

Diplomarbeit

**Monochoriale Zwillingschwangerschaften
Diagnostik, Komplikationen und Managementoptionen in
der Ära der minimalinvasiven pränatalen Therapie**

eingereicht von

Axel Christopher Presich

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

Ausgeführt an der

Medizinischen Universität Graz

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

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

Univ.-Ass. Dr.med.univ. Greimel Patrick

Graz, 20.09.2019

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 20.09.2019

Axel Christopher Presich eh.



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen herzlich bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders möchte ich Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch für die wissenschaftliche Betreuung und Anregung zu dieser Arbeit danken. Vor Allem für seine Geduld mit mir und seine stets positive Einstellung bin ich sehr dankbar.

Meiner besten Freundin, Dr.med.univ Lisa Schaffenrath, für die große emotionale Unterstützung, ihre Tipps, offene Ohren und durchwegs motivierenden Worte.

Meiner Familie, welche ich oftmals auf die Suche nach Rechtschreib- und Grammatikfehler geschickt habe.

Meinen Freunden, welche mich durchwegs unterstützt haben, besonders Marko, welcher mich täglich motiviert hat.

Vorwort

Mehrlingsschwangerschaften unterliegen einem erhöhten Risiko für perinatale Mortalität und Morbidität [1, 2]. Ein wichtiger Faktor, der zur Risikoerhöhung führt, ist die Tatsache, dass Mehrlinge oft zu früh zur Welt kommen. Tatsächlich werden über 50% aller Zwillinge und fast alle Drillinge vor der 37. Gestationswoche geboren. Auch Frühgeburten vor der 28. Gestationswoche treten bei Mehrlingsschwangerschaften, im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften [3] häufiger auf. Frühgeburtlichkeit ist aber wiederum der größte Risikofaktor für die Entwicklung von Langzeitschäden und trägt weiters wesentlich zum erhöhten Mortalitätsrisiko bei Mehrlingsschwangerschaften bei.

Um das Risiko von Komplikationen, die zu einer vorzeitigen Geburt führen, einzuschätzen und Mehrlingsschwangerschaften zu überwachen, sind verschiedene Untersuchungen, wie fetale Biometrie, Untersuchung der fetalen Anatomie, Dopplersonographie und die Ermittlung der Fruchtwassermengen vorgesehen.

Zwillingsschwangerschaften können monochorial-diamniot, monochorial-monoamniot und dichorial-diamniot sein.

Monochoriale Schwangerschaften können durch verschiedene Komplikationen erschwert werden, zu welchen das Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS), die Twin-Reversed Arterial Prefusion Sequence (TRAP), die Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS), die selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (SIUGR) und der selektive intrauterine Fruchttod (sIUFT) zählen.

Der vorliegende Literaturreview soll auf diese speziellen Komplikationen näher eingehen und sowohl die Standards der Diagnostik und Therapie als auch das Outcome betroffener Schwangerschaften erläutern.

Zusammenfassung

Thema dieses Literaturreviews ist es, die Grundlagen der Entstehung und des Verlaufes einer monochorialen Schwangerschaft zu erörtern und zusammenzufassen.

Zu Beginn wird die monochoriale Schwangerschaft definiert, und auf den, für sie spezifischen, Aufbau der Plazenta eingegangen.

Darauffolgend wird auf die häufigsten, mit der monochorialen Schwangerschaft assoziierten, Komplikationen (TTTS, TAPS, TRAP, sIUGR, sIUFT) eingegangen, deren Pathophysiologie, Diagnose, Management und Therapie und das Outcome besprochen.

Am Schluss der Arbeit wird der Verlauf und die Überwachung einer unkomplizierten monochorialen Schwangerschaft von Diagnose bis Entbindung vorgestellt.

Grundlage der Arbeit sind aktuelle Literatur Guidelines.

Abstract

The object of this diploma thesis is the analysis of the development and the course of monochorionic pregnancies.

Initially, the genesis of monochorionic pregnancies will be discussed, with a focus on the specific placental architecture.

The main body focusses on the definition, diagnosis, management and outcome of specific complications, including TTTS, TAPS, TRAP, sIUGR, sIUFD.

Finally, the course of uncomplicated monochorionic pregnancies, from diagnosis to delivery, will be highlighted, including current recommendations regarding surveillance and screening for complications.

The content of this review is based on current literature and guidelines.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Vorwort	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
1 Einleitung	8
1.1 Basic Science	8
1.2 Diagnostik	10
1.3 Komplikationen bei Zwillingsschwangerschaften	12
1.3.1 Selektive Intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)	13
1.3.2 Selektiver intrauteriner Fruchttod (sIUFT)	14
1.3.3 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS):	16
1.3.4 Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)	16
1.3.5 Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAP Sequenz)	18
1.4 Überwachung	19
2 Angioarchitektur der Plazenta	21
2.1 Vaskulogenese und Angiogenese	21
2.2 Interfetale Kreislaufverbindungen	22
2.2.1 Arterio-venöse Anastomosen (AVA)	23
2.2.2 Arterio-arterielle Anastomosen (AAA)	24
2.2.3 Venovenöse Anastomosen (VVA)	25
3 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)	26
3.1 Pathophysiologie	26
3.2 Diagnose und Staging	28
3.3 Therapie	30
3.3.1 Konservative Therapie	30
3.3.2 Fetoskopische Laserablation	30
3.3.3 Amnionreduktion	36
3.3.4 Septostomie	37
3.3.5 Selektiver Fetozyd	38
4 Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)	39
4.1 Pathophysiologie	40

4.2	Diagnose	41
4.3	Staging	43
4.4	Management und Therapie	44
5	Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence	46
5.1	Pathophysiologie	46
5.2	Diagnose	48
5.3	Therapie und Management	49
5.4	Outcome	50
6	Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)	51
6.1	Pathophysiologie	51
6.2	Diagnose und Staging	53
6.3	Management und Outcome	55
7	Selektiver intrauteriner Fruchttod (sIUFT)	57
7.1	Folgen und Outcome	57
8	Management der unkomplizierten monochorialen Schwangerschaft	59
8.1	Diagnose	59
8.2	Screeningmethoden	60
8.3	Planung des Geburtstermins	61
9	Diskussion	62
9.1	Literatur	62
9.2	Goldstandard Fetoskopische Laserablation	63
9.3	Fazit	65

1 Einleitung

1.1 Basic Science

In den letzten Jahren verzeichnete die Reproduktionsmedizin große Fortschritte. So ist es Frauen nun möglich geworden, auch unter erschwerten Bedingungen, wie zum Beispiel aufgrund einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz, oder auch in fortgeschrittenem biologischem Alter mithilfe von assistierenden reproduktionsmedizinischen Therapieverfahren, schwanger zu werden. Infolge dessen kann es unter Umständen zu Überstimulation der Ovarien kommen, was zur gleichzeitigen Reifung von mehr als einer befruchtungsfähigen Eizelle führen kann. Weiters ist es in Österreich erlaubt, bis zu drei befruchtete Eizellen gleichzeitig zu transferieren [4], das daraus resultierende Ergebnis ist, dass bis zu 24% der erfolgreichen in Vitro Fertilisationen (IVF) in Mehrlingsschwangerschaften enden [3].

Durch hinzuziehen der Sterilitätstherapie hat sich die Anzahl der Zwillingschwangerschaften im Verhältnis zur Gesamtgeburtsrate von 1:80-90 auf 1:50 erhöht [5].

Bei Zwillingschwangerschaften wird zwischen eineiigen (monozygoten, identischen) und zweieiigen (dizygoten, fraternalen) Zwillingen unterschieden. In 2/3 der Fälle sind die Zwillinge dizygot [5, 6], das heißt es wurden zwei verschiedene Eizellen gleichzeitig befruchtet. Folglich haben alle dizygoten Zwillinge jeweils ihre eigene Plazenta und es sind sowohl zwei Amnionsäcke als auch zwei Chorionhöhlen vorhanden. Die Plazenten können sekundär miteinander verschmelzen, jedoch ohne Bildung von fetalen Kreisläufen [5]. Diese Zwillinge können sowohl desselben als auch unterschiedlichen Geschlechts sein, da sie beide unterschiedliche Erbanlagen haben. Dizygote Spaltung scheint durch mehrere Faktoren beeinflusst zu sein.

So scheint die Wahrscheinlichkeit dizygote Zwillinge zu bekommen vom 15. Lebensjahr bis zum 35. Lebensjahr um das 4 fache zu steigen [7]. Es wird auch vermutet, dass die „body composition“ eine Rolle hierbei spielt. Tatsächlich gibt es Studien, die behaupten, dass die Wahrscheinlichkeit einer dizygoten Zwillingschwangerschaft bei Frauen, die eine Größe über 164 cm haben um das doppelte höher ist als bei kleineren Frauen unter 155 cm. Auch ein BMI von über 30 soll die Wahrscheinlichkeit einer dichorialen Zwillingschwangerschaft erhöhen [7].

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die genetische Prädisposition. In einigen Fällen wurde beobachtet, dass weibliche Verwandte einer Frau, die mit dichorialen Zwillingen schwanger wurde, selbst dichoriale Zwillinge zur Welt brachten. In einer Stammbaumanalyse, durchgeführt von Meulemans et al. wurden 1996 die Stammbäume von 1422 niederländischen und flämischen Frauen, die spontan mit dichorialen Zwillingen schwanger wurden untersucht. Daraus ergab sich ein Muster, welches einem autosomal dominanten Erbgang entspricht [8].

In 1/3 der Fälle [6, 9] jedoch sind die Zwillinge monozygot, das heißt es hat eine Spaltung einer befruchteten Zygote oder eines Embryoblasten stattgefunden. Diese haben beide dieselben Erbanlagen und folglich auch dasselbe Geschlecht. Etwa 30% dieser Zwillinge weisen sowohl zwei Chorionhöhlen, als auch zwei Amnionsäcke auf, was als dichorial-diamniot bezeichnet wird.

Ungefähr 70% der monozygoten Zwillinge werden hingegen von einer gemeinsamen Plazenta versorgt. Diese liegen entweder in getrennten Amnionhöhlen, sind also monochorial-diamniot, oder teilen sich sowohl Chorionhöhle als auch Amnionsack, was in rund 4 Prozent vorkommt und monochorial-monoamniot genannt wird.

Ein weiteres mögliches Ergebnis einer jedoch unvollständigen Teilung hat die Entstehung von siamesischen Zwillinge zufolge. Diese sind folglich auch monochorial und monoamniot und entstehen in ca. 1% der Fälle [9].

Die Chorionizität scheint mit dem Zeitpunkt der Spaltung der Zygote bzw. des Embryoblasten in Verbindung zu stehen, wobei die Zeit um den dritten Tag nach der Befruchtung eine wichtige Rolle spielt. Wenn sich die Zygote innerhalb der ersten vier Tage spaltet entstehen dichoriale-diamniote Zwillinge, unter Umständen mit sekundär verschmolzenen Plazentascheiben [10]. Bei Spaltung in

der ersten Woche der Befruchtung entstehen monochoriale-diamniote Zwillinge, also Zwillinge mit gemeinsamer Plazenta aber getrennten Amnionsäcken [6, 9, 11].

Im Fall einer Spaltung in der 2. Woche zwischen 8. und 13. Tag nach der Befruchtung entstehen monochoriale-monoamniote Zwillinge, die sich sowohl Plazenta als auch Amnionsack teilen [6, 9, 11]. Doppelbildungen (Siamesische Zwillinge) entstehen durch unvollständige Spaltung der Embryonen nach dem 13. Tag nach der Befruchtung.

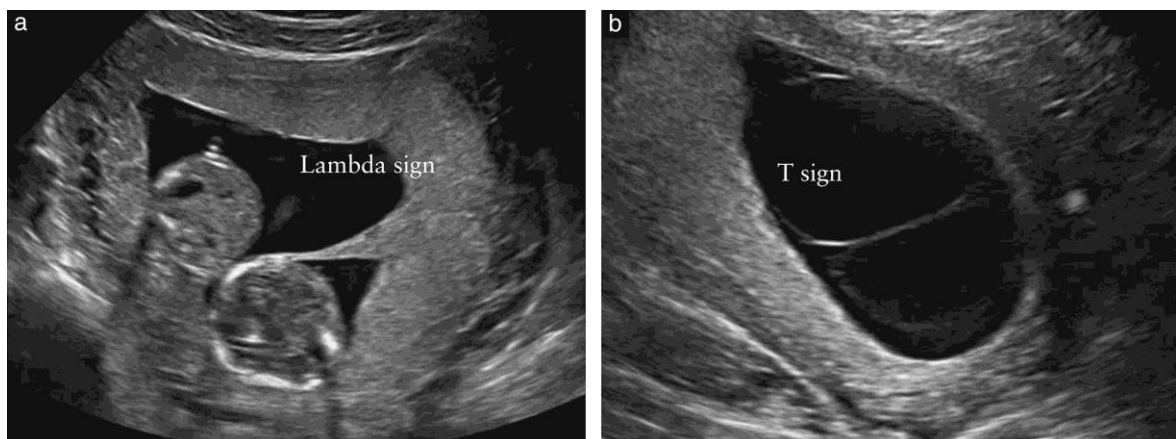
Monochoriale Zwillinge weisen eine relativ hohe Rate an Komplikationen auf. In rund 10% kommt es zu einem TTTS [6]. Auch in Hinblick auf perinatale Mortalität und Morbidität unterscheiden sich die unterschiedlichen Formen der Zwillingsschwangerschaften untereinander. Tatsächlich ist die perinatale Mortalität bei monochorialen Zwillingen doppelt so hoch wie bei dichorialen Zwillingen (2,8% zu 1,6%) und im Vergleich zu Einlingen ist die Mortalität von monochorialen Zwillingen sogar um das Vierfache (0,7% zu 2,8%) erhöht [6]. Das Risiko für neurologische Langzeitschäden bei frühgeburtlichen monochorialen Zwillingen ist im Vergleich zum Risiko bei frühgeburtlichen dichorialen Zwillingen auch um das 7 fache höher [12].

1.2 Diagnostik

Aufgrund der Unterschiede in den Risiken für die Entwicklung verschiedener Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft ist es von höchster Wichtigkeit, rechtzeitig die Chorionizität zu bestimmen. Das ideale Fenster dafür ist zwischen Gestationswoche 11+0 und 13+6, da in dieser Zeitspanne Amnion und Chorion noch voneinander getrennt sind, die Feten aber gleichzeitig groß genug sind, um eine eindeutige Zuordnung treffen zu können. Hierfür wird die Insertionsstelle der Amnionmembran an der Plazenta untersucht. Wenn sich im Ultraschall eine dicke Schicht von verschmolzenen Membranen und zwei dünnere Amnionschichten, die

zusammen wie ein Lambda erscheinen, darstellen lassen, dann liegt eine dichoriale-diamniote Zwillingschwangerschaft vor. Falls sich jedoch nur zwei dünne Amnionschichten, die an ein T erinnern, präsentieren, liegt eine monochoriale-diamniote Zwillingschwangerschaft vor. Falls sowohl im abdominellen als auch im transvaginalen Ultraschall keine Trennwand darstellbar ist, handelt es sich um eine monochorial-monoamniote Schwangerschaft. Diese kann zusätzlich dadurch bestätigt werden, dass sehr häufig eine Torsion der beiden Nabelschnüre dargestellt werden kann.

Kann die Chorionizität nicht eindeutig festgestellt werden, sollte an eine Spezialklinik verwiesen werden. Die Feststellung der Chorionizität ist deshalb von so großer Bedeutung, da sowohl das weiterführende Management als auch die Risiken bei monochorialen Zwillingschwangerschaften anders sind als bei dichorialen Zwillingschwangerschaften.



[13]

Diese Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung von Ultraschallbildern einer dichorial-diamnioten Plazenta (links) und einer monochorialen-diamnioten Plazenta (rechts).

1.3 Komplikationen bei Zwillingschwangerschaften

Wie bereits erwähnt, sind monochoriale Zwillingschwangerschaften weit mehr Risiken ausgesetzt als dichoriale Zwillingschwangerschaften, und Komplikationen treten dementsprechend auch öfter auf [6]. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass monochoriale Zwillinge sich eine Plazenta teilen und über vaskuläre Anastomosen Volumenverschiebungen entstehen können. Vaskuläre Anastomosen zwischen den Kreisläufen von dichorialen Zwillingen werden auch praktisch nie beobachtet, wenngleich es als Rarität auch monochoriale Verhältnisse bei dizygoten Zwillingen geben kann [14, 15].

Es gibt verschieden Arten von Anastomosen, unter welchen arterio-venöse Anastomosen (AVA) das größte Risiko darstellen; durch den hierbei unidirektionalen Blutfluss kann ein Ungleichgewicht in der Blutverteilung zwischen den Feten entstehen, was zu schweren Komplikationen wie TTTS und TAPS führen kann [14]. Arterio-arterielle Anastomosen (AAA) und veno-venöse Anastomosen (VVA) können im Gegensatz zu den AVA eine protektive Wirkung auf die Feten haben, da sie bidirektionalen Fluss erlauben, wodurch ein gewisser Ausgleich hergestellt werden kann [10]. Mögliche schwere Komplikationen, die aufgrund hämodynamischen Ungleichgewichts entstehen können, sind TTTS, TAPS und TRAP. Diese Komplikationen sind spezifisch für monochoriale Zwillinge und treten bei dichorialen Zwillingen nicht auf, da sich zwischen diesen keine vaskulären Anastomosen bilden und es somit nicht zu hämodynamischem Ungleichgewicht kommen kann.

