwohl es sich um FG handelt, für welche das Eintreten dieser Erkrankung zusätzlich seltener eingeschätzt wird. Allerdings schwankt die Prävalenz der PPHN innerhalb der einzelnen Prä- und Neonatalzentren in der Studie von Walsh-Sukys et al. zwischen 0,43 und 6,82:1000 [72] und die Ergebnisse der vorliegenden Studie relativieren sich zusätzlich durch die kleine Patientenzahl. In der folgenden Diskussion wird jedoch deutlich, dass die Verbindung beider fetalen Kreisläufe durch die monochoriale Plazentation bei der Entwicklung einer PPHN eine ätiologische Rolle gespielt haben könnte.

In einem bisher einzigartigen Fallbericht beschrieben Delsing et al. 2007, dass ebenfalls vier von 135 lebend geborenen MODI Zwillingen eine PPHN entwickelten (3%), bei welchen zuvor ein FFTS den SS-Verlauf komplizierte. Sie beobachteten weiter, dass in der Kontrollgruppe, in der bei 161 lebend geborenen MODI Zwillingen kein FFTS diagnostiziert wurde, kein einziges Kind eine PPHN entwickelte [73]. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit, in welcher auch MODI Zwillinge häufiger eine PPHN entwickelten, ohne vorher ein FFTS ausgebildet zu haben. Delsing et al. spekulierten, dass es einen Zusammenhang zwischen den Folgen eines FFTS und der Entwicklung einer PPHN geben müsse, welcher die Notwendigkeit für weitere Studien mit einer größeren Patientenpopulation erfordere. Bemerkenswert schien, dass sowohl drei Rezipienten als auch ein Donor dieses Krankheitsbild entwickelt hatten. Die

besondere Situation der verbundenen fetalen Kreisläufe bei monochorialer Plazentation könnte eine gemeinsame Erklärungsgrundlage für die hohe Prävalenz der PPHN bei MODI Zwillingen in dieser Arbeit und in der Studie von Delsing et al. darstellen, worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

Eine PPHN stellt ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, welches durch die Persistenz der fetalen Kreislaufverhältnisse auf dem Boden eines anhaltenden erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes durch einen signifikanten Rechts-links-Shunt über den Ductus arteriosus Botalli, das Foramen ovale und auch intrapulmonale Shunts charakterisiert ist [69]. Anders als bei kongenitalen Herzfehlern erklärt sich der Rechts-links-Shunt hier nicht durch eine strukturelle Herzkrankheit. Infolge des Rechts-links-Shunts mit Umgehung des Lungenstrombettes entwickelt sich eine systemische Hypoxie, welche das Überleben des NG gravierend gefährden kann. In dieser Studie entwickelten sowohl zwei größere als auch zwei kleinere Geschwisterkinder eine PPHN. Während bei einem größeren Zwilling eine early-onset Sepsis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B nachgewiesen werden konnte, zeigte der andere größere Zwilling bereits in utero sonographisch einen erweiterten rechten Ventrikel mit hypertropher Muskulatur und einer resultierenden Trikuspidalinsuffizienz, durch welche die Indikation zur vorzeitigen Entbindung gestellt wurde. Die insuffiziente Pumpleistung des rechten Herzens konnte postnatal neben einer inhalativen NO-Therapie durch adäquate Volumentherapie und den Einsatz von Noradrenalin innerhalb der ersten Lebenstage normalisiert werden, es bestanden keine Hinweise auf eine respiratorische Grundproblematik. Bei dem anderen größeren Geschwisterkind, welches eine early-onset Sepsis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B erlitt, bildeten sich die Zeichen einer PPHN unter kreislaufstabilisierenden Maßnahmen, einer antibiotischen Therapie sowie dem Einsatz von inhalativem NO bereits am 2. Lebenstag zurück. Obwohl die folgenden beiden Wochen komplikationsarm verliefen, verschlechterte sich der Zustand des Kindes am 28. Lebenstag plötzlich und rapide, so dass es in der Nacht zum 29. Lebenstag nach maximal intensiv-

medizinischer Intervention an den Folgen einer fulminant verlaufenden Sepsis verstarb. Eines der kleineren Geschwisterkinder entwickelte nach der Geburt ein ANS 3. Grades, welches eine endotracheale Intubation und die Substitution von Surfactant veranlassten. Im weiteren Verlauf zeigten sich echokardiographisch und klinisch die Zeichen einer PPHN, welche sich unter inhalativer Therapie mit NO schnell zurückbildete. Der zweite kleinere Zwilling, der eine PPHN entwickelte, verstarb nach mehreren Interventionen auch unter maximaler kreislaufstabilisierender Therapie im Rahmen eines Multiorganversagen. Obwohl die PPHN in der Regel eher bei Kindern mit einem Gestationsalter von mehr als 34 SSW beobachtet wird, sind drei der betroffenen Kinder dieser Studie deutlich früher (28+5 SSW, 29+5 SSW und 31+2 SSW) per Sectio caesarea geboren worden, während ein Kind zur Geburt ein Alter von 36+1 SSW erreicht hatte.

Die Entstehung einer PPHN kann auf unterschiedliche Faktoren zurückgeführt werden, wobei bis heute unterschiedliche ätiologische Einflüsse aufgedeckt wurden. In einem kürzlich erschienenen Review haben Adams et al. [71] die pathophysiologischen Veränderungen zusammengefasst, welche die Entstehung einer PPHN begünstigen: Maßgeblich seien die unreife oder hypoplastische Lunge, eine Fehlentwicklung der glatten Muskelzellen im Lungengefäßbett und verschiedene Anpassungsstörungen nach der Geburt, welche den postnatalen Verlauf komplizieren. Unterschiedliche Erkrankungen, welche in eine hypoplastische Ausbildung des Lungenparenchyms inklusive des Gefäßbettes münden, sind häufiger mit der Entstehung einer PPHN assoziiert. Hierzu zählen die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH, congenital diaphragmatic hernia), die zystische Malformation der Lungen, eine Nierenagenisie sowie eine IUGR. Der verminderte Gesamtquerschnitt der Atemwege und ihrer Arterien führt zu einem relativ fixierten erhöhten Widerstand des Lungenkreislaufes, welche die physiologische Umstellung der Kreislaufverhältnisse nach der Geburt erschwert bzw. unmöglich macht.

Bereits 1980 konnten Murphy et al. strukturelle Veränderungen in den Lungen von sechs NG mit einem Gestationsalter von 35 bis 42 SSW nach-

weisen, welche innerhalb der ersten Lebenswoche trotz intensiver Therapie an den Folgen einer idiopathischen PPHN verstarben [74]. Die Kinder wiesen postnatal noch immer einen pulmonalen Gefäßwiderstand auf, welcher dem des arteriellen Systems fast angeglichen war. Es zeigte sich ein ausgeprägter Rechts-links-Shunt ohne strukturelle Herzerkrankung. Die Untersuchung der Lungen post mortem ergab eine deutliche Zunahme der Gefäßmuskulatur besonders in den kleinen Lungenarterien und eine zusätzliche Ausbildung von Muskulatur in den kleinen alveolären und duktalen Arterien mit einem Außendurchmesser von weniger als 30 µm, welche normalerweise keine Muskelschicht aufweisen. Bei fünf der sechs Patienten betrug der Media-Durchmesser der azinären Arterien das Doppelte im Vergleich zu denen von Kindern ohne PPHN. Die Anzahl und Größe der Arterien war hingegen im Vergleich zur Kontrollgruppe gleich ausgebildet. Laut Levin et al. [75] und Geggels et al. [76] wird die Entstehung der PPHN zusätzlich durch die Reduktion der lobären Arterien erklärt, wenn eine CDH oder Lungenhypoplasie anderer Genese vorliegen. Derartige anlagebedingte Fehlentwicklungen der Lungen traten in der vorliegenden Studie bei keinem Kind auf. Allerdings wiesen sieben Kinder dieser Studie bei der Geburt eine IUGR als möglichen prädisponierenden Faktor für eine PPHN auf. Von diesen wachstumsretardierten kleineren Zwillingen entwickelte jedoch nur einer eine PPHN und in zwei Fällen war das größere Geschwisterkind betroffen. Murphy, Levin und Geggels postulierten mit ihren Kollegen in den erwähnten Studien, dass die beobachteten morphologischen Veränderungen bereits im Mutterleib stattgefunden haben müssten.

Dies wird durch Studienergebnisse der letzten Jahrzehnte gestützt, welche für Kinder aus SS, in denen die Mütter Prostaglandininhibitoren wie Aspirin, Ibuprofen, Indomethacin oder Naproxen eingenommen hatten, bereits in utero eine Hypertrophie der Media und eine Ausdehnung der Gefäßmuskulatur auch auf kleine Lungenarterien bis hin zu den Alveolen nachgewiesen haben, welche das Krankheitsbild der PPHN nach heutigen Erkenntnissen entscheidend prägt [69] [71] [77]. Die strukturellen Umbauvorgänge in den Lungenarterien werden bei der Einnahme von zuvor ge-

nannten nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) durch eine vermehrte Lungendurchblutung infolge einer Verengung des Ductus arteriosus Botalli ausgelöst. Informationen über die potentielle Einnahme von NSAR der Mütter während des SS-Verlaufes liegen für diese Studie nicht vor; die mögliche prädisponierende Medikamenteneinnahme der Mutter kann jedoch durch die Tatsache relativiert werden, dass keine ZSS durch die Entwicklung einer PPHN beider Zwillinge kompliziert wurde. Allerdings gibt genau dieser Pathomechanismus erste Hinweise auf die Möglichkeit einer prädisponierenden Situation monochorialer Zwillinge für eine PPHN:

Die Gefäßverbindungen beider fetalen Kreisläufe können besonders in Verbindung eines ungleich aufgeteilten Versorgungsareals der Plazenta und einer oftmals marginalen oder velamentösen Nabelschnurinsertion eine Widerstandserhöhung des plazentaren Versorgungsgebietes eines Feten verursachen. Dieser Anstieg des normalerweise charakteristischen Niedrigdruckstromgebietes der Plazenta geht mit einer Widerstandserhöhung des fetalen Körperkreislaufes einher. Während unter physiologischen Bedingungen der niedrige systemische Widerstand dafür sorgt, dass fast das gesamte ausgeworfene Volumen des rechten Ventrikels in den Körperkreislauf der Feten gelangt und nur ca. 3-8% des Blutvolumens durch die Pulmonalarterien in die Lungenstrombahn gelenkt wird, muss sich bei Anstieg des systemischen Widerstandes das Blut zwischen zwei Kreisläufen mit hohen Gefäßwiderständen aufteilen. Es wäre denkbar, dass auf diesem Wege ein größeres Volumen in die Lungenstrombahn gelenkt wird, auch wenn dieser Anteil bisher noch nicht dopplersonographisch erfasst wurde. Die, wenn auch nur gering, gesteigerte Durchblutung fetaler Lungengefäße und der damit verbundene Scherstress an den Gefäßwänden könnten ähnliche strukturelle Anpassungsvorgänge im Sinne einer Hypertrophie der arteriellen glatten Gefäßmuskeln auslösen, welche bereits nach der maternalen Einnahme von NSAR in der SS in den Lungenarterien der Kinder beobachtet wurden. Auch die in 5.1 beschriebenen pathologischen Befunde der *A. umbilicalis* und des *Ductus venosus* bei ZSS, welche durch die Entwicklung der PPHN eines Kindes gekennzeichnet wurden, könnten diesem Pathomechanismus entsprechen. Auf

