

# **Diplomarbeit**

## **Outcome monochorialer Mehrlingsschwangerschaften – Schwerpunkt: selektiver Fetozyd bei monochorialen Mehrlingen mit schwerwiegenden diskordanten Anomalien**

eingereicht von

**Julia Maria Osterholt**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 08.12.2015

*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 08.12.2015*

*Julia Maria Osterholt eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Herrn Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch für die hervorragende Betreuung und Hilfe bei der Erstellung der Diplomarbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, mich stets unterstützen und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stehen.

# Zusammenfassung

## *Einleitung*

Rund 20% aller Zwillingschwangerschaften sind monochorial. Aufgrund der häufig ungleich aufgeteilten Versorgungsgebiete der gemeinsamen Plazenta und der Gefäßanastomosen zwischen den fetalen Kreisläufen können schwerwiegende Komplikationen auftreten. Ebenso haben monochoriale Mehrlinge ein erhöhtes Risiko für strukturelle Anomalien, die zwar meistens nur eines der Kinder betreffen, aber aufgrund der Kreislaufverbindungen für beide Kinder gefährlich sein können. In diesen Fällen und auch bei anderen Zuständen, die zum drohenden Absterben eines Kindes und konsekutiv zur Gefährdung des anderen führen, stellt der selektive Fetozyd oft die einzige Möglichkeit dar, zumindest eines der beiden Kinder zu retten. Im Rahmen der Studie sollte der Verlauf und Ausgang monochorialer Schwangerschaften dokumentiert werden. Der Schwerpunkt der vorliegenden Diplomarbeit lag auf jenen monochorialen Schwangerschaften, bei denen wegen diskordanter Anomalien oder spezifischer monochorialer Komplikationen ein selektiver Fetozyd durchgeführt wurde.

## *Methoden*

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2014 an der Grazer Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe betreuten monochorialen Mehrlingsschwangerschaften. Diese wurden in einem digitalen Register erfasst und das Auftreten und Management spezifischer Komplikationen, vor allem im Hinblick auf den selektiven Fetozyd, evaluiert. Zudem wurde das perinatale Outcome erhoben und prospektiv ergänzt. Die benötigten Daten wurden aus den Dokumentationssystemen PIA (View Point) und Open MEDOCS extrahiert. Ebenso wurden Informationen über den Schwangerschaftsverlauf und die Geburten von zugewiesenen Patientinnen von externen Häusern bereitgestellt.

## *Ergebnisse*

181 monochoriale Schwangerschaften wurden im Register erfasst.

Bei insgesamt 21 Zwillingschwangerschaften (19 diamniote, eine monoamniote, eine triamniote) wurde ein selektiver Fetozyd mittels bipolarer

Nabelschnurokklusion (n=18) oder fetoskopischer Laserablation (n=3) durchgeführt. Die Interventionen fanden durchschnittlich in der 20+1. SSW statt (15+0 – 23+3).

Die häufigste Indikation hierfür war ein FETS (n=14) gefolgt von diskordanten (kardialen und zerebralen) Anomalien (n=5), TRAP (n=1) und sIUGR (n=1).

Die Überlebensrate des nicht-betroffenen Kindes nach CO betrug 95%. Bei einem Kind kam es zu einem intrauterinen Versterben drei Tage nach CO.

Das durchschnittliche GA bei der Erstvorstellung der monochorialen Schwangerschaft lag bei 17+1 Wochen.

Ein pPROM innerhalb von vier Wochen nach CO trat zweimal auf (9,5%).

Der Abstand zwischen CO und pPROM betrug durchschnittlich 10 Tage und trat durchschnittlich bei einem GA von 20+5 SSW auf. Das durchschnittliche GA bei Geburt des überlebenden Kindes nach einer CO lag bei 35+0 (25+2 – 40+2) Wochen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 2106g. 75% der Kinder nach CO wogen über 1500 Gramm.

Alle lebendgeborenen Kinder nach CO haben überlebt. 50% von ihnen benötigten eine Atemunterstützung.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht in der Gesamtkohorte betrug 1946g, in der prospektiven Kohorte 2061g.

42% der Kinder in der Gesamtkohorte benötigten eine Atemunterstützung, in 4% kam es zu einer PVL, eine Sepsis trat in 6% auf, eine ROP in 3%.

In der prospektiven Kohorte benötigten 35% eine Atemunterstützung, 2% litten an einer PVL, bei 3% kam es zu einer Sepsis und bei 2% trat eine ROP auf.

### *Schlussfolgerung*

Bei diskordanten Anomalien oder anderen schwerwiegenden Komplikationen stellt die CO eine effektive Möglichkeit dar, um das Leben zumindest eines Kindes zu retten. Ein postinterventioneller vorzeitiger Blasensprung trat in 9,5% auf. In 95% kam es zum Überleben des verbleibenden Kindes, das durchschnittlich mit 35 +0 SSW geboren wurde.

# Abstract

## Introduction

Monochorionic gestations account for about 20% of all twin pregnancies. Inter-fetal placental anastomoses and unequal placental sharing may lead to specific complications like twin-to-twin-transfusion syndrome or severe intrauterine growth restriction in about 15% of these pregnancies.

Moreover, monochorionic multiples are at increased risk of structural anomalies which are usually discordant, thus affecting only one of the twins. However, due to the connecting placental vessels, such complications are always threatening the healthy one as well. In such cases, selective feticide is a therapeutic option to save at least one fetus.

The aim of this study was to investigate the outcome of pregnancy and the neonatal period of monochorionic multiples with particular focus on complicated pregnancies undergoing selective feticide.

## Methods

We retrospectively analyzed the outcome of all consecutive monochorionic multiples that were treated at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University Graz between January 2010 and December 2014. Data on pregnancies and deliveries were collected in a digital registry and the occurrence and management of specific complications particularly with regard to selective feticide was analyzed. In addition, the perinatal outcome was evaluated.

Data were extracted from the documentation systems PIA (View Point) and Open MEDOCS and reports from referring hospitals.

## Results

The registry included 181 monochorionic pregnancies. In 21 twin cases (19 diamniotic, 1 monoamniotic, 1 triamniotic) selective feticide was performed by either bipolar cord occlusion (n=18) or fetoscopic laser ablation of the umbilical cord (n=3).

The most common cause for the intervention was FFTS (n=14), followed by discordant (cardiac and cerebral) anomalies (n=5), TRAP (n=4) and sIUGR (n=1).

The unaffected co-twin survived in 95%, while in one case there was subsequent intrauterine demise 3 days after cord occlusion in TTTS

Mean gestational age at first presentation was 17+1 weeks.

Preterm premature rupture of the membranes (pPROM) within 4 weeks after the intervention occurred in 2 cases (9.5%). Mean gestational age at delivery was 35+0 (25+2 - 40+2) weeks of gestation with a mean birth weight of 2106g. 75% of all infants had a birth weight > 1500g. All neonates survived. 50% of the surviving children after CO were in need of respiratory support.

The mean interval from CO to pPROM was 10 days.

There was no neonatal loss, all live-born children after CO survived.

Mean birth weight was 1946g in the total cohort, 2061g in the prospective cohort.

42% of the children in the total cohort were in need of breathing support, PVL occurred in 4%, sepsis in 6% and ROP in 3%.

35% of the prospective cohort required respiratory support, 2% suffered from PVL, sepsis affected 3% and ROP 2%.

## Conclusion

Cord-occlusion is an effective method for saving at least the life of one fetus.

The survival rate was 95%, the median gestational age at birth was 35+0 weeks and pPROM occurred in 9.5%.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis .....	x
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>11</b>
<b>1 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Zwillingsschwangerschaften.....</b>	<b>11</b>
1.1.1. Dizygote Zwillinge: .....	12
1.1.2 Monozygote Zwillinge .....	12
<b>1.2. Bestimmung der Chorionizität.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3. Komplikationen monochorialer Schwangerschaften: .....</b>	<b>16</b>
1.3.1 Anastomosen.....	16
1.3.2. Feto-fetales Transfusionssyndrom.....	17
1.3.3. Twin-Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS).....	19
1.3.4. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP).....	20
1.3.5. Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR) .....	22
<b>1.4. Selektiver Fetozid.....</b>	<b>24</b>
1.4.1. Methoden.....	25
1.4.2. Ethische Aspekte .....	30
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Ausschlusskriterien.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Einschlusskriterien .....</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Datenerfassung .....</b>	<b>31</b>
<b>2.4. Erhobene Parameter.....</b>	<b>32</b>
2.4.1 Allgemeine mütterliche Parameter.....	32
2.4.2. Fetale pränatale Parameter .....	34
2.4.3. Mütterliche Parameter zum Schwangerschaftsverlauf.....	35
2.4.4. Parameter zur Geburt.....	36
2.4.5. Fetale Parameter zum Outcome.....	37
<b>3 Resultate.....</b>	<b>39</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Eingeschlossene Patientinnen.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Indikationen für die CO .....</b>	<b>60</b>
<b>4.3 Outcome der CO / CO im Vergleich mit anderen Studien.....</b>	<b>62</b>
<b>4.4 Komplikationen nach CO .....</b>	<b>63</b>
<b>4.5 Die verschiedenen Methoden der CO und ihr Outcome .....</b>	<b>64</b>
<b>4.6 Neurologisches Outcome der Kinder nach CO .....</b>	<b>65</b>
<b>4.7 Monochoriale Komplikationen in der Gesamtkohorte.....</b>	<b>66</b>
<b>4.8. Neonatales Outcome bei monochorialen Schwangerschaften insgesamt .....</b>	<b>67</b>
<b>4.9 Limitationen der Studie .....</b>	<b>69</b>
<b>5 Fazit .....</b>	<b>70</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>

## Glossar und Abkürzungen

AA	arterio-arteriell
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AREDF	fehlender/reverser enddiastolischer Fluss
ART	assistierte reproduktive Technologie
AV	arterio-venös
Bzw.	beziehungsweise
CO	Cord-occlusion
CX	Cervix
DA	diamniot
DCTA	dichorial-triamniot
Don	Donor
DVP	deepest vertical pocket
FFTS	feto-fetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
iAREDF	intermittierender fehlender/reverser enddiastolischer Fluss
IUFD	intrauteriner Fruchttod
IUT	intrauterine Transfusion
IVF	in-vitro Fertilisation
IVH	intraventrikuläre Blutung
KCl	Kalium-Chlorid
MC	monochorial
MCDA	monochorial-diamniot
MCMA	monochorial-monoamniot
MKP	Mutter-Kind-Pass
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatale Intensivstation
NS	Nabelschnur
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PE	Präeklampsie
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
RDS	respiratory distress syndrom
Rec	Rezipient
RFA	Radiofrequenzablation
ROP	frühgeborenen Retinopathie
RR	Blutdruck
siUFD	selektiver intrauteriner Fruchttod
siUGR	selektive intrauterine Wachstumsrestriktion
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPS	twin-anemia-polycythemia sequence
TTTS	feto-fetales Transfusionssyndrom (=FFTS)
TRAP	twin-reversed-arterial perfusion
US	Ultraschall
VV	veno-venös
z.B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Monozygote Gemini – Typen: a) dichorial b) monochorial-diamnion c) monoamnion (4).....</b>	<b>13</b>
<b>Abbildung 2: <math>\lambda</math> -Sign bei dichorial diamnionten Gemini (8).....</b>	<b>15</b>
<b>Abbildung 3: T-Sign bei monochorial-diamnionten Gemini (8).....</b>	<b>15</b>
<b>Abbildung 4: Sonographische Darstellung einer Laserung bei FFTS Woche 17+3 (8).....</b>	<b>18</b>
<b>Abbildung 5: TRAP 17.SSW (8).....</b>	<b>20</b>
<b>Abbildung 6: Therapie bei TRAP(20).....</b>	<b>21</b>
<b>Abbildung 7: 2.4 und 3.0mm bipolarer Forceps (28).....</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 8: Details zur CO.....</b>	<b>41</b>
<b>Abbildung 9: CO- Indikationen.....</b>	<b>43</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine mütterliche Parameter .....	32
Tabelle 2: Fetale pränatale Parameter .....	34
Tabelle 3: Mütterliche Parameter zum Schwangerschaftsverlauf .....	35
Tabelle 4: Geburtsparameter .....	36
Tabelle 5: Fetale Parameter zum Outcome .....	37
Tabelle 6: Verschiedene Kohorten .....	39
Tabelle 7: NS-Okklusionen .....	39
Tabelle 8: Demographische Details .....	40
Tabelle 9: CO-Methoden .....	42
Tabelle 10: Gestationsalter zum Zeitpunkt der CO .....	42
Tabelle 11: CO-Indikationen .....	43
Tabelle 12: Nach Indikation geordnete CO .....	44
Tabelle 13: Diskordante Anomalien, die nicht zur CO geführt haben .....	45
Tabelle 14: Mortalität nach CO .....	46
Tabelle 15: Selektiver Fetozid per interstitieller Laserablation .....	47
Tabelle 16: Details zu Patientinnen mit double IUFD .....	48
Tabelle 17: pPROM nach CO .....	49
Tabelle 18: Outcome der überlebenden Kinder nach CO .....	51
Tabelle 19: Komplikationsinzidenz .....	52
Tabelle 20: Vorgeburtliche Komplikationen .....	53
Tabelle 21: Gestationsalter bei Auftritt der jeweiligen Komplikation .....	54
Tabelle 22: Geburtsdetails und neonatales Outcome .....	55
Tabelle 23: Mortalität .....	57
Tabelle 24: IVF-Schwangerschaften .....	57
Tabelle 25: CO-Indikationen .....	60
Tabelle 26: CO-Indikationen im Vergleich mit anderen Studien .....	61
Tabelle 27: IUFD nach CO .....	62
Tabelle 28: Inzidenz der MC-Komplikationen .....	66
Tabelle 29: Outcome monochorialer Zwillingschwangerschaften .....	68

# 1 Einleitung

Monochoriale Schwangerschaften sind eineiige (monozygote) Mehrlingsschwangerschaften, bei denen sich die Feten eine gemeinsame Plazenta teilen. Sie kommen in etwa 20% aller Zwillingschwangerschaften vor. Aufgrund der häufig ungleich aufgeteilten Plazentagebiete und der immer vorhandenen Gefäßanastomosen zwischen den fetalen Kreisläufen kann es zu schwerwiegenden Komplikationen, wie z.B. dem feto-fetalen Transfusionssyndrom, der twin-reversed-arterial perfusion sequence (TRAP), der twin-anemia-polycythemia sequence (TAPS) und der selektiven intrauterinen Wachstumsrestriktion (sIUGR) kommen. Oft führen diese Komplikationen in monochorialen Schwangerschaften zum Absterben eines oder beider Kinder. Monochoriale Mehrlinge haben ebenso ein erhöhtes Risiko für strukturelle Anomalien, die aber meistens nur einen Fetus betreffen. In diesen Fällen oder auch bei Zuständen, die zum drohenden Absterben eines Kindes und damit zur Gefährdung des anderen Kindes führen, stellt der selektive Fetozid eine Therapiemöglichkeit dar, um zumindest den nicht- oder weniger betroffenen Fetus zu retten. Es sind einige minimal-invasive Eingriffe entwickelt worden, um die Gefäße des betroffenen Fetus vollständig zu verschließen, wie z.B. die fetoskopische Laser-Nabelschnur-Koagulation und die ultraschallgeführte, bipolare Nabelschnurkoagulation.

## 1 Theoretische Grundlagen

### ***1.1. Zwillingschwangerschaften***

Insgesamt 1% aller Schwangerschaften sind Zwillingschwangerschaften (Geminigraviditäten). (1) In den letzten Jahrzehnten ist die Zahl durch Reproduktionsmedizin und als Folge von Schwangerschaften in höherem Lebensalter angestiegen. (2) In Österreich kamen 2013 rund 1300 Zwillingspaare zur Welt. Das entspricht 1,7% der Gesamtgeburtenszahl. Rechnerisch waren davon ca. 430 monozygot und hiervon wiederum ca. 290 monochorial. (3)

### **1.1.1. Dizygote Zwillinge:**

Zwei Drittel der Geminigraviditäten sind zweieiig (dizygot). Diese Schwangerschaften resultieren aus der Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei verschiedene Spermien und besitzen per definitionem zwei Plazenten, sind also immer dichorial. Bei den dichorialen Schwangerschaften besteht eine familiäre Häufung. (4)

### **1.1.2 Monozygote Zwillinge**

Das andere Drittel der Zwillingsschwangerschaften ist eineiig (monozygot). Diese Schwangerschaften resultieren im Gegensatz zu den dizygoten aus der Befruchtung nur einer Eizelle mit nachfolgender Teilung in zwei Zellmassen.

Die monozygoten Schwangerschaften entstehen durch Zufall. Es gibt folglich keine familiäre Häufung. Die Prävalenz der monozygoten Schwangerschaften ist im Gegensatz zu den dizygoten bei allen ethnischen Gruppen gleich und variiert nicht mit dem mütterlichen Alter oder der Parität; allerdings kommen diese Schwangerschaften etwas häufiger nach in-vitro Fertilisationen vor.

