

Diplomarbeit

**Outcome von monochorialen
Zwillingschwangerschaften mit selektiver fetaler
Wachstumsrestriktion (sFGR)**

eingereicht von

Marc-Lennart Fabian

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med univ. Philipp Klaritsch

Graz, 21.06.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.06.2020

Marc-Lennart Fabian eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit und auch während des Studiums unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. Philipp Klaritsch, der mir immer mit guten Ratschlägen und konstruktivem Feedback zur Seite stand. Darüber hinaus ist seine wissenschaftliche Arbeit vorbildhaft für mich.

Meinen Eltern, die mein Interesse für die Medizin erweckt haben und auch während des Studiums immer hinter mir standen, möchte ich ebenfalls danken.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die selektive fetale Wachstumsrestriktion, im Englischen selective fetal growth restriction (sFGR), ist eine typische Komplikation bei monochorialen Mehrlingsschwangerschaften und betrifft 10% bis 25% der monochorialen Zwillingschwangerschaften. Die sFGR tritt auf, wenn die Versorgungsgebiete der gemeinsamen Plazenta ungleich verteilt sind und daher eines der Kinder mangelhaft ernährt wird.

Im Jahr 2007 publizierte die Gruppe um Eduard Gratacos eine Klassifikation, welche die sFGR in 3 Typen einteilt und bis heute angewandt wird.

Das Auftreten dieser Komplikation geht mit einem erhöhten Risiko für ein ungünstigeres fetales und neonatales Outcome einher, wobei sich die Typen dahingehend unterscheiden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf und das Outcome dieser Schwangerschaften zu analysieren, um ein besseres Verständnis über diese Komplikation zu erlangen.

Methoden:

In dieser retrospektiven, deskriptiven Single-Center-Studie wurden die Daten aus dem „MonoReg“ Register gezogen, in dem Informationen zu monochorialen Zwillingschwangerschaften von 2010 bis 2019 gesammelt sind. Das Register wurde mit Patientinnen aus einer Datenbankabfrage zum Wort „monochorial“ gefüllt, sofern es wirklich monochoriale Zwillingschwangerschaften waren und alle Daten über Verlauf und Geburt vorhanden waren.

Die Daten aus dem Register wurden in dieser Arbeit mittels IBM SPSS ausgewertet und analysiert. Als Experimentalgruppe wurden die Schwangerschaften mit einer sFGR und als Vergleichsgruppe die restlichen monochorialen Schwangerschaften definiert. In einer Subgruppenanalyse wurden die sFGR Typen miteinander verglichen. Untersucht wurden Baseline-Charakteristiken der Studienpopulation, Mortalität der sFGR, Geschlechtsverteilung, Alter bei Geburt und Morbiditäten der einzelnen Typen.

Ergebnisse:

17,7% der im Register befindlichen monochorialen Schwangerschaften waren von einer sFGR betroffen. Davon waren 62,5% dem Typ 1, 20,8% dem Typ 2 und 16,7% dem Typ 3 zuzuordnen. Die intrauterine Mortalität der sFGR Schwangerschaften betrug 12,7%. Ein Kind verstarb nach der Geburt. Die sFGR Schwangerschaften wurden im Median eine Woche früher geboren. Es gab mehr Kaiserschnitte und weniger natürliche Geburten, deshalb wurde öfter eine Spinal- oder Vollnarkose benötigt. Bei den späten Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitigem Blasensprung, Zervixinsuffizienz oder Plazenta-Ablösung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. 37,7% aller Kinder der sFGR Gruppe hatten bei der Geburt ein zu geringes Körpergewicht für ihr Gestationsalter, wobei 50% zu einem Zeitpunkt der Schwangerschaft als zu leicht diagnostiziert wurden. 58,3% der sFGR Kinder waren weiblich. Die sFGR Kinder benötigten mit 76% signifikant öfter eine postnatale intensivmedizinische Betreuung. Bei der Subgruppenanalyse wurden die Typ 2 Kinder am frühesten geboren, hatten das geringste Geburtsgewicht, den geringsten Apgar-Score und die schwerste Azidose. Die Typ 3 Kinder schnitten bei der Subgruppenanalyse weniger schlecht ab, der Typ 1 am besten. Perinatale Erkrankungen wie respiratorisches Versagen, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis und periventrikuläre Leukomalazie waren bei sFGR Kindern häufiger und bei den Typ 3 Kindern am häufigsten (68,75%).

Diskussion:

Monochoriale Zwillingschwangerschaften mit sFGR weisen eine höhere Mortalität und Morbidität auf und müssen deshalb engmaschiger betreut werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit waren größtenteils mit den bisherigen Studien übereinstimmend. Einzig der Geschlechtsunterschied wurde in den Vergleichsstudien nicht untersucht und bedarf einer weiteren Abklärung. Um das Management monochorialer Schwangerschaften mit sFGR weiter zu verbessern, erscheinen multizentrische prospektive Studien sinnvoll, um eine ausreichend hohe Fallzahl dieser seltenen Komplikation zu erreichen.

Abstract

Objective:

Selective fetal growth restriction (sFGR) is a typical complication of monochorionic twin pregnancies affecting 10 to 25% of cases and is usually caused by unequal sharing of placental territories. In 2007, the Gratacos et al. published a classification for sFGR including three different types. It is still state of the art for sFGR research. The occurrence of this complication is associated with an increased risk for mortality and morbidity for both, the growth restricted fetus as well as the appropriately grown twin. The aim of this thesis is to analyse the development and outcome of these pregnancies to gain a deeper scientific understanding of this complication.

Methods:

In this single-centre, retrospective descriptive study, data from the “MonoReg” registry was analysed. This registry is collecting data of monochorionic twin pregnancies from 2010 till 2019. These data were evaluated and analysed with IBM SPSS. The experimental group were the pregnancies affected by sFGR and the control group were the other monochorionic pregnancies. A subgroup analysis of the different sFGR types according to the Gratacos-classification was performed. Baseline characteristics of the population, mortality, gender factors, gestational age at birth and morbidities of each type were analysed.

Results:

17,7% of the pregnancies were affected by sFGR. 62,5% were type 1, 20,8% type 2 and 16,7% type 3 according to the Gratacos classification. Intrauterine mortality was 12,7% in the group with sFGR. Neonatal death occurred in one twin.

Pregnancies affected by sFGR were born one week earlier than the control group. The ratio of caesarean section was increased and the ratio of vaginal delivery was lower. Therefore, general and spinal anaesthesia was used more often and less births could be performed without anaesthesia. Late pregnancy complications like premature rupture of membranes, cervical insufficiency and abruption of placenta did not significantly differ between the groups. 37,7% of the children were too small for their gestational age at birth, although 50% were diagnosed too small at one

point during pregnancy. 58,3% were female. Postnatal transfer to a neonatal intensive care unit was more often required in sFGR children (76%). In subgroup analysis, the children suffering from sFGR type 2 were more frequently born preterm, with low birthweight, low Apgar-Scores and severe acidosis. Type 3 children had better results and type 1 children suffered the least.

Perinatal morbidities like respiratory distress syndrome, sepsis, necrotic enterocolitis and periventricular leukomalacia occurred more often in sFGR children especially in type 3 (68,75%).

Conclusion:

Monochorionic twin pregnancies with sFGR are subject to a increased mortality and morbidity and should be therefore be followed closely. The results of this thesis were in large parts concordant with published studies. Only the gender gap was not examined in compared studies and should be further investigated. In order to improve the management of sFGR pregnancies, prospective, multi-centre studies are needed to get a satisfactory sample size, due to the low prevalence of this complication.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 <i>Krankheitsbild: selektive fetale Wachstumsrestriktion</i>	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie/Pathophysiologie	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.1.4 Klassifikation	5
1.1.5 Komplikationen	7
1.1.6 Therapie	7
2 Material und Methoden	9
2.1 <i>Fragestellung</i>	9
2.2 <i>Datensammlung</i>	9
2.3 <i>Studiendesign</i>	10
2.4 <i>Auswahl des Patientenkollektivs</i>	10
2.4.1 Einschlusskriterien	10
2.4.2 Ausschlusskriterien	10
2.5 <i>Statistische Auswertung</i>	12
2.6 <i>Untersuchte Parameter</i>	12
2.6.1 APGAR-Score	12
2.6.2 Arterieller Nabelschnur-pH-Wert	13
2.6.3 Häufigste neonatale Morbiditäten	13
3 Ergebnisse – Resultate	15
3.1 <i>Eigenschaften des Studienkollektivs</i>	15
3.2 <i>Resultate</i>	17

3.2.1	Prävalenz sFGR	17
3.2.2	Negatives Outcome	17
3.2.3	IUFD	18
3.2.4	Koexistenz anderer Komplikationen	18
3.2.5	Schwangerschaftswoche bei Geburt	18
3.2.6	Geburtsmodus	20
3.2.7	Anästhesie für die Geburt	20
3.2.8	Späte Schwangerschaftskomplikationen	21
3.2.9	Geburtsgewicht	21
3.3	<i>Ergebnisse – Neugeborene</i>	23
3.3.1	Geschlechts-Verteilung	23
3.3.2	Benötigte intensivmedizinische Betreuung	24
3.3.3	Geburtsgewicht	25
3.3.4	APGAR – Score	26
3.3.5	Nabelschnur-pH-Wert	27
3.3.6	Perinatale Morbidität	28
4	Diskussion	30
4.1	<i>Wesentliche Ergebnisse</i>	30
4.2	<i>Vergleich mit anderen Studien</i>	33
4.2.1	Generelle Aspekte	33
4.2.2	Resultate	33
4.3	<i>Limitationen</i>	35
4.4	<i>Fazit</i>	36
5	Bibliographie	37

Glossar und Abkürzungen

CTG = cardiotocography

EFW = estimated fetal weight

IVH = intraventricular hemorrhage

IUFD = intrauterine fetal death

IUGR = intrauterine growth restriction

MCA-PSV = middle cerebral artery peak systolic velocity

MoM = multiples of the median

PROM = premature rupture of membranes

PVL = periventricular leukomalacia

RDS = respiratory distress syndrome

sFGR = selective fetal growth restriction

SGA = small for gestational age

sIUGR = selective intrauterine growth restriction

TTTS = twin to twin transfusion syndrome

TAPS = twin anemia polycythemia sequence

TRAP = twin reversed arterial perfusion

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MCDA Plazenta bei sFGR Typ 3 (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018).....	3
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei monochorial-diamnialen Zwillingen mit diskordanten Befunden (AWMF 015-087 S2e-Leitlinie: Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften)	5
Abbildung 3: Doppler der A. umbilicalis mit positivem diastolischem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018).....	6
Abbildung 4: Doppler der A. umbilicalis mit fehlendem enddiastolischem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018)	6
Abbildung 5: Doppler der A. umbilicalis mit abwechselnd positivem und umgekehrtem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018).....	7
Abbildung 6: Flow-Chart Patientenkollektiv	11
Abbildung 7: Alter Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften	15
Abbildung 8: BMI im Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften	15
Abbildung 9: Konzeption im Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften	16
Abbildung 10: Anteil sFGR von monochorialen Schwangerschaften.....	17
Abbildung 11: Schwangerschaftswoche bei Geburt	19
Abbildung 12: Geburtsmodi	20
Abbildung 13: Anästhesie bei Geburt	21
Abbildung 14: Geschlechtsverteilung der Neugeborenen	23
Abbildung 15: Geschlechtsverteilung nach sFGR	23
Abbildung 16: Anteil Neugeborener mit Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation	24
Abbildung 17: Geburtsgewicht nach sFGR Typ.....	26
Abbildung 18: durchschnittliche Apgar-Scores 1, 5 und 10 Minuten nach Geburt	27
Abbildung 19: Durchschnittlicher arterieller Nabelschnur-pH-Wert.....	27
Abbildung 20: Häufigkeit des Auftretens von perinatalen Erkrankungen	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Negatives Outcome	17
Tabelle 2: Intrauteriner Fruchttod	18
Tabelle 3: Koexistenz anderer monochorial-spezifischer Ereignisse.....	18
Tabelle 4: Schwangerschaftswoche bei Geburt	19
Tabelle 5: Schwangerschaftswoche bei Geburt nach sFGR Typ	20
Tabelle 6: Späte Schwangerschaftskomplikationen	21
Tabelle 7: Anteil der Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion bei Geburt....	22
Tabelle 8: Geschlechtsverteilung nach sFGR	24
Tabelle 9: Anteil Neugeborener mit Verlegung auf die Neugeborenen- Intensivstation	25
Tabelle 10: Geburtsgewicht nach sFGR-Typ.....	26
Tabelle 11: Arterieller pH-Wert nach sFGR-Typ.....	28
Tabelle 12: Anteil der perinatalen Erkrankungen.....	29

1 Einleitung

Diese Arbeit behandelt die selektive fetale Wachstumsrestriktion bei monochorialen Zwillingen, im Englischen „selective fetal growth restriction“ (sFGR) genannt, ein Begriff, der die bisherige Bezeichnung „selective intrauterine growth restriction“ (sIUGR) weitgehend abgelöst hat. Insgesamt sind derartige Komplikationen selten, da nur jede 86. Schwangerschaft als Zwillingsschwangerschaft vorliegt und davon nur ein Drittel monochorial sind.