ähnlichem Wege ließe sich in der Studie von Delsing et al. die Entstehung der PPHN des Donors durch den erhöhten plazentaren Gefäßwiderstand erklären, während sich bei den Rezipienten die Hypertrophie der pulmonalen Gefäße eher infolge kardialer Dekompensation durch die Volumenüberladung ausgebildet haben könnte. Es muss betont werden, dass in der vorliegenden Studie sowohl kleinere als auch größere Zwillinge eine PPHN entwickelt haben und in der Studie von Delsing et al. sowohl ein Donor als auch drei Rezipienten betroffen waren. Es könnte demnach sein, dass eine monochoriale Plazentation für beide Kinder ein erhöhtes Prädispositionsrisiko in der multifaktoriellen Entstehungsgeschichte der PPHN darstellt, selbst wenn der zugrunde liegende Pathomechanismus nicht sicher und exklusiv auf eine gesteigerte Durchblutung der Lungenarterien zurückgeführt werden kann.

Andere Studien der letzten Jahre zeigten, dass für die Regulation der fetalen und neonatalen Lungendurchblutung der NO-cGMP-Signalkaskade-Weg (cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat) eine entscheidende Rolle spielt, so dass eine Unterbrechung oder starke Dysfunktion dieser Signalkaskade in ein PPHN mündet [78] [79] [80] [81]. Kann dieser zelluläre Informationsweg ungestört ablaufen, wird die NO-Produktion durch die endotheliale NO-Synthetase (eNOS) katalysiert, welche durch den bei der Geburt ansteigenden Sauerstoffpartialdruck, die einsetzende Atmung und die Scherkräfte der vermehrten Lungendurchblutung aktiviert wird. Das kurzlebige NO diffundiert in die glatten Muskelzellen, wo es die lösliche Guanylatzyklase (sGC, soluble guanylate cyclase) aktiviert, die ihrerseits die Entstehung von cGMP katalysiert, welches eine Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt. Diese Signalkaskade wird bei der Ausbildung einer PPHN durch mehrere Faktoren gestört: durch eine verminderte eNOS entsteht weniger sGC, welche zu verminderter cGMP-Konzentration führt, welche zusätzlich durch ihren vermehrten Abbau durch die Phosphodiesterase vom Typ 5 (PDE 5) aggraviert wird (Abb.: 18).

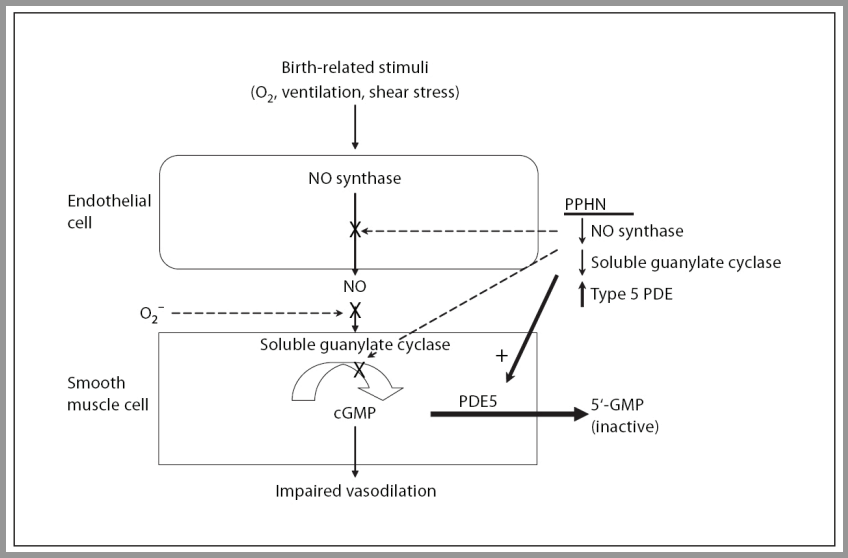


Abb. 18: Abnormalitäten entlang der NO- cGMP- Signalkaskade bei PPHN.

[78] Abman SH (2007) Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neonatology 91: 283- 290

Pearson et al. [82] haben die Substrate und Enzyme des Harnstoffzyklus als Vorstufen für die NO-Produktion untersucht und stellten fest, dass NG niedrigere L-Arginin-Konzentrationen aufwiesen, wenn ihr neonataler Verlauf durch eine PPHN erschwert wurde. Sie vermuteten einen Zusammenhang mit einem Gen-Polymorphismus für ein Enzym, welches den entscheidenden Schritt des Harnstoffzyklus katalysiert, die Carbamoyl-Phosphat-Synthetase, so dass für die Synthese von NO weniger Substrate zur Verfügung stehen als bei gesunden NG. Ein Gendefekt kann für monozygote Zwillinge fast ausgeschlossen werden, allerdings könnten andere Faktoren wie z.B. eine IUGR einen Substratmangel der Vorstufen für die NO-Synthese bedingen.

Obwohl sich der Gesamtquerschnitt der Lungenarterien mit fortschreitendem Gestationsalter vergrößert, wird der hohe pränatale Widerstand in den Lungengefäßen durch den relativ niedrigen Sauerstoffgehalt des fetalen Blutes, die schwach ausgeprägte Produktion von vasodilatatorischen Substanzen wie Prostaglandin I_2 (PGI_2) und NO sowie die erhöhte Produktion vasokonstriktorischer Substanzen wie Endothelin-1 (ET-1) aufrecht erhalten. Ähnlich wie es bereits für Rezipienten des FFTS und Erwachsene

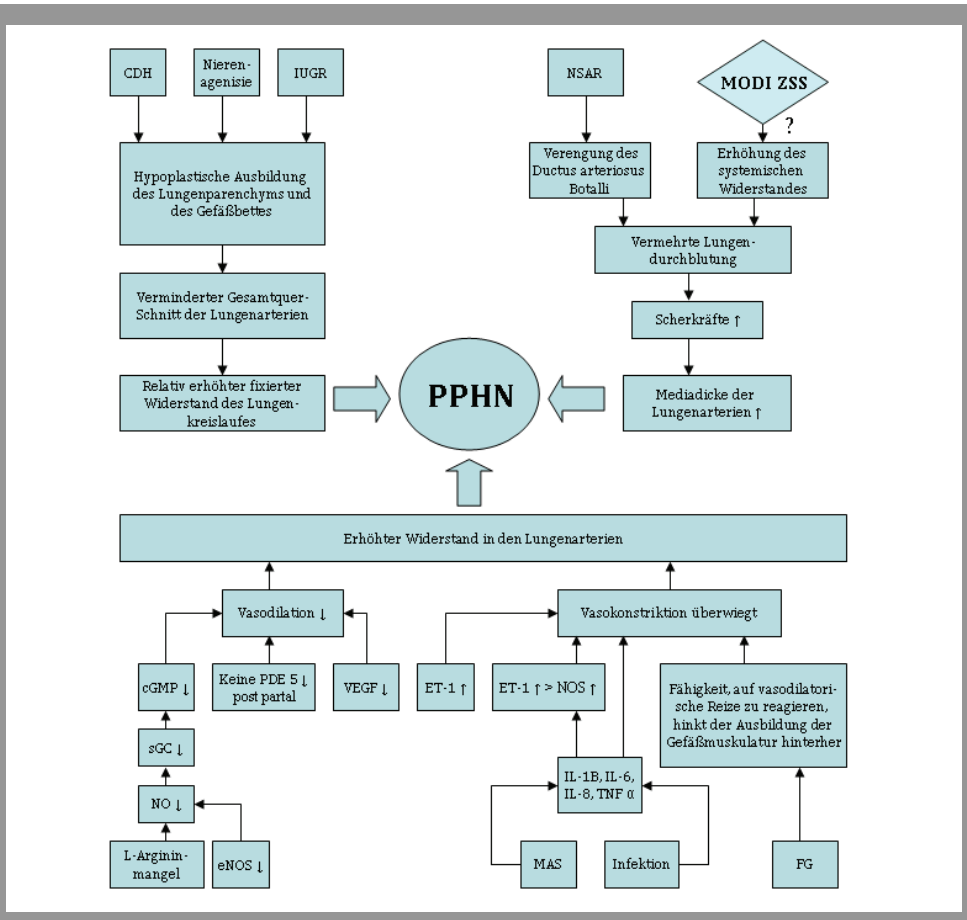
mit Herzerkrankungen [83] nachgewiesen wurde, ist die ET-1-Konzentration im Plasma von Kindern mit PPHN erhöht [71] [78] [79] [84], was den anhaltenden hohen Widerstand im Lungenkreislauf betroffener Kinder mit verursacht. Rosenberg et al. [85] fanden sowohl erhöhte ET-1-Konzentrationen bei Kindern mit PPHN als auch eine positive Korrelation zwischen der Höhe der basalen ET-1-Spiegel und dem Ausprägungsgrad der Vasokonstriktion als Antwort auf eine hypoxämische Situation. Gleichzeitig zeigten Abman et al. [78], dass die Fähigkeit der fetalen Lunge, auf vasodilatorische Reize zu reagieren sowie selbst NO zu produzieren, der Ausreifung von glatten Gefäßmuskelzellen nach folgt. Ein Anstieg der eNOS-Konzentration wird erst in den späten SSW bis in die frühe Neonatalperiode gemessen, was nach Meinung der Autoren das verhältnismäßig gute Ansprechen von den selten betroffenen extrem früh geborenen Kindern auf eine inhalative NO-Therapie erklären könnte.