Monozygote Mehrlinge kann man in verschiedene Typen unterteilen. Je später die Teilung der Fruchtanlage stattfindet, umso mehr Strukturen sind verschmolzen. Aus einer Teilung innerhalb von drei Tagen nach der Konzeption resultieren dichoriale Zwillinge. Dichorial bedeutet, dass jeder Zwilling von einer eigenen Zottenhaut, dem Chorion, umgeben ist. Dichoriale Zwillinge besitzen zwei Plazenten und sind immer diamniot. Das heißt, dass jeder Zwilling seine eigene Eihaut (griech. Amnion = Eihaut) besitzt.

Findet die Teilung der Eizelle erst nach den ersten drei Tagen seit der Konzeption statt, entstehen monochoriale Zwillinge, die beide vom gleichen Chorion umgeben sind und sich eine gemeinsame Plazenta teilen. Ein Drittel der monozygoten Zwillinge ist dichorial und zwei Drittel sind monochorial.

Die monochorialen Zwillinge lassen sich dann noch weiter in diamniote und monoamniote einteilen. Findet die Teilung vier bis acht Tage nach der Konzeption statt, entstehen monochorial diamniote Zwillinge. Bei einer Teilung der Eizelle zwischen dem achten und 13. Tag nach der Konzeption entstehen monoamniote Zwillinge, die keine Trennwand mehr aufweisen, sondern von einer gemeinsamen Eihaut umgeben sind. Findet die Teilung der Eizelle erst statt, wenn sich bereits eine

Keimscheibe geformt hat, kommt es zu einer unvollständigen Teilung, und es entstehen „siamesische Zwillinge“. (4)

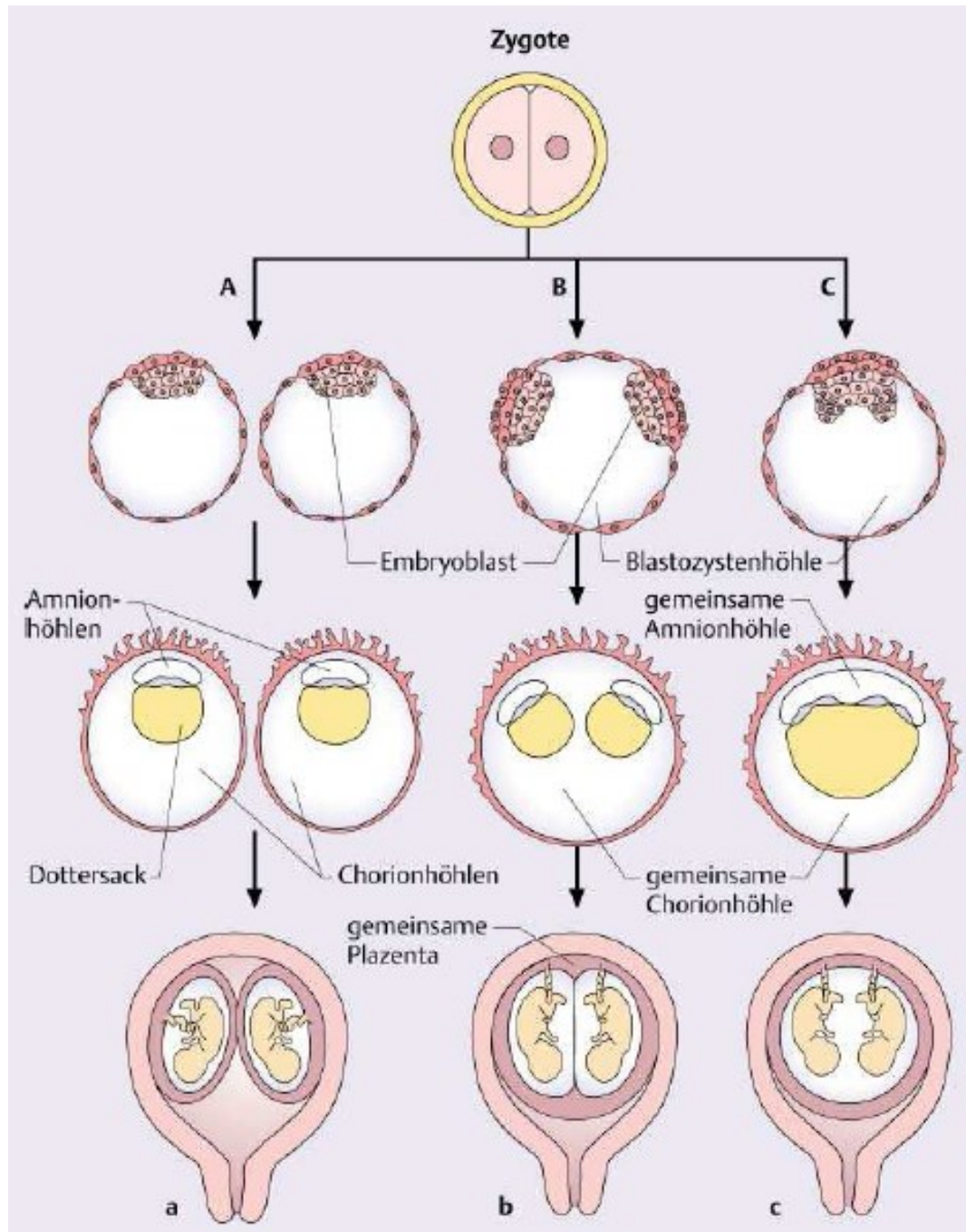


Abbildung 1: Monozygote Gemini – Typen: a) dichorial b) monochorial-diamniot c) monoamniot (4)

## **1.2. Bestimmung der Chorionizität**

Da je nach Chorionizität unterschiedliche Probleme entstehen können und daher adaptierte Betreuungsstrategien nötig werden, ist es wichtig, die Chorionizität möglichst früh zu identifizieren.

Sie lässt sich per Ultraschall (US) bestimmen, basierend auf der Charakteristik der Eihäute zwischen den beiden Fruchtsäcken, der Anzahl der Plazenten und später auch durch die Geschlechtsbestimmung. (5)

Am besten beurteilbar ist die Chorionizität im Früh-Ultraschall mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 99%. Nach der 16.Schwangerschaftswoche (SSW) ist die Chorionizität nicht mehr sicher beurteilbar. (6) (7)

Die Chorionizität sollte immer in den Mutterkindpass (MKP) eingetragen und Bilder zur Bestätigung hinzugefügt werden.

Bei dichorialen Zwillingen sind zwischen der sechsten und neunten SSW im Ultraschall zwei getrennte Fruchtanlagen mit zwei separaten Chorien sichtbar.

Nach der neunten SSW ragt das Chorion zwischen die Amnien hinein. Dies wird als  $\lambda$ -Zeichen bezeichnet. Es ist zwischen der 9. bis 14. SSW im US besonders gut zu erkennen. Bei den monochorialen Schwangerschaften lässt sich nur ein Chorion darstellen. Man kann die monochorial diamnioten von den monoamnioten durch das sogenannte T-Sign unterscheiden. Bei den diamnioten sind zwei durch eine dünne Trennwand separierte Amnionhöhlen erkennbar. Dies wird als T-Sign bezeichnet. Bei den monochorial monoamnioten ist dementsprechend keine Trennwand, sondern eine gemeinsame Amnionhöhle sichtbar. (7)



Abbildung 2:  $\lambda$ -Sign bei dichorial diamnioten Gemini (8)



Abbildung 3: T-Sign bei monochorial-diamnioten Gemini (8)

### **1.3. Komplikationen monochorialer Schwangerschaften:**

Monochoriale Schwangerschaften sind mit einer Häufigkeit von ca. 20% mit Problemen behaftet. Die gemeinsame Plazenta und interfetale Anastomosen können zu Komplikationen führen. Des Weiteren sind monochoriale Schwangerschaften mit einer erhöhten Rate an diskordanten Anomalien assoziiert. (9)

#### **1.3.1 Anastomosen**

Anastomosen, Verbindungen zwischen den fetalen plazentaren Blutgefäßen, sind in praktisch allen monochorialen Plazenten vorhanden. (10)

Es lassen sich tiefe und oberflächliche Anastomosen unterscheiden. Oberflächliche verlaufen auf der Chorionplatte (chorionic plate) und verbinden entweder Arterien (AA) oder Venen (VV) der verschiedenen Kreisläufe miteinander. Arteriovenöse (AV)-Anastomosen, die eine Arterie des einen Zwillings mit einer Vene des anderen verbinden, können oberflächlich oder unter der Chorionplatte innerhalb eines bestimmten Plazentagebietes (Kotyledon) verlaufen.

AV-Anastomosen sind meistens zahlreich vorhanden und erlauben nur einen unidirektionalen Blutfluss. Sie werden in der Regel durch Anastomosen, die in die andere Richtung laufen, ausgeglichen. AA- und VV-Anastomosen sind jeweils bidirektional. Das Blut kann also in beide Richtungen fließen. Die Flussrichtung ist abhängig von Druckunterschieden zwischen den Kreisläufen. (11)

Durch die Anastomosen hängt das Schicksal des einen Kindes stark von dem des anderen ab. Sie können zu Verschiebungen des Blutvolumens führen und dadurch zu einzigartigen Komplikationen wie dem feto-fetalen Transfusionssyndrom (FFTS), der twin anemia polycythemia sequence (TAPS), der twin-reversed arterial perfusion (TRAP) oder sogar zu einer akuten feto-fetalen Blutung und infolgedessen zum intrauterinen Fruchttod (IUFD) eines oder beider Kinder. (9)

## **1.3.2. Feto-fetales Transfusionssyndrom**

### **1.3.2.1. Ätiologie**

Das fetofetale Transfusionssyndrom (FFTS), auch Twin-To-Twin Transfusion Syndrom (TTTS) genannt, entsteht durch einen unbalancierten Blutfluss in den placentaren Gefäßanastomosen, welche die beiden fetalen Kreisläufe verbinden. Es tritt bei rund 10% der monochorial-diamnioten (MCDA) Schwangerschaften auf und ist für rund 50% der perinatalen Todesfälle in MCDA-Schwangerschaften verantwortlich. (12) Das Vorhandensein von AV-Anastomosen gilt als Voraussetzung für das FFTS. (11) Meist ist die Volumenverschiebung zwischen den Kreisläufen beider Kinder ausgeglichen. In 10% der Fälle tritt jedoch eine unausgeglichene Transfusion auf. (12) Durch diese entsteht dann das FFTS, indem sich ein Kind zum Spender (Donor) und das andere zum Empfänger (Rezipient) entwickelt. Beim Rezipienten kommt es zu einer Volumenüberlastung (Hypervolämie) des Blutkreislaufs, die durch eine vermehrte Harnausscheidung (Polyurie) und eine überdurchschnittliche Fruchtwassermenge (Polyhydramnion) gekennzeichnet ist. Im Gegensatz dazu entsteht beim Donor ein Volumenmangel (Hypovolämie), der zu einer verminderten Harnausscheidung (Oligurie) und einer verminderten Fruchtwassermenge (Oligohydramnion) führt. Das Kind wird aufgrund seiner Erscheinung auch als „stuck“ twin bezeichnet. (13)

In weiterer Folge kann es beim Donor zur kardialen Dekompensation kommen, welche zum IUDF führen kann. Ebenso können auch maternale Komplikationen, wie z.B. ein vorzeitiger Blasensprung (pPROM) und vorzeitige Wehen auftreten. (2)

### **1.3.2.2. Diagnostik**

Das FFTS wird sonographisch diagnostiziert. Zwei Kriterien müssen erfüllt sein: Erstens muss die Schwangerschaft monochorial sein, und zweitens muss es eine signifikante Fruchtwasserdiskordanz geben: Nämlich ein Oligohydramnion, beurteilt per maximalem vertikalem Fruchtwasserdepot (= „deepest vertical pocket/ DVP) < 2cm beim Donor und ein Polyhydramnion, definiert als DVP >8cm, beim Rezipienten. (1) Ab der 20.SSW gilt in den meisten Zentren ein Vorhandensein der DVP >10cm beim Rezipienten als Kriterium für ein FFTS. (9) Der Schweregrad des FFTS lässt sich nach dem Quintero Staging System in fünf Grade einteilen. (1)

### 1.3.2.3. Therapie

Die einzige kausale Therapie des FFTS ist die intrauterine Laserablation. Das chirurgische Ziel besteht darin, zwei unabhängige Territorien zu schaffen.

Falls die Laserablation nicht möglich ist, können (wiederholte) Amniondrainagen durchgeführt werden. „Heute gilt die Amniondrainage als Therapie der zweiten Wahl und wird vorwiegend bei späten Fällen von FFTS (nach der 26. SSW) angewandt.“

(14)



Abbildung 4: Sonographische Darstellung einer Laserung bei FFTS Woche 17+3 (8)

### **1.3.3. Twin-Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)**

#### **1.3.3.1. Ätiologie:**

Bei der TAPS handelt es sich um eine unbalancierte chronische Transfusion über sehr kleine AV-Anastomosen. Daraus resultieren bei beiden Kindern unterschiedliche Hämoglobinwerte, was beim klassischen FFTS nicht der Fall ist. TAPS tritt meistens nach der 30.SSW auf, und vor allem bei Zwillingspaaren mit late-onset discordant growth.

Die Diagnose lässt sich per Doppleruntersuchung stellen. Der Donor ist durch chronischen Blutverlust gekennzeichnet und einer resultierenden Anämie (ACM-PSV >1,5 MoM) mit Auftreten eines fetalen Hydrops oder IUFD. Der Rezipient hingegen entwickelt durch die chronische Blutüberladung eine Polycythämie (ACM-PSV <1 MoM). Diese kann eine kardiale Dekompensation begünstigen, zu Hautnekrosen und letztendlich zum IUFD führen. Wenn die Kinder bis zur Geburt überleben, fallen Sie dadurch auf, dass ein Kind plethorisch (Rezipient) und das andere anämisch (Donor) ist. (15)

TAPS kann in bis zu 6% spontan auftreten und für späte, unerklärliche intrauterine Tode verantwortlich sein. (15) Häufiger (bis zu 13%) entsteht es durch unvollständige Laserung der placentaren Anastomosen in Fällen mit FFTS, weswegen in jüngerer Zeit die sogenannte „Solomon-Technik“ angewendet wird, wobei die einzelnen Koagulationspunkte auf der Plazentaoberfläche mittels „Koagulationsstraße“ verbunden werden, um auch schlecht sichtbare kleine Anastomosen zu verschließen. (16)

#### **1.3.3.2. Therapie**

Das beste Management bei iatrogenen und auch spontanen TAPS ist bislang noch unbekannt. Es muss jeweils anhand der klinischen Situation individuell entschieden werden. Mögliche Therapieformen sind die elektive Geburt, die Nabelschnur-Okklusion und Lasern der Anastomosen. (15)

### 1.3.4. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP)

#### 1.3.4.1. Ätiologie

TRAP ist eine schwere Fehlbildung bei monochorialen Zwillingen, bei der es zu einer reversen Perfusion über die (meist singuläre) Umbilikalarterie (AA-Anastomose) kommt. Ein Zwilling entwickelt sich aufgrund der Minderperfusion nur teilweise oder überhaupt nicht. (7) Infolgedessen entwickelt sich sein Herz (Acardius) oder Kopf (Acranius) zurück. (6) Dieser Acardius/ Acranius wird auch als parasitärer Zwilling bezeichnet. Er wird oftmals genauso groß wie der „normale“ Zwilling, auch „pump twin“ genannt, und stellt für diesen eine Belastung dar, die bis zum Herzversagen führen kann. Eine weitere Komplikation ist eine durch ein Polyhydramnion ausgelöste Frühgeburt.