Sowohl monochoriale als auch dichoriale Zwillingschwangerschaften können von selektiver intrauteriner Wachstumsrestriktion (selective intrauterine growth restriction, sIUGR) und selektivem intrauterinem Fruchttod (sIUFT) betroffen sein. Auch hierbei gibt es Unterschiede im Management und Outcome.

1.3.1 Selektive Intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)

Hierbei handelt es sich um eine Wachstumsdiskrepanz zwischen den Zwillingen, die auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist. Mögliche Ursachen sind virale Infektionen (Cytomegalievirus, Rubella, Toxoplasmose [13]) oder chromosomale Aberrationen. In 11-14% der monochorialen Schwangerschaften ist jedoch ist die Ursache die ungleiche Verteilung der plazentaren Masse und der Gefäße zwischen den Zwillingen [16]. Diese ungleiche Aufteilung führt zu suboptimalem Wachstum jenes Zwillinges, dessen plazentarer Anteil kleiner ist [17].

Signifikante Gewichtsunterschiede finden sich in bis zu 25% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften [18]. Da eine Wachstumsdiskordanz jedoch auch im Rahmen eines TTTS vorkommen kann, muss ein solches zuerst ausgeschlossen werden, um die Diagnose der intrauterinen Wachstumsrestriktion zu stellen. Als diagnostische Kriterien gelten entweder ein geschätztes Gewicht eines Zwillinges unter der 10. Perzentile [13, 17, 18] und/oder eine Gewichtsunterschiede zwischen den Zwillingen von mehr als 25% [13]. Falls das Gewicht beider Feten unter der 10. Perzentile liegt und die Gewichtsunterschiede 25% nicht übersteigt, sind beide als "small for gestational age", also als zu klein für ihr Gestationsalter im Vergleich zu anderen Feten im selben Gestationsalter, einzustufen.

Klassifiziert wird die sIUGR mittels Dopplerultraschalls der Nabelschnurarterie des betroffenen Zwillinges [13, 19]. Dabei wird zwischen drei Typen unterschieden: Typ 1 zeigt im Ultraschall normalen Gefäßwiderstand und positiven end-diastolischen Blutfluss [13, 16, 18, 19] und hat auch das günstigste Outcome [16, 18].

Bei Typ 2 findet sich ein enddiastolischer Null- oder Rückwärtsfluss (absent or reversed end diastolic flow, AREDF) [18, 18]. Hier findet sich das ungünstigste Outcome. Die Mortalität der kleineren Zwillinge liegt bei etwa 48% unter konservativer Therapie [16].

Typ 3 ist charakterisiert durch zyklisch intermittierenden AREDF (iAREDF), was auf große arterio-arterielle Anastomosen hinweist [19]. Auch hier ist die Prognose ungünstig. Unter konservativer Therapie sterben 15% der wachstumsrestringierten Zwillinge [16] und etwa 20% der altersentsprechend wachsenden Zwillinge erleiden Hirnparenchymschäden [18].

Die Therapieoptionen sind angepasst an den Typ der Wachstumsrestriktion. So wird Typ 1 hauptsächlich konservativ behandelt. Bei Typ 2 und 3 wird versucht die Entbindung so lange wie möglich hinauszuzögern und gleichzeitig einen intrauterinen Fruchttod zu vermeiden. Je nach Schweregrad der Mangelversorgung werden mehr oder weniger engmaschige Ultraschallkontrollen durchgeführt. Sollte sich der Zustand eines Kindes deutlich verschlechtern, wären invasive Therapieoptionen wie Laserablation der Anastomosen oder ein selektiver Fetozid des wachstumsrestringierten Feten zu erwägen [13, 16].

Da dichoriale Zwillinge eine andere Gefäßarchitektur besitzen, durch die es nicht zu Gefäßanastomosen kommen kann, wird in Fällen der intrauterinen Wachstumsrestriktion vorwiegend konservativ behandelt. Dies erfolgt in Form einer Nutzen-Risiko Abschätzung zwischen Entbindung und Prolongation der Schwangerschaft und begleitenden regelmäßigen Ultraschallkontrollen. Eine Entbindung vor der 32. bis 34. Schwangerschaftswoche soll vermieden werden [13].

1.3.2 Selektiver intrauteriner Fruchttod (sIUFT)

Beim sIUFT handelt es sich um den intrauterinen Tod eines Zwillinges, was mit einer erhöhten Mortalität als auch Morbidität des Co-Zwillinges einhergeht. Betroffen davon sind ca. 5% aller Zwillingsschwangerschaften [18, 20]. In monochorialen Schwangerschaften kann es nach dem Tod eines der Zwillinge zu akutem Abfluss des Blutvolumens des überlebenden Zwillinges in den Kreislauf des toten Zwillinges kommen [18]. Daraus würde ein akuter Blutverlust im überlebenden Zwilling resultieren, der zu Hypovolämie und infolge dessen zum Tod durch hypovolämischen Schock oder zu Organschäden aufgrund von Minderperfusion führen kann. Das Risiko des überlebenden Feten selbst intrauterin zu sterben liegt bei etwa 12% [18], das perinatale Mortalitätsrisiko (= in Utero und in der Periode direkt nach der Geburt) beträgt 38% [20]. Auch das Morbiditätsrisiko des überlebenden Feten ist erhöht; so kann es zu einer Reihe von Abnormalitäten im

zentralen Nervensystem, den Nieren, Nebennieren, Leber, Lunge, im Gastrointestinaltrakt, an den Extremitäten und an der an Haut kommen [20]. Auch die Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Entbindung ist erhöht [13].

Die Ursache für die hohe Mortalität und Morbidität der überlebenden Zwillinge scheint in der Hypoxie und Anämie des überlebenden Zwillings, welche eine Konsequenz des akuten Blutverlustes in der Zeit des Versterbens des anderen Zwillings ist, zu liegen [21].

Die Therapie ist abhängig vom Zustand des überlebenden Zwillings. Um Morbidität und Mortalität zu senken ist es jedoch ratsam, die Geburt so lange wie möglich noch hinauszuzögern und frühe Frühgeburten zu vermeiden, da ein längeres Intervall zwischen Diagnose des intrauterinen Fruchttodes des einen Zwillings und der Geburt des anderen Zwillings positiv mit dem Outcome korreliert. Ab der 34-36. Schwangerschaftswoche kann eine vorzeitige Entbindung angestrebt werden [13].

Auch der Zeitpunkt der Diagnose eines sIUFT scheint Einfluss auf das Outcome des Co-Zwillings zu haben. So scheint der überlebende Zwilling einem geringeren Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko ausgesetzt zu sein, wenn die Diagnose des IUFT -im Vergleich zur Diagnosestellung im zweiten oder dritten Trimester - im ersten Trimester gestellt wird [20].

Sollten sich in den ersten 48 Stunden nach sIUFD Anämiezeichen ergeben, kann eine intrauterine Transfusion durchgeführt werden um den Blutverlust auszugleichen [18]. Bei Hinweiszeichen auf schwere neurologische Schäden des überlebenden Zwillings kann jedoch auch ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden [13].

Weiterführend soll beim Überlebenden Zwilling alle zwei bis vier Wochen Wachstums- und Dopplerkontrollen erfolgen und nachgeburtlich Kontrollen über eine Entwicklungsambulanz erfolgen, um Entwicklungsverzögerungen frühzeitig zu erkennen [13].

1.3.3 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS):

Dieses Syndrom ist charakterisiert durch eine zunehmende Fruchtwasserdiskrepanz zwischen beiden Feten, mit oligurischem Oligohydramnion im Donorzwilling und polyurischem Polyhydramnion im Akzeptorzwilling. Dies kann in schweren Fällen zu einer kardialen Überbelastung aufgrund des erhöhten zirkulierenden Blutvolumens und zum Hydrops fetalis im Akzeptorzwilling führen [3, 6].

TTTS tritt in bis zu 15% von monochorialen Zwillingsschwangerschaften auf [3, 10], am häufigsten zwischen der 16. und 24. Schwangerschaftswoche [22].

Prognostische Parameter in der Frühschwangerschaft, die auf die Entwicklung eines TTTS hinweisen, können eine erhöhte Nackenfaltendicke, ein auffälliger Ductus venosus und in späteren Wochen eine Falte in der Amnionmembran zwischen den Feten, die Abwesenheit von arterio-arteriellen Anastomosen und eine Insertio velamentosa der Nabelschnur eines der beiden Feten, sein [6]. Die einzigen diagnostischen Kriterien sind jedoch der sonographische Nachweis eines Oligohydramnions im Donorzwilling bei gleichzeitig bestehendem Polyhydramnion im Akzeptorzwilling [12].

Die einzige kausale Therapiemethode ist die fetoskopische Laserkoagulation der Gefäßverbindungen zwischen den beiden Feten, um den Blutfluss zwischen Donor- und Akzeptorzwilling zu unterbrechen [23].

1.3.4 Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

Eine TAPS ist durch eine Anämie des Donors und eine Polyzythämie des Akzeptors charakterisiert und tritt typischerweise ohne die für TTTS typische Fruchtwasserdiskrepanz in Erscheinung. TAPS tritt in rund 3-5% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften spontan auf [24] und in 15% als

Komplikation nach herkömmlicher selektiver fetoskopischer Laserkoagulation bei TTTS [13].

Zugrunde liegen sehr dünne arterio-venösen Anastomosen mit einem Durchmesser von weniger als 1mm, die meist ohne arterio-arterielle und veno-venöse Anastomosen vorkommen. Durch diese AV-Anastomosen besteht ein langsamer, aber stetiger Blutfluss von Donorzwilling zu Akzeptorzwilling, welcher eine zunehmende Hämoglobindifferenz verursacht.

Man kann TAPS antenatal und postnatal diagnostizieren; die antenatale Diagnostik stützt sich auf die Messung der Peak Systolic Velocity (PSV) der Arteria Cerebri Media (MCA-PSV) beider Feten. Beim Donor ist diese erhöht, was auf eine Anämie schließen lässt, beim Akzeptor ist diese erniedrigt, was auf eine Polyzythämie hinweist [25]. Weitere sonographische Merkmale kann die „starry sky“-Leber des Akzeptorzwillings sein, bei der die hyperechogenen portalen Venolen wie Sterne am Nachthimmel gegen das hypoechogene Parenchym der Leber abgegrenzt erscheinen [24]. Außerdem erscheint der Plazentaanteil des Donors hydropisch und deutlich echogen während jener des Akzeptors hypochogen und eher flach wirkt. Postnatal wird TAPS anhand von einer Hämoglobindifferenz von über 8g/dL zwischen beiden Feten, beziehungsweise einer erhöhten Retikulozytenzahl des Donorzwillings oder dem Vorhandensein von arterio-venösen Anastomosen mit einem Durchmesser von unter 1mm diagnostiziert [24].

Je nach klinischem Zustand kann ein exspektatives Vorgehen gewählt werden oder eine intrauterine Bluttransfusion beim anämischen Zwilling mit oder ohne partieller Austauschtransfusion beim polyzythämischen Zwilling in Betracht gezogen werden. Als kausale Therapie kann eine fetoskopische Laserkoagulation der arterio-venösen Anastomosen durchgeführt werden, jedoch ist dies ein besonders schwieriger Eingriff, da üblicherweise kein Polyhydramnion vorliegt und die verantwortlichen Anastomosen aufgrund ihrer kleinen Durchmesser schwer zu finden sind [24]. Bei fortgeschrittener Schwangerschaft kann auch eine Entbindung eingeleitet werden [13, 25].

Das Outcome von Schwangerschaften, die durch TAPS kompliziert werden ist recht variabel. So können bei milden Formen zwei gesunde Kinder zur Welt kommen. In schweren Fällen kann es auch zum intrauterinen Fruchttod eines oder beider Kinder kommen [13, 26].

1.3.5 Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAP Sequenz)

Bei der TRAP Sequenz handelt es sich um eine Komplikation bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften, bei der es aufgrund von arterio-arteriellen Anastomosen zwischen beiden Feten, zu einer Umkehr des Blutflusses in der Nabelschnur eines der beiden Zwillinge kommt. Dazu kommt es aufgrund von hämodynamischen Druckdifferenzen zwischen den Feten wobei der "stärkere" Fet Blut von seinem Kreislauf über die AA-Anastomosen zwischen beiden Feten in die -häufig singular vorliegende - Nabelschnur und somit in den Kreislauf des "schwächeren" Feten pumpt [27]. Da das Blut, welches aus dem pumpenden Feten kommt bereits teilweise deoxygeniert ist und der Perfusionsdruck, mit dem es den anderen Feten erreicht erniedrigt ist, führt dies infolge zu einer Minderperfusion und Minderversorgung mit Sauerstoff in der kranialen Hälfte des Feten. Dies resultiert in Atrophie der kranialen Hälfte dieses Feten, wodurch sich Kopf, Herz und obere Extremitäten nicht oder nur teilweise entwickeln. In manchen Fällen sind auch die unteren Extremitäten nicht vollständig ausgebildet, wodurch der Fet als amorphe Masse erscheint [27, 27, 28]. Aufgrund der Fehlentwicklung der oberen Körperhälfte wird dieser Fet auch Akardius-Acranius oder parasitärer Zwilling genannt [29].

1% von monochorialen Zwillingsschwangerschaften werden durch die TRAP Sequenz kompliziert, insgesamt tritt sie nur bei 1 von 35000 Schwangerschaften auf [13].

Die TRAP Sequenz geht mit einigen Komplikationen einher. Zum einen besteht durch die zusätzliche Pumparbeit des pumpenden Feten eine erhöhte kardiale Belastung, die zu sekundärer Herzinsuffizienz führen kann [29]. Andererseits liegt die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Frühgeburt zwischen 70 und 75% [28]. Zusätzlich weisen bis zu 50% der akardialen Zwillinge und bis zu 9% der pumpenden Zwillinge chromosomale Aberrationen auf [28].

Gesichert wird die Diagnose einer TRAP Sequenz mittels Ultraschalls indem man in der - in 75% der Fälle singularen [28] - Nabelschnurarterie des akardialen Zwillinges einen retrograden Blutfluss nachweist. Die besten Überlebenschancen des pumpenden Zwillinges sind gegeben, wenn man die TRAP Sequenz noch vor der 16. Schwangerschaftswoche diagnostiziert und behandelt. Die Mortalitätsrate

des pumpenden Zwillings beträgt bis zur 18. Schwangerschaftswoche 30% [13] und 50% der restlichen Feten sterben an den Komplikationen einer Frühgeburt [30].

Zu den Therapieoptionen zählen die interstitielle oder fetoskopische Laserablation der Nabelschnurarterie des acardialen Zwillings, Radiofrequenzablation, die bipolare Nabelschnurokklusion und – aus historischer Sicht - die Injektion von sklerosierenden Stoffen in die Nabelschnurarterie oder die Nabelschnurligatur [27]. Nach erfolgreicher Therapie mit Radiofrequenzablation oder fetoskopischer Laserablation können bis zu 75% der Schwangerschaften bis zum Geburtstermin ausgetragen werden, in bis zu 25% der Fälle jedoch kann es zu intrauterinem Fruchttod des pumpenden Zwillings kommen [29].

1.4 Überwachung

Dichoriale Zwillingsschwangerschaften

Bei dichorialen Schwangerschaften sollte routinemäßig im ersten Trimester mittels Ultraschalls die Chorionizität festgestellt werden. Es sollten beide Feten eindeutig und unverwechselbar bezeichnet werden und – wenn gewünscht - ein Trisomie 21 Screening durchgeführt werden.

Im 2. Trimester werden ein Detailultraschall durchgeführt, um Fehlbildungen weitgehende auszuschließen. Weiters sollte eine Biometrie, die Bestimmung des Amnionflüssigkeitsvolumen und eine Zervixlängenmessung erfolgen, um Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko zu identifizieren.

Danach wird alle 4 Wochen bis zur Geburt eine Ultraschalluntersuchung empfohlen, um das Wachstum der Feten zu beobachten. Eine

Doppleruntersuchung der Nabelschnur bei beiden Feten wird durchgeführt und die Fruchtwassermenge gemessen [13].

Im Falle einer komplizierten dichorialen Schwangerschaft sollten diese Untersuchungen entsprechend häufiger stattfinden.

Monochoriale Zwillingsschwangerschaften

Bei Vorliegen einer monochorialen Schwangerschaft sind jedoch engmaschigere Kontrollen notwendig; nach der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimester, bei dem wieder die Feten bezeichnet, die Chorionizität bestimmt und ggf. ein Ersttrimesterscreening auf Trisomie 21 durchgeführt wird, soll ab der 16. Schwangerschaftswoche alle zwei Wochen eine weitere Ultraschallkontrolle stattfinden. Dabei sollte zumindest eine fetale Biometrie stattfinden, das Gehirn genau untersucht und nach möglichen anatomischen Strukturabweichungen gesucht werden.