Im Rahmen einer early-onset Sepsis oder eines Mekoniumaspirationssyndroms (MAS) können stark erhöhte Konzentrationen verschiedener Entzündungsmediatoren im Blut erkrankter Kinder gemessen werden, welche ebenfalls eine Vasokonstriktion der Lungenarterien bewirken. Phospholipide, die einigen bakteriellen Zellwänden wie z. B. β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B anhaften, stimulieren über eine Aktivierung bestimmter Zytokine (Interleukin-1B, IL-6, IL-8) und den Tumornekrosefaktor α (TNF α) eine anhaltende Vasokonstriktion der Lungengefäße [71] [79] [81]. Die Entzündungsreaktionen werden von einem Anstieg von ET-1 und NOS begleitet, wobei der vasokonstriktive Effekt auf die Gefäße bei PPHN überwiegt. Der Anstieg der NOS wird als "Versuch" angesehen, der die Entzündung begleitenden Hypoxie entgegenzuwirken. Für vier Kinder dieser Studie konnte eine early-onset Sepsis nachgewiesen werden, wobei sich bei einem betroffenen Zwilling laborchemisch der Nachweis einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B ergab, welche die Entwicklung der PPHN bei diesem Kind wahrscheinlich begünstigt hat. Auch einer der kleineren betroffenen Zwillinge machte eine early-onset Sepsis durch, ohne dass es gelang, den Erreger laborchemisch nachzuweisen.

Grover et al. [84] zeigten zusätzlich in einem Tierversuch, dass eine verminderte VEGF-Produktion (VEGF: vascular endothelial growth factor) eine PPHN begleitet bzw. induzieren oder aggravieren kann. Die im Aspirat von betroffenen Kindern verminderte VEGF-Konzentration konnte diese Hypothese stützen.

Die neonatale Sterblichkeit der PPHN liegt trotz steigender Einblicke in ihre pathophysiologischen Vorgänge noch immer bei 10-20% [69] [81], wobei die Prognose entscheidend von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängt. Während 80-90% der Kinder mit idiopathischer PPHN überleben, versterben 10-50% der Kinder, welche an einer early-onset Sepsis durch β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B erkranken. In der vorliegenden Studie konnte die PPHN bei allen Kinder erfolgreich therapiert werden. Zwei Kinder, welche diese Erkrankung überlebten, verstarben jedoch im weiteren Verlauf an den Folgen anderer neonataler Komplikationen: Ein größerer Zwilling erlag den Folgen einer early-onset Sepsis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B, ein kleinerer Zwilling verstarb trotz maximaler Interventionen in einem Multiorganversagen.

Die Studienergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass sowohl intrauterine Faktoren wie z. B. die bereits erwähnte IUGR als auch postnatale Komplikationen wie z. B. eine early-onset Sepsis die Entstehung der PPHN begünstigen. Obwohl die PPHN in der klinischen Präsentation Frühgeborener eine Rarität darstellt, könnten die Anpassungsprobleme, welche eine Frühgeburtlichkeit durch die Unreife der Organsysteme mit sich bringt, für das Patientenkollektiv dieser Studie einen weiteren Risikofaktor dargestellt haben. Zusammenfassend wird die Entstehung einer PPHN multifaktoriell ausgelöst und die vorliegende Studie legt nahe, dass eine MODI ZSS mit den für sie typischen plazentaren Gefäßverbindungen der fetalen Kreisläufe die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung dieser Erkrankung erhöht (Abb. 19).



CDH: kongenitale Zwerchfellhernie, cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat, ET-1: Endothelin-1, FG: Frühgeburtlichkeit, IL-1 (6,8): Interleukin-1 (6,8), IUGR: intrauterine Wachstumsretardierung, MAS: Mekonium- Aspirationssyndrom, MODI ZSS: monochorial(e) diamniot(e) Zwillingsschwangerschaft, NO: Stickstoffmonoxid, NOS: NO- Synthetase, NSAR: nicht-steroidale Antiphlogistika, PDE 5: Phosphodiesterase 5, sGC: lösliche Guanosinzyklase, TNF α: Tumornekrosefaktor α, PPHN: persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen, VEGF: Wachstumsfaktor des Gefäßendothels

Abb.19: Einflussfaktoren auf die Entstehungsgeschichte der PPHN

Der Einfluss einer monochorialen Plazentation und die somit einzigartige Verbindung beider fetalen Kreisläufe könnten im Hinblick auf die Entstehung einer PPHN weiterführend untersucht werden. Hierfür wäre ein größeres Patientenkollektiv im Rahmen einer Metaanalyse von Vorteil, bei welchem sowohl die intrauterinen Verhältnisse als auch die postnatale Situation der Zwillinge erfasst, miteinander verglichen und in Bezug zur Entstehung einer PPHN gesetzt werden können. Zur pränatalen Überwachung der Zwillinge eignen sich die in 5.1 beschriebenen Parameter. Eventuelle Interventionen bei FFTS oder starker Wachstumsdiskordanz mit IUGR müssten dokumentiert werden, zum Ausschluss aus der Studie oder zu einer erneuten Untergruppierung der Patienten führen. Postnatale Fak-

toren, welche die Entstehung der PPHN begünstigen, könnten anhand eindeutig definierter Kriterien aufgenommen werden. Hierzu könnten Infektionen, ein MAS, die Entwicklung eines ANS, hypoplastische Lungenerkrankungen und das Gestationsalter des Kindes zählen. Zusätzliche Untersuchungen wie z. B. eine Blutentnahme zur Messung von cGMP, PDE5, L-Arginin, ET-1, PGI_2 und einzelner Entzündungsmediatoren könnten die multifaktorielle Entstehungsgeschichte abbilden. Neben allem wissenschaftlichen Interesse sollte jedoch berücksichtigt werden, dass jede Untersuchung und jede Intervention wie z. B. eine Blutentnahme einen potentiellen Stressfaktor für das Früh- bzw. Neugeborene darstellen kann, welcher den Zustand des Kindes verschlechtern könnte. Zuletzt könnten nur zukünftige Obduktionen verstorbener Kinder klären, ob sich strukturelle Veränderungen bis hin in kleinste Lungenarterien darstellen lassen, welche bereits bei betroffenen Kindern aufgefunden wurden, in deren SS die Mutter NSAR eingenommen hatte oder deren Lungen hypoplastisch angelegt waren.

5.2.4 Neurologische Komplikationen

Aus der Literatur geht hervor, dass eine MODI ZSS neben einem erhöhten Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einher geht, dass ein Kind leichte bis schwerwiegende neurologische Schädigungen entwickelt [11] [36] [37] [86]. In der vorliegenden Studie konnten sonographisch bei vier von 58 Kindern (6,9%) eine ICB III. bis IV. Grades dargestellt werden (s. 5.2, Abb.17). Ob und inwiefern diese Läsionen längerfristige und bleibende Entwicklungsstörungen auslösen, kann zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch nicht abgesehen werden. Berücksichtigt man die zehn Zwillingspaare, die zuvor auf Grund ihrer problemlosen Adaptation bei einem Gestationsalter von mindestens der vollendeten 36. SSW ausgeschlossen wurden, so wurde sonographisch insgesamt bei vier von 80 MODI Zwillingen (5%) eine ICB III. bis IV. Grades nachgewiesen.

Die bis heute vorliegenden Studien bestätigen, dass bei monochorialer Plazentation der Zwillinge die neurologische Morbidität im Vergleich zu DIDI Zwillingen und Einlingen erhöht ist, bezüglich der Ätiologie kommen die Autoren jedoch teilweise zu leicht abweichenden Ergebnissen:

Sebire et al. [2] zeigten, dass MODI Zwillinge ein doppelt so hohes Risiko für eine Geburt vor der 32. SSW haben (9,2% vs. 5,5%) und im Gegensatz zu DIDI Zwillingen vierfach häufiger eine IUGR beider Feten entwickeln (7,5% vs. 1,7%). Beide Einflüsse werden u. a. für das häufigere Auftreten einer Zerebralparese (CP) verantwortlich gemacht [11].

Gratacos et al. [58] beobachteten, dass MODI ZSS mit selektiver IUGR gegenüber DIDI und unkomplizierten MODI ZSS eine erhöhte Neuromorbidität aufweisen (12% vs. 0% bzw. 1,7%), wobei besonders die größeren Geschwister Läsionen des Hirnparenchyms entwickelten. Dies galt vor allem für Kinder aus SS, in welchen beim kleineren Zwilling ein intermittierend pathologischer Fluss in der *A. umbilicalis* dargestellt wurde (20% vs. 5%). Die Autoren postulierten, dass es innerhalb kurzer hypotenser oder bradykarder Episoden des IUGR Zwillings über große AAAs zu einer akuten

feto-fetalen Transfusion kommen kann, welche zu einer Unterversorgung einzelner Organe des größeren Zwillings führen könnte. Diese könne sich auch in Fällen abspielen, in denen sich kein IUFT ereignet. Fünf Jahre später bestätigten Gratacos et al. ihre Beobachtungen in einer weiteren prospektiven Studie, welche bis heute ein wesentlicher Bestandteil in der Risikostratefizierung von MODI ZSS darstellt. Für Kinder aus MODI ZSS mit selektiver IUGR besteht neben einem erhöhten Risiko für einen IUFT eines oder beider Feten auch ein erhöhtes Risiko für Läsionen des Hirnparenchyms des größeren Zwillings, wenn der kleinere wachstumsretardierte Zwilling einen intermittierenden Zero- oder Reverse-Flow der *A. umbilicalis* gezeigt hat [40].

Adegbite et al. [11] berichten, dass in ihrer Studie MODI Zwillinge im Vergleich zu DIDI deutlich häufiger eine ungünstigere neurologische Entwicklung aufwiesen (42% versus 13%). Die Prävalenz einer CP betrug bei MODI im Gegensatz zu DIDI Zwillingen das Achtfache (8% vs. 1%) und leichtere Entwicklungsdefizite traten fünfmal so häufig auf (15% vs. 3%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gratacos et al. zeigte das Eintreten von IUGR in ihrer Studie hinsichtlich des Risikos für neurologische Entwicklungsstörungen keinen Einfluss, das Risiko war jedoch bei stark diskordantem Wachstum der Zwillinge signifikant erhöht. In der monochorialen Gruppe wurden zusätzlich das Vorliegen eines FFTS und ein selektiver IUFT des Ko-Zwillings als Risikofaktoren für neurologische Entwicklungsstörungen nachgewiesen, letzteres stimmt wieder mit den Beobachtungen von Gratacos et al. überein.