Die Prävalenz liegt bei 1:35.000 bei „normalen“ Schwangerschaften und bei 1:100 bei monozygoten Zwillingen. Monoamniote Zwillinge sind häufiger als diamniote betroffen. (7)

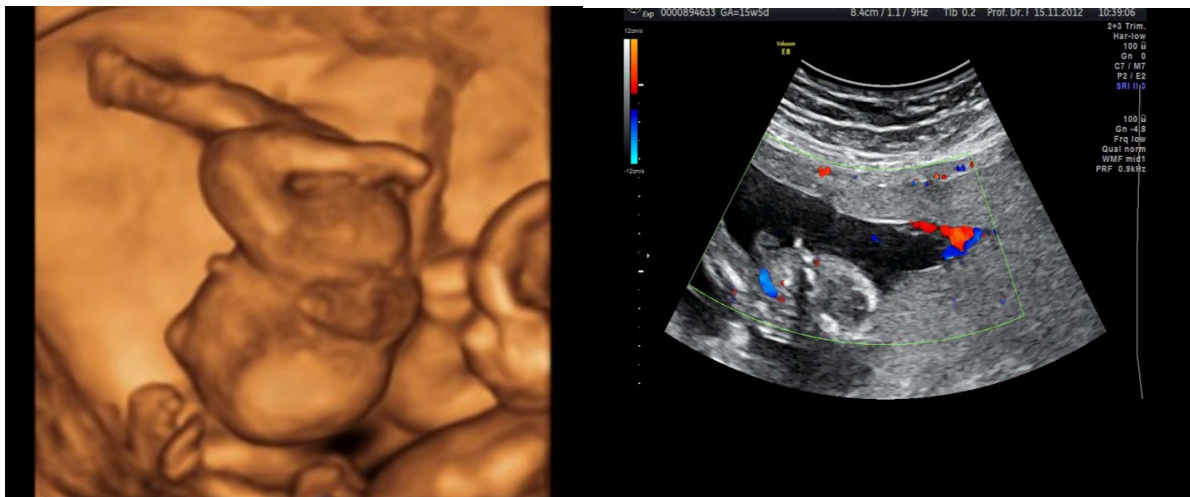


Abbildung 5: TRAP 17.SSW (8)

#### 1.3.4.2. Therapie

In der Therapie der TRAP gibt es verschiedene Ansätze. Im Vordergrund stehen das „expectant management“ und der selektive Fetozid. Mit dem „expectant management“ ist das Warten gemeint bis Zeichen der Gefährdung des „pump twins“ deutlich werden. Der Vorteil besteht darin, dass man dadurch einen eventuell unnötigen Eingriff vermeidet, der z.B. einen vorzeitigen Blasensprung auslösen könnte. Die zweite Therapiemöglichkeit ist eine prophylaktische Intervention, um das

Todesrisiko des „pump twins“ zu verringern. (18) Der selektive Fetozid kann per Radiofrequenzablation (RFA) oder intrafetaler Lasertherapie durchgeführt werden und ist, vor der 16.SSW Woche durchgeführt, mit einem verbesserten Outcome der Schwangerschaft assoziiert. (19)

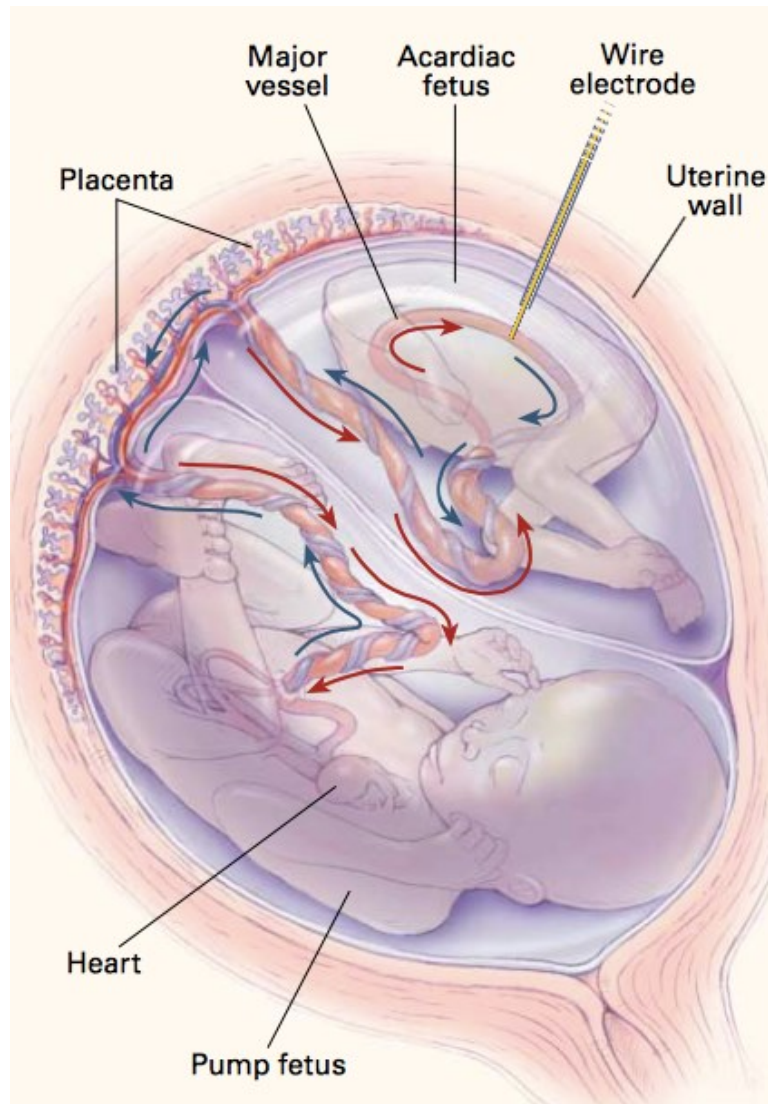


Abbildung 6: Therapie bei TRAP(20)

### **1.3.5. Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)**

#### **1.3.5.1. Ätiologie:**

Die intrauterine Wachstumsrestriktion kann alle Schwangerschaften betreffen. Bei monochorialen Zwillingen ist meist nur eines der beiden Kinder betroffen, was als selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR) bezeichnet wird und in rund 15% der Fälle auftritt. (21) (12)

Eine sIUGR liegt vor, wenn das geschätzte fetale Gewicht des kleinen Kindes unter der zehnten Perzentile liegt oder ein signifikanter fetaler Gewichtsunterschied, definiert als Unterschied >25% zwischen den geschätzten Gewichten der Kinder, vorhanden ist. (22)

Es gibt verschiedene Ursachen, die bei der sIUGR-Entstehung eine Rolle spielen können. Hierzu gehört u.a. die Plazentainsuffizienz. Eine ungleiche Verteilung der Blastomere während der Zwillingsbildung kann für diskordantes Wachstum, das im ersten Trimester diagnostiziert wird, verantwortlich sein. Eine ungleiche Aufteilung des Plazentagebietes und vaskuläre Anastomosen sind weitere häufige Ursachen. Vor allem die Anzahl von AA-Anastomosen ist bei sIUGR Zwillingen erhöht. Dies kann entweder so interpretiert werden, dass der kleine Fetus durch diese Anastomosen versucht, den Nachteil des ungleich verteilten Plazentagebietes auszugleichen oder auch als Grund für die Wachstumsrestriktion.

Auch Nabelschnur (NS)-Anomalitäten, v.a. der velamentöse NS-Ansatz, und unterschiedliche Ernährungsfaktoren, wie z.B. erniedrigte fetale Plasma-Leptin-Konzentrationen und ein erniedrigter Knochenaufbauparameter (PICP) in dem kleineren Zwilling, wurden mit diskordantem Wachstum in Verbindung gebracht. (21)

In den letzten Jahren hat sich das Verständnis der Pathophysiologie der sIUGR zwar wesentlich verbessert, dennoch bleibt es sehr schwer das klinische Outcome voraus zu sagen. Falls der sIUGR-Zwilling intrauterin verstirbt, ist das Risiko einer fetofetalen Transfusion vom überlebenden zum toten Zwilling vorhanden. In diesem Fall tritt der begleitende Tod des größeren Kindes in 25-30% der Fälle auf und ein neurologischer Schaden in 30%. Weitere, vor allem neurologische, Probleme können durch die häufige (iatrogene) Frühgeburt oder durch in-utero Transfusionsunfälle entstehen. (22)

### 1.3.5.2. Diagnostik

Man unterscheidet insgesamt drei verschiedene sIUGR-Typen, die durch die Beschaffenheit des Dopplermusters in den Nabelschnurarterien des IUGR Feten charakterisiert sind.

Es gibt drei verschiedene Doppler-Wellenmuster (waveform patterns), die durch den diastolischen Fluss bestimmt werden. Der sIUGR-Typ I kennzeichnet sich durch einen permanenten positiven diastolischen Fluss in der Nabelschnurarterie des kleinen Zwillinges aus. Die placentaren Anastomosen ähneln denen unkomplizierter MC-Zwillinge. Der sIUGR-Typ II weist einen persistierenden fehlenden oder reversen diastolischen Fluss (AREDF) auf. Die Anastomosen sind ähnlich wie bei Typ I, jedoch besteht eine größere placentare Diskordanz. Eine Plazentainsuffizienz bei Typ II kann nicht mehr völlig durch die inter-fetale Transfusion ausgeglichen werden. Der sIUGR Typ III charakterisiert sich durch einen intermittierend auftretenden fehlenden/ reversen diastolischen Fluss (iAREF), der sich häufig zyklisch mit Phasen positiven Flusses abwechselt. Hierbei ist häufig eine große AA-Anastomose vorhanden. Diese erlaubt durch ihren kompensierenden Effekt über lange Zeit das Überleben des sIUGR-Kindes ohne erkennbare Zeichen einer hypoxischen Verschlechterung. Im Unterschied zum Typ I besteht bei diesen Schwangerschaften aber ein signifikanter Anstieg der Gefahr eines unerwarteten IUFD des sIUGR-Kindes und in weiterer Folge eine Gehirnschädigung des normal gewachsenen Kindes. Diese ungünstigen Outcomes sind durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer akuten feto-fetalen Blutung über das große AA-Gefäß erklärbar. (22)

### 1.3.5.3. Therapie/ Outcome

Der sIUGR-Typ I ist mit einem guten Outcome assoziiert. Eine elektive Geburt kann in der 34./35.SSW angestrebt werden.

Bei der sIUGR Typ II muss die elektive Geburt häufig schon vor der 30.SSW erfolgen, um ein Absterben des IUGR Kindes zu vermeiden. Wenn Zeichen der Verschlechterung oder des drohenden Todes vor der Lebensfähigkeit auftreten, kann auch ein selektiver Fetozyd, z.B. durch NS-Okklusion, notwendig werden. Eine Laserkoagulation ist auch möglich, aber technisch schwierig und als Behandlungsmethode für sIUGR risikoreich, denn es können Anastomosen unterbrochen werden, die dem sIUGR-Kind auch als Schutz dienen.

Der sIUGR-Typ III stellt ebenfalls eine therapeutische Herausforderung dar. Aufgrund des natürlichen Verlaufs ist die Prognose im Allgemeinen besser als bei Typ II. Klinische Entscheidungen sind aber aufgrund des unvorhersehbaren möglichen „adverse“ Outcomes schwieriger zu treffen. Es gibt ebenso wie bei Typ II mehrere Therapieoptionen. Der Schweregrad der Wachstumsdiskrepanz, die Doppleranomalien und technischen Gegebenheiten sollten ebenso wie die Wünsche der Eltern bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. (22)

#### **1.4. Selektiver Fetozid**

Monochoriale Zwillinge haben durch ihre einzigartige Gefäßversorgung ein höheres Risiko, Komplikationen zu entwickeln. Auch ihr Risiko für strukturelle Anomalien ist höher. Der selektive Fetozid stellt bei einigen Komplikationen monochorialischer Zwillinge eine Therapiemöglichkeit dar, um durch das gezielte Unterbinden der Perfusion des betroffenen Kindes zumindest dem „gesunden“ Kind das Überleben zu ermöglichen bzw. dessen Risiko zu minimieren. Der selektive Fetozid ist z.B. bei drohendem fetalen Tod, bzw. sIUFD, bei schwerer früher sIUGR, bei einem Rezidiv oder Therapieversagen nach FFTS und bei schwerwiegenden diskordanten Anomalien ( wie z.B. Anenzephalus, Spina bifida) mit Wunsch nach Schwangerschaftsabbruch als Therapiemöglichkeit vertretbar. (23) Minimal-invasive Eingriffe sind entwickelt worden, um die umbilikale Versorgung des betroffenen Zwillings vollständig zu verschließen. (9) Die Überlebensraten gemäß der Literatur liegen zwischen 65 und 92%. Beim Vergleichen der Ergebnisse muss man jedoch vorsichtig sein. Denn das perinatale Outcome hängt von mehreren Faktoren ab, wie z.B. der Indikation, der Technik und dem Eingriffszeitpunkt. (24) Bei jedem Eingriff sind bestimmte Risiken zu erwarten. Der frühe, vorzeitige Blasensprung ist z.B. nach allen fetalen Interventionen ein Risikofaktor für ein schlechtes perinatales Outcome. (24)

### **1.4.1. Methoden**

Die konventionelle Methode der Kaliumchlorid (KCl)-Injektion, wie sie bei herkömmlichen Fetoziden angewendet wird, ist bei MC-Schwangerschaften nicht durchführbar, weil sie auch den andern Zwilling schädigen könnte. (9) Ein Eingriff muss sicherstellen, dass es zu keiner Transfusion des gesunden Kindes in den pulslosen Kreislauf des verstorbenen Kindes kommen kann. Daher werden hierzu Nabelschnurokklusionstechniken angewendet. (25) Wenn die Entscheidung zum selektiven Fetozid getroffen worden ist, sollte je nach Gestationsalter, Indikation und technischen Voraussetzungen die richtige Methode für den selektiven Fetozid gefunden werden.

#### **1.4.1.1. Nabelschnurligatur**

Durch die chirurgische Ligatur der NS ist eine sofortige, komplette und permanente Obliteration möglich. Sowohl der venöse als auch der arterielle Blutfluss werden umgehend gestoppt. Vor der Entwicklung der endoskopischen Techniken wurde die Ligatur per Hysterotomie durchgeführt und wies eine sehr hohe Morbidität und Komplikationsrate auf. Auch endoskopisch durchgeführt ist die NS-Ligatur noch eine mühsame und lange Prozedur und deshalb fast vollständig durch andere Methoden ersetzt worden. (26)

#### **1.4.1.3. Ultraschallgeführte bipolare NS-Koagulation**

##### ***Durchführung:***

Das Schlüsselinstrument für die bipolare NS-Koagulation ist eine endoskopisch verwendbare bipolare Koagulationszange (Forceps), die über eine Kanüle in die Amnionhöhle eingebracht wird.

Die Port-Insertionsstelle wird nach der Position der Plazenta, des Kindes und der NS gewählt. Falls nötig, wird vor dem Eingriff eine Amniodrainage oder –infusion durchgeführt.

Ein Stück der NS wird dann meist am Nabel oder nahe der plazentaren Insertion mit der Zange gegriffen, um die korrekte Identifikation zu erlauben und die Stabilität zu verbessern. Die Koagulation beginnt mit einer Stromstärke von 20W, einhergehend mit der Erscheinung von Turbulenzen und Blasen, die durch die lokale Erwärmung des Gewebes zwischen den Blättern des Forceps entstehen und auf dem US-Monitor sichtbar werden. Zwischendurch kann per Doppleruntersuchung der Blutfluss in der NS kontrolliert werden. Zu diesem Zweck wird die Zange geöffnet. Auch wenn kein Blutfluss mehr sichtbar ist, sollten ein bis zwei zusätzliche benachbarte NS-Segmente in einer ähnlichen Art und Weise koaguliert werden, da gelegentlich der Blutfluss nur scheinbar durch vaskuläre Spasmen unterbrochen sein kann. Vor der Port-Entfernung wird per Amniodrainage die zuvor infundierte überschüssige Flüssigkeit hinausgeleitet. Die Patientinnen werden meist für zumindest zwölf Stunden überwacht. Das weitere Management ist abhängig vom klinischen Verlauf. Nach der Geburt kann die Chorionizität, die präoperative Diagnose und die NS durch Nekropsie oder pathologische Untersuchungen bestätigt werden. (27)

### ***Vor- und Nachteile:***

Die bipolare NS-Koagulation ermöglicht einen zuverlässigen und raschen Verschluss sowohl der arteriellen als auch der venösen Gefäße. So kann eine postmortale interfetale Blutung über ein offen gebliebenes Gefäß verhindert werden. Hierfür gibt es kommerziell erhältliche Instrumente. Die Wirksamkeit und das Outcome dieser Methode wurde in zahlreichen Studien beschrieben. Da der Eingriff ultraschallgezielt erfolgt, ist er auch unter Umständen, in denen eine Fetoskopie schwierig ist, wie z.B. bei eingeschränkter Sichtbarkeit durch trübes Fruchtwasser, möglich. Die benötigten Geräte/ Generatoren sind in nahezu jedem modernen OP vorhanden. Die bipolare NS-Koagulation hat auch den Vorteil, dass der Strom nur zwischen den beiden Blättern des Forceps fließt und nicht in die Plazenta oder den Körper eines oder beider Zwillinge. Trotz der Tatsache, dass dieser Eingriff durch einen single-port stattfindet und nur eine relativ kurze OP-Dauer hat, haben sich die anfänglichen Hoffnungen, das Risiko des vorzeitigen Blasensprungs senken zu können, nicht bestätigt. Es bleibt unklar, warum die Anzahl der Blasensprünge dennoch signifikant ist. Gründe dafür könnte der Durchmesser der Zange sein, der deutlich größer als bei Nadeleingriffen ist. (27)