Zusätzlich ist es auch im Falle einer monochorialen Schwangerschaft ratsam, die Zervixlänge zu messen [13, 22]. Zwischen der 16. und der 24.

Schwangerschaftswoche sollten besonders bei monochorial-diamnioten Feten die tiefsten vertikalen Fruchtwasserdepots genau untersucht werden, da in dieser Periode das Risiko der Entstehung von TTTS am höchsten ist. Ab der 20. Woche sollte auch zusätzlich die Peak Systolic Velocity (PSV) der Arteria cerebri media gemessen werden, um ein mögliches TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence) früh zu erkennen [22]. Auch für monochoriale Schwangerschaften gilt, dass im Falle einer komplizierten Schwangerschaft, engmaschigere Kontrollen entsprechend anzusetzen sind.

2 Angioarchitektur der Plazenta

2.1 Vaskulogenese und Angiogenese

Die Ausbildung des Blutgefäßsystems wird als Vaskulogenese bezeichnet. Sie beginnt bereits drei Wochen post conceptionem [10] und läuft in drei Schritten ab. An erster Stelle steht die, durch VEGF induzierte, Bildung von hämangioblastischen und angioblastischen Zellen, die sich aus mesodermalen Vorläuferzellen ausdifferenzieren. Danach formieren sie sich zu einem primitiven, prävasculären Netzwerk und differenzieren sich weiter zu perivasculären Zellen. Im dritten Schritt formen sich die Zellen des prävasculären Netzwerkes um und formen ein Netzwerk aus kontraktilen Gefäßen [31].

Als Angiogenese wird der Prozess genannt, bei dem sich neue Gefäße aus präexistierenden Gefäßen bilden. Hier werden zwei Formen unterschieden, nämlich die "branching" und die "non branching" Angiogenese. Die branching Angiogenese beginnt ungefähr am 32. Tag post conceptionem und dauert bis ungefähr zur 25. Woche an. Sie ist gekennzeichnet durch Aussprossung und Verästelung der Gefäße zur Bildung von größeren Blutgefäßnetzwerken, woher sie auch ihren Namen bekommen hat. VEGF stimuliert diese Form des Wachstums und PIGF hemmt sie. VEGF wiederum wird durch Hypoxie stimuliert und PIGF wird durch Hypoxie gehemmt.

Non-branching Angiogenese findet ab der 24. Woche statt und zeichnet sich nicht durch Vernetzung, sondern durch Längenwachstum der Gefäße aus und wird durch PIGF, welches durch einen höheren Sauerstoffpartialdruck stimuliert wird, induziert [10, 31].

Da im ersten Trimenon der Sauerstoffpartialdruck in der Plazenta relativ gering ist, findet zu dieser Zeit, stimuliert durch VEGF, vermehrt branching Angiogenese

statt. Im Falle einer uteroplazentaren Hypoxie kommt es daher vermehrt zu branching Angiogenese. Infolge dessen kann es zu morphologischen und funktionellen Anomalien in der Plazenta kommen, das wiederum das Risiko für die Entwicklung von Komplikationen wie intrauteriner Wachstumsrestriktion und Präeklampsie erhöht [10]. In monochorialen Zwillingen jedoch kann es durch erhöhtes vernetzendes Wachstum der Gefäßstrukturen zu einem Vernetzen der Kreisläufe beider Feten kommen, welches zu interfetalen Shuntverbindungen führen kann.

Diese Verbindungen können in weiterer Folge zu Problemen während der Schwangerschaft führen. Es können sich drei Arten von Gefäßverbindungen entwickeln, nämlich arterio-venöse, arterio-arterielle und veno-venöse und Verbindungen.

2.2 Interfetale Kreislaufverbindungen

Durch die gemeinsame Plazenta in monochorialen Zwillingsschwangerschaften können sich Shuntverbindungen zwischen beiden fetalen Kreisläufen bilden. Tatsächlich finden sich solche Verbindungen in 90% der Plazenten von monochorialen Zwillingen [14]. Es gibt drei Formen solcher Verbindungen; arterio-venöse Anastomosen (AVA), arterio-arterielle Anastomosen (AAA) und veno-venöse Anastomosen (VVA), welche alle mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten in monochorialen Plazenten behaftet sind. So können AVA in 90%, AAA in 85% und VVA in 28% der monochorialen Plazenten nachgewiesen werden. Im Durchschnitt finden sich 11 solche Verbindungen in einer monochorialen Plazenta [14].

Eine Analyse der möglichen Kombinationen von vaskulären Anastomosen von 548 Zwillingen und Drillings kam zu folgenden Ergebnissen: AVA waren in 90% der Plazenten zu finden, in denen AAA nachgewiesen werden konnten. Nur 6,6% der Schwangeren, bei denen solitäre AVA nachgewiesen werden konnten, wiesen ein erhöhtes Risiko an TTTS zu erkranken auf. AAA und AVA wurden stets

gemeinsam beobachtet. In 83% der Fälle, in denen VVA nachweisbar waren, konnte man AVA finden. Sobald mehr als zwei VVA vorhanden waren, fand man immer zumindest eine AVA [10].

Diese Zahlen zeigen, dass in Abwesenheit von VVA die Wahrscheinlichkeit, dass in derselben Plazenta AVA zu finden sind, gering ist.

Anastomosen finden sich üblicherweise nur in monochorialen Plazenten und so gut wie nie in dichorialen Plazenten, da die Gefäße des einen Zwillings sowohl durch Chorion als auch Amnion beider Feten durchwandern müssten, um zu dem Gefäßsystem des anderen Feten zu gelangen. Darüber hinaus müssten zusätzlich dazu noch chemische Barrieren überwunden werden, es besteht also ein mechanischer und chemischer Schutz vor der Bildung von Anastomosen in dichorialen Plazenten [14].

2.2.1 Arterio-venöse Anastomosen (AVA)

AVA sind unidirektionale Gefäßverbindungen zwischen beiden Feten, das heißt der Blutfluss durch sie verläuft nur in eine Richtung. Arterie und Vene verlaufen an der Oberfläche der Plazentaplatte und tauchen über ein gemeinsames Foramen in die Tiefe, wo die Arterie ihr Blut in die Kapillaren im Parenchym der gemeinsamen Cotyledonen drainiert und es dort von der Vene aufgenommen wird. Arterie und Vene teilen sich zwar ein gemeinsames Foramen, an der Oberfläche verlaufen sie jedoch nicht paarig [10]. Das Blut verläuft so vom Kreislauf des Donorfeten von dessen Arterie über in die Vene des Akzeptorfeten und von dort in dessen Kreislauf [12, 32]. In Abwesenheit einer weiteren AVA, die in die entgegengesetzte Richtung läuft, bzw. einer AAA oder VVA, die den Fluss ausgleichen könnten, kann es dadurch zu einem Volumenungleichgewicht kommen, was in weiterer Folge zu schweren Komplikationen wie TTTS oder TAPS führen kann [12, 14]. Interessanterweise werden in Plazenten von Zwillingen, bei denen TTTS diagnostiziert wurde, nicht mehr AVA gefunden als bei Zwillingen, ohne TTTS,

jedoch sind nur in 37% dieser Plazenten AAA zu finden [32]. Der Durchmesser von Arterie und Vene ist meistens ungefähr gleich [10].

Die gedachte Linie, die sich die Arterien und Venen beider Feten teilen, wird auch als vaskulärer Äquator bezeichnet.

2.2.2 Arterio-arterielle Anastomosen (AAA)

AAA sind direkte End-zu-End Anastomosen, die keine Verbindung mit dem plazentaren Parenchym eingehen. Sie verlaufen an der Oberfläche der Plazentaplatte und treten nicht wie AVA über Foramen der Plazentaplatte in die Tiefe ein. Meist findet sich nur eine AAA pro Plazenta. Der Blutfluss durch sie ist bidirektional, wobei bei ähnlichem oder gar gleichem kardialen Auswurf beider Feten wenig bis gar kein Blutfluss durch sie besteht. Bei vorliegendem TTTS können sie den übermäßigen Blutfluss von Donor zu Akzeptor ausgleichen, indem durch sie, aufgrund des erhöhten Druckes, Blut in umgekehrte Richtung, also von Akzeptor zu Donor, fließt. Die Anwesenheit von AAA schließt TTTS jedoch nicht aus [10]

In 20% der spontanen TAPS Fälle finden sich AAA mit einem Durchmesser von unter 1mm und AAA sind für die Entwicklung einer TRAP Sequenz Voraussetzung [10].

In 87-91% der gesunden Plazenten finden sich AAA, wobei nur in 37% der Plazenten, bei denen TTTS diagnostiziert wurde, AAA auftraten. Außerdem wurde festgestellt, dass sich in Fällen, wo AAA interventionell geschlossen wurden nachfolgend ein TTTS entwickeln kann. Dies spricht für die protektive Wirkung von AAA. Es gibt jedoch keinen Unterschied im Durchmesser zwischen den AAA, die in TTTS Fällen und denen die in gesunden Plazenten gefunden worden sind [32]. AAA können auch mittels Farbdopplers dargestellt werden und machen sich durch ihren bidirektionalen, pulsatilen Fluss erkennbar [10].

2.2.3 Venovenöse Anastomosen (VVA)

VVA zählen ebenfalls zu den bidirektionalen End-zu-End Anastomosen, die sich nur auf der Oberfläche der Plazentaplatte befinden und nicht ins Plazentaparenchym eintauchen. Wenn sie auftreten finden sich oft bis zu drei VVA pro Plazenta [10], sie treten jedoch insgesamt seltener auf, so sind sie nur in ca. 25-28% der monochozialen Plazenten aufzufinden. Öfters sind sie jedoch in Plazenten zu finden, in denen TTTS diagnostiziert wurde, so kann man sie dort in 38% der Fälle darstellen [32]. Sie treten auch seltener als AAA auf, was wahrscheinlich auf den verminderten Fluss und die insgesamt höhere Fragilität der VVA zurückzuführen ist. Man nimmt an, dass sie primär gleich oft wie AAA entstehen, jedoch öfter thrombotischen Ereignissen ausgesetzt sind und dadurch sklerosieren. Es kommen offenbar jedoch nie isolierte VVA vor [10].

Auch über VVA kann ein Blutflussungleichgewicht ausgeglichen werden. Durch die Dünnwandigkeit und den verminderten Widerstand der Venen sind sie anfälliger für Druckschwankungen als AAA. Dadurch erlauben sie einen raschen Fluss von hohem Volumen von einem Zwilling zum anderen. Dies macht sie potentiell gefährlicher als AAA [10].

Sie spielen möglicherweise sogar eine Rolle in der Entstehung von TTTS, besonders in Abwesenheit von AAA. Durch ihre Druckinstabilität können sie Druckschwankungen nicht gut ausgleichen wodurch potentiell die Gefahr besteht, dass sie als funktionelle AVA fungieren können [32].

Es wurden auch Plazenten von Zwillingen, die an intrauterinem Fruchttod gestorben sind auf VVA untersucht. In Plazenten, welche keine VVA aufwiesen lag die Mortalitätsrate der Feten bei 7%. Im Gegensatz dazu lag die Mortalität bei Feten, in deren Plazenten VVA nachgewiesen werden konnten bei 13%. [32]. Daraus kann man ein erhöhtes Risiko an intrauterinem Fruchttod bei Anwesenheit von VVA vermuten, ein Beweis dafür ist dies jedoch nicht.



[33] Diese Abbildung zeigt eine Plazenta mit einigen durch Sterne gekennzeichnete Anastomosen. Durch den grünen Stern ist eine AVA gekennzeichnet, durch weiß eine VVA. Die blauen Sterne kennzeichnen AAA.

3 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

3.1 Pathophysiologie

TTTS, auch als Feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS) bekannt, ist eines der schwersten Krankheitsbilder bei monochorialen Schwangerschaften. Unbehandelt liegt die Rate an intrauterinem Fruchttod eines Zwillings bei 90%, die Morbiditätsrate beim überlebenden Zwillings liegt hierbei bei etwa 50% [34]. Etwa 15% von monochorialen Zwillingsschwangerschaften sind davon betroffen und es entsteht meist zwischen der 16. und 26 Schwangerschaftswoche [6].

Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine unbalancierte interfetale stattfindende Transfusion durch AVA. Dies wurde bereits im 19. Jahrhundert vom deutschen Gynäkologen Friedrich Schatz postuliert [35]. Diese Theorie hat sich

bis heute bewährt, wobei vermutet wird, dass auch hormonelle Faktoren eine Rolle in der Entstehung von TTTS spielen.

75% der Zwillinge zeigen Unterschiede in ihrer Hämoglobinkonzentration von über 15% direkt nach der Geburt an. Außerdem findet sich in diesen Fällen keine erhöhte Erythropoetinproduktion im Donor und weder Eisenmangel noch erhöhte Eisenproduktion im Akzeptorzwilling. Dies kann nicht allein durch den fetalen Bluttransfer durch AVA erklärt werden und macht es wahrscheinlich, dass andere Faktoren zusätzlich eine Rolle in der Entstehung von TTTS spielen können.

Gestützt wird diese Theorie durch die Ermittlung von erhöhten Werten an Insulin-like growth Faktor 2 und erniedrigten Leptinwerten im Donorzwilling [6].

Auch höhere Konzentrationen von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und natriuretischem Peptid Typ B (Brain natriuretic Peptide, BNP) wurden in Akzeptorzwillingen gemessen. Sie fördern fetale Urinproduktion und werden bei kardialer Überbelastung ausgeschüttet. Die erhöhte Urinproduktion und Ausscheidung kann damit zur Entwicklung von TTTS beitragen.

Durch Hypovolämie und verminderte renale Perfusion ist im Donorzwilling auch das Renin-Angiotensin-System (RAS) angeregt, was eine Vasokonstriktion zur Folge hat, wodurch die renale Perfusion weiter vermindert wird, mit nachfolgender Oligurie. Durch diesen Teufelskreis kann sich ein Oligohydramnion im Donorzwilling bilden, beziehungsweise bei bereits vorliegendem Oligohydramnion die Situation verschärfen.

Auch Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, von dem man erhöhte Konzentrationen in Akzeptorzwillingen gemessen hat. Durch dessen Wirkung kann es im Akzeptorzwilling zu Hypertension kommen. Dies kann sich wiederum auf kardialer Ebene manifestieren [6, 12].

In monochorialen Zwillingsschwangerschaften, die durch TTTS kompliziert werden, sind häufiger velamentöse Nabelschnuransätze zu finden als bei jenen ohne TTTS. Typischerweise ist hierbei der Donorzwilling betroffen, seltener der Akzeptorzwilling. Durch den velamentösen Ansatz kann die Nabelschnur leichter komprimiert werden, wodurch der Blutfluss durch die Nabelschnurvene zum Feten verringert wird. Dadurch gelangt vergleichsweise weniger Blut zum Donor als zum Akzeptorzwilling. Durch die AVA wird der Akzeptorzwilling zusätzlich vermehrt mit Blut vom Donorzwilling versorgt, mit folgend noch größerer Volumensdifferenz zwischen den Feten. Als Reaktion auf den erhöhten Blutfluss in den Akzeptor

kommt es zur Ausbildung eines Polyhydramnions. Dadurch wird die Nabelschnur des Donors weiter komprimiert, wodurch noch weniger Blut in den Donorzwilling gelangt. Die Volumenimbalance vergrößert sich und kann zu chronischem TTTS führen [12].

3.2 Diagnose und Staging

Die pränatale Diagnose von TTTS stützt sich auf zwei Kriterien. Zuerst muss die Chorionizität der Schwangerschaft bestimmt werden, da TTTS nur in monochorialen Zwillingen vorkommt. Dies soll vor der 16.

Schwangerschaftswoche geschehen. Mittels Ultraschalls werden die Amnionmembranen der Feten genau untersucht. Bei Abwesenheit des typischen Lambda-Zeichens liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine monochooriale Zwillingsschwangerschaft vor. Ein derartiger Befund soll den behandelnden Arzt dazu veranlassen, besonders auf Symptome von TTTS zu achten. Dabei handelt es sich um die Bildung eines Polyhydramnions von einem der Feten [12] und die Entwicklung eines Oligohydramnions im Donorzwilling, die so genannte „twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence“ (TOPS). Dabei wird die Fruchtwassermenge anhand des „deepest vertical pocket“ (DVP) eingeschätzt. Ein Oligohydramnion liegt vor, wenn das DVP kleiner als 2cm gemessen wird. Ein Polyhydramnion liegt vor, wenn das DVP größer als 8cm vor der 20.

Schwangerschaftswoche ist oder über 10cm nach der 20.

Schwangerschaftswoche misst [6, 36].

