

Diplomarbeit

Intrauterine Laserablation zur kausalen Therapie des Feto-Fetalen Transfusionssyndroms

eingereicht von

Isabel Strauß

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch

Graz, am *01.04.2015*

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 01.04.2015

Isabel Strauß eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Assoz. Prof. PD Dr. Klaritsch bedanken, der mich während des Verfassens dieser Arbeit exzellent betreut und unterstützt hat.

Ein besonderer Dank geht an meine lieben Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, in schwierigen Zeiten immer ein offenes Ohr und guten Rat für mich hatten und mich durchs Leben begleitet haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Partner und Freund Bernhard bedanken, der mir liebevoll in allen Lebenslagen zur Seite steht.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Ziel dieser Studie war die Dokumentation von Schwangerschafts- und Geburtsverlauf sowie der Neonatalperiode von monochorialen Zwillingen. Monochoriale Zwillinge haben einen Anteil von 30% aller Zwillingsschwangerschaften, gehen aber mit einem deutlich höheren Risiko für perinatale Mortalität und Morbidität einher. Dabei ist die Entwicklung eines FETS hauptverantwortlich. Die Lasertherapie stellt momentan die einzige kausale Behandlungsform dar. Sie resultiert zudem in den besten postinterventionellen Ergebnissen.

Methoden

In dieser prospektiven Registerstudie mit retrospektiven Ergänzungen bisheriger Fälle wurden Daten über Schwangerschaft, Geburt und Neonatalperiode monochorialer Zwillingsschwangerschaften zusammengefasst. Eingeschlossen wurden alle Schwangeren und MC-Zwillingskinder, die im Zeitraum von Jänner 2010 bis Dezember 2014 an der Grazer Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe untersucht und/oder behandelt wurden.

Daten über den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt wurden der PIA-Datenbank entnommen (ViewPoint), Informationen über die Neonatalperiode stammen aus den Arztbriefen der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Diese Daten sind im Open MEDOCS einsehbar. Informationen über den Verlauf extern zugewiesener Patientinnen wurden von den jeweiligen Häusern angefordert.

Ergebnisse

360 Zwillingskinder aus 180 Schwangerschaften wurden einbezogen, wobei hiervon 59% zur Abklärung oder Behandlung spezifischer Komplikationen zugewiesen wurden, während die übrigen Fälle aus dem Grazer Einzugsgebiet stammten. Im

Gesamtkollektiv waren 33% der Fälle von einem FFTS betroffen, während dies im prospektiven Grazer Kollektiv nur in 14% zu beobachten war. Das durchschnittliche GA bei Diagnosestellung lag bei 17+1 Wochen, das bei Lasereingriff bei 20+6 Wochen. In 67% der Fälle wurde ein Lasereingriff als Behandlungsmethode des FFTS gewählt. Der Zeitraum zwischen dem Eingriff und der Entbindung lag im Mittel bei 89 Tagen.

90% der MC-Schwangerschaften entstanden durch spontane Konzeption, 10% nach IVF. 41% dieser IVF-Schwangerschaften entwickelten ein FFTS.

Zu einem single IUFT kam es in der Gesamtkohorte in 19%, nach Lasertherapie in 30%. Zu einem double IUFT in 7% respektive 13% der Fälle.

Als Hauptproblem der Komplikationen während der Schwangerschaft erwies sich der PPROM. Innerhalb der Gesamtkohorte trat er in 19% der Fälle auf, nach Laserbehandlung (innerhalb der ersten vier Wochen danach) war die Quote 9%.

Die neonatale Mortalität lag innerhalb der gesamten Gruppe bei 4%, nach Laserintervention bei 12%.

Fetale Anomalien wurden in 11% der untersuchten Kohorte erhoben. In 42% aller Kinder war eine Beatmungsunterstützung nach Geburt nötig, nach Lasertherapie waren es 64%. Zu einer PVL kam es insgesamt in 4%, nach dem Eingriff in 8%. Eine Neonatalsepsis wurde in 4% des Gesamtkollektives beobachtet, in 8% nach Lasereingriff.

Zieht man einen Vergleich innerhalb der Gesamtkohorte und der prospektiven Kohorte, lassen sich deutliche Unterschiede zugunsten der Zweiteren erkennen. Sowohl die Anzahl an IUFTs, PPROMs, fetalen Anomalien, Zervixinsuffizienzen, PVLs, septischen Neonatalerkrankungen als auch die der neonatalen Mortalität war geringer.

Schlussfolgerung

Wesentlich für die Verbesserung des neonatalen Überlebens und der neurologischen Weiterentwicklung der FFTS-Zwillingskinder ist die Anhebung des

Gestationsalters. Dies ist in erster Linie durch die Verminderung an PPROMs, als Hauptrisikofaktor der Frühgeburtlichkeit, zu erreichen.

Von entscheidender Bedeutung für das Überleben der Kinder ist die richtige Therapieoption. Die Lasertherapie konnte in der Grazer Kohorte, verglichen mit internationalen Arbeiten, sehr gute Ergebnisse erzielen. Deutliche Unterschiede im Outcome der externen und prospektiven Gruppe lassen die Wichtigkeit einer Rundumversorgung und Nachbetreuung in einem spezialisierten Zentrum erkennen.

Abstract

Introduction

The purpose of this study was to document pregnancy and neonatal outcome of monochorionic twin pregnancies. The ratio of monochorionic twins is about 30% of all twin pregnancies. Yet they are at considerably higher risk for perinatal mortality and morbidity. Primarily responsible for this is the evolution of a fetofetal transfusion syndrome. At the moment, the lasertherapy is the only causal method of treatment. It shows furthermore the best postinterventional outcomes.

Methods

In this prospective study, including retrospective supplements of previous cases, information about pregnancy, birth and neonatal period of monochorionic twins were documented and analyzed. Pregnant women with monochorionic twins born between January 2010 and December 2014, which were treated or examined at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University Graz, were included. Data about pregnancy and delivery were extracted from the electronic database PIA (ViewPoint). Information about the neonatal period were provided from discharge letters of the Division of Neonatology. That information is visible in the Open MEDOCS database. Information about the development of the allocated patients were requested from the particular hospitals.

Results

In total 360 twins from 180 pregnancies were included. 59% of these cases were referred for evaluation or treatment of specific complications while the other consisted of local patients. In the total population TTTS occurred in 33% while it was observed in only 14% of the local patients. The median gestational age at detection was 17+1 weeks, at intervention 20+6 weeks. In 67% of the cases lasercoagulation was used to treat FETS. The period of time between the intervention and the delivery was at an average of 89 days.

90% of the MC-pregnancies resulted of spontaneous conception, 10% after IVF. 41% of these IVF-pregnancies developed a FFTS.

Single IUFD affected 19% of the total cohort, 30% of the cohort treated with laser. Double IUFD affected 7% and 13%, respectively. Preterm premature rupture of the membranes turned out to be the main problem during pregnancy. 19% of the total cohort were affected, after lasertherapy (within four weeks) it occurred in 9%.

Neonatal demise affected 4% of the total cohort and 12% after laser-intervention.

Fetal anomaly appeared in 11% of the researched group. 42% of the children were in need of ventilatory support after birth. Within the laser-cohort it was 64%. The rate of PVL was 4% in all children, 8% after the intervention. Neonatalsepsis occurred in 4% overall, in 8% in the laser-cohort.

By comparing the results of the total cohort with the prospective cohort, differences are obvious. As well the amount of IUFDs, PPROMs, fetal anomalies, cervixinsufficiencies, PVLs, septic diseases as neonatal mortalities were reduced.

Conclusion

Essentially for the improvement of the neonatal survival and the neurological enhancements of the FFTS-twins, is the increase of gestational age. To aim this, the numbers of PPROMs has to decline, due to the fact that they are the most important risk factor for prematurity.

To choose the right therapy is of high importance for the survival of the children. Lasertherapy was able to show very good results within the cohort treated in Graz compared with international studies discussing this issue. The detected differences, regarding the outcomes, between the extern and the prospective cohort show the importance of an overall health care and post-care in a specialized center.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| Danksagungen | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract | vi |
| Inhaltsverzeichnis | viii |
| Glossar und Abkürzungen | x |
| 1 Einführung | 1 |
| 1.1 Entstehung der Geminigravidität | 1 |
| 1.2 Zygotität, Chorionizität und Amnionizität | 2 |
| 1.3 Spezielle Risiken bei Gemini | 7 |
| 1.3.1 Kindliche Probleme..... | 8 |
| 1.3.2 Mütterliche Probleme..... | 9 |
| 1.4 Monochoriale Gemini | 10 |
| 1.4.1 Entwicklung | 10 |
| 1.4.2 Besonderheiten | 12 |
| 1.5 Feto-Fetales Transfusionssyndrom | 13 |
| 1.5.1 Pathophysiologie | 13 |
| 1.5.2 Klinische Diagnose | 15 |
| 1.5.3 Therapiemöglichkeiten..... | 19 |
| 2 Laser | 21 |
| 2.1 Funktionsprinzip | 22 |
| 3 Material und Methoden | 25 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.1 | Ausschlusskriterien | 25 |
| 3.2 | Einschlusskriterien | 25 |
| 3.3 | Datenerfassung | 26 |
| 3.4 | Messparameter | 27 |
| 3.4.1 | Mütterlich Parameter | 27 |
| 3.4.2 | Fetale Parameter | 29 |
| 3.4.3 | Parameter Schwangerschaftsverlauf und Geburt..... | 30 |
| 3.4.4 | Kindliche Parameter | 32 |
| 4 | Resultate | 33 |
| 5 | Diskussion und Interpretation | 58 |
| 5.1 | Schwangerschaft und Geburt..... | 59 |
| 5.2 | Neonatalperiode | 64 |
| 5.3 | Prospektive vs. externe Kohorte | 65 |
| 5.4 | Laser-Outcome als Metaanalyse | 68 |
| 6 | Konklusion | 72 |
| | Tabellenverzeichnis | 73 |
| | Abbildungsverzeichnis | 75 |
| | Literaturverzeichnis | 76 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------|---------------------------------------|
| v. a. | vor allem |
| z. B. | zum Beispiel |
| d. h. | das heißt |
| etc. | et cetera |
| bzgl. | bezüglich |
| sog. | so genannt |
| DCDA | dichorial diamniot |
| MCDA | monochorial diamniot |
| MCMA | monochorial monoamniot |
| FFTS | Feto-Fetales Transfusionssyndrom |
| TAPS | Anämie-Polyzythämie-Sequenz |
| TRAP | twin reversed arterial perfusion |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| IUFT | intrauteriner Fruchttod |
| NT | Nackentransparenz |
| ART | assistierte reproduktive Technologien |

1 Einführung

1.1 Entstehung der Geminigravidität

Mehrlingsschwangerschaften können sich auf verschiedene Arten entwickeln. Einerseits gibt es die Möglichkeit, dass zwei Eizellen parallel von verschiedenen Spermien befruchtet werden, oder aber andererseits durch Teilung einer einzelnen befruchteten Eizelle entstehen. [1]

Generell ist anzumerken, dass ein synergistischer Zusammenhang zwischen der Zunahme an assistierter reproduktiver Technologie, dem durchschnittlich höheren Schwangerschaftsalter und der Häufung von Mehrlingsschwangerschaften beobachtbar ist. [2, 3]

Die Wahrscheinlichkeit einer spontan eintretenden Mehrlingsschwangerschaft lässt sich anhand der Hellin'schen Regel berechnen.

| Häufigkeit von Mehrlingsgeburten | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Zwillinge | 1:85 (1,18%) |
| Drillinge | $1:85^2 = 1:7255$ (0,014%) |
| Vierlinge | $1:85^3 = 1:614125$ (0,0000016%) |

Tabelle 1: Häufigkeit von Mehrlingsgeburten [4]

Durch die Anwendung von assistierter reproduktiver Technik (ART) zur Behandlung von Fertilitätsproblemen (Stichwort „In vitro Fertilisation“) stimmen die tatsächlichen Zahlen nur noch annäherungsweise mit der oben genannten Regel überein. So erhöht sich die Gesamt-Zwillingsrate auf 1:50 Geburten (stimulierte und nicht stimulierte Schwangerschaften zusammengenommen).

1.2 Zygotität, Chorionizität und Amnionizität

In etwa $\frac{2}{3}$ aller Zwillinge sind zweieiig (dizygot) und somit immer dichorial. $\frac{1}{3}$ ist demnach eineiig (monozygot). Diese Klassifikation alleine ist aber nicht ausreichend und auch nicht mehr zeitgemäß. So ist es durch den Einsatz der Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft von großer Wichtigkeit, auch die Chorionverhältnisse zu bestimmen.

Dizygoter Zwillinge sind in der Regel durch eine dicke Schicht aus Eihäuten bestehend aus zwei Lagen Amnion und zwei Lagen Chorion voneinander getrennt. Jeder der beiden Feten besitzt somit eine eigene Fruchthöhle. Außerdem weisen dizygoter Zwillinge zwei getrennte Plazenten auf, sie sind somit in ihrer Versorgung unabhängig voneinander.

Bei monozygoten Zwillingen kann sich diese Architektur etwas diffiziler gestalten. Sie können ebenso dichorial sein, also zwei separate Chorien besitzen. Dies trifft auf etwa 30% aller monozygoten Zwillinge zu. Mehr als 70% jedoch sind monochorial. In diesem Fall ragt das Chorion nicht in die Fruchthöhle hinein und sie besitzen demnach eine gemeinsame Chorionhöhle.

Wenn beide Zwillinge dabei noch ihren eigenen Amnionsack haben, spricht man von einer monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaft.

Wird auch der Amnionsack geteilt, handelt es sich um monochorial-monoamniote Zwillinge.

Dass sich monochoriale Zwillinge eine Plazenta teilen, ist von wichtiger klinischer Bedeutung, da dies mit einer Erhöhung der perinatalen Mortalität und Morbidität einhergeht. Auf nähere Details dazu möchte ich gerne an späterer Stelle eingehen.

[2]

Ob eine monozygote Anlage mono- oder dichorial wird, hängt vom Zeitpunkt der Teilung der Zellmasse ab.

- Teilung der Zygote vor dem 3.Tag post conceptionem

Erfolgt die Teilung zu diesem frühen Zeitpunkt, entstehen zwei getrennte Plazenten, zwei Amnionsäcke und Chorionhöhlen. Somit liegen **dichoriale** Verhältnisse vor. Es handelt sich um eine **monozygote dichoriale diamniote Geminigravidität**. [2, 5]

DCDA-Zwillinge bilden ca. $\frac{1}{3}$ aller eineiigen Zwillinge.

Die Schwangerschaft verhält sich wie jede andere dizygote dichoriale Gravidität, da auch hierbei zwei getrennte und in ihrer Funktion unabhängige Plazenten entstehen. [6] Somit ist eine Reihe von Komplikationen, die durch die gemeinsame Plazenta und v. a. durch die dadurch bestehenden Gefäßanastomosen entstehen könnten, ausgeschlossen.

- Teilung der Zygote zwischen dem 4. und dem 8.Tag post conceptionem

Bei annähernd $\frac{2}{3}$ aller monozygoten Anlagen erfolgt die Trennung der Zellmasse zu einem späteren Zeitpunkt. Dadurch kommt es zum Erhalt einer gemeinsamen Plazenta. Jeder Fetus behält zwar eine individuelle Amnionhöhle, das Chorion jedoch wird geteilt. Es handelt sich um eine **monozygote monochoriale diamniote Geminigravidität (MCDA)**.