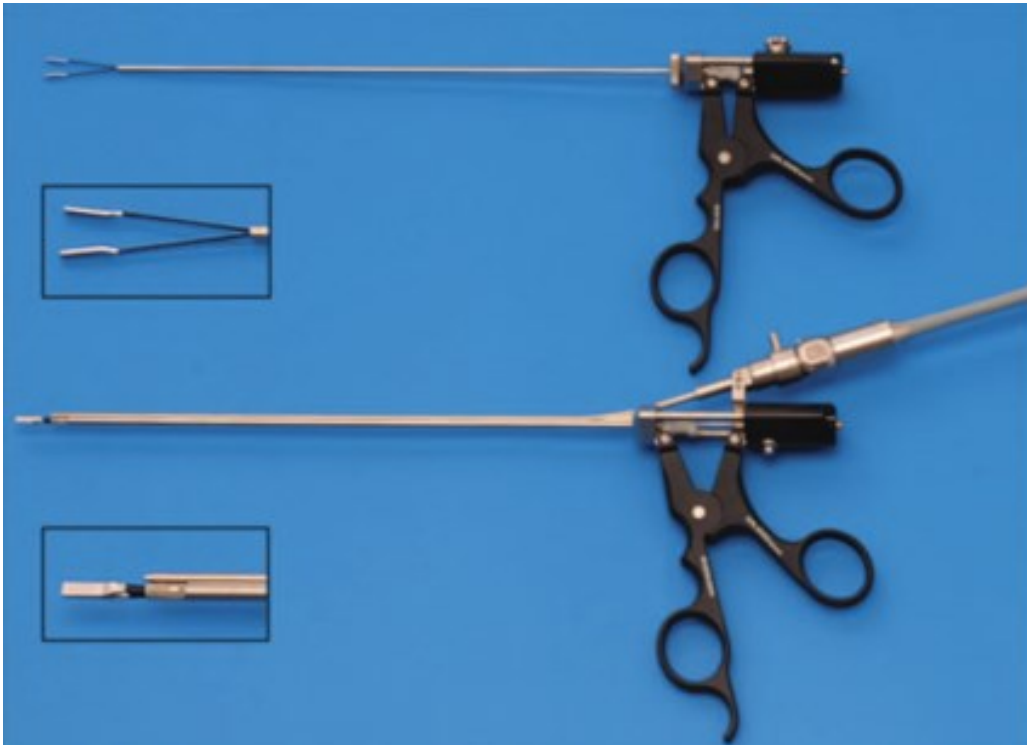


Abbildung 7: 2.4 und 3.0mm bipolarer Forceps (28)

#### 1.4.1.4. Radiofrequenz-Ablation

Die Radiofrequenz-Ablation (RFA) wird schon seit den späten 1980er Jahren angewendet. Zunächst wurde sie von Kardiologen benutzt, um zusätzliche Reizleitungswege im Herzen zu behandeln. Die Entwicklung von speziellen Nadeln mit ausklappbaren Zinken hat zu einem zunehmenden Einsatz der RFA geführt. Heute wird sie in der Behandlung von soliden Tumoren, z.B. in der Niere, Lunge und Leber, angewendet. (29)

In der fetalen Therapie findet die RFA vor allem bei der TRAP-Sequenz Anwendung. (30)

Die RFA benötigt einen Generator, der Hochfrequenzstrom erzeugt. Durch den hochfrequenten Strom werden Ionen des Gewebes angeregt, wenn sie versuchen sich im elektrischen Feld auszurichten. Diese Anregung bewirkt Reibungswärme in der unmittelbaren Umgebung der Elektrode, und es kommt durch die Denaturierung von Proteinen zu einer Hitzenekrose. (29) Der Strom wird nur in die Zinken geleitet,

die in direktem Kontakt mit dem Gewebe stehen. Dadurch vermeidet das Gerät Verletzungen des überlebenschfähigen Zwillings. (30)

### ***Durchführung:***

Nach lokaler Betäubung und Desinfektion des mütterlichen Abdomens wird unter kontinuierlicher US-Führung eine Radiofrequenz-Nadel in das fetale Abdomen, kopfwärts der NS-Insertion, eingeführt. Nach Kontrolle der korrekten Lage des Instruments wird Energie zugeführt und die drei Zinken der Nadel erhitzen sich auf eine Zieltemperatur von 100°C. Dies dauert normalerweise zwei bis drei Minuten. Die Radiofrequenzenergie wird dann zusätzlich für weitere drei Minuten verabreicht. Danach wird der Stopp des Blutflusses in der NS durch den Farbdoppler bestätigt. Die Patientinnen werden dann, ähnlich wie bei der bipolaren NS-Koagulation, postoperativ für einige Stunden überwacht.

### ***Vor- und Nachteile:***

Der Vorteil der RFA ist die geringe Größe der Nadel im Vergleich zur Größe des Forceps bei der bipolaren NS-Koagulation. Der Durchmesser der am häufigsten verwendeten RFA-Nadel beträgt nur 17 G (=1,473mm), wohingegen der Trokar, der nötig ist, um den 3 mm bipolaren Forceps einzuführen, einen Außendurchmesser von 3,3mm aufweist.

Es gibt jedoch auch einige Nachteile. Durch die Hitze können Vasospasmen ausgelöst werden, die vermuten lassen, dass der Gefäßverschluss vollständig ist, obwohl sich das Gefäß dann nach einiger Zeit wieder öffnet. (29)

Die RFA stellt auch in finanzieller Hinsicht einen Nachteil dar. Es ist ein spezieller Radiofrequenzgenerator notwendig, der allein schon ca. 37 000 \$ kostet. Der bipolare Forceps kostet hingegen nur ca. 135 \$, und ein kompatibler Generator ist in praktisch jedem modernen Operationssaal vorhanden. (29)

#### **1.4.1.5. Fetoskopische/ interstitielle Laserkoagulation**

Die Technik der fetoskopischen Laserkoagulation wurde von der Technik zur Behandlung des FFTS abgeleitet. Die Fetoskopie erlaubt hierbei die direkte Laserkoagulation der Nabelschnur unter Sicht, was vor allem vor der 20. SSW gut funktioniert. Später kann dies durch die Zunahme des Nabelschnurdurchmessers und der Warthon'schen Sulze schwieriger bis unmöglich werden. (31)

Die interstitielle Laserkoagulation wird vor allem bei Feten mit TRAP verwendet und entspricht im technischen Ablauf der oben beschriebenen RFA. (32)

#### ***Vor- und Nachteile:***

Der Eingriff lässt sich in relativ kurzer Zeit durchführen. (33)

Eine Einschränkung der fetoskopischen Laserkoagulation ist trübes Fruchtwasser, das die endoskopische Sicht auf das Ziel beeinträchtigen kann und den Eingriff unmöglich oder kompliziert machen könnte. Die überlieferte pPROM Rate liegt bei circa 10%. (31)

Die interstitielle Lasertherapie scheint eine einfache, gut durchführbare minimalinvasive Option zu sein, wenn die vaskuläre Okklusion zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft indiziert ist. Allerdings wurden dennoch relativ hohe Fehlgeburtsraten und eine mögliche Assoziation mit Aplasia cutis congenita im Co-Zwilling beschrieben. (32)

### **1.4.2. Ethische Aspekte**

Jeder Fetozid stellt die Eltern und die beteiligten ÄrztInnen vor ethische Probleme, da es grundsätzlich das höchste Ziel ist, Leben zu retten. Bei komplexen monochorialen Schwangerschaften können jedoch Situationen eintreten, die einen Fetozid vertretbar machen:

Anders als beim Schwangerschaftsabbruch aus sozialer Indikation („Fristenlösung“) oder der multifetalen Schwangerschaftsreduktion entscheidet man sich in solchen Fällen nicht primär gegen das Leben eines gesunden Kindes, sondern es liegen schwerwiegende oder lebensbedrohliche Probleme eines Kindes vor, die sekundär auch das Überleben des anderen Kindes bedrohen. Hier müssen die betroffenen Eltern also abwägen, ob die pragmatische Entscheidung „1 gesundes Kind gegen 2 kranke/tote Kinder“ mit ihren moralischen und ethischen Werten vereinbar ist.

Auch in Fällen, in denen mindestens ein Kind von einer Anomalie betroffen ist, gestaltet sich die ethische Situation komplex. Eine wichtige Rolle spielt dabei der Schweregrad der Anomalie. Es müssen Anomalien, die mit dem Leben vereinbar sind, von solchen abgegrenzt werden, die häufig schon intrauterin zum Tode führen und dann aufgrund der monochorialen Gefäßverbindungen auch den Tod des anderen Kindes verursachen können. In diesen Fällen ist eine Entscheidung zu treffen, ob man das Leben eines Kindes frühzeitig beendet oder ob es zur Welt kommt und postnatal verstirbt oder ein stark beeinträchtigtes Leben führt. Man muss auch immer daran denken, dass jeder Eingriff mit Komplikationen, wie z.B. pPROM oder AIS einhergehen kann, die im schlimmsten Fall auch zum Tod des zweiten Kindes führen. Es gibt für diese komplexen Sonderfälle naturgemäß keine allgemeingültigen Handlungsleitlinien und jeder Fall muss sorgfältig untersucht und eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

## **2 Material und Methoden**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse der in Graz betreuten MC-Schwangerschaften. Die Datenerhebung erfolgte aus einer bestehenden Datenbank und der Erstellung einer eigenen Datenbank (Register) zum Einschluss bisheriger und zukünftiger Fälle. Die Daten monochorialer SS sowie das perinatale Outcome aus den Jahren 2010 bis 2014 wurden retrospektiv analysiert und prospektiv ergänzt. Dabei wurde der Schwerpunkt auf jene Schwangerschaften gelegt, bei denen aufgrund von Komplikationen ein selektiver Fetozyd durchgeführt wurde.

### **2.1. Ausschlusskriterien**

Es wurden Einlingsschwangerschaften ebenso wie alle dichorial-diamnioten Schwangerschaften ausgeschlossen.

### **2.2 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Frauen (18-55 Jahre) mit monochorialen Mehrlingsschwangerschaften, die zwischen 2010 und 2014 in Graz betreut wurden sowie die aus diesen Schwangerschaften hervorgegangenen Kinder. Es wurden monochorial-monoamniote (MCMA), monochorial-diamniote (DA) und dichorial-triamniote (DCTA) Schwangerschaften ins Register aufgenommen.

### **2.3 Datenerfassung**

Im ersten Schritt wurden alle MC-Schwangerschaften aus der Datenbank PIA extrahiert. Die Daten über den Verlauf der Schwangerschaft, des geplanten Eingriffs und der Geburt stammen aus der PIA-Datenbank (ViewPoint), welche seit Juni 2003 an der Universitätsklinik für Geburtshilfe in Graz zur Geburtendokumentation benutzt wird. Die Informationen über den Gesundheitszustand der Kinder nach der Geburt und ihr weiteres Outcome wurden aus den Arztbriefen der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz im medizinischen Dokumentationssystem open MEDOCS entnommen. Einige Daten über das Outcome der SS von Patientinnen, die nur zu einem Eingriff in Graz waren und deren SS danach von einem anderen Krankenhaus weiter betreut wurde,

stammen aus externen Arztbriefen. Bei einigen Patientinnen, die nur ihren Eingriff in Graz durchführen ließen und danach extern (teilweise im Ausland) weiter betreut wurden, war es nicht möglich ein Follow-up zu erhalten.

## **2.4. Erhobene Parameter**

### **2.4.1 Allgemeine mütterliche Parameter**

<b>Mütterliche Parameter</b>
<b>Research Nr.</b>
<b>Prospektive Kohorte</b>
<b>Zuweisung</b>
<b>Name</b>
<b>Geburtsdatum</b>
<b>Alter</b>
<b>Anzahl der Schwangerschaften (Gravidität)</b>
<b>Anzahl der Geburten (Parität)</b>
<b>Ethnizität</b>
<b>Konzeption</b>
<b>Gesundheitliche Probleme</b>
<b>Geburtsstermin</b>
<b>GA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung</b>
<b>Amnionizität</b>

Tabelle 1: Allgemeine mütterliche Parameter

Jeder Patientin wurde eine Research-Nummer zugeteilt, anhand derer sie für spätere Fragestellungen oder für das kindliche Outcome identifiziert werden kann.

Zur prospektiven Kohorte zählen die Frauen, die primär in Graz betreut und entbunden wurden.

Unter Zuweisung wurde angegeben, von wo die Frauen zur weiteren Behandlung nach Graz überwiesen wurden.

Das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Geburt wurde aus PIA entnommen.

Unter „Gravidität“ wurde die Anzahl der Schwangerschaften erfasst. Im Register sind Frauen mit ein bis neun Gestationen.

Die Parität wurde unterteilt in Erst-, Zweit-, Dritt- und Sechstgebärende.

Ethnizität unterscheidet zwischen kaukasischen, asiatischen, schwarzen und hispanischen Ethnien. In unserem Register befinden sich jedoch nur kaukasische Patientinnen.

Bei den Konzeptionsarten wurden natürliche, ovarielle Stimulation und IVF unterschieden.

Unter „gesundheitliche Probleme“ wurden relevante Krankheiten der Frauen notiert. Sie wurden aus der Schwangerschaftsanamnese im PIA extrahiert.

Als Gestationsalter zum Zeitpunkt der MC-Diagnose wurde das jeweilige Gestationsalter bei Erstvorstellung und Bestätigung der MC-Diagnose in Graz angegeben. Das Gestationsalter wurde für das ganze Register jeweils in Tagen angegeben.

Due Date bezeichnet den korrigierten Geburtstermin und wurde ebenfalls aus PIA entnommen.

Es wurde zwischen MCDA, MCMA und DCTA (=Amnionizitäten) unterschieden.

## 2.4.2. Fetale pränatale Parameter

<b>Fetale Parameter</b>
<b>Anomalie</b>
<b>Don/Rec</b>
<b>Diskordantes Wachstum</b>
<b>IUGR beider Feten</b>
<b>Komplikationen</b>
<b>TTTS Stadium</b>
<b>Intervention (GA, Datum)</b>

Tabelle 2: Fetale pränatale Parameter

Wenn während der US-Untersuchungen fetale Anomalien festgestellt wurden, wie z.B. kardiale oder zerebrale Fehlentwicklungen, wurden diese angegeben. Es wurde jeweils erhoben, ob es sich um eine letale Anomalie handelt.

Falls ein TTTS vorlag, wurde festgehalten, welcher Mehrling der Donor und welcher der Rezeptor war (Don für Donor und Rec für Rezeptor).

Die schwere diskordante Wachstumsrestriktion wurde definiert als geschätzter fetaler Gewichtsunterschied größer oder gleich 25 %. Sie wird folgendermaßen berechnet: 
$$\frac{(\text{geschätztes Gewicht des schweren Kindes}) - (\text{geschätztes Gewicht des leichten Kindes})}{\text{geschätztes Gewicht des schweren Kindes}}$$

Ein geschätztes fetales Gewicht unter der zehnten Perzentile eines oder beider Feten wurde als IUGR definiert.

Zu den Komplikationen zählten TAPS, TRAP und TTTS.

TTTS wurde definiert als Polyhydramnion mit einem maximalen vertikalen Flüssigkeitsdepot von >10cm nach der 20.SSW und >8cm vor der 20.SSW bei einem Kind und einem Oligohydramnion <2cm bei dem anderen Kind. Es wurde zusätzlich jeweils das TTTS-Stadium (I-V) angegeben.

Falls aufgrund der Komplikationen eine Intervention stattfand, wurde diese mit dem Datum der Intervention und dem Gestationsalter wiederum in Tagen zu dem jeweiligen Zeitpunkt angegeben.

### 2.4.3. Mütterliche Parameter zum Schwangerschaftsverlauf

Mütterliche Parameter
pPROM
Premature CX
Cerclage
Hyper/ PE
Diabetes

Tabelle 3: Mütterliche Parameter zum Schwangerschaftsverlauf

pPROM steht für preterm premature rupture of membranes und bezeichnet einen Blasensprung vor der abgeschlossenen 37.SSW (vor dem 260.Tag).

Premature Cervix kennzeichnet eine Cervix-Insuffizienz und das vorzeitige Einsetzen von Wehen.

Die Cervix-Cerclage verschließt den Muttermund vorübergehend und dient als Prophylaxe einer Frühgeburt.

Die Präeklampsie wurde definiert als mütterlicher Bluthochdruck (RR>140/90 mmHg) in Kombination mit einer Proteinurie (>300mg / 24h oder 2+ oder höher auf dem Urintest).

Zwei oder mehrere anormale Glukosewerte beim oralen Glukosetoleranztest (OGTT) wurden als Schwangerschaftsdiabetes definiert.