Als Screeningmethoden kommen Messungen der Nackentransparenz, Detektion einer Falte in der interfetalen Membran, Ermittlung der Blasenfüllung, Beurteilung des end-diastolischen Blutflusses der Nabelschnurarterie oder des Flusses des intrahepatischen Anteils der Nabelschnurvene und Beurteilen des Ductus venosus. Hierzu gibt es einiges an widersprüchlicher Literatur, so soll laut Sueters et. al. nur die Bestimmung der DVP in den Feten ein geeigneter Parameter zur Risikoeinschätzung zur Entwicklung von TTTS sein [37]. Auch wenn diese

Parameter keine sichere Diagnose nach sich ziehen, sollten sie nicht gänzlich außer Acht gelassen werden, da sie zwar keine Diagnose festigen, jedoch mit einem erhöhten Risiko subsequent TTTS zu entwickeln einhergehen.

Das Staging erfolgt anhand eines von Quintero et. al. eingeführten Systems bei Vorliegen eines Oligohydramnion und Polyhydramnion (<2cm UND >8 bzw. 10cm) und zusätzlich folgenden Kriterien:

Stage 1: Beim Donorfeten kann normale Blasenfüllung nachgewiesen werden und es finden sich keine Auffälligkeiten bei der Doppleruntersuchung der Nabelschnurarterie und Vene sowie im Ductus venosus in beiden Feten.

Stage 2: Die Blase des Donorfeten ist nicht gefüllt, jedoch sind die Dopplerbefunde beider Feten nicht auffällig.

Stage 3: Es finden sich pathologische Dopplerbefunde in einem oder beiden Feten. Dies kann sich durch fehlenden oder umgekehrten Fluss in der Nabelschnurarterie manifestieren, wobei hier meist der Donorzwilling betroffen ist. Im Akzeptorzwilling findet sich häufiger eine fehlende oder umgekehrte A-Welle im Ductus venosus und/oder venöse Pulsation in der Nabelschnurvene.

Stage 4: Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch Hydrops in einem oder beiden der Zwillinge, meist ist jedoch der Akzeptorzwilling betroffen.

Stage 5: Dieses Stadium wird diagnostiziert, wenn es in einem oder beiden der Zwillinge zum intrauterinem Fruchttod gekommen ist.

Durch dieses Staging System ist es möglich, das Outcome einer, von TTTS betroffenen Schwangerschaft einzuschätzen. Es ist jedoch nicht geeignet, um den chronologischen Verlauf von TTTS vorherzusagen, da es nämlich möglich ist, dass es zu einer sprunghaften Progression direkt von Stadium 1 auf Stadium 5 kommt. Es präsentieren sich auch Fälle, bei denen gleich Stufe 3 diagnostiziert wird, ohne die Stadien 1 und 2 durchgemacht zu haben. Folglich spiegelt dieses System viel eher verschiedene Manifestationen des Krankheitsbildes wieder, als dass es über den Verlauf von TTTS Auskunft gibt [6].

Auch Fälle von spontaner Remission sind bekannt. Dies wird durch spontanen Verschluss der AVA durch thrombotische Ereignisse versucht zu erklären, eine eindeutige Erklärung hierfür findet sich jedoch nicht in jedem Fall.

3.3 Therapie

3.3.1 Konservative Therapie

Ein TTTS im Stadium 1 nach Quintero et. al., das nicht therapiert wird, zeigt eine 86%ige Überlebenschance und in 10%-30% der Fälle eine Progression zu einem höheren Stadium [38]. Viele Spezialisten sind sich bezüglich des Managements und der optimalen Therapie von Stage 1 TTTS nicht einig, so wird TTTS im Stadium 1 nach Quintero an einigen Kliniken konservativ behandelt.

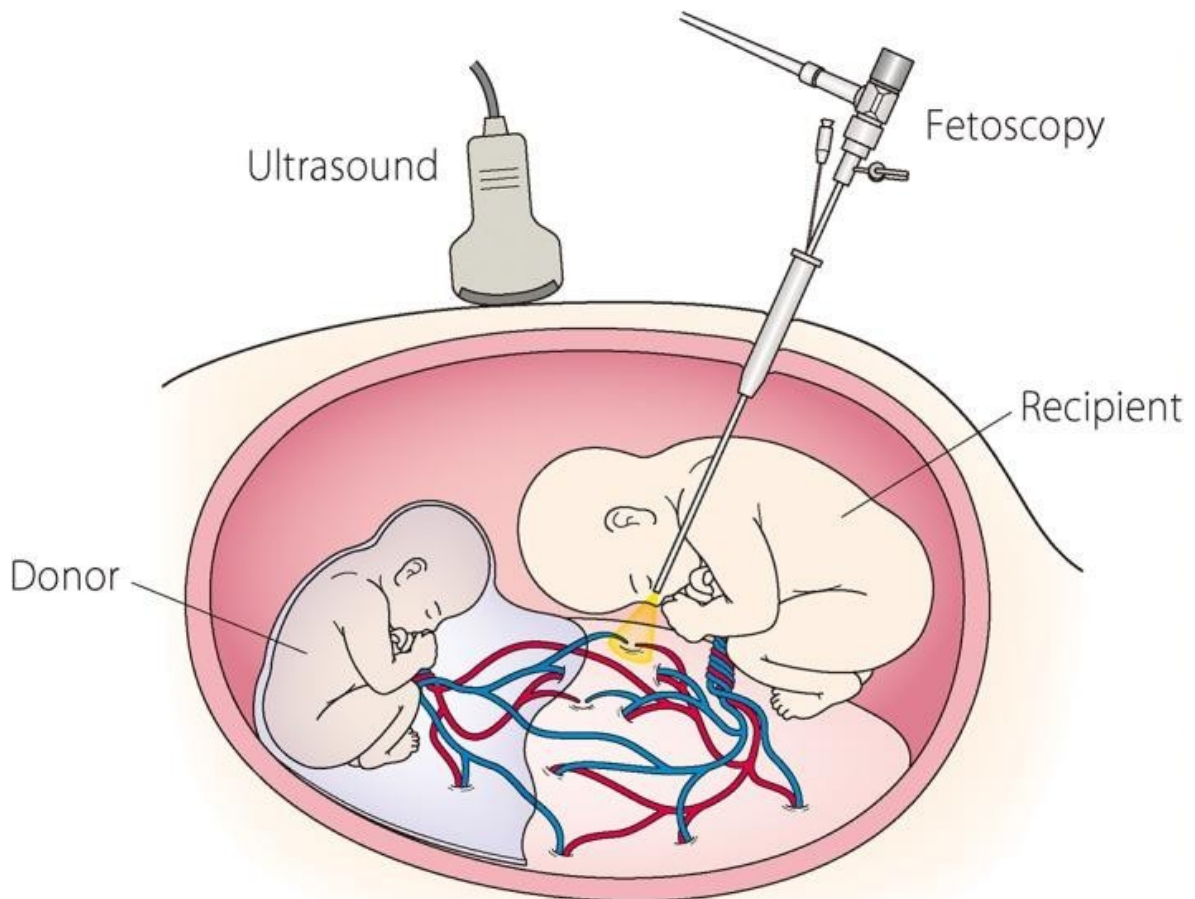
Gelegentlich jedoch verstirbt einer der beiden Feten und das Risiko, dass der zweite Fet folglich auch stirbt, liegt bei 12%. Auch die Gesamtmortalitäts- und Morbiditätsrate ist beim überlebenden Co-Zwilling mit 50% hoch [38].

3.3.2 Fetoskopische Laserablation

Hierbei wird über einen Trokar das Fetoskop eingeführt und mittels Diodenlasers oder Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat Lasers versucht, den Blutfluss zwischen den vaskulären Anastomosen zwischen den Feten zu unterbinden.

In Bezug auf die Vorgehensweise beim Koagulieren der Anastomosen lassen sich verschiedene Techniken unterscheiden, welche je nach Überzeugung und Erfahrung des behandelnden Arztes bevorzugt angewendet werden.

Die folgende Abbildung zeigt eine Schematische Darstellung nach Ultraschall gezielter Insertion des Fetoscops mit Blick auf Anastomosen zwischen den jeweiligen Plazentaanteilen der Feten.



[39]

- **Non-Selective Technique**

Unter Anwendung dieser Technik werden alle Anastomosen, die die Trennmembran zwischen beiden Feten überqueren koaguliert, mit dem Ziel, so viele Anastomosen wie möglich zu erfassen. Hierbei wird nicht zwischen wirklichen Anastomosen und nur scheinbaren Anastomosen unterschieden. Angewendet wird diese Technik unter den Annahmen, dass die Trennmembran parallel zum vaskulären Äquator liegt, dass alle Gefäße, welche diese Membran überqueren wirklich Anastomosen sind, und dass sich alle Anastomosen im Amnion des Akzeptorzwillings befinden. In diesen wird folglich auch das Fetoskop eingeführt.

Diese Annahmen sind jedoch umstritten, da erstens die Trennmembran nicht zwingend parallel zum vaskulären Äquator verlaufen muss und sich somit die

Anastomosen nicht unbedingt alle im Amnion des Akzeptors befinden. In seltenen Fällen befinden sich alle Anastomosen im Amnion des Donors.

Weiters sind nicht alle koagulierten Gefäße auch wirklich Anastomosen, somit werden mit dieser Vorgehensweise auch normale Gefäße unbeabsichtigt verschlossen. Dies führt zum dritten Problem mit dem diese Technik behaftet ist, denn in den seltenen Fällen, in denen sich alle Anastomosen im Amnion des Donors befinden, würden unter Anwendung der nicht-selektiven Technik ausschließlich Gefäße, welche keine Verbindung zum Donorfeten haben, im Amnion des Akzeptors verschlossen werden, was im Extremfall zum intrauterinen Fruchttod des Akzeptorzwillings führen kann [40].

- **Selective Technique (SLPCV)**

Bei dieser, erstmals 1988 von Quintero et al. postulierten Technik, handelt es sich um eine systematische Beurteilung des vaskulären Äquators von einem Ende der Plazenta zum anderen. Dies bedeutet, jedes Gefäß an der Oberfläche der Plazenta vom Anfang bis zum terminalen Ende zu verfolgen. Das Ziel ist es zu erkennen, ob eine Arterie von einem Feten von einer zurückkehrenden Vene desselben Feten verfolgt wird, oder ob jene Vene vom anderen Feten stammt. Falls jene zurückkehrende Vene vom anderen Feten stammt, handelt es sich um eine arterio-venöse Anastomose.

Arterio-arterielle und veno-venöse Anastomosen sind daran zu erkennen, dass sie als Arterie, beziehungsweise Vene vom einen Zwilling zum anderen verlaufen. Zusätzlich wird die Größe der Gefäße (Haargefäß, small, medium, large, x-large) und die Flussrichtung (Donor zu Akzeptor oder Akzeptor zu Donor) dokumentiert. Durch dieses "mapping" der einzelnen Gefäße wird vermieden, dass echte Anastomosen übersehen werden [40].

Es handelt sich hierbei also um eine Therapie, die in zwei Schritten abläuft; im ersten Schritt werden die Anastomosen durch mapping der Gefäße identifiziert und im zweiten Schritt werden diese dann verschlossen.

- **Sequentielle Technik (SQLPCV)**

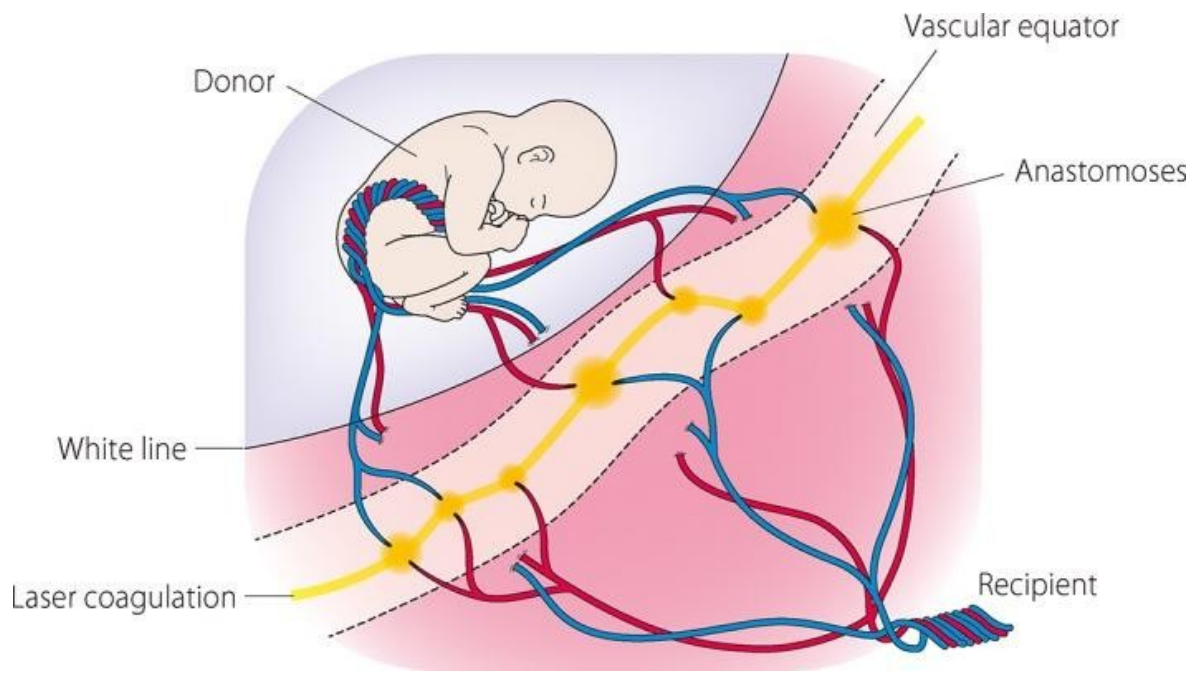
Diese Technik ist eine Modifikation der selektiven Technik, die sich in der Ausführung nicht unterscheidet. Es werden hierbei jedoch nach Identifikation und Klassifikation der Anastomosen zuerst jene Anastomosen koaguliert, deren Flussrichtung vom Donor zum Akzeptor ist. Während im ersten Schritt diese verschlossen werden, kann in diesem Zeitintervall Blut durch die Anastomosen, deren Flussrichtung vom Akzeptor zum Donor ausgerichtet ist, weiter fließen, wodurch der Donor folglich kein weiteres Blut mehr an den Akzeptor verliert, Blut vom Akzeptor jedoch kurzzeitig zum Donor transfundiert wird [40].

In einer Studie, in der SLPCV und SQLPCV verglichen wurden, wurde festgestellt, dass durch diese Technik die Inzidenz des intrauterinen Fruchttods signifikant niedriger war (7,3% zu 21,4%). Auch die Überlebensrate beider Feten war höher bei der SQLPCV als bei SLPCV (73,7% zu 57,1%). Die Überlebensrate von mindestens einem Feten war jedoch annähernd ident (90,5% bei SQLPCV und 87,5% bei SLPCV) [41].

- **Solomon Technik**

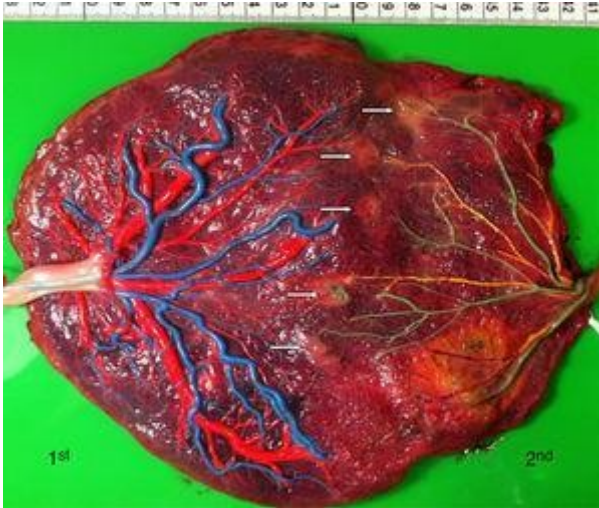
Hier werden gezielt die auffindbaren Anastomosen und die Strecken zwischen jeweils zwei benachbarten Anastomosen koaguliert. Anschließend wird die Oberfläche der Plazenta entlang der Ablationspunkte von einem Ende der Plazenta zum Anderen koaguliert [39]. Dadurch wird die Plazenta praktisch dichorionisiert und es soll somit die Anzahl der zurückbleibenden Anastomosen verringert, und gleichzeitig die Selektivität beibehalten werden. Zur Veranschaulichung folgt eine Abbildung, welche den Koagulationspfad unter Anwendung der Solomon Technik darstellt.

Im Vergleich zur selektiven Technik kommt es seltener zu rezidivierenden TTTS und TAPS. [40, 42, 43] Das Outcome bezüglich perinataler Mortalität und schwerer neonataler Morbidität schien sowohl bei der Solomon Technik, als auch der Standard Techniken gleich zu sein [43].



[39]

Folgende Abbildungen zeigen Plazenten nach Laserablation, einmal mit ausschließlich Koagulation der Anastomosen und zum Vergleich mit nachfolgender Koagulation der Strecke zwischen den Anastomosen nach der Solomon Technik.



[33] Die Pfeile zeigen auf jene Stellen, an denen Anastomosen koaguliert wurden.



[33] Laserablation unter Anwendung der Solomon Technik.