1.1 Krankheitsbild: selektive fetale Wachstumsrestriktion

Die sFGR betrifft je nach Studie 10-25% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Diese Variabilität lässt sich vermutlich durch die relativ geringen Fallzahlen der Studien wie auch durch geographische Unterschiede erklären. Auch die Definition variiert in den Studien (siehe unten). Einigkeit herrscht über die Tatsache, dass die Bandbreite der Erscheinungsformen und der Begleitkomplikationen breit ist und deshalb zwischen mehreren Formen unterschieden werden muss, und darüber, dass es nicht wie bei anderen Erkrankungen, eine eindeutig richtige Therapie gibt. Sicher ist auch, dass mit dem Auftreten der sFGR eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres neurologisches Outcome einhergeht. (1–3)

1.1.1 Definition

Die sFGR wurde an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Zeitraum der Datenerfassung für diese Arbeit diagnostiziert, wenn das geschätzte fetale Körpergewicht („estimated fetal weight“=EFW) des kleineren Zwillings unter der 10. Perzentile lag und/oder der Gewichtsunterschied zwischen den Zwillingen $\geq 25\%$ betrug. Die Definition über die Perzentile ist die am häufigsten verwendete. Eine sFGR kann auch diagnostiziert werden, wenn zumindest 2 der folgenden Kriterien zutreffen:

- EFW des kleineren Zwillings unter der 10. Perzentile
- Bauchumfang des kleineren Zwillings unter der 10. Perzentile
- Gewichtsunterschied zwischen den Zwillingen über 25%

- Pulsatilitäts-Index der Arteria umbilicalis über der 95. Perzentile beim kleineren Zwilling (siehe Diagnostik) (4)

Früher wurde auch mit Bauchumfangsdifferenz über 20% oder nur mit EFW unter der 10ten Perzentile sFGR definiert. (3)

Dr. Eduard Gratacos, heute Leiter des Maternal-Fetal Medicine Department der Universitätsklinik von Barcelona, etablierte in seiner Arbeit von 2007 ein Klassifikationssystem, in dem er drei sFGR Typen definierte. Er unterschied die verschiedenen Typen über das enddiastolische Flussmuster in der Arteria umbilicalis des kleineren Feten. (siehe „Klassifikation“) (1)

1.1.2 Ätiologie/Pathophysiologie

Eine monochorial-diamniale Zwillingsschwangerschaft entsteht nach Teilung der Embryonalanlage zwischen dem 3. und 8. Tag nach Konzeption. Wenn sie sich zwischen dem 8. und 13. Tag teilt, entstehen monochorial-monoamiale Zwillinge (5).

Eine Wachstumsdifferenz entsteht am häufigsten durch eine ungleiche Versorgung beider Feten (und deutlich seltener durch körperliche oder genetische Anomalien des kleineren Kindes). Dem wachstumsrestringierten Zwilling steht also typischerweise ein kleinerer Plazentaanteil zur Verfügung, was sich postnatal bei der Begutachtung der Plazenta gut darstellen lässt. In histopathologischen Studien wird beschrieben, dass die Fläche, die den kleineren Fetus versorgt, durchschnittlich 2,2 - 2,8-mal kleiner ist. Der Unterschied variiert auch zwischen den Typen (siehe „Klassifikation“). Es gibt auch Unterschiede bei der Insertion der Nabelschnurgefäße. Je nach Typ inserieren sie exzentrisch bis velamentös. Bei den Gefäßanastomosen, die typischerweise auf allen monochorialen Plazenten vorhanden sind, unterscheidet man arterio-venöse mit unidirektionalem Fluss und veno-venöse bzw. arterio-arterielle Verbindungen mit bidirektionalem Fluss. (6) Durch diese Gefäßanastomosen können Erythrozyten und Volumen zwischen den Feten pendeln, was auch eine Reihe weiterer Probleme mit sich bringen kann und auch die Grundlage für das Fetofetales-Transfusions-Syndrom (twin to twin transfusion syndrome = TTTS) oder das twin anemia polycythemia sequence (= TAPS) darstellt. (7)

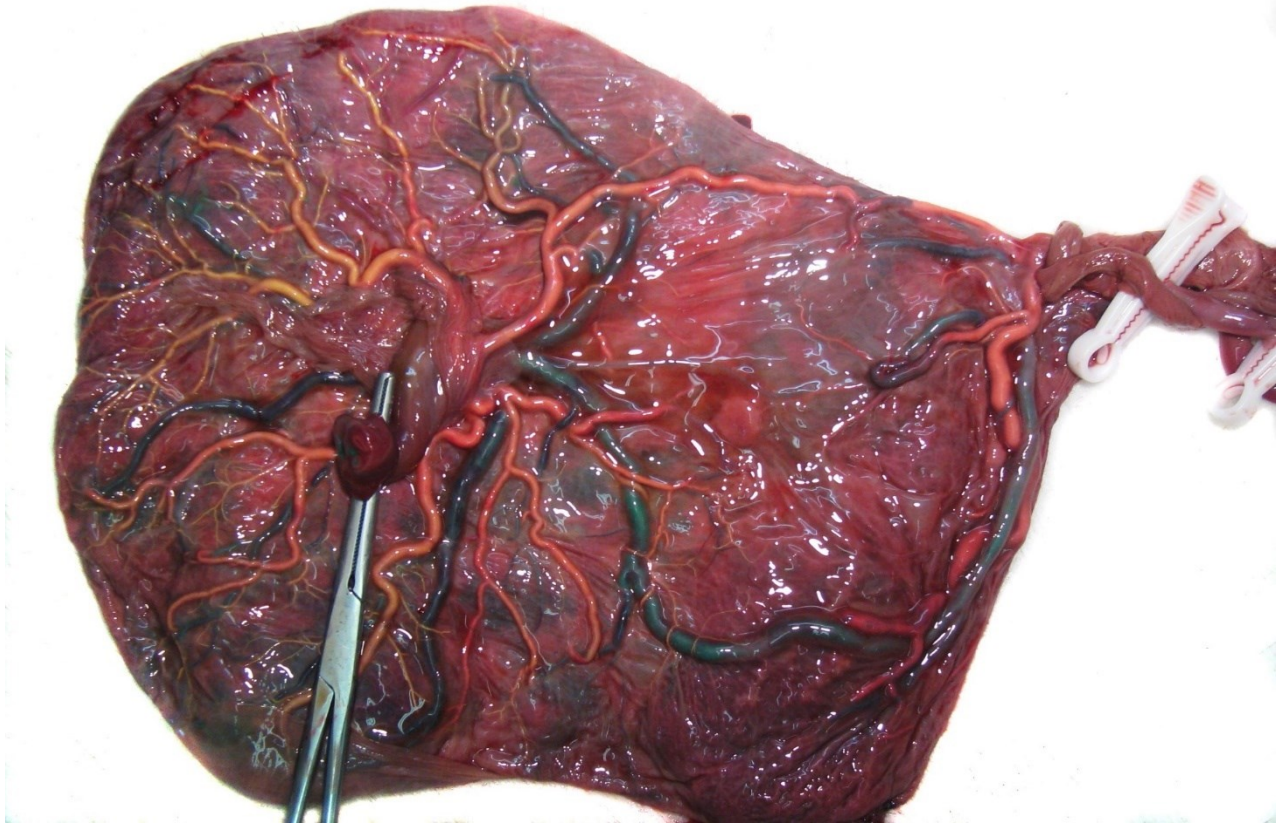


Abbildung 1: MCDA Plazenta bei sFGR Typ 3 (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018)

1.1.3 Diagnostik

Die vorgeburtliche Diagnostik erfolgt durch Ultraschalluntersuchungen. Um das EFW abzuschätzen (siehe „Definition“) sollen laut Guidelines Kopfumfang, Abdomenumfang und die Femurlänge der Feten vermessen werden.(8) Das EFW ist bei Zwillingen ungenauer als bei einem einzelnen Kind. Nach diagnostizierter sFGR wird die Klassifikation anhand des enddiastolischen Flussmusters der A. umbilicalis vorgenommen. Je nach sFGR-Typ kann die Prognose individuell eingeschätzt werden.

Verlaufskontrollen sollten in maximal 2-wöchigen Intervallen in einem spezialisierten Zentrum stattfinden. (8)

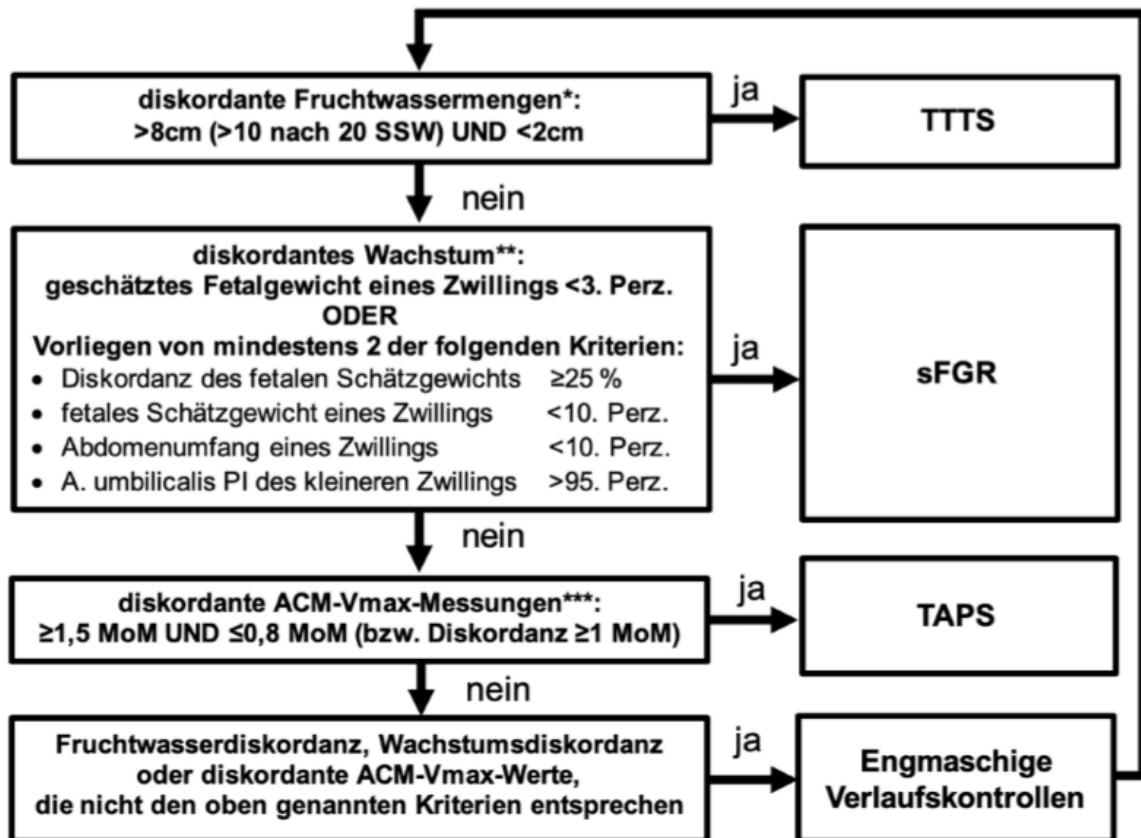
Die sFGR kann mit anderen Pathologien, wie z.B. TTTS koexistieren bzw. einem solchen vorausgehen.

Das TTTS ist ein Krankheitsbild, bei dem es zu einem massiven Volumen-Shift über Gefäßanastomosen zwischen den Zwillingen kommt. Der volumen-spendende

Zwilling wird als „Donor“ bezeichnet und der empfangende Zwillling als „Rezipient“. Das übertragene Volumen wirkt sich beim Rezipienten durch gesteigerte Fruchtwasserproduktion und somit sonographisch vermehrter Fruchtwassermenge (Polyhydramnion) aus, was durch Messung des tiefsten Fruchtwasserdepots (in cm) quantifiziert werden kann. Im Gegenzug ist die Fruchtwassermenge des Donors verringert (Oligohydramnion) oder völlig verschwunden (Anhydramnion), sodass diese Feten dann als „stuck twin“ bezeichnet werden. (9)

Wenn dieser Unterschied der tiefsten Fruchtwasserhöhle (Donor: $>8\text{cm}$, Rezipient: $<2\text{cm}$) nicht vorliegt, wohl aber ein Fetus unter der 10. Perzentile liegt, kann weiter Richtung isolierter sFGR untersucht werden. Im nächsten Schritt muss die TAPS ausgeschlossen werden, da auch hier eine Wachstumsrestriktion vorliegen kann. Bei der TAPS werden Erythrozyten über die Gefäßanastomosen geschifft, sodass es zur Anämie und Polyzythämie der Zwillinge kommt. Eine Anämie ist beim Donor sonographisch durch eine Erhöhung der maximalen Blutflussgeschwindigkeit (peak systolic velocity, PSV) in der Arteria cerebri media (middle cerebral artery, MCA) erkennbar. Wenn diese MCA-PSV um das 1,5-fache gegenüber dem Median (multiples of the median, MoM) erhöht ist, kann von einer signifikanten Anämie ausgegangen werden. Beim Rezipienten kommt es dagegen zur Verringerung der MCA-PSV.