Im Vergleich zu den Ergebnissen von Adegbite et al. berichten andere Autoren über eine wesentlich niedrigere Neuromorbidität bei MODI Zwillingen, wobei sich die SS-Verläufe hinsichtlich des Auftretens von FFTS, TAPS, IUGR und IUFT mit und ohne Interventionen unterscheiden. Ortibus et al. untersuchten 136 MODI ZSS aus drei europäischen Pränatalzentren und zeigten, dass 10% der Kinder leichte bis schwerwiegende neurologische Schädigungen im Alter von 14 Monaten (Hamburg) bzw. zwei Jahren (Leiden, Leuven) aufwiesen [38]. Isolierte motorische Entwicklungsauffäl-

ligkeiten wurden bei elf der 230 Kinder (5%) beobachtet und isolierte geistige Entwicklungsverzögerungen traten bei drei Kindern auf (1,5%), während drei Kinder (1,5%) kombinierte geistige und motorische Entwicklungsstörungen zeigten. Bei weiteren fünf Zwillingen (2%) wurde eine CP diagnostiziert. Während die Inzidenz der geistigen Entwicklungsstörungen in ihrer Studie mit der in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist, traten motorische Defizite doppelt und eine CP zehnmal so häufig auf. Dies führten sie hauptsächlich auf die Komplikationen durch die bestehenden Anastomosen zurück (wie z. B. den Folgen eines FFTS). Sie betonten jedoch gleichzeitig, dass ihrer Meinung nach auch unkompliziert erscheinende MODI ZSS ein erhöhtes Risiko für neurologische Komplikationen darstellen.

Dies konnten Burguet et al. [86] bei ihrer Suche nach prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung einer CP bei FG mit einem sehr frühen Entbindungszeitpunkt (< 32. SSW) beobachten. Sie fanden neben einem mehr als 48 Std. der Geburt vorausgehenden vorzeitigen Blasensprung für monochoriale Zwillinge ein sechsfach erhöhtes Risiko für eine CP im Vergleich zu Einlingen (OR=6,0, 95% KI 1,7- 21,3, p=0,007). Das Eintreten eines IUFT oder eines FFTS hat in ihrer Studie die Neuromorbidität der Zwillinge nicht beeinflusst. Ihre Studie unterscheidet sich insofern von vielen anderen, als dass sie nur Kinder einbezogen, welche aufgrund ihrer extremen Frühgeburtlichkeit bereits ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ereignisse aufwiesen.

Ortibus et al. stellten in der bereits erwähnten Studie sonographisch bei sieben NG (3%) eine ICB III. bis IV. Grades oder eine PVL ≥ II. Grades in den ersten Lebenswochen dar. Insgesamt waren 8% der kranialen Ultraschalluntersuchungen als nicht normal gewertet worden [36]. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie (6,9 % bzw. 5%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ortibus et al. hat die Diskordanz des GG in dieser Studie für dieses Kriterium keinen Einfluss genommen, jedoch muss erneut eine Relativierung durch das kleine Patientenkollektiv erfolgen. Auch pathologische Flussmuster in der

Dopplersonographie, wie es die Gruppe um Gratacos für den intermittierenden Zero- oder Reverse-Flow des EDF in der *A. umbilicalis* aufzeigten [40], konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden. Das Eintreten von IUGR oder SGA war zwar häufiger mit einem pathologischen Fluss in der Umbilikalarterie assoziiert, es wurde jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Eintreten von zerebralen Ereignissen beim größeren oder kleineren Zwilling beobachtet.

Die meisten Langzeitstudien, welche auf die neuromotorische und geistige Entwicklung von MODI Zwillingen eingingen, untersuchten das neurologische Outcome von MODI Zwillingen, welche ein FFTS aufwiesen, um für diese stark gefährdeten Kinder optimale Interventionsstrategien zu finden. Auch für Kinder, welche in der SS eine IUGR aufwiesen, sind erste Langzeitergebnisse bzgl. ihrer weiteren geistigen und motorischen Entwicklung veröffentlicht worden (s. 5.3). Ob sich MODI Zwillinge aus zunächst unkompliziert erscheinenden ZSS auch in ihrer Neuromorbidität von DIDI Zwillingen unterscheiden, wie es Burguet et al. in ihrer Studie bei Kindern mit einem Entbindungstermin vor Erreichen der 32. SSW beobachtet haben [86], könnte durch zukünftige Studien geklärt werden. Der Studienaufbau könnte dem ähneln, welcher in 5.2.2 beschrieben wurde.

5.3 Intrauterine Wachstumsverzögerung der monochorialen diamnioten Zwillinge

In der vorliegenden Studie wurden 29,3% aller Zwillinge mit einem GG unterhalb der 10. Perzentile und 12,1% unterhalb der 3. Perzentile für monochoriale Zwillinge geboren. Dabei präsentierten sich besonders Kinder mit einem diskordanten GG von mehr als 25% unterhalb der 3. Perzentile (27,3%). Ein Vergleich mit den Daten aus der Literatur ist nur eingeschränkt möglich, da sich die Definition von IUGR uneinheitlich gestaltet. Einige Autoren sprechen von IUGR bei einem GG unterhalb der zehnten, andere unterhalb der fünften oder dritten Perzentile. Auch fordern einige Autoren ein gleichzeitiges Vorliegen einer Wachstumsdiskordanz von mehr als 20% innerhalb des Zwillingspaares. In dieser Studie wurde ein GG unterhalb der 3. Perzentile sowie eines unterhalb der 10. Perzentile erfasst. Der intrauterinen Wachstumsverlauf, welcher sich perzentilenflüchtig abwärts gezeigt haben könnte, so dass eine IUGR definiert gewesen wäre, wurde nicht erfasst.

Die Häufigkeit eines GG unterhalb der 3. Perzentile von 27,3% in dieser Studie entspricht ungefähr der von Acosta-Rochas et al. [37] beobachteten Prävalenz von SGA-Feten bei MODI Zwillingen aus unkompliziert verlaufenden SS von 24%, wobei sie alle Kinder unterhalb der 5. Perzentile angaben. Auch Fichera et al. [59] verzeichneten bei 23%, Sebire et al. [2] hingegen bei 33,8% der MODI Zwillinge eine Wachstum unterhalb der 5. Perzentile [2], sie unterschieden jedoch nicht zwischen komplizierten und unkomplizierten SS-Verläufen.

Machado et al. [39] berichten, dass in ihrer Studie 26,5% der Zwillingspaare eine Diskordanz von mehr als 20% bezogen auf ihr GG aufwiesen, wobei in 75% mindestens ein Zwilling als SGA eingestuft wurde (definiert als GG unterhalb der 10. Perzentile). Auch dies entspricht den Beobachtungen in der vorliegenden Studie, in denen 38% der Zwillingspaare ein diskordantes GG von mehr als 25% aufwiesen, wobei sich in 81,8% der Paare ein Kind mit einem GG unterhalb der 10. Perzentile präsentierte. In der Studie von Ortibus et al. [36] wurde in 30% aller MODI ZSS ein Kind unterhalb der

10. Perzentile eingestuft, was den Beobachtungen in der vorliegenden Studie entspricht (29,3%).

Zusammenfassend steht die Häufigkeit eine SGA-Feten unterhalb der 3. und 10. Perzentile in der vorliegenden Studie bei zunächst unkompliziert erscheinenden MODI ZSS mit der in der Literatur beschriebenen Prävalenz bei allen MODI ZSS im Einklang, soweit sich durch die unterschiedlichen Definitionen ein direkter Vergleich darstellen lässt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Prävalenz der SGA-Feten unterhalb der 3. und 10. Perzentile bei monochorialen diamnioten Zwillingen

	< 3. Perzentile	**< 5. Perzentile**	**< 10. Perzentile**
vorliegende Studie	**12,1 %**		**29,3 %**
Acosta- Rochas et al. (2007)		**24 %**	
Fichera et al. (2009)		**23 %**	
Sebire et al. (1997)		**33,8 %**	
Ortibus et al. (2009)			**30 %**

SGA: small for gestational age

Bezogen auf das Eintreten einzelner neonataler Komplikationen hat sich mit einer Ausnahme in dieser Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Eintreten von SGA unterhalb der 3. oder 10. Perzentile ergeben. Nur für die Notwendigkeit einer Bluttransfusion durch ein oder mehrere EKs wurde ein positiver Zusammenhang für Feten mit einem GG unterhalb der 3. Perzentile nachgewiesen. Die Entstehung der transfusionspflichtigen Anämie liegt jedoch am wahrscheinlichsten in der noch uneffektiven Nachbildung der Erythrozyten bei gleichzeitigem Blutverlust im Rahmen von diagnostischen Blutentnahmen begründet. So sollte der in dieser Studie vorliegende Einfluss eines GG unterhalb der 3. Perzentile auf die Transfusionsbedürftigkeit der Feten vorsichtig gewertet werden, zumal eine IUGR in vielen Fällen eher durch eine Polyzythämie gekennzeichnet wäre, welche sich infolge der chronischen Hypoxämie der Feten entwickelt. Auch muss wiederholt auf die kleine Patientenzahl hingewiesen werden, welche die Ergebnisse möglicherweise stark beeinflusst.

Anders als in dieser Studie, in der nur SGA-Feten unterhalb der 3. und 10. Perzentile ohne deren Gewichtsverlauf erfasst wurden, zeigten andere Autoren für IUGR Kinder sowohl bzgl. der neonatalen Mortalität als auch der neonatalen Morbidität einen klaren Bezug zu ihrer intrauterinen Wachstumssituation auf:

Yinon et al. [38] verglichen in ihrer Studie das neonatale Outcome von diskordanten Zwillingen, bei denen der kleinere Zwilling in der einen Gruppe als SGA und in der anderen Gruppe als AGA eingestuft wurde. Es bestand für SGA Feten ein 7,7-fach erhöhtes Risiko für schwerwiegende neonatale Komplikationen (19,5% vs. 6%, p=0,04), zu denen die perinatale Mortalität, ein schweres Atemnotsyndrom (ANS), eine intrazerebrale Blutung (ICB) 3.-4. Grades oder eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) gezählt wurden. In der SGA-Gruppe entwickelten 37% der Kinder ein ANS, hingegen waren nur 8% der Kinder aus der AGA-Gruppe betroffen, eine Hirnblutung wiesen 21,7% der SGA- und 6% der AGA-Zwillinge auf.

Für FG der 27.-35. SSW aus Einlings-SS konnten Simchen et al. [87] in ihrer Studie im Gegensatz zu altersgemäß gewachsenen Kindern für wachstumsretardierte sowohl eine erhöhte neonatale Mortalität als auch eine erhöhte Inzidenz für septische Krankheitsverläufe nachweisen. Es fanden sich in ihrer Studie jedoch keine Unterschiede bzgl. des Auftretens eines ANS, von ICB oder einer NEC. Sie betonten, dass die SGA-Kinder in ihrer Studie häufiger an schweren Infektionen erkrankten, welche eine Sepsis verursachten, als die Kinder in der AGA-Gruppe, was sie zunächst verwunderte, da die Mütter der letztgenannten Gruppe deutlich häufiger eine Besiedelung mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B oder einen vorzeitigen Blasensprung (PROM, preterm rupture of membranes) aufwiesen. Beide Ereignisse gehen mit einem erhöhten Infektionsrisiko für den Feten einher. Sie postulierten, dass dieses Ergebnis wahrscheinlich durch die von anderen Autoren beobachtete Neutropenie von IUGR-Kindern zu erklären sei und wiesen auf die Notwendigkeit diesbezüglicher zukünftiger Studien hin.

