

**Diplomarbeit**

**Das „Mirror Syndrome“ – eine seltene  
Komplikation nach intrauterinen Eingriffen bei  
feto-fetalem Transfusionssyndrom**

eingereicht von

**Nina Maria Celedin**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

FA. Dr. Patrick Greimel

Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch

Graz, am 17.01.2023

### *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 17.01.2023*

*Nina Celedin eh.*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, vor allem bei meinen Eltern Nicole und Andre´, herzlichst bedanken, da sie mir das Studium ermöglicht haben und mir nicht nur finanziell, sondern auch moralisch stets eine große Stütze waren.

Ein großes Dankeschön an meinen Hauptbetreuer Univ. FA Dr.med.univ. Patrick Greimel und meinen Zweitbetreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch, die mir diese Diplomarbeit ermöglicht haben und mir mit Rat und Tat beiseite gestanden sind. Durch diese Arbeit habe ich viel gelernt und mein Interesse, speziell in der Pränataldiagnostik, vertiefen können.

Auch meiner besten Freundin Marie gilt besonderer Dank, die mir während der ganzen Studienzeit stets beigestanden und mir gerade in sehr anstrengenden Zeiten Kraft und Motivation gegeben hat und mich auch weiterhin ermutigt und bestärkt meinen Weg zu gehen. Und danke für die unzähligen Rennradtouren die mir geholfen haben meinen Kopf in den intensiven Lernzeiten wieder freizubekommen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Inhaltsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	10
1 Einleitung .....	12
1.1 Das Mirror Syndrom .....	12
1.2 Ursachen des Mirror Syndroms.....	13
1.3 Diagnosekriterien des Mirror Syndroms .....	15
1.3.1 Unterscheidung MS zu Präeklampsie.....	15
1.4 Das feto-fetale Transfusionssyndrom.....	16
1.4.1 Pathophysiologie .....	16
1.4.2 Stadieneinteilung .....	18
1.4.3 Management des TTTS .....	19
1.5 Zusammenhang Mirror Syndrom und TTTS.....	21
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Einschlusskriterien .....	23
2.2 Ausschlusskriterien .....	23
2.3 Datensammlung .....	23
2.4 Ermittelte Daten .....	25
2.4.1 Maternale Parameter .....	25
2.4.2 Fetale Parameter.....	27
2.5 Statistische Analyse .....	28
3 Ergebnisse .....	29
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	29
3.2 Maternale und fetale Komplikationen .....	33
3.3 Veränderungen der maternalen hämodynamischen Parameter .....	34
3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin .....	34
4 Diskussion.....	36
4.1 Limitationen.....	41
4.2 Schlussfolgerung.....	42
Literaturverzeichnis .....	43

## Abkürzungsverzeichnis

AICD	amniodranage-induced circulatory dysfunction
CO	Cord occlusion
FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom
FLA	fetoscopic laser ablation
FLP	fetoskopische Laserphotokoagulation
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
IUTx	Intrauterine Transfusion
MS	Mirror Syndrom
PGF	placental growth factor
S-Alb	S-Albumin
sEng	soluble endoglin
SF	Selective fetozide
sFit-1	FMS-like-tyrosin kinase1
β-HCG	beta-humanes Choriongonadotropin
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPS	twin-anemia-polycythemia sequence
TTTS	Twin-to-twin transfusion syndrome
VEGF	vascular endothelial growth factor

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Monochoriale Plazenta, Anastomosen der Blutgefäße sind durch die Kreise gekennzeichnet.....	18
<b>Abbildung 2.</b> Monochoriale Zwillinge, links physiologisch, rechts pathologisch bei TTTS, wobei der jeweils rechte Fetus den Donor darstellt, der jeweils linke Fetus den Rezeptor.....	19
<b>Abbildung 3</b> Mit dem Fetoskop wird in der Amnionhöhle des Rezipienten eingegangen und die dort zu findenden Anastomosen koaguliert.....	21

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Stadium I-V nach Quintero.....	19
<b>Tabelle 2</b> Maternale Parameter .....	27
<b>Tabelle 3</b> Fetale Parameter .....	28
<b>Tabelle 4</b> Übersicht der inkludierten Fälle.....	30
<b>Tabelle 5</b> Quintero Stadien .....	32
<b>Tabelle 6</b> Management des TTTS .....	33
<b>Tabelle 7</b> Maternale Komplikationen.....	33
<b>Tabelle 8</b> Fetale Komplikationen.....	34
<b>Tabelle 9</b> Maternale Blutparameter und postoperativer Hb-Abfall .....	35

# Zusammenfassung

## **Fragestellung:**

Das Mirror Syndrom, auch bekannt als „Ballantyne Syndrom“, ist eine ätiologisch weitgehend ungeklärte und heterogene Erkrankung während der Schwangerschaft. Es wird durch das Vorhandensein von maternalen Ödemen in Zusammenhang mit fetalem und plazentarem Hydrops definiert. Bislang wurden nur wenige Fälle beschrieben. Gelegentlich wurde der Zusammenhang mit einer Präeklampsie hergestellt, da die Symptome nicht eindeutig zu differenzieren sind. Generalisierte Ödeme, Bluthochdruck, exzessive Gewichtszunahme über eine sehr kurze Zeit und Proteinurie kommen klassischerweise bei einer Präeklampsie als auch beim Mirror Syndrom vor. Typisches Unterscheidungsmerkmal ist die beim Mirror Syndrom vorkommende Hämodilution. Mehrere Ursachen für ein Mirror Syndrom wurden bisher beschrieben. Im Speziellen soll bei dieser Arbeit auf das feto-fetale Transfusionssyndrom (twin-to-twin transfusion syndrome = TTTS) eingegangen werden, bei dem dieses Krankheitsbild auch beobachtet werden kann. Diese Arbeit soll eine systematische Aufarbeitung der Literatur ermöglichen, um Pathomechanismen besser zu interpretieren.

## **Methodik:**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von 19 Fällen, bei denen ein Mirror Syndrom im Zusammenhang mit dem Auftreten oder der Behandlung eines TTTS beschrieben wurde. Dafür wurde mittels PubMed eine Literaturrecherche durchgeführt. Inkludiert wurden alle Fälle auf Englisch oder Deutsch innerhalb des Zeitraumes von 2000 bis 2020. Für die Literaturrecherche wurden folgende Schlagwörter verwendet: Mirror Syndrome, Ballantyne syndrome, triple edema, maternal hydrops, hydrops fetalis, TTTS, pregnancy complications, hypertension pregnancy induced, fetoscopic laser treatment. Zusätzlich wurden vier eigene Fälle miteinbezogen.

Hauptzielgrößen sind Art des Eingriffes, Drainagevolumen, maternales Hämoglobin, Hämatokrit, S-Albumin, postoperativer Hämatokrit-Abfall, Outcome der Feten.

**Ergebnisse:**

Es konnte bei den inkludierten Fällen ein Abfall des maternalen Hämoglobins, Hämatokrits und Albumins mit Entwicklung einer Hämodilution postoperativ beobachtet werden. Zu den mitauslösenden Eingriffen zählen die FLP und die Amniodrainage. Da das drainierte Volumen bei den Amniodrainagen nicht bei allen Patientinnen erhebbar war, konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Menge des abgeleiteten Fruchtwassers und der Entwicklung eines Mirror Syndroms hergestellt werden. Der postoperative Hb-Abfall kann hinweisgebend für eine mögliche Entwicklung des Mirror Syndroms sein.

**Schlussfolgerung:**

Die Vermutung kann aufgestellt werden, dass es sich bei der maternalen Hämodilution nach Therapie eines TTTS um eine eigenständige Entität handelt, die vom Mirror Syndrom abgegrenzt werden sollte und wohl besser als „amniodranage-induced circulatory dysfunction“ zu bezeichnen wäre.