Hierbei sind Gefäßanastomosen im Bereich des plazentaren Äquators vorhanden. Ebendiese intrafetalen Gefäßverbindungen bedingen ein in vielerlei Hinsicht ungünstigeres Schwangerschaftsoutcome gegenüber dichorialen Verhältnissen. [7] Diese Kreislauf-Verbindung führt zu einzigartigen Komplikationen, wie dem Feto-Fetalen Transfusionssyndrom (FFTS), der Anämie-Polyzythämie-Sequenz (TAPS), der twin reversed arterial perfusion (TRAP), zu neurologischen Schädigungen oder gar dem Tod des überlebenden Zwillinges, sollte der Co-Zwilling während der Schwangerschaft versterben. Zugrunde liegt all diesen Komplikationen die

besondere Angioarchitektur der gemeinsamen Plazenta. Man unterscheidet hierbei oberflächliche Anastomosen, die als direkte Verbindungen Arterienpaare (AA) und Venenpaare (VV) verbinden und einen bidirektionalen Fluss ermöglichen. Tiefe Anastomosen hingegen sind arteriovenöser Natur (AV) und verlaufen unidirektional. [3]

Ein weiterer entscheidender Faktor für die regelrechte Entwicklung von MCDA-Zwillingen ist die Aufteilung der Plazenta bzw. die Insertionsstelle der Nabelschnur. Eine ungleiche Teilung ist hauptverantwortlich für ein ungleiches Wachstum der Zwillinge. [8, 9]

- Teilung der Zygote nach dem 9.Tag post conceptionem

In ca. 3-5% aller monochrialen Zwillinge kommt es erst später zur Trennung der Zellmasse. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die Anlage bereits eingenistet. Die Entwicklung einer Trennmembran zwischen den Fruchthöhlen bleibt aus und die Kinder befinden sich daher in derselben Fruchthöhle. Es handelt sich hierbei um eine **monoamniale Geminigravidität**. [5]

- Teilung der Zygote nach dem 13. Tag post conceptionem

Ist der Teilungszeitpunkt noch später in der frühen Entwicklungsphase, werden die fetalen Anteile unvollständig getrennt. Es entstehen „**siamesische Zwillinge**“. Mit einer Inzidenz von <1% sind diese Zwillinge sehr selten. [5]

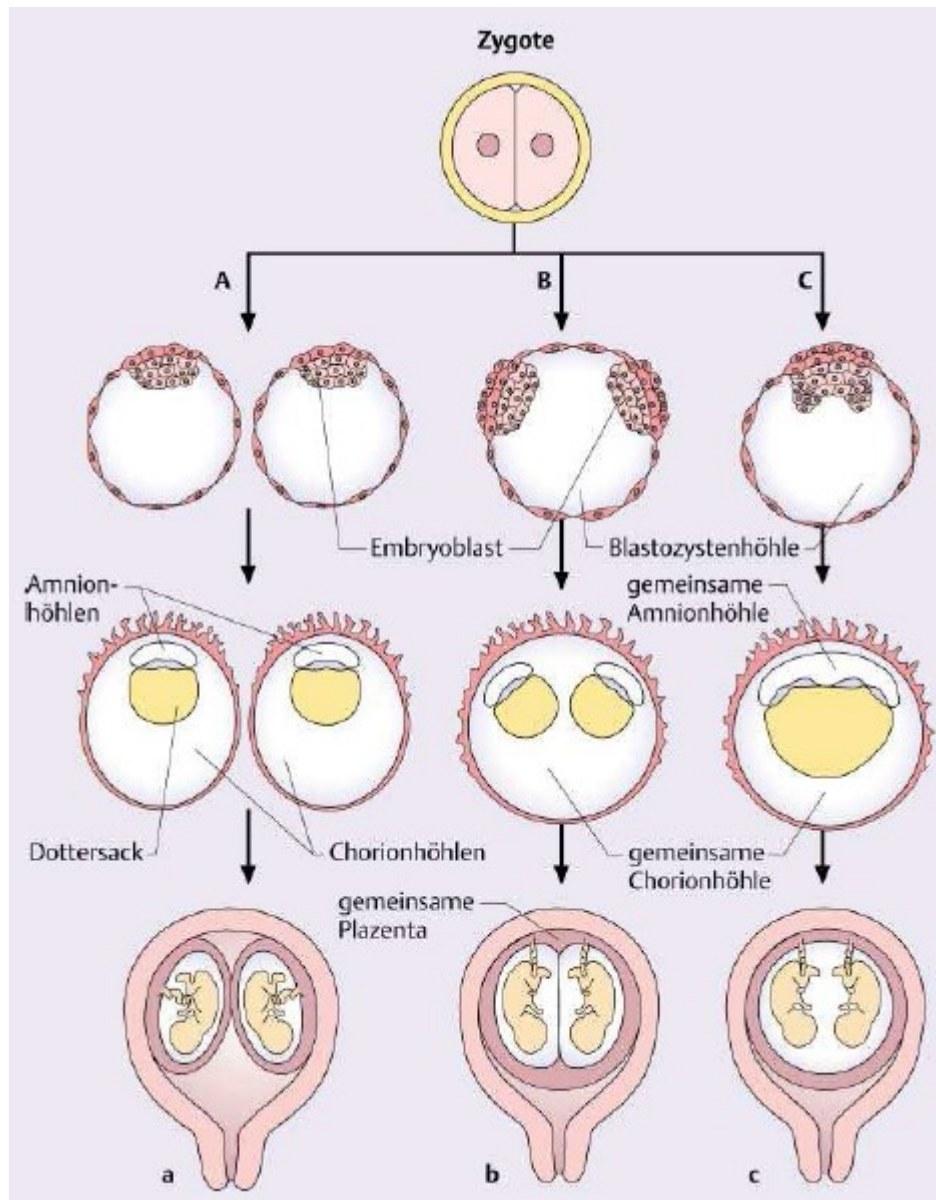


Abbildung 1: Eineiige Zwillinge; a dichoriale Gemini, b monochorial-diamniote Gemini, c monoamniote Gemini [5]

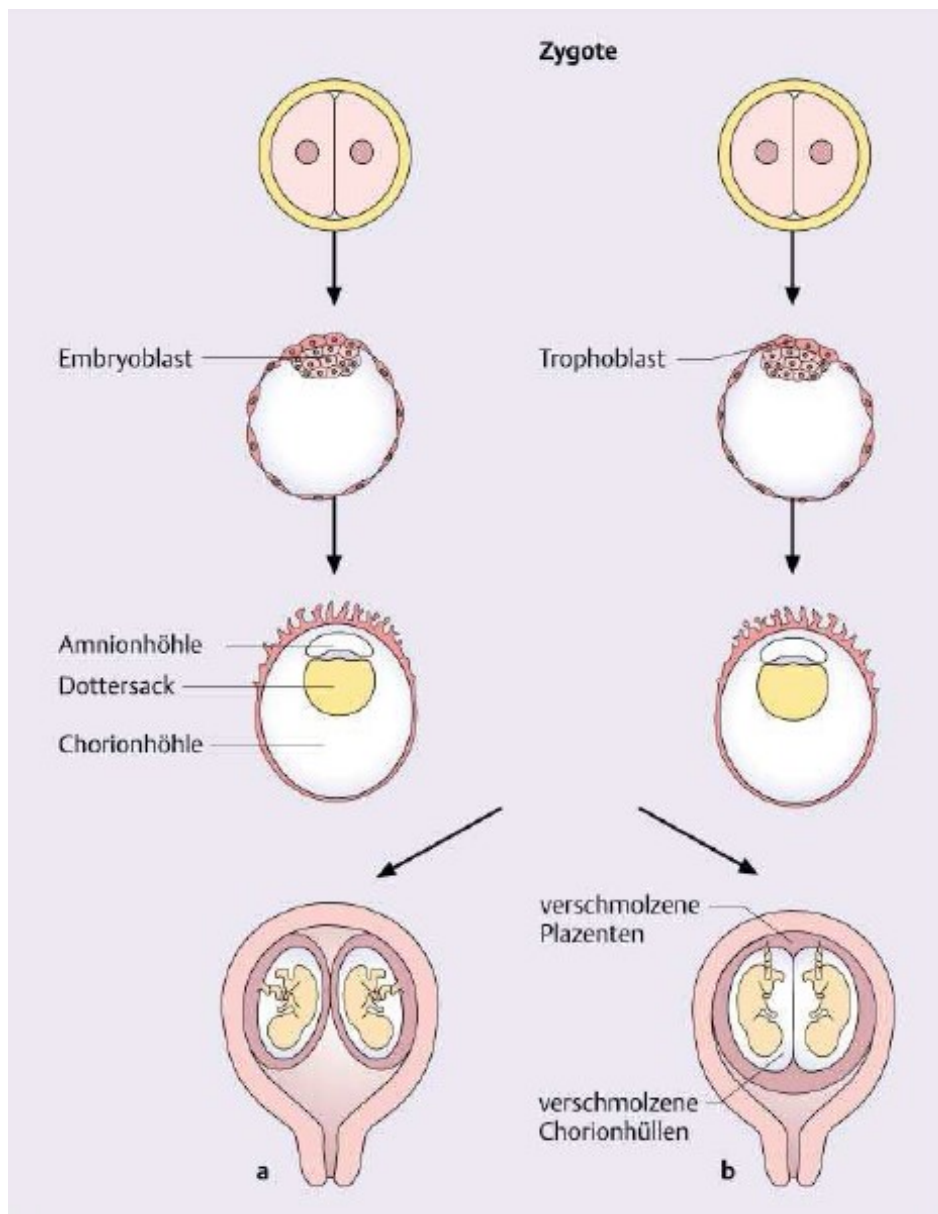


Abbildung 2: Zweieiige Zwillinge; zwei Zygoten bilden sich nebeneinander weiter, b Verschmelzung der Plazenten und Eihäute, wenn die Implantationsstellen nah beieinander liegen [5]

| Einfluss des Teilungszeitpunktes bei Mehrlingsschwangerschaften | |
|--|-------------------------|
| Teilung in den ersten 3 Tagen | dichorial-diamnion |
| Teilung zwischen dem 3. und 8. Tag | monochorial-diamnion |
| Teilung zwischen dem 8. und 13.Tag | monochorial-monoamnion |
| Teilung nach dem 13. Tag | „siamesische Zwillinge“ |

Tabelle 2: Einfluss des Teilungszeitpunktes [5]

1.3 Spezielle Risiken bei Gemini

Die Inzidenz spontan entstandener Gemini beträgt 1-1,5% aller Geburten. Die Häufigkeit nimmt aber mit dem Einsatz reproduktiver Technologien, dem Alter, der Parität und auch der familiären Disposition zu.

Eine Geminigravidität ist mit einem erhöhten peripartalen Risiko, sowohl für die Mutter als auch die Feten, vergesellschaftet. [5]

1.3.1 Kindliche Probleme

Potenzielle Risiken für Mehrlingskinder

- erhöhte perinatale Mortalität (3-4%)
- erhöhte Rate an Frühgeburtlichkeit
- erhöhte Neigung zur Zervixinsuffizienz
- intrauterine Mangelentwicklung / Wachstumsretardierung
- Tod eines Feten
- Fehlbildungen
- Poly- und/oder Oligohydramnie
- vorzeitiger Blasensprung
- Komplikationen bei der Entbindung (Fehleinstellungen, Nabelschnurkomplikationen, intrapartale Hypoxie)

bei MCDA-Zwillingen:

- FFTS
- TAPS
- TRAP
- Bad-Fetus Syndrom beim überlebenden Zwilling
- Tod beider Feten bei Problemen eines Kindes

Tabelle 3: Risiken bei Mehrlingsschwangerschaften [4]

Die perinatale Mortalität von Kindern aus Mehrlingsschwangerschaften ist 3- bis 4-mal höher als bei Einlingsschwangerschaften. [5] Hauptverantwortlich dafür ist die hohe Frühgeburtsrate, aber auch spezifische Komplikationen oder deswegen notwendige Eingriffe. Auch eine Plazentainsuffizienz mit konsekutiver Minderversorgung der Feten und intrauteriner Wachstumsretardierung tritt 2- bis 3-mal häufiger auf.

Bei monochorialen Zwillingen ist zusätzlich besonders auf ein diskordantes Wachstum und die Fruchtwassermenge als frühe pathologische Anzeichen eines beginnenden FETS zu achten.

In sehr seltenen Fällen kommt es zum sog. Bad-Fetus Syndrom. Nach Versterben eines Zwillinges kommt es zum Einschwemmen von Thromben und gerinnungsaktiven Substanzen zum überlebenden Zwilling. Es folgt eine disseminierte intravasale Koagulopathie. [10]

1.3.2 Mütterliche Probleme

| Potenzielle Risiken für die Mutter bei Zwillingsschwangerschaften |
|---|
| Präeklampsie |
| Hochdruckerkrankungen |
| erhöhte Gestoserate |
| postpartale Uterusatonie |
| Plazentaablösung |
| Stauungsödeme, Varizen, Anämie |

Tabelle 4: Mütterliche Risiken einer Zwillingsschwangerschaft [4]

Eine Mehrlingsschwangerschaft bedeutet nicht nur ein erhöhtes fetales Risiko sondern bedarf auch einer besonderen Überwachung der werdenden Mutter. So werden beispielsweise Präeklampsien und schwangerschaftsbedingte Hochdruckerkrankungen doppelt bis vierfach so häufig beobachtet. [2, 5]

1.4 Monochoriale Gemini

Monochoriale Gemini bedürfen eines ganz besonderen Augenmerkes in der ärztlichen Schwangerschaftsbegleitung, da das Auftreten von Komplikationen signifikant höher ist als bei vergleichbaren dichorialen Gemini.

| | Dichoriale Gemini (%) | Monochoriale Gemini (%) |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Intrauteriner Fruchttod (IUFT, <24.SSW) | 2 | 12 |
| Perinatale Mortalität | 1 | 3 |
| Prämatunitätsrisiko (25.-32. SSW) | 5 | 10 |
| Präeklampsie | 7 | 9 |
| Risiko für IUFT oder neurologisches Handicap bei IUFT eines Zwillings | 5 | 41 |
| Malformationen | 1 | 6 |

Tabelle 5: Schwangerschaftskomplikationen bei dichorialen und monochorialen Zwillingen [5, 11]

1.4.1 Entwicklung

Monochoriale Zwillinge sind monozygot und entstammen aus der Teilung einer befruchteten Zygote. In etwa 70% der monozygoten Zwillingsschwangerschaften sind monochorial, 30% dichorial, abhängig von der Zeitspanne zwischen Befruchtung und Teilung der Eizelle.

Eine sichere Unterscheidung zwischen der mit größerem Risiko vergesellschafteten monochorialen Schwangerschaft von einer dichorialen gelingt am besten im 1. Trimenon, vor der 14. SSW, da hier Amnion und Chorion noch getrennt voneinander im Ultraschall sichtbar sind.[7]

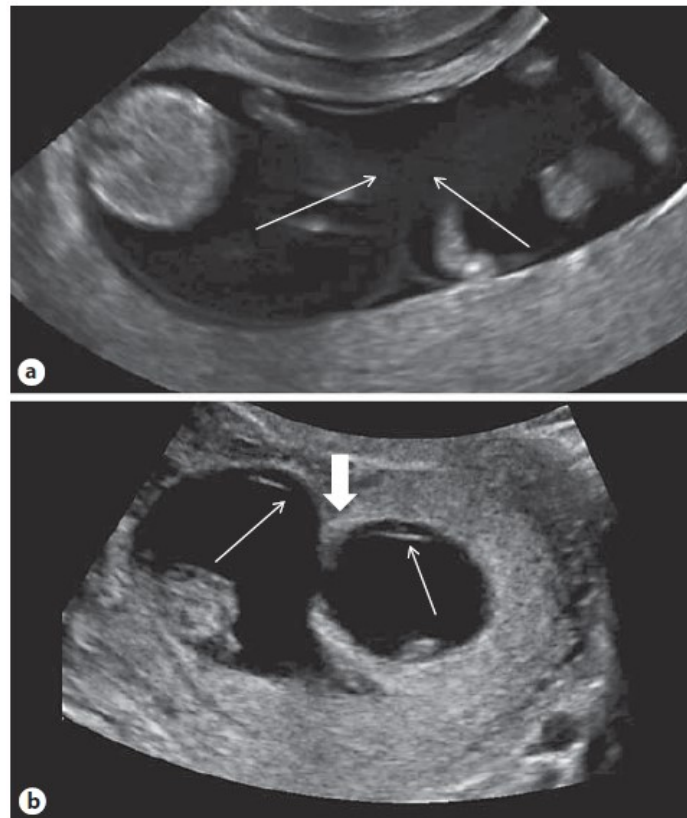


Abbildung 3: a Ultraschallbild eines MCDA-Zwillingspaares, die Zwillinge sind nur durch zwei dünne Amnionhüllen voneinander getrennt; **b** Ultraschallbild eines DCDA-Zwillingspaares, die Zwillinge sind durch zwei Amnion- und eine dicke Chorionhülle getrennt [7]

Sonographisch gibt es mehrere Hinweise auf das Vorliegen einer Monochorionizität. So beispielsweise die Plazentation an einer Uterusseite als Hinweis auf eine gemeinsame Plazenta, das Fehlen des „λ-Zeichens“ (Plazentagewebe reicht in das Septum zwischen den Chorionhöhlen hinein, die Spitze des hineinragenden

Gewebes ist dreieckig) sowie eine dünnere, da nur zweischichtige Amnionmembran. [12]

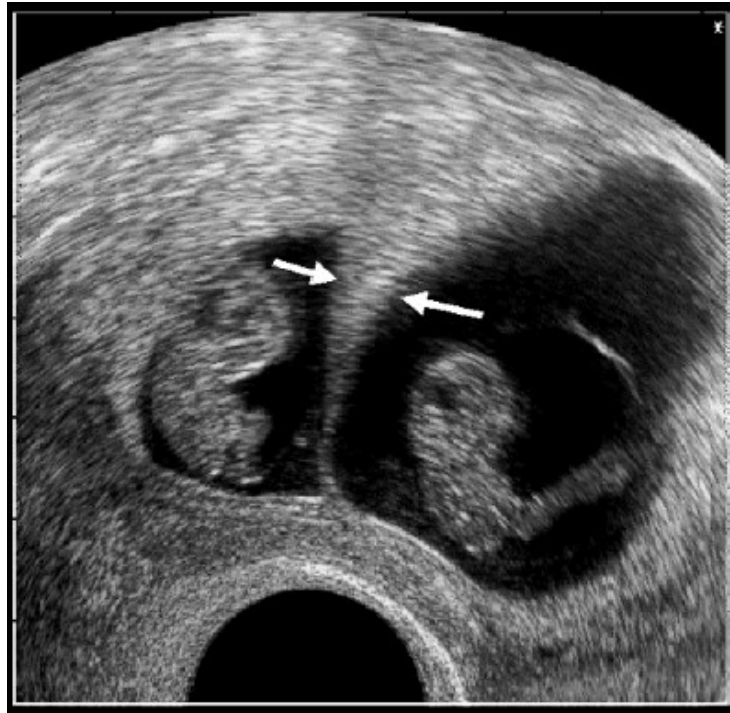


Abbildung 4: Lambda-Zeichen oder auch Twin-Peak-Sign [4]

1.4.2 Besonderheiten

Monochoriale Zwillinge neigen aufgrund ihrer einzigartigen placentaren Verhältnisse besonders zur Entwicklung von Komplikationen. Sie teilen sich nicht nur eine gemeinsame Plazenta, sie bilden darüber hinaus auch Gefäßverbindungen, die einen Blutfluss zwischen den Feten erlauben. Normalerweise sollte die Flussmenge ausgeglichen sein. In 15% der Fälle jedoch entsteht ein Ungleichgewicht. Dieses bildet den Nährboden für die Entstehung eines FFTS. Unbehandelt führt dieses in 90% zu fetaler Mortalität. [6, 13] Rund 8-10% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften sind davon betroffen, in der Mehrzahl der Fälle zwischen der 16. und 26. SSW. [7]

Zudem sind monochoriale Zwillinge besonders gefährdet für ein Ungleichgewicht der Fruchtwassermengen, der Größen, der Hämoglobinkonzentration und für kongenitale Fehlentwicklungen. [7, 14]

1.5 Feto-Fetales Transfusionssyndrom

Obwohl monochoriale Zwillinge nur einen Anteil von 30% aller Zwillingsschwangerschaften stellen, tragen sie überproportional zu perinataler Morbidität und Mortalität bei. Dazu trägt das Auftreten eines FFTS den Großteil bei.