Im Hinblick auf die längerfristige Entwicklung wachstumsretardierter Kinder scheint ihr Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse über dem der Normalbevölkerung zu liegen. Kaijser et al. [88] konnten in ihrer Multicenterstudie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kardialer Ischämien bei Kindern mit IUGR beobachten. Während bereits eine einfache Standardabweichung bezüglich des GG eindeutig mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse einherging, nahm die Prävalenz deutlich zu, wenn das GG zwei Standardabweichungen unter dem der Normalbevölkerung lag. Für ein niedriges GG oder eine alleinige Prämaturität ohne IUGR, hypertensive SS-Erkrankungen der Mutter oder den Status einer ZSS konnte dieser Bezug nicht hergestellt werden. Während der intrauterinen Entwicklung ist es wahrscheinlich durch die Mangelernährung des IUGR-Feten zu einer Anpassungsreaktion gekommen, welche im höheren Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.

Einige Jahre später erklärten Skilton et al. [89], dass es im Rahmen des erhöhten fetoplazentaren Gefäßwiderstandes bei IUGR bereits in utero zu einer Zunahme der Mediamuskulatur der Aorta kommt. Wird die Gefäßwanddicke an das GG adjustiert, zeichnet sich dieser Effekt noch deutlicher ab (Aortenwanddicke 300 µm/kg vs. 199 µm/kg; $p < 0{,}0001$). Diese Beobachtung könnte eine Erklärung für die bereits pränatal angelegte Prädisposition eines später erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse sein, welche Kaijser et al. beschrieben haben. Hier sei darauf hingewiesen, dass die Zunahme der Mediamuskulatur in der Aorta den vaskulären Veränderungen in den Lungenarterien ähnelt, welche die pathomorphologische Grundlage einer PPHN bilden. Die veränderte Kreislaufsituation der Feten führt in beiden Szenarien bereits in utero zu strukturellen Umbauvorgängen in unterschiedlichen arteriellen Gefäßen, welche durch die Zunahme des fetoplazentaren Gefäßwiderstandes im Rahmen einer IUGR bzw. die plazentaren Anastomosen bei monochorialer ZSS gebahnt werden.

Neitze et al [90] konnten weder in einer Metaanalyse noch im Tierversuch für das separate Vorliegen einer IUGR einen linear positiven Zusammenhang zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. eines Typ 2-Diabetes mellitus nachweisen. Sie stellten zum einen in ihrer Metaanalyse fest, dass sowohl ein niedriges GG von weniger als 2500g als auch ein hohes GG von mehr als 4000g mit einem erhöhten Risiko einhergehen, im Erwachsenenalter einen Diabetes mellitus vom Typ 2 zu entwickeln, ohne dass es sich explizit um IUGR-Kinder gehandelt hat. Im Tierversuch stellte sich zudem nur ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage im Erwachsenenalter von SGA geborenen Ratten dar, wenn diese in der Neonatalperiode ein sehr schnelles Aufholwachstum zeigten. SGA geborene Ratten, welche erst nach 60 Tagen ein den AGA geborenen Tieren entsprechendes Körpergewicht erreichten, wiesen diesbezüglich das gleiche Risiko wie die Tiere in der Kontrollgruppe auf.

Des Weiteren wird infolge einer IUGR von einer benachteiligten kognitiven und psychosozialen Entwicklung ausgegangen. In der über 17 Jahre durchgeführten prospektiven Studie von Paz et al. [91] zeigten weibliche Teilnehmerinnen, die wachstumsretardiert geboren wurden, einen niedrigeren Durchschnitt in unterschiedlichen Intelligenzscores im Vergleich zu Frauen, welche keine IUGR entwickelt hatten. Ehemals wachstumsretardierte männliche Teilnehmer erreichten im Erwachsenenalter einen weniger hohen sozialen Status mit einem Abbruch der Schulausbildung vor Abschluss des 12. Schuljahres. Um die Folgen durch eine extreme Frühgeburtlichkeit auszuschließen, bezogen sie sich nur auf IUGR Kinder, welche zum errechneten Geburtstermin geboren wurden. Sie postulierten, dass sich psychosoziale und kognitive Entwicklungsdefizite infolge einer IUGR möglicherweise erst im fortgeschrittenen Adoleszentenalter voll ausprägen, da andere Autoren in kurzfristigeren Zeitintervallen nur dezente Einschränkungen feststellten.

Fattal-Valevski et al. [92] konnten beispielsweise nur für Kinder mit einer IUGR im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne IUGR eine verzögerte neuromotorische Entwicklung sowie einen niedrigeren Intelligenzquotien-

ten (IQ) im Alter von drei Jahren nachweisen, wenn sie in der Neonatalzeit zusätzliche Komplikationen erlitten hatten. Auch O'Keeffe et al. [93] gehen davon aus, dass sich lediglich moderate Schwierigkeiten bezüglich des Lernverhaltens, der Aufmerksamkeit und der Konzentrationsfähigkeit im Erwachsenenalter von ehemals SGA-Kindern ausbilden. Sie wiesen zusätzlich darauf hin, dass die Schwere der Wachstumsretardierung unterhalb der 3. Perzentile einen größeren Einfluss zeigte als ihre symmetrische Ausprägungsform, bei welcher die intrauterine Mangelversorgung zu einer zerebralen Zellhyperplasie bei verminderter Zellzall führt.

In den letzten Jahren haben sich Pränatalmediziner aus unterschiedlichen europäischen Zentren zusammengefunden, um in einer prospektiven Studie das Outcome von Kindern mit IUGR auszuwerten. Ziel dieser sogenannten TRUFFLE-Studie ist es, ein optimales Management für Kinder zu finden, welche bereits in den frühen SSW in ihrem Wachstum zurückbleiben. Bis heute sind sich auch erfahrene Geburtshelfer nicht sicher, anhand welcher Parameter der optimale Entbindungszeitpunkt gefunden werden kann, um die Risiken zwischen einer extremen Frühgeburtlichkeit im Falle eines frühen Entbindungstermins gegen die Risiken einer längeren intrauterinen Mangelversorgung abzuwägen (s.5.1). Die Ergebnisse dieser Multicenterstudie stehen jedoch zum heutigen Zeitpunkt noch aus.

Zusammenfassend scheinen wachstumsretardierte Feten aus unkomplizierten MODI ZSS, welche durch einen durchwegs positiven EDF in der *A. umbilicalis* definiert sind, auch in der vorliegenden Studie eine benigne Prognose aufzuweisen. Das Ergebnis wird jedoch sowohl durch die kleine Patientenzahl als auch die selektive Auswahl von ZSS mit doppeltem Überleben relativiert. Inwiefern sich kognitive, psychosoziale und neurosensomotorische Defizite infolge intrauteriner Mangelernährung im weiteren Lebensverlauf abzeichnen, ist aktuell jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Nach den bisherigen Erkenntnissen sollten IUGR bzw. SGA geborene Kinder in ihrer Entwicklung beobachtet und ggf. im Rahmen von Frühförderungsprogrammen unterstützt werden, wie es in speziellen pädiatrischen Einrichtungen bereits für FG umgesetzt wurde. Gleichzeitig könnten mit

dem Einverständnis der Eltern die Testergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten in der Entwicklung der Kinder mit denen einer Kontrollgruppe verglichen werden, um längerfristige und genauere Erkenntnisse über die Auswirkung von IUGR auf die spätere geistige Entwicklung der betroffenen Kinder zu gewinnen. Neben den pränatalen Einflussgrößen wie z. B. unterschiedlichen Flussmustern in der Dopplersonographie, MODI ZSS mit speziellen Komplikationsrisiken wie denen eines FFTS, einer TAPS, einer starken Wachstumsdiskordanz oder dem IUFT eines Zwillings, einer PROM sowie einer hypertensiven Erkrankung der Mutter könnten postnatale Einflussgrößen in der Neonatalperiode wie z. B. extreme Prämaturität, Infektionen, respiratorische Anpassungsprobleme, kardiovaskuläre und neurologische Ereignisse neben denen des sozialen Status erhoben werden.

5.4 Vergleich der neonatalen Präsentation größerer und kleinerer Geschwisterkinder innerhalb eines Zwillingspaares

Während kleinere Geschwisterkinder im Vergleich zu ihrem größeren Zwilling häufiger eine Hyperbilirubinämie entwickelten und insbesondere dann, wenn sie eine IUGR entwickelten, häufiger ein oder mehrere EK transfundiert bekamen, entwickelten größere Geschwisterkinder im Vergleich zu ihrem kleineren Zwilling häufiger ein ANS (s. Abb.20), welches eine Surfactanttherapie nach sich zog. Dies erreichte als einzige neonatale Komplikation bzw. Intervention eine statistische Signifikanz (s. 4.5) und soll in den folgenden Überlegungen weiter aufgegriffen werden.

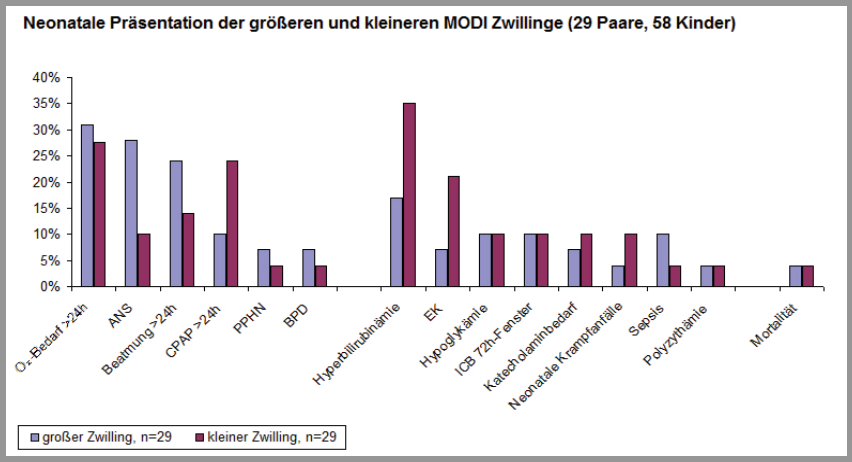


Abb.20: Neonatale Präsentation größerer und kleinerer MODI Zwillinge der vorliegenden Studie (n=29 große und n=29 kleine Zwillinge)

SGA und IUGR- Prädisposition oder Schutz vor respiratorischen neonatalen Komplikationen?