## **Abstract**

### **Purpose:**

Mirror syndrome, also referred to as “Ballantyne Syndrome” is a still etiologically unclear and heterogenic entity during pregnancy. It is characterized by maternal edema in association with fetal and placental hydrops. It is a very rare condition, hence why there are just a few published cases. It is often hard to differentiate from preeclampsia since clinical symptoms can be similar. Generalized edema, elevated blood pressure, excessive weight gain in a short period of time, proteinuria are common symptoms in patients with preeclampsia as well as in patients with mirror syndrome. Hemodilution is an important marker for the diagnosis of mirror syndrome. A few causes have been described so far which can lead to mirror syndrome.

The aim of this work is to explicitly look at cases associated with TTTS. We therefore do a retrospective study to better understand the pathomechanism.

### **Methods:**

This study is a retrospective data analysis of 19 case studies of Mirror Syndrome associated with TTTS or its treatment. PubMed was used for research including all case studies written in English or German in a period from 2000 to 2020. Following key words were used: Mirror Syndrome, Ballantyne syndrome, triple edema, maternal hydrops, hydrops fetalis, TTTS, pregnancy complications, hypertension pregnancy induced, fetoscopic laser treatment. We also included our own four cases.

Primary variables are type of procedure, drainage volume, maternal hemoglobin, hematocrit, serum albumin, postoperative decrease of hemoglobin and fetal outcome.

### **Results:**

A postoperative decrease of maternal hemoglobin, hematocrit and albumin could be described in cases included in this study. The interventions such as FLA and amniodrainage seemed to be the trigger for this. Since the drained volume could not be determined in all patients, no significant connection could be established between the amount of amniotic fluid drained and the development of mirror

syndrome. The postoperative decrease of hemoglobin can indicate a possible development of mirror syndrome.

**Conclusion:**

We assume that maternal hemodilution after intrauterine interventions treating TTTS, may be an independent entity which should be differentiated from mirror syndrome and the term “amniodrainage-induced circulatory dysfunction” should be considered.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Mirror Syndrom

John W. Ballantyne war der Erstbeschreiber eines Zusammenhanges zwischen maternalen Ödemen, fetalem Hydrops und placentaren Ödemen und prägte somit den Begriff „Ballantyne Syndrom“. Im Laufe der Zeit kamen weitere Bezeichnungen für dieses Erkrankungsbild hinzu, wie etwa: Maternales Hydrops Syndrom, Pseudotoxemie, Triple Ödem Syndrom und Mirror Syndrom (MS) (1). Letzterer Begriff kam dadurch zustande, dass sich der ödematöse Zustand des Fetus in der Mutter widerspiegelt und diese schlussendlich ebenso Wassereinlagerungen im gesamten Körper aufweist (2).

Nachdem es sich um eine seltene Krankheit handelt, wurde sie häufig fälschlicherweise als Präeklampsie missinterpretiert oder klinisch nicht erkannt. Auch die Ursache und genaue Pathophysiologie ist bis jetzt noch nicht bekannt (2). Feststellbar ist bislang nur, dass sich der Zustand der Mutter typischerweise nicht bessert, solange das fetale Problem anhält (1). Therapie der Wahl für MS stellt die Behandlung des fetalen Hydrops dar. Wenn dies nicht möglich ist, ist die Einleitung der Geburt meist die einzige Möglichkeit, um eine Verbesserung der mütterlichen Symptomatik hervorzurufen. Eine vaginale Geburt ist, auch wenn es die günstigere Variante wäre, nicht immer möglich, denn sie birgt maternalen Komplikationen, wie zum Beispiel ein Lungenödem oder es kommt zu einer Verschlechterung des fetalen Zustandes. Als Option kommt dann nur mehr eine Notfalls-Sectio in Frage (3).

Patientinnen mit MS weisen ein erhöhtes Risiko für maternale Morbidität, als auch fetale Mortalität auf. Die fetale Mortalitätsrate liegt bei 56% (1). Nachdem das Mirror Syndrom eine seltene Komplikation der Schwangerschaft darstellt, gibt es diesbezüglich nur wenig Literatur und die Informationen müssen hauptsächlich aus Fallberichten herangezogen werden. Bis 2007 wurde über weniger als 25 Fälle berichtet (2). Im Jahr 2010 wurde eine systematische Literaturrecherche erstellt, bei der 151 Artikel aus den Jahren 1956 bis 2009 herangezogen wurden. Davon entsprachen 56 Fälle den Kriterien des Mirror Syndroms (2). Seither hat sich die Zahl der publizierten Fälle fast verdoppelt (1).

Es gibt mehrere Ursachen, die für die Entwicklung eines MS verantwortlich sein können. Diese können einerseits immunologisch, als auch nicht immunologisch bedingt sein (4). Mehr dazu soll in Kapitel 1.2 behandelt werden.

In dieser systematischen Literaturrecherche nach PRISMA Empfehlungen, soll es zu einer klaren Darstellung des Mirror Syndroms und differentialdiagnostischen Abgrenzung speziell bei feto-fetalem-Transfusionssyndrom in Zusammenhang mit intrauterinen Eingriffen kommen. Es soll außerdem das feto-fetale Transfusionssyndrom, auch kurz genannt FFTS oder TTTS („Twin-to-twin transfusion syndrome“), näher erläutert werden, bevor auf die bis jetzt beobachteten Fälle, welche anhand einer systematischen Literaturrecherche ermittelt wurden, eingegangen wird.

In die Analyse fließen auch vier eigene Fälle mit ein, die an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

## **1.2 Ursachen des Mirror Syndroms**

Vor 1970 wurde das Mirror Syndrom fast immer mit der Rhesusinkompatibilität in Verbindung gebracht (1). Aufgrund der Entwicklung des Ultraschalls und der Pränataldiagnostik in den späten 1970er Jahren, stellte man auch einen Zusammenhang mit nicht immunologisch bedingten Ursachen her, wie zum Beispiel der fetalen Vena Galeni Malformation, dem sakrokokzygealen Teratom oder dem plazentaren Chorangiom. Bei schweren Fällen der Ebstein Anomalie können auch fetale Ödeme beobachtet werden, welche mit einer sehr schlechten fetalen Prognose einhergehen (2). Aber auch nicht-strukturelle Ursachen, wie fetale Arrhythmien, eine Parvovirus B19 Infektion und das Coxsackie Virus wurden als Auslöser bezeichnet.

Aus einer Studie im Jahr 2006 ging hervor, dass besonders der Zustand der Plazenta ein wichtiges Kriterium darstellte, ob sich das Syndrom entwickelte oder nicht. Waren plazentare Ödeme vorhanden und entwickelte sich in Folge dessen auch eine plazentare Hypoxie, wurde dies für das Anfangsereignis des eigentlichen Syndroms gehalten (5).

Auch weitere plazentare Faktoren scheinen einen starken Einfluss auf die Entstehung des MS zu haben. Dazu zählen sFlt-1, PLGF, sEng und  $\beta$ -HCG. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Konzentration von sFlt-1 und eine erniedrigte PLGF-Ausschüttung stark im Zusammenhang mit dem MS stehen würden. Diese Veränderungen finden sich aber auch bei Patientinnen mit Präeklampsie (1, 6). De Oliveira et al. zeigte in seiner Studie, dass das Verhältnis von sFlt-1: PLGF  $> 85$  als Cut-off für die Diagnose einer Präeklampsie galt. In dem von De Oliveira et al. vorgestellten Fall, wurde jedoch eine niedrigere Ratio ermittelt. Dies begründete er damit, dass es zu einer vermehrten PLGF-Produktion aufgrund der verdickten, ödematösen Plazenta gekommen war (7).

sFlt-1 und sEng sind endogene antiangiogenetische Faktoren. sFlt-1 bindet an VEGF und PLGF und blockiert die Angiogenese. sEng verhindert die Bindung von TGF $\beta$ 1 an dessen Rezeptor an der Zelloberfläche, wodurch es zu einer Dysregulation durch verminderte Aktivierung der endothelialen NO-Synthese und Vasodilatation kommt. Wie oben erwähnt, ist die Ausschüttung von PLGF vermindert, wobei PLGF zu der VEGF- Gruppe zählt und eine wichtige Rolle in der Steigerung der VEGF-Angiogenese spielt. Somit wird die maternale endotheliale Funktion an mehreren Stellen behindert und es kommt zu einer Dysfunktion der regulatorischen Funktionen im Gefäßsystem (8).