1.5.1 Pathophysiologie

Das FFTS betrifft 8-10% aller MCDA-Zwillinge, das entspricht einer Anzahl von 3-4 pro 10.000 Geburten. [15]

Ihm zugrunde liegen die bereits beschriebenen anatomischen Besonderheiten. Nahezu alle MCDA-Zwillinge weisen konnektierende Gefäßanastomosen auf, aber nicht alle entwickeln dadurch ein Syndrom. Es ist nach wie vor nicht möglich, die betroffenen Zwillingspaare mit Sicherheit zu detektieren

Grundsätzlich kann man zwischen 3 Arten von placentare Gefäßanastomosen unterscheiden: veno-venöse (VV), arterio-arterielle (AA) und arterio-venöse (AV). AA und VV Anastomosen liegen an der Plazentaoberfläche und erlauben einen bidirektionalen Blutfluss, abhängig von den Druckverhältnissen der Feten zueinander. AV Anastomosen hingegen sind auf den unidirektionalen Fluss limitiert und unterstützen somit eine unbalancierte Transfusion. AV Anastomosen werden in 90-95% aller MCDA-Plazenten gefunden, ihr Vorkommen ohne kompensatorisch wirksamen AA Anastomosen ist mit einem erhöhten FFTS-Risiko assoziiert. [6, 15]

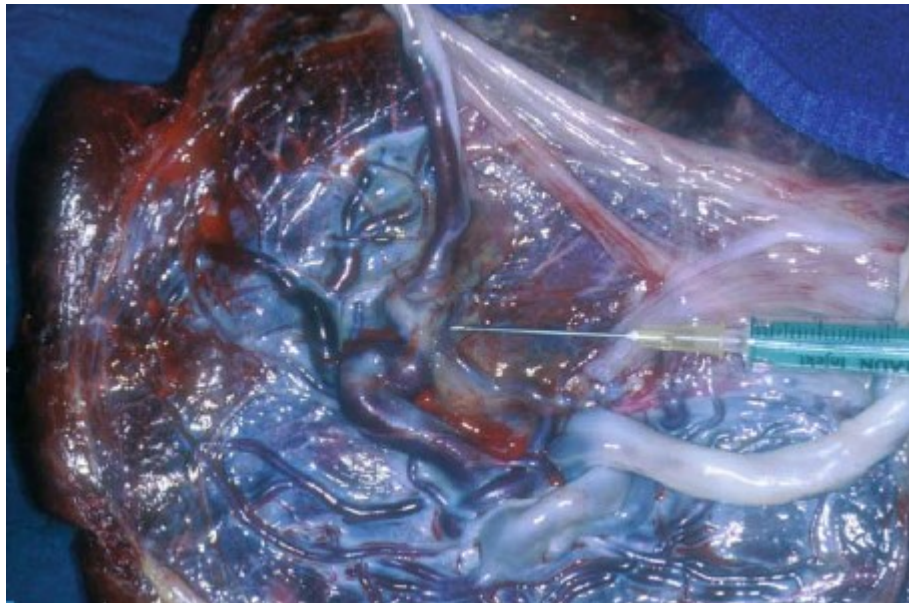


Abbildung 5: Postpartale plazentare Gefäßanastomosen [12]

Resultiert aus dem Blutaustausch ein signifikantes Ungleichgewicht kommt es zur Entstehung des FFTS.

Der Spender-Fetus (sog. Donor) zeigt hierbei die typischen Zeichen einer Hypovolämie, Oligurie und minimalen bis ausbleibenden Blasenfüllung. Aufgrund der Hypovolämie kommt es kompensatorisch zur Aktivierung des RAS-Systems mit Folgen der Vasokonstriktion und Hypertension. Während der Empfänger-Fetus (sog. Rezipient) andererseits an Hypervolämie, Polyurie und voller Harnblase leidet. Die Hypervolämie resultiert hier weiter in einer myokardialen Hypertrophie und konsekutiver Kardiomegalie. [6]

Es wurde beobachtet, dass vorhandene AA Anastomosen scheinbar protektiv wirken können, da ihr bidirektionaler Fluss den unidirektionalen der AV Anastomosen entgegen zu wirken scheint. Die Mortalität ist am höchsten bei Abwesenheit von AA Gefäßverbindungen (42%) und am geringsten, wenn sie vorhanden sind (15%). [15]

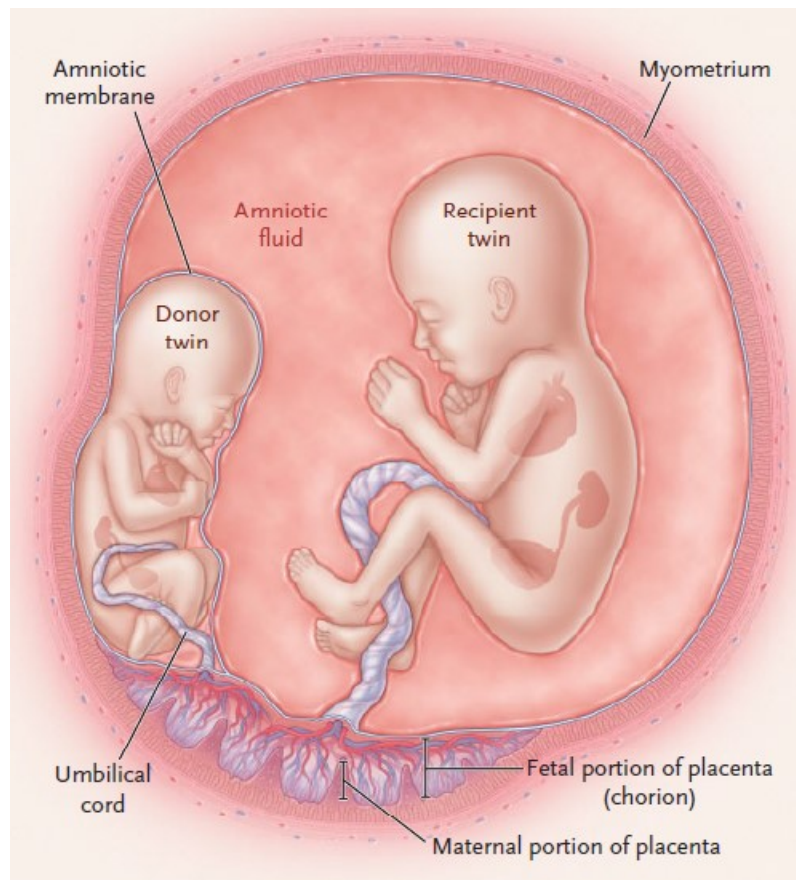


Abbildung 6: Feto-Fetales Transfusionssyndrom [16]

1.5.2 Klinische Diagnose

Da das FFTS für mehr als 15% der totalen perinatalen und für in etwa die Hälfte der MCDA Zwillingsmortalitäten verantwortlich ist, ist eine genaue und möglichst frühzeitige Diagnostik von allergrößter Wichtigkeit.

Zur Diagnose eines FFTS wird die sonographische Messung der Fruchtwassermengen der beiden Feten herangezogen. Die tiefste vertikale Ausdehnung muss hierbei >8cm vor der 20. SSW und >10cm nach der 20. SSW beim Rezipienten und <2cm beim Donor betragen. Zur weiteren Stadieneinteilung werden auch die Blasenfüllungen, , Veränderungen in der Doppler-Sonographie, die

Entwicklung eines Hydrops oder das Versterben eines oder beider Zwillinge herangezogen (s. Abb. Quintero Stadien).

Zur besseren Differenzierung der unterschiedlichen Schweregrade des FFTS findet die Stadieneinteilung nach Quintero Verwendung.

| | |
|--------------------|---|
| Stadium I | Fruchtwasserdiskordanz, ein >8cm großes Fruchtwasserpocket beim Rezipienten und ein <2cm großes beim Donor; Poly-/Oligohydramnion noch sichtbare Blasenfüllung des Donors |
| Stadium II | keine nachweisbare Blasenfüllung des Donors mehr |
| Stadium III | hochpathologische Dopplerbefunde, wie etwa jeweils fehlender oder retrograder enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis (meist beim Donor) und/oder während der a-Welle im Ductus venosus (meist beim Rezipienten) |
| Stadium IV | Hydrops des Rezipienten |
| Stadium V | IUFT eines oder beider Feten |

Tabelle 6: Sonographische Stadieneinteilung nach Quintero [5, 17]

Die Entwicklung des FFTS ist sehr individuell und kann sich in seinem Ablauf variabel gestalten. Es werden sowohl Fälle beobachtet, die ein stabiles Zustandsbild eines der fünf Stadien widerspiegeln aber auch solche, die einen raschen progressiven Verlauf bieten.

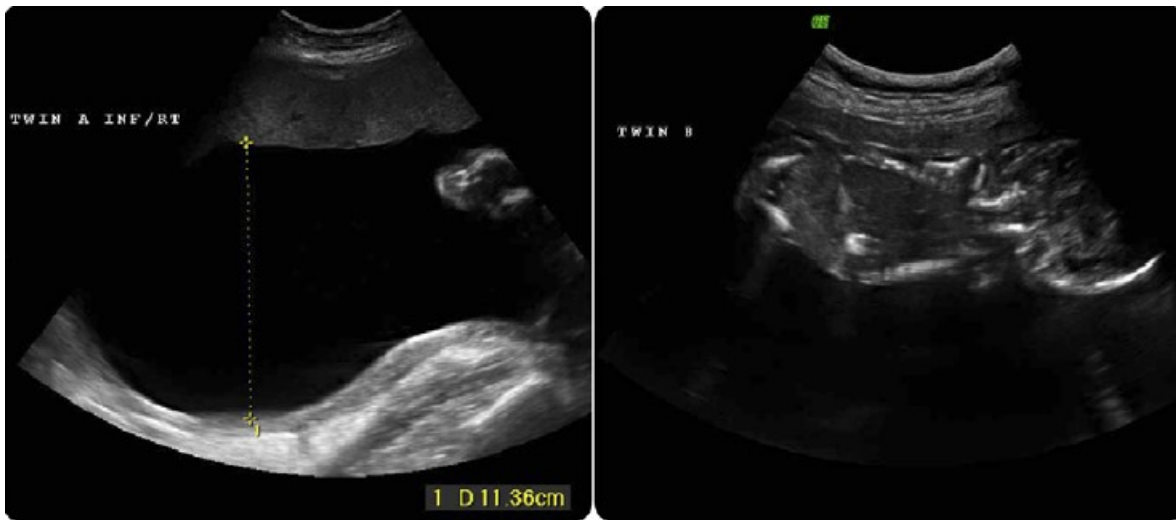


Abbildung 7: Stadium I; Polyhydramnion beim Rezipienten (links), Oligohydramnion beim Donor (rechts) [15]

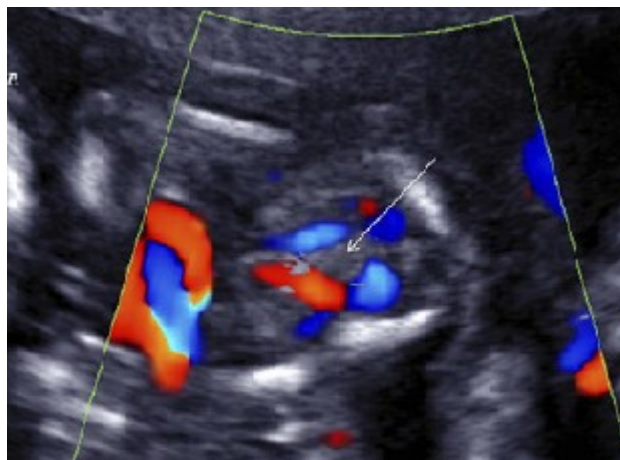


Abbildung 8: Stadium II; fehlende Blasenfüllung des Donors zwischen den Aa. umbilicales [15]

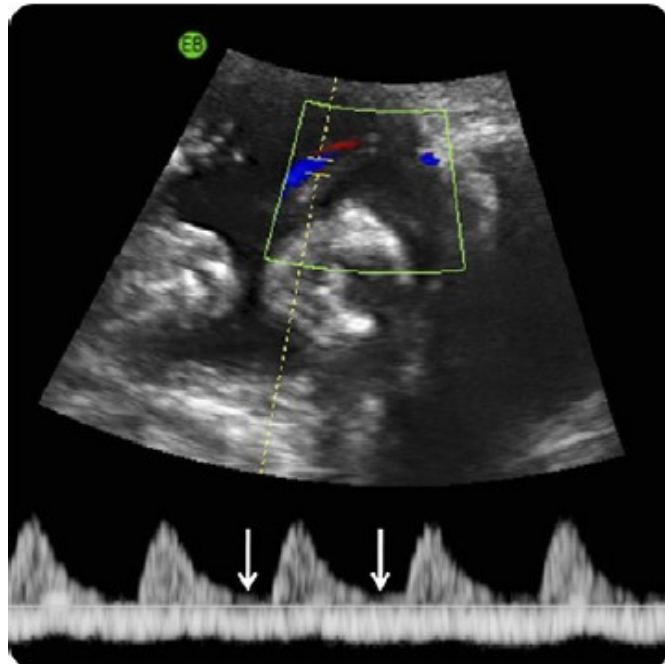


Abbildung 9: Stadium III; fehlender enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis [15]

Es wurde und wird nach wie vor nach möglichen prädiktiven sonographischen Markern gesucht, die die Entwicklung eines FFTS mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen können.

Als Parameter zur frühen Vorhersage eines FFTS gelten neben der Fruchtwasserdiskordanz auch die diskordante Messwerte in den Nackentransparenzen zwischen der 11. und 13. SSW und der Flussmuster des Ductus venosus.

Da man davon ausgeht, dass AA Anastomosen protektiv für die FFTS Entstehung sind, wurde auch versucht, ein plazentares Screening für ihre Präsenz durchzuführen. Die Detektion der Anastomosen gestaltet sich aber ob technischen Limitation als schwierig.

Als prädiktive Faktoren für das Eintreten von generell ungünstigen Schwangerschaftsumständen können die Differenz der Scheitel-Steiß Länge (SSL) und der Fruchtwassermenge herangezogen werden. [6]

Sonographische Besonderheiten im 1. und 2. Trimenon, assoziiert mit einem FFTS

1. Trimenon

- SSL-Diskordanz
- Nackentransparenz >95. Perzentile oder eine Diskordanz zwischen den Zwillingen von >20%
- Ausbleiben oder Umkehr der Ductus venosus a-Welle

2. Trimenon

- Diskordanz der Abdominal-Umfänge
- Membranfaltung
- velamentöse Nabelschnurinsertion
- placentare Echogenität

Tabelle 7: Sonographische Besonderheiten [15]

1.5.3 Therapiemöglichkeiten

Die Therapieoptionen des FFTS umfassen nicht-invasives beobachtendes Zuwarten, die Amnionreduktions-Punktion, die Septostomie der trennenden Grenzmembran, die Laser-Fotokoagulation der placentaren Anastomosen und die selektive Reduktion.

Beobachtendes Zuwarten, als konservatives Management des FFTS, sieht keine Interventionen vor. Dies wird derzeit aber überhaupt nur im Stadium 1 erwogen, da es hier gelegentlich zur spontanen Normalisierung der Situation kommen kann.

Die **Amnionreduktions- oder –entlastungspunktion** sieht eine Abpunktion des Polyhydramnions vor. Normalerweise wird dies beim Übersteigen einer maximalen vertikalen Fruchtwassermenge von >8cm durchgeführt. Das Ziel ist eine Verminderung auf <5cm. Die Amnionreduktion kann sowohl als einmalige Entlastung als auch seriell angewendet werden, sofern die 14.SSW überschritten wurde. Sie kann auch noch über die 26.SSW hinaus angewendet werden, sollte es zu vorzeitigen Kontraktionen aufgrund des Polyhydramnions oder einer erschwerten Atmung aufgrund des Zwerchfellhochstandes kommen.

Die **Septostomie** sieht eine Punktion der trennenden fetalen Membranen vor um einen Ausgleich der Fruchtwassermengen zu erreichen.

Die **intrauterine Laserablation**, als einzige kausale Therapieoption, die auch die höchsten Erfolgsraten aufweist, sieht eine Koagulation der anastomosierenden placentaren Gefäße vor. Das Ziel hierbei ist es, zwei funktionell getrennte Plazenten zu schaffen. Es wird von einer „Dichorionisation“ der monochorialen Plazenta gesprochen. Dabei wird eine selektive Gefäßkoagulation gegenüber einer unselektiven bevorzugt.

Die selektive Reduktion, also der **selektive Fetozyd**, wird durch eine Nabelschnurkokklusion mittels bipolarer Koagulation oder Radiofrequenzablation durchgeführt. Die Blutzufuhr eines der Feten wird bewusst getrennt und damit die Überlebenschancen des zweiten Zwillings verbessert. [15]

2 Laser

Zur Durchführung der Lasertherapie werden besonders kleinkalibrige Endoskope (Fetoskope) mit der zugehörigen Ummantelung, Kanüle und Lichtquelle benötigt. [18]

Die gängige Bandbreite an Fetoskopen bietet eine Arbeitslänge zwischen 20 - 30cm und einen Durchmesser zwischen 1,0 - 3,8mm.

Als Lichtquelle funktioniert meist Xenon-Licht, das über das Lichtleitbündel im Instrumentierkanal des Fetoskops übertragen wird. Der Lichtleiter ist ein Glasfaserbündel mit einem Durchmesser von rund 7 10µm.

In selber Weise wie bei der Laparoskopie, kann für das Einbringen des Fetoskops in die Amnionhöhle auch eine Kanüle bzw. ein Port verwendet werden. Dies bietet die Möglichkeit, verschiedene Instrumentarien einzubringen und verringert gleichzeitig auch die Reibung der Instrumente mit nachfolgend geringer Membrandehiszenz. Außerdem kann mit Hilfe der Kanüle gespült und drainiert werden.