In dieser Studie entwickelten vor allem die größeren Geschwisterkinder respiratorische Probleme. In allen Fällen, in denen nur einer der Zwillinge ein ANS entwickelte, mussten die größeren Geschwister der Zwillingspaare respiratorisch unterstützt werden. Es handelte sich allerdings nur in drei Fällen um den größeren Zwilling aus einem stark diskordanten Paar, in zwei Fällen waren die größeren Kinder aus der konkordanten Gruppe betroffen, deren kleinere Geschwister kein GG unterhalb der 3. Perzentile aufwiesen. Auch ein statistisch relevanter Bezug zwischen dem Vorliegen einem GG unterhalb der 3. Perzentile und einzelnen neonatalen Erkrankungen konnte nicht hergestellt werden. Es drängt sich trotzdem an dieser Stelle die Frage auf, welche intrauterinen Faktoren die Reife der fetalen Organe beeinflussen und wieso sich monochoriale Zwillinge in der Neonatalzeit auch ohne sichtbare feto-fetale Transfusion unterschiedlich präsentieren. Ob Kinder mit einer IUGR durch die intrauterine Mangelversorgung eher ein schlechtes neonatales Outcome haben oder ob sie durch den oxidativen Stress und dessen konsekutive Erhöhung des Plasma-Kortisol-Spiegels eine vorzeitige Reife bestimmter Organsysteme erlangen, wird in der Literatur auch für Einlings-SS bis heute kontrovers diskutiert:

Economides et al. [94] zeigten, dass SGA-Feten im Gegensatz zu AGA-Kindern höhere Kortisolkonzentrationen im Serum aufwiesen. Diese gingen zusätzlich mit einer statistisch signifikanten negativen Korrelation zu ihrer Glukosekonzentration im Blut einher. Sie postulierten, dass die erhöhten Kortisolkonzentrationen den Versuch darstellen könnten, der Unterversorgung des Feten entgegenzutreten. Eine Notwendigkeit des Kortisol-Anstiegs für den Ausreifungsprozess von Organsystemen, wie es z.B. für die Lunge vermutet wurde, wurde von den Autoren jedoch nicht angenommen, da sich die Kortisolkonzentration auch in unkomplizierten SS zwischen der 18. und 36. SSW gewöhnlich nicht verändert.

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Tyson et al. [95], welche in ihrer umfangreichen Studie (n=28.838) keinen Hinweis auf eine be-

schleunigte Lungenreife bei SGA-Kindern im Vergleich zu AGA-Kindern gleichen Gestationsalters in Einlings-SS nachweisen konnten. Je nachdem, ob die Kriterien für SGA zum einen in Hinblick auf geburtshilfliche oder neonatologische Kriterien und zum anderen nach den Parkland- oder Canadian-Wachstumskurven verglichen wurden, trat ein ANS entweder bei SGA- häufiger als bei AGA-Kindern auf oder es wurde in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet. So sei laut der Autoren in Zukunft das Management für SGA-Kinder in Hinblick auf eine vorzeitige elektive Entbindung per Kaiserschnitt neu zu überdenken, da diese nicht durch eine vorzeitige Organreife, sondern durch die Frühgeburtlichkeit und die sie begleitende Unreife der Lunge sowie anderer Organe mit einem erhöhten Risiko für neonatale Morbidität und Mortalität verbunden sei.

Auch die Ergebnisse von Yinon et al. [38] bestärken die Hypothese von Tyson et al., dass SGA- im Vergleich zu AGA-Kindern keine beschleunigte Lungenreife, sondern im Gegenteil eine schlechteres respiratorisches Outcome entwickeln. In ihrer Studie erkrankten 37% der Kinder mit einem GG unterhalb der 10. Perzentile an einem ANS, hingegen waren nur 8% der Kinder aus der AGA-Gruppe betroffen. Dies verhält sich konträr zu den Beobachtungen der vorliegenden Studie, in denen bei drei Paaren der am stärksten diskordanten Gruppe nur der größere und AGA gewachsene Zwilling ein ANS aufwies, auch wenn diese Beobachtung keine statistische Signifikanz erlangt hat.

Torrance et al. [96] untersuchten in ihrer Studie ebenfalls das respiratorische Outcome von 187 SGA-Kindern, welche vor der 34. SSW geboren wurden. Dafür teilten sie die Feten anhand von dopplersonographischen Befunden in zwei Gruppen ein: Bei 45 Feten wurde ein als normal gewertetes und bei 142 Feten ein pathologisches Flussmuster in der *A. umbilicalis* verzeichnet. Letzteres wurde als Hinweis für das Vorliegen einer IUGR angesehen. Das respiratorische Outcome unterschied sich entgegen ihrer Vermutung in beiden Untergruppen jedoch statistisch nicht signifikant voneinander, was sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie in Einklang bringen lässt. Als klinische Parameter wählten Torrance et al.

das Auftreten sowie den Schweregrad eines ANS, den Einsatz von Surfactant, den Einsatz maschineller Beatmung sowie das Eintreten einer BPD. Innerhalb der Gruppe mit den pathologischen Flussmustern, welche das Vorhandensein einer IUGR widerspiegeln, hatten besonders Kinder von Müttern mit hypertensiven Erkrankungen ein deutlich schlechteres respiratorisches Outcome. Dabei wiesen FG von Müttern mit HELLP-Syndrom das größte Risiko für respiratorische Komplikationen auf.

Ein Jahr später gingen Torrance et al. [97] in einer anderen Studie erneut der Frage nach einer möglichen beschleunigten Lungenreifung bei IUGR Feten nach: Sie untersuchten anhand des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten (L/S-Ratio) und der Anzahl von Lamellarkörpern (LBC, lamellar body count) im Fruchtwasser den Einfluss von Plazentainsuffizienz und maternaler Hypertension auf die Lungenreife des Feten. Dafür wurden 76 SGA-Kinder durch die Auswertung in der Dopplersonographie in zwei Gruppen eingeteilt, so dass von einer Plazentainsuffizienz bei pathologischen Werten in der *A. umbilicalis* ausgegangen wurde. Anders als in ihrer vorausgehenden Studie und denen der Gruppen um Economides und Tyson ließen in dieser Studie die biochemisch gemessenen Parameter eine stärkere Ausreifung der Lunge bei Feten mit IUGR vermuten, es wurden jedoch keine klinischen Parameter wie z.B. das Auftreten eines ANS oder einer BPD für die Bestätigung dieser Ergebnisse gewählt. Ihre Studie ergab eine statistisch signifikant erhöhte L/S-Ratio bei SS mit Plazentainsuffizienz sowie eine erniedrigte bei SS, in denen die Mütter eine hypertensive Erkrankung entwickelten, während die Ergebnisse für die Untersuchung des LBC keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse und Schlussfolgerungen hinsichtlich mangelnder bzw. fördernder Einflussfaktoren auf die Organreife wachstumsretardierter Kinder lassen sich wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Ätiologien einer IUGR zurückführen. Kann keine Erkrankung der Mutter festgestellt werden, könnten sich die intrauterinen Anpassungsvorgänge und das Outcome der Kinder von denen unterscheiden, welche aufgrund hypertensiver Erkrankungen oder eines Diabetes melli-

tus der Mutter mangelhaft versorgt werden. Auch eine Mehrlings-SS mit monochorialer Plazentation erhöht das Risiko für mindestens einen Zwilling, eine IUGR zu entwickeln [98]. Das Vorliegen eines pathologischen Flussmusters in der *A. umbilicalis* scheint dabei nach heutigen Erkenntnissen deutlich die Prognose beider Kinder zu beeinflussen [40] [41] [63]. Bereits vor einigen Jahren haben Mari und Hanif [99] darauf hingewiesen, dass es sich bei IUGR-Kindern nicht um eine homogene Gruppe handelt: Die Autoren sprechen von SGA-Feten, wenn diese zwar klein gewachsen sind, aber weder pathologische Flussmuster in der *A. umbilicalis* und der *A. cerebri media* des Feten, noch eine mütterliche Erkrankung vorliegen. IUGR Kinder definieren sich laut der Autoren sowohl durch pathologische Flussmuster in den erwähnten Arterien als auch durch eine vorliegende kausale Erkrankung der Mutter. Von diesen Kindern sollten des Weiteren diejenigen abgegrenzt werden, welche ohne mütterliche Pathologien abnorme Befunde in der Dopplersonographie aufweisen. Mari und Hanif geben zu bedenken, dass eine Plazentainsuffizienz nicht *die* Ursache einer IUGR darstellt, sondern vielmehr als *Symptom* eines pathologischen Geschehens angesehen werden kann, welches noch nicht vollständig verstanden ist. Das Management der betroffenen Feten müsste sich somit an den ursächlichen Pathomechanismen der mangelhaften Versorgungssituation des Feten orientieren und kann nicht für alle IUGR-Feten nach einheitlichen Kriterien gestalten werden. Da das Schicksal beider Kinder in monochorialen ZSS neben den mütterlichen Einflussfaktoren von dem des anderen abhängt, muss die besondere Situation der verbundenen fetalen Kreisläufe und die Entwicklung einer selektiven IUGR für diese Gruppe separat berücksichtigt werden. Es wird für MODI Zwillinge mit selektiver IUGR noch schwieriger, den richtigen Entbindungszeitpunkt festzulegen, da sich Konstellationen ergeben können, in denen ein Zwilling vom längeren Verbleib im Mutterleib profitieren könnte, während sein Ko-Zwilling jedoch eher gefährdet wäre.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Monochoriale diamniote (MODI) Zwillinge weisen aufgrund ihrer plazentaren Gefäßverbindungen im Vergleich zu Einlingen und dichorialen Zwillingen eine höhere perinatale Mortalität und Morbidität auf. Für einige Komplikationen konnten in den letzten Jahren sowohl pränatale Diagnosekriterien als auch Interventionsansätze erarbeitet werden.

Fragestellung: Diese Arbeit untersucht die Vorhersagekraft bestimmter dopplersonographischer Parameter für das Eintreten einzelner neonataler Erkrankungen bei MODI Zwillingen. Zusätzlich werden einzelne Einflussfaktoren genauer betrachtet und für die Entstehung bestimmter Erkrankungen diskutiert.