#### 2.4.4. Parameter zur Geburt

<b>Geburt</b>
<b>Aufnahme</b>
<b>Steroide</b>
<b>MGSO4</b>
<b>IUFD</b>
<b>Geburt (indiziert/elektiv)</b>
<b>Geburtsmodus</b>

Tabelle 4: Geburtsparameter

Bei der Aufnahme der Patientin zur Geburt wurde zwischen elektiver und indizierter Aufnahme unterschieden. Dazu wurde jeweils das Gestationsalter angegeben und, falls die Aufnahme indiziert war, der Grund, wie z.B. ein vorzeitiger Blasensprung oder frühzeitige Wehen.

Die Gabe von pränatalen Steroiden (Surfactant) wurde in einigen Fällen notwendig, um die fetale Lungenreife zu beschleunigen. Ebenso diente die Gabe von Magnesiumsulfat der fetalen Neuroprotektion.

Das Auftreten und der Zeitpunkt eines intrauterinen Fruchttodes (sIUFD oder double IUFD) wurden ebenfalls notiert.

Die Geburt fand entweder indiziert oder elektiv statt. Eine elektive Geburt ist eine planmäßige Geburt. Beim Auftreten von Komplikationen war in einigen Fällen eine frühzeitige Einleitung der Geburt indiziert. Bei einer indizierten Geburt wurde in einer zusätzlichen Spalte die Indikation angegeben. Ebenso wurde auch dort wieder das Gestationsalter angegeben.

Im Geburtsmodus wurde unterschieden zwischen Spontangeburt und Sectio und Spontangeburt des einen und Sectio des anderen Kindes.

## 2.4.5. Fetale Parameter zum Outcome

<b>Fetale Parameter</b>
<b>Geschlecht</b>
<b>Initialen</b>
<b>Gewicht</b>
<b>APGAR</b>
<b>neonataler Tod</b>
<b>Atemunterstützung</b>
<b>Surfactant</b>
<b>RDS</b>
<b>CPAP</b>
<b>Sepsis</b>
<b>IVH</b>
<b>PVL</b>
<b>ROP</b>
<b>NEC</b>
<b>NICU</b>
<b>Aufenthaltsdauer</b>

Tabelle 5: Fetale Parameter zum Outcome

Das Geschlecht wurde ebenso wie das Gewicht (in Kilogramm) unmittelbar nach der Geburt bestimmt.

Der APGAR-Wert wurde nach einer Minute und nach fünf Minuten bestimmt.

Neonatal demise bezeichnet den Tod des Kindes im ersten Lebensmonat. Die Notwendigkeit von Atemunterstützung, einschließlich CPAP, conventional ventilation, high frequency ventilation und ECMO und ihre jeweilige Dauer in Tagen wurde erhoben. RDS bezeichnet ein respiratorisches Distress-Syndrom. Sepsis wurde definiert als das Auftreten von positiven Blutkulturen.

Intra-ventricular Hemorrhage (IVH), Periventricular Leucomalacia (PVL), Retinopathy (ROP) und Necrotizing Enterocolitis (NEC) sind Komplikationen, die bevorzugt Frühgeborene betreffen. Falls vorhanden, wurden diese erhoben und gegebenenfalls in Grade eingeteilt.

Unter der Spalte NICU wurde die Länge des Aufenthaltes auf einer Intensivstation in Tagen angegeben. Ebenso wurde die gesamte Aufenthaltsdauer von der Geburt bis zur Entlassung erfasst.

### 3 Resultate

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2014 wurden im LKH Graz insgesamt 181 Schwangerschaften erfasst.

165 (91%) der Schwangerschaften waren monochorial-diamniot, neun (5%) monochorial-monoamniot und sieben (4%) dichorial-triamniot. Bei 24 Patientinnen wurde im Laufe der Schwangerschaft eine CO durchgeführt.

<b>Überblick der Kohorten</b>	
<b>Prospektiv</b>	73/ 181 (40%)
<b>Auswärtige:</b>	108/181 (60%)
Österreich	89/108 (82%)
Ungarn	17/108 (16%)
Kroatien	1/108 (1%)
Rumänien	1/108 (1%)

Tabelle 6: Verschiedene Kohorten

73 (40%) der Patientinnen wurden ausschließlich in Graz behandelt und gehören zur prospektiven Kohorte. 108 Patientinnen (60%) wurden von extern zugewiesen: 82 % aus anderen Orten Österreichs, 16% aus Ungarn und jeweils eine Patientin kam aus Kroatien und Rumänien.

<b>NS-Okklusionen n=21</b>	
Prospektive Kohorte	5/73 (7%)
Externe Kohorte	16/108 (15%)

Tabelle 7: NS-Okklusionen

Insgesamt wurden bei 21 der erfassten Patientinnen NS-Okklusionen durchgeführt; bei fünf Patientinnen in der prospektiven Kohorte (7%) und bei 16 Patientinnen in der externen Kohorte (15%).

Demnach wurde bei 12% der Patientinnen der Gesamtkohorte im Verlaufe ihrer Schwangerschaft eine CO durchgeführt.

<b>Demographische Details</b>		
	N=181 (gesamt)	N=73 (prospektiv)
Durchschnittliches Alter in Jahren	30	30
Parität:		
Erstgebärende	100/176 (57%)	40/73 (55%)
Zweitgebärende	60/176 (34%)	25/73 (34%)
Drittgebärende	8/1176 (5%)	4/73 (5%)
Viertgebärende	7/176 (4%)	4/73 (5%)
Siebtgebärende	1/176 (0,6%)	-
Konzeption:		
Spontane Konzeption	147/164 (90%)	67/73 (92%)
Ovarielle Stimulation	0/164 (0%)	0/73 (0%)
In-vitro Fertilisation	17/164 (10%)	6/73 (8%)
Keine Angaben	17/181 (9%)	-
GA bei Erstvorstellung	17+1 (6+1 – 26+0)	15+1 (6+1-26+0)

Tabelle 8: Demographische Details

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 30 Jahren. Die jüngste Patientin war 19 Jahre alt und die älteste 43.

57% von ihnen waren Erstgebärende, 34% Zweitgebärende, 4% Dritt- sowie Viertgebärende und eine Patientin Siebtgebärende.

Insgesamt war die spontane Konzeption mit 90% die häufigste, gefolgt von der in-vitro Fertilisation (10%). Die ovarielle Stimulation fand keine Anwendung.

Die in-vitro-Fertilisationsrate ist in der prospektiven Kohorte etwas geringer als in der externen (8% vs. 10%).

Das durchschnittliche Gestationsalter bei der Erstvorstellung lag für die gesamte Kohorte bei 17+1 Wochen. Bei den prospektiven Patientinnen wurde die monochoriale Schwangerschaft durchschnittlich schon in der 15+1. Woche vorgestellt und bei den externen erst in der Woche 18+4.

## Cord occlusion

Die folgende Graphik zeigt einen Überblick der wichtigsten CO-Details, die im Weiteren näher erläutert werden:

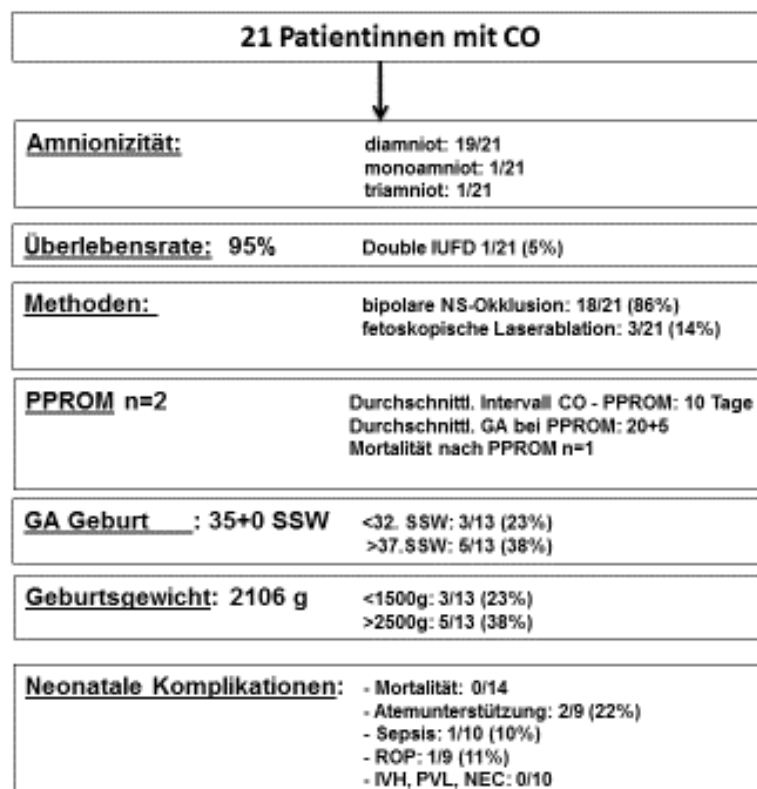


Abbildung 8: Details zur CO

<b>Methode der CO</b>		
	Gesamtkohorte	Prospektive Patientinnen
Bipolare NS-Okklusion	18/21 (86%)	4/5 (80%)
Fetoskopische Laserablation der NS	3/21 (14%)	1/5 (20%)

Tabelle 9: CO-Methoden

Bei 18 Patientinnen (86%) wurde der selektive Fetozid per bipolarer NS-Okklusion durchgeführt. Die fetoskopische Laserablation wurde bei drei Patientinnen der Gesamtkohorte (14%) und in einem Fall in der prospektiven Kohorte durchgeführt.

<b>Gestationsalter - CO</b>	
Insgesamt (n=21)	20+1 (15+0 - 23+3)
Bei bipolarer NS-Okklusion (n=18)	20+1 (15+0 - 23+3)
Bei fetoskopischer Laserablation (n=3)	20+3 (18+3 - 22+2 )

Tabelle 10: Gestationsalter zum Zeitpunkt der CO

Die CO wurde durchschnittlich bei einem GA von 20+1 Wochen durchgeführt. Die bipolare NS-Okklusion in der 20+1 SSW und die fetoskopische Laserablation bei einem GA von 20+3 Wochen.

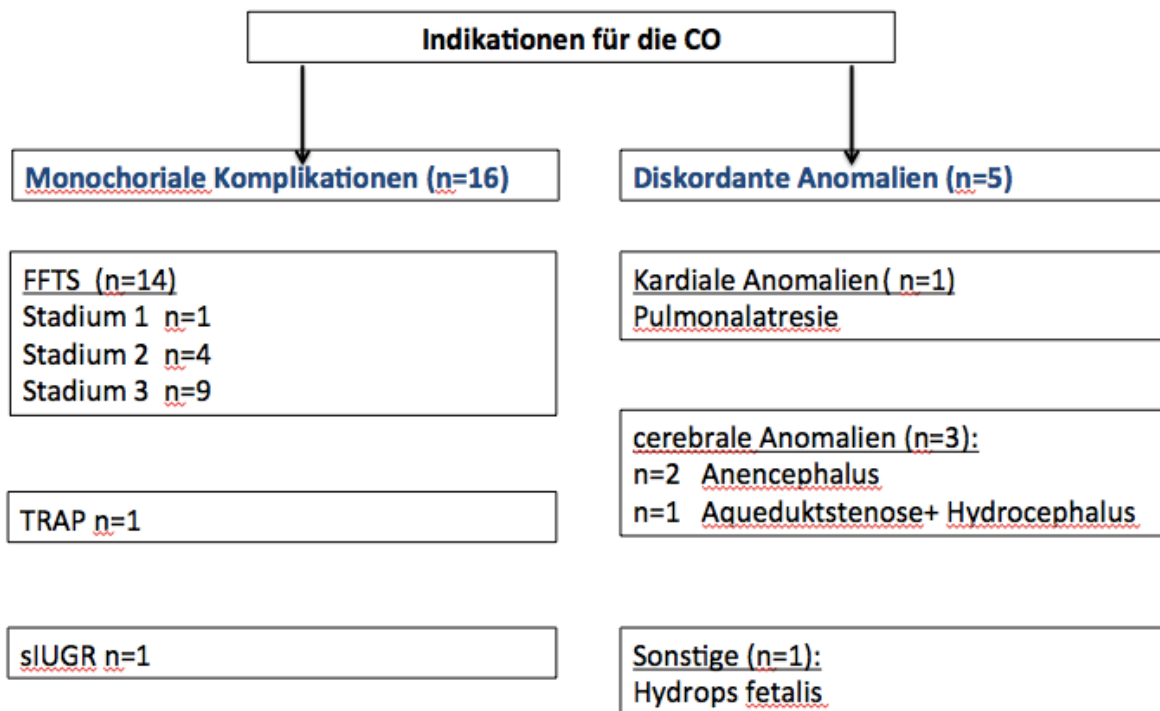


Abbildung 9: CO- Indikationen

Indikationen für die CO	
TTTS	14/21 (67%)
Stadium 1	1/14 (7%)
Stadium 2	4/14 (28%)
Stadium 3	9/14 (64%)
TRAP	1/21 (5%)
sIUGR	1/21 (5%)
diskordante Anomalien	
Kardiale Anomalien	Pulmonalatresie
Zerebrale Anomalien	Hydrocephalus, Aquäduktstenose
	Anencephalus (n=2)
Sonstige	Hydrops generalis mit beidseitiger Talipesstellung

Tabelle 11: CO-Indikationen

In Abbildung 9 und Tabelle 11 sind die CO-Indikationen dargestellt. In der Gesamtkohorte stellte die häufigste Indikation ein FFTS (67%) dar. Bei 9 Patientinnen (64%) fand der Eingriff im FFTS-Stadium 3 statt. Vier Patientinnen (28%) wurden im Stadium 2 behandelt und eine (7%) im Stadium 1.

Jeweils eine Schwangerschaft wurde aufgrund einer sIUGR und einer TRAP beendet.

In fünf Fällen gaben diskordante Anomalien den Anlass für den Schwangerschaftsabbruch. Am häufigsten waren zerebrale Anomalien und hier vor allem ein Anencephalus gefolgt von einer kardialen Anomalie (Pulmonalatresie) und einem Hydrops generalis.

<b>Nach Indikation geordnete CO in der prospektiven Kohorte</b>						
<b>Indikation</b>	Anomalie	GA Intervention	Jahr	pPROM	GA	Abstand CO-PROM
<b>FFTS</b>	-	17+4	12	1	140	17
<b>FFTS</b>		19+5	12	0		
<b>FFTS</b>		20+3	14	NA		
<b>TRAP</b>		18+5	12	0		
<b>Anomalie</b>	massiver Hydrops	18+1	11	0		

Tabelle 12: Nach Indikation geordnete CO

In der prospektiven Kohorte war ein FFTS die häufigste Indikation für eine CO. Einmal wurde die CO aufgrund einer TRAP durchgeführt, und nur bei einem Kind in der prospektiven Kohorte aufgrund einer Anomalie. Ein pPROM trat einmal auf, und zwar 17 Tage nach einer NS-Okklusion aufgrund von FFTS.

<b>Diskordante Anomalien, die <u>nicht</u> per CO therapiert wurden</b>		
<b>Anomalie</b>	<b>letal</b>	<b>Eingriff</b>
Kardial:		
Kardiomegalie, TRINS	0	Laser
milde Trikuspidalinsuffizienz	0	Laser
Kardiomegalie, mäßige Trikuspidalinsuffizienz	0	AD
Trikuspidalinsuffizienz	0	AD
Trikuspidalinsuffizienz	0	Laser
Aortenisthmusstenose	0	0
milde Trikuspidalinsuffizienz	0	0
kardiale Dekompensation	1	Laser
milde Trikuspidalinsuffizienz	0	Laser
Perikarderguss, V.a. Anämie	0	Laser
Zerebral:		
Ventrikulomegalie	0	0
Ventrikelerweiterung	0	0
zerebrale Ventriulomegalie einseitig	0	0
Ventrikelerweiterung	0	0
rechtsseitiger Hydrocephalus	1	0
Mikrognathie und hypoplastischer Kleinhirnwurm	0	0
Sonstige:		
kloakale Ekstrophie	0	0
Omphalozele	1	0
einseitige Hydronephrose	0	0
Gastroschisis	0	0
milde Hydronephrose	0	0
einseitige Hydronephrose	0	0

Tabelle 13: Diskordante Anomalien, die nicht zur CO geführt haben

Die Tabelle dreizehn gibt einen Überblick über alle Anomalien, die nicht per CO therapiert wurden. Am häufigsten vertreten waren kardiale Anomalien von denen einige aber auch im Rahmen eines TTTS auftraten und per Laser behandelt wurden. Bei den zerebralen Anomalien stehen vor allem Pathologien der Ventrikel im Vordergrund, die sich aber in einigen Fällen auch im Laufe der Schwangerschaft wieder zurückgebildet haben.

Ansonsten wurde in drei Fällen eine Hydronephrose, einmal eine Omphalozele, eine Gastroschisis sowie einmal eine kloakale Ekstrophie diagnostiziert.