Falls dieser Unterschied (Donor: $>1,5\text{ MoM}$; Rezipient $<1,0\text{ MoM}$) nicht besteht und auch keine Fruchtwasserdifferenz erkennbar ist, aber ein Zwillling mit dem geschätzten Gewicht unter der 10. Perzentile liegt, kann die isolierte sFGR diagnostiziert werden. (1,10) Wenn bei MCA-PSV im frühen dritten Trimester zwar eine Diskrepanz besteht, sie aber die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, ist das Risiko für eine sFGR stark erhöht und sollte abgeklärt werden. (11)



Perz. = Perzentile

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei monochorial-diamnialen Zwillingen mit diskordanten Befunden (AWMF 015-087 S2e-Leitlinie: Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften)

1.1.4 Klassifikation

Die sFGR kann nach sonographischen Flussmustern in der Arteria umbilicalis in 3 Typen eingeteilt werden:

- Typ 1: Positiver diastolischer Fluss
 - engl.: positive end-diastolic flow (PEDF)*
 - assoziiert mit gutem Outcome
 - bleibt am ehesten in der gleichen Klassifizierung

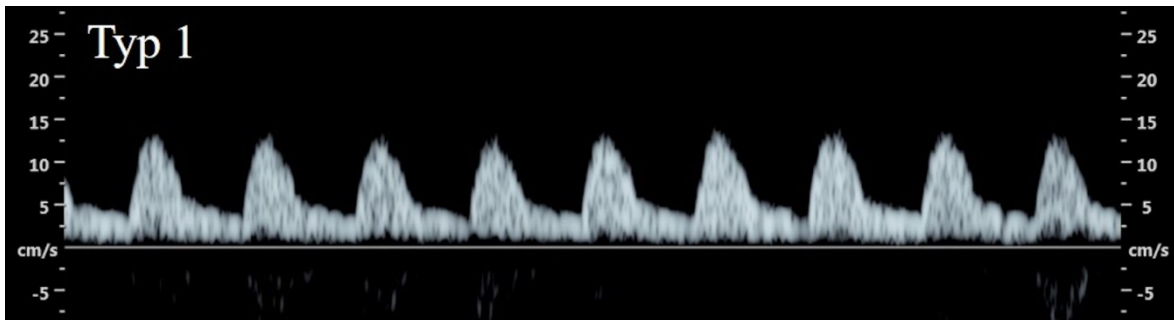


Abbildung 3: Doppler der A. umbilicalis mit positivem diastolischem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018)

- Typ 2: dauerhaft fehlender oder negativer enddiastolischer Fluss
 - engl.: persistently absent/reversed UA end-diastolic flow (AREDF)*
 - assoziiert mit schlechtem Outcome
 - weniger Anastomosen und geringerer Durchmesser der Anastomosen

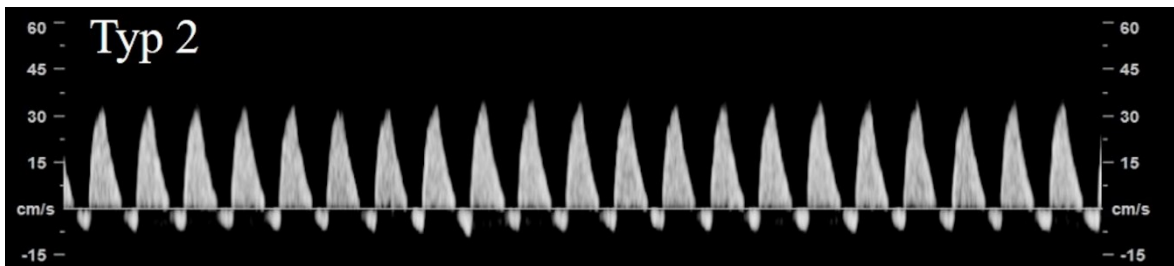


Abbildung 4: Doppler der A. umbilicalis mit fehlendem enddiastolischem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018)

- Typ 3: abwechselnd positiver, fehlender und negativer Fluss
 - engl.: intermittent absent/reversed end-diastolic flow (iAREDF)*
 - schwerste Vorhersagbarkeit des Outcomes
 - größte Ungleichheit der placentaren Fläche
 - am meisten Anastomosen
 - Anastomosen haben eher größeren Durchmesser
 - hohes Risiko für feto-fetale Transfusion bei Bradykardie des kleineren Zwillings.
 - höchste Wahrscheinlichkeit in einen anderen Typ überzugehen.
- (3,7,12)**

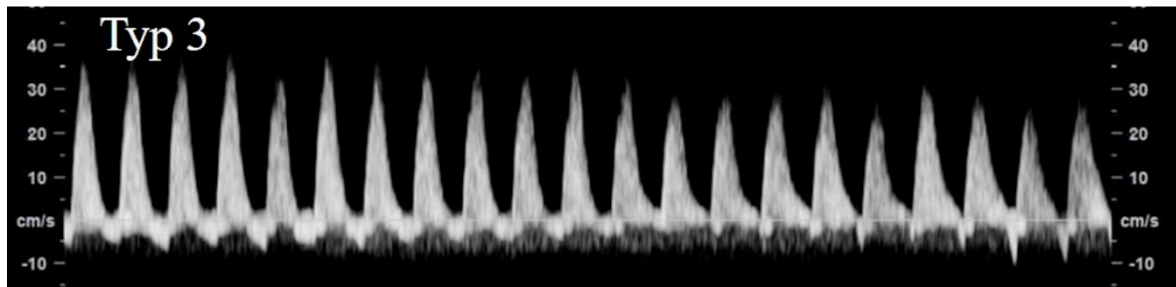


Abbildung 5: Doppler der A. umbilicalis mit abwechselnd positivem und umgekehrtem Fluss (Steiner H, Schneider K-T, Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. 4. Auflage, Berlin, Deutschland, Springer-Verlag GmbH, 2018)

1.1.5 Komplikationen

Eine gefürchtete Komplikation ist das spontane intrauterine Absterben des kleineren Zwillings oder beider Kinder. Nach dem Tod eines Zwillings kann es zu einer postmortalen Transfusion zwischen den Zwillingen kommen, was eine erhöhte Morbidität und eine Mortalität von 25 bis 30% für den anderen Zwilling mit sich bringt. (6)

Zu den weiteren perinatalen Komplikationen zählen die Neugeborenen-Sepsis, das respiratory distress syndrome, die Nekrotisierende Enterokolitis und die intraventricular hemorrhage. Letzteres ist eine Schädigung der weißen Hirnsubstanz, die durch Sauerstoffmangel ausgelöst ist und neben den Ventrikeln lokalisiert ist. Sie geht mit einem schlechten neurologischen Langzeitoutcome einher. (siehe 2.6: „untersuchte Parameter“)

Für die Kinder ist die sFGR mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt und ein ungünstiges neurologisches Outcome assoziiert, selbst wenn beide Kinder lebend und ohne eine der häufigsten perinatalen Erkrankungen zur Welt kommen. (3)

1.1.6 Therapie

Es gibt bis jetzt noch keine ursächliche Therapie der sFGR, es können nur die Folgen verhindert werden.

Drei Therapiemöglichkeiten werden beschrieben, wobei es keine klaren Leitlinien für deren Einsatz gibt, da es aufgrund der geringen Fallzahlen an ausreichender Evidenz mangelt. Eine Möglichkeit ist die Laserkoagulation der Anastomosen zwischen den Zwillingen. Sie zeigt beim TTTS gute Ergebnisse, bei der sFGR ist

hingegen die Durchführung schwieriger und wegen der geringeren Prävalenz gibt es wenig Erfahrung damit. (13) Die Problematik bei der Laserkoagulation des sFGR – Anastomosen ist, dass es hier kein Polyhydramnion wie beim TTTS gibt, welches die Sicht auf die Anastomosen erleichtert. Generell muss das Risiko eines vorzeitigen Blasensprungs oder eines Amnion-Infektions-Syndroms mit dem Risiko der Nichtdurchführung abgewogen werden. (14) Gehäuft kommt es nach einem Laser zum Versterben des FGR-Feten.

Eine weitere Möglichkeit ist die Okklusion der Nabelschnur des FGR-Feten, um einen Volumenshift zu verhindern und so den anderen Zwilling zu retten. Dabei verstirbt zwar immer der kleinere Zwilling, aber der größere wird mit höherer Wahrscheinlichkeit gesund überleben.

Häufig wird ein konservatives Vorgehen mit engmaschigen Ultraschallkontrollen und Geburt der Kinder via Kaiserschnitt bei Anzeichen einer Verschlechterung gewählt. Über den perfekten Zeitpunkt für diesen Kaiserschnitt herrscht Uneinigkeit in der Literatur, klar ist aber, dass er je nach sFGR Typ variiert. (15)

Beim Typ 1 kann eine elektive Geburt in der 34. - 36. Schwangerschaftswoche geplant werden, wenn es in den Verlaufskontrollen bei Typ 1 bleibt.

Die Typen 2 und 3 haben eine schlechtere Prognose, sodass häufiger Frühgeburten notwendig sind, wobei nach Möglichkeit der Zeitraum nach 28 Schwangerschaftswochen angestrebt wird. (14)

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung

Der Kern der Arbeit ist die Frage nach dem Outcome dieser speziellen Art von Schwangerschaften im beobachteten Kollektiv. Der Begriff Outcome bezieht sich hier in erster Linie auf das Überleben bis zur Geburt. Im weiteren Sinne wird auch die perinatale Morbidität, also die Frage, wie krank die Kinder während der Schwangerschaft und nach der Geburt sind, erfasst. Im Interesse der Therapieverbesserung wird auch nach Faktoren gesucht, die das Outcome beeinflussen.

2.2 Datensammlung

Die Daten für diese Arbeit stammen aus dem „MonoReg“. Dies ist ein Register über monochoriale Zwillingschwangerschaften von Prof. Dr. Philipp Klaritsch. Dieses Register enthält Daten von in Graz betreuten Patienten ab 2010, wofür es ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erhalten hat (EK-Nummer 29-105 ex 16/17). Es wird laufend aktualisiert und soll auf weitere Kliniken erweitert werden, um bei den seltenen Erkrankungen repräsentative Fallzahlen zu erreichen.

Gespeist wird das MonoReg aus den Krankenhausinformationssystemen „MedDocs“ und „Pia ViewPoint“. Die Mütter sind durch fortlaufende Nummern pseudonymisiert und die Kinder mit Nummern den Müttern zugeordnet. Es werden aus Arztbriefen, Untersuchungsbefunden, Labordaten und Dekursen relevante Inhalte extrahiert und in das Register nach einem vorgegebenen Abfrage-Schema eingegeben. Die Daten können dann geordnet für die Auswertung als Windows-excel-Dokument ausgegeben werden.

Bei Patientinnen, bei denen nicht alle Daten vorhanden waren, weil sie auch in anderen Krankenhäusern während Schwangerschaft und Geburt betreut wurden, wurde mit dem jeweiligen vermutlich weiterbetreuenden Krankenhaus oder Arzt Kontakt aufgenommen und die fehlenden Daten erbeten.

2.3 Studiendesign

Die Arbeit ist eine retrospektive, deskriptive, monozentrische, longitudinale Beobachtungsstudie.

Es werden die Daten des Universitätsklinikum Graz zwischen den Jahren 2010 und 2019 Jahre erfasst und retrospektiv ausgewertet. Die Ergebnisse werden systematisch aufbereitet und es wird nach Zusammenhängen gesucht.

2.4 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Daten für diese Arbeit stammen aus dem „MonoReg“, welches aus den Krankenhausinformationssystemen „Pia ViewPoint“ und „Medocs“ gespeist ist. (siehe „Datensammlung“). Um das Register mit den richtigen Patientinnen zu füllen, wurde eine Datenabfrage im „Pia“ für das Wort „monochorial“ durchgeführt.

2.4.1 Einschlusskriterien

Die Patientinnen aus der Datenabfrage wurden nur dann in das Register aufgenommen, sofern sie folgende Kriterien erfüllten:

1. Monochoriale Mehrlings-Schwangerschaft
2. Daten über die Erstuntersuchung vorhanden
3. Daten über die Geburt vorhanden

Primär unvollständige Datensätze im Krankenhausinformationssystem, die durch Geburt oder Erstuntersuchung in einem anderen Krankenhaus begründet waren, konnten inkludiert werden, sofern die fehlenden Daten zugeschickt wurden. (siehe „Datensammlung“)

2.4.2 Ausschlusskriterien

Bei der Speisung des „Monoreg“ wurden schon viele Patientinnen vorab ausgeschlossen, weil die Daten nicht vollständig waren oder sie fälschlicherweise in der Abfrage enthalten waren, obwohl es sich nicht um monochoriale Schwangerschaften handelte.

Für diese Arbeit wurden aus folgenden Gründen noch im „Monoreg“ enthaltene Patientinnen ausgeschlossen:

1. Artifizierter Abort
2. Dichoriale oder trichoriale Schwangerschaften mit mehreren Feten, wo sich zwar zwei Feten eine Plazenta teilen, das Risiko aber viel höher und somit nicht vergleichbar ist:
3. Monochoriale triamniote Drillinge.