Das Fetoskop kann entweder direkt, also ohne Kanüle, oder aber über einen Trokar eingebracht werden. Der Port wird ultraschallgezielt perkutan eingesetzt, dabei sollte die Lage so gewählt werden, dass sie frei von Plazenta ist. [18]

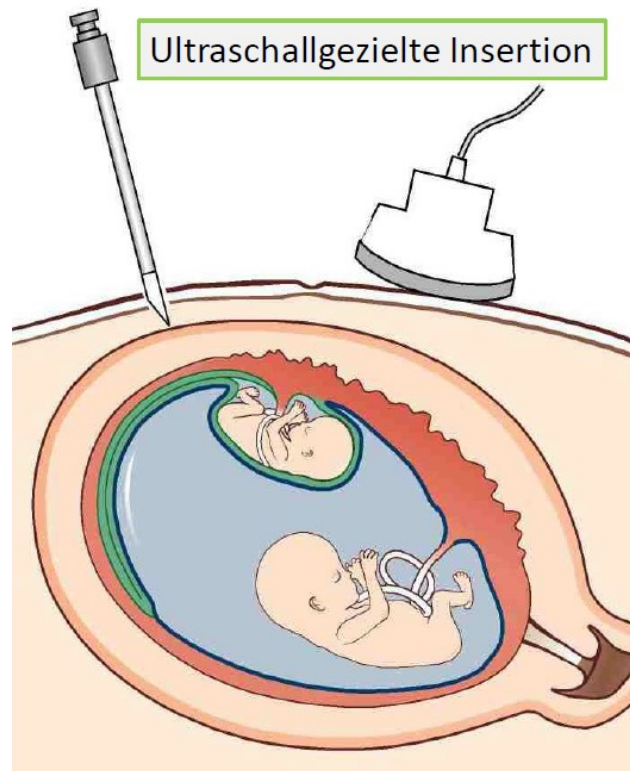


Abbildung 10: Ultraschallgezielte Insertion des Fetoskops

2.1 Funktionsprinzip

Die Laserkoagulation der placentaren Gefäßanastomosen gilt als die effektivste und einzige kausale Therapie des FFTS. [19-21] Das Ziel ist hierbei die Ablation aller feto-fetalen Gefäßverbindungen am placentaren Äquator. Als Grundvoraussetzung benötigt dieser Eingriff eine optimale Sicht auf das zu verödennde Gebiet, aber auch die Möglichkeit, mit den Instrumentarien im passenden Winkel zu den Gefäßen vorzugehen. Als optimal wird hier eine Größe von 90° angestrebt.

Der Durchmesser des Fetoskops wird anhand des Gestationalalters gewählt, >20.SSW verwendet man meist ein 2,0mm, darunter z.B. ein 1,2mm Fiberoskop.

Als Laserquelle werden vorwiegend Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG) Kristalle verwendet. Das Laserlichtleiterbündel hat einen Durchmesser von 400-600µm. Die Ablation erfolgt aus einer Distanz von ca. 1cm. Sie wird beendet, wenn der Fluss in dem Gefäß sichtbar zum Stillstand gekommen ist.

Nach Möglichkeit wird eine selektive Koagulation angestrebt, wobei also nur echte Anastomosen verödet und alle anderen Gefäße verschont werden. Ob die Reihenfolge der Laserung einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome hat, ist nicht restlos geklärt. [18]

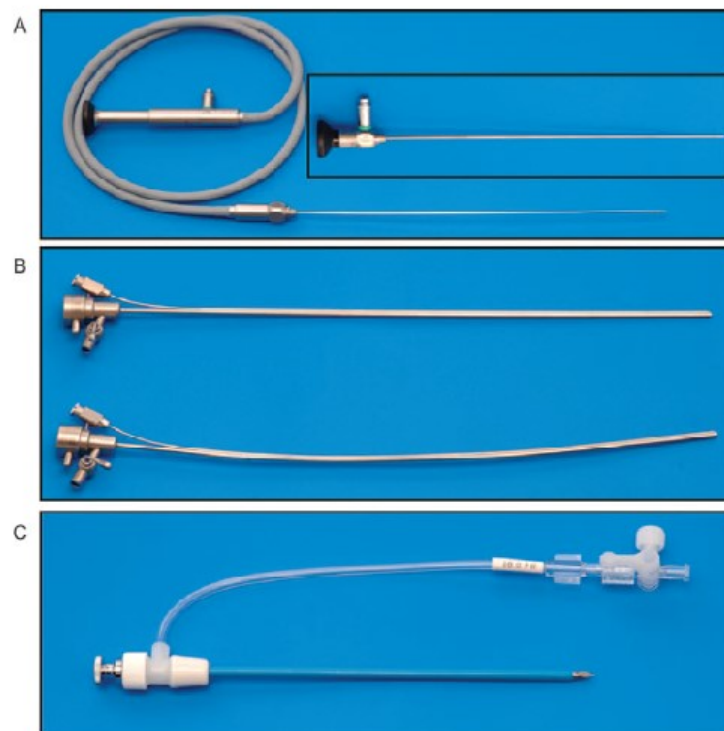


Abbildung 11: A Endoskopieschaft mit inkludiertem 2,0mm Fetoskop; B gerader und gebogener 3,0mm Doppellumen-Schaft mit inkludiertem 2,0mm Fetoskop; C 3,0mm Trokar mit 10 Fr Hülle [18]



Abbildung 12: D Spitze eines 2,0mm Fetoskops mit 0° Optik; E selbe Spitze mit einer 30° Optik; F Spitze einer leeren Doppellumen-Hülle; G selbe Hülle inklusive Fetoskop und Laserlichtbündel [18]

3 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Datenanalyse der in Graz betreuten monochorialen Geminigraviden wurden bereits vorhandene Datenbanken zusammengeführt, erweitert, aktualisiert und ein neues systematisches Register in Microsoft Excel erstellt. Es handelt sich somit um eine prospektive Registerstudie mit retrospektiven Ergänzungen bisheriger Fälle.

Mit Hilfe der ausgewerteten Daten soll das Outcome der Laserablation evaluiert werden um Zahlen für die individuelle Patientinnenberatung zu erlangen und eventuelle Verbesserungen ableiten zu können.

3.1 Ausschlusskriterien

Da im Rahmen dieser Datenanalyse das Augenmerk ausschließlich auf monochooriale Mehrlingsschwangerschaften gerichtet ist, wurden Einlingsschwangerschaften und dichoriale Schwangerschaften aus der Erfassung und Beurteilung ausgenommen.

3.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Frauen zwischen 18 und 55 Jahren mit monochorialen Mehrlingsschwangerschaften, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz betreut wurden. Ebenso die aus diesen Schwangerschaften hervorgegangenen Kinder.

Insgesamt wurden 180 Schwangerschaften in die Studie einbezogen.

3.3 Datenerfassung

Zu Beginn wurden Patientinnen der Mehrlingsambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz mit monochorialen Mehrlingsschwangerschaften retrospektiv ausgehoben. Die benötigten Daten des Patientinnenkollektives wurden weiters sowohl aus der geburtshilflichen Datenbank PIA (View Point) als auch aus Open MEDOCS extrahiert und dem neu erstellten Register hinzugefügt.

Dabei wurden Daten über den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt der PIA-Datenbank entnommen, Informationen über den Gesundheitszustand der Kinder nach der Geburt und deren Verlauf an der Neonatologie stammen aus den Arztbriefen der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Diese Daten sind im Open MEDOCS einsehbar.

Fehlende Informationen von zugewiesenen Patientinnen, welche zwar in Graz behandelt wurden, deren weitere Schwangerschaften aber in auswärtigen Krankenhäusern betreut wurden, wurden direkt von den behandelnden Häusern angefordert.

Der Beobachtungszeitraum des Registers umfasst den Zeitraum zwischen 2010 und 2014. Im weiteren Verlauf sollen wissenschaftlich relevante Daten der in Graz betreuten monochorialen Zwillingschwangerschaften in dieses Register einfließen. Auch ein Register-basiertes follow-up der weiteren Entwicklung betroffener Kinder ist dadurch möglich.

Die Datenverarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen, die Anonymisierung wurde mittels Studiencode durchgeführt.

3.4 Messparameter

3.4.1 Mütterlich Parameter

| Mütterliche Parameter |
|---|
| prospektive Kohorte / zuweisendes Krankenhaus |
| Geburtsdatum / Alter |
| Gravidität |
| Parität |
| Konzeption |
| Erkrankungen |
| Geburtstermin |
| Gestationsalter bei Diagnosestellung |
| Chorionizität / Amnionizität |

Tabelle 8: Mütterliche Parameter

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu gewährleisten und das follow-up zu erleichtern, wurde unter den Studienteilnehmerinnen zwischen zugewiesenen Patientinnen und solchen, die von Beginn an in Graz betreut wurden und deren Weiterentwicklung ebenfalls an der Grazer Universitätsklinik verfolgbar sein wird, unterschieden.

Das mütterliche Geburtsdatum wurde aus der PIA-Datenbank ermittelt und das entsprechende Alter zum Zeitpunkt der Geburt anhand des eigenen Geburtsdatums und dem des Kindes errechnet.

Die Gravidität beschreibt, wie viele Schwangerschaften bereits stattgefunden haben. Dazu zählen auch Spontanaborte und artifizielle Aborte.

Die Parität lässt sich in Erstgebärende, Zweitgebärende, Drittgebärende usw. einteilen.

Die Art der Konzeption kann unterschieden werden in: spontane Konzeption, Konzeption nach ovarieller Stimulation und Konzeption nach in-vitro Fertilisation (IVF).

Zu den mütterlichen Erkrankungen wurden bestehende Vorerkrankungen gezählt.

Der Geburtstermin wurde aus der PIA-Datenbank übernommen. Bei einem antepartalen Versterben des Kindes wurde der errechnete Entbindungstermin aus der Datenbank herangezogen.

Das Gestationsalter bei Diagnosestellung wurde in Tagen angegeben und ebenso aus dem PIA übernommen.

Die Daten über Chorionizität und Amnionizität stammen aus Ultraschalluntersuchungen.

3.4.2 Fetale Parameter

| Fetale Parameter |
|--|
| Donor / Rezipient |
| Anomalien |
| Letalität |
| diskordantes Wachstum |
| intrauterine Wachstumsrestriktion beider Feten |
| Komplikationen |
| Interventionen |

Tabelle 9: Fetale Parameter

Als Donor wurden jene Feten bezeichnet, die im Rahmen eines entstandenen FFTS die oben beschriebenen Kriterien erfüllt hatten. Dies wurde per Ultraschalldiagnostik eruiert. Ebenso die Rezipienten.

Unter dem Begriff „Anomalien“ wurden alle fetalen Auffälligkeiten oder Pathologien näher beschrieben. Die Informationen entstammen Aufzeichnungen aus der PIA-Datenbank.

Letalität beschreibt das Versterben des Feten aufgrund der Anomalie.

Diskordantes Wachstum ist definiert als >25% Differenz der beiden errechneten kindlichen Geburtsgewichte.

Als intrauterine Wachstumsrestriktion beschreibt man ein errechnetes Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile.

Zu den Komplikationen wurden das Feto-Fetale Transfusionssyndrom (FFTS), die Anämie-Polyzythämie-Sequenz (TAPS) und die twin reversed arterial perfusion (TRAP) gezählt.

Die Interventionen teilen sich in Amniondrainage (AD), intrauterine Transfusion (IUT), cord occlusion (CO) und Lasertherapie.

3.4.3 Parameter Schwangerschaftsverlauf und Geburt

| Schwangerschaft und Geburt |
|--|
| PPROM |
| Zervixinsuffizienz |
| Cerklage |
| Hypertonie / Präeklampsie |
| Diabetes |
| Aufnahme (elektiv / indiziert) |
| Steroidgabe |
| Magnesiumgabe |
| intrauterinen Fruchttod eines / beider Feten |
| Entbindung (elektiv / indiziert) |
| Geburtsmodus |

Tabelle 10: Parameter Schwangerschaft und Geburt

Als früher vorzeitiger Blasensprung (preterm prelabor rupture of membrans, PPRM) wird ein Sprung vor Erreichen von 37+0 SSW definiert. Zur Auswertung der postoperativen Komplikationen wurde das Auftreten eines PPRM innerhalb von 7 Tagen, innerhalb von 28 Tagen und später als 28 Tage nach dem Eingriff klassifiziert.

Die Zervixinsuffizienz, als vorzeitige Verkürzung der Zervix uteri mit Eröffnung des Muttermundes, ist ein häufiger Grund für eine Frühgeburtlichkeit. Therapeutisch

kann ihr mittels Cerklage entgegnet werden. Die Daten dazu wurden aus PIA entnommen.

Die Präeklampsie wird definiert als Kombination aus neu aufgetretenem mütterlichen Hypertonus (RR >140/90mmHg) mit neu aufgetretener Proteinurie (>300mg/24h).

Die Diagnose Gestationsdiabetes kann nach zwei pathologischen 2-Stunden-oGTTs (oraler Glucosetoleranztest) gestellt werden.

Bei der stationären Aufnahme ins Krankenhaus wurde zwischen elektiv und indiziert unterschieden.

Ob eine antenatale Steroidgabe zur Lungenreife oder eine neuroprotektive Magnesiumsulfatgabe verabreicht wurde, wurde ebenfalls aus der PIA-Datenbank erhoben.

Der intrauterine Fruchttod (IUFT) eines oder beider Feten beschreibt das Versterben bereits im Mutterleib.

Auch bei der Entbindung wurde zwischen elektiv und indiziert (bspw. aufgrund eines pathologischen CTGs) unterschieden.

Im Geburtsmodus wurde zwischen spontaner vaginaler Entbindung, Sectio Caesarea eines Kindes oder Sectio Caesarea beider Kinder unterschieden.

3.4.4 Kindliche Parameter

| Kindliche Parameter |
|---|
| Geschlecht |
| Gewicht |
| Apgar-Score |
| neonatales Versterben |
| Akutes Lungenversagen / Beatmungshilfen |
| Erkrankungen bei Frühgeburtlichkeit |

Tabelle 11: Kindliche Parameter

Geschlecht (männlich/weiblich), Geburtsgewicht und die Apgar-Werte nach einer und fünf Minuten wurden aus den Arztbriefen der Neonatologie (archiviert in Open MEDOCS) entnommen. Ebenso das neonatale Versterben und die Gründe dafür.

Die Notwendigkeit einer Beatmungshilfe, inklusive CPAP, konventioneller Beatmung und Hochfrequenz-Beatmung sowie die Komplikation eines akuten Lungenversagens (respiratory distress syndrom, RDS) wurden aus Open MEDOCS entnommen und angeführt.

Auch typische Erkrankungen bei Frühgeburtlichkeit – Sepsis, intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) und nekrotisierende Enterocolitis (NEC) wurden den neonatologischen Arztbriefen entnommen und vermerkt.

4 Resultate

Zwischen Jänner 2010 und Dezember 2014 wurden 360 monochoriale Gemini aus 180 Schwangerschaften erfasst. Davon waren 9 (5%) monochorial-monoamniot, 166 (92%) monochorial-diamniot und 5 (3%) Teil einer dichorial-triamnioten Drillingschwangerschaft.

| Demographische Details | |
|---|-------------------|
| durchschnittliches mütterliches Alter | 30 (19 – 43) |
| Erstgebärende | 100/180 (56%) |
| Zweitgebärende | 60/180 (33%) |
| Drittgebärende | 8/180 (4%) |
| Viertgebärende | 7/180 (4%) |
| Siebtgebärende | 1/180 (0,6%) |
| spontane Konzeption | 147/164 (90%) |
| in-vitro Fertilisation IVF/ICSI | 17/164 (10%) |
| durchschnittliches GA bei Diagnose einer Komplikation | 17+1 (6+1 – 32+5) |

Tabelle 12: Demographische Details

Das durchschnittliche Alter der Mütter lag bei 30 Jahren. Die jüngsten drei Gebärenden waren 19 Jahre alt, die Älteste 43 Jahre.

56% davon waren Erstgebärende, 33% Zweitgebärende, 4% Dritt- sowie Viergebärende und eine Mutter Siebtgebärende.

Zu einem überwiegenden Teil (90%) kam es zu einer spontanen Konzeption, die Anwendung assistierter reproduktiver Technologien fand in 10% der Fälle in Form einer in-vitro Fertilisation statt.

Das durchschnittliche Gestationsalter (GA) lag zum Zeitpunkt der Diagnose der Komplikation bei 17+1 Wochen.

Unterschieden wurde bei der Datenerfassung zwischen ausschließlich in Graz behandelten Patientinnen, sog. prospektive Kohorte (41%), und Patientinnen, die von extern zugewiesen wurden (59%). Der Großteil der Patientinnen (83%) kam aus anderen Orten in Österreich, 16% aus Ungarn sowie je eine Patientin aus Kroatien und Rumänien.

| Kohorte | |
|-------------------|---------------|
| Prospektiv | 73/180 (41%) |
| Auswärtige | 107/180 (59%) |
| Österreich | 89/107 (83%) |
| Ungarn | 17/107 (16%) |
| Kroatien | 1/107 (1%) |
| Rumänien | 1/107 (1%) |

Tabelle 13: Details zur Kohorte

In 39% der beobachteten Gesamtkohorte (70/180) traten spezifische Komplikationen monochorialer Schwangerschaften auf. Dazu zählen das FFTS, das mit 82% mit Abstand am häufigsten beobachtet wurde, gefolgt von TRAP (8%), einem FFTS mit nachfolgendem TAPS (4%) und dem primärem TAPS (1%).