Eine weitere assoziierte Pathologie des Mirror Syndroms stellt das TTTS dar. In rund 18 % der bekannten Fälle eines MS, gilt es als wahrscheinliche Ursache. Bei Fällen mit TTTS, welche ein MS entwickeln, stellt man oftmals einen Zusammenhang mit intrauterinen Eingriffen her, wie beispielsweise der fetoskopischen Laserphotokoagulation (FLP) (9). Genaueres zu dieser Entität folgt in Kapitel 1.4.

Neben TTTS zählt die Twin-Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequenz zu einer weiteren Komplikation bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Dieser Zustand kann auch zu einem Hydrops fetalis führen. Es ist ein sehr seltenes Zustandsbild und kommt in circa 1% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften vor und bei 1:35,000 in allen Schwangerschaften. Es kommt dadurch zu Stande, dass eine arterio-arterielle Anastomose vorliegt, wodurch es zu einer Umkehr des Blutflusses kommt und Pump-Zwilling den TRAP-

Zwilling perfundiert. Dadurch gelangt desoxygeniertes Blut zum TRAP-Zwilling, was zu einer eingeschränkten morphologischen Entwicklung führt. Dies stellt sich dadurch dar, dass es zu einem Fehlen von Herz, Kopf, Thorax und oberer Extremitäten kommt. Der Zustand verschlechtert sich dann, wenn es zusätzlich zu einem fetalen Hydrops kommt, durch den Overload des pumpenden Fetus. Der ödematöse Zwilling kann dann als Trigger für das MS fungieren (10).

### **1.3 Diagnosekriterien des Mirror Syndroms**

Sonographische Hinweiszeichen für das Mirror Syndrom sind die Entwicklung eines fetalen Hydrops in dem betroffenen Fetus und eine vergrößerte Plazenta (2). Hydrops fetalis bedeutet, dass der Fetus generalisierte subkutane Ödeme und Flüssigkeitsansammlungen in einigen oder allen Körperhöhlen aufweist (11)

Als Hinweiszeichen bei der schwangeren Frau gilt die Entwicklung von Ödemen. In einem Review mit 56 Fällen mit Mirror Syndrome war das Hauptsymptom das maternale Ödem, welches zu 89,3% vorkam (2). Deshalb wird für dieses Syndrom oftmals auch das Synonym „Triple-Ödem“ verwendet (12). Weitere relevante Marker in dieser Studie waren, eine milde Anämie und Hämodilution (46,4%), leicht erhöhte Leberenzymwerte (19,6%) und pulmonale Ödeme (21,4%). In der Literatur wurde auch beschrieben, dass Frauen eine arterielle Hypertonie (60,7%), Albuminurie und Proteinurie (42,9%), erhöhte Harnsäure und Kreatinin (25%), Oligurie (16,1%) Kopfschmerzen und visuelle Störungen (14,3%), sowie eine Thrombozytopenie (7,1%) aufwiesen. Es besteht jedoch noch immer das Problem, das MS von der Präeklampsie zu unterscheiden, nachdem die maternalen Symptome sehr variieren (2).

#### **1.3.1 Unterscheidung MS zu Präeklampsie**

Zu den Hauptsymptomen der Mutter zählen die Gewichtszunahme und Ödeme. Unabhängig von der fetalen Ursache ist die maternale Hypertonie das zweithäufigste Symptom und erschwert es, das klinische Bild von einer Präeklampsie zu unterscheiden (2).

Im Vergleich neigen Frauen mit Präeklampsie jedoch eher dazu, eine Hämokonzentration zu entwickeln, während Gebärende mit MS meist eine Hämodilution, definiert durch Hämoglobin (Hb)  $\leq 8.5$  g/dL und Hämatokrit (Hkt)  $\leq 25\%$ , aufweisen (13, 14). Eine niedrige Konzentration des maternalen Hämatokrit und eine milde Anämie, stellten das dritthäufigste Symptom (46,6%) bei MS dar, bei den bisher beobachteten Fällen, die von Braun et. al. zusammengefasst wurden (2).

Ein weiterer Unterschied zu der Präeklampsie besteht darin, dass sich diese eher in einem späteren Stadium der Schwangerschaft zeigt, also selten vor der 24. Woche (6). Das Mirror Syndrom kann sich hingegen in einem früheren Gestationsalter entwickeln (13). Die maternalen Symptome erscheinen oft erstmals zwischen der 16 und 34 Schwangerschaftswoche. Braun et al. beobachtete bei der Sammlung der bis 2010 auffindbaren Fälle (insgesamt 56), dass die früheste Diagnose bei einer Zwillingsschwangerschaft in der 16. Schwangerschaftswoche gestellt wurde (2).

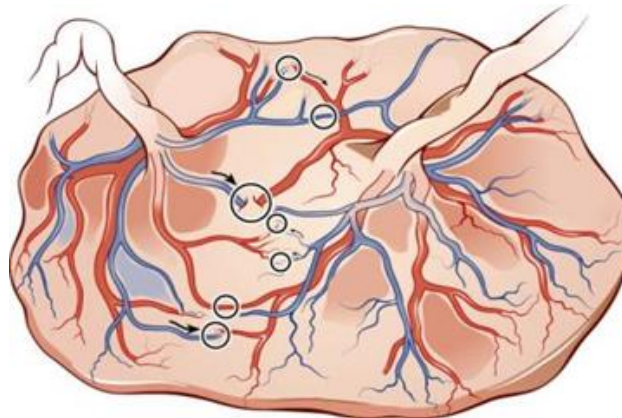
## **1.4 Das fetto-fetale Transfusionssyndrom**

Das fetto-fetale Transfusionssyndrom (twin-to-twin transfusion syndrome = TTTS) betrifft etwa 10-15% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Diese Schwangerschaften gehen allgemein mit einem erhöhten Risiko einher, aufgrund der Angioarchitektur in der gemeinsamen Plazenta. Dies legt auch die Ausgangssituation fest, welche Art von Komplikationen auftreten können, sowie die zur Option stehenden Therapiemöglichkeiten. (15).

### **1.4.1 Pathophysiologie**

Das Vorhandensein von oberflächlichen plazentaren Gefäßanastomosen zwischen den beiden fetalen Kreisläufen ist die Voraussetzung für die Entwicklung eines TTTS, wobei es zu einem Ungleichgewicht der Durchblutung zwischen den Zwillingen kommt und Blutbestandteile des Donors in den Kreislauf des Rezipienten, oder auch Akzeptor genannt, geführt wird (16).

Diese plazentaren Anastomosen, wie sie in Abbildung 1 gezeigt werden, können in drei Arten eingeteilt werden: Sie können zwischen den Arterien des einen Fetus mit

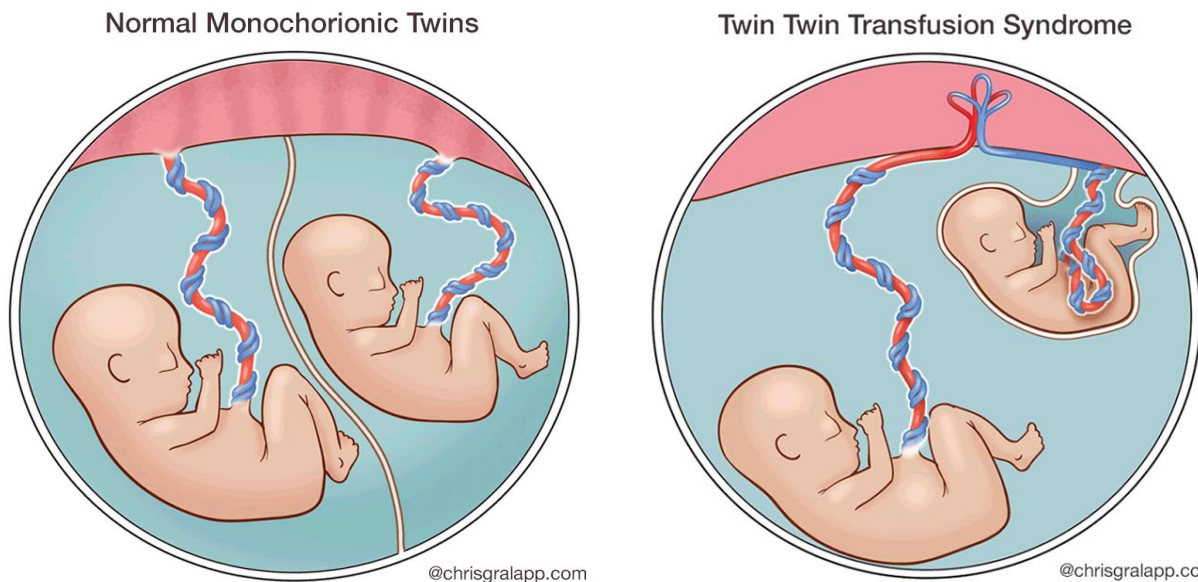


*Abbildung 1 Monochoriale Plazenta, Anastomosen der Blutgefäße sind durch die Kreise gekennzeichnet.*