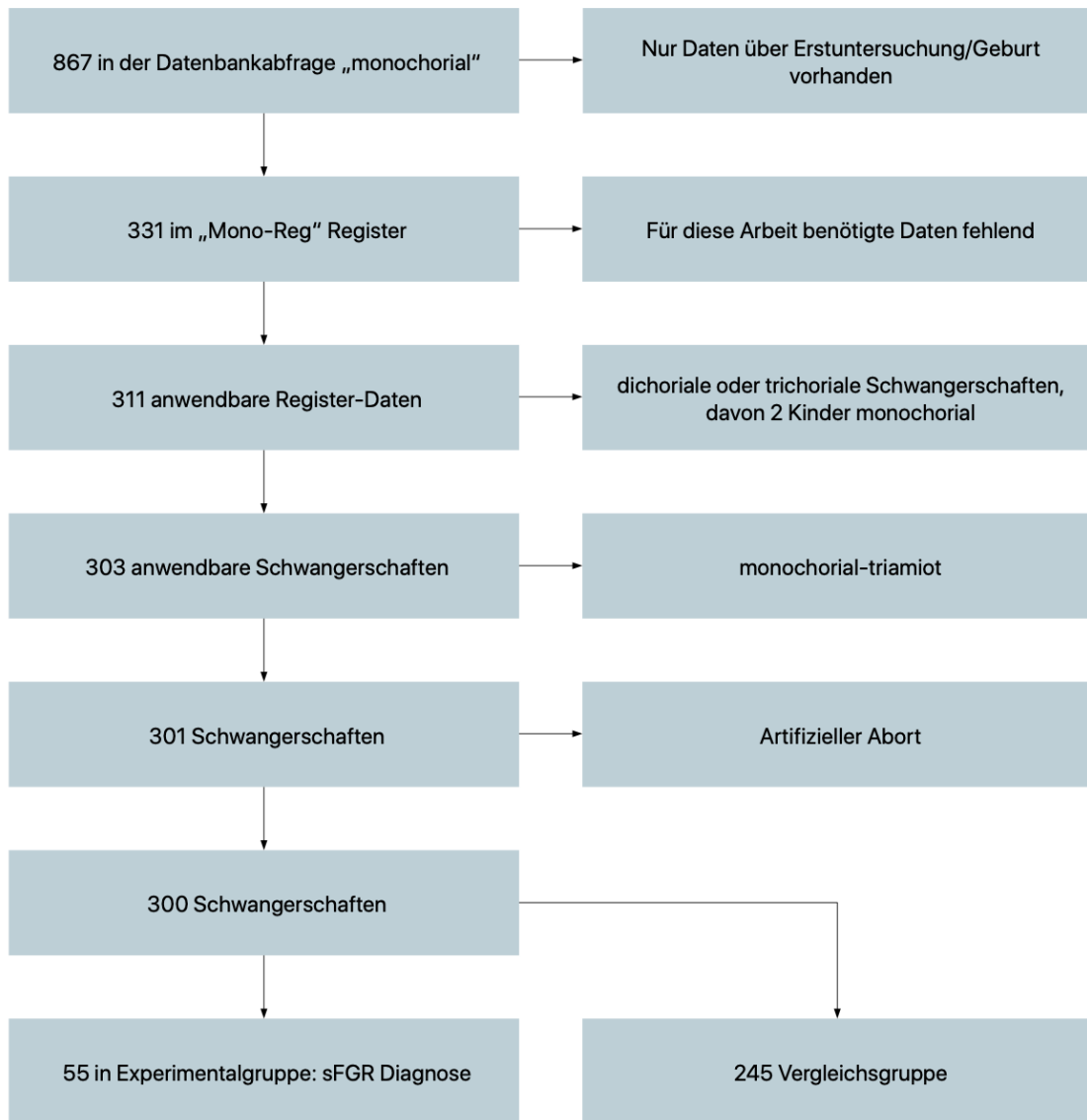


Abbildung 6: Flow-Chart Patientenkollektiv

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Daten wurden mit IBM SPSS Statistics Version 26(IBM Corp. ©) analysiert und dargestellt.

Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Es wurden Schwangerschaften mit einer sFGR Diagnose als Experimentalgruppe definiert und die restlichen monochorialen Schwangerschaften des „MonoReg“ Registers als Vergleichsgruppe ausgewählt.

Die sFGR Schwangerschaften wurden nach der Gratacos-Klassifikation in Typ 1, 2 und 3 eingeteilt.

Bei einem Wechsel der sFGR Klasse während der Schwangerschaft wurde die Klasse mit der längsten Persistenz angegeben.

2.6 Untersuchte Parameter

Im folgenden Kapitel werden die verwendeten Parameter beschrieben, mit Hilfe derer man Aussagen bezüglich des Zustandes und über die Prognose der Kinder machen und vergleichen kann.

2.6.1 APGAR-Score

Als orientierender Parameter für den Zustand des Kindes bei der Geburt kann der APGAR-Score betrachtet werden. Der APGAR – Score wurde 1953 von Dr. Virginia Apgar entwickelt und gibt einen Überblick über den Zustand des Kindes nach der Geburt. Der Score wird 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt erhoben. Für einen Puls über 100 Schläge pro Minute gibt es 2 Punkte, 1 Punkt für unter 100 und 0 Punkte, wenn kein Puls tastbar ist. Es gibt 2 Punkte für normale Atmung und kraftvolles Schreien, 1 Punkt für insuffiziente Atmung und 0 Punkte für Apnoe. Wenn das Kind auf Stimulationen, wie zum Beispiel Absaugen, heftig grimassiert, gibt es 2 Punkte, bei abgeschwächten Reflexen einen und 0 Punkte bei fehlenden Reflexen. Ein fehlender Muskeltonus wird mit 0, ein guter mit 1 und spontane Muskelbewegungen werden mit 2 Punkten gewertet. Die letzte Kategorie ist die umstrittenste und beschreibt die Hautfarbe. Das Kind bekommt 0 - 2 Punkte, je nachdem ob es zyanotisch oder rosig ist. Viele komplett gesunde Kinder haben trotz

guter Herzrate und Oxygenierung über die ersten Minuten eine Zyanose der Hände und Füße und somit einen Punkteabzug. (16)

2.6.2 Arterieller Nabelschnur-pH-Wert

Nach der Geburt kann direkt aus dem Nabelschnur-Blut der arterielle pH-Wert des Kindes festgestellt werden. Ein niedriger pH-Wert ($< 7,20$ oder niedriger) gilt als Azidose und somit als Hinweis auf eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung des Kindes vor und unter der Geburt.

2.6.3 Häufigste neonatale Morbiditäten

In der Arbeit wird die Prävalenz der häufigsten neonatalen Morbiditäten in der Experimentalgruppe und in der Vergleichsgruppe erfasst und verglichen, um eine Aussage über den Zustand der Kinder nach der Geburt zu machen. Zu den Häufigsten zählen die Neugeborenen-Sepsis, das Atemnot-Syndrom des Neugeborenen ((I)RDS = (infant) respiratory distress syndrome), die Nekrotisierende Enterokolitis, die intraventrikuläre Blutung und die periventrikuläre Leukomalazie.

Zusätzlich wurde noch der Bedarf an Katecholaminen zur Kreislaufunterstützung analysiert, da er eine indirekte Aussage zum Zustand der Kinder macht.

2.6.3.1 Neugeborenen-Sepsis

Darunter versteht man klinische Symptome einer systemischen Entzündungsreaktion mit zusätzlichem Erregernachweis in der Blutkultur.

Das Erregerspektrum variiert je nach Lebensstag bei Auftreten der Sepsis. Die Ausprägung hängt von mütterlichen, kindlichen und erregerbedingten Faktoren ab. Da es wie bei jeder Sepsis durch den distributiven Schock zu Hypoperfusion der Organe und weiter zu hypoxischen Schäden kommen kann, ist das Auftreten einer Neugeborenen-Sepsis ein wichtiger Parameter für Morbidität und Mortalität. (17)

2.6.3.2 Atemnot-Syndrom des Neugeborenen

Beim RDS (respiratory distress syndrome) oder auch IRDS (infant respiratory distress syndrome) wird ein klinisches Bild einer Atemstörung (Tachypnoe und Dyspnoe) beim Neugeborenen zusammengefasst. Ursache ist meistens ein primärer Surfactantmangel durch eine unreife Lunge. Das RDS bedarf einer sofortigen Therapie mit Beatmung und, in schweren Fällen, endotrachealer Surfactant-Gabe. Zu den Folgen zählen Pneumothorax, Pneumoperikard, intrazerebrale Blutungen und bronchopulmonale Dysplasie. (17)

2.6.3.3 Nekrotisierende Enterokolitis

Die Nekrotisierende Enterokolitis ist eine transmurale nekrotisierende Entzündung der Darmwand ohne genau bekannte Pathogenese. Vermutet wird eine initiale Dysbiose und die Möglichkeit des Eindringens der Bakterien in die Darmwand durch Unreife der Schutzbarriere oder des adaptiven Immunsystems. Die Therapie erfolgt initial konservativ, bei Perforation oder fortgeschrittenem Befund muss der befallene Anteil chirurgisch reseziert werden. Die Folgen sind Kurzdarmsyndrom, Sepsis (siehe 2.6.3.1: Neugeborenen-Sepsis) und entwicklungsneurologische Defizite. (17)

2.6.3.4 Intraventrikuläre Blutung

Die Intraventrikuläre Blutung (IVH=intraventricular hemorrhage) ist eine gefürchtete Komplikation bei unreif geborenen Kindern. Durch die Unreife der Gefäße kommt es zu erhöhter Fragilität der Kapillaren und gestörter Autoregulation der zerebralen Durchblutung. Bei Behinderung des Liquorabflusses durch das Blut kann es zu einem Hydrozephalus kommen. Die IVH hat ein schlechteres Outcome und eine höhere Mortalität als andere intrakraniellen Blutungen. (17)

2.6.3.5 Periventrikuläre Leukomalazie

In der periventrikulären weißen Substanz laufen deszendierende Fasern des motorischen Kortex. Bei unreif Geborenen kann es zu ischämischer Schädigung dieses Bereiches kommen. In Folge kommt es dort zu Zystenbildung. Aus dem Wegfall dieser motorischen Fasern entsteht eine spastische Diplegie oder Tetraplegie. (18)

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Eigenschaften des Studienkollektivs

Die Patientinnen mit monochorialen Schwangerschaften waren bei der Inklusion zwischen 19 und 44 Jahren, und im Median 30 Jahre alt.

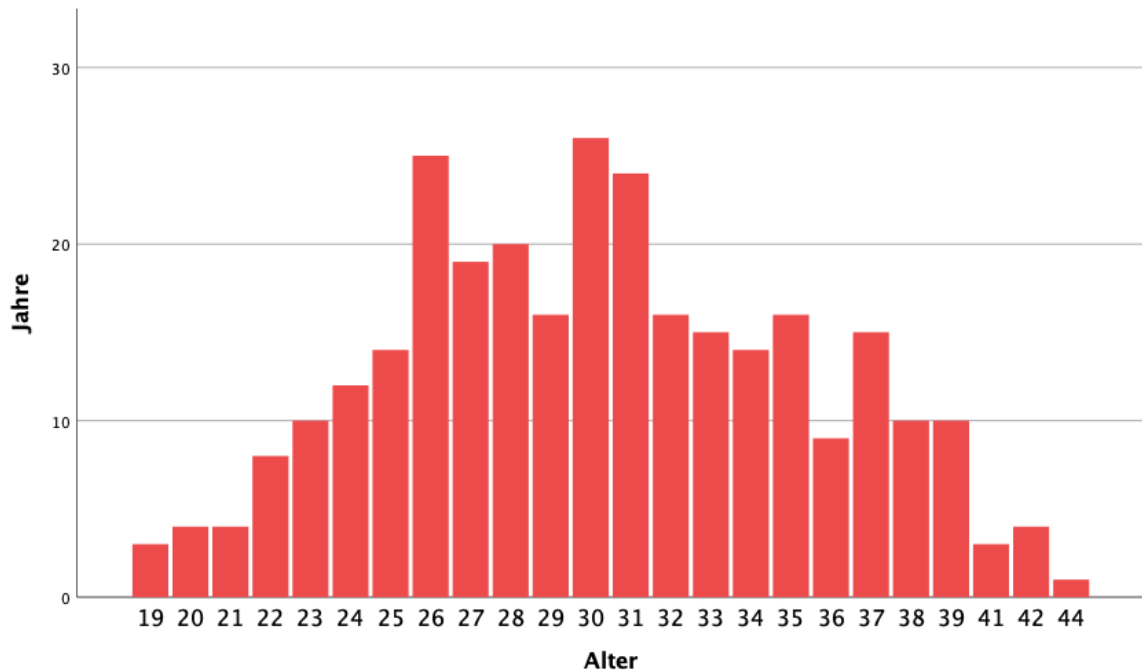


Abbildung 7: Alter Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften

Die Patientinnen hatten einen BMI zwischen 12,4 und 43,3, und einen mittleren BMI von 23,6 vor der Konzeption.