In näherer Betrachtung des FFTS wurde auf die Verteilung der Stadien eingegangen. So entsprachen 13% der Fälle einem Stadium I, 29% einem Stadium II, 49% einem Stadium III und in 3% einem Stadium IV nach Quintero.

| Inzidenzen an Komplikationen innerhalb der prospektiven Kohorte (n=73) | |
|---|-------------|
| FFTS | 10/73 (14%) |
| TRAP | 4/73 (5%) |
| TAPS | 1/73 (1%) |

Tabelle 14: Inzidenzen der Komplikationen innerhalb der prospektiven Kohorte

Das FFTS wurde mit einer Inzidenz von 14% beobachtet, das TRAP mit 5% und das TAPS in einem Fall (1%).

| Komplikationen innerhalb der Gesamtkohorte (n = 70) | |
|--|-------------|
| FFTS | 60/70 (86%) |
| TRAP | 6/70 (8%) |
| FFTS mit nachfolgendem TAPS | 3/70 (4%) |
| TAPS | 1/70 (1%) |
| FFTS-Stadien (n = 63) | |
| Stadium I | 8/63 (13%) |
| Stadium II | 18/63 (29%) |
| Stadium III | 31/63 (49%) |
| Stadium IV | 2/63 (3%) |
| Stadium V | 0 |

Tabelle 15: Komplikationshäufigkeit innerhalb der Kohorte

Verteilung spezifischer Komplikationen innerhalb der verschiedenen Kohorten

Prospektive Kohorte (n=15)

| | |
|------|-------------|
| FFTS | 10/15 (67%) |
| TRAP | 4/15 (27%) |
| TAPS | 1/15 (7%) |

Externe Kohorte (n=55)

| | |
|------|-------------|
| FFTS | 50/55 (91%) |
| TRAP | 2/55 (4%) |
| TAPS | 3/55 (5%) |

Tabelle 16: Verteilung der spezifischen Komplikationen innerhalb der Kohorten

Die häufigste spezifische Komplikation war das FFTS, das in der prospektiven Kohorte 67% und in der externen Kohorte 91% der Komplikationen ausmachte, während das TRAP und TAPS 27% und 7% der Komplikationen der prospektiven Gruppe und 4% und 5% der Komplikationen der externen Kohorte betrug.

| Fetale Komplikationen | | |
|--|----------------------|--------------------------|
| | Gesamtkohorte | Prospektivkohorte |
| diskordantes Wachstum | 49/174 (28%) | 20/72 (28%) |
| fetale Anomalien | 39/351 (11%) | 12/144 (8%) |
| IUFT eines oder beider Feten | 29/337 (9%) | 8/138 (6%) |
| Wachstumsretardierung beider Feten | 1/175 (0,6%) | 0 |
| FFTS | 60/180 (33%) | 10/73 (14%) |
| medizinisch indizierte Krankenhauseinweisung | 95/135 (70%) | 40/73 (55%) |
| Steroidgabe | 75/140 (54%) | 33/73 (45%) |
| Magnesiumsulfat-Gabe | 6/132 (5%) | 4/73 (5%) |
| medizinisch indizierte Entbindung | 91/139 (65%) | 38/73 (52%) |
| neonatales Versterben eines Kindes | 4/248 (2%) | 2/127 (2%) |
| neonatales Versterben beider Kinder | 6/248 (2%) | 0 |

Tabelle 17: Fetale Komplikationen im Vergleich Gesamtkohorte vs. prospektive Kohorte

In 28% der beobachtbaren 174 Zwillingspaare trat ein diskordantes Wachstum auf. Per definitionem ist dies ein Unterschied der Fetalgewichte von >25 %. [4] Derselbe Anteil wurde in der prospektiven Kohorte gezählt. Kongenitale fetale Anomalien wurden in 11% diagnostiziert, diese führten in 9% der Fälle zum intrauterinen Versterben eines oder beider Feten. Bei den Prospektiven waren fetale Anomalien in 8% der Fälle vorhanden und führten in 6% zum Tod eines oder beider Zwillinge. Eine gleichsame Wachstumsretardierung konnte jeweils bei einem Zwillingsspaar

festgestellt werden. Ein FFTS wurde in 33% der Gesamtkohorte und in 14% der Prospektivkohorte diagnostiziert.

Zu einer aus medizinischer Indikation bedingter Krankenhauseinweisung kam es in 70% der beobachteten Gesamtkohorte, in 55% der prospektiven. In 54% der Fälle ließ man den werdenden Müttern eine Steroidgabe zur Induktion der Lungenreife angedeihen, in der prospektiven Gruppe waren es 45%. Das neuroprotektive Magnesiumsulfat wurde in beiden Gruppen in 5% verordnet.

In mehr als der Hälfte der Fälle (65%) wurde eine medizinisch indizierte Entbindung notwendig, in der Grazer Kohorte waren es 52%.

In je 2% kam es zum neonatalen Versterben eines Kindes, bzw. zum Versterben beider Kinder in der Gesamtkohorte. Gründe dafür waren PVLs, extreme Unreife, Hirnmassenblutungen, Hypotonie bei Hyperviskositätssyndrom. sowie Sepsis mit Multiorganversagen.

| FFTS – Schwangerschaften nach IVF | |
|--|------------|
| Gesamtkohorte | 7/17 (41%) |
| Prospektivkohorte | 1/6 (17%) |

Tabelle 18: FFTS - Schwangerschaften nach IVF

Innerhalb der Gesamtkohorte trat in 41% ein FFTS nach einer IVF-Behandlung auf. In der Gruppe der Prospektiven betrug der Prozentsatz 17.

| Interventionen Gesamtkohorte (n = 77) | |
|--|--------------------|
| durchschnittliches GA bei Intervention | 20+6 (15+0 – 31+2) |
| Laser | 46/77 (60%) * |
| cord occlusion (CO) | 22/77 (29%) |
| Amniondrainage (AD) | 5/77 (6%) |
| intrauterine Transfusion (IUT) | 4/77 (5%) |
| cord occlusion nach Laser | 2/77 (3%) |
| cord occlusion nach Amniondrainage | 1/77 (1%) |

Tabelle 19: Durchgeführte Interventionen innerhalb der Gesamtkohorte

***einer der angeführten Lasereingriffe wurde in Leuven, Belgien durchgeführt**

In 43% der Kohorte (77/180) war eine zeitnahe Intervention notwendig. Das durchschnittliche GA zum Zeitpunkt des Eingriffes betrug 20+6 Wochen.

Die Aufteilung der Eingriffsmodalitäten fällt deutlich zu Gunsten der Laserbehandlung aus. Mit 60% an den Gesamteingriffen ist sie eindeutig die meistgewählte Therapieoption innerhalb der untersuchten Kohorte. Die cord occlusion (CO) wurde in 29% der Fälle durchgeführt. Gefolgt wird diese von der Amniondrainage (AD) und der intrauterinen Transfusion (IUT) mit einem Anteil von 6% und 5%. In zwei Fällen wurde die CO nach vorangegangenem Lasereingriff und in einem Fall nach stattgehabter AD durchgeführt.

| Interventionen Prospektive (n=16) | |
|--|--------------------|
| durchschnittliches GA bei Intervention | 20+2 (15+0 – 27+0) |
| Laser | 6/16 (38%) |
| CO | 5/16 (31%) |
| AD | 3/16 (19%) |
| IUT | 2/16 (13%) |

Tabelle 20: Durchgeführte Interventionen innerhalb der prospektiven Kohorte

Der Hauptanteil der Intervention innerhalb der Grazer Kohorte machte die Lasertherapie aus (38%). Gefolgt von der CO mit 31% und in größerem Abstand von der AD (19%) und der IUT (13%).

| Vorgeburtliche Komplikationen | | | |
|---|------------------|-------------------|---------------|
| | insgesamt | prospektiv | extern |
| PPROM <37+0 SSW | 35/180 (19%) | 11/73 (15%) | 24/107 (22%) |
| Keine Info | 31/180 (17%) | 1/73 (1%) | 30/107 (28%) |
| PPROM <37+0 SSW nach Eingriffen | 17/72 (23%) | 4/13 (31%) | 13/59 (22%) |
| Keine Info | 30/72 (42%) | 1/13 (8%) | 29/59 (49%) |
| Zervixinsuffizienz | 28/146 (19%) | 12/73 (16%) | 16/74 (22%) |
| Keine Info | 34/180 (19%) | 1/73 (1%) | 33/107 (31%) |
| Cerclage | 1/144 (1%) | 0 /71 (0%) | 1/73 (1%) |
| Keine Info | 36/180 (20%) | 2/73 (3%) | 34/107 (32%) |
| Hypertonie/Präeklampsie | 5/143 (3%) | 3/71 (4%) | 2/73 (3%) |
| Keine Info | 37/180 (21%) | 2/73 (3%) | 34/107 (32%) |
| Diabetes | 7 /143 (5%) | 2/72 (3%) | 5/73 (7%) |
| DM Typ 1 | 1/143 (1%) | 1/72 (1%) | |
| DM Typ 2 | 1/143 (1%) | 1/72 (1%) | |
| Keine Info | 35/180 (19%) | 1/73 (1%) | 34/107 (32%) |

Tabelle 21: Häufigkeit vorgeburtlicher Komplikationen

27% der eingeschlossenen Schwangeren erlitten eine schwangerschaftsassozierte Erkrankung. Mit 19% war der frühe vorzeitige Blasensprung (PPROM) die mit Abstand häufigste Komplikation. In der prospektiven Kohorte waren es 15%, in der externen 22%. Zu einem PPRom nach Eingriffen kam es in der Gesamtkohorte in 23%, in 31% innerhalb der Prospektiven und in 22% der Zugewiesenen. Hierbei ist anzumerken, dass es durch die relativ große Anzahl an fehlenden Daten der externen Kohorte zu einer Verzerrung der Daten kommt.

In 19% kam es zu einer Zervixinsuffizienz, in 17% der Prospektiven und 22% der Externen. Eine Cerclage-Anlage war bloß in einem Fall notwendig oder möglich.

3% der Frauen litten an einer schwangerschaftsbedingten Hypertension/Präeklampsie.

Bei fünf Patientinnen wurde ein schwangerschaftsbedingten Diabetes erkannt, 2 Patientinnen aus der prospektiven Gruppe und drei von extern zugewiesene.

| Gestationsalter bei Auftritt der Komplikation | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | insgesamt | prospektiv | extern |
| PPROM | 29+5 (16+6 – 36+5) | 29+4 (16+6 – 36+1) | 29+2 (18+1 – 36+5) |
| Zervixinsuffizienz | 27+3 (18+4 – 35+5) | 28+3 (20+4 – 35+5) | 26+6 (18+4 – 34+4) |
| Cerclage | 18+4 | | 18+4 |
| Hypertonie/Präeklampsie | 32+0 (27+4 – 37+1) | 28+5 (27+4 – 30+0) | 35+1 (33+1 – 37+1) |
| Diabetes | 28+2 (25+1 – 31+6) | 26+3 (25+1 – 27+6) | 29+4 (27+1 – 31+6) |

Tabelle 22: GA bei Auftritt von Komplikationen

Das zeitliche Auftreten eines PPRM lag in der prospektiven Kohorte über dem Durchschnitt von 29+5 Wochen (29+4), in der externen Kohorte unter dem Durchschnitt (29+2). Auch die Zervixinsuffizienz wurde bei den Prospektiven später beobachtet (28+3) als im Durchschnitt (27+3) oder bei den Externen (26+6).

Die einzige Cerclage wurde mit 18+4 gelegt.

Hypertonie bzw. Präeklampsie trat im Durchschnitt im GA von 32+0 auf, früher bei den Prospektiven (28+5), später bei den Auswärtigen (35+1).

Der schwangerschaftsinduzierte Diabetes im Mittel mit GA 28+2.

| Häufigkeit eines PPROM nach Lasereingriff | | |
|---|------------------|-------------------|
| durchschnittliches GA bei PPROM 26+0 (16+6 – 36+0) | | |
| | insgesamt | prospektiv |
| <1 Woche | 2/44 (4,5%) | 1/44 (2%) |
| 1 Woche – 4 Wochen | 2/44 (4,5%) | 0 |
| >4 Wochen | 8/44 (18%) | 2/44 (4,5%) |

Tabelle 23: Häufigkeit eines PPROM nach Lasereingriff (aufgegliedert in Wochen nach dem Eingriff)

Die Wahrscheinlichkeit für einen PPROM innerhalb der ersten Woche nach einem Lasereingriff bzw. innerhalb der weiteren drei Wochen danach lag bei je 4,5%. Nach der vierten Woche kam es in 18% zu einem PPROM.

| Häufigkeit eines PPRM nach Eingriffen | | |
|--|------------------|-------------------|
| durchschnittliches GA bei PPRM 26+0 (16+6 – 36+0) | | |
| | insgesamt | prospektiv |
| <1 Woche | 3/66 (4,5%) | 1/66 (1,5%) |
| 1 – 4 Wochen | 3/66 (4,5%) | 1/66 (1,5%) |
| >4 Wochen | 10/66 (15%) | 3/66 (4,5%) |

Tabelle 24: Häufigkeit eines PPRM nach Eingriffen (Laser und CO)

Die Wahrscheinlichkeit für einen PPRM innerhalb der ersten Woche nach einem Eingriff bzw. innerhalb der weiteren drei Wochen danach lag bei je 4,5%. Nach der vierten Woche kam es in 15% zu einem PPRM. In diese Berechnung wurden die Blasensprünge nach Lasereingriff und CO mitaufgenommen.

| Zeitspanne Lasereingriff –PPROM | | |
|--|------------------|-------------------|
| | insgesamt | prospektiv |
| <1 Woche | 2/12 (17%) | 1/3 (33%) |
| 1 Woche – 4 Wochen | 2/12 (17%) | 0 |
| >4 Wochen | 8/12 (67%) | 2/3 (67%) |

Tabelle 25: Zeitspanne zwischen Lasereingriff und PPRM

Im Vergleich der beiden Gruppen kam es deckungsgleich zum überwiegenden Anteil (67%) erst nach über 4 Wochen nach dem Eingriff zum Auftreten eines PPRM. In 17%, respektive 33%, bereits innerhalb der ersten Woche.

| Zeitspanne Eingriff – PPRM | | |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| | insgesamt | prospektiv |
| <1Woche | 3/16 (19%) | 1/5 (20%) |
| 1 Woche – 4 Wochen | 3/16 (19%) | 1/5 (20%) |
| >4 Wochen | 10/16 (63%) | 3/5 (60%) |

Tabelle 26: Zeitspanne zwischen Eingriff (Laser und CO) und PPRM

Betrachtet man den Zeitpunkt eines PPRM nach Lasereingriffen und CO Eingriffe zusammen, so traten 38% der PPRM vor der 4. Woche nach Intervention auf.

Geburtsdetails und neonatales Outcome der Gesamtkohorte

Gestationsalter bei Geburt (n = 148)

| | |
|---------------------------|--------------------|
| mittleres Gestationsalter | 32+6 (16+4 – 40+2) |
| GA <24.SSW | 9/148 (6%) |
| GA 24.-31.SSW | 36/148 (24%) |
| GA 32.-33.SSW | 25/148 (17%) |
| GA 34.-36.SSW | 57/148 (39%) |
| GA >37.SSW | 21/148 (14%) |

Geburtsmodus

| | |
|-----------------------------|---------------|
| vaginale Entbindung | 31/148 (21%) |
| Sectio Caesarea | 115/148 (78%) |
| Sectio Caesarea eines Feten | 2/148 (1%) |

Geburtsgewicht der lebendgeborenen Kinder nach der 24.SSW

| | |
|------------|---------------|
| <1500g | 66/256 (26%) |
| 1500-2499g | 137/256 (54%) |
| >2500g | 53/256 (21%) |

neonatale Komplikationen lebendgeborener Kinder nach der 24.SSW

| | |
|---|--------------|
| Beatmungsunterstützung | 99/230 (42%) |
| Hochfrequenzoszillation/Beatmungsmaschine | 44/232 (19%) |
| periventrikuläre Leukomalazie | 10/231 (4%) |
| Sepsis | 15/233 (6%) |
| 5-Minuten Apgar-Score <7 | 14/258 (5%) |
| neonatale Mortalität | 10/251 (4%) |
| IVH | 3/233 (1%) |

Tabelle 27: Fetale Details zur Geburt und neonatale Komplikationen

Von den verfolgbaren 148 lebendgeborenen Kindern lag das mittlere GA bei Geburt bei 32+6 Wochen. Die Mehrzahl der Kinder (53%) wurde nach der 33.SSW entbunden. 24% wurden in sehr frühen Wochen, zwischen der 24.-31.SSW, geboren, 6% vor der 24.SSW.

Der Großteil der Schwangeren (78%) wurde per Kaiserschnitt von beiden Kindern entbunden. In 21% war eine vaginale Entbindung möglich. Lediglich in einem Prozent der Fälle wurde ein Kind vaginal, das zweite per Sectionem entbunden.

Das Geburtsgewicht der lebendgeborenen Kinder lag zum überwiegenden Anteil (75%) über 1500g, in 21% sogar über 2500g. Die Mehrzahl pendelte zwischen 1500 und 2499g (54%).

Die häufigste beobachtete neonatale Komplikation war eine frühgeburtliche Atemnot mit der konsekutiven Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung (42%) oder endotrachealen Intubation und Ventilation (19%). Eine periventrikuläre Leukomalazie trat in 4% der Fälle auf, eine Sepsis in 6%.

Der 5-Minuten Apgar-Score, als prognostisches Kriterium für das Überleben des Neugeborenen, lag bei 5% unter sieben, ein Wert <7 gilt als kritisch.

Die neonatale Mortalität lag bei 4%.

Eine intraventrikuläre Hämorrhagie trat in einem Prozent der Fälle auf.