Allen diesen Techniken unterliegen jedoch einige Faktoren, die die Operation erschweren können. Zum einen spielt die Plazentalokalisation eine Rolle, da eine Vorderwandplazenta schwerer zu operieren ist als eine Hinterwandplazenta. Dies macht sich jedoch hauptsächlich in Operationszeit bemerkbar, da sich die Dauer der Operation bei posteriorer Insertion der Plazenta verkürzt [44].

Auch durch einen unbeweglichen Donorzwilling, durch Drillinge oder höhergradige Mehrlinge, oder verfärbtes Fruchtwasser kann die Visualisierung der Anastomosen beeinträchtigt werden. Besonders große Anastomosen oder Anastomosen, die sich sehr nahe an der Insertionsstelle der Nabelschnur befinden, sind schwer zu koagulieren. Die Anastomosen können sich theoretisch auch hinter dem Trokar befinden, wodurch man sie mit dem Fetoskop nicht erreichen kann. Schlussendlich spielt auch der BMI eine Rolle, da durch vermehrtes Fettgewebe die Operation erschwert wird [40]. Das Risiko neurologischer Langzeitschäden liegt in etwa bei 11-14% [39].

3.3.3 Amnionreduktion

Bei einer Amnionreduktion wird unter Ultraschallsicht (wiederholt) Flüssigkeit aus der Amnionhöhle des Akzeptorzwillings durch eine Nadel entnommen.

Diese Methode kann ab der 15. Schwangerschaftswoche vorgenommen werden, ab einem gemessenen DVP von über 8cm. Ziel ist es, das DVP auf 5-6cm zu verringern. Das bedeutet eine Verringerung des Polyhydramnions im Akzeptorzwilling, wodurch der intraamniotische Druck sinkt, was wiederum den Druck auf die Plazentagefäße verringert und die Durchblutung fördert. Dadurch kann sich der arterielle Blutfluss um bis zu 74% erhöhen und VVA können ihre kompensatorische Funktion wiederaufnehmen.

Der verringerte Druck durch Erleichterung des Polyhydramnions verringert auch das Risiko vorzeitiger Wehentätigkeit.

Um 1990 war die serielle Amnionreduktion die Therapie der Wahl bei TTTS. Mit ihr verbunden ist eine 50-56% Überlebenschance, welche bis zu 77% erreichen kann, wenn die Therapie bereits in Stadium 1 nach Quintero eingeleitet wird [38].

Heutzutage ist sie jedoch nicht mehr Therapie der Wahl, da im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie gezeigt wurde, dass erstens die Überlebenschance geringer ist als bei fetoskopischer Laserablation (56% zu 76%), die Inzidenz zystischer periventrikulärer Leukomalazie höher ist im Vergleich zur

Laserablation (14% zu 6%) und bei Laserablation bis zu 52% der Zwillinge frei von neurologischen Komplikationen sind (31% nach Amnionreduktion) [45].

Ein weiteres Problem der seriellen Amnionreduktion ist, dass es sich hierbei um keine kausale Therapie handelt, und dadurch keine ursächliche Heilung erzielt werden kann. Die Versagerquote liegt bei ungefähr einem Drittel der Fälle, was eine Therapie mittels fetoskopischer Laserablation nötig macht. Diese kann durch die Folgen der seriellen Amnionreduktion, wie Blutung in die Amnionhöhle und somit Verfärbung der Flüssigkeit oder iatrogene Septostomie, erschwert werden. Im Falle des intrauterinen Fruchttodes eines der beiden Zwillinge kommt es zu hohem Blutverlust im überlebenden Co-Zwilling, da über die vaskulären Anastomosen, die nach Therapie mittels Amnionreduktion ja erhalten bleiben, ein hohes Blutvolumen vom überlebenden Zwilling zum verstorbenen Zwilling fließen kann. Dies kann in Folge zum Fruchttod oder zu schweren neurologischen Schäden im Co-Zwilling führen [6].



[33] Plazenta nach Amnioreduktion. Die Sterne weisen auf Anastomosen hin.

3.3.4 Septostomie

Hierbei wird versucht, durch ein Loch im Septum zwischen den Feten einen Ausgleich im Flüssigkeitsvolumen zwischen den Amnionhöhlen der Zwillinge zu schaffen. Diese Technik wurde 1995 beschrieben und war Ergebnis einer unbeabsichtigten Punktion des Septums im Zuge einer Amnionreduktion.

Durch Septostomie wird das Polyhydramnion im Akzeptorzwilling korrigiert und führt im Donorzwilling durch ermöglichen der oralen Rehydratation zu hämodynamischer Entlastung.

Der Vorteil der Septostomie gegenüber der seriellen Amnionreduktion ist, dass bei einer erfolgreichen Punktion des Septums keine Folgeoperationen nötig sind. Jedoch besteht das Risiko, durch die Prozedur die interfetale Membran zu schädigen. Infolge dessen kann es zu einer funktionellen monoamnioten Schwangerschaft kommen. Durch die nun gemeinsame Amnionhöhle besteht das Risiko, dass sich die Nabelschnüre ineinander verfangen, was im Extremfall zu doppeltem intrauterinem Fruchttod führen kann [38]. Aufgrund dieser Risiken hat die Septostomie kaum mehr einen Stellenwert in der Therapie des TTTS.

3.3.5 Selektiver Fetozyd

Hierbei handelt es sich um beabsichtigten Fetozyd eines der beiden Zwillinge, um die Überlebenschancen des Co-Zwillings zu erhöhen. Selektiver Fetozyd wurde erstmals 1993 als mögliche Therapieform von TTTS beschrieben. Dabei wurde versucht, mittels ultraschallgestützter Injektion von sklerosierenden Stoffen wie Alkohol oder Metallspiralen die zuführenden Gefäße eines Zwillings zu verschließen. Dies war jedoch mit einer hohen Versagerquote behaftet, da nicht alle Gefäße verschlossen werden konnten.

Heutzutage wird mittels interstitieller Laserkoagulation, Radiofrequenzablation oder bipolarer Koagulation der Nabelschnurgefäße versucht, alle vaskulären Verbindungen zu verschließen. Die Überlebensrate des Co-Zwillings beträgt hierbei etwa 79%. Bezüglich des neurologischen Langzeitoutcome gibt es jedoch noch wenig Daten.

Mögliche Komplikationen dieser Prozedur sind der vorzeitige Blasensprung (preterm premature rupture of membranes =PPROM) und embolische oder koagulopathische Ereignisse im Co-Zwilling [38].

Einen weiteren Nachteil stellt die Gesamtüberlebensrate (pro Zwillingsschwangerschaft) von höchstens 50%, da eben nur höchstens einer der Zwillinge überleben kann. Außerdem ist es für Eltern eventuell nicht akzeptabel das Leben eines Zwilling zu opfern. Es ist auch nicht immer einfach zu entscheiden, welcher der beiden Zwillinge nun überleben soll und welcher nicht. Aufgrund dieser Tatsachen soll der selektive Fetozid nur in besonders schweren Fällen wie drohendem intrauterinem Fruchttod eines Zwilling durch kardiale Dekompensation, bei schweren anatomischen Malformationen, oder rezidivierendem TTTS nach Lasertherapie als Therapieoption in Betracht gezogen werden [6].

4 Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

Die Twin Anemia-Polycythemia Sequence, oder auch TAPS ist eine erst kürzlich beschriebene Komplikation bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Sie zeichnet sich durch eine Hämoglobindiskrepanz zwischen den beiden Feten aus, ohne dass gleichzeitig eine ungleiche Verteilung der amniotischen Flüssigkeit zwischen den Feten besteht. Durch das Fehlen dieser Fruchtwasserdiskordanz unterscheidet sich TAPS deutlich von einem TTTS, ist aber auch viel schwieriger zu erkennen. Nachgeburtlich sind ein blasser und ein tief roter Fet typisch, was jedoch nicht mit dem akuten peripartalen Blutshift zwischen den Zwillingen verwechselt werden darf.

TAPS kann sich auch aus einem TTTS heraus entwickeln, wenn bei einer Lasertherapie der Plazenta AVAs mit kleinem Durchmesser übersehen und nicht verschlossen werden und somit der Blutfluss zwischen den beiden Feten aufrecht bleibt.

4.1 Pathophysiologie

TAPS kann iatrogen nach Lasertherapie von TTTS oder spontan auftreten. Die iatrogene Form tritt in bis zu 13% nach Lasertherapie von TTTS auf, während die spontane Form in 3-5% aller monochozialen Schwangerschaften auftritt [46].

Der zugrundeliegende Mechanismus für das Auftreten von TAPS scheint ein langsamer, chronischer Transfer von minimalen Mengen an Blut (weniger als 15 mL/d [25]) vom Donorzwilling zum Rezipienten zu sein. Dieser Fluss wird durch wenige arterio-venöse Anastomosen mit einem Durchmesser von unter einem Millimeter, bei Abwesenheit von kompensierenden arterio-arteriellen Anastomosen ermöglicht. Diese Annahme wird durch eine Studie von Lopriore et. al. unterstützt, in denen 251 monochoziale Plazenten untersucht und verglichen wurden. Die Untersuchungen zeigten, dass in 91% der Fälle, die durch TAPS kompliziert wurden, nur kleine AVAs aufzufinden waren, während nur in 5% der Fälle, die nicht von TAPS betroffen waren, ausschließlich kleine AVAs aufwiesen. AAAs konnten in keiner der Plazenten der TAPS Fälle gefunden werden, waren jedoch in 89% der Kontrollgruppe vorhanden [46].

Die iatrogene Form von TAPS entsteht, wie bereits erwähnt, nach Therapie von TTTS mittels Laserkoagulation der oberflächlichen Anastomosen. Als chronische Form von TTTS kann sich daraus TAPS entwickeln, wenn bei der Lasertherapie eine oder mehrere minimale AVAs übersehen und nicht verschlossen werden, wodurch der chronische Blutfluss minimaler Blutmengen zwischen den Feten aufrecht bleibt. TAPS entwickelt sich typischerweise 1-5 Wochen nach Lasertherapie und wird meist zwischen 26. und 30. Gestationswoche diagnostiziert [25].

Selten entwickelt sich TAPS spontan. Die Ursache dafür ist noch nicht vollkommen geklärt worden, jedoch wird vermutet, dass der Grund für die Entwicklung in dem Verschluss einer ausgleichenden AA durch spontane Thrombose liegt. Durch den Verlust jener ausgleichenden AA kann der Blutfluss vom einen Feten zum anderen über eine AV nicht kompensiert werden und es kann sich TAPS spontan entwickeln [25].

4.2 Diagnose

Es ist möglich TAPS sowohl pränatal, als auch postnatal zu diagnostizieren.

- **Pränatale Diagnose:**

Die pränatale Diagnostik stützt auf Parameter, die nichtinvasiv mittels Ultraschall und Farbdoppler erhoben werden. Der wichtigste Parameter ist die Spitzengeschwindigkeit des Blutflusses in der mittleren Cerebralarterie (Middle cerebral artery peak systolic velocity, MCA-PSV).

Die Diagnose TAPS wird gestellt, sobald die MCA-PSV über 1,5 mal so hoch wie der Median für die jeweilige Schwangerschaftswoche ist (1,5 multiples of the median, MoM), einhergehend mit einer erniedrigten MCA-PSV beim Co-Zwilling [25].

Eine MCA-PSV über 1,5 MoM hat sich als verlässlicher Parameter zur Diagnose fetaler Anämie etabliert, jedoch herrscht Uneinigkeit bezüglich der Festlegung eines Richtwertes für den Beweis einer gleichzeitigen fetalen Polyzythämie. Die Werte schwanken, je nach Literatur, zwischen Schwellenwerten von 0,8 bis 1,0 MoM.

Ein weiterer möglicher Parameter, der die Diagnose TAPS unterstützen kann, ist eine diskordante Plazentadiecke, begleitet von unterschiedlicher Echogenität zwischen den Plazentahälften der Feten. Diese Werte alleine sind jedoch nicht beweisend für das Vorliegen von TAPS, da sie durch unterschiedliche Flüssigkeitsvolumina in den jeweiligen Amnionsäcken beider Feten verfälscht werden können.

- **Postnatale Diagnose:**

Die postnatale Diagnostik stützt auf drei Kriterien: Diskrepanz zwischen den Hämoglobinspiegeln zwischen den Feten, Retizulozytose im Donorfeten und Auffinden von kleinen AVAs an der Plazentaoberfläche nach Farbinjektion in die Plazenta.

In anämischen Zwillingen soll sich ein Hb Wert von weniger als 11 g/dL finden, während im polyzythämischen Zwilling ein Hb Wert von über 20 g/dL messbar sein sollte, um TAPS zu diagnostizieren [25]. Diese Werte nehmen jedoch keine Rücksicht auf Gestationsalter, daher sollte auch auf eine Hb-Diskordanz von mehr als 8 g/dL geachtet werden.

In einer Kohortenstudie von Lopriore, Slaghekke et. al. [47] wurden Blutparameter zwischen Feten mit TAPS und Zwillingen ohne TAPS analysiert und miteinander verglichen. Bei den Feten, die an TAPS litten, ergab sich eine mittlere Hb Differenz von 13,7 g/dL, während sich diese zwischen Feten, bei denen kein TAPS diagnostiziert wurde, nur im Mittel über 2,4 g/dL unterschieden. Das mediane Retikulozytenzahlverhältnis zwischen den Feten betrug bei von TAPS betroffenen Feten 3,1 und bei der Kontrollgruppe nur 1,0. Zusätzlich fand sich ein Unterschied im Auftreten einer Thrombozytopenie zwischen der Studienpopulation (45%) und der Kontrollgruppe (11%) [47]. Die erhöhte Retikulozytenzahl im anämischen Zwilling spricht für eine erhöhte Erythropoese, während eine Polyzythämie im polyzythämischen Zwilling durch eine verminderte Retikulozytenzahl diagnostiziert wird. Durch die Bestimmung der Retikulozytenzahl in beiden Feten kann ein akuter peripartaler Blutshift ausgeschlossen oder diagnostiziert werden. Da letzteres ein akutes Ereignis ist, wird bei peripartalem Blutshift im Blut der Feten keine signifikante Diskrepanz der Retikulozyten gefunden.

Charakteristisch, jedoch nicht beweisend für TAPS ist auch die unterschiedliche Intensität der Rotfärbung der Plazentaanteile beider Feten. So ist der Anteil, der dem polyzythämischen Zwilling zugeordnet ist, tiefrot eingefärbt, während der Anteil, der den anämischen Feten versorgt, ein deutlich helleres Rot aufweist. Dies spiegelt sich in der Haut der Feten wieder; so ist die Haut des polyzythämischen Zwillings oft lividrot gefärbt, während die des anämischen Zwillings auffallend blass scheint.

4.3 Staging

Das Staging beruht ebenfalls auf Kriterien, die mittels Ultraschall, Dopplermessungen und Blutuntersuchungen ermittelt werden. Auch hier gibt es ein antenatales und ein postnatales Staging System [25, 48].

- **Antenatales Staging:**

Das antenatale Staging wird anhand von Ultraschall und Doppleruntersuchungen durchgeführt [48].

Stage 1: MCA-PSV ist über 1,5 MoM im Donor und unter 1,0 MoM im Akzeptor.

Stage 2: MCA-PSV ist über 1,7 MoM im Donor und unter 0,8 MoM im Akzeptor.

Stage 3: Es finden sich zusätzlich zu den pathologischen MCA-PSV Werten kardiale Belastungszeichen. Diese sind als kritisch abnormale Dopplerbefunde wie kein oder umgekehrter enddiastolischer Blutfluss in der Nabelschnurarterie, als pulsatiler Fluss in der Nabelschnurvene, oder als umgekehrter Blutfluss im Ductus venosus charakterisiert.

Stage 4: Hydrops fetalis im Donorzwilling.

Stage 5: Intrauteriner Fruchttod eines oder beider Feten.

- **Postnatales Staging:**

Das postnatale Staging basiert auf Hämoglobinspiegeldiskrepanz zwischen den Feten [48].

Stage	Hb Diskrepanz (g/dL)
Stage 1	>8,0
Stage 2	>11,0
Stage 3	>14,0
Stage 4	>17,0
Stage 5	>20,0

4.4 Management und Therapie

Es gibt einige Möglichkeiten des Managements von TAPS, jedoch ein ideales Therapieschema hat sich, da es noch relativ wenig Erfahrung auf diesem Gebiet gibt, noch nicht etabliert. Möglichkeiten TAPS zu behandeln sind Abwarten, Geburtseinleitung, intrauterine Bluttransfusionen, selektiver Fetozyd oder Lasertherapie.

Die Therapie mit Laser stellt die einzige kausale Form der Therapie für TAPS dar. Hiermit wird versucht, wie bei der Lasertherapie von TTTS, AVAs zu identifizieren und mittels Laser zu okkludieren, um den stetigen Blutfluss zwischen den Feten zu unterbinden. Dies stellt sich aber als schwieriger als bei TTTS dar, da es sich bei TAPS nur um wenige und noch dazu sehr kleine Anastomosen handelt, die von den Operateuren unter Umständen nicht zu visualisieren sind.