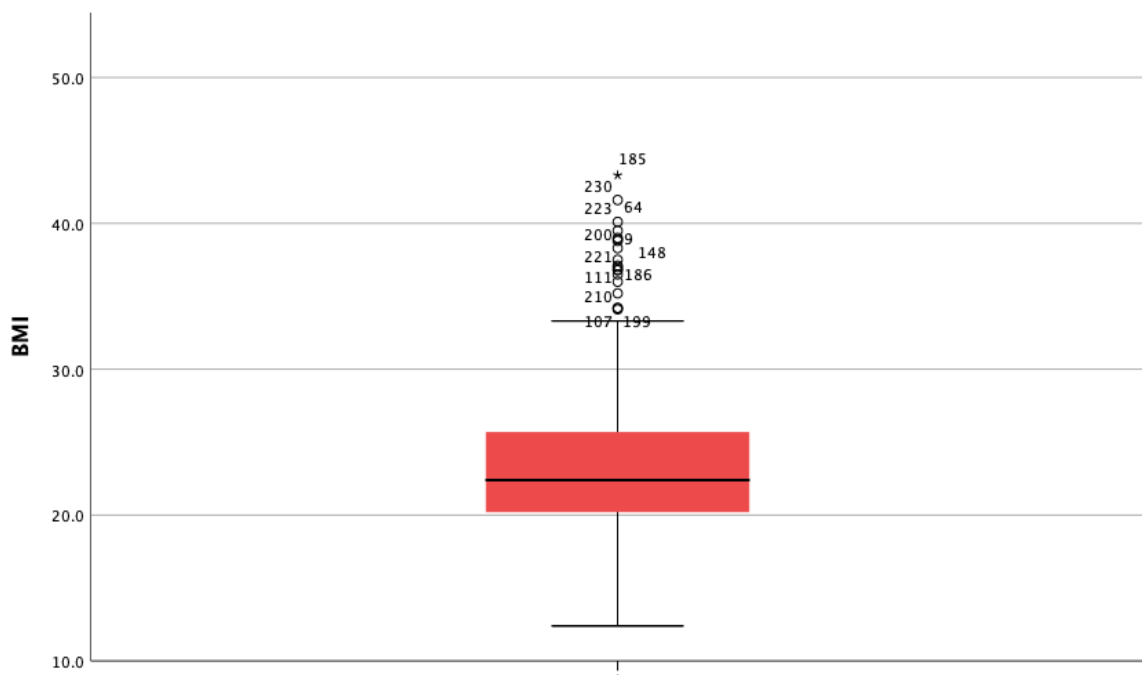


Abbildung 8: BMI im Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften

88% hatten eine spontane Konzeption. 9% eine In Vitro Fertilisation und 3% eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

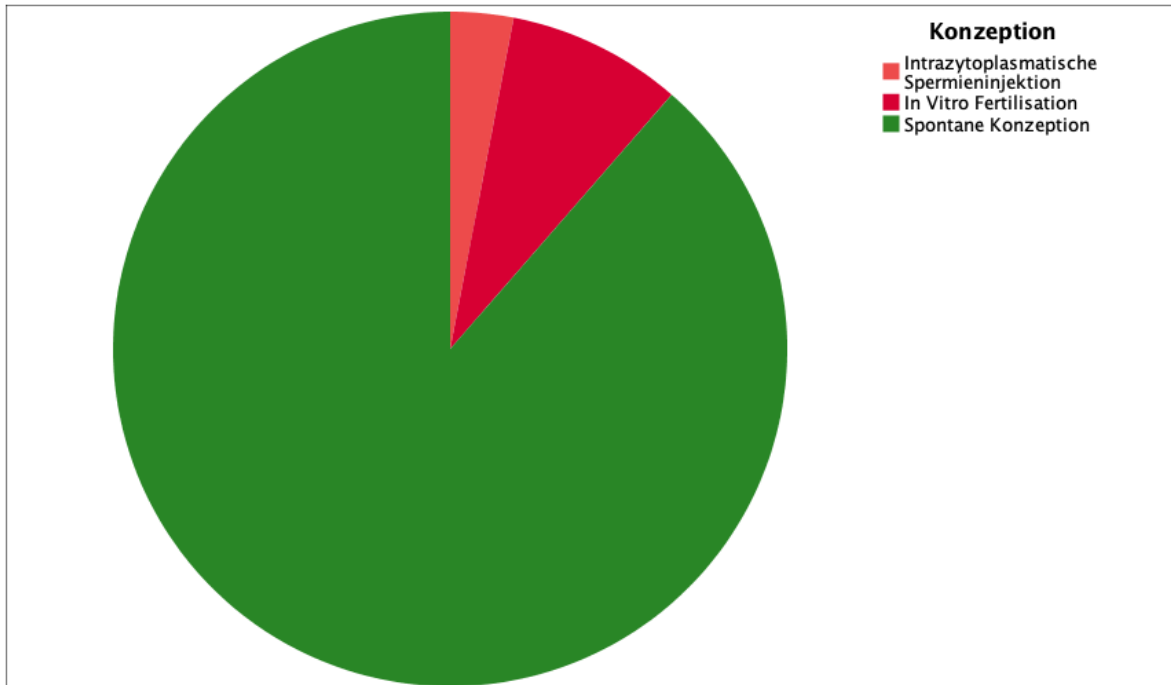


Abbildung 9: Konzeption im Gesamtkollektiv monochorialer Schwangerschaften

In der Vorgeschichte hatten 15,7% bereits einen Schwangerschaftsabbruch durchgeführt, 7,6% mindestens eine Fehlgeburt, wobei 6% eine, 1,3% zwei und eine Patientin 3 Fehlgeburten aufwies, und 2,3% hatten eine Totgeburt.

5 Patientinnen (1,7%) hatten Diabetes in der Anamnese, 6 Patientinnen (2%) Hypertonie und 6 Patientinnen (2%) Präeklampsie.

3.2 Resultate

3.2.1 Prävalenz sFGR

In unserer Studienpopulation von Patientinnen mit monochorialer Zwillingsschwangerschaft wurde in 17,7% ein sFGR diagnostiziert. Dies liegt im Bereich internationaler Studien, die einen Anteil von 11% bis 25% angeben. (3,12)

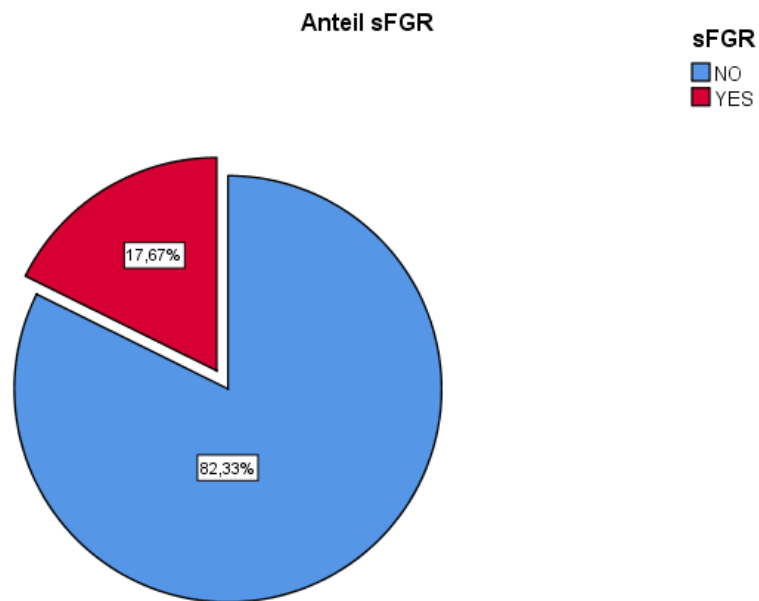


Abbildung 10: Anteil sFGR von monochorialen Schwangerschaften

3.2.2 Negatives Outcome

In 12,7% der sFGR Schwangerschaften kam es zu einem Intrauterinen Fruchttod (IUFD), im restlichen Kollektiv war das nur bei 7,7% der Fall.

		negative outcome			
		NO		YES	
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	228	92,3%	19	7,7%
	YES	48	87,3%	7	12,7%

Tabelle 1: Negatives Outcome

3.2.3 IUFD

Von den 55 sFGR-Schwangerschaften gab es in 87,3% der Fälle zwei Überlebende, in 5,5% kam es zum IUFD eines Zwillinges und in 7,3% zum IUFD beider Zwillinge. Von den Überlebenden verstarb noch ein Kind postnatal auf der Intensivstation, wegen einer Bronchopulmonalen Dysplasie.

	double survival	single IUFD	double IUFD
Schwangerschaften	48	3	4
In Prozent	87,27%	5,45%	7,27%

Tabelle 2: Intrauteriner Fruchttod

3.2.4 Koexistenz anderer Komplikationen

Neben der sFGR wurde bei 18,9% der Patientinnen ein TTTS (Vergleichsgruppe: 27,5%) und bei 1,9%, eine TAPS (Vergleichsgruppe: 2,4%) diagnostiziert.

		TTTS		TAPS	
		positiv	NO	YES	
		Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	72,5%	27,5%	97,6%	2,4%
	YES	81,1%	18,9%	98,1%	1,9%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		TTTS	TAPS
sFGR	Chi-Quadrat	1,702	,056
	df	1	1
	Sig.	,192	,812

Tabelle 3: Koexistenz anderer monochorial-spezifischer Ereignisse

3.2.5 Schwangerschaftswoche bei Geburt

Die Kinder einer sFGR Schwangerschaft wurden zwar durchschnittlich eine Woche früher geborgen als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied ist aber nicht signifikant.

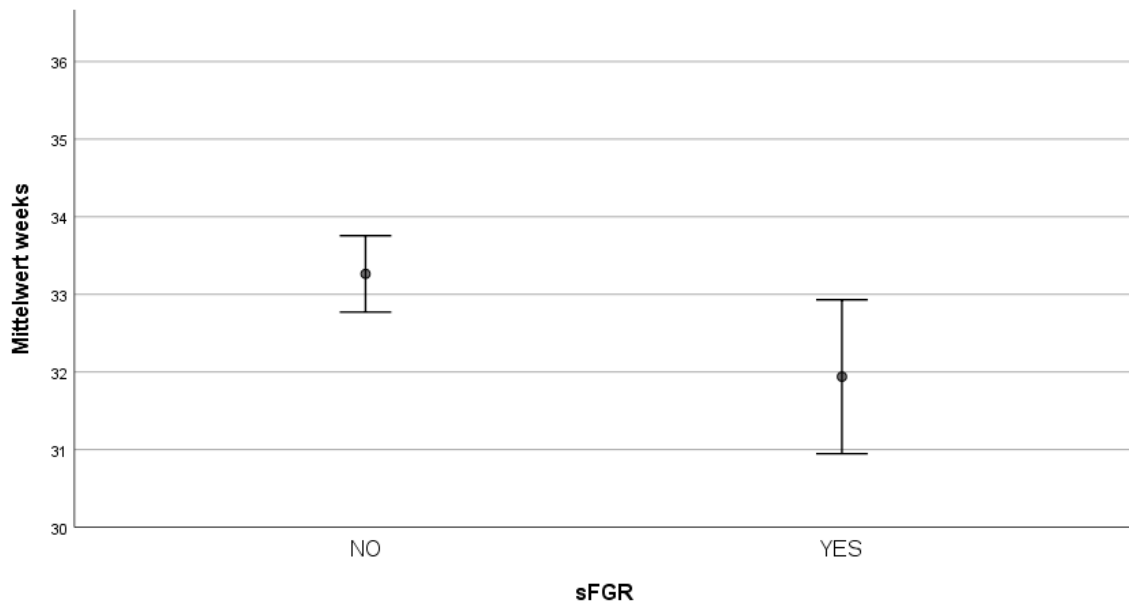


Abbildung 11: Schwangerschaftswoche bei Geburt

		weeks		
		Mittelwert	Median	Varianz
sFGR	NO	33	35	14
	YES	32	32	12

Tabelle 4: Schwangerschaftswoche bei Geburt

Die Schwangerschaften mit sFGR Typ 1 konnten am längsten (Geburt im Median in der 34. Woche) ausgetragen werden. Danach folgt sFGR Typ 3 mit der 32. Woche. Im Durchschnitt am kürzesten wurden sFGR Typ 2 Schwangerschaften ausgetragen (Geburt im Median in der 28. Woche).

		weeks					
		Mittelwert	Median	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Varianz
sFGR Typ	1	34	34	37	26	2	6
	2	29	28	39	25	4	15
	3	32	32	36	28	2	6

Paarweise Vergleiche von sFGR Typ

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Korr. Sig. ^a
2-3	-15,910	9,103	-1,748	,081	,242
2-1	34,826	7,148	4,872	,000	,000
3-1	18,916	7,481	2,528	,011	,034

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanz (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Tabelle 5: Schwangerschaftswoche bei Geburt nach sFGR Typ

3.2.6 Geburtsmodus

Bei den sFGR Schwangerschaften gab es hauptsächlich geplante Kaiserschnitte, dafür viel weniger vaginale Entbindungen und gar keine vaginal-operativen Entbindungen.

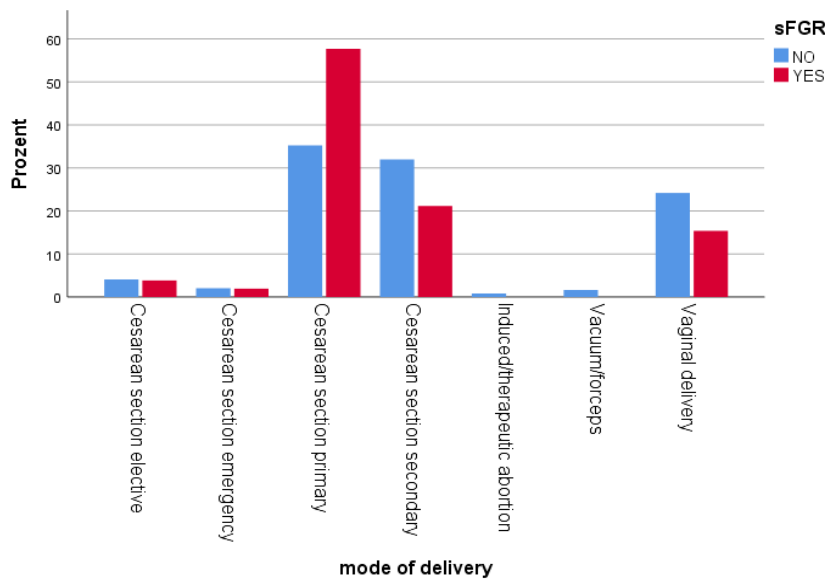


Abbildung 12: Geburtsmodi

3.2.7 Anästhesie für die Geburt

Die Verteilung des Geburtsmodus spiegelt sich auch in der für die Geburt benötigten Anästhesie wieder. Da die sFGR Schwangerschaften eher per Kaiserschnitt geboren werden, wird auch öfter eine rückenmarksnahen Anästhesie oder eine Vollnarkose benötigt.