Geburtsdetails und neonatales Outcome nach Laser

Gestationsalter bei Geburt (n = 20)

| | |
|---------------------------|--------------------|
| mittleres Gestationsalter | 30+5 (16+6 – 37+1) |
| GA <24.SSW | 2/21 (10%) |
| GA 24.-31.SSW | 9/21 (43%) |
| GA 32.-33.SSW | 1/21 (5%) |
| GA 34.-36.SSW | 7/21 (33%) |
| GA >37.SSW | 2/21 (10%) |

Geburtsmodus

| | |
|-----------------------------|-------------|
| vaginale Entbindung | 7/22 (32%) |
| Sectio Caesarea | 14/22 (64%) |
| Sectio Caesarea eines Feten | 1/22 (5%) |

Geburtsgewicht der lebendgeborenen Kinder nach der 24.SSW

| | |
|------------|-------------|
| <1500g | 23/40 (58%) |
| 1500-2499g | 14/40 (35%) |
| >2500g | 3/40 (8%) |

neonatale Komplikationen lebendgeborener Kinder nach der 24.SSW

| | |
|---|-------------|
| Beatmungsunterstützung | 16/25 (64%) |
| Hochfrequenzoszillation/Beatmungsmaschine | 5/26 (19%) |
| periventrikuläre Leukomalazie | 2/24 (8%) |
| Sepsis | 2/25 (8%) |
| 5-Minuten Apgar-Score <7 | 4/29 (14%) |
| neonatale Mortalität | 4/33 (12%) |
| IVH | 1/25 (4%) |

Tabelle 28: Geburtsdetails und neonatales Outcome nach Laser

In Tbl. 28 werden die neonatal aufgetretenen Komplikationen bei Kindern nach Lasertherapie aufgelistet. Das mittlere GA lag bei 30+5 Wochen. 53% der Geburten fanden vor der 32. SSW statt, 5% zwischen 32. und 33.SSW und je 33% zwischen 33. und 36.SSW bzw. 10% über der 37.SSW.

Zum Großteil kam es zu einer Geburt der Zwillinge per Sectionem (64%), in 32% konnte eine vaginale Entbindung stattfinden und in 5% wurde eines der Kinder vaginal, das zweite per Sectionem entbunden.

58% der lebendgeborenen Kinder hatte ein Geburtsgewicht <1500g. Lediglich 8% hatten ein solches >2500g. 35% lagen dazwischen.

Eine Beatmungsunterstützung war in 64% der Fälle notwendig, eine Intubation mit Beatmung in 19%.

Zu einer PVL kam es bei 8%, ebenso zu einer Neonatalsepsis.

Ein 5-Minuten Apgar-Score unter 7 wurde in 14% der Fälle dokumentiert.

Zu einer IVH kam es in einem Fall.

Die neonatale Gesamtmortalität nach Lasereingriff lag bei 12%.

| Details zum Outcome nach Laser | |
|---------------------------------------|--------------------|
| GA Laserzeitpunkt | 20+3 (15+0 – 30+4) |
| GA Geburt | 33+1 (16+6 – 38+6) |
| Zeitraum Laser bis Geburt | 89 Tage |
| Geburt <37. SSW | 19/19 (100%) |
| Geburt <34. SSW | 6/19 (32%) |
| Geburt <28. SSW | 6/19 (32%) |
| PPROM laserassoziiert <4 Wochen | 4/44 (9%) |
| Versterben eines Feten nach PPRM | 1/11 (9%) |
| Versterben beider Feten nach PPRM | 3/12 (25%) |
| single survival | 21/30 (70%) |
| double survival | 26/30 (87%) |
| neonatales Outcome | |
| overall survival | 29/33 (88%) |
| single survivor | 7/29 (24%) |
| double survivor | 22/29 (76%) |

Tabelle 29: Details zum Outcome nach Laser

Das durchschnittliche GA betrug zum Zeitpunkt des Eingriffes 20+3, das durchschnittliche GA bei Geburt belief sich auf 33+1 SSW. Damit lässt sich eine mittlere Zeitspanne von 89 Tagen zwischen Laserbehandlung und Geburtszeitpunkt eruieren.

Ausnahmslos alle Geburten fanden vor Erreichen der 37.SSW statt (19/19). 32% kamen zwischen der 34. und 37.SSW zur Welt, ebenso viele zwischen der 28. und 34.SSW.

Ein PPROM, als häufigster Grund einer Frühgeburtlichkeit [22], wurde in 9% nach Lasereingriff beobachtet (PPROM <4 Wochen). In 9% kam es zu einem Versterben eines Feten nach stattgehabtem PPROM, in 25% zu einem Versterben beider.

In 70% kam es zu einem single survival, in 87% zu einem double survival nach der Intervention.

Im Hinblick auf das neonatale Outcome nach Lasertherapie konnte ein double survival von 76% erreicht werden. In 24% kam es zu einem single survival. Dies entspricht einer Gesamtmortalität von 12% und einer Überlebensrate von 88%.

| Mortalität | |
|--------------------|--------------------|
| | insgesamt |
| double IUFT | 11/161 (7%) |
| GA | 22+1 (16+1 – 30+3) |
| single IUFT | 31/163 (19%) |
| GA | 19+3 (16+0 – 23+4) |

Tabelle 30: Mortalität innerhalb der Gesamtkohorte

Zu einem IUFT beider Feten kam es bei elf Frauen, dies entspricht einem Prozentsatz von 7.

In 19% der Fälle kam es zu einem single IUFT, wobei hier beinahe doppelt so viele (13% vs. 24%) der externen Kohorte zuzurechnen sind.

27% der double IUFTs (3/11) und 6% (2/31) der single IUFTs betrafen monoamniote Zwillinge.

| Mortalität nach Laserbehandlung | |
|--|--------------------|
| | insgesamt |
| double IUFT | 4/30 (13%) |
| GA | 19+6 (16+6 – 26+2) |
| single IUFT | 9/30 (30%) |
| GA | 19+2 (16+1 – 23+4) |

Tabelle 31: Mortalität nach Laserbehandlung

Zu einem intrauterinen Versterben eines Kinder kam es mehr als doppelt so oft wie zum Versterben beider Kinder (30% vs. 13%).

| Outcome der Kinder in der prospektiven Kohorte | |
|---|---------------|
| Geboren | 135 |
| Lebend | 129/135 (96%) |
| Mädchen lebend | 63/129 (49%) |
| Jungen lebend | 66/129 (51%) |
| Gewicht durchschnittlich | 2061g |
| Gewicht >3000g | 6/128 (5%) |
| 2501g-3000g | 29/128 (23%) |
| 2001-2500 | 39/128 (30%) |
| 1501-2000 | 23/128 (18%) |
| 1001-1500 | 21/128 (16%) |
| 500-1000 | 10/128 (8%) |
| Unter 500 | 0 |
| Apgar 1 durchschnittlich | 8 |
| Apgar 5 durchschnittlich | 9 |
| Apgar 5 unter 7 | 1/130 (1%) |
| Apgar 5 unter 5 | 0/130 (0%) |
| neonatales Versterben | 2/128 (2%) |
| Beatmungsunterstützung | 44/ 127 (35%) |
| Hochfrequenzoszillation/Beatmungsmaschine | 26/127 (20%) |
| Steroidgabe | 33/73 (43%) |
| RDS | 34/128 (27%) |
| CPAP | 42/127 (33%) |
| Sepsis | 3/127 (2%) |

| | |
|---|--------------|
| IVH | 0 |
| PVL | 3/127 (2%) |
| ROP | 2/127 (2%) |
| NEC | 1/126 (1%) |
| Zuweisung an die NICU | 48/119 (40%) |
| Durchschnittlicher Aufenthalt an der NICU | 10 Tage |

Tabelle 32: Outcome der Kinder aus der prospektiven Kohorte

Von 129 lebendgeborenen Kindern gab es 63 Mädchen und 66 Jungen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 2061g. Der Großteil der Kohorte (30%) kam mit einem Gewicht zwischen 2001g und 2500g zur Welt. Die kleinsten Gruppen bildeten jene Kinder unter 1000g (8%) und über 3000g (5%).

Zu einem neonatalen Versterben kam es in zwei Fällen (2%).

Eine Beatmungsunterstützung wurde in 35% notwendig, eine Intubation mit anschließender maschineller Beatmung in 20%. Mit einem CPAP wurden 33% der Kinder respiratorisch unterstützt. In 27% kam es zur Entwicklung eines RDS.

Eine Neonatalsepsis trat in drei Fällen (2%) auf. Ebenso eine PVL.

Eine Zuweisung an die NICU war in 40% der Fälle notwendig. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug dort 10 Tage.

| Details zu FFTS-Schwangerschaften (n = 63) | |
|---|-------------|
| Laser | 42/63 (67%) |
| CO | 13/63 (21%) |
| AD | 5/64 (8%) |
| IUT | 4/64 (6%) |
| keine Behandlung | 2/64 (3%) |
| single survival nach Laser | 21/30 (70%) |
| double survival nach Laser | 26/29 (90%) |

Tabelle 33: Therapieentscheidungen bei FFTS und postinterventionelle Mortalität

Um näher auf die Schwangerschaften mit Feto-Fetalem Transfusionssyndrom einzugehen, wurden in Tbl. 33 die Therapieentscheidungen und das daraus resultierende fetale Outcome aufgeschlüsselt.

In der Mehrzahl der Fälle (67%) wurde eine kausale Therapie mittels Laserbehandlung durchgeführt. Eine CO war in 21% die gewählte Methode. Mit einigem Abstand dahinter lagen die AD (8%) und die IUT (6%).

In 3% der Betroffenen war keine Therapie möglich.

Zu einem postinterventionellen Versterben eines Fetus kam es in 30% der erfassten Fälle, dies entspricht einem single survival von 70%. Ein Versterben beider Feten wurde in 10% dokumentiert, ein double survival also in 90% erreicht.

Dies entspricht einer Gesamtmortalität von 20% und einer Gesamt-Überlebensrate von 80% nach Intervention.

| Prospektive Kohorte (n = 73) | |
|-------------------------------------|-------------|
| Komplikationen 15/73 (21%) | |
| FFTS | 10/15 (67%) |
| TRAP | 4/15 (3%) |
| TAPS | 1/15 (1%) |
| Interventionen 16/73 (22%) | |
| Laser | 6/16 (38%) |
| CO | 5/16 (31%) |
| AD | 3/16 (19%) |
| IUT | 2/16 (12%) |
| Mütterliche Komplikationen | |
| PPROM | 11/73 (15%) |
| Zervixinsuffizienz | 12/73 (16%) |

Tabelle 34: Details zur prospektiven Kohorte

Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit wurden in Tbl. 34 ausschließlich Patientinnen aus der prospektiven Kohorte aufgelistet.

Komplikationen im Allgemeinen wurden hier in 21% der MC-SS beobachtet. Davon fiel der überwiegende Anteil auf das FFTS (67%). TRAP und TAPS mit je 3% und 1% bildeten die Minderheit.

Interventionen zur Behandlung der obengenannten Komplikationen wurden in 18% durchgeführt. Wobei hier die Anteile zwischen Lasertherapie (38%) und CO (31%) annähernd ausgeglichen waren. AD (19%) und IUT (12%) lagen hier mit Abstand zurück.

Der frühe vorzeitige Blasensprung bildet den Hauptanteil (15%) an mütterlichen Komplikationen während einer MC Zwillingschwangerschaft. Die Zervixinsuffizienz wurde in 16% dokumentiert.

5 Diskussion und Interpretation

Das Ziel dieser Studie war es, sowohl das maternale als auch das fetale und perinatale Outcome nach Lasertherapie bei monochorialen Zwillingen zu evaluieren. Mit den gewonnenen Daten sollen sowohl internationale Vergleiche gezogen, als auch die individuelle Patientinnenberatung verbessert werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auch auf die Gegenüberstellung der prospektiven und extern zugewiesenen Patientinnen gelegt.

Im Rahmen dieser prospektiven Registerstudie wurden im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Dezember 2014 360 Gemini aus 180 Schwangerschaften am LKH Graz beobachtet.

5.1 Schwangerschaft und Geburt

Das durchschnittliche mütterliche Alter lag im beobachteten Patientinnenkollektiv bei 30 Jahren. Dies deckt sich grob auch mit den Angaben in weiteren Studien zu diesem Thema. [23, 24]

Der Prozentsatz an monochorialen Zwillingsschwangerschaften nach Einsatz assistierter reproduktiver Technologien (ART) entsprach 10%, dieser Anteil liegt deutlich unter dem europäischen Durchschnitt von 19,6%. [25] Dies ist erklärbar aufgrund der fehlenden Unterscheidung zwischen mono- und dichorialen Zwillingen. In vergleichbaren Studien werden ebenso Werte um 10% angegeben [23, 26]. Nach Mascarenhas et al. steigt die Inzidenz für monozygote Zwillinge unter Verwendung von ART um das Doppelte im Vergleich zu einer spontanen Konzeption (0,9% vs. 0,4%). [26]

Das mittlere GA bei Diagnosestellung der Schwangerschaftskomplikation lag bei 17+1 SSW., das zum Zeitpunkt des Lasereingriffes bei 20+6 Wochen in der Gesamtkohorte und bei 20+2 in der prospektiven Kohorte. In ähnlichen Studien fand der Eingriff im Mittel mit 22+2 [27], 21+1 [28], [29], 21+0 [30], bzw. 20+4 [13, 21] statt.

Die Inzidenz für die Entwicklung eines FFTS lag bei 33% innerhalb der gesamten Studienpopulation, wobei diese hohe Rate natürlich durch die spezifischen Zuweisungen bedingt ist.

Die Inzidenz für ein FFTS lag bei 14% innerhalb der prospektiven Grazer Kohorte. Dies entspricht Zahlen, die man auch bei Diehl et al.(15%), Fisk et al (15%) und bspw. bei Wee et al. (15%) findet. [3, 16, 31, 32] Im American Journal of Obstetrics aus dem Jahr 2013 findet man eine etwas kleinere Inzidenz (8-10%). [15] Diese Zahlen findet man auch bei Lewi et al. (9%). [23] In der letztgenannten Arbeit wurde ein prospektives Kollektive nach Einschluss im ersten Trimenon untersucht, was die niedrigere Inzidenz erklären dürfte und daher der wahren Inzidenz am nächsten kommt.

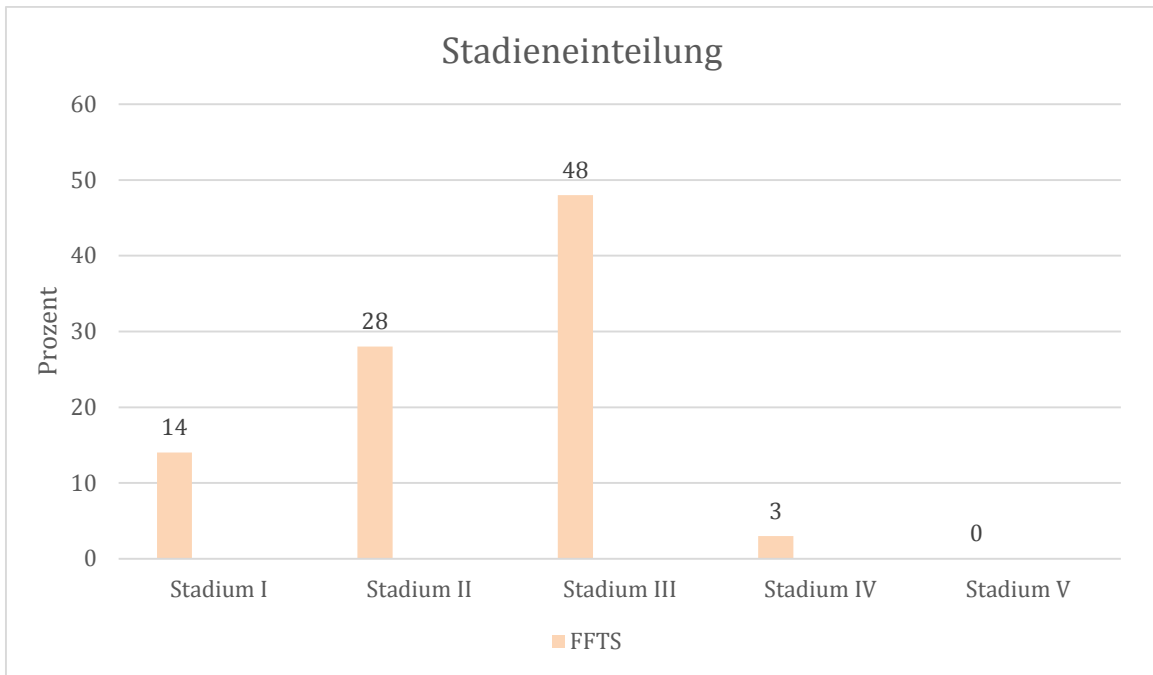


Tabelle 35: Verteilung der FFTS-Stadien bei Diagnosestellung

Die Verteilungskurve der FFTS-Stadien entspricht näherungsweise der einer großen US-Amerikanischen Studie von Chmait et al. Hier erhob man eine Verteilung von 17%, 26%, 48% und 9%. [33]

Die Aufteilung der unterschiedlichen Behandlungsmethoden gestaltete sich folgendermaßen:

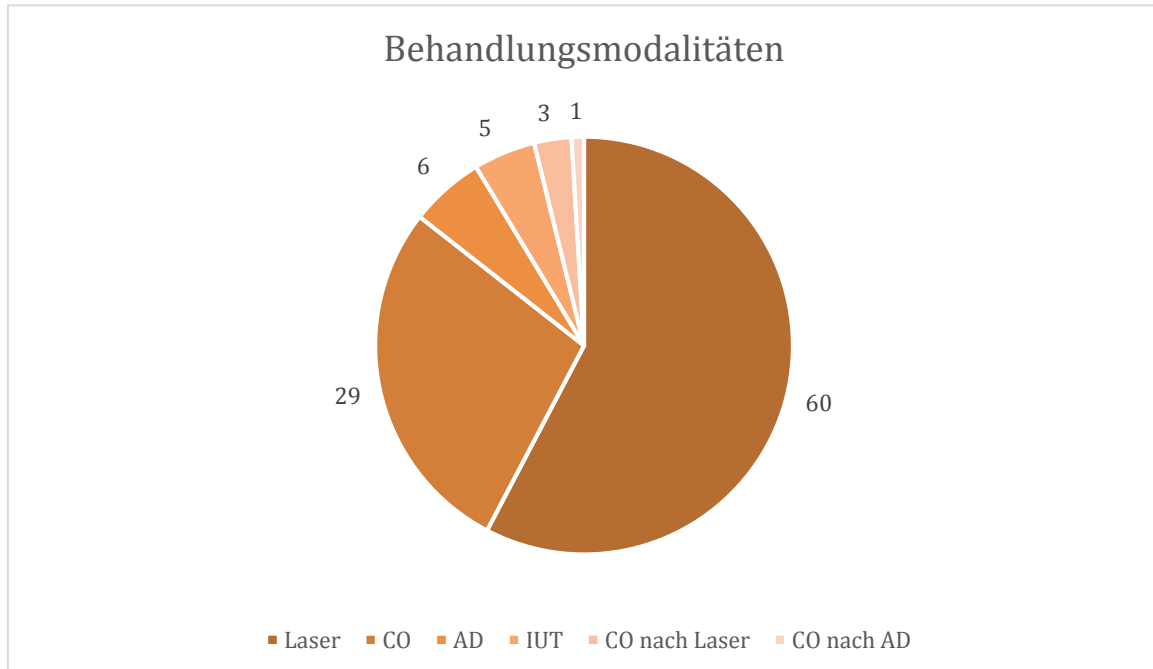


Tabelle 36: Behandlungsmodalitäten innerhalb der Gesamtkohorte in Prozent

Diese Verteilungskurve deckt sich mit einer großen italienischen Metaanalyse, hier wurde eine Verteilung von 70% Laser / 30% AD innerhalb aller Artikel und eine Verteilung von 58% Laser / 42% AD innerhalb aller Studien zu diesem Thema in PubMed zusammengefasst. [34].