Material und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 40 lebend geborene MODI Zwillingspaare eingeschlossen, welche in den Jahren 2007-2009 im UKE in Hamburg betreut wurden, und die zuvor kein FFTS entwickelten hatten. Anhand hierarchischer logistischer Regressionen wurden zunächst Bezüge zwischen den Befunden in der Dopplersonographie und einzelnen Komplikationen in der Neonatalperiode untersucht. Anschließend wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht, dem unterschiedlichen Ausprägungsgrad der Diskordanz innerhalb eines Zwillingspaares sowie dem Vorliegen eines intrauterinen Gewichtes unterhalb der 10. bzw. 3. Perzentile und dem Eintreten neonataler Komplikationen besteht. Zusätzlich wurde das neonatale Outcome des größeren mit dem des kleineren Zwillings durch den Einsatz des Mc Nemar-Tests verglichen. Hier wurden 29 Zwillingspaare eingeschlossen, von denen mindestens ein Kind in der Neonatologie betreut wurde. Zuletzt wurde die Häufigkeit einzelner Erkrankungen mit ihrer Prävalenz bei Früh- und Neugeborenen verglichen. Hierfür wurden alle 40 MODI Zwillingspaare berücksichtigt, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten.

Resultate: Die statistischen Berechnungen ergaben in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den erhobenen

dopplersonographischen Befunden und den einzelnen Erkrankungen in der Neonatalzeit. Ein pathologischer Fluss in der *A. umbilicalis* scheint jedoch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einherzugehen (p=0,076; OR 3,544). Ein statistisch signifikanter positiver Bezug konnte jedoch zwischen dem Vorliegen eines Zero- oder Reverse-Flow in der Umbilikalarterie und dem Vorliegen eines Geburtsgewichtes unterhalb der 3. Perzentile aufgezeigt werden (p=0,019 pro 0,1 PI-Veränderung). Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile wiesen zudem in der Neonatalperiode eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, Erythrozytenkonzentrate transfundiert zu bekommen (p=0,0148). Je reifer ein Neugeborenes bei der Geburt war, desto niedriger war die Wahrscheinlichkeit, dass ihm Surfactant substituiert wurde (p=0,0215 pro SSW). Erhielt nur ein Kind innerhalb eines Zwillingspaares Surfactant, handelte es sich stets um den größeren Zwilling (p=0,0253). Im Vergleich zu Einlingen und dichorialen Zwillingen aus anderen Studien unterschied sich das neonatale Outcome der insgesamt 40 MODI Zwillingspaare durch eine höhere neonatale Mortalität (2,5% vs. 0,05% bzw. 0-0,5%) und das je nach vergleichender Referenz 50- bzw. 27-fach häufigere Auftreten einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN).

Diskussion & Schlussfolgerung: Der fehlende Bezug zwischen den dopplersonographischen Befunden und des neonatalen Outcome der MODI Zwillinge lässt sich wahrscheinlich zu einem großen Teil durch den retrospektiven Charakter und die somit unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen dieser Studie erklären. Somit erscheint es sinnvoll, diesen erneut in einer prospektiven Multicenterstudie zu untersuchen, um in Zukunft eine bessere Risikostratifizierung für scheinbar unkomplizierte MODI Schwangerschaftsverläufe vornehmen zu können. Da die Ergebnisse dieser Arbeit zudem eine Beteiligung der monochorialen Plazentation an der multifaktoriell bedingten Ätiologie einer PPHN vermuten lassen, könnte in einer weiteren Studie mit einer größeren Patientenpopulation verifiziert werden, ob eine MODI Zwillingsschwangerschaft generell ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung aufweist und ob es pränatal identifizierbare weitere Risikofaktoren für diese Erkrankung gibt.

7. Abkürzungsverzeichnis

AAA	arterio-arterielle Anastomosen
AGA	normalgewichtig in Relation zum Lebensalter, >10. und < 90.Perzentile (appropriate for gestational age)
ANS	Atemnotsyndrom
AVA	arterio-venöse Anastomosen
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CDH	kongenitale Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CPAP	kontinuierlicher positiver Druck in den Atemwegen (continuous positive airway pressure)
CTG	Kardiotokogramm
DIDI	dichorial(e) diamniot(e)
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase
ET-1	Endothelin-1
FFTS	feto-fetales Transfusionssyndrom
FG	Frühgeborenes
FW	Fruchtwasser
GG	Geburtsgewicht
GRIT	Growth restriction intervention trial
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)
ICB	intrazerebrale Blutung
IL-1 (6, 8, ...)	Interleukin 1 (6, 8, ...)
IQ	Intelligenzquotient
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction)
LBC	Anzahl der Lamellarkörperchen (lamellar body count)
LCL	low confidence level
L/S-Ratio	Lecithin-Sphingomyelin-Quotient
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom

MODI	monochorial(e) diamniot(e)
MOMO	monochorial(e) monoamniot(e)
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatologische Intensivstation (neonatal intensiv care unit)
NG	Neugeborenes
NO	Stickstoffmonoxid (nitric oxide)
NSA	Nabelschnuransatz
NSAR	nicht-steroidale Antiphlogistika
NT	Nackentransparenz
PDE 5	Phosphodiesterase 5
PGI_2	Prostaglandin I_2
PI	Pulsatility index (es wird kein deutsches Synonym verwendet)
PIV	PI (Pulsatility index) für venöse Dopplersignale
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PROM	vorzeitiger Blasensprung (preterm rupture of membranes)
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Synonym für ANS (respiratory distress syndrome)
sGC	lösliche Guanosinzyklase (soluble guanylate cyclase)
SGA	untergewichtig in Relation zum Lebensalter, < 10.Perzentile (small for gestational age)
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPS	twin anemia-polycythemia sequence
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TRAP	twin reversed arterial perfusion (wird synonym im deutschen Sprachgebrauch verwendet)
TRUFFLE	Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg
UCL	upper confidence level
VEGF	endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Vmax	maximale Strömungsgeschwindigkeit
VVA	veno-venöse Anastomosen
ZSS	Zwillingsschwangerschaft

8. Literaturverzeichnis

[1] Dubé J, Dodds L, Armson A (2002) Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? Am J Obstet Gynecol 186: 479-583

[2] Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH (1997) The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 104: 1203-7

[3] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010

[4] Krause M (2008): Mehrlingsschwangerschaften. Elsevier Urban & Fischer, München, Kapitel 1: Plazentation und Eihautverhältnisse, S. 2-15

[5] Black M, Bhattacharya S (2010) Epidemiology of multiple pregnancy and the affect of assisted conception. Semin Fetal Neonatal Med 15: 306-12

[6] Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM (2000) Placental angio-architecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth , fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 182: 417-26

[7] Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y (2010) Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 15: 349-56

[8] Hecher K, Diemert A, Diehl W, Lewi L (2008) Monochorialität: Risiken und intrauterine Therapie. Gynäkologe 41: 781-9

[9] Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, De Koninck P, Beck V, Medek H, Van Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Deprest J (2010) Monochorionic diamniotic twin pregnancies: Natural history and risk stratification. Fetal Diagn Ther 27: 121-33

[10] Lewi L, van Schroubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmermann D, Deprest J (2003) Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. Curr Opin Obstet Gynecol 15: 177-94

[11] Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R (2004) Neuromorbidity in preterm twins in relationship to chorionicity and discordant birth weight. Am Obstet Gynecol 190: 156-163

[12] Hack, KEA, Nikkels PGJ, Koopmann-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, van Gemert MJC, Visser GHA (2008) Placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. Placenta 29: 976-81

[13] Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG (2002) Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. Placenta 23: 201-9

[14] Fries MH, Goldstein RB, Kilpatrick SJ, et al (1993) The role of velamentous cord insertion in the aetiology of twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 183: 569-74

[15] Machin GA (1997) Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation: an added risk factor. J Reprod Med 42: 785-9

[16] Krause M (2008) Mehrlingsschwangerschaften. Elsevier Urban & Fischer, München, Kapitel 5.1.1: Feto-fetales Transfusionssyndrom, Pathophysiologie, Ursachen, S. 82-3

[17] Mahieu- Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, Gubler MC, Delezoide AL, Muller F, Madelenat P, Fisk NM, Dommergues M (2005) Paradoxic activation of the renin-angiotensin-system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardio-vascular disturbances in the recipient. Pediatric Research 4: 685-8

[18] Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M (1999) Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 19: 550-5

[19] Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ (2000) Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 92: 95-100

[20] Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ (1999) Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 180: 717-24

[21] Rossi AC, D'Addario V (2008) Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. Am J Obstet Gynecol 198(2): 147-52

[22] Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP (2008) Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. Ultrasound Obstet Gynecol 31: 701-11

[23] Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussiere L, Ville Y (2009) Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born treated by amnionreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. Am J Obstet Gynecol 201: 291.e1-5

[24] Gilliam DL, Hendricks CH (1993) Holoacardius: review of literature and case report. Obstet Gynecol 2: 647-53

[25] Healey MG (1994) Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. Teratology 50: 205-13

[26] Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumpker FJ, Walther FJ, Vandenbussche FPHA, KLopriore E (2010) Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. Fetal Diagn Ther 27: 181-90

[27] van den Wijngaard JP, Lewi L, Lopriore L, Robyr R, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Deblieger R, Deprest J, van Gemert MJ (2007) Modeling severely discordant hematocrits and normal amniotic fluids after incomplete laser therapy in monochorionic diamniotic twin-to-twin transfusion syndrome. Placenta 28: 611-5

[28] Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, van Mieghem T, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J (2008) Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. Am J Obstet Gynecol 199: 511e1-e7

[29] Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger C, Mager C, Hornecker F, Neumann M, Schmerber E, Tanghe M, Viville B, Favre R (2010) Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence. Ultrasound Obstst Gynecol 35: 490-4

[30] Victoria A, Mora G, Arias F (2001) Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. Obstet Gynecol 97: 310-15

[31] Hanley ML, Ananth C, Shen-Schwarz S, Smulian C, Lai Y-L, Vintzileos AM (2002) Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. Obstet Gynecol 99: 477-82

[32] Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH (2001) Selective photocoagulation of the communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. Am J Obstet Gynecol 185: 689-96

[33] van Gemert MJ, Vandenbussche FP, Schaap AH, Zondervan HA, Nikkels PG, van Wijngaarden WJ, van Zalen-Sprock RM, Sollie-Szarynska KM, Stoutenbeek PH (2000) Classification of discordant fetal growth may contribute to risk stratification in monochorionic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 16: 237-44

[34] Mari G, Detti L, Levi-D'Ancona R, Kern L (1998) 'Pseudo' twin-to-twin transfusion syndrome and fetal outcome. J Perinatol 18: 399-403

[35] Lewi l, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, Dymarkowski S, Gratacos E, Lewi P, Deprest J (2007) Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. Am J Obstet Gynecol 197: 587.e1-587.e8