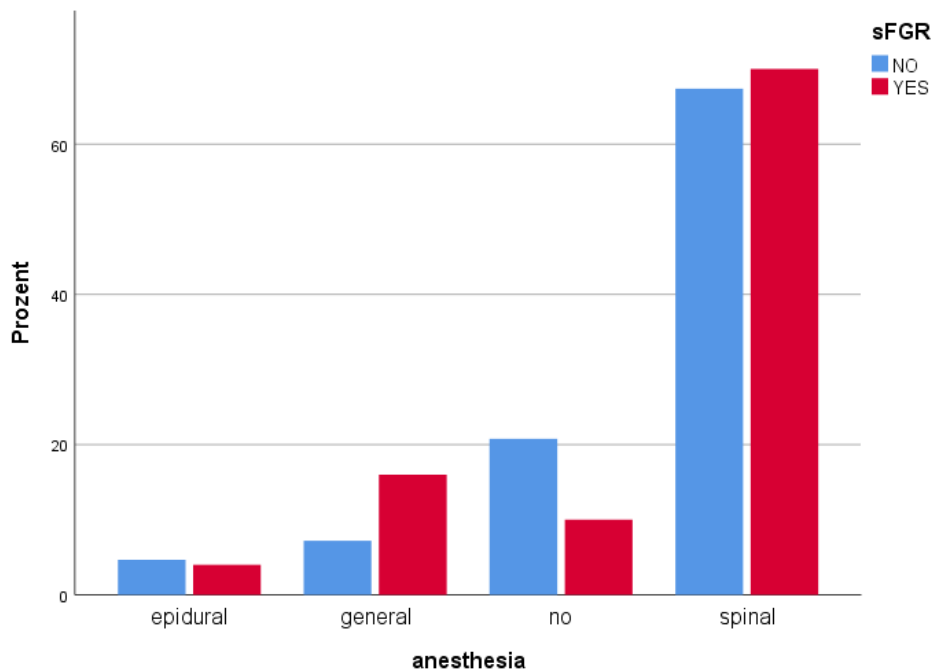


Abbildung 13: Anästhesie bei Geburt

3.2.8 Späte Schwangerschaftskomplikationen

Bei den späten Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitiger Blasensprung (PROM = premature rupture of membranes), Zervix-Insuffizienz oder Plazenta-Ablösung gab es zwar Differenzen zwischen der sFGR Gruppe und der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

		PROM		cervical insufficiency		abruption of placenta	
		NO Anzahl als Zeilen (%)	YES Anzahl als Zeilen (%)	NO Anzahl als Zeilen (%)	YES Anzahl als Zeilen (%)	NO Anzahl als Zeilen (%)	YES Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	70,9%	29,1%	80,6%	19,4%	99,6%	0,4%
	YES	75,5%	24,5%	83,0%	17,0%	98,1%	1,9%

Tabelle 6: Späte Schwangerschaftskomplikationen

3.2.9 Geburtsgewicht

Bei den meisten der lebend geborenen sFGR Kinder wurde bei der Geburt die Wachstumsrestriktion bestätigt. 37,7% der sFGR-diagnostizierten Schwangerschaften hatten bei Geburt zumindest ein Kind mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile. Wobei 50% dieser Kinder primär zu einem Zeitpunkt während der Schwangerschaft als zu leicht (siehe sFGR-Definition) diagnostiziert wurden.

Bei 5,7% der restlichen monochorialen Schwangerschaften war auch eines der Kinder bei der Geburt unter der 10. Perzentile. Der Unterschied ist signifikant.

		IUGR	
		NO Anzahl als Zeilen (%)	YES Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	94,3%	5,7%
	YES	62,3%	37,7%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		IUGR
sFGR	Chi-Quadrat	44,655
	df	1
	Sig.	,000*

*. Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Tabelle 7: Anteil der Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion bei Geburt

3.3 Ergebnisse – Neugeborene

Es konnten die Daten von 557 Neugeborenen ausgewertet werden.

3.3.1 Geschlechts-Verteilung

Der Anteil weiblicher und männlicher Neugeborener im Gesamtkollektiv ist gleichmäßig verteilt. Es gibt aber einen Unterschied bezüglich des Geschlechtes der von sFGR Betroffenen. Zu 58,3% sind die sFGR Neugeborenen weiblich.

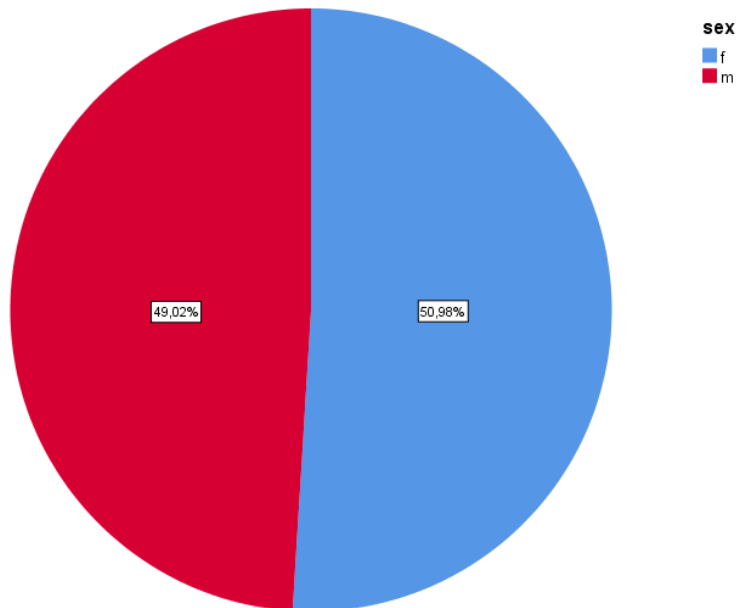


Abbildung 14: Geschlechtsverteilung der Neugeborenen

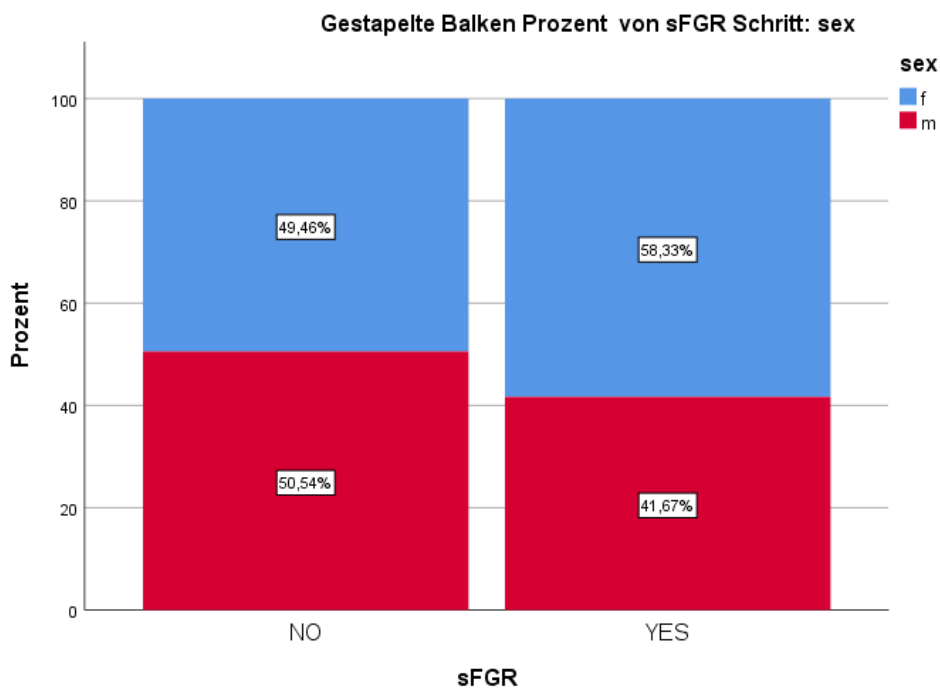


Abbildung 15: Geschlechtsverteilung nach sFGR

		sex	
		f	m
		Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	49,5%	50,5%
	YES	58,3%	41,7%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		sex
sFGR	Chi-Quadrat	2,506
	df	1
	Sig.	,113

Tabelle 8: Geschlechtsverteilung nach sFGR

3.3.2 Benötigte intensivmedizinische Betreuung

Die sFGR Kinder mussten signifikant häufiger postnatal auf die Neugeborenen-Intensivstation verlegt werden (76%). Der Anteil bei der Vergleichsgruppe für postnatale intensivmedizinische Betreuung liegt bei 49%

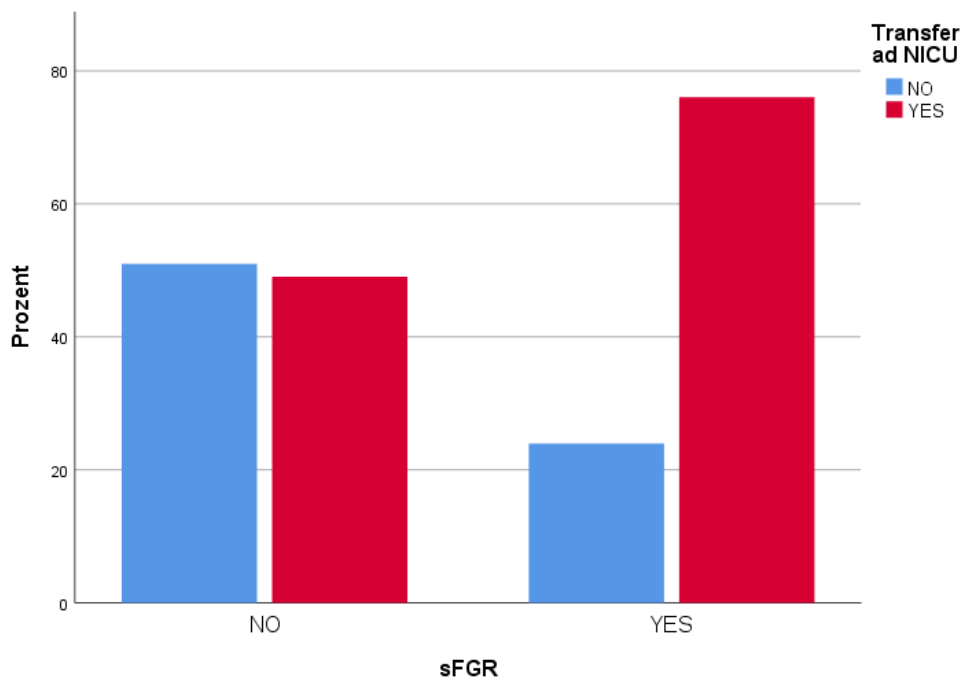


Abbildung 16: Anteil Neugeborener mit Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation

		Transfer ad NICU	
		NO	YES
		Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	51,0%	49,0%
	YES	24,0%	76,0%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		Transfer ad NICU
sFGR	Chi-Quadrat	23,353
	df	1
	Sig.	,000*

*. Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Tabelle 9: Anteil Neugeborener mit Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation

3.3.3 Geburtsgewicht

Auch das Geburtsgewicht unterschied sich zwischen den sFGR Typen. Das durchschnittlich höchste Geburtsgewicht hatten Kinder einer sFGR Typ 1-Schwangerschaft (1847g), gefolgt von Typ 3 (1614g). Am schlechtesten schnitt Typ 2 mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1125g ab.