Eine Amnioninfusion vor der Lasertherapie ist oft zusätzlich notwendig, da bei TAPS definitionsgemäß, im Unterschied zu TTTS, kein Polyhydramnion im Amnionsack des Akzeptorzwillings vorliegt. In weiterer Folge ist die Uteruswand weniger gespannt. Auch die Tatsache, dass durch das Fehlen eines Oligohydramnions der Donorfet nicht als "stuck twin" fixiert ist, erschwert die Therapie [49].

Eine weitere Möglichkeit ist die Transfusion von Blut zu dem Donorzwilling, um seinem Blutverlust entgegenzuwirken. Dies ist jedoch nur eine temporäre Lösung, da im Laufe der Zeit das transfundierte Blut über die AVA den polyzythämischen Zwilling erreicht. Dies kann die Polyzythämie des Akzeptors potentiell verschlimmern, wodurch diese Form der Therapie die Schwangerschaft gefährden könnte [25].

In einem Computermodell wurde dargestellt, dass durch das, über die Bluttransfusion in den anämischen Zwilling und folglich über die AVA in den polyzythämischen Zwilling gelangende zusätzliche Blut im polyzythämischen Zwilling zu einem Hyperviskositätssyndrom führen kann. Daraus resultierende Folgen reichen von cerebralen Läsionen bis zu peripheren Ischämien mit möglichen Hautnekrosen [50].

Zusätzlich dazu wird durch das erhöhte Volumen, das sich durch die Transfusion ergibt, der Blutdruck im anämischen Zwilling erhöht, was bedeutet, dass zusätzlich Blut in den Kreislauf des polyzythämischen Zwillings gelangt, welches das Risiko eines Hyperviskositätssyndroms weiter erhöht [50].

Eine weitere Möglichkeit die Schwangerschaft über Transfusionen zu verlängern ist, das Blut des polyzythämischen Zwillings über eine Transfusion von Kochsalzlösung zu verdünnen. Dadurch wird versucht, einem möglichen Hyperviskositätssyndrom vorzubeugen [25].

Es besteht auch die Möglichkeit beide Formen der Transfusion zu kombinieren.

Im Falle, dass weder Transfusion noch Lasertherapie zu einer signifikanten Verbesserung führen, ist es empfohlen, eine Geburtseinleitung anzustreben. Als Ultima Ratio kann der selektive Fetozid in Betracht gezogen werden.

Das Ziel der Lasertherapie und Intrauterinen Transfusion ist es, die Schwangerschaft so lange wie möglich zu verlängern.

Bei Erfolg mit Laser oder Transfusionstherapie ist die Überlebensrate beider Feten bei 100%, während die Überlebensrate ohne Therapie (watchful waiting) bei 75% liegt [25].



[33] Hier ist eine Plazenta bei TAPS abgebildet. Die Sterne weisen auf Anastomosen hin. Auffällig ist die dunkle Färbung des Plazentaanteils des Akzeptorzwillings im Vergleich zu der hellen Färbung des Donorzwillings.

5 Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence

Bei der twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP Sequenz) handelt es sich um eine selten auftretende Komplikation bei monochorialischer Schwangerschaft mit der Ausbildung eines gemeinsamen Kreislaufes zwischen den beiden Feten. Betroffen sind ungefähr 1% der monochorionischen Schwangerschaften [51]. Durch den mangelnden Druck in einem Zwilling und bei Vorhandensein von Anastomosen zwischen den Kreisläufen der Feten kommt es zu einer funktionellen Verschmelzung beider Kreisläufe zu einem gemeinsamen. Als Folge dessen pumpt der sogenannte "Pumpzwilling" deoxygeniertes Blut von seinem Kreislauf in den Kreislauf des meist unter- oder fehlentwickelten parasitären, oder akardialen Zwillings. Dadurch ist der Pumpzwilling erhöhter kardialer Belastung und der akardiale Zwilling einer Sauerstoff Unterversorgung ausgesetzt.

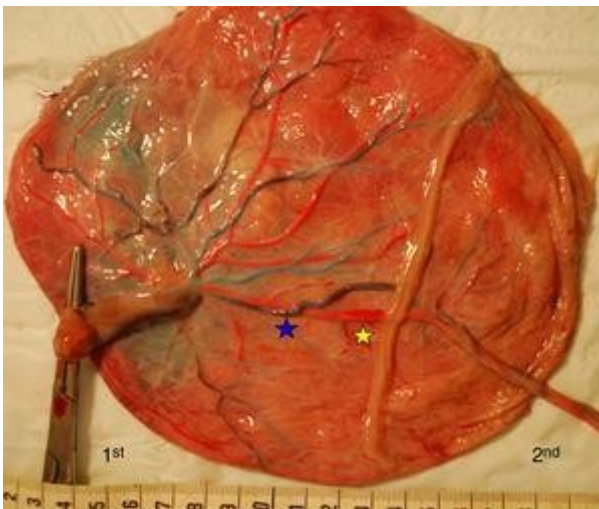
5.1 Pathophysiologie

Normalerweise fließt das mütterliche Blut von der Plazenta über die Nabelschnurvene zum Fetus. Es fließt über den Ductus venosus in die Vena cava inferior und über diese ins Herz. Von dort gelangt es über die Aorta in die Peripherie und schließlich über die Arteriae Iliacae externae in die Nabelschnurarterien, welche wieder zurück in die Plazenta und in den mütterlichen Kreislauf drainieren.

Bei der TRAP Sequenz behält der Pumpzwilling die normale Form der Zirkulation bei, jedoch fließt eine Portion seines, bereits desoxygenierten Blutes in umgekehrter Richtung über arterio-arterielle Anastomosen zum Co-Zwilling über dessen Nabelschnurarterie. Dies ist durch das funktionelle Fehlen eines Herzens

und folglich dem fehlenden Gegendruck im Co-Zwilling (weswegen dieser auch als akardialer Zwilling bezeichnet wird) möglich.

Durch diesen umgekehrten Blutfluss wird die untere Körperhälfte des akardialen Zwillings über die Arteria Iliaca zuerst mit dem bereits desoxygenierten Blut versorgt. Bis dieses an die obere Körperhälfte gelangt, ist es noch weiter desoxygeniert, wodurch die obere Körperhälfte kaum noch mit Sauerstoff versorgt werden kann. Dadurch ist diese typischerweise wenig bis gar nicht ausgebildet und es entsteht das klassische Bild des akardialen-akraniellen Zwillings.



[33] Diese Abbildung zeigt die Plazenta bei TRAP Sequenz. Der blaue Stern kennzeichnet eine AA Anastomose und der gelbe Stern kennzeichnet eine VV Anastomose. Der linke Plazentaanteil versorgt den Pumpzwilling, die rechte Hälfte den akardialen Zwilling.

Wie es genau zur Entstehung der TRAP Sequenz kommt ist noch nicht ganz geklärt. Es gibt jedoch zwei Theorien, die den Ursprung dieses Phänomens zu erklären versuchen.

Die eine Theorie ist jene, dass die TRAP Sequenz durch einen Defekt in der kardialen Embryogenese im akardialen Zwilling ausgelöst wird. Durch mögliche genetische Variationen und Mutationen wird vermutet, dass das Herz fehlerhaft oder gar nicht angelegt wird. Der Fet überlebt folglich nur Dank des umgekehrten Blutflusses vom Pumpzwilling, da er seinen eigenen Kreislauf durch das funktionelle Fehlen eines Herzens nicht selbst aufrecht erhalten kann [51].

Die andere Theorie stützt darauf, dass sich der akardiale Zwilling aus den primären vaskulären Abnormitäten entwickelt. Über die vaskulären Anastomosen kommt es zu einer abnormen Zirkulation, was in frühen Stadien der Schwangerschaft zur Gewebshypoxie und folglich zu sekundären Atrophien von Herz und anderen Organen im hämodynamisch "schwächeren" Zwilling und in weiterer Folge zu den typischen Fehlentwicklungen führt [51].

Abhängig von der Ausprägung der Sauerstoffunterversorgung des akardialen Zwillings kommt es zu unterschiedlichen Malformationen des Fetus. So kann das Herz des akardialen Feten entweder inkomplett gebildet sein (**Hemicardius**) oder auch ganz fehlen (**Holocardius**) [28, 52].

Es bestehen auch unterschiedliche Malformationen von Kopf und Thorax, welche in verschiedenen Kombinationen vorkommen können. Die möglichen Formen sind:

Akardius-anceps: Der Kopf ist inkomplett entwickelt.

Akardius-acephalus: Der Kopf ist nicht geformt.

Akardius-acormus: Es ist nur der Kopf geformt.

Akardius-amorphus: Es sind keine anatomischen Strukturen erkennbar.

[28, 52]

5.2 Diagnose

Es handelt sich hierbei um eine Form der Blickdiagnose. Mittels Ultraschalles wird durch Erkennen der abnormalen Entwicklung eines der Feten erstmals ein Verdacht auf TRAP gestellt. Im nächsten Schritt wird die Flussrichtung in den Nabelschnurarterien des Feten ermittelt, der jene Fehlbildungen aufweist. Ist der Blutfluss umgekehrt, kann die Diagnose einer TRAP Sequenz gestellt werden [28].

5.3 Therapie und Management

Es besteht die Möglichkeit, die TRAP Sequenz konservativ oder invasiv zu behandeln; die Überlebensrate für den Pumpzwilling liegt ohne Intervention nur bei 55%. Das konservative Management allein ist mit einigen Risiken assoziiert. Das Risiko eines intrauterinem Fruchttodes liegt etwa bei 25%, die Entwicklung eines Polyhydramnions bei 50% und in 80% der Fälle kommt es zu vorzeitiger Wehentätigkeit [51]. Man kann auch versuchen pharmakologisch einzugreifen und mittels Herzglykoside, die peroral verabreicht werden, der sich entwickelnden Herzinsuffizienz des Pumpzwillings entgegenzuwirken.

Die invasive Form der Therapie einer TRAP Sequenz beruht auf der Grundlage, den Blutfluss zwischen dem Pumpzwilling und dem parasitären Zwilling zu unterbrechen. Dies ist möglich durch ultraschallgezielte interstitielle Laserung, durch Nabelschnurligatur des parasitären Zwillings, fetoskopische Laserablation oder Radiofrequenzablation der zuführenden Gefäße.

Das Management inkludiert engmaschige Ultraschallkontrollen, um Zeichen von Herzversagen im Pumpzwilling frühzeitig zu erkennen. Befunde, die beginnendes Herzversagen anzeigen sind Polyhydramnion, Kardiomegalie, Ascites und Rückfluss von Blut an der Trikuspidalklappe [52]. Sobald Zeichen von beginnendem Herzversagen im Pumpzwilling erkannt werden, ist eine chirurgische Therapie anzuraten. Diese kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Primär wird versucht, die zugrundeliegenden Anastomosen zu identifizieren und mittels Laser oder Radiofrequenzablation zu verschließen. Falls dies nicht gelingt, wird über einen weiteren Zugang eine bipolare Zange eingeführt und mittels bipolarer Energie oder Laser die Nabelschnur des parasitären Zwillings koaguliert und somit der Blutfluss unterbrochen. In den letzten Jahren wird die frühzeitige interstitielle Laserung favorisiert. Aktuell läuft eine multizentrische internationale Studie zur Evaluierung des geeignetsten Gestationsalters bei Intervention. Hierbei werden Eingriffe zwischen 12-14 Wochen gegen Eingriffe zwischen 16-19 Wochen randomisiert.

5.4 Outcome

Die Überlebensrate des Pumpzwillings nach Laserkoagulation liegt, sobald Zeichen der kardialen Dekompensation entdeckt werden, bei 80%. Die Frühgeburtenrate vor der 32. Schwangerschaftswoche liegt hier bei 10% [53]. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich Überlebensrate des Pumpzwillings zwischen Koagulation der placentaren Anastomosen und Nabelschnurligatur des akardialen Feten [54]. Das mediane Gestationsalter bei Geburt nach chirurgischer Intervention liegt bei 37,4 Wochen, das mediane Intervall zwischen Intervention und Entbindung liegt bei 18,2 Wochen [54].

Die Zahlen bezüglich intrauterinem Fruchttod bei rein konservativem, nicht invasivem Management schwanken stark, je nach Studie. So findet man Studien, die das Risiko eines IUFT zwischen 50%-75% ([55]), in etwa bei 83% ([53]) oder gar bei 100% ([56]) ansetzen.

Was diese Zahlen jedoch gemeinsam haben ist, dass das Risiko doch recht hoch eingestuft wird und niemals unter 50% geschätzt wird. Somit scheint rein konservatives Vorgehen bei der Therapie der TRAP Sequenz die Alternative zu sein, die mit weniger Erfolg auf Überleben des Pumpzwillings einhergeht.

6 Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)

Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion, oder sIUGR (selective intrauterine growth restriction) tritt in 10-15% aller monochorialen Zwillingschwangerschaften auf. Es ist charakterisiert durch ein geschätztes fetales Gewicht (estimated fetal weight, EFW) eines Zwillings unter der 10. Perzentile bzw. einer Wachstumsdiskrepanz zwischen den beiden Feten von über 25%. Mit sIUGR sind ein erhöhtes perinatales Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert. Auch das Risiko von neurologischen Schäden bei beiden Zwillingen ist bei Vorliegen von sIUGR erhöht [16, 57].

6.1 Pathophysiologie

Der Grund für die Entwicklung eines wachstumsrestringierten Feten scheint ein ungleiches Verhältnis bei der Aufteilung der placentaren Versorgungsgebiete der Feten zu sein. Der Fet, dem das kleinere Areal zugewiesen ist, unterliegt einer verminderten Nährstoffversorgung, wodurch das genetische determinierte Wachstumspotential nicht ausgeschöpft werden kann.

Ein weiterer Faktor, der eine Rolle in der Entwicklung von sIUGR spielt, ist die Ansatzstelle der Nabelschnur der restringierten Feten. In 45% der Fälle findet sich eine exzentrische oder velamentöse Insertion am Plazentaareal des restringierten Feten [57].

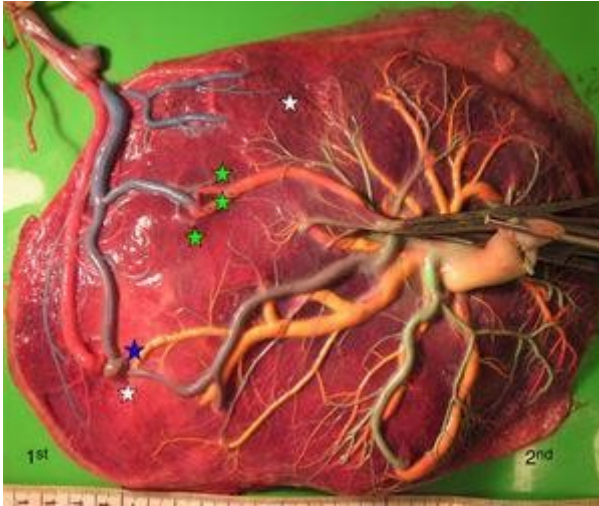
Es wurde auch beobachtet, dass Plazenten, in denen man eine höhere Anzahl an Anastomosen auffindet, dazu tendieren eine höhere Plazentaanteildiskordanz aufzuweisen. Dadurch, dass der kleinere Fet durch den kleinen Anteil an der gemeinsamen Plazenta, schlechter durch diese versorgt wird, ist der kleinere Fet vermehrt von dem Kreislauf des größeren Feten abhängig. Dies wird durch den Blutfluss durch die Anastomosen ermöglicht. Dies lässt darauf schließen, dass mit

der steigenden Anzahl an Anastomosen zwischen den Feten, auch die Abhängigkeit des kleineren Feten vom Kreislauf des größeren Feten steigt. Dies stellt aber keine absolute Regel dar, sondern kann eher als eine Faustregel betrachtet werden, da auch Ausnahmen beobachtet werden.

Von der vorliegenden Kombination von Plazentaanteilsdiskordanz und Anzahl der Anastomosen kann auf das Outcome geschlossen werden. Es gibt hier natürlich eine große Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten, zur Veranschaulichung dienen drei Extrembeispiele. An einem Ende des Spektrums liegen Plazenten mit einer geringen placentaren Diskordanz in Kombination mit einer hohen Anzahl an Anastomosen. Dieser Fall ist mit einem guten Outcome assoziiert, da der kleinere Fet die verminderte Nahrungszufuhr durch den kleinen Plazentaanteil durch die hohe Anzahl an Anastomosen kompensieren kann.

Das Outcome wird schlechter, je weiter man in Richtung des anderen Extrems geht, welches durch eine große placentare Diskordanz zwischen den Feten und einer geringen Anzahl an Anastomosen gekennzeichnet ist. In diesem Fall ist das Outcome schlecht, da der wachstumsrestringierte Fet nur über einen sehr kleinen Anteil an der gemeinsamen Plazenta verfügt, und die Mangelversorgung durch die geringe Anzahl an Anastomosen kaum kompensieren kann.