denen des anderen bestehen (Arterio-arteriell, AA), zwischen einer Arterie des einen Fetus und einer Vene des anderen Fetus (arterio-venös, AV) und zwischen den Venen beider Feten (veno-venös, VV). AA- und VV-Anastomosen liegen oberflächlich an der Plazenta und ermöglichen einen bidirektionalen Blutfluss, wobei die Richtung abhängig von den Druckverhältnissen zwischen den zwei Kreisläufen der Feten ist (17). Tiefliegende AV-Anastomosen bilden jedoch einen unidirektionalen Blutfluss und können zu einer unausgeglichene Transfusion führen (18).

Klinisch zeigt sich der unausgeglichene Blutfluss so, dass es zu einer Hypovolämie des Donors kommt (16). Der Rezipient hingegen entwickelt eine Hypervolämie. Dadurch steigt der atriale Druck, wodurch es zu einer Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) und B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) kommt. Die beiden Hormone wirken natriuretisch und vasodilatatorisch, was zu einer Polyurie führt, um die Hypervolämie des Rezipienten zu kompensieren (19). Durch die gesteigerte Diurese entwickelt sich ein Polyhydramnion (15). Gleichzeitig entwickelt sich auf Seiten des Donors ein hypovolämischer Zustand, wodurch Renin und Angiotensin II steigen. Beide Hormone gelangen über die Anastomosen zum Rezipienten. Zusätzlich steigt auch dort die Konzentration des Plasma Endothelin-1 (20). Dieses Hormon wirkt vasokonstriktorisch und hat einen mitogenen Effekt auf die glatten Muskelzellen der Gefäße (21). Im Rezipienten kommt es durch die intravaskuläre Volumenveränderung und die Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren

zu einem erhöhten Risiko einer myokardialen Dysfunktion, sowie einer myokardialen Hypertrophie. Somit birgt das TTTS auch kardiovaskuläre Komplikationen in den Feten. (15).



**Abbildung 2.** Monochoriale Zwillinge, links physiologisch, rechts pathologisch bei TTTS, wobei der jeweils rechte Fetus den Donor darstellt, der jeweils linke Fetus den Rezipient.

### 1.4.2 Stadieneinteilung

Das TTTS kann in fünf Stadien nach Quintero eingeteilt werden. Die Klassifizierung erfolgt anhand sonographischer Parameter. Stadium I präsentiert sich mit einer deutlichen Fruchtwasserdiskordanz (Polyhydramnion beim Rezipienten, Oligo- oder Anhydramnion beim Donor), die Harnblase des Donors ist sichtbar und die Dopplerflussmuster sind unauffällig. Im Stadium II ist die Harnblase des Donors nicht mehr zu sehen. Im Stadium III sind kritische abnorme Dopplerbefunde in den Feten vorhanden. Stadium IV ist definiert durch das Vorhandensein eines fetalen Hydrops, während im Stadium V der intrauterine Fruchttod eines oder beider Feten als Kriterium gilt (23).

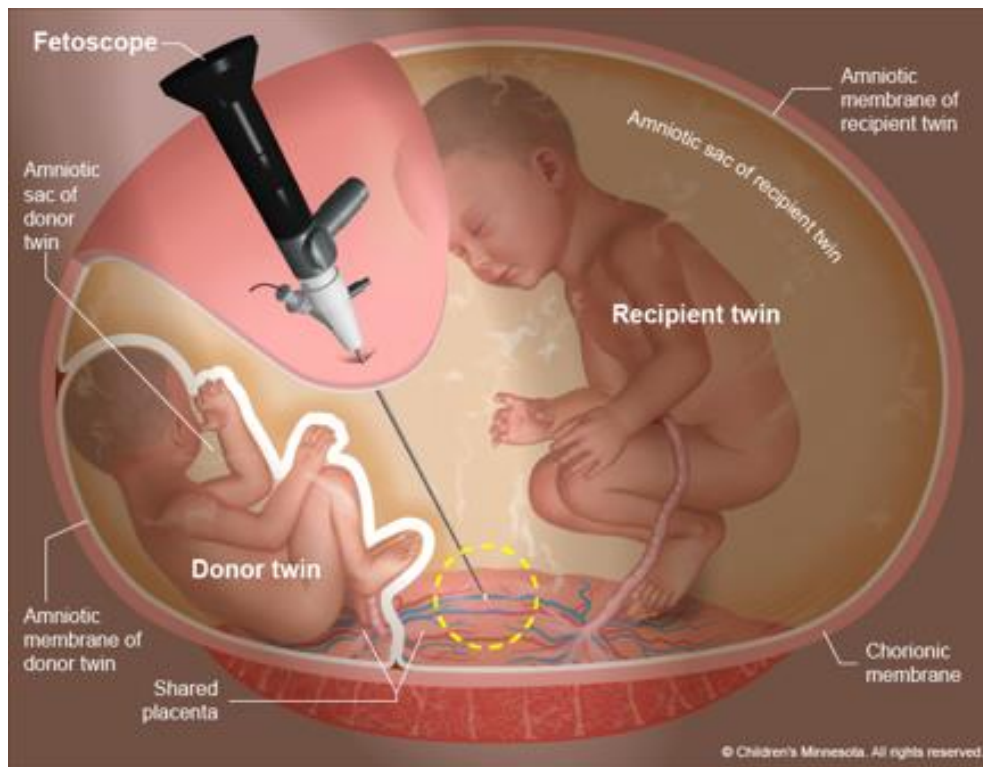
**Tabelle 1 Quintero Stadien**

	<b>Kriterien</b>
<b>Stadium I</b>	Fruchtwasserdiskordanz, maximale vertikale Fruchtwassertasche im Rezipienten > 8cm (Polyhydramnion), < 2cm im Donor (Oligohydramnion)
<b>Stadium II</b>	St.I + Harnblase des Donors nicht nachweisbar
<b>Stadium III</b>	St.II + pathologische Dopplerbefunde, wie z.B.: nicht vorhandener oder retrograder enddiastolischer Blutfluss in der A. umbilicalis, negative A-Welle im Ductus venosus
<b>Stadium IV</b>	Hydrops eines oder beider Feten
<b>Stadium V</b>	IUFD eines oder beider Feten

*Tabelle 1 Stadium I-V nach Quintero (23)*

### **1.4.3 Management des TTTS**

Als first-line Therapie für das TTTS hat sich die **fetoskopische Laserphotokoagulation** etabliert. Die FLP wird üblicherweise zwischen der 16. und 26. Schwangerschaftswoche durchgeführt (24). Eine große Studie zeigte 2017, dass die Überlebensrate nach einem solchen Eingriff für beide Feten bei über 60% und für einen Fetus bei knapp 87% lag (25). Bei der FLP geht man mit dem Fetoskop (siehe Abbildung 3) in die Amnionhöhle des Rezipienten ein, um dann die Anastomosen mittels Laserenergie zu koagulieren. Bevor das Fetoskop wieder entfernt wird, wird das überschüssige Fruchtwasser entfernt (Amniondrainage).