<b>Mortalität nach CO</b>	
Überlebensrate	20/21 (95%)
Double IUFD	1/21 (5%)
Abstand zwischen IUFD Fet 1 und Fet 2	3 Tage
Ursache für double IUFD	n1= Fehlgeburt

**Tabelle 14: Mortalität nach CO**

Die Erfolgsrate der CO lag bei 100%, das heißt alle CO wurden erfolgreich durchgeführt. 20 der 21 verbleibenden Kinder (95%) haben die weitere Schwangerschaft überlebt. Bei einer Schwangerschaft ist im weiteren Verlauf auch das zweite Kind verstorben. Es kam zu einer Fehlgeburt 3 Tage nach CO.

## Selektiver Fetoizid per interstitieller Laserablation

<b>Interstitielle Laserablation</b>	
Ursache für interstitiellen Laser	TRAP (100%)
Durchschnittliches GA bei Intervention	16+0 SSW (15 SSW – 17+1 SSW)
pPROM innerhalb von 4 Wochen nach Intervention	0
pPROM >4 Wochen	2/3 (75%) 6 Wochen und 17 Wochen nach Intervention
Double IUFD	1/3 (33%)

Tabelle 15: Selektiver Fetoizid per interstitieller Laserablation

Die interstitielle Laserablation findet durchschnittlich zu einem früheren GA statt und gilt nicht als CO im klassischen Sinne. Bei drei der 181 erfassten Schwangerschaften wurde eine interstitielle Laserablation durchgeführt. Die Ursache war in allen Fällen eine TRAP. Das durchschnittliche GA bei der Intervention betrug 16+0 SSW. Innerhalb von 4 Wochen nach dem Eingriff trat bei keiner Patientin ein pPROM auf. Bei einer Patientin kam es jedoch 17 Wochen nach Eingriff und bei einer weiteren Patientin 6 Wochen nach interstitieller Laserablation zu einem pPROM.

<b>Details über Patientinnen mit double IUFD*</b>		
Nr.	33	15
Indikation	TRAP	TTTS (3)
Kohorte	Prospektiv	extern
Gesundheitsprobleme der Patientin	-	Uterus subseptus
Konzeption	Spontan	ICSI
Amnionizität	DA	DA
GA Intervention	15+0	21+0
CO Methode	Interst. Laser	bipolar
Jahr	2012	2011
pPROM	20+5	21+3
Intervall CO-pPROM	40	3
GA IUFD	20+5	21+3

Tabelle 16: Details zu Patientinnen mit double IUFD

\* interstitieller Laser eingeschlossen

Bei einer Patientin, die im Laufe ihrer Schwangerschaft beide Kinder verloren hat, ist eine interstitielle Laserkoagulation bei TRAP durchgeführt worden. Sie gehörte zur prospektiven Kohorte und die Konzeption war spontan erfolgt. Die interstitielle Laserkoagulation fand in der 15+0 SSW statt. Ein pPROM trat 40 Tage nach Eingriff auf und führte zum IUFD des zweiten Kindes. Der Eingriff wurde im Jahr 2012 durchgeführt.

Die zweite Patientin mit einem double IUFD gehörte zur externen Kohorte. Ihre Schwangerschaft entstand nach intrazytoplasmatischer Spermien-Injektion (ICSI). Ein Uterus subseptus war in ihrer Anamnese bekannt. Die Intervention erfolgte aufgrund eines FFTS im Stadium 3. Sie wurde per bipolarer NS-Okklusion durchgeführt, nachdem ein Laserversuch bei präterminaler Bradykardie des Rezipienten abgebrochen wurde und notfallmäßig eine CO durchgeführt werden musste. Drei Tage nach der Intervention kam es zu einem Fruchtblasenprolaps und zur Fehlgeburt beider Kinder.

<b>Details zum pPROM nach selektivem Fetozyd*</b>	
Anzahl pPROMs insgesamt	5/17(29%)
Anzahl pPROMs innerhalb 4 Wochen nach dem Eingriff	3/5 (60%)
Methode	
bipolare NS-Okklusion	2/5 (40%)
Interstitieller Laser	2/5 (40%)
Fetoskopische Laserablation	1/5 (20%)
GA bei pPROM	
Durchschnittlich	23+6 (20+0 – 32+4)
Bei bipolarer NS	20+5 (20+0 – 21+3)
Bei interstitiellem Laser	26+4 (20+5 – 32+4)
Bei fetoskopischer Laserablation	24+3
Zeitintervall Eingriff – pPROM in Tagen	
Durchschnittlich	43,5 (3 – 117)
Nach bipolarer NS	10 (3 – 17)
Nach interstitiellem Laser	79 (40 – 117)
Nach fetoskopischer Laserablation	42

Tabelle 17: pPROM nach CO

\* interstitieller Laser eingeschlossen

Insgesamt traten nach einem selektiven Fetozyd fünf pPROMs (29%) auf. Davon geschahen drei (60%) innerhalb von 4 Wochen nach der Intervention. Nach der bipolaren NS-Okklusion kam es zu zwei pPROMs (9,5%) innerhalb von 4 Wochen nach Eingriff; und zwar einer drei Tage und der andere 17 Tage postinterventionell. Nach interstitieller Laserablation bei TRAP kam es zweimal zu einem pPROM, 40 und 117 Tage nach dem Eingriff. Nach fetoskopischer Laserablation trat einmal ein pPROM auf, und zwar 42 Tage nach Eingriff.

Innerhalb von 4 Wochen nach dem Eingriff kam es also zweimal zu einem pPROM.

<b>Outcome der überlebenden Kinder nach CO n=13</b>	
<b>Gestationsalter</b>	
Mittleres GA	35+0 (25+2– 40+2)
<24.SSW	0/13 (0%)
24.-31+6 SSW	2/13 (15%)
32 – 33+6 SSW	2/13 (15%)
34 – 36+6 SSW	4/13 (31%)
≥37.SSW	5/13 (38%)
<b>Geburtsmodus</b>	
Sectio caesarea	11/13 (85%)
Vaginale Entbindung	2/13 (15%)
weiblich	4/13 (31%)
männlich	9/13 (69%)
<b>Gewicht</b>	
Durchschnittliches Geburtsgewicht in Gramm	2106 n=12
<1500	3/12 (25%)
1501-2500	5/12 (42%)
>2500	4/12 (33%)
<b>Neonatale Komplikationen</b>	
Apgar 5 <7	0
Neonatal demise	0
Vent sup	5/10 (50%)
HFO	1/10 (10%)
Surfactant	1/9 (11%)
RDS	3/10 (30%)
CPAP	4/9 (44%)
Sepsis	1/10 (10%)
IVH	0/9
PVL	0/9

ROP	1/10 (10%)
NEC	0/10
<b>Aufenthaltsdauer</b>	
Gesamt	23 Tage n=9

**Tabelle 18: Outcome der überlebenden Kinder nach CO**

Insgesamt wurden 13 lebend geborene Kinder, vier weibliche und neun männliche, im Register erfasst. Das durchschnittliche Gewicht der 13 Kinder betrug 2106 Gramm. Drei von ihnen wogen unter 1500g, fünf zwischen 1501g und 2500g und weitere vier (36%) über 2500 g.

Keines der Kinder hatte einen 5-Minuten-Apgar Wert von unter sieben. Ebenso verstarb kein Kind in der Neonatalperiode. 50% der Kinder benötigten eine Atemunterstützung, ein Kind von ihnen wurde per Hochfrequenzoszillation beatmet. Drei Kinder (30%) litten an einem RDS und ein Kind benötigte postnatal Surfactant. Vier der Kinder (44%) wurden per CPAP beatmet. Ein Kind (10%) entwickelte eine Sepsis. Die typischen frühgeburtlichen Komplikationen IVH, PVL und NEC traten nicht auf. Lediglich ein Kind entwickelte eine ROP. Durchschnittlich verbrachten die Kinder nach der Geburt 23 Tage im Krankenhaus.

## Daten bezüglich der Gesamtkohorte

<b>Komplikationsinzidenz</b>			
	Gesamtkohorte	Prospektive Kohorte	Externe Kohorte
Komplikationen	n=70	n=15	n=55
FFTS	61/181 (34%)	10/73 (14%)	51/108 (47%)
TRAP	6/181 (3%)	4/73 (5%)	2/108 (2%)
TAPS	1/181 (1%)	1/73 (1%)	-
FFTS mit nachfolgender TAPS	3/181 (2%)	-	3/108 (3%)
Keine	110/181 (61%)	58/73 (79%)	52/108 (48%)

Tabelle 19: Komplikationsinzidenz

In der Tabelle 19 sind die Inzidenzen der verschiedenen Komplikationen innerhalb der verschiedenen Kohorten dargestellt. Das FFTS war mit Abstand die Komplikation, die am häufigsten eintrat (34%). In der externen Kohorte waren 47% der Frauen betroffen und in der prospektiven 14%. Bei 3% der Frauen trat eine TRAP auf, 5% in der prospektiven Kohorte und 2% in der externen Kohorte. Bei einer Patientin (1%) in der prospektiven Kohorte entwickelte sich eine TAPS. In der externen Kohorte kam es in drei Fällen zu einem FFTS mit nachfolgender TAPS. Keine Komplikation trat bei insgesamt 61% auf, 79% in der prospektiven Kohorte verliefen komplikationslos und 48% der Schwangerschaften in der externen Kohorte.

<b>Vorgeburtliche Komplikationen</b>			
	Gesamtkohorte	prospektiv	Nach CO*
pPROM	41/155 (26%)	14/73 (19%)	3/15 (20%)
Keine Information	26/181 (14%)	-	6/21 (29%)
Zervixinsuffizienz	28/148 (19%)	12/73 (16%)	2/11 (18%)
Keine Information	33/181 (18%)	-	10/21 (48%)
Cerclage	1/146 (1%)	0 /72 (0%)	1/11 (9%)
Keine Information	35/181 (19%)	1/73 (1%)	10/21 (48%)
Hyper/PE	5/145 (3%)	3/72 (4%)	0
Keine Information	36/181 (20%)	1/73 (1%)	11/21 (52%)
Gestationsdiabetes	7 /146 (5%)	2/73 (3%)	0/10
Keine Information	35/181 (19%)	-	11/21 (52%)

**Tabelle 20: Vorgeburtliche Komplikationen**

\* Schwangerschaftsabbruch miteingerechnet

Die häufigste vorgeburtliche Komplikation war ein vorzeitiger Blasensprung. Er trat bei durchschnittlich 26% der Patientinnen auf. In der prospektiven Kohorte waren 14 von 73 erfassten Frauen betroffen (19%). Eine Cervixinsuffizienz trat in der Gesamtkohorte mit 19% auf, 16% in der prospektiven Kohorte. Nur eine extern zugewiesene Patientin hatte eine Cerclage. Diese war bereits auswärts angelegt worden.

Insgesamt litten 5 Frauen unter Hypertension/Präeklampsie. Drei von ihnen stammten aus der prospektiven Kohorte. Von Gestationsdiabetes waren insgesamt sieben Frauen betroffen: Zwei der prospektiven und fünf der externen. Nach CO trat ein pPROM bei drei Patientinnen auf, eine Zervixinsuffizienz bei zwei, Präeklampsie und Gestationsdiabetes hatte keine der erfassten Patientinnen.

Leider liegen bei ca. 18% der Patientinnen in der Gesamtkohorte keine Informationen zu vorgeburtlichen Komplikationen vor. Auch das Follow-up der Patientinnen nach CO war nicht immer möglich, und so fehlen bei durchschnittlich 46% Informationen über die Komplikationen im Laufe der SS.

<b>Gestationsalter in Tagen bei Auftritt der Komplikationen</b>			
	Gesamtkohorte	prospektiv	Nach CO
pPROM	27+4 (16+6 - 36+3)	29+6 (16+6 – 36+1)	21+6 (20+0– 24+3)
Zervixinsuffizienz	27+3 (18+3 – 35+5)	28+3 (20+3 – 35+5)	20+0(18+3 – 21+3)
Cerclage	18+4	-	18+4
Hyper/PE	32+0(27+3 – 37+19)	28+5 (27+3 -- 30+0)	-
Diabetes	28+2 (25+1 – 31+5)	26+3 (25+1 – 27+5)	-

**Tabelle 21: Gestationsalter bei Auftritt der jeweiligen Komplikation**

Ein vorzeitiger Blasensprung trat durchschnittlich bei einem Gestationsalter von 27+4 Wochen auf, eine Zervixinsuffizienz bei 27+3 Wochen, Präeklampsie bei 32+0 Wochen und Gestationsdiabetes in der 28+2 Woche.

Bei den Patientinnen, die im Verlaufe ihrer Schwangerschaft eine CO gehabt haben, trat der Blasensprung durchschnittlich in der 21+6 SSW auf, die Cervixinsuffizienz in der 20. Schwangerschaftswoche. Präeklampsie und Diabetes traten bei den erfassten Patientinnen nicht auf.

<b>Generelle Geburtsdetails und neonatales Outcome</b>		
	Gesamtkohorte	Prospektive
Gestationsalter der Lebendgeborenen		
Mittleres Gestationsalter	33+5 (22+5 -40+2)	34+1 (25+4 – 39+6)
<24.SSW	1/140 (1%)	0/69
24.-31+6.SSW	34/140 (24%)	14/69 (20%)
32-33+6.SSW	25/140 (18%)	11/69 (16%)
34-36.6.SSW	59/140 (42%)	31/69 (45%)
>37.WW	21/140 (15%)	13/69 (19%)
Vaginale Entbindung	25/141 (18%)	13/69 (19%)
Sectio caesarea	114/141 (81%)	56/69 (81%)
Sectio eines Feten	2/141 (1%)	-
Geburtsgewicht der lebendgeborenen in Gramm		
<1500	65/261 (25%)	29/129 (22%)
1500-2499	144/261 (55%)	64/129 (50%)
>2500	52/261 (20%)	36/129 (28%)
Gewicht durchschnittlich (in Gramm)	1946 (n=261)	2061 (n=129)
Neonatale Komplikationen lebendgeborener Kinder		
Neonatale Mortalität	10/254 (4%)	2/128 (16%)
Atemunterstützung	99/234 (42%)	43/122 (35%)
Hochfrequenzoszillations-Beatmung	44/233 (19%)	25/127 (20%)
Surfactant	44/233 (19%)	27/126 (21%)
PVL	9/232 (4%)	3/128 (2%)
Sepsis	14/233 (6%)	4/128 (3%)
5-Min Apgar <7	14/258 (5%)	1/66
IVH	3/235 (1%)	0/128
ROP	6/235 (3%)	2/128 (2%)
NEC	1/231 (0,4%)	1/127 (1%)

Tabelle 22: Geburtsdetails und neonatales Outcome

Das mittlere Gestationsalter der Kinder in der Gesamtkohorte lag bei 32+5 SSW. Die prospektiven Kinder kamen durchschnittlich etwas später, nämlich in der 34+1 SSW zur Welt. Der Großteil der Kinder (42%) wurde zwischen der 34. und der 37.SSW geboren. 24% kamen zwischen der 24. und der 32.SSW zur Welt, 18% zwischen der 32. und 34.SSW, 15% nach der 37.SSW und vor der 24.SSW wurde ein Kind lebend geboren.

Der häufigste Geburtsmodus ist in beiden Kohorten mit 81% die Sectio caesarea, 18% in der Gesamtkohorte und 19% der prospektiven kamen per vaginaler Entbindung zur Welt und bei nur zwei Kindern in der Gesamtkohorte kam eines per sectionem und das andere auf natürlichem Wege zur Welt.

42% der Kinder benötigten in ihren ersten Lebenstagen eine Atemunterstützung, bei 19% bestand diese aus einer Hochfrequenz-Beatmung. Einen Fünf-Minuten Apgar unter sieben hatten nur 14 Kinder (5%). Eine Sepsis entwickelte sich bei 6% der Kinder. Bei 9 Kindern (4%) trat eine PVL auf. Sechs Kinder (3%) litten in der postnatalen Periode an einer ROP, drei Kinder an einer IVH, und eine NEC trat bei einem Kind auf (0,4%).

Die Ergebnisse in der prospektiven Kohorte sind ähnlich: 35% benötigten eine Atemunterstützung, 20% wurden per Hochfrequenzoszillation beatmet. Bei 3% trat eine PVL auf, 3% litten an einer Sepsis, 2% bekamen eine ROP und das Kind, bei dem eine NEC auftrat, gehörte zur prospektiven Kohorte.

Dabei ist zu beachten, dass es vor allem in der Gesamtkohorte nicht möglich war das Outcome von allen Kindern zu erhalten. Von daher besteht die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Komplikationen aufgetreten sind, als erfasst wurden.

<b>Mortalität in der Gesamt-/ prospektiven Kohorte</b>		
	Gesamtkohorte	Prospektive Kohorte
Double IUFD	11/163 (6%)	4 /73 (5%)
GA	22+3	20+1
Single IUFD	32/165 (19%)	9/72 (13%)
GA	19+3	18+5

Tabelle 23: Mortalität

Bei elf Frauen trat ein intrauteriner Fruchttod beider Kinder auf (6%). In der prospektiven Kohorte haben 4 Frauen (5%) im Laufe der Schwangerschaft beide Kinder verloren.