Die Häufigkeit eines PPRM innerhalb der Laser-Kohorte (9% innerhalb der ersten vier Wochen, 18% nach den ersten vier Wochen) konnte im Vergleich mit anderen Studien, so etwa von Rustico et al., wo von 29% PPRM berichtet wird, von Yamamoto et al. (28%), oder Morris et al. (17%) niedrig gehalten werden. [13, 21, 27].

Auch das zeitliche Auftreten eines PPRM nach Lasereingriff ist entscheidend für das neonatale Überleben der Zwillinge. In der Grazer Kohorte konnte ein Verteilungsmuster von einem Drittel innerhalb der ersten vier Wochen nach Eingriff

und zwei Drittel innerhalb der nachfolgenden Wochen vermerkt werden. Auch Yamamoto et al. berichten von solch einer Verteilung. [13] Senat et al. sahen eine Verteilung von 15% innerhalb der ersten vier Wochen und 85% danach. [19]

Sehr wesentlich für die Bewertung der Laserablation als Therapieform des FFTS ist naturgemäß die Überlebensrate der Feten bzw. Kinder. Man unterscheidet zur besseren Übersicht zwischen intrauterinem und postpartalem Versterben. Zu einem single IUFT kam es in 30% der Laserbehandlungen, in 13% zu einem double IUFT.

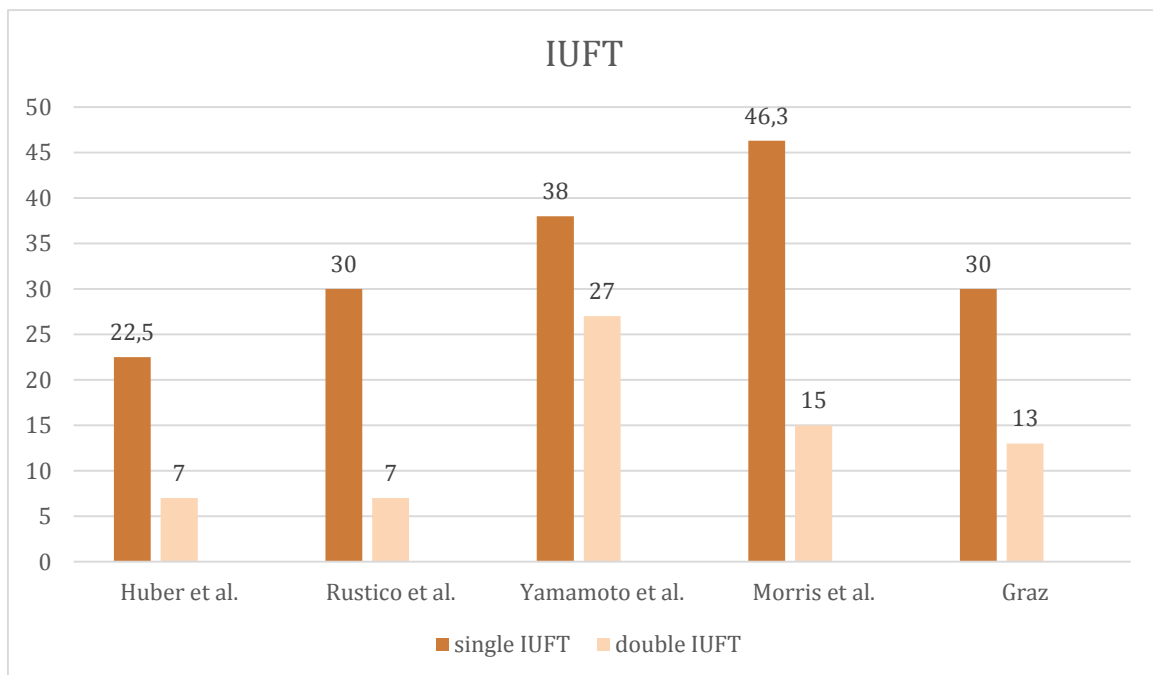


Tabelle 37: IUFT (single und double) Graz vs. internationale Studien

Wie in Tbl. 37 ersichtlich wird, ist die Anzahl an IUFTs nach Laserbehandlung in Graz im internationalen Vergleich vergleichbar. [13, 21, 27, 30]

In der beobachteten Laser-Kohorte konnte ein mittleres GA bei Geburt von 33,1 Wochen erreicht werden. Auch Sago et al. (32,9), Morris et al. (33,2), Senat et al. (31) und Huber et al. (34,3) liefern dazu ähnliche Statistiken. [21, 24, 28, 30]

Der Zeitraum vom Lasereingriff bis zum Geburtstermin betrug durchschnittlich 89 Tage und ist somit vergleichbar mit der Studie von Morris et al (88,5).[21]

In MC-Schwangerschaften kommt es gehäuft zum Auftreten kongenitaler fetaler Anomalien [7, 8]. Die Ursache dafür kann teratogenen Effekten im Rahmen der embryonalen Zellteilung zugrunde liegen, oder durch ein Ungleichgewicht der gemeinsamen Zirkulation bedingt sein. Lewi et al. beobachtete dieses Auftreten in 6% der Fälle [7] In der Grazer Kohorte waren 11% von einer fetalen Anomalie betroffen.

Fetale Anomalien bei MC-Gemini sind v.a. durch kongenitale Herzfehler bedingt. Karatza et al. sprechen von einer Prävalenz von 6,9% unter den FFTS-Schwangerschaften im Vergleich zu 2,3% unter den unkomplizierten MC-Schwangerschaften. Einlinge sind im Vergleich in 0,6% betroffen. [35]

Herberg et al. gehen von 11,2% kongenitaler Herzfehler aus. In ihrer Studie zeigen sie außerdem, dass es in der Mehrzahl der Fälle zu einer Normalisierung der FFTS bedingten Herzfehler nach Lasereingriff kommt. [36]

Auch Springer et al. sehen eine erhöhte Prävalenz für das Vorkommen eines strukturellen, kongenitalen Herzfehlers unter den MC-Schwangerschaften, besonders bei jenen mit einem FFTS. [37]

5.2 Neonatalperiode

Die neonatale Mortalität (>24.Woche) nach Laserbehandlung lag in Graz bei 9%. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen vergleichbarer Studien.

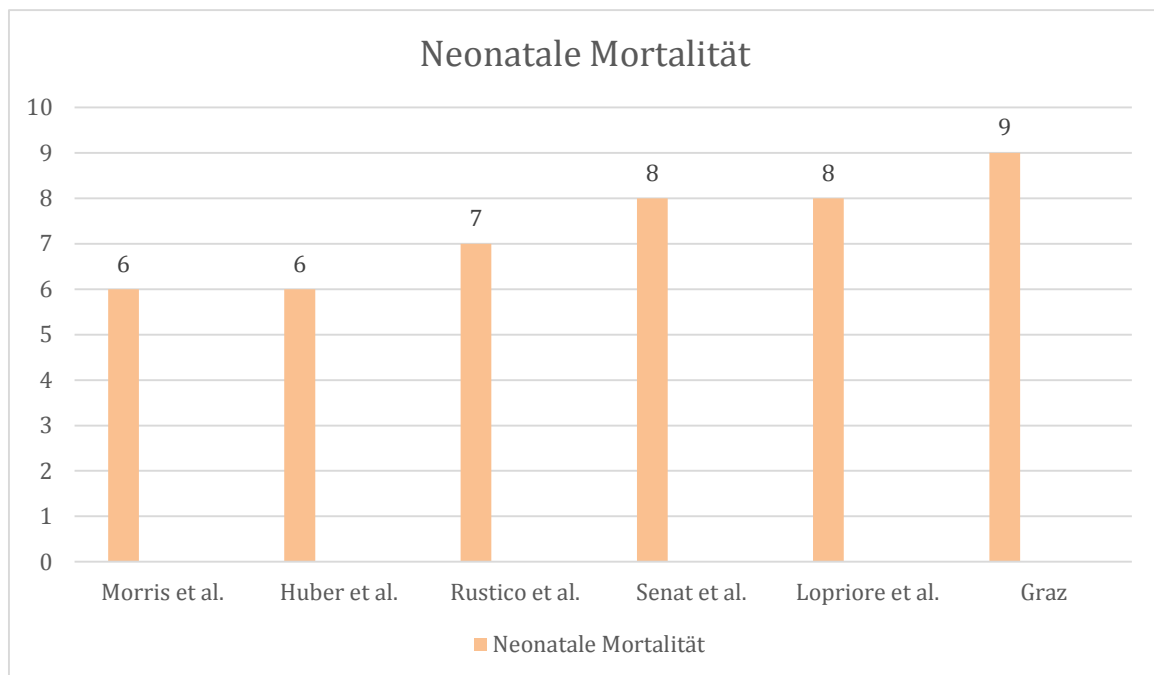


Tabelle 38: Neonatale Mortalität nach Lasereingriff in Graz vs. internationale Studien [19, 21, 27, 30, 38]

Es konnte ein overall survival nach Laser von 88% erreicht werden. Verglichen mit den bereits erwähnten Studien von Morris et al. (62%) und Huber et al. (71,5%) ist dies ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Der Einsatz einer mechanischen Beatmungshilfe wurde nach dem Eingriff in 19% notwendig. Dies entspricht in etwa den Zahlen anderer publizierter Arbeiten, so z.B. jener von Morris et al. (24%) [21].

5.3 Prospektive vs. externe Kohorte

Merkliche Unterschiede zwischen der prospektiven Grazer Kohorte und den von extern zugewiesenen Patientinnen fielen bei der Verteilung der Komplikationen, darauffolgend bei der der Eingriffe, sowie bei der Häufigkeit der vorgeburtlichen Komplikationen, auf.

Die möglichen Komplikationen monochozialer Schwangerschaften waren im prospektiven Kollektiv deutlich ausgeglichener verteilt als im externen. Dies lässt sich evtl. auf die bessere differentialdiagnostische Anamnese an der Uniklinik zurückführen.

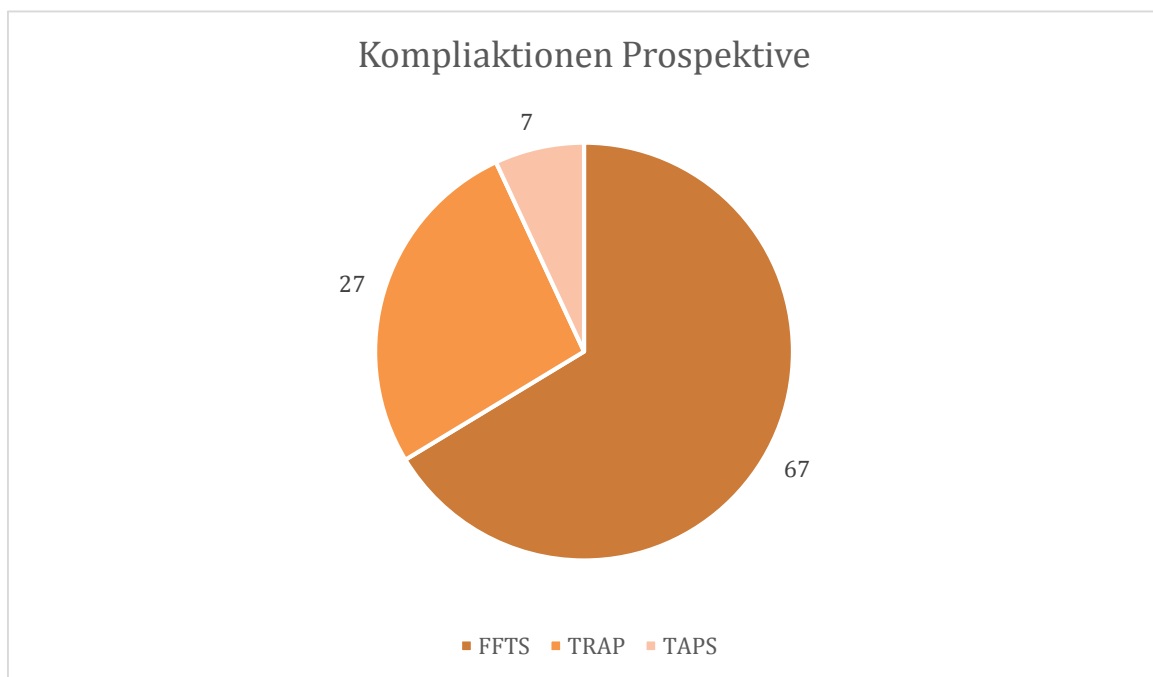


Tabelle 39: Verteilung der Komplikationen innerhalb der prospektiven Kohorte

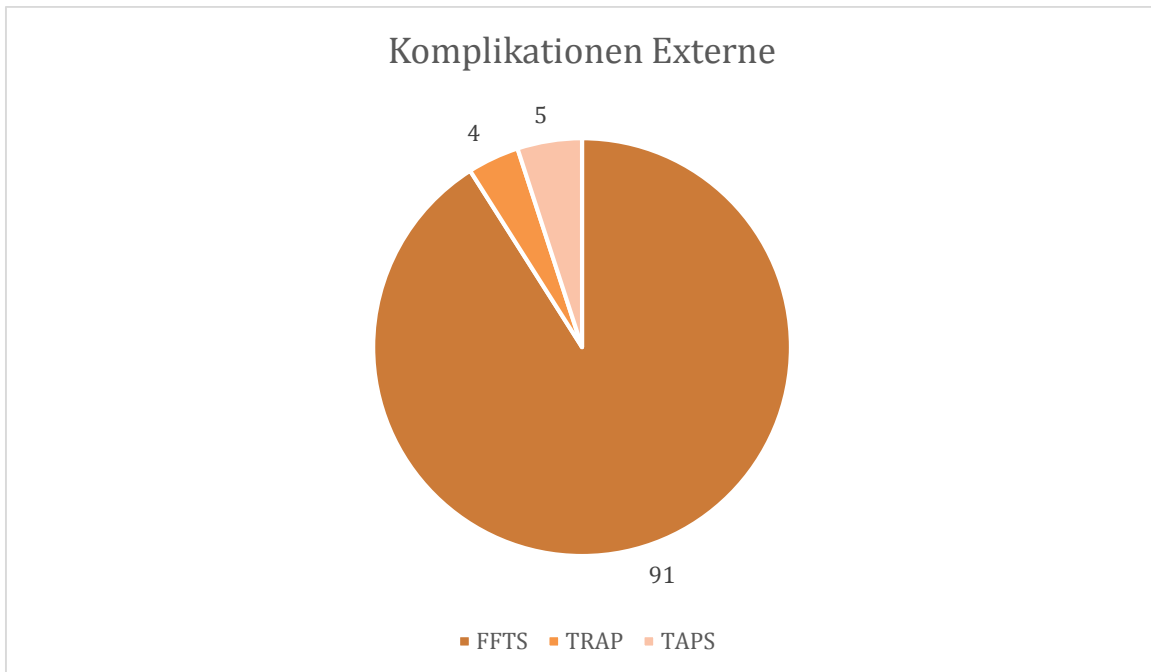


Tabelle 40: Verteilung der Komplikationen innerhalb externen Kohorte

Die fetalen Komplikationen kamen mit einer annähernd gleichen Häufigkeit in beiden Gruppen vor.

Auch die Verteilung der Eingriffe bot ein sehr unterschiedliches Bild. In der prospektiven Kohorte war auch diese sehr viel ausgeglichener. Extern zugewiesene Patientinnen erhielten zu einem überwiegenden Anteil Lasereingriffe. Dies lässt sich durch den Mangel an weiteren Zentren, die zur Lasertherapie befähigt sind, erklären. Extern zugewiesene Patientinnen kamen meist mit der expliziten Erfordernis eines Lasereingriffes.

Ein großer Unterschied war auch in der Entwicklung vorgeburtlicher, mütterlicher Komplikationen zu erkennen. Ein PPRM kam in 22% des externen Kollektives vor, jedoch nur 15% des prospektiven Kollektives. Ebenso war ein Vorteil der Grazer Kohorte gegenüber der externen in der Entwicklung einer Zervixinsuffizienz festzumachen (22% vs. 17%).

Seltenere Komplikationen wie Hypertonie, Präeklampsie, Diabetes oder die Notwendigkeit einer Cerclage kamen in beiden Gruppen annähernd gleich rar vor.