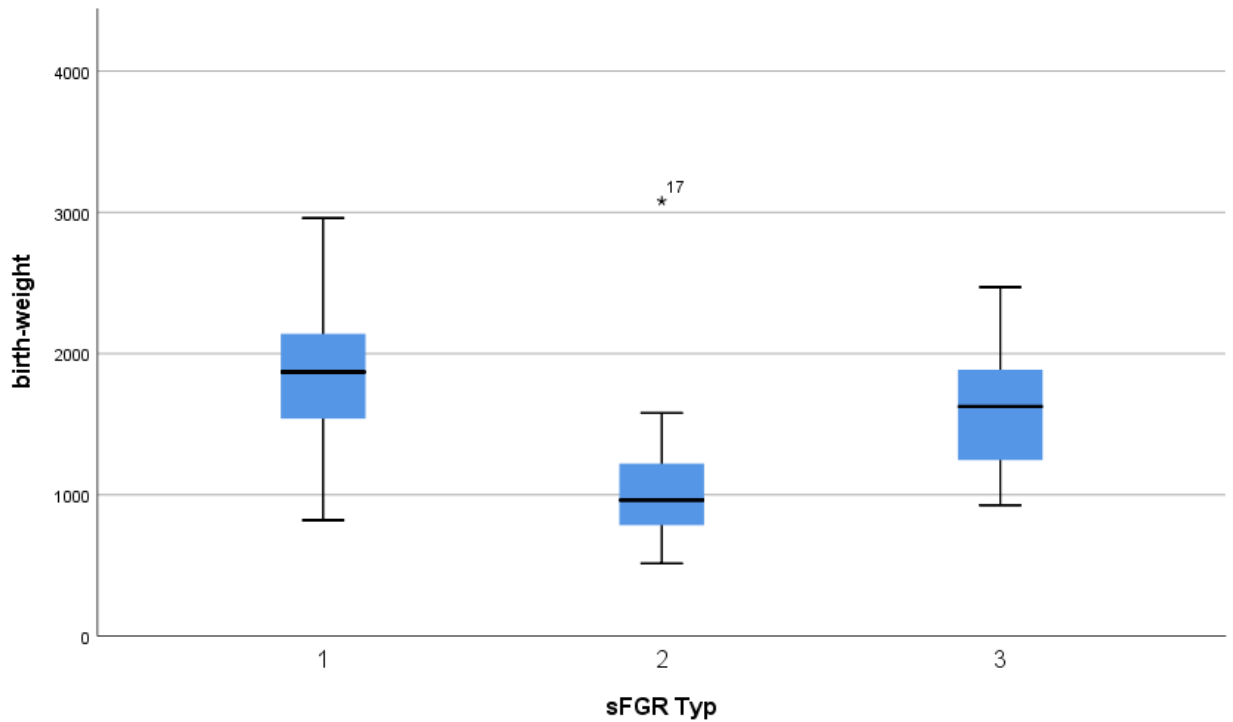


Abbildung 17: Geburtsgewicht nach sFGR Typ

		Median	Mittelwert	Perzentil 25	Perzentil 75
sFGR Typ	1	1870	1847	1540	2140
	2	963	1125	785	1221
	3	1625	1614	1245	1885

Tabelle 10: Geburtsgewicht nach sFGR-Typ

3.3.4 APGAR – Score

Zwischen den sFGR Typen zeigte sich ein klarer Unterschied beim APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten. Die Kinder einer sFGR Typ 1 Schwangerschaft hatten die höchsten APGAR Werte. Zu Typ 3 war nur ein geringer Unterschied, beim 10-Minuten-Score war Typ 3 sogar überlegen. Die durchschnittlich niedrigsten APGAR-Werte hatten die Kinder einer Typ 2 Schwangerschaft

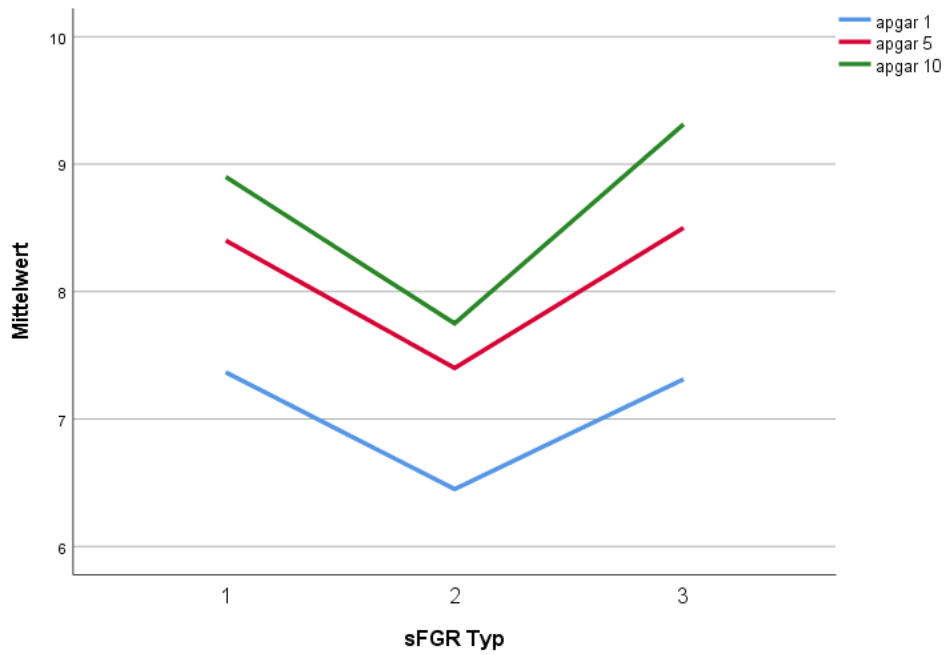


Abbildung 18: durchschnittliche Apgar-Scores 1, 5 und 10 Minuten nach Geburt

3.3.5 Nabelschnur-pH-Wert

Bei den sFGR Kindern zeigten sich klare Unterschiede im arteriellen Nabelschnur-pH-Wert, wobei wieder der sFGR Typ 2 den schlechtesten Wert hatte.

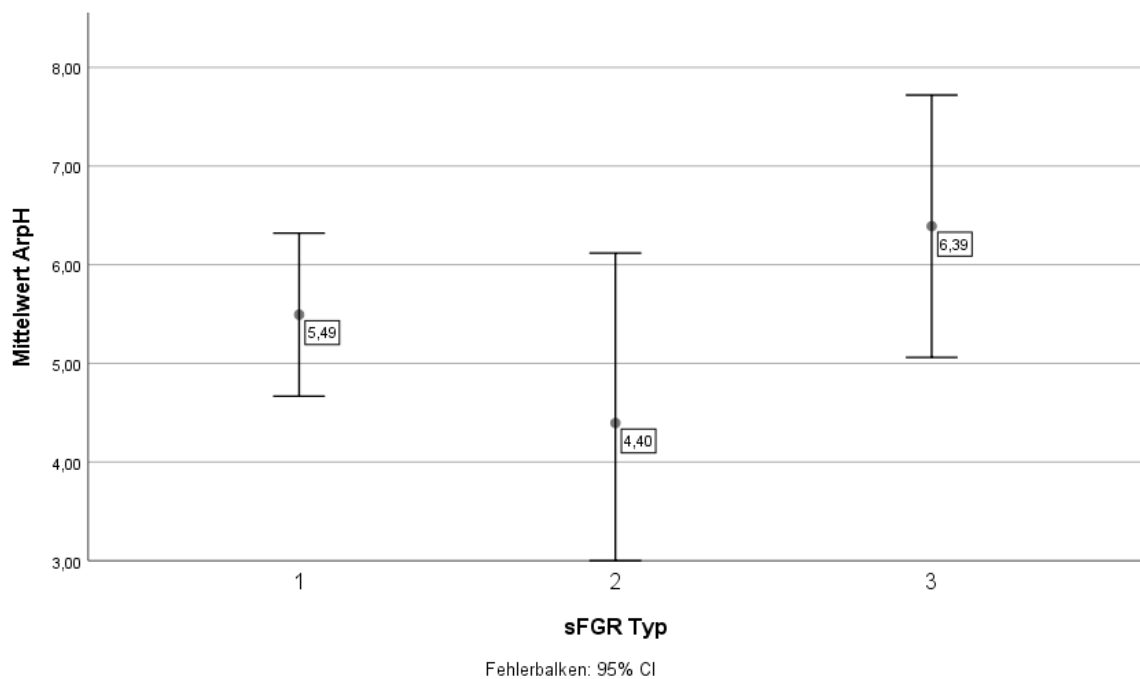


Abbildung 19: Durchschnittlicher arterieller Nabelschnur-pH-Wert

sFGR Typ		ArpH		
		Mittelwert	Median	Range
1		5,49	7,31	7,43
2		4,40	7,28	7,42
3		6,39	7,31	7,38

Tabelle 11: Arterieller pH-Wert nach sFGR-Typ

3.3.6 Perinatale Morbidität

Die Rate an perinatalen Erkrankungen war hoch. Am meisten gab es bei sFGR Typ 3-Kindern (68,75%), gefolgt von Typ 2 (60%) und am wenigsten Erkrankungen gab es bei Typ 1 (41,67%).

Am häufigsten kam es zu respiratorischen Problemen (RDS = respiratory distress syndrome), die mit 41,7% signifikant häufiger als bei monochorialen Kindern ohne sFGR (29,8%) auftraten ($p=0,023$). Auch eine neonatale Sepsis wurde bei sFGR Kindern häufiger als in der Vergleichsgruppe diagnostiziert (8,3% vs 5,1%)($p=0,218$). Der Katecholaminbedarf zur Kreislaufunterstützung war bei den sFGR Kindern signifikant höher (11,5% vs 2,4%) ($p=0,000$).

Eine nekrotisierende Enterokolitis trat bei sFGR Kindern häufiger als in der Vergleichsgruppe auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. (1% vs 0,6%).

Eine intraventrikuläre Blutung (IVH = intraventricular hemorrhage) trat bei keinem der sFGR Kinder auf.

Es hatten doppelt so viele Kinder in der sFGR Gruppe eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL = periventricular leukomalacia) wie in der Vergleichsgruppe (5,2% vs 2,6%)($p=0,196$).

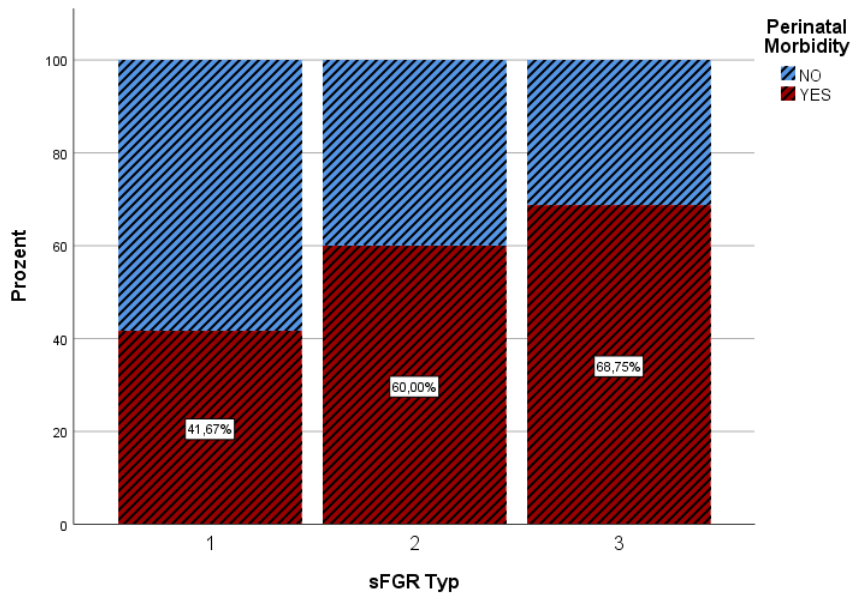


Abbildung 20: Häufigkeit des Auftretens von perinatalen Erkrankungen

		RDS		Sepsis		Catecholamines	
		NO	YES	NO	YES	NO	YES
		Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	70,2%	29,8%	94,9%	5,1%	97,6%	2,4%
sFGR	YES	58,3%	41,7%	91,7%	8,3%	88,5%	11,5%

		Necrotic enterocolitis		IVH		PVL	
		NO	YES	I	II	NO	YES
		Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl als Zeilen (%)
sFGR	NO	99,4%	0,6%	0,6%	1,1%	97,4%	2,6%
sFGR	YES	99,0%	1,0%	0,0%	0,0%	94,8%	5,2%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson

		RDS	Sepsis	Catecholamines	Necrotic enterocolitis	IVH	PVL
sFGR	Chi-Quadrat	5,202	1,516	17,572	,180	1,668	1,893
sFGR	df	1	1	1	1	2	1
sFGR	Sig.	,023*	,218	,000*	,671	,434	,169

*. Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Tabelle 12: Anteil der perinatalen Erkrankungen

4 Diskussion

Die selektive fetale Wachstumsrestriktion stellt eine wichtige Komplikation der monochorialen Mehrlingsschwangerschaften dar. Die intrauterine Mortalität ist etwas geringer als bei anderen Komplikationen, wie zum Beispiel dem TTTS. Es zeigen sich dennoch gravierende Auswirkungen auf die perinatale Morbidität. Eine sFGR Schwangerschaft benötigt deshalb eine intensivere Überwachung als komplikationsfreie monochooriale Mehrlingsschwangerschaften.

4.1 Wesentliche Ergebnisse

Es wurden bei 17,7% der monochorialen Schwangerschaften eine sFGR diagnostiziert. Durch die genaue Definition einer sFGR mit einem EFW unter der 10. Perzentile beim kleineren Zwilling und/oder einem Gewichtsunterschied zwischen den Zwillingen über 25% ist die Prävalenz gut reproduzierbar.

Davon waren 62,5% dem Typ 1, 20,8% dem Typ 2 und 16,7% dem Typ 3 zuzuordnen.

Die vorgeburtliche Mortalität war mit 12,7% in der sFGR Gruppe höher als in der Vergleichsgruppe (7,7%), obwohl in der Vergleichsgruppe der Anteil an fatalen Komplikationen mit einer hohen Mortalität wie dem TTTS höher war. Dieser auffallend hohe Anteil an TTTS ist dadurch zu erklären, dass unsere Institution ein überregionales Zuweisungszentrum für die Behandlung des TTTS ist und stellt somit einen „referral bias“ dar.

Bei drei Schwangerschaften verstarb ein Zwilling, einmal aufgrund einer Laser-Therapie wegen eines zusätzlichen TTTS. Bei vier Schwangerschaften kam es zu einem Fruchttod beider Zwillinge.

Die sFGR Schwangerschaften wurden im Durchschnitt eine Woche kürzer ausgetragen. Die Hauptgründe dafür waren Befunde, die für eine Verschlechterung des intrauterinen Zustandes der Zwillinge sprachen, wie ein suspektes CTG (= Cardiotocogramm) oder ein pathologischer sonographischer Doppleruntersuchungsbefund. Durch die ungleichmäßige Versorgung der beiden Zwillinge durch die Plazenta einer sFGR Schwangerschaft ist die Grenze der relativen Plazentainsuffizienz früher erreicht. Die relative Plazentainsuffizienz beschreibt den Zustand, bei dem die gebotene Versorgung die benötigte Versorgung unterschreitet.