Das dritte Beispiel ist das einer Plazenta mit einer sehr hohen Anzahl an AAA. Hierbei ist ein Transfer von viel Blut möglich, jedoch sind diese Fälle auch mit einer hohen placentaren Diskordanz assoziiert. Die interfetale Gewichtsdiskrepanz ist in diesen Fällen, trotz der hohen placentaren Diskordanz meist gering, da durch die große Anzahl an Anastomosen viel Blut vom besser versorgten Feten zum schlechter versorgten Feten fließen kann [57].



[33] Hier ein Beispiel einer Plazenta bei sIUGR. Der Plazentaanteil des Wachstumsrestringierten Feten (links) ist kleiner und weist eine velamentöse Insertion der Nabelschnur auf.

6.2 Diagnose und Staging

Wie bereits erwähnt wird meistens von sIUGR gesprochen, wenn das EFW des wachstumsrestringierten Zwillings unter der 10. Perzentile liegt und eine signifikante Diskrepanz zwischen den EFW beider Feten vorliegt. Es gibt jedoch keine einheitliche Definition von sIUGR, was die Vergleichbarkeit in Studien erschwert. So sind mehrere zusätzliche Parameter, wie zum Beispiel abdomen Umfang im Einsatz, um sIUGR zu diagnostizieren [58].

Um das Outcome und die Therapie besser einschätzen zu können, wurde von Gratacos et. al ein System zur Klassifizierung eingeführt. Es beruht auf dem dopplersonographischen Muster des diastolischen Blutflusses in der Nabelschnurarterie des wachstumsrestringierten Feten. Es werden drei Typen unterschieden. Diese spezifischen Flussmuster können bereits in der frühen Schwangerschaft ermittelt werden und ändern sich bis zur Entbindung nur in seltenen Fällen [16, 58].

Typ 1: In diesem Fall findet sich ein positiver diastolischer Blutfluss in der Nabelschnurarterie des Wachstumsrestringierten Feten. Typ 1 ist auch mit einem generell besseren Outcome assoziiert, als Typ 2 und 3. In einer prospektiven Studie wurde ermittelt, dass Typ 1 Zwillinge meist in einem späteren Gestationsalter diagnostiziert werden (im Mittel 23. Woche), zu einem späteren Zeitpunkt entbunden werden (35,4. Woche) und ein höheres Geburtsgewicht mit geringerer interfetaler Gewichtsdiskrepanz aufweisen als Typ 2 und 3 Zwillinge. Das Risiko für IUFT wurde bei unter 3% ermittelt und Hirnparenchymschäden bei überlebenden Zwillingen sind sehr selten [57].

Typ 1 ist auch mit geringerer plazentarer Diskrepanz assoziiert.

Typ 2: Dieser Typ ist gekennzeichnet durch persistierend abwesenden oder umgekehrten enddiastolischen Blutfluss (absent or reversed end-diastolic flow, AREDF) in der Nabelschnurarterie des wachstumsrestringierten Feten.

Typ 2 ist mit einem ungünstigem Outcome assoziiert.

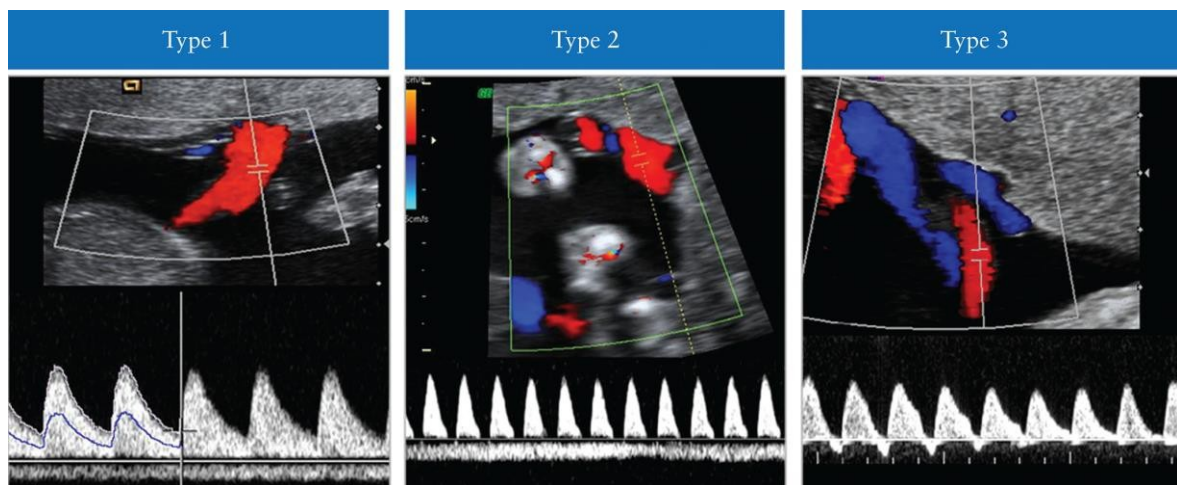
Die Plazenten von Typ 2 Zwillingen zeigen relativ wenige kompensierende Anastomosen und meist ist dem wachstumsrestringierten Feten ein besonders kleines Plazentaareal zugeordnet. Die plazentare Verteilungsdiskordanz zwischen den beiden Feten liegt in etwa bei 38% und das Risiko für Hirnschäden im kleineren Feten liegt bei 14,4% [57].

Typ 3: Bei Typ 3 findet sich ein besonderes Flussmuster, nämlich ein intermittierend abwesender oder umgekehrter enddiastolischer Fluss (iAREDF) im Wechsel mit unauffälligem positivem enddiastolischem Fluss in der Nabelschnurarterie des wachstumsrestringierten Zwillingen. Dies kommt durch eine große AAA zustande. Durch den zyklisch intermittierenden Blutfluss ist die klinische Entwicklung und damit das Outcome viel schwerer vorherzusagen, als bei den anderen Typen.

Die durchschnittliche Gewichtsdiskordanz liegt bei 36% und das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei etwa 32 Wochen.

Während der Wachstumsrestringierte Zwilling nur in 10,8% der Fälle stirbt liegt die Rate von spontanen IUFT des kleineren Zwillingen bei 15,4% [57].

Es folgen dopplersonographische Bilder der Flussmuster der drei möglichen Typen bei sIUGR.



[13]

6.3 Management und Outcome

Das Management ist je nach Typ und Schweregrad der Vorliegenden Wachstumsrestriktion unterschiedlich. Jedoch ist eine systematische Dokumentation sowie Observation des Wachstums und der Wachstumsdiskordanz in jedem Fall indiziert.

Managementoptionen umfassen konservatives Management (expectant Management), Lasertherapie, Nabelschnurokklusion, Entbindung oder Schwangerschaftsabbruch.

Die konservative Herangehensweise besteht in erster Linie aus engmaschigen Kontrollen mit besonderem Augenmerk auf die Entwicklung der Wachstumsdiskordanz zwischen den Feten. Empfohlen sind Ultraschalluntersuchungen in 1-2 Wochenabstand, jeweils individuell an die fetale Wachstumsdiskordanz und eventueller erhöhte Pulsatilität in der Nabelschnurarterie des wachstumsrestringierten Feten angepasst [57]. Im Fall,

dass einer der Zwillinge Zeichen von Stress aufweist, kann eine frühzeitige Beendigung der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Unter rein konservativem Management liegt das Risiko eines intrauterinem Fruchttodes einer der beiden Zwillinge (meist der Wachstumsrestringierte) bei 40% [59]. Dies wiederum führt in bis zu 40% der Fälle zum Tod des Co-Zwillings, beziehungsweise erhöht es die Wahrscheinlichkeit für den überlebenden Zwilling neurologische Defizite zu entwickeln [59].

Ein schlechtes Outcome ist jedoch nur bei Anwesenheit von AREDF beobachtet worden, so ist das Outcome von Typ 1 Schwangerschaften, die rein konservativ therapiert werden, gut und Entbindung wird meistens um die 34. bis 35.

Schwangerschaftswoche angestrebt [57].

Konservatives Management von Typ 2 Schwangerschaften führt generell zur hämodynamischen Dekompensation bereits vor der 32. Schwangerschaftswoche. Falls diese Form des Managements gewählt wird, sind wöchentliche Ultraschalluntersuchungen empfohlen [57].

Die Option der Nabelschnurokklusion hat zwar den Tod des wachstumsrestringierten Feten zur Folge, andererseits beträgt die Überlebenschance des größeren Feten aber etwa 80% - 85% [57].

Für viele Eltern stellt die Nabelschnurokklusion jedoch keine Option dar, oder diese Therapieform wird in einigen Ländern aus legalen Gründen nicht angeboten. Manche Zentren bieten daher eine fetoskopische Laserablation als Alternative dar. In einer Studie jedoch kam es in 66,7% der Fälle nach Lasertherapie zum intrauterinem Fruchttod des kleineren Zwillings. Der Co-Zwilling jedoch überlebte in 100% der Fälle [57].

Ein Nachteil der fetoskopischen Laserablation ist, dass in Fällen, in denen eine anteriore Plazenta in Kombination mit großen, eng zusammenliegenden AA Anastomosen vorliegt, diese Technik schwer bis gar nicht durchführbar ist. In diesen Fällen muss auf Nabelschnurokklusion oder konservatives Management umgestiegen werden.

7 Selektiver intrauteriner Fruchttod (sIUFT)

Beim selektiven intrauterinen Fruchttod (sIUFT) handelt es sich um den Tod eines Zwillings vor der Geburt. Der Verlust eines Zwillings im ersten Trimester ist nicht selten und hat in den meisten Fällen wenig Konsequenzen für den Co-Zwilling. Wenn es jedoch zu sIUFT ab Mitte der Schwangerschaft (um die 17. Schwangerschaftswoche) kommt, erhöht es das Risiko von intrauteriner Wachstumsrestriktion, vorzeitiger Wehentätigkeit, Präeklampsie und perinataler Morbidität [60].

Je nach Studie finden sich unterschiedliche Zahlen für das Risiko für das Auftreten von sIUFT in Zwillingsschwangerschaften. So finden sich Zahlen von 2% - 8,1% [20, 60].

Die Ursache eines intrauterinen Fruchttodes können maternal, fetal oder von der Plazenta ausgehend sein. Maternale Ursachen können unter anderem schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Infektionen, Präeklampsie, Eklampsie oder prolongierte Schwangerschaft (über 42 Wochen) sein.

Zu den fetalen Ursachen zählen intrauterine Wachstumsrestriktion, genetische Aberrationen, Infektionen und kongenitale Abnormalitäten.

Plazentare Ursachen können eine Abruption, vorzeitiger Blasensprung, Vasa praevia oder Nabelschnurkomplikationen sein [61].

7.1 Folgen und Outcome

Das Outcome hängt stark von der Chorionizität ab. Da monochoriale Zwillinge über plazentare Anastomosen einen verbundenen Kreislauf haben, ist ein sIUFT mit mehr Komplikationen und Risiken behaftet. Durch den intrauterinen Fruchttod

eines Zwillings bei monochorialer Schwangerschaft kann es über die Anastomosen zur Verschiebung des Blutvolumens des überlebenden Feten zum toten Feten kommen, da durch den Verlust der Pumpfunktion des Herzens des toten Feten ein hämodynamisches Druckgefälle entsteht. Der herabgesetzte Druck im toten Feten führt dazu, dass der überlebende Fet Blut in den Kreislauf des toten Feten pumpt und infolge dessen kann es zur Ausprägung einer fetalen Anämie im überlebenden Feten kommen.

Als Folge kommt es in 12% der Fälle zu intrauterinem Fruchttod und in etwa 18% zu neurologischen Defiziten beim überlebenden Zwilling.

Eine fetale Anämie ist über Ermittlung des MCA-PSV mittels Ultraschall diagnostizierbar und zerebrale Läsionen, sind mittels Magnetresonanztomographie mit hoher Sensitivität auffindbar [18].

Im Fall, dass es zum sIUFT bei vorliegendem TTTS kommt, liegt das Mortalitätsrisiko oder das Risiko des überlebenden Feten permanente Schäden davonzutragen bei 50%. Das Outcome ist jedoch besser, wenn der Donorzwilling stirbt, als wenn der Akzeptorzwilling stirbt. Zusätzlich ist es dann möglich, dass sich das Polyhydramnion oder Hydrops im Akzeptorzwilling nach dem Tod des Donorzwillings zurückbildet [62].

Das Outcome in dichorialen Schwangerschaften ist besser als das bei monochorialen Schwangerschaften, da keine Anastomosen vorhanden sind. Folglich ist es von oberster Priorität die Chorionizität zu bestimmen, da dies maßgeblich für den weiteren Therapieverlauf ist.

Folgen, die mit sIUFT assoziiert werden sind Infektionen, Koagulopathien, Rhesus Immunisierung (bei rhesus negativer Mutter), psychische Belastung der Mutter und alle Risiken, die mit einer eventuell nötigen chirurgischen Intervention einhergehen.

Zu spontanem Abort oder Wehentätigkeit innerhalb 2 Wochen nach Fruchttod eines Zwillings kommt es in 80%. Nur 10% verbleiben länger als 3 Wochen noch im Uterus [61].

8 Management der unkomplizierten monochorialen Schwangerschaft

8.1 Diagnose

Sobald eine Zwillingsschwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte mittels Ultraschall die Chorionizität bestimmt werden. Dies sollte noch vor der 14. Gestationswoche geschehen. Dabei wird von der Anzahl der placentaren Massen, dem Aussehen der interfetalen Membran am Ansatzpunkt der Plazenta und der Dicke der Membran auf die Chorionizität geschlossen.

Weiters sollte zwischen 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswoche ein umfangreicher Scan durchgeführt werden, um das Gestationsalter genau zu bestimmen und kongenitale Malformationen auszuschließen.

Im Falle einer Unklarheit bezüglich Chorionizität (evtl. bei fortgeschrittenem Gestationsalter.) sollte versucht werden, ein Foto der Ansatzstelle der interfetalen Membran an der Plazenta zu machen und eine zusätzliche Meinung eingeholt werden.

Um die Entwicklung der Feten getrennt zu beurteilen, ist es ratsam, sie aufgrund ihrer Lage (oberer, unterer, linker oder rechter Fet) oder eventuell Größe, beziehungsweise, im Fall einer dichorialen Schwangerschaft aufgrund ihres Geschlechtes, zu unterscheiden und auch konsequent nach jenen Kriterien unterschiedlich zu dokumentieren [63].

Im Falle einer vorliegenden monochorialen Schwangerschaft sollten die Eltern darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese, im Vergleich zu dichorialen Schwangerschaften, nicht nur ein erhöhtes Risiko von Verlust der Schwangerschaft im 2. Trimester aufweisen, sondern auch das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen erhöht ist.

Ein combined Test, falls erwünscht, sollte zwischen 11+0 und 13+6. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Ziel dieses Tests ist es, anhand

von bestimmten Markern die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der ein Kind mit einer chromosomalen Aneuploidie (in den meisten Fällen handelt es sich um Trisomie 21, das Down Syndrom) zur Welt kommt. Mittels Ultraschall wird die Nackenfaltentransparenz und Scheitel-Steiß-Länge der Feten bestimmt. Anschließend wird im maternalen Blut β -hCG und PAPP-A bestimmt. Auch das Alter der Mutter spielt eine Rolle, so erhöht sich das Risiko einer chromosomalen Aneuploidie mit dem Alter der Mutter [64].

Im Falle einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Vorliegen einer chromosomalen Aneuploidie wird den Patientinnen eine invasive Methode zur Bestimmung des fetalen Karyotyps angeboten. Die gängigen Methoden hierfür sind die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese. Mittels diesen Methoden wird direkt Fetales Zellmaterial gewonnen, welches dann auf mögliche chromosomale Aberrationen getestet wird. Hierbei handelt es sich um direkte Methoden, was das Ergebnis diagnostisch definitiv sichert und somit als Goldstandard angesehen wird. Es besteht jedoch ein Risiko von etwa 1%, dass diese invasiven Untersuchungsmethoden eine Fehlgeburt zur Folge haben [65].

8.2 Screeningmethoden

Zwischen 18+0 und 20+6 Schwangerschaftswoche ist es empfohlen, ein extensives Screening für strukturelle anatomische Abnormalitäten, inklusive Ultraschall des Herzens durchzuführen.

Routinemäßige Ultraschalluntersuchungen sollten ab der 16.

Schwangerschaftswoche alle 2 Wochen bis zur Entbindung durchgeführt werden.

Hierbei soll das Flüssigkeitsvolumen in beiden Amnionhöhlen und die Tiefe des DVP (deepest vertical pocket) gemessen werden. Auch der Nabelschnurarterien Pulsatilitätsindex (UAPI, umbilical artery pulsatility index) soll erhoben werden und die Blasen beider Feten sollen visualisiert werden. Durch diese Tests soll ein mögliches TTTS erkannt beziehungsweise ausgeschlossen werden.

Ab der 16. Schwangerschaftswoche soll auch mittels fetaler Biometrie das geschätzte fetale Gewicht (EFW) evaluiert und der Unterschied im EFW zwischen den Feten errechnet werden, um eine sIUGR auszuschließen [63].

8.3 Planung des Geburtstermins

Patientinnen mit unkomplizierter monochorialischer Schwangerschaft sollte eine elektive Entbindung zwischen 36+0 -37+0 Schwangerschaftswochen angeboten werden, sofern keine Indikation für eine frühere Entbindung besteht.