*Abbildung 3 Mit dem Fetoskop wird in der Amnionhöhle des Rezipienten eingegangen und die dort zu findenden Anastomosen koaguliert*

Weitere (historische) Therapiemöglichkeiten stellen die wiederholte Amniodrainage, die selektive Reduktion die Septostomie oder der völlige Abbruch der Schwangerschaft dar (18). Faktoren, die die Auswahl der Therapie beeinflussen sind das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Zervixlänge und technische Limitationen bei der Fetoskopie, wie Lokalisierung der Plazenta, Insertionsstelle der Nabelschnur und die anatomische Beschaffenheit der Mutter (15).

Die **serielle Amniodrainage**, bei der wiederholt das überschüssige Fruchtwasser mittels Amniozentese abgeleitet wird, ist eine Maßnahme, die heute nur in Ausnahmefällen, zum Beispiel als second-line Therapie angewendet, wenn es nicht möglich ist, eine FLP durchzuführen (15, 18). Es benötigt kein spezielles Equipment und kann von den meisten GynäkologInnen, die auf fetale Medizin spezialisiert sind, durchgeführt werden. Es besteht eine Komplikationsrate von ca. 10%, dazu zählen vor allem der Tod des Fetus innerhalb von 48h nach dem Eingriff, oder eine spontane Fehlgeburt (18). Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie stellte fest, dass bei schwerem TTTS zwischen 15. und 26. SSW eine FLP eine höhere Überlebensrate von zumindest einem Zwilling, ein höheres Gestationsalter

bei der Geburt und einen besseren neurologischen Outcome zeigte als eine serielle Amnioreduktion (24).

Bei der **Septostomie** erfolgt eine Punktion der trennenden fetalen Membranen, um den Ausgleich zwischen den Fruchtwassermengen herzustellen und den Druck auf die Plazenta zu verringern. Dies wird heute nicht mehr durchgeführt.

Der **selektive Fetozid**, stellt eine Möglichkeit dar, im Falle der Unmöglichkeit einer FLP, zumindest einen der betroffenen Feten zu retten. Üblicherweise wird dies mittels sonographisch gesteuerter Nabelschnurokklusion durchgeführt.

Im Stadium I kann man ein konservatives Management mit enger Überwachung veranlassen. Eine Verkürzung der Zervix und die Verschlechterung des Polyhydramnions sind Kriterien, um sofort eine FLP durchzuführen (15).

In den Stadien II bis IV, stellt die FLP der Anastomosen die first-line Therapie dar. Im Stadium V, mit dem Tod eines monochorialen Zwillings, besteht ein Risiko von 12% für den überlebenden Zwilling auch im Laufe zu versterben, ein Risiko von 18% neurologische Schäden und 68 % Risiko für eine Frühgeburt zu erleiden (15).

### **1.5 Zusammenhang Mirror Syndrom und TTTS**

Die maternale Komplikationsrate bei einer FLP ist niedrig, es zeigt sich eine Prävalenz von 1,8% bezüglich schwerer maternaler Komplikationen (9). Klar ist jedoch, dass Eingriffe wie die FLP, oder auch eine Amniodrainage, sich auf den Kreislauf der Gebärenden auswirken und zu hämodynamischen Veränderungen führen können.

Wie schon erwähnt, kann das Mirror Syndrom in Zusammenhang mit TTTS stehen. Im speziellen fällt auf, dass das MS mit der FLP, die für gewöhnlich die Therapie der Wahl bei TTTS ist, in Beziehung gebracht wird (16). Bei Hayashi et. al. wurde der erste Fall von MS bei schwerem TTTS präsentiert. Die Mutter entwickelte subkutane und pulmonale Ödeme, und sie wies eine Proteinurie und erhöhte Leberenzyme auf. Zeichen für eine Hypertension fehlten jedoch. (26).

Auch die Menge an drainiertem Volumen macht einen Unterschied, wie stark sich die prä- und postoperativen Werte von Hämatokrit und Hämoglobin verändern und sich infolgedessen eine Hämodilution entwickelt (14).

Wenn bei der Amniodrainage ein sehr hohes Volumen abgeleitet wird, kann sich das auch auf das Volumen der Plazenta auswirken, indem es dadurch zunehmen würde. Außerdem hat es auch Auswirkung auf den intrauterinen Druck. Diese beobachteten hämodynamischen Auswirkungen können sehr schwer sein und in einem MS enden (27). Auch Huber et al. beobachteten Auswirkungen der Amniodrainage bei TTTS. Durch das Ableiten von Fruchtwasser reduziert sich der Druck auf die Wand des Uterus und auch die Kompression auf die Plazenta verringert sich. Das steigert wiederum die Flüssigkeits-Reabsorption aus der Amnionhöhle in den maternalen Kreislauf. Dieser Mechanismus scheint verantwortlich für den Abfall von maternalen Hb und anderen Blutparametern zu sein zur Hämodilution zu führen (28). In Studien konnte ein Zusammenhang mit dem intrauterinen Druck, der Zunahme der Plazentadiecke und der maternalen Blutwerte beobachtet werden (27).

Weiters wurde auch bei einigen Fällen beobachtet, dass eine FLP Auswirkungen auf das Kind im Mutterleib hatte. Es kann sich ein fetaler Hydrops und in weiterer Folge ein MS entwickeln. Dies weist darauf hin, dass nicht nur der Verlauf der Mutter, aber auch der des Fetus, nach dem Eingriff besonders gut überwacht werden soll, vor allem wenn sich ein Hydrops fetalis entwickelt (9).

Die genaue Pathophysiologie des MS ist noch immer nicht genau verstanden, jedoch scheint der  $\beta$ -HCG Spiegel ein möglicher Marker zu sein. Normalerweise würde dieser, nach erfolgreicher FLP, sinken, im Fall eines MS wird aber von einer erhöhten  $\beta$ -HCG Konzentration berichtet. Somit könnte man annehmen, dass dies ein prädiktiver Marker für das MS sein könnte (9).

Die maternalen Symptome verbessern sich, sobald man den fetalen Hydrops erfolgreich therapiert oder die Geburt einleitet. Der Zeitpunkt, sich für die letztere Option zu entscheiden, wird dadurch determiniert, ob sich der fetale Hydrops bessert oder nicht (9).

## **2 Material und Methoden**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz.

Vor Beginn der Arbeit wurde ein Antrag (Nr. 1503/2019) bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, da wir auch eigens erhobene Patientendaten verwenden. Dieser wurde positiv beurteilt.

### **2.1 Einschlusskriterien**

Inkludiert wurden alle Frauen mit Zwillingsschwangerschaften im Zuge eines TTTS und einer Entwicklung des MS, innerhalb eines Zeitraumes von 2000 bis 2020.

Intrauterine Eingriffe inkludierten die FLP, Fetozide und Amniodrainagen.

### **2.2 Ausschlusskriterien**

Zwillingsschwangerschaften die ein MS entwickelten, jedoch ohne TTTS.