Der Tod nur eines Kindes trat insgesamt 32-mal auf (19%): Davon gehörten neun zur prospektiven Kohorte (13%). Der Tod beider Kinder wurde durchschnittlich in der Woche 22+3 und der nur eines Kindes in der 19+3 SSW festgestellt.

<b>Besonderheiten bei IVF-Schwangerschaften</b>		
	Gesamt n= 17 (9%)	Prospektiv n=6 (8%)
DCTA	3/17 (18%)	2/6 (33%)
FFTS	7/17 (41%)	2/6 (33%)
Laser	5/7 (71%)	0
CO	1/7 (14%)	0
Laser+CO	1/7 (14%)	1/1 (100%)
pPROM	7/14 (50%)	1/5 (20%)
Single IUFD	2/15 (13%)	1/6 (17%)
Double IUFD	1/15 (7%)	0
Neonatale demise	2/27 (7%)	0

Tabelle 24: IVF-Schwangerschaften

Insgesamt sind 17 Schwangerschaften durch IVF entstanden. Drei der fünf im Register enthaltenden DCTA-Schwangerschaften sind nach IVF entstanden. Im Laufe der Schwangerschaft trat bei sieben Patientinnen (41%) ein FFTS auf. Fünf von ihnen wurden daraufhin per Laser therapiert (71%) und jeweils eine Patientin mit CO und Laser plus nachfolgender CO.

Ein vorzeitiger Blasensprung trat bei sieben von 14 Patientinnen (50%) auf. Zu einem sIUFD kam es zweimal und zu einem double IUFD einmal (7%).

Insgesamt verstarben zwei der 27 lebend geborenen erfassten Kinder in der Neonatalperiode (7%).

## 4 Diskussion

Das Ziel der übergeordneten Studie bestand darin, den Verlauf und Ausgang monochozialer Schwangerschaften zu dokumentieren und im Hinblick auf Komplikationen und Risikofaktoren zu evaluieren.

Zu diesem Zweck wurden 181 monochoziale Schwangerschaften, die im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2014 an der Grazer Klinik für Geburtshilfe betreut wurden, in ein Register aufgenommen und hinsichtlich verschiedener Parameter untersucht.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Diplomarbeit lag auf jenen monochozialen Schwangerschaften, bei denen wegen diskordanter Anomalien oder spezifischer monochozialer Komplikationen eine Nabelschnurokklusion durchgeführt wurde. Es wurde jeweils die prospektive Kohorte mit der Gesamtkohorte verglichen, die neben den prospektiven Patientinnen auch die von extern zugewiesenen Patientinnen enthielt.

### **4.1 Eingeschlossene Patientinnen**

9% der Schwangerschaften in der Gesamtkohorte entstanden durch ART und 91% durch spontane Konzeption. Ähnliche Angaben finden sich bei anderen Studien über monochoziale Zwillinge. (12)

50% der Mütter waren Erstgebärende. Auch dies ist bei monochozialen Schwangerschaften ein Durchschnittswert. (12) (34)

Das GA bei Erstvorstellung der monochozialen Schwangerschaft betrug in Graz 17+1 Wochen. Das GA bei CO lag in der Gesamtkohorte bei 20+1 (15+0 - 23+3).

Dies ist ebenfalls mit Studien mit monochozialem Patientinnenkollektiv vergleichbar. (25) (27)

## 4.2. Indikationen für die CO

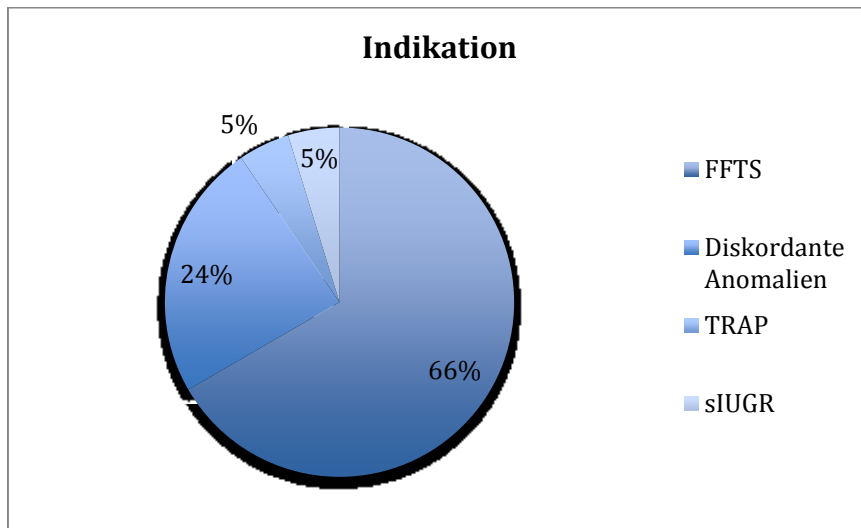


Tabelle 25: CO-Indikationen

Die Hauptindikation zur CO waren feto-fetale Transfusionssyndrome, meist im Quintero Stadium 3, die aus technisch-anatomischen Gründen nicht mittels Laserablation behandelt werden konnten. Die weiteren Indikationen waren, in absteigender Häufigkeit, diskordante Anomalien, TRAP und sIUGR.

Im folgenden Diagramm sind die Indikationen für die CO im Vergleich zu anderen MC-CO Studien dargestellt:

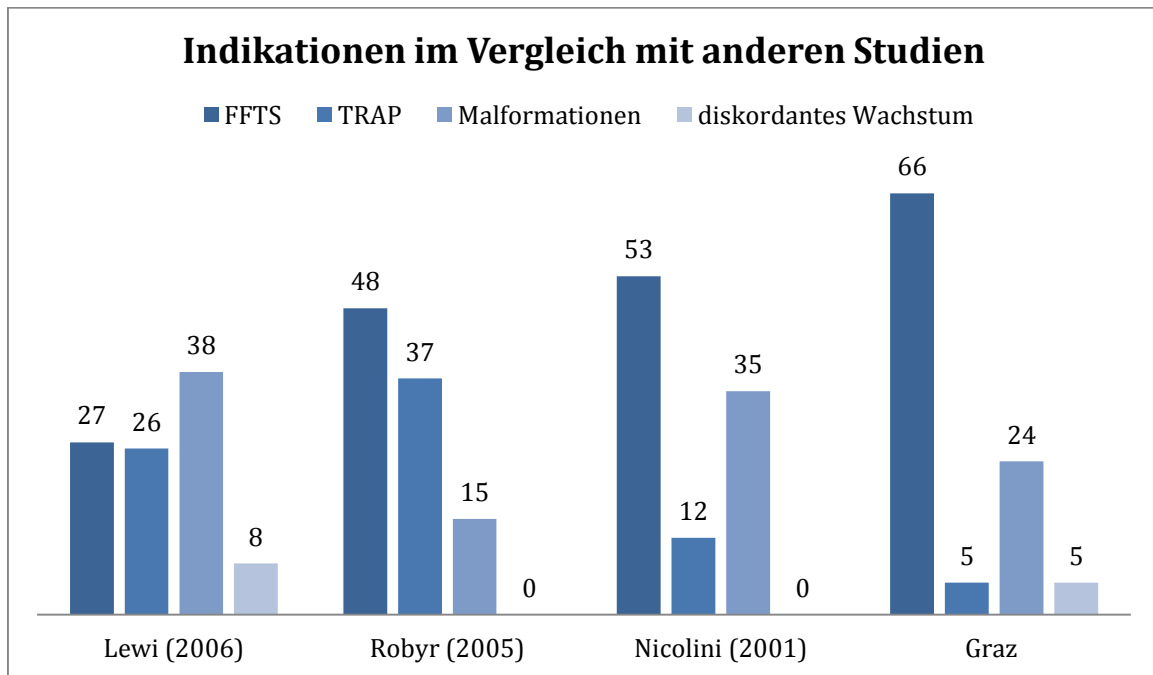


Tabelle 26: CO-Indikationen im Vergleich mit anderen Studien

Das Diagramm 24 gibt einen Überblick über die prozentualen Indikationen, aus denen die CO in anderen Studien durchgeführt wurde. Es ist erkennbar, dass das FFTS mit einer Ausnahme immer die häufigste Indikation darstellte. Bei Lewi et al. wurden die Nabelschnurokklusionen bei 73 Patientinnen durchgeführt, und zwar per bipolarer NS-Koagulation und/oder per Laser. (9) Robyr untersuchte das Outcome von 46 bipolaren NS-Okklusionen (25) und Nicolini schloss 17 Patientinnen mit bipolarer NS-Okklusion in seine Studie ein. (35)

Eine Limitation ist jedoch, dass nicht in allen Studien die gleichen Kriterien galten; so wurde eine Malformation z.B. nicht immer gleich definiert.

### 4.3 Outcome der CO / CO im Vergleich mit anderen Studien

In allen Studien kam es in einigen Fällen zum Versterben des zweiten Kindes. Das folgende Diagramm gibt einen Überblick über die IUFD-Rate.

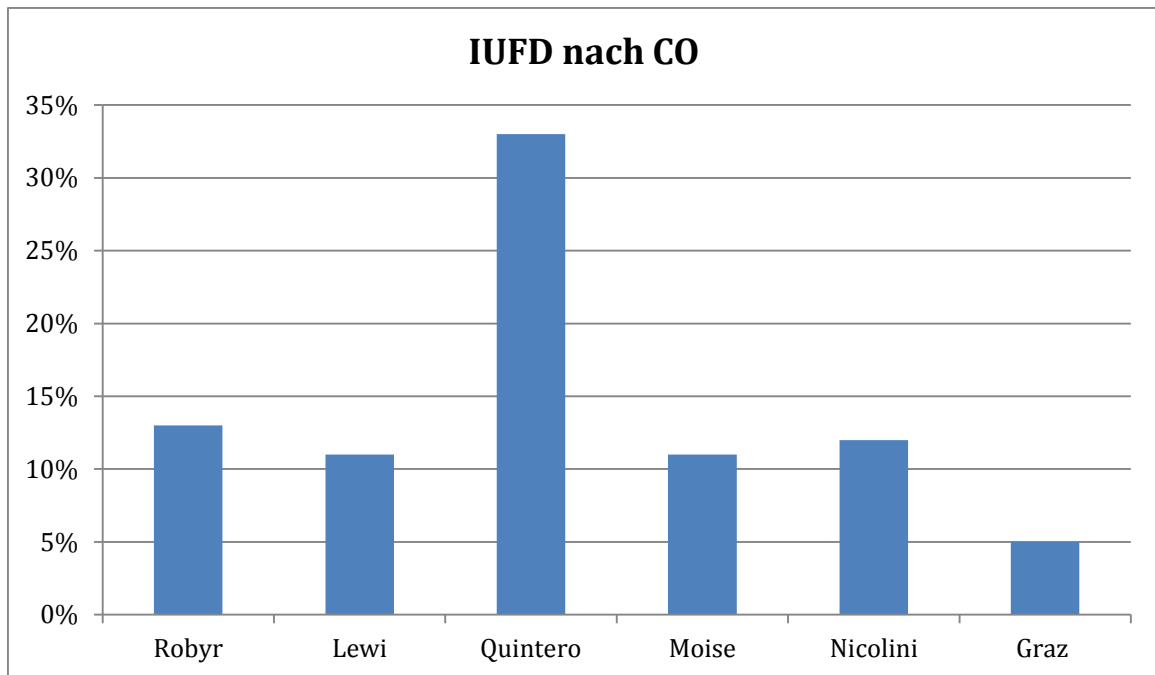


Tabelle 27: IUFD nach CO

In allen anderen Studien liegt die IUFD-Rate nach CO zwischen 10 und 15%. Nur die Studie von Quintero fällt mit 33% aus dem Rahmen. Dabei ist aber zu beachten, dass er die CO nur bei TRAP-Patientinnen durchgeführt hat. (36)  
Graz hat mit nur 5% die niedrigste IUFD-Rate nach CO.

#### **4.4 Komplikationen nach CO**

Eine große Gefahr nach dem Eingriff stellt der pPROM dar. Er trat in allen Studien auf und war überwiegend für das intrauterine Versterben des anderen Kindes verantwortlich. (25) (9) (36) (29) (35) Auch in Graz war er für das intrauterine Versterben eines Kindes nach bipolarer NS-Koagulation verantwortlich.

Alle CO in Graz wurden, unabhängig von der jeweiligen Methode, ohne signifikante technische Probleme durchgeführt. Dies entspricht verglichen mit internationalen Studien nicht unbedingt dem Normalfall. Häufig sind Erschwernisse durch technische Zwischenfälle überliefert. (25) (9)

So können z.B. Komplikationen, wie intrafetale Blutungen, auftreten, die aufgrund einer misslungenen oder nicht vollständig beendeten NS-Okklusion entstehen. In der bereits oben erwähnten Studie von Lewi kam es in einem Fall zu einem direkten Verlust eines Kindes, nachdem während der bipolaren NS-Koagulation die NS perforiert wurde und daraufhin ein Verbluten des Kindes erfolgte.

Bei Robyr kam es bei zwei TRAP-Eingriffen zu einem chirurgischen Versagen, bei dem es nicht gelang, den Blutfluss in der NS zu stoppen. (25)

Rossi hat in ihrer Literaturreview über den selektiven Fetozid bei komplizierten monochorialen Schwangerschaften herausgefunden, dass die Durchführung des selektiven Fetozids in 3% der Fälle scheiterte. (37) Die 3% beziehen sich aber sowohl auf den selektiven Fetozid per bipolarer NS Koagulation, Laserung der interfetalen Anastomosen und auch auf die NS-Ligatur.

In keiner Studie wurde die histologische Untersuchung der Plazenten beschrieben, deswegen ist es möglich, dass misslungene Eingriffe unterschätzt werden. (37)

Eine andere häufige Komplikation sind postinterventionelle Infektionen, vor allem die Chorioamnionitis. Diese kann nicht nur das Kind, sondern auch die Mutter selbst bedrohen. Sie trat sowohl in einem Fall bei Lewi auf (9), als auch bei einer Patientin in der Studie von Ilagan (38). In beiden Fällen führte sie zum Versterben des Kindes. In Graz trat keine postinterventionelle Infektion auf.

#### **4.5 Die verschiedenen Methoden der CO und ihr Outcome**

In Graz wurden drei verschiedene Methoden zur CO benutzt. Die bevorzugte Methode hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderem vom GA.

Die bipolare NS-Koagulation fand bei einem durchschnittlichen GA von 20+1 (15+0 – 23+3) SSW statt. Die interstitielle Laserkoagulation zu einem früheren GA, nämlich durchschnittlich in der 16+0 (15 – 17+1) SSW. Die fetoskopische Laserablation wurde in Graz durchschnittlich am spätesten durchgeführt, nämlich in der 20+3 (18+3 – 22+2) SSW. In Graz lässt sich jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage über die unterschiedliche Erfolgsrate je nach Methode und GA treffen.

Lewi bestätigte in ihrer Studie, dass die Laserkoagulation zu einem frühen GA eine höhere Erfolgsrate hat als zu einem späteren GA. (9)

Die bipolare NS-Koagulation lässt sich erfolgreicher zu einem späteren GA durchführen. So berichtet Robyr von einer fetalen Mortalität von 41% bei Fällen, in denen die NS-Koagulation zu einem GA von 16-17 Wochen durchgeführt wurde und 3% bei Kindern mit einem Eingriff später als 18 Wochen. (25)

Es lässt sich noch keine grundsätzliche Aussage darüber treffen, welche Methode bei welcher Indikation angewendet werden sollte. Nur bei TRAP scheint die RFA die angesehenste und erfolgreichste Methode zu sein.

So war bei Ilagas das Outcome der TRAP-Patientinnen, die per bipolarer NS-Koagulation therapiert wurden, etwas schlechter, als bei denen mit FFTS als Behandlungsindikation. (38)

Rossi fand in ihrer Literaturreview ebenfalls heraus, dass Kinder mit FFTS eine höhere Überlebensrate haben, als Kinder, bei denen die NS-Okklusion aufgrund von TRAP durchgeführt wird, jedoch war dies nicht signifikant. (37)

In der Studie von Lewi wird die bipolare Technik als die zuverlässigere bezeichnet, auch wenn der Laser trotzdem noch seine speziellen Indikationen und Vorteile hat. So ist die benötigte Instrumentengröße zu einem früheren GA bei einem Lasereingriff geringer als bei der bipolaren NS-Koagulation. Auch ist mit dem Laser eine Koagulation durch die interfetale Trennmembran möglich. So kann eine Septostomie bei FFTS in einigen Fällen vermieden werden. (9)

Wenn es die Umstände zulassen, kann eine CO bei diskordanten Anomalien bis nach die 26.SSW hinausgezögert werden, weil dadurch das Risiko eines pPROM deutlich verringert wird. In der Studie von Lewi betrug die Überlebensrate bei selektivem Fetozid aufgrund von diskordanten Anomalien nach der 26.Woche 100%. Die Kinder wurden alle zwischen der 31. und 40.Woche geboren, so dass auch das Risiko der Frühgeburtlichkeit deutlich vermindert ist.