5.4 Laser-Outcome als Metaanalyse

Seit der Veröffentlichung der großen Eurofetus-Studie steht außer Zweifel, dass die Lasertherapie zur Behandlung eines FFTS <26.SSW den Goldstandard darstellt und im Vergleich zur Amnionreduktionstherapie in vielerlei Hinsicht ein besseres Outcome erzielt. [6, 24]

So konnte das GA bei Geburt von 29 Wochen nach AD auf durchschnittlich 33 Wochen nach Laser erhöht werden. Das Überleben zumindest eines Kindes von 56% auf 76% gesteigert werden, das neurologische Outcome verbessert und die Entwicklung einer PVL von 14% auf 6% gesenkt werden. Die neurologische Morbidität konnte um bis zu 30% vermindert werden. [6, 15, 20]

Limitierend für ein noch besseres Outcome bleibt aber weiterhin das erhöhte PPROM-Risiko nach einem endoskopischen Eingriff. [6]

Hecher et al. hielten fest, dass es ein besseres Outcome nach Laser im Vergleich zur seriellen AD gibt. Außerdem sei ein Trend erkennbar: es kommt zu verbesserten Überlebensraten mit wachsender Erfahrung und Umgang mit der Lasertechnik, v.a. durch den Einsatz der selektiven Laserkoagulation. [39] Eingriffsbedingte Komplikationen nehmen dementsprechend mit der Häufigkeit der Durchführung ab.

Quintero et al. postulierten den Einsatz der selektiven Laserkoagulation kommunizierender Gefäße (S-LPCV) als großen Schritt. Sie zeigten dies anhand eines direkten Vergleiches der survival –Raten nach S-LPCV Eingriffen und NS-LPCV (non-selective) Eingriffen (83,1% vs. 61,1%). Großteils war dies auf das geringere intrauterine fetale Versterben zurück zu führen. Auch die Zahlen zur Hydrops-Bildung sind beeindruckend: 5,4% in der S-LPCV Gruppe, 27% in der NS-LPCV Gruppe. Es gab allerdings keinen Unterschied im zahlenmäßigen Überleben der Feten zwischen den Gruppen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen (fetales Überleben und Morbiditätsrate), schlagen sie eine einheitliche Verwendung ihrer selektiven Technik vor. [40] Heutzutage ist dieses Verfahren als Standard akzeptiert.

Crombleholme et al. andererseits lieferten in ihrer 5-jährigen Multicenterstudie keine signifikanten Unterschiede im postpartalen Überleben nach Laser und AD. Ihrer Conclusion nach kann man nicht festlegen, welche Behandlungsmodalität die bessere ist. [41]

Innerhalb der Eurofetus Studie wurde die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines neurologischen Defizites nach Laserbehandlung mit 15% angegeben. [3]

Nach Lewi et al. gibt es drei Gründe für die Entwicklungsverzögerung: die Erkrankung selbst, den Lasereingriff und die Frühgeburtlichkeit. [7]

Spruijt et al. fanden in einer 8-jährigen Studie heraus, dass es unter den von FFTS betroffenen Kindern vermehrt (9%) zum Auftreten von cerebralen Schädigungen und neurologischen Beeinträchtigungen kommt. Dies sei in vor allem mit dem geringeren GA bei Geburt in Zusammenhang zu bringen.[38, 42].

Die Anzahl der neurologischen Schädigungen geht auch mit der Studie von Ortibus et al. einher (10%) [14].

Rustico et al. erhoben eine neurologische Morbidität nach Laser von 8%. [27]

Lenclen et al. verglichen in ihrer Studie das neurologische Outcome von dichorialen Zwillingen mit dem monochorialer Zwillinge nach Laser und AD. Ein normales neurologisches Outcome konnte in der Laser-Gruppe ähnlich häufig erreicht werden wie in der DC-Gruppe. (88,6% vs. 93,1%). Die AD-Gruppe erlangte das schlechteste Resultat (81%). Es wurde zudem ein erhöhtes Risiko für eine neurologische Entwicklungsstörung im Alter von 2 Jahren detektiert. [43]

Auch Graef et al. sprechen von einer normalen neurologischen Entwicklung nach Laserbehandlung in 86,8%. Sie sehen sie ebenso als beste Behandlungsmethode eines schweren FFTS. [44]

Graeve et al. fanden in ihrer follow-up Studie heraus, dass sich das neurologische Outcome nach 6 Jahren nicht signifikant vom Outcome nach 2 Jahren

Beobachtungszeitraum unterscheidet. D.h. bereits nach zwei Jahren ist eine zuverlässige Aussage über die weitere kognitive Entwicklung des Kindes möglich [45].

Als einflussnehmende Faktoren auf die neurologische Morbidität wurden vier Risikofaktoren evaluiert: ein erhöhtes GA zum Zeitpunkt des Lasereingriffes, ein höheres Quintero-Staging, ein verringertes GA bei Geburt und ein verringertes Geburtsgewicht. [38]

Van Klink sieht eine Verbesserung des overall survival bei FFTS-Schwangerschaften mit zunehmender Zeit und Erfahrungswerten der Lasertherapie. Dies geht mit einem Rückgang an neurologischen Beeinträchtigungen einher. [46] In einer Metaanalyse über follow-up Studien nach Lasereingriffen erhob sie eine Quote von 7% mit cerebraler Kinderlähmung und 13% mit neurologischen Schädigungen. [47]

Robyr et al. legten besonderes Augenmerk auf das weitere follow-up nach erfolgreicher Lasertherapie mit double-survival. Sie bewerten die Durchführung einer Doppleruntersuchung der „middle-cerebral artery peak systolic velocity“ (MCA-PSV) als notwendig, um Komplikationen wie TAPS zu detektieren. [48]

Allgemein kann festgehalten werden, dass sich das perinatale Outcome proportional mit dem Quintero-Staging verschlechtert. [21]

Limitierungen der Studie

Als limitierender Faktor dieser Studie erwies sich das retrospektive Studiendesign, das einerseits einen Selektionsbias zur Folge hatte und andererseits zu einer eingeschränkten Rückverfolgbarkeit mancher Daten führte. Der relativ große Anteil internationaler Patientinnen bedingte zudem eine erschwerte Datenerhebung mit folgenden Lücken im Register.

Zudem wäre ein längeres follow-up der Zwillingsskinder nach der Geburt wünschenswert gewesen, da die Aussagekraft über das neurologische Outcome in diesem Fall sehr limitiert ist.

6 Konklusion

Das FFTS betrifft rund 10-15% der monochorial diamnioten Zwillingsschwangerschaften. FFTS-Zwillinge lassen nach einer Lasertherapie geringere neonatale Mortalitäten und Morbiditäten als auch neurologische Beeinträchtigungen im Vergleich mit gängigen anderen Behandlungsmodalitäten erkennen.

Dafür hauptverantwortlich ist ein höheres Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt und damit eine geringere Zahl an Frühgeburtlichkeit. Darum soll dem Vorbeugen eines frühen vorzeitigen Blasensprunges besonderes Augenmerk zukommen. Er ist der Hauptrisikofaktor einer Frühgeburtlichkeit.

Außerordentlich wichtig für das Outcome der Kinder ist dazu, neben der Diagnosestellung, eine regelmäßige Kontrolle in einem erfahrenen Kompetenzzentrum.

Im Zuge dieser Arbeit konnte ein guter Vergleich internationaler Studien mit den erhobenen Grazer Patientinnenendaten gezogen werden. Dabei fiel in vielen wesentlichen Punkten eine Übereinstimmung auf, so etwa in den Überlebensraten nach intrauterinen Eingriffen, in der Häufigkeit eines Eingriff-bedingten PPROM, in der neonatalen Überlebensrate und in der Anzahl perinataler neurologischer Komplikationen

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1: Häufigkeit von Mehrlingsgeburten [4].....</i> | <i>1</i> |
| <i>Tabelle 2: Einfluss des Teilungszeitpunktes [5]</i> | <i>7</i> |
| <i>Tabelle 3: Risiken bei Mehrlingsschwangerschaften [4]</i> | <i>8</i> |
| <i>Tabelle 4: Mütterliche Risiken einer Zwillingschwangerschaft [4].....</i> | <i>9</i> |
| <i>Tabelle 5: Schwangerschaftskomplikationen bei dichorialen und monochorialen Zwillingen [5, 11].....</i> | <i>10</i> |
| <i>Tabelle 6: Sonographische Stadieneinteilung nach Quintero [5, 17].....</i> | <i>16</i> |
| <i>Tabelle 7: Sonographische Besonderheiten [15].....</i> | <i>19</i> |
| <i>Tabelle 8: Mütterliche Parameter</i> | <i>27</i> |
| <i>Tabelle 9: Fetale Parameter</i> | <i>29</i> |
| <i>Tabelle 10: Parameter Schwangerschaft und Geburt.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Tabelle 11: Kindliche Parameter</i> | <i>32</i> |
| <i>Tabelle 12: Demographische Details.....</i> | <i>33</i> |
| <i>Tabelle 13: Details zur Kohorte.....</i> | <i>34</i> |
| <i>Tabelle 14: Inzidenzen der Komplikationen innerhalb der prospektiven Kohorte.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 15: Komplikationshäufigkeit innerhalb der Kohorte</i> | <i>35</i> |
| <i>Tabelle 16: Verteilung der spezifischen Komplikationen innerhalb der Kohorten.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 17: Fetale Komplikationen im Vergleich Gesamtkohorte vs. prospektive Kohorte.....</i> | <i>37</i> |
| <i>Tabelle 18: FFTS - Schwangerschaften nach IVF</i> | <i>38</i> |
| <i>Tabelle 19: Durchgeführte Interventionen innerhalb der Gesamtkohorte.....</i> | <i>39</i> |

| | |
|---|----|
| <i>Tabelle 20: Durchgeführte Interventionen innerhalb der prospektiven Kohorte</i> | 40 |
| <i>Tabelle 21: Häufigkeit vorgeburtlicher Komplikationen</i> | 41 |
| <i>Tabelle 22: GA bei Auftritt von Komplikationen</i> | 42 |
| <i>Tabelle 23: Häufigkeit eines PPRM nach Lasereingriff (aufgegliedert in Wochen nach dem Eingriff)</i> | 43 |
| <i>Tabelle 24: Häufigkeit eines PPRM nach Eingriffen (Laser und CO)</i> | 44 |
| <i>Tabelle 25: Zeitspanne zwischen Lasereingriff und PPRM</i> | 44 |
| <i>Tabelle 26: Zeitspanne zwischen Eingriff (Laser und CO) und PPRM</i> | 45 |
| <i>Tabelle 27: Fetale Details zur Geburt und neonatale Komplikationen</i> | 47 |
| <i>Tabelle 28: Geburtsdetails und neonatales Outcome nach Laser</i> | 49 |
| <i>Tabelle 29: Details zum Outcome nach Laser</i> | 50 |
| <i>Tabelle 30: Mortalität innerhalb der Gesamtkohorte</i> | 51 |
| <i>Tabelle 31: Mortalität nach Laserbehandlung</i> | 52 |
| <i>Tabelle 32: Outcome der Kinder aus der prospektiven Kohorte</i> | 54 |
| <i>Tabelle 33: Therapieentscheidungen bei FFTS und postinterventionelle Mortalität</i> | 55 |
| <i>Tabelle 34: Details zur prospektiven Kohorte</i> | 56 |
| <i>Tabelle 35: Verteilung der FFTS-Stadien bei Diagnosestellung</i> | 60 |
| <i>Tabelle 36: Behandlungsmodalitäten innerhalb der Gesamtkohorte in Prozent</i> | 61 |
| <i>Tabelle 37: IUFT (single und double) Graz vs. internationale Studien</i> | 62 |
| <i>Tabelle 38: Neonatale Mortalität nach Lasereingriff in Graz vs. internationale Studien [19, 21, 27, 30, 38]</i> | 64 |
| <i>Tabelle 39: Verteilung der Komplikationen innerhalb der prospektiven Kohorte</i> | 65 |
| <i>Tabelle 40: Verteilung der Komplikationen innerhalb externen Kohorte</i> | 66 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Eineiige Zwillinge; a dichoriale Gemini, b monochorial-diamniote Gemini, c monoamniale Gemini [5]..... | 5 |
| Abbildung 2: Zweieiige Zwillinge; zwei Zygoten bilden sich nebeneinander weiter, b Verschmelzung der Plazenten und Eihäute, wenn die Implantationsstellen nah beieinander liegen [5]..... | 6 |
| Abbildung 3: a Ultraschallbild eines MCDA-Zwillingspaares, die Zwillinge sind nur durch zwei dünne Amnionhüllen voneinander getrennt; b Ultraschallbild eines DCDA-Zwillingspaares, die Zwillinge sind durch zwei Amnion- und eine dicke Chorionhülle getrennt [7]..... | 11 |
| Abbildung 4: Lambda-Zeichen oder auch Twin-Peak-Sign [4] | 12 |
| Abbildung 5: Postpartale plazentare Gefäßanastomosen [12] | 14 |
| Abbildung 6: Feto-Fetales Transfusionssyndrom [16] | 15 |
| Abbildung 7: Stadium I; Polyhydramnion beim Rezipienten (links), Oligohydramnion beim Donor (rechts) [15] | 17 |
| Abbildung 8: Stadium II; fehlende Blasenfüllung des Donors zwischen den Aa. umbilicales [15] | 17 |
| Abbildung 9: Stadium III; fehlender enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis [15]..... | 18 |
| Abbildung 10: Ultraschallgezielte Insertion des Fetoskops | 22 |
| Abbildung 11: A Endoskopieschaft mit inkludiertem 2,0mm Fetoskop; B gerader und gebogener 3,0mm Doppellumen-Schaft mit inkludiertem 2,0mm Fetoskop; C 3,0mm Trokar mit 10 Fr Hülle [18]..... | 23 |
| Abbildung 12: D Spitze eines 2,0mm Fetoskops mit 0° Optik; E selbe Spitze mit einer 30° Optik; F Spitze einer leeren Doppellumen-Hülle; G selbe Hülle inklusive Fetoskop und Laserlichtbündel [18]..... | 24 |

Literaturverzeichnis

1. Schröder W, Bielfeld P, editors. Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt: ein Leitfaden für die Praxis ; 48 Tabellen: Thieme; 2001.
2. Gembruch U, Hecher K, Steiner H. Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer; 2013. 1 online resource (XVIII, 860 S.) p.
3. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF. The Basic and Clinical Science of Twin–Twin Transfusion Syndrome. *Placenta*. 2009;30(5):379–90.
4. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2006. xv, 714 p.
5. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2013. 752 S. p.
6. Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(1):15–20.
7. Lewi L, Gucciardo L, van Mieghem T, Koninck Pd, Beck V, Medek H, et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2010;27(3):121–33.
8. Lewi LC, Mieke; Blickstein, Isaac; Jani, Jacques; Huber, Agnes;. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;6(197):587.e1–.e8.
9. Fick ALF, Vickie A.; Norton, Mary E.; Wassel Fyr, Christina; Caughey, Aaron B.; Machin, Geoffrey A. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;1(195):178–83.
10. Jörg Baltzer KF, Michael A. Graf, Friedrich Wolff. Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: Das komplette Praxiswissen in einem Band2006.

11. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(2):249-63.
12. Strauss AH, Ivo Markus; Müller-Egloff, Susanne; Burges, Alexander. *Ultraschallpraxis*. Heidelberg2008.
13. Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3 Pt 2):1110–6.
14. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(5):494.e1-8.
15. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(1):3–18.
16. Fisk NM, Galea P. Twin-twin transfusion--as good as it gets? *The New England journal of medicine*. 2004;351(2):182–4.
17. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19(8 Pt 1):550-5.
18. Klaritsch P, Albert K, Van Mieghem T, Gucciardo L, Done E, Bynens B, et al. Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116(2):188-97.
19. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(2):136-44.
20. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome.
21. Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WL, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(11):1350–7.

22. Sela HY, Simpson LL. Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: management considerations. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(2):321-9.
23. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(5):514.e1-8.
24. Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *The New England journal of medicine*. 2004;351(2):136–44.
25. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(10):2099-113.
26. Mascarenhas M, Kamath MS, Muthukumar K, Mangalaraj AM, Chandy A, Aleyamma T. Obstetric outcomes of monochorionic pregnancies conceived following assisted reproductive technology: A retrospective study. *Journal of human reproductive sciences*. 2014;7(2):119-24.
27. Rustico MA, Lanna MM, Faiola S, Schena V, Dell'Avanzo M, Mantegazza V, et al. Fetal and Maternal Complications after Selective Fetoscopic Laser Surgery for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: A Single-Center Experience. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;31(3):170–8.
28. Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, et al. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn*. 2010;30(12-13):1185-91.
29. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(4):446-53.
30. Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackeloer B-J, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(2):333–7.
31. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(2):227-38.

32. Wee LY, Taylor MJ, Vanderheyden T, Wimalasundera R, Gardiner HM, Fisk NM. Reversal of twin-twin transfusion syndrome: frequency, vascular anatomy, associated anomalies and outcome. *Prenat Diagn.* 2004;24(2):104-10.
33. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):393.e1-6.
34. Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):147-52.
35. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart (British Cardiac Society).* 2002;88(3):271-7.
36. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart (British Cardiac Society).* 2006;92(1):95-100.
37. Springer S, Mlczoch E, Krampfl-Bettelheim E, Mailath-Pokorny M, Ulm B, Worda C, et al. Congenital heart disease in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34(10):994-9.
38. Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Risk Factors for Neurodevelopment Impairment in Twin–Twin Transfusion Syndrome Treated With Fetoscopic Laser Surgery. *Obstetrics & Gynecology.* 2009;113(2, Part 1):361–6.
39. Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2000;92(1):135-9.
40. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):230-6.
41. Crombleholme TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic

laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):396.e1-9.

42. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, et al. Cerebral Injury in Twin–Twin Transfusion Syndrome Treated With Fetoscopic Laser Surgery. *Obstetrics & Gynecology.* 2012;120(1):15–20.

43. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009;201(3):291.e1–.e5.

44. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):303-8.

45. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2012;101(12):1200-5.

46. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):540.e1-7.

47. van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in monozygotic twins after fetal therapy. *Early human development.* 2011;87(9):601-6.

48. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):796-803.