### **2.3 Datensammlung**

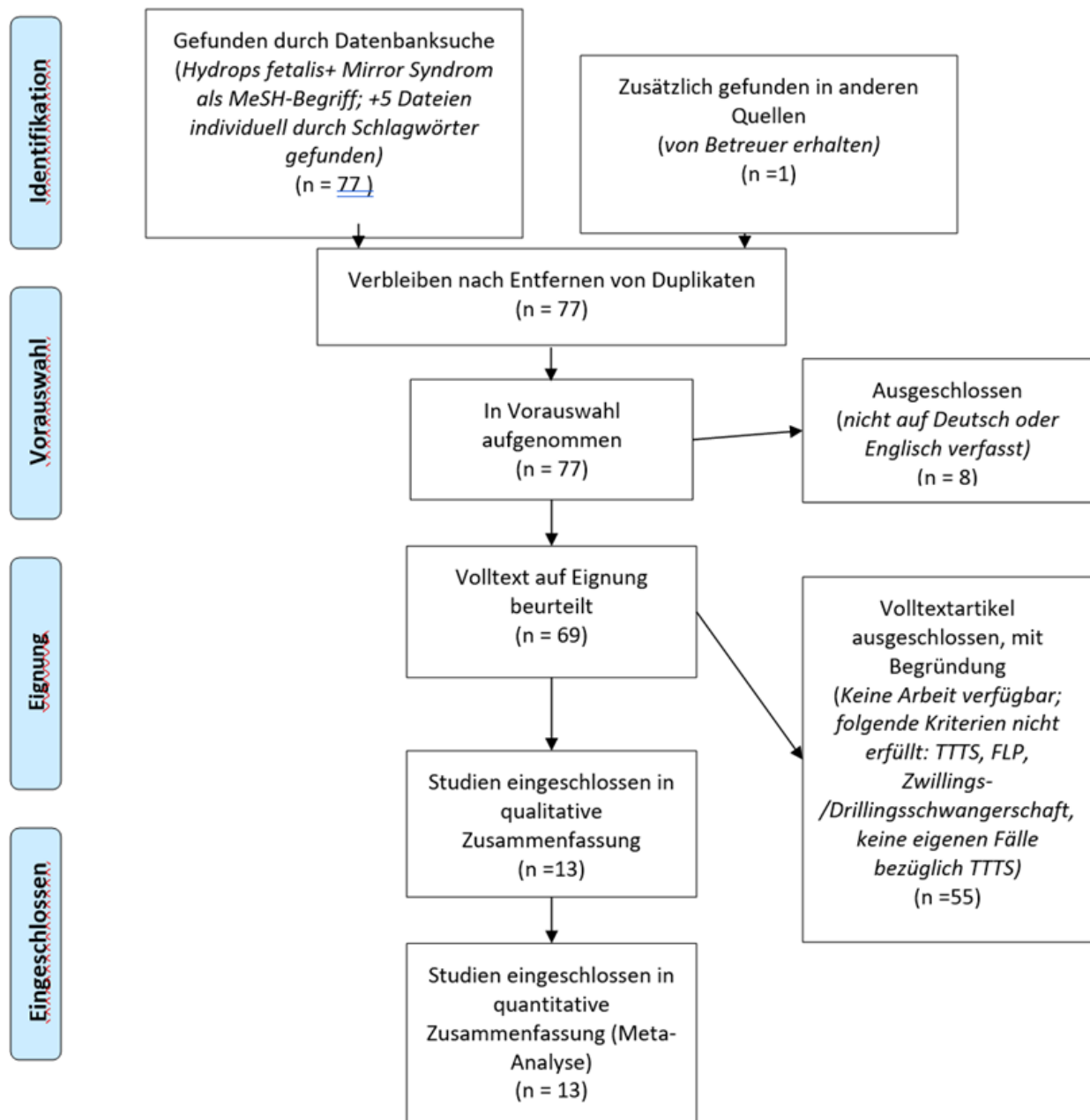
Es wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche nach Studien und Publikationen innerhalb „PubMed“ und mittels eigens gesammelter Daten an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz, eine retrospektive Datenanalyse erstellt.

Es wurden alle Fälle, welche in einem Zeitraum von 2000 bis 2020 auftraten und den inkludierenden Kriterien entsprachen, gesammelt.

Für die Literaturrecherche in „PubMed“ wurden folgende Schlagwörter verwendet: Mirror Syndrome, Ballantyne syndrome, triple edema, maternal hydrops, hydrops fetalis, TTTS, pregnancy complications, hypertension pregnancy induced, fetoscopic laser treatment. Hinzugezogen wurden nur jene Publikationen, welche in Englisch oder Deutsch verfasst worden sind (siehe Abbildung).

Die gefundenen Fälle wurden hinsichtlich der unten angeführten mütterlichen und kindlichen Parameter untersucht und anschließend, gemeinsam mit den eigenen Fällen, in eine Microsoft Excel Tabelle eingetragen, um so eine übersichtliche Auflistung der gefundenen Parameter zu erlangen.

Wie in der Flow Chart unten ersichtlich, wurden anfangs 77 Arbeiten mit den verwendeten Schlagwörtern bei PubMed gefunden. Zusätzlich wurde eine eigene Publikation der Betreuer miteinbezogen. Es befand sich ein Duplikat unter den gesammelten Berichten, in weiterer Folge wurden acht Publikationen exkludiert, da sie nicht in Deutsch oder Englisch verfasst worden sind. Bei den danach verbliebenen 69 Artikeln, konnten 13 verwendet werden, nachdem der Rest aufgrund folgender Kriterien ausgeschlossen wurde: kein vollständiger Bericht vorhanden, keine Fälle in Bezug auf TTTS, FLP, Zwillingsschwangerschaften.



## 2.4 Ermittelte Daten

### 2.4.1 Maternale Parameter

Bei den ausgewählten Studien, die auf PubMed gefunden wurden, sowie bei unseren eigenen Fällen achteten wir auf gewisse maternale Parameter, wie sie in Tabelle 2 aufgelistet sind. Es war nicht immer möglich, bei allen jede Information bezüglich der relevanten Parameter zu evaluieren.

Das Alter der Mutter konnte nur bei 10 von 19 Patientinnen gefunden werden.

Bei den gesuchten Studien sollten die bis zum jetzigen Zeitpunkt stets beschriebenen Hauptsymptome der Mutter mit MS zu finden sein, hierzu zählten wir die arterielle Hypertonie, die Hämodilution (Anämie, erniedrigte Hb/Hkt), abrupte Gewichtszunahme, Ödeme, niedriges S-Albumin.

Die arterielle Hypertension, welche immer als eines der zentralen klinischen Erscheinungen bei den bisherigen Case-Reports erwähnt wurde, fand man diesbezüglich bei 15 Patientinnen.

Die Gewichtszunahme durch die entstehenden Ödeme wurde bei 14 Patientinnen erwähnt, dabei liegt die Steigerung bei diesen Patientinnen zwischen 4,5 kg bis 6 kg, sofern hierbei genaue Angaben gegeben vorhanden waren.

Zu einer Anämie oder einem niedrigen Hkt fand man 18 von 19 Angaben. Die prozentuellen Angaben bezüglich des niedrigsten Hkt-Wertes im Verlauf wurden nur bei 9 erwähnt. Die Angaben zu den niedrigsten Hämoglobin-Werten war bei 17 Patientinnen erhebbar.

Hypalbuminämie zählte auch zu den häufig erwähnten Laborbefunden. Ein niedriges S-Albumin war bei 11 Pat. zu finden, bei einer Patientin war keine Hypalbuminämie zu beobachten.

Dyspnoe und Oligurie waren relativ häufig. 8 von 10 Frauen wiesen eine Dyspnoe auf. Zur Oligurie fand man 8 von 13 Angaben, bei denen sich dieses klinische Symptom präsentierte.

Angaben zur Harnsäure und Leberwerte fand man kaum, weshalb diese Parameter im Laufe der Recherche als nicht mehr relevant galten.

Um die maternalen Symptome zu behandeln, zählten folgende therapeutischen Maßnahmen: Notfalls-Sectio, Diuretika, Kaiserschnitt, Intubation, PEEP, Gabe von NSAR, Antibiotika, Magnesium-Sulfat, Albumin i.v., Oxygenierung, Beta-Blocker, AT1-Blocker, Nifedipin, Blut-Transfusion bei Anämie. Fünf Frauen wurden im Verlauf intensivpflichtig.

## **Tabelle 2 Maternale Parameter**

Alter der Mutter
Arterielle Hypertension
Akute Gewichtszunahme/Ödeme (Ja/nein/spezifisch)
Anämie oder erniedrigtes Hämoglobin (Hb)
Niedrigster Hkt (Hkt)
Niedriges S-Albumin (S-Alb)
Niedrigster Wert des S-Alb
Dyspnoe
Oligurie
Erhöhte Harnsäure
Erhöhte Leberenzyme
Maternale Therapie
ICU (intensiv care unit) Aufnahme
Verordnung von Diuretika

### **2.4.2 Fetale Parameter**

In Tabelle 3 sind Parameter, die den Zustand der Feten betreffen, aufgelistet.

Es wurden nur Fälle mit der Diagnose TTTS und Mirror Syndrom in diese Arbeit miteinbezogen. Ein Fall wies zusätzlich noch eine TAPS (Twin-Anemia-Polycythemia Sequence) auf.