Es sollte jedoch primär eine vaginale Geburt bei monochorialen, diamniotischen Zwillingen angestrebt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Eine Verlängerung der Schwangerschaft über 38+0 Wochen jedoch erhöht das Risiko für intrauterinen Fruchttod [66].

Im Falle einer vorliegenden monochorialen, monoamnioten Schwangerschaft sollte eine Entbindung mittels Kaiserschnitt bereits zwischen 32+0 und 34+0 Wochen angestrebt werden, da sie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für die Feten mit sich tragen [63].

9 Diskussion

9.1 Literatur

Da in den letzten Jahrzehnten die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften zugenommen hat, was unter anderem Fortschritten im Gebiet der Reproduktionsmedizin zuzuschreiben ist, hat auch die Fallzahl an komplizierten Mehrlingsschwangerschaften einen Aufschwung erfahren. Durch den bloßen Anstieg der Zahl der Mehrlingsschwangerschaften fanden Raritäten wie beispielsweise TTTS und TRAP häufiger den Weg in auf Geburtshilfe spezialisierte Einrichtungen. Um ein adäquates Management zu gewährleisten musste die Forschung in diesem Gebiet weiter ausgebaut werden. Somit handelt es sich bei der Therapie und dem Management der komplizierten monochorialen Schwangerschaft um ein relativ junges Thema. Die älteste in dieser Arbeit inkludierte Referenz wurde 1996 veröffentlicht [8], es fand sich jedoch trotz des relativ jungen Alters dieses Gebietes eine Vielzahl an aktueller Literatur. Laufend werden neue Ergebnisse publiziert, Studien erhoben und Erfahrungswerte geteilt. Da die meisten Studien an größeren Zentren über einen längeren Zeitraum ausgeführt wurden ist die Fallzahl in den meisten Fällen ausreichend, um zu einer aussagekräftigen Konklusion zu kommen. In der angeführten Literatur konnte ich keinen ergebnisverzerrenden Bias feststellen.

In Bezug auf Therapie und Management der komplizierten monochorialen Zwillingsschwangerschaft sind sich die meisten Autoren einig. Die fetoskopische Laserablation als Goldstandard zur kausalen Therapie bei TTTS hat sich konsensuell durchgesetzt, die beste Methode ist jedoch umstritten. So finden sich je nach Studie unterschiedliche Daten in Bezug auf das Outcome bei Vergleich der Techniken. Zwischen der Non-Selective, SLPCV, SQLPCV und Solomon Technik hat sich jedoch noch keine gegenüber den anderen Techniken als eindeutig überlegen herausgestellt und es werden noch alle Techniken abhängig

vom behandelnden Arzt angewandt. Abgesehen davon weichen die Meinungen der Spezialisten im Bereich von Management, Therapie und Outcome monochozialer Zwillingsschwangerschaften nicht stark voneinander ab.

9.2 Goldstandard Fetoskopische Laserablation

Mit der Einführung der fetoskopischen Laserablation wurde die Therapie der komplizierten monochozialen Zwillingsschwangerschaft um eine wichtige Therapieoption erweitert. Sie wird in erster Linie als Therapie bei TTTS und frühem TAPS angeboten und stellt hierbei die einzige kausale Therapie dar. Seit den 1990er Jahren hat die fetoskopische Laserablation die Amnioreduktion zunehmend abgelöst und gilt seit der internationalen Eurofoetus-Studie als Therapie der Wahl bei TTTS [45][38]. Abgesehen von der Entwicklung verschiedener Techniken (SLPCV, Solomon Technik, ...) hat sich die fetoskopische Laserablation im Wesentlichen nicht verändert. Ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Lasertherapie scheint der Operateur beziehungsweise seine/ihre Erfahrung mit der präferierten Technik zu sein. Die fetoskopische Laserablation ist trotz der guten Erfolgsrate und jährlich steigenden Erfahrungswerten immer noch eine Technik, welche von nur wenigen Spezialisten in speziellen Zentren beherrscht wird. Dies wirft die Frage der transnationalen sowie internationalen Zugänglichkeit und potentiell Unterschiedlichen ortsbezogenen Erfolgsraten auf.

Bereits während der Literaturrecherche hatte ich den Eindruck, dass ein Großteil der Studien von westlichen Spezialisten, insbesondere in Europa durchgeführt wurde. Tatsächlich werden die meisten dieser Prozeduren von großen Einrichtungen in Nordamerika und Europa durchgeführt, während Einrichtungen in Südamerika, Australien und im Nahen Osten vergleichsweise selten Fälle von komplizierten monochozialen Schwangerschaften mittels Laser therapieren [67]. Dadurch ergibt sich eine Ortsbezogene Diskrepanz in Erfahrung zwischen den Zentren, was Auswirkungen auf das Outcome und den Erfolg der Therapie hat. Da

die Fälle von monochorialen Schwangerschaften, welche eine Therapie mittels fetoskopischer Laserablation benötigen, eine Seltenheit sind, gibt es nur wenige Ärzte, welche die nötige Erfahrung besitzen, diese Form der Therapie anzubieten. Folglich findet die Aus- und Weiterbildung nur in speziellen Zentren statt, wodurch das Angebot der fetoskopischen Laserablation auf bestimmte Zentren lokal beschränkt ist. Eine mögliche Lösung dieses Problems wird von Edwards, Teoh et al. in Form von „Collaborative surgical service models“ vorgeschlagen. Durch Kollaboration verschiedener Zentren sollen Fälle von TTTS, welche eine Therapie mittels fetoskopischer Laserablation nötig haben, früh erkannt und an ein Zentrum geschickt werden, welches speziell für Anwendung der Lasertherapie zuständig ist [67].

Durch die Vernetzung, Infrastruktur und generell guten ärztlichen Versorgung in Europa und Nordamerika bedarf es meiner Ansicht nach für diese Gebiete nicht unbedingt des oben beschriebenen „Collaborative surgical service models“. Die Ausbildung scheint hier suffizient und auch die Erfolgsraten sind hoch. Für Gebiete wie Südamerika, Australien und den Nahen Osten jedoch scheint es Sinn zu machen, das Angebot der fetoskopischen Laserablation an einem Zentrum zu fokussieren und durch enge Kollaboration ein schnell reagierendes Netz aufzubauen, welches ein großes Gebiet umfasst. Dadurch würde die Therapie einer großen Menge an Patienten zugänglich gemacht werden und gleichzeitig durch Anwendungen der Lasertherapie an einem dafür spezialisierten Zentrum die Expertise darin steigern. Dieses Modell wurde bis dato jedoch nur in Australien erfolgreich eingeführt und erprobt, ob es in Ländern wie Südamerika, dem Nahen Osten und Asien in dieser Form umsetzbar ist, bleibt offen. Unterschiede in Sozialsystemen, Gesundheitssystemen, ärztlicher Versorgung und nicht zuletzt Infrastruktur stellen Hürden dar, welche es zu überwinden gilt, um dieses Modell auch in jenen Ländern erfolgreich umsetzen zu können.

9.3 Fazit

Die monochoriale Schwangerschaft ist eine mit potentiellen Komplikationen einhergehende, jedoch höchst interessante Form der Schwangerschaft. Sie ist mit einigen Risiken und spezifischen Krankheitsbildern, die nur im Rahmen einer monochorialen Schwangerschaft auftreten, behaftet. Früh erkannt und adäquat beobachtet ist sie jedoch gut therapier- und leitbar.

Zu den für die monochoriale Schwangerschaft spezifischen Krankheitsbildern zählen das Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS), die Twin-anaemia-polycythemia-Sequence (TAPS) und das Twin-reversed-arterial-perfusion Syndrome (TRAP). Das bekannteste hierbei ist das TTTS, welches auch am häufigsten von diesen drei Krankheitsbildern auftritt. Für alle oben genannten Krankheitsbilder gibt es jedoch einige Therapieoptionen. Vor allem die fetoskopische Laserablation hat sich in den letzten Jahren etabliert, es stehen jedoch auch Alternativen, beziehungsweise Möglichkeiten des konservativen Managements zu Verfügung.

Weitere mit der monochorialen Schwangerschaft assoziierte, jedoch nicht für sie spezifische Krankheitsbilder sind die selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR) und der selektive intrauterine Fruchttod (sIUFT). Auch in Bezug auf diese Krankheitsbilder hat sich das Management in den letzten Jahren weiterentwickelt und wurde optimiert. Es hat auch hier der therapeutische Zugang mittels fetoskopischer Laserablation Eingang gefunden.

Der Großteil der monochorialen Schwangerschaften jedoch verläuft relativ komplikationsfrei. Dies macht sie jedoch keineswegs einfach, da es von höchster Wichtigkeit ist, durch engmaschige und an das individuelle Risiko angepasste Kontrollen mögliche Anzeichen früh zu erkennen und dementsprechend präventiv einzuschreiten.

Literatur

- 1 *Hernandez Herrera RJ, del Rayo Rivas Ortiz, Yazmin, Alcala Galvan LG, Ramos Gonzalez R, Flores Santos R, Torcida Gonzalez ME.* Perinatal mortality in multiple pregnancies. *Ginecologia y obstetricia de Mexico* 2009; 77(3): 147 – 150
- 2 *Gezer A, Rashidova M, Guralp O, Ocer F.* Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: the relation between chorionicity and gestational age at birth. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 285(2): 353 – 360
- 3 *London: RCOG Press (Hrsg).* Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period
- 4 *Österreichische IVF Gesellschaft. Österreichische IVF Gesellschaft*
- 5 *Weyerstahl T, Stauber M.* Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., vollst. überarb. Aufl. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2013
- 6 *Katholieke Universiteit Leuven Group Biomedical Sciences (Hrsg).* Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies. pregnancy outcome, risk stratification on early ultrasound scan and lessons learnt from placental examination
- 7 *Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB et al.* Dizygotic twinning. *Human reproduction update* 2008; 14(1): 37 – 47
- 8 *Wim J. Meulemans, Cathryn M. Lewis, Dorret I. Boomsma, Catherine A. Derom.* Genetic Modelling of Dizygotic Twinning in Pedigrees of Spontaneous Dizygotic Twins. *American Journal of Medical Genetics* 61:258-263 1996;
- 9 *Weyerstahl T., Stauber M (Hrsg).* Gynäkologie und Geburtshilfe: Thieme Verlag
- 10 *Kilby MD, Johnson A, Oepkes D.* Fetal Therapy. Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits Cambridge: Cambridge University Press, 2012
- 11 *Kilby Mark D (Hrsg).* Fetal Therapy: Cambridge
- 12 *Lopriore E.* Twin-to-twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long-term outcome [S.l.: s.n.], op. 2006
- 13 *Khalil A, Rodgers M, Baschat A et al.* ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016; 47(2): 247 – 263

- 14 Zhao D, Lipa M, Wielgos M et al. Comparison Between Monochorionic and Dichorionic Placentas With Special Attention to Vascular Anastomoses and Placental Share. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 191 – 196
- 15 Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR et al. A report of dizygous monochorionic twins. *The New England journal of medicine* 2003; 349(2): 154 – 158
- 16 Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal diagnosis and therapy* 2009; 26(3): 157 – 161
- 17 *The Children's Hospital of Philadelphia*. Selective Intrauterine Growth Restriction (sIUGR)
- 18 E. Grubinger MS. Mehrlingsschwangerschaften – Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität
- 19 Gratacos E, Antolin E, Lewi L et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 31(6): 669 – 675
- 20 Nicolini U, Poblete A. Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1999; 14(5): 297 – 301
- 21 Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998; 179(3 Pt 1): 800 – 803
- 22 JP Neilson MK. Management of Monochorionic Twin Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2008;
- 23 *Universitätsklinikum Bonn*. Zwillingsstransfusionssyndrom (Feto-fetales Transfusions-Syndrom (FFTS))
- 24 Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 222 – 233

- 25 *Baschat AA, Oepkes D.* Twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic twins: implications for diagnosis and treatment. *American journal of perinatology* 2014; 31 Suppl 1: S25-30
- 26 *Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D et al.* Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal diagnosis and therapy* 2010; 27(4): 181 – 190
- 27 *Drechsler I, Bangemann N, Schmid O, Hopp H, Hagen A.* TRAP (Twin reversed arterial perfusion) Sequenz – ein Fallbericht. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2003; 207(S 2): PO_02_02
- 28 *Chandramouly M, Namitha.* Case series: TRAP sequence. *The Indian Journal of Radiology & Imaging* 2009; 19(1): 81 – 83
- 29 *Universitätsklinikum Bonn.* Acranius-Acardius / parasitärer Zwilling / TRAP
- 30 *Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A.* Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014; 43(1): 60 – 64
- 31 *Wang Y, Zhao S.* *Vasculogenesis and Angiogenesis of Human Placenta: Morgan & Claypool Life Sciences, 2010*
- 32 *Couck I, Lewi L.* The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 184 – 190
- 33 *Zhao D, Villiers SF de, Oepkes D, Lopriore E.* Monochorionic twin placentas. Injection technique and analysis. *Diagnóstico Prenatal* 2014; 25(2): 35 – 42
- 34 *Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B.* Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 207 – 216
- 35 *Galea P, Jain V, Fisk NM.* Insights into the pathophysiology of twin–twin transfusion syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2005; 25
- 36 *Simpson LL.* Twin-twin transfusion syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013; 208(1): 3 – 18
- 37 *Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HHH, Vandenbussche, F. P. H. A.* Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion

- syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006; 28
- 38 *Glennon CL, Shemer SA, Palma-Dias R, Umstad MP*. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 168 – 174
- 39 *Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S*. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2018; 44(5): 831 – 839
- 40 *Quintero RA, Kontopoulos E, Chmait RH*. Laser Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 197 – 206
- 41 *Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV*. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2007; 20(10): 763 – 768
- 42 *Slaghekke F, Oepkes D*. Solomon Technique Versus Selective Coagulation for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2016; 19(3): 217 – 221
- 43 *Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L et al*. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. An open-label randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 383(9935): 2144 – 2151
- 44 *Barbosa MM, Martins Santana EF, Milani HJF et al*. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment. Initial experience in tertiary reference center in Brazil. *Obstetrics & gynecology science* 2018; 61(4): 461 – 467
- 45 *Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y*. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *The New England journal of medicine* 2004; 351(2): 136 – 144

- 46 *Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F et al.* Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstetrics and gynecology* 2008; 112(4): 753 – 758
- 47 *Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche, F. P. H. A., Walther FJ.* Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenatal Diagnosis* 2010; 30(3): 251 – 255
- 48 *TAPS Registry.* TAPS Registry. <https://www.tapsregistry.org>
- 49 *Weingertner AS, Kohler A, Kohler M et al.* Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 35(4): 490 – 494
- 50 *Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ, JR.* Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(5): 592 – 594
- 51 *Weisz B, Peltz R, Chayen B et al.* Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004; 23(5): 451 – 455
- 52 *Anca F, Negru A, Mihart A, Grigoriu C, Bohîlțea R, Șerban A.* Special forms in twin pregnancy - ACARDIAC TWIN/ Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Journal of Medicine and Life* 2015; 8(4): 517 – 522
- 53 *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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 42(1): 6 – 14
- 54 *Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J.* Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006; 28(5): 688 – 691
- 55 *Coulam CB, Wright G.* First trimester diagnosis of acardiac twins. *Early pregnancy (Online)* 2000; 4(4): 261 – 270

- 56 *Hanafy A, Peterson CM*. Twin-Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence: Case Reports and Review of Literature. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997; 37
- 57 *Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E*. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30
- 58 *Gratacos E, Lewi L, Munoz B et al*. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; 30(1): 28 – 34
- 59 *Los Angeles Fetal Therapy*. Monochorionic Twins with Selective Intrauterine Growth Restriction
- 60 *Jain D, Purohit RC*. Review of twin pregnancies with single fetal death: management, maternal and fetal outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology of India* 2014; 64(3): 180 – 183
- 61 *SLCOG National Guidelines*. Management of Intra-Uterine Death. <http://www.gfmer.ch/SRH-Course-2010/national-guidelines/pdf/Management-Intra-Uterine-Death-SLCOG.pdf>
- 62 *Ohkuchi A, Minakami H, Shiraishi H, Suzuki I, Ohki T, Sato I*. Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2002; 19(3): 293 – 296
- 63 Management of Monochorionic Twin Pregnancy: Green-top Guideline No. 51. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2017; 124(1): e1-e45
- 64 *Soo Yeon Park, In Ae Jang, Min Ah Lee, Young Ju Kim, Sun Hee Chun, Mi Hye Park*. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. *Obstetrics & gynecology science* 2016; 59(5): 357
- 65 *Madhusudan Dey, Sumedha Sharma, Sumita Aggarwal*. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. *North American Journal of Medical Sciences* 2013; 5(3): 182
- 66 *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*. Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG129/chapter/1-Guidance>

67 *Edwards AG, Teoh M, Hodges RJ et al. Balancing Patient Access to Fetoscopic Laser Photocoagulation for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome With Maintaining Procedural Competence: Are Collaborative Services Part of the Solution? Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies 2016; 19(3): 276 – 284*