Bei DC-Zwillingen beträgt die Mortalität des selektiven Fetozids, der aufgrund diskordanter Anomalien durchgeführt wird, weniger als 10% und ist größtenteils einer Fehlgeburt oder extremer Frühgeburt zuzuschreiben (39).

In DC-Schwangerschaften kann aber wegen der nicht vorhandenen interfetalen Verbindungen auch ein exspektatives Management gewählt werden.

Bei MC Schwangerschaften jedoch ist dies nicht der Fall, weil der IUFD eines Kindes in 10 - 25% zum Tod des anderen führen wird und ein Gehirnschaden in 25 - 45% aufgrund akuter feto-fetaler Blutung auftreten kann, zusätzlich zum Risiko der schweren Frühgeburtlichkeit. (40) (41)

#### ***4.6 Neurologisches Outcome der Kinder nach CO***

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist die Anzahl der Studien, die das Outcome der überlebenden Kinder nach einer CO untersucht haben, überschaubar.

In der Studie von Lewi war ein Follow-up von 100% möglich. Die Informationen über das kindliche Outcome stammten entweder vom Pädiater oder vom Allgemeinmediziner. 8% der Kinder hatten irgendeine Form der Entwicklungsverzögerung. Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit sowie TRAP-Eingriffe nach der 23.Woche. (9)

In Graz fanden alle TRAP Eingriffe vor der 23.Woche statt.

Ilagas untersuchte ebenfalls das neurologische Outcome nach bipolarer NS-Okklusion. Er kam zu der Konklusion, dass 96% der Kinder eine normale neurologische Entwicklung nach bipolarer NS-CO aufwiesen.

Jedoch nahmen nur 27,5% der vorher per bipolarer NS-Okklusion behandelten Patientinnen an dem Follow-up teil, so dass ein Selektionsbias möglich wäre. (38)

Die Entwicklungsprobleme können sowohl der zugrundeliegenden Krankheit, der Intervention als auch der schweren Frühgeburt zuzuschreiben sein. Der relative Zusammenhang konnte bis jetzt noch nicht hergestellt werden. Dafür sind größere Studien notwendig. (9)

#### 4.7 Monochoriale Komplikationen in der Gesamtkohorte

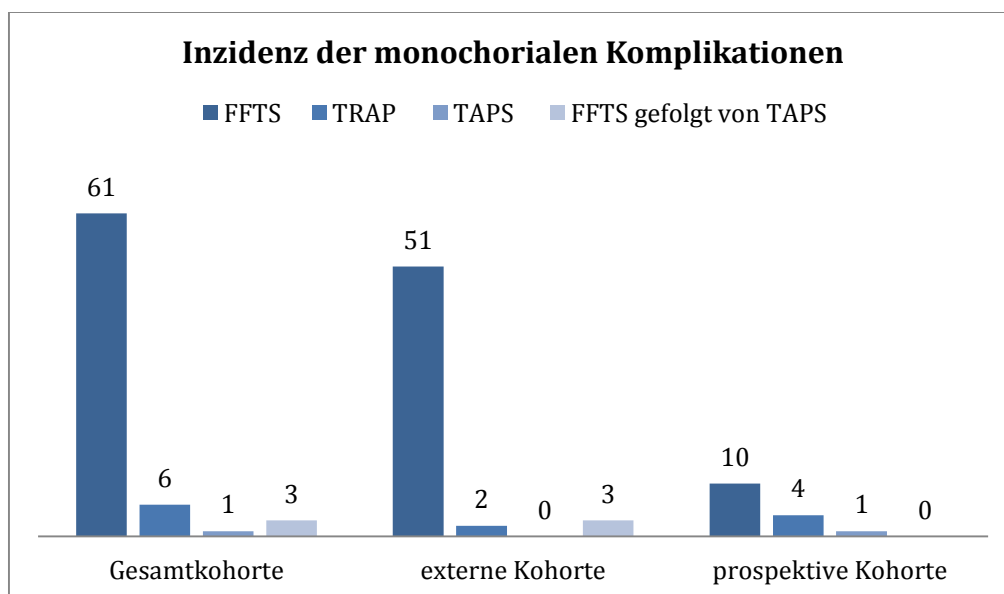


Tabelle 28: Inzidenz der MC-Komplikationen

Die Inzidenz für die Entwicklung einer spezifischen monochorialen Komplikation lag insgesamt bei 39%. Davon entfallen 34% auf FFTS, 3% auf TRAP und 2% auf ein FFTS mit nachfolgender TAPS und 1% auf eine solitäre TAPS.

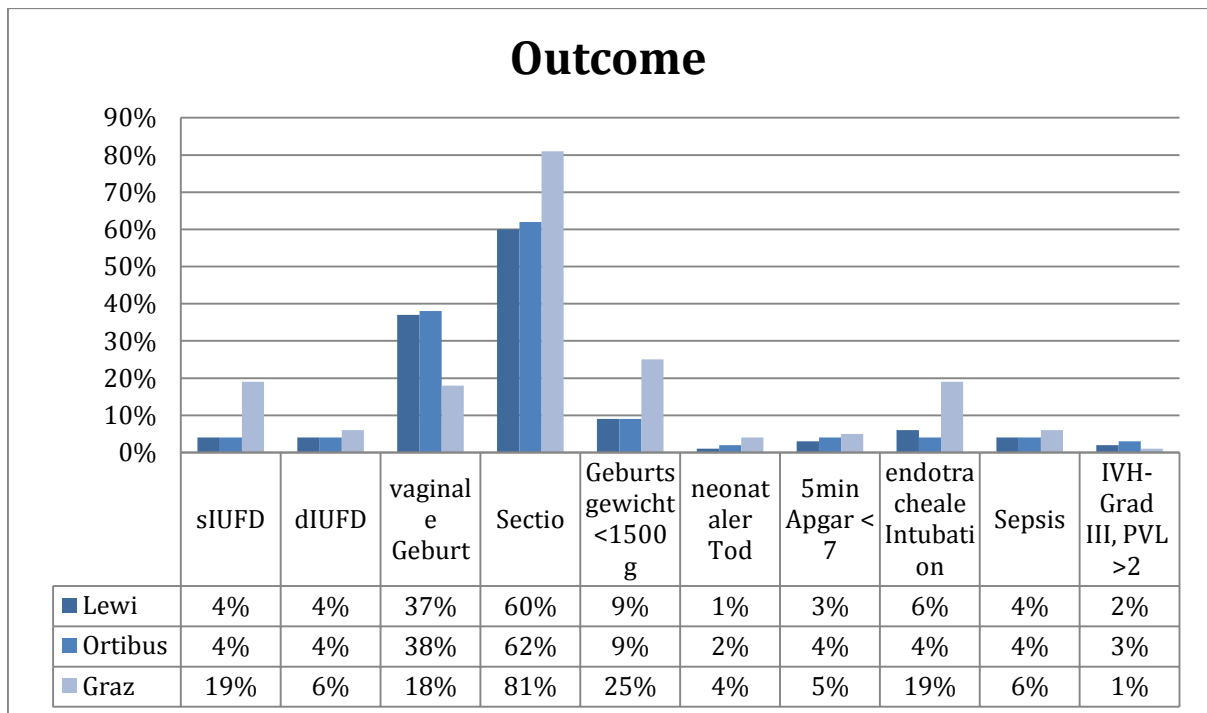
In der prospektiven Kohorte betrug die Inzidenz für das Auftreten eines FFTS 14%, einer TRAP 5% und einer TAPS 1%.

In Tabelle 29 sind die Inzidenzen der spezifischen monochorialen Komplikationen graphisch dargestellt. Die höhere Komplikations- und vor allem FFTS-Inzidenz in der externen Kohorte lässt sich dadurch erklären, dass viele Patientinnen mit FFTS von externen Krankenhäusern nach Graz zur Lasertherapie zugewiesen wurden.

#### ***4.8. Neonatales Outcome bei monochorialen Schwangerschaften insgesamt***

Das neonatale Outcome der Grazer monochorialen Gesamtkohorte lässt sich mit zwei großen Studien vergleichen, die ebenfalls monochoriale Schwangerschaften hinsichtlich ihres generellen Outcomes untersucht haben. In die Studie von Lewi et al aus dem Jahr 2008 (12) wurden 202 Zwillingspaare eingeschlossen und in der darauf aufbauenden Studie von Ortibus (34) wurde der Schwangerschaftsverlauf sowie die neurologische Entwicklung von 136 monochorialen Zwillingen analysiert.

In folgender Tabelle sind einige Outcome-Parameter im Vergleich mit der Grazer Gesamtkohorte dargestellt.



**Tabelle 29: Outcome monochorialer Zwillingsschwangerschaften**

Es ist zu sehen, dass sowohl die single-, als auch die double IUFD-Rate in Graz im Vergleich zu den anderen beiden Studien höher ist. Das ist darauf zurückzuführen, dass die Gesamtkohorte die aufgrund von Komplikationen zugewiesenen Patientinnen enthielt und diese zwangsläufig eine erhöhte Rate an Komplikationen aufwiesen. In Graz wurden im Vergleich zu den anderen beiden Studien die Kinder häufiger per sectionem zur Welt gebracht. Die Anzahl der neonatalen Fruchttode ist ungefähr gleich, ebenso der 5min Apgar Score <7. An einer Sepsis erkrankten in allen drei Studien 4-6%, und die Zahl der IVH/PVL war in Graz mit 1% im Vergleich etwas geringer.

Ortibus hat in ihrer Studie die neurologische Entwicklung untersucht. Dazu wurden 92% der Kinder nach 24 Monaten mit Entwicklungstests untersucht. Bei 10% der Kinder wurden neurologische Defizite eines oder beider Kinder aufgedeckt. FFTS und ART erhöhten sowohl das Todes- als auch das Risiko einer späteren Beeinträchtigung.

Bemerkenswert ist, dass auch in unkomplizierten Schwangerschaften (definiert als Schwangerschaften ohne FFTS und diskordantes Wachstum, GA Geburt >32 Wochen, keine Anomalien oder sIUFD) 7% der Kinder ein neurologisches Entwicklungsdefizit aufwiesen.

Über das Grazer Kollektiv können aufgrund des kurzen und vor allem bei zugewiesenen Patientinnen fehlende Follow-up keine schlüssigen Aussagen zur neurologischen Entwicklung der Kinder gemacht werden.

#### **4.9 Limitationen der Studie**

Es war nicht möglich, das Outcome aller Schwangerschaften zu erhalten. Viele Patientinnen der externen Kohorte waren nur zum Eingriff an der Grazer Universitätsklinik und von den externen Häusern konnten nicht alle angeforderten Informationen bereitgestellt werden, so dass es oftmals nicht möglich war, den weiteren Schwangerschaftsverlauf und das Outcome der Kinder zu komplettieren. Ein weiterer Schwachpunkt ist das neonatale Outcome. Alleine durch den Ausschluss von PVL, NEC, ROP und Sepsis lässt sich nichts über die kognitiven Fähigkeiten der Kinder im weiteren Entwicklungsverlauf aussagen.

Hierfür wären weitere Studien notwendig, die die Entwicklung der Kinder nach CO oder Lasertherapie die ersten Jahre ihres Lebens begleiten und durch regelmäßiges Follow-up mehr über das Langzeitoutcome feststellen können. Dies wird mittlerweile durchgeführt.

## 5 Fazit

Die CO stellt im Falle von diskordanten Anomalien eine effektive und sichere Möglichkeit dar, das Leben des anderen Kindes zu retten.

Je nach GA und Indikation muss in jedem Fall individuell die geeignetste Methode ausgesucht werden.

Die Überlebensrate der Kinder in Graz lag bei 95%. Schwerwiegende mütterliche Komplikationen traten nicht auf.

Die Entscheidung zur CO ist komplex und von vielen Faktoren abhängig.

pPROM, frühes Geburtsalter und eine Septostomie stellen die größten

Risikofaktoren für eine spätere Beeinträchtigung des verbleibenden Kindes dar.

Bislang gibt es noch keine Möglichkeiten diese Risikofaktoren vorherzusagen oder zu verhindern.

Das Outcome der in Graz durchgeführten selektiven Fetozide bei monochorialen Schwangerschaften ist mit dem großer internationaler Zentren vergleichbar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* Elsevier Inc.; 2013 Jan;208(1):3–18.
2. Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med.* Elsevier Ltd; 2010 Feb;15(1):15–20.
3. Statistik Austria. Geborene und Geburten seit 1991 nach Mehrlingseigenschaft [Internet]. 2014. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html)
4. Stauber M, Weyersthal T. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2005.
5. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:824–9.
6. Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie FM. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Apr;19(4):350–2.
7. Carroll S. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10–14 weeks of gestation. *J Obstet.* 2002;109(February):182–6.
8. Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. Graz.
9. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Mar;194(3):782–9.
10. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):417–26.
11. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* Elsevier Ltd; 2009 May;30(5):379–90.
12. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):514.e1–8.

13. Benirschke K. The monozygotic twinning process, the twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins. *Placenta*. Elsevier Ltd; 2009 Nov;30(11):923–8.
14. Klaritsch P. Management und Outcome des feto-fetalen Transfusionsyndroms. *JATROS*. 2010;3:3–6.
15. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, Beck V, Medek H, et al. Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagn Ther*. 2010 Jan;27(3):121–33.
16. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner A-S, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. Elsevier Ltd; 2014 Jun 21;383(9935):2144–51.
17. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol*. Mosby; 1990 Sep;163(3):907–12.
18. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2010 Sep;203(3):213.e1–4.
19. Pagani G, D'Antonio F, Khalil a, Papageorghiou a, Bhide a, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jul;42(1):6–14.
20. Rodeck C, Deans A, Jauniaux E. Thermocoagulation for the Early Treatment of Pregnancy with an Acardiac Twin. *N Engl J Med*. 1998;1293–5.
21. Russell Z, Quintero R a, Kontopoulos E V. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;12(6):439–49.
22. Valsky D V, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med*. Elsevier Ltd; 2010 Dec;15(6):342–8.
23. Challis D, Gratacos E, Deprest J a. Cord occlusion techniques for selective termination in monochorionic twins. *J Perinat Med*. 1999 Jan;27(5):327–38.
24. Van den Bos EM, van Klink JMM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jun;41(6):653–8.
25. Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG An Int J ....* 2005;112(December 2003):1344–8.

26. Deprest J a, Van Ballaer PP, Evrard V a, Peers KH., Spitz B, Steegers E a, et al. Experience with fetoscopic cord ligation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Dec;81(2):157–64.
27. Deprest J a., Audibert F, Van Schoubroeck D, Hecher K, Mahieu-Caputo D. Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):340–5.
28. Klaritsch P, Albert K, Van Mieghem T, Gucciardo L, Done' E, Bynens B, et al. Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery. *BJOG.* 2009 Jan;116(2):188–97.
29. Moise KJ, Johnson A, Moise KY, Nিকেleit V. Radiofrequency ablation for selective reduction in the complicated monochorionic gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):198.e1–5.
30. Tsao K, Feldstein V a., Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):635–40.
31. Ville Y. Selective feticide in monochorionic pregnancies: toys for the boys or standard of care? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):448–50.
32. O'Donoghue K, Barigye O. Interstitial laser therapy for fetal reduction in monochorionic multiple pregnancy: loss rate and association with aplasia cutis congenita. *Prenat ....* 2008;(April):535–43.
33. Ville Y, Hyett JA, Vandenbussche FP, Nicolaidis KH. Endoscopic laser coagulation of umbilical cord vessels in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(5):396–8.
34. 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. *Am J Obstet Gynecol.* Mosby, Inc.; 2009 May;200(5):494.e1–8.
35. Nicolini U, Poblete A, Boschetto C, Bonati F, Roberts A. Complicated monochorionic twin pregnancies: Experience with bipolar cord coagulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:703–7.
36. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, Pankrac Z, Swiatkowska M, Bornick PW, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:982–91.
37. Rossi a C, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* Mosby, Inc.; 2009 Feb;200(2):123–9.
38. Ilagan JG, Wilson RD, Bebbington M, Johnson MP, Hedrick HL, Liechty KW, et al. Pregnancy outcomes following bipolar umbilical cord cauterization for selective

termination in complicated monochorionic multiple gestations. *Fetal Diagn Ther.* 2008 Jan;23(2):153–8.

39. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: International experience. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999. p. 893–7.
40. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod.* 1999;14:2124–30.
41. Nicolini U, Poblete A. Editorial Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. 1999;297–301.