Zu den therapeutischen Maßnahmen, betreffend den fetalen Zustand, zählten: die FLP, die intrauterine Bluttransfusion, die Nabelschnurokklusion, um einen selektiven Fetozyd herbeizuführen, die Amniodrainage und die Not-Sectio, beziehungsweise das Einleiten der Geburt.

Das Volumen der Amniodrainage wurde, sofern es Angaben gab, aus den Studien entnommen.

Der fetale Hydrops ist ein zentrales Symptom bei MS, sowie die ödematöse Plazenta.

Fetale Anomalien als Ursache von MS, wie zum Beispiel eine Ebstein-Anomalie, konnte bei unseren Fällen nicht beobachtet werden.

Zum fetalen Outcome zählten das Überleben einer oder beider Feten zum Zeitpunkt der Geburt, der Intrauterine Fruchttod (IUFT), der das Versterben eines oder beider Feten im Mutterleib beschreibt, der selektive Fetozid, und die Fehlgeburt.

### **Tabelle 3 Fetale Parameter**

---

---

Diagnose
Quintero Stadium
Art der Therapie des TTTS
Amniodrainage-Volumen
Fetaler Hydrops Ja/Nein
Plazenta-Ödem/-Schwellung/-Hydrops
Vorhandensein von zusätzlichen fetalen Anomalien
Fetaler Outcome

## **2.5 Statistische Analyse**

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test auf eine Normalverteilung überprüft. Wenn die Daten normalverteilt waren, wurde ein T-Test zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt. Der Großteil der Daten dieser Arbeit wurden in einer deskriptiven Statistik beschrieben.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 19 Fälle mit TTTS und Mirror Syndrom inkludiert, welche in der anschließenden Tabelle 4 übersichtlich dargestellt werden. Unter all diesen Schwangerschaften befanden sich 17 Zwillingschwangerschaften (89,5%) und zwei Drillingsschwangerschaften (10,5%), wobei eine davon einen TRAP- Fetus beinhaltete.

Bei den Zahlenangaben wurde immer von einer Grundgesamtheit von 19 ausgegangen, sofern es bei jeder Patientin möglich war, Daten zu erheben.

Die Evaluierung des mittleren Alters der Mütter war nicht möglich, da diesbezüglich zu wenige Angaben vorhanden waren.

**Tabelle 4 Übersicht der inkludierten Fälle**

Pat. ID	Quelle	Zeitpunkt der Diagnose des TTTS (SSW)	Zeitpunkt der Diagnose MS/Auftreten der maternalen Symptome	Fetale Symptome	Maternale Symptome	Therapie	Zeitpunkt der Therapie (SSW)	Fetales Outcome	Maternale Rekonvaleszenz
1	(30)	21+4	Post-FLP Tag 3	Donor: Hydrops fetalis	Ödeme in UE, vulvares Ödem	FLP, IUTx	N/A	Lebendgeburt beider Zwillinge	5 Tage nach IUTx
2		25+2	-	Plazentares Ödem	Hämodilution, kardiale Dekompensation, LÖ, Dyspnoe,	FLP; IUTx	25+2	dIUFT	-
3	(14)	26+1	-	Plazentares Ödem	Hämodilution, kardiale Dekompensation, LÖ, Dyspnoe, Oligurie	FLP	26+1	dIUFT	-
4		19+6	-	Plazentares Ödem	Hämodilution	CO	19+6	ÜL eines Fetus	-
5		22+4	-	Plazentares Ödem	Hämodilution, kardiale Dekompensation, LÖ, Dyspnoe, Oligurie	FLP	22+4	dIUFT	-
6	(9)	22	Post-FLP Tag 21 (25+5/7)	Donor: Hydrops fetalis, Oligohydramnion, ödematöse Plazenta	Generalisierte Ödeme, Hypoalbuminämie	FLP, Sectio	FLP 22+5; CS 25+5/7	ÜL eines Fetus	Tag 2 nach Geburt
7		-	24+0	Rezipient: Hydrops fetalis	Ödeme UE	SF, AD	SF 24+2	SF (Rezipient); Donor ÜL <18 Monate	POT Tag 8
8		-	23+6	Rezipient: Hydrops fetalis	Ödeme UE und Vulva, LÖ, HI, PPH	SF, AD	SF 24+1	SF (Rezipient); Donor Tod 1h nach Geburt	Tag 8 nach CS
9	(6)	-	nach AD (28+2)	Rezipient: Hydrops fetalis	Ödeme UE	CS, AD	CS 28+4	Rezipient Tod nach Geburt; Donor Tod 7.LM (Asphyxie)	Tag 10 nach CS
10		-	nach AD (21+3)	-	Ödeme UE; LÖ, HI, PPH	IOL, AD	IOL 21+3	Rezipient +Donor Fehlgeburt	Tag 4 nach Geburt
11		-	19+4	Rezipient: Hydrops fetalis	Ödeme UE	IOL, AD	IOL+AD 21+2	Rezipient IUD; Donor Fehlgeburt	Tag 2 nach Geburt
12	(26)	24+5	Am Tag der FLP	Rezipient: Polyhydramnion, Blase vergrößert, Reverser Fluss in Duct.ven., HCM, vor OP hydrops fetalis mit Aszites, geringgradige Ödeme, Perikarderguss	Prätibiale Ödeme, leichter Abfall von Hb und Hkt kurz vor OP; 30Min Post OP: ARDS, Haut-Ödeme, Oligurie, Akute Anämie, Hypoproteinämie	2xAD (drei Tage vor OP), FLP	FLP 25+1	POD 1 Rezipient IUD, Geburt am POT 3, Tod des Donors 10d nach Geburt (POD13)	Nach Geburt

13	(31)	21+3	Post-FLP Tag 4	Rezipient: Polyhydramnion, Hydrops fetalis, Hautödeme, Aszites, LÖ, HCM, Reverser Fluss D.Ven.	Generalisierte Ödeme, Hypoalbuminämie, hCG erhöht	FLP	21	ÜL beider Zwillinge	Tag 10 nach FLP
14	(32)	17	Post FLP (26+2)	TAPS IV; Hydrops fetalis bei TAPS Donor	Ödeme, Anämie, Hypoproteinämie, keine Proteinurie, prä-renales Nierenversagen	FLP, IUT, Not- Sectio	FLP 17+4; IUT 26+6; Not-Sectio 27+2	ÜL beider Zwillinge	-
15	(16)	26+0	Tag der FLP (27. SSW)	Rezipient: Polyhydramnion, vergrößertes Herz, kaum kontraktile, Aszites; Donor: Oligohydramnion	Hypertonus, generalisierte Ödeme	FLP, Not- Sectio	27	Donor: Tod eine Woche nach Geburt	Kurz nach Sectio
16	(12)	23+0	Post FLP Tag 1	Rezipient: Hydrops und Kardiomegalie	generalisierte Ödeme, Oligurie, Hämodilution; In 34 SSW erneut Atmungsschwierigkeiten und Ödeme in UE und Gesicht	FLP	N/A	Ex-Rezipient: linksventrikulären Dysfunktion: verzögerte motorische Entwicklung beider Zwillinge	Tag 10 nach Geburt
17	(13)	19	19	dichorionische Drillinge mit TTTS, 2 weibliche Zwillinge Oligo- /Polyhydramnion Sequenz, männlicher Fetus normal	Ödeme, Hypertension, milde Anämie	SF+AD	19	Rezipient SF; Donor IUD 2 Tage nach SF; Fetus (m) Fehlgeburt GA 21	POT 1 nach SF des Rezipienten
18	(33)	Nach Geburt	23+2	Zwei lebende Feten (A+B) mit PROM, ein akardischer Fetus; Ödeme, vergrößerte Plazenta, TTTS zwischen Akardius und Zwilling A	Ödeme, Hypertension, Proteinurie, Anämie, niedriger Hkt, Kardiomegalie	Keine Intervention	-	Not-Sectio wegen Nabelschnurvorfal, Zwilling A Tod nach 13 Tagen	Tag 3 nach Geburt
19	(34)	26+2	Post FLP Tag 5	Rezipient: Polyhydramnion, Dilatiertes Herz, Aszites	Periphere Ödeme ,Dyspnoe, LÖ, Hämodilution	FLP	26+2	Not-Sectio, ÜL des Rezipienten, Ex-Donor verstirbt an Tag 3 postpartum	Tag 2 nach Geburt