Die Untersuchung der späten Schwangerschaftskomplikationen, die üblicherweise auch zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen, wie vorzeitiger Blasensprung, Plazentaablösung oder Zervixinsuffizienz, ergab keine signifikanten Unterschiede und lieferte somit keine Erklärung für die kürzere Schwangerschaftsdauer der sFGR Gruppe.

Die Sectio-Rate war höher und der Anteil an vaginalen Geburten war niedriger als in der Vergleichsgruppe. Dies erklärt auch den Unterschied der Anästhesieverfahren bei Geburt. Der größte Anteil, nämlich die Kaiserschnitte, wurden in Spinal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Dafür gab es weniger Geburten ohne Anästhesie.

Bei 37,7% der sFGR Schwangerschaften war bei der Geburt mindestens ein Kind immer noch unter der 10. Perzentile, also zu klein. Wobei 50% der Kinder zu einem Zeitpunkt der Schwangerschaft als zu klein (sFGR) definiert wurden. Dieser vergleichsweise niedrige Anteil ergibt sich einerseits durch die Fälle, die wegen starker Ausprägung der sFGR verstorben sind und andererseits durch die Fälle, bei denen ein Kind während der Schwangerschaft knapp als sFGR definiert wurde, dann aber wieder an Gewicht zulegte. Als weiterer Grund sind methodische Unterschiede in den vor- und nachgeburtlichen Referenzkurven zu nennen, da postnatale Gewichtskurven besonders bei Frühgeburten einen Bias aufweisen, da viele Frühgeburten gerade wegen Wachstumseinschränkungen zustande kommen und so zur Verfälschung der Normalkurven beitragen.

Die 5,7% FGR in der Vergleichsgruppe lassen sich durch die unterschiedlichen vor- und nachgeburtlichen Definitionskriterien, wie zuvor beschrieben, erklären. Andererseits können durch verschiedene Ursachen, wie zum Beispiel Fehlbildungen oder Infektionen, beide Kinder zu klein sein.

Ein überraschendes Ergebnis war, dass, während bei der Vergleichsgruppe die Geschlechter der Kinder nahezu gleich verteilt waren, die Kinder der sFGR Gruppe zu 58,3% weiblich waren. Da dies in keiner anderen Studie bis jetzt beschrieben worden war, ist von einem Zufall auszugehen. Zur genaueren Überprüfung wären größere Fallzahlen vonnöten.

Die Folgen zeigten sich in dem hohen Anteil der Kinder, die postnatal auf die neonatologische Intensivstation transferiert werden mussten. 76% benötigten intensivmedizinische Betreuung, während es in der Vergleichsgruppe weniger als

die Hälfte war. An dem Gesamtanteil über 50% erkennt man, dass nicht nur der kleinere Zwilling postnatal unter Komplikationen leidet.

Die Häufigkeit fast aller erfassten Komplikationen war höher als in der Vergleichsgruppe, obwohl die Vergleichsgruppe keine Einlingsschwangerschaften, sondern nur monochoriale Zwillingsschwangerschaften mit per se hohem Risiko enthält.

Die Kinder hatten signifikant öfter eine respiratorische Morbidität und benötigten signifikant öfter Katecholamine zur Kreislaufunterstützung. Auch das Auftreten von Sepsis, nekrotisierender Enterokolitis und periventrikulärer Leukomalazie war erhöht. Einzig die Ventrikeleinblutung wurde nur in der Vergleichsgruppe mit einer niedrigen Inzidenz diagnostiziert. Für einen genaueren Vergleich dieser Komplikation benötigt man eine höhere Fallzahl, da die Ventrikeleinblutung in anderen Studien auch bei sFGR Zwillingen beschrieben wurde. (2)

Die Analyse der einzelnen sFGR Typen nach Gratacos zeigte nach Literaturrecherche zu erwartende Ergebnisse. Alle Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Typ 1 das beste und Typ 2 das schlechteste Outcome hat.

Der erste Parameter war die Schwangerschaftswoche der Entbindung. Typ 2 Schwangerschaften mussten am frühesten mit einem Median von 28 Wochen geboren werden, um eine Mortalität zu verhindern. Danach folgte Typ 3 mit einem Median von 32 Wochen bei Geburt. Am längsten konnten Typ 1 Schwangerschaften, im Median 34 Wochen, ausgetragen werden.

Durch die hohe Frühgeburtenrate war auch das Gewicht bei der Geburt entsprechend niedrig. Auch hier waren die Typ 2 Kinder im Durchschnitt mit 1125g am leichtesten. Gefolgt von den Typ 3 Kindern mit 1614g und Typ 1 mit 1847g im Durchschnitt.

Mit der frühen Geburt geht eine schlechte postnatale Adaptation der Frühgeborenen einher. Dies zeigte sich in den Apgar-Werten. Der durchschnittlich am frühesten geborene Typ 2 hatte die niedrigsten Apgar-Scores bei 1, 5 und 10 Minuten. Zwischen den Typen 1 und 3 war ein geringerer Unterschied, wobei Typ 3 im Mittel schlechter abschnitt.

Bei den oben erwähnten Komplikationen gab es beeindruckende Unterschiede zwischen den sFGR Typen. Hierbei war es allerdings der Typ 3, der die meisten Komplikationen hatte. 68,75% der Kinder hatten eine der oben genannten

Komplikationen. Ein Erklärungsmodell dafür ist ein starker Volumenshift über die großen Anastomosen, für die der Typ bekannt ist und die zu der deutlich erhöhten Komplikationsrate des größeren Feten beitragen (siehe Pathophysiologie).

Die Kinder des Typ 2 hatten zu 60% und die Kinder des Typ 1 zu 41,7% zumindest eine Komplikation. Diese hohe Inzidenz an schweren Komplikationen spricht für ein schlechtes neurologisches Langzeit Outcome, welches in der Arbeit nicht untersucht wurde.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

4.2.1 Generelle Aspekte

Wie unserer Studie zeigen auch die meisten anderen Studien Schwächen durch ihr retrospektives Design, fehlende Randomisierung und vor allem durch geringe Fallzahlen. Die meisten Studien zum Thema sFGR sind schwer zu vergleichen, da sie keine einheitlichen Follow-up-Strategien, unterschiedliches Management und verschiedene Outcome-Definitionen beinhalten.

Ein weiteres Hindernis für Vergleiche stellt die wechselnde sFGR-Definition da. Durch die Änderungen der Definition in den letzten Jahren verwendet jede Studie andere Definitionen. Auch bei dieser Arbeit ist die verwendete Definition bei Veröffentlichung teilweise überholt. (19)

Ein zusätzliches TTTS, wie es auch bei fast 20% unserer Patienten diagnostiziert wurde, führt auch in Vergleichsstudien zu keinem schlechteren perinatalen Outcome. (20)

Einigkeit herrscht darüber, dass sFGR Typ 1 wöchentlich kontrolliert und zwischen der 34. - 36. Schwangerschaftswoche entbunden werden sollte. Bei Typ 2 und 3 gibt es noch keine harten Indikationen, wann welche Intervention durchgeführt werden sollte.

4.2.2 Resultate

In Metaanalysen wird eine Mortalität von 3,1% bis 16,1% angegeben. Diese variiert jedoch stark nach dem sFGR Typ. Diesbezüglich lässt sich das Ergebnis mit 12,7%

Mortalität in dieser Arbeit gut erklären, da alle Typen nur gemeinsam ausgewertet werden konnten. Eine separate Auswertung wäre erst bei einer größeren Fallzahl möglich.

Das Vorkommen von postnatalen Komplikationen war vergleichbar. Die zwei gravierenden, nämlich das respiratory distress syndrome (RDS) und die periventricular leukomalacia (PVL), kommen auch in den Vergleichsstudien ähnlich oft vor.

In 32,6% bis 91,7% der Fälle kam es in den Vergleichsstudien zu einem RDS, in dieser Arbeit war dies in 41,7% der Fälle. 3,5% bis 15,7% entwickelten eine PVL, während in unserem Kollektiv 5,2% darunter litten.

Die Komplikations-Häufigkeit spiegelt sich auch gut in dem Anteil der intensivpflichtigen Neugeborenen wieder. 39% bis 93% mussten in den Vergleichsstudien postnatal auf einer NICU betreut werden, während es hier 76% waren. (2,19)

4.3 Limitationen

Da nur die Daten aus Graz analysiert wurden und es ein Krankheitsbild mit einer niedrigen Prävalenz ist, war die Fallzahl in dieser Arbeit mit 56 sFGR Schwangerschaften eher niedrig. Durch die geringe Fallzahl traten gewisse Komplikationen wie die Ventrikel Blutung gar nicht auf, obwohl sie in anderen Studien der sFGR zugeordnet waren. Auch Unterschiede, die in anderen Studien als signifikant deklariert werden konnten, waren hier nicht signifikant.

Da einige Patientinnen wegen der fehlenden Daten über die Geburt, weil sie in einem peripheren Krankenhaus oder im privaten Umfeld geboren hatten, nicht eingeschlossen werden konnten, könnte hier eine Selektions-Bias entstanden sein. Patientinnen mit einem schwereren Verlauf gebären erfahrungsgemäß eher im Zentrum auf der Universitätsklinik.

Für jede Patientin wurde der Gratacos Typ mit der längsten Persistenz in der Schwangerschaft gewählt. Da in manchen Fällen unterschiedliche Ärzte die Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersuchten, könnte hier ein Detection-Bias entstanden sein.

Weiters konnte für eine gewisse Anzahl an sFGR Schwangerschaften keine genaue Gratacos Klassifikation gefunden werden. Somit schieden diese Patientinnen für die Subgruppenanalyse aus.

Zur vollständigen Aufarbeitung der Fälle würden Daten über den histopathologischen Plazentabefund, sowie über das Langzeit - Outcome benötigt werden. Diese Daten sind aber nicht im „MonoReg“ Register enthalten und konnten somit nicht in die Arbeit aufgenommen werden.

4.4 Fazit

Die sFGR stellt ein zunehmend beforschtes Krankheitsbild dar, für welches in der Literatur häufig heterogene Definitionskriterien verwendet wurden und für das es bis jetzt noch keine einheitlichen Therapierichtlinien gibt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die sFGR mit einer hohen Morbidität in Form von postnatalen Komplikationen und Intensivstationsaufenthalten einhergeht. Gravierende Folgen wie PVL und Sepsis sind nicht selten und deshalb ist von einer relevanten Langzeit-Morbidität auszugehen. Um diese zu erfassen, benötigt es weitere Studien, die die Entwicklung der Überlebenden verfolgen.

Weiters konnte gezeigt werden, dass die Mortalität mit 12,7% immer noch hoch ist. Um diese zu verbessern, benötigt es große Multicenter-Studien, da man mit den Fallzahlen einer Klinik, aufgrund der geringen Inzidenz, keine Aussagen über die optimale Therapie treffen kann.

Als Therapiemöglichkeiten stehen die Lasertherapie, die Cord-Occlusion und die Entbindung zur Verfügung, die alle ihre mit einer nennenswerten Rate an Komplikationen bzw. einer deutlichen Mortalität einhergehen. Für die Zukunft gilt es, deren Indikationen zu präzisieren und den folgenden Studien-Ergebnissen anzupassen, um die Mortalität und Morbidität zu senken.

5 Bibliographie

1. Gratacos E. Management of selective iUGR in monochorionic twins [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <http://www.medicinafetalbarcelona.org/docencia2/sites/default/files/pdf/presentaciones/14-06-sIUGR-Florence-2.pdf>
2. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Nov;50(5):559–568.
3. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 May 20;22(6):376–382.
4. Machado R de CA, Brizot M de L, Miyadahira S, Francisco RPV, Krebs VLJ, Zugaib M. Intrauterine growth restriction in monochorionic-diamniotic twins. *Rev Assoc Med Bras.* 2014 Dec;60(6):585–590.
5. Edgar P, Schöll W, Klaritsch P, Reif P, Cervar M, Häusler M. *Geburtshilfe-Skript.* 8th ed. Graz, Austria: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2017.
6. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;15(6):342–348.
7. Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Haak M, Oepkes D, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. *Placenta.* 2018 Sep 18;71:1–5.
8. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):247–263.
9. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):22–26.

10. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther*. 2009 Oct 28;26(3):157–161.
11. Stagnati V, Pagani G, Fichera A, Prefumo F. Intertwin discrepancy in middle cerebral artery peak systolic velocity and third-trimester fetal growth restriction in monochorionic-diamniotic twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jul;48(1):66–71.
12. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jul;30(1):28–34.
13. Koch A, Favre R, Viville B, Fritz G, Kohler M, Guerra F, et al. Expectant management and laser photocoagulation in isolated selective intra-uterine growth restriction: A single-center series. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Dec;46(10):731–736.
14. Townsend R, Khalil A. Twin pregnancy complicated by selective growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(6):485–491.
15. Rustico MA, Consonni D, Lanna M, Faiola S, Schena V, Scelsa B, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):387–393.
16. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*. 2015 May;120(5):1056–1059.
17. Sitzmann FC. *Duale Reihe Pädiatrie*. 2007;
18. von Harnack GA. *Kinder- und Jugendmedizin*. Koletzko B, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
19. Townsend R, D’Antonio F, Sileo FG, Kumbay H, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jan;53(1):36–46.
20. Monaghan C, Kalafat E, Binder J, Thilaganathan B, Khalil A. Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy

complicated by selective fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):200–207.