[36] Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, Hecher K, Lagae L, De Cock P, Lewi PJ, Lewi L (2009) The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multi-center prospective cohort study from the first trimester onward. Am J Obstet Gynecol 200: 494.e1-494.e8

[37] Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz- Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E (2007) Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. Int J Gynaecol Obstet 96: 98-102

[38] Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, Jarus-Hakak A, Schiff E, Simchen MJ (2005) Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. Obstet Gynecol 105: 80-4

[39] Machado RCA, Brizot ML, Liao AW, Krebs VLJ, Zugaib M (2009) Early neonatal morbidity and mortality in growth- discordant twins. Acta Obstet Gynecol 88: 167-71

[40] Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J (2007) A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. Ultrasound Obstet Gynecol 30: 28-34

[41] Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M (2009) Perinatal outcome of monochorionic twins with selektive intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management. Fetal Diagn Ther 26: 157-61

[42] Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schroubroeck D, Carreras E, Higueras T, Perapoch J, Deprest J (2006) Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. Am J Obstet Gynecol 194(3): 782-9

[43] Carrol SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SH, Porter H, Montague I, Kyle PM (2002) Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. BJOG 109: 182-6

[44] Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM (2002) Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? Ultrasound Obstet Gynecol 19: 350-2

[45] Nomiyama M, Toyota Y, Kawano H (1998) Antenatal diagnosis of velamentous cord insertion and vasa previa with Doppler imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 12: 426-9

[46] Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH (2000) Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Hum. Reprod 15: 2008-10

[47] Lewi L, Lewi P, Diemert A, Gucciardo L, Jani J van Mieghem T, Done E, Boes A-S, Huber A, Hecher K, Gratacos E, Deprest J (2008) The role of ultrasound examination in the fist trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. Am J Obststet Gynecol 199(5): 493.e1-7

[48] Alfirevic Z, Neilson JP (2006) Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 4th Issue, Wiley, Chichester UK

[49] Hasenöhrl G (2008) Normale Flussmuster in den uteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 39-45

[50] Schaffer H, Steiner H (2008) Technik der Blutflussmessung in der Geburtshilfe. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 29-35

[51] Hecher K, Diehl W (2008) Dopplersonographie des venösen fetalen Kreislaufsystems. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 139-145

[52] Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, Frusca T (2002) Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-resticted fetuses. J Matern Fetal Med 11: 199-203

[53] Karsdorp VHM, van Vugt JMG, van Gejn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T (1994) Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 344: 1664-68

[54] Gnirs J (2008) Wertigkeit der Dopplersonographie im Vergleich zu anderen Überwachungsverfahren. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie, 2. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

[55] Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH (2008) Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. Obstet Gynecol 112: 598-605

[56] Vetter K, Kilavuz Ö (2008) Mehrlingsschwangerschaften und Dopplersonographie. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 101-109

[57] Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nikolaides KH (2009) Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. Obstet Gynecol 113: 860-65

[58] Ananth CV, Vintzileos AM, Shen- Schwarz S, Smulian JC, Lai YL (1998) Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. Obstet Gynecol 91: 917-24

[59] Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, Higueras T, Capero L, Deprest J (2004) Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. Ultrasound Obstet Gynecol 24: 159-63

[60] Fichera A, Zambolo C, Accorsi P, Martelli P, Ambrosi C, Frusca T (2009) Perinatal outcome and neurological follow up of the cotwins in twin pregnancies complicated by selective intrauterine death. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 147: 37-40

[61] Hack KEA, Kaandorf JJ, Derks JB, Elias SG, Pistorius L, Visser GHA (2008) The value of umbilical artery Doppler velocimetry in the antenatal surveillance of uncomplicated monochorionic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 31: 662-8

[62] Gratacos E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higueras T, Deprest J, Cabero L (2004) Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent/ or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 23: 456-60

[63] Chang YL, Chang SD, Chao AS, Hsieh PCC, Wang CN, Wang TH (2009) Clinical outcome and placental territory ratio of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler. Prenatal Diagn 29: 253-6

[64] Gaziano E, Gaziano C, Brandt D (1998) Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth restriction in diamniotic monochorionic twins and dizygotic twins. Am J Obstet Gynecol 178:1359-67

[65] The GRIT Study Group (1996) When do obstreticians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 67: 121-6

[66] Ischizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T (2005) The Tei-index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. Early Human Development 81: 273-9

[67] Lopriore E, Stroeken H, Sueters M, Meermann R-J, Walther F, Vandenbussche F (2008) Term perinatal mortality in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: A retrospective study. Acta Obstet Gynecol 87: 541-5

[68] Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, van Mieghem T, Done E, Boes A-S, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J (2008) The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 199: 514.e1-514.e8

[69] Speer CP (2007) Lungenkrankheiten Früh- und Neugeborener. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg) Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. 3. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 473-487

[70] Greenough A, Milner AD (2005) Pulmonary disease of the newborn. In: Rennie JM (eds) Roberton's Textbook of Neonatology. 4.Auflage, Elsevier Churchill Livingstone

[71] Adams JM Jr, Stark AR, Garcia-Prats JA, Kim MS (2010) Persistent pulmonary hypertension of the newborn. www.uptodate.com, gesichtet am 22.12.2010

[72] Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, Verter J, Stoll BJ, Lemons JA, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Ehrenkranz RA, Fanaroff RA (2000) Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics 105: 14-21

[73] Delsing B, Lopriore E, Blom N, Te Pas AB, Vandenbussche FP, Walther FJ (2007) Risk of persistent pulmonary hypertension of the neonate in twin-twin transfusion syndrome. Neonatology 92: 134-8

[74] Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein MD, Reid LM (1981) The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J PEDIATR 98: 962-7

[75] Levin DL (1978) Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. J PEDIATR 92: 805-9

[76] Geggels RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM (1985) Congenital diaphragmatic hernia: Arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. J PEDIATR 107: 457-64

[77] Alano MA, Ngougmna E, Ostrea EM, Konduri GGK (2001) Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 107: 519-23

[78] Abman SH (2007) Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neonatology 91:283-290

[79] Dakshinamurti S (2005) Pathophysiologic Mechanism of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Pediatr Pulmonol 39: 492-503

[80] Abman SH (1994) Pathogenesis and treatment of neonatal and postnatal pulmonary hypertension. Pediatrics 6: 239-247

[81] Christou H,Adatia I, van Marter LJ, Kane JW, Thompson JE, Stark AR, Wessel DL, Kourembanas S (1997) Effect of inhaled nitric oxide on endothelin-1 and cyclic guanosine 5'-monophosphate plasma concentrations in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 130: 603-11

[82] Pearson DLL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, Scott N, Summar ML (2001) Neonatal pulmonary hypertension. Urea-Cycle intermediates, Nitric Oxide production, and Carbamoyl-Phosphate Synthetase function. N Engl J Med 344: 1832-8

[83] Bajora R, Sullivan M, Fisk NM (1999) Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. Human Reproduction 14: 1614-8

[84] Grover TR, Zenge JP, Markham NE, Abman SH (2002) VEGF inhibition impairs endothelial function and causes pulmonary hypertension in the late gestational ovine fetus. Pediatr Res 52: 907-12

[85] Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH (1993) Elevated immunoreactive Endothelin-1 levels in persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr 123: 109-114

[86] Burguet A, Monnet E, Pauchard JY, Roth Ph, Fromentin C, Dalphin ML, Allemand H, Maillet R, Menget A (1999) Some risk factors for cerebral palsy in very premature infants: importance of premature rupture of membranes and monochorionic twin placentation. Biol Neonate 75: 177-86

[87] Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E (2000) Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. Am J Perinatol 17: 187-92

[88] Kaijser M, Edstedt Bonamy A-K, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekbom A (2008) Perinatal risk factors for ischemic heart disease distentangling the roles of birth weight and preterm birth. Circulation 117: 405-10

[89] Skilton M, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS (2005) Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. Lancet 365: 1484-6

[90] Neitze U, Harder T, and Plagman A (2011) Intrauterine Growth Restriction and Developmental Pogramming of the Metabolic Syndrome: A Critical Appraisal. Microcirculation 18(4): 304-11

[91] Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS (1995) The cognitive outcome of full- term small for gestational age infants at late adolescence. Obstet Gynecol 85: 452-6

[92] Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal- Posener E, Tomer A, Lieberman D, Jajja A, Many A, Harel S (1999) Neurodevelopment outcome in children with intrauterine growth retardation: A 3- Year Follow- Up. J Child Neurol 14: 724-7

[93] O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W (2003) Learning, Cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. Pediatrics 112: 301-7

[94] Economoides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T (1988) Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. Fetal Ther 3: 158-64

[95] Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR (1995) The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? Pediatrics 95: 534-8

[96] Torrance HL, Mulder EJH, Brouwers HAA, van Bel F, Visser GHA (2007) Respiratory outcome in preterm small for gestational age fetuses with or without abnormal umbilical artery Doppler and/or maternal hypertension. J Matern Fetal Med 20(8): 613-21

[97] Torrance HL, Voorbij HAM, Wijnberger LD, van Bel F, Visser GHA (2008) Lung maturation in small for gestational age fetuses from pregnancies complicated by placental insuffiency or maternal hypertension. Early Hum Dev. 84: 465-9

[98] Schneider KTM, Steiner H (2008) Der SGA-Fetus- die intrauterine Wachstumsre-striktion. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg) Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie, 2. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

[99] Mari G et Hanif F (2008) Fetal Doppler: Umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. Semin Perinatol 32: 253-7

9. Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dominique Singer für die Überlassung des Themas sowie zusätzlich Herrn Prof. Dr. Kurt Hecher für die Ermöglichung dieser Arbeit danken.

Vor allem möchte ich von Herzen Frau Dr. Susanne Schmidtke für ihre Anregungen, ihre konstruktive Kritik und ihre fachliche Hilfestellung bei der Entstehung dieser Arbeit danken. Ihre Beobachtungen auf der neonatologischen Intensivstation gingen dieser Arbeit voraus und gaben den Impuls für den interdisziplinären Charakter der gewählten Fragestellungen.

Herrn Werner Diehl danke ich nicht nur für die (doppler-) sonographischen Darstellungen dieser Arbeit, sondern auch für die Hilfe bei der Interpretation der pränatalen Befunde und ihrer Bedeutung bei der Überwachung monochorialer ZSS.

Herrn Andras Treszl danke ich sehr für seine Beratung und Hilfe bei den statistischen Berechnungen und deren Auswertung.

Meiner Freundin Angela Durry danke ich für die graphische Darstellung der Eihautverhältnisse in der Einleitung.

10. Lebenslauf

Entfällt aus Gründen zum Datenschutz.

11. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Autor, Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Silya Geist