Tabelle 4 LÖ = Lungenödem, HI = Herzinsuffizienz, UE = untere Extremität, PPH = peripartale Hämorrhagie, POT = postoperativer Tag, ÜL = Überleben)

Die Quintero Stadien waren bei 17 Fällen evaluierbar. Zu zwei Patientinnen fanden wir keine Angaben. Es befanden sich etwas mehr als die Hälfte der Frauen (10/17) in einem Quintero-Stadium IV (Siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5 Quintero Stadien**

---

Quintero Stadien*	
<b>Stage I</b>	0/17 (0)
<b>Stage II</b>	4/17 (23,5)
<b>Stage III</b>	3/17 (17,7)
<b>Stage IV</b>	10/17 (58,8)
<b>Stage V</b>	0/17 (0)

---

\* Daten dargestellt als Zahlen (%)

Oft wurde nicht nur eine therapeutischen Maßnahme gesetzt, sondern es wurden die in der unten stehenden Tabelle 6 aufgelistete Therapieoptionen, miteinander kombiniert. Eine genaue Übersicht zu den multiplen Eingriffen bei den jeweiligen Patientinnen kann aus Tabelle 4 entnommen werden.

Der häufigste Eingriff war die fetoskopische Laserkoagulation, mit der 11 von 19 Fälle behandelt worden sind. Davon waren vier in Kombination mit Amniodrainagen.

Insgesamt wurden bei 10 Patientinnen Amniodrainage vollzogen, wobei 6 davon ohne Lasertherapie stattgefunden haben.

Bei vier Patientinnen wurde eine Sectio durchgeführt, bei zwei davon wurde zuvor eine FLP und bei einer Patientin eine Amniodrainage vollzogen.

Bei zwei Fällen wurde eine intrauterine Transfusion notwendig, bei einem davon wurde zuvor eine FLP vollzogen, bei dem zweiten Fall kam eine FLP als auch eine Amniodrainage zusätzlich zum Einsatz.

Bei drei Feten wurde eine Nabelschnurokklusion (CO) durchgeführt hierbei bei allen drei Patientinnen mit einer Amniodrainage und bei zwei Patientinnen wurde eine Geburtseinleitung als therapeutische Maßnahme gesetzt, hierbei wurde zuvor auch je eine Amniodrainage durchgeführt.

### **Tabelle 6 Management des TTTS**

FLP	11/19 (57,9)
Amniodrainage	10/19 (52,6)
Sectio	4/19 (21,1)
IUTx (IUTx)	2/19 (10,5)
CO (Selektiver Fetozyd, SF)	3/19 (15,8)
Geburtseinleitung	2/19 (10,5)

*Tabelle 6 Durchgeführte Maßnahmen bei insgesamt 19 Patientinnen zum Management bei TTTS, in den meisten Fällen wurden multiple Behandlungen durchgeführt (eine genaue Auflistung der Kombinationen zu den jeweiligen Fällen kann aus Tabelle 4 entnommen werden). Daten dargestellt als Zahlen, (%)*

### **3.2 Maternale und fetale Komplikationen**

Die aufgelisteten Hauptsymptome in Tabelle 7 waren nicht isoliert aufgetreten und sollen als Übersicht dienen, um die Häufigkeit zu evaluieren.

Die arterielle Hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg) kam bei 6 von 19 Patientinnen im Verlauf vor.

Zu einer akuten Gewichtszunahme, in erster Linie durch die Ödeme, kam es bei 5 Frauen.

17 Patientinnen entwickelten eine Anämie beziehungsweise Hämodilution, definiert durch einen Hb  $\leq 8.5$  g/dL und einem Hkt  $\leq 25\%$ . Eine genauere Auflistung diesbezüglich ist in Tabelle 8 ersichtlich. Auch eine Hypalbuminämie konnte bei 8 Patientinnen beobachtet werden.

Bei 8 Patientinnen kam es zu einer Dyspnoe, und bei 8 Fällen war eine Oligurie vorhanden.

### **Tabelle 7 maternale Komplikationen**

Arterielle Hypertension	7/19 (36,8)
Akute Gewichtszunahme/Ödeme	5/19 (26,3)
Anämie/Hämodilution	17/19 (89,5)
Hypalbuminämie	8/19 (42,1)
Dyspnoe	8/19 (42,1)
Oligurie	8/19 (42,1)

*Tabelle 7 Die häufigsten maternalen Komplikationen im Rahmen eines TTTS mit MS bei 19 Patientinnen; (%)*

In Tabelle 8 sind die fetalen Komplikationen aufgelistet, die im Verlauf der Schwangerschaft auftraten. Bei zwei war, aufgrund des anämischen Zustandsbildes, eine intrauterine Transfusion notwendig. Es kam zu drei Fehlgeburten. Es bestanden keine Anomalien, wie beispielsweise eine Ebstein-Anomalie, die bei bisherigen Studien im Zusammenhang mit MS gestanden war. In einem Fall wurde zusätzlich zu TTTS auch eine TAPS diagnostiziert.

**Tabelle 8 fetale Komplikationen**

IUTx	2/19 (10,5)
IUFT	3/19 (15,8)
Fehlgeburt	3/19 (15,8)
Fetale Anomalien	0/19 (0)
TAPS	1/19 (5,3)

*Tabelle 8 Die häufigsten fetalen Komplikationen im Rahmen eines TTTS mit MS aus den 19 Study-Case. IUTx, Intrauterine Transfusion; IUFT, intrauteriner fetaler Tod; TAPS, twin-anemia-polycythemia sequence. (%)*

### **3.3 Veränderungen der maternalen hämodynamischen Parameter**

In dieser Arbeit wollten wir uns vor allem auf maternale hämodynamische Veränderungen nach einem intrauterinen Eingriff, wie der fetoskopischen Laserkoagulation oder der Amniodrainage, fokussieren.

#### **3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin**

Es konnten in 18 von 19 Fällen Angaben bezüglich einer Anämie gefunden werden. 17 wiesen eine Hämodilution auf, eine Patientin besaß keine Anzeichen einer Anämie. Für die Analyse wurde aus diesem Grund nur 18 Pat. als Grundgesamtheit herangezogen.

**Tabelle 9 Maternale Blutparameter und postoperativer Hb-Abfall**

Pat. ID	Quelle	Niedrigster Hb, g/dl	Niedrigster Hkt, %	S-Albumin, g/dl	Postoperativer Hb-Abfall (ja/nein)
1	(30)	-	-	-	-
2		8.9	-	-	ja
3	(14)	7.2	-	-	ja
4		7.8	-	-	ja
5		8.2	-	-	ja
6	(9)	9.7	29,4	2,2	ja
7		8.6	27,2	3.3	ja
8		9.6	28,3	2,8	ja
9	(6)	8.5	25,6	2,7	ja
10		7.5	22,6	2.4	ja
11		8,7	25,1	2,9	ja
12	(26)	6.5	18,5	4,3	ja
13	(31)	8.6	27,3	2,3	nein
14	(32)	-	-	-	ja
15	(16)	-	-	-	-
16	(12)	8.3	25,7	normal	ja
17	(13)	10.2	32	-	nein
18	(33)	9.3	28	normal	nein
19	(34)	7.8	22	1,6	ja

*Tabelle 9* Auflistung aller Patientinnen aus den gesammelten Studien mit Zuordnung jeweils einer eigenen ID pro Publikation. Es sind die niedrigsten Werten des Hb und des Hkt aufgelistet, welche für die Hämodilution relevant sind, sowie das S-Albumin für ein Vorhandensein der Hypalbuminämie

Bei 17 Patientinnen wurde von einem Hb-Abfall während der Schwangerschaft berichtet. Von diesen war bei 16 die Hb-Konzentration angegeben. Diese Werte wurden auf eine Normalverteilung überprüft und anschließend mithilfe des t-Tests für zwei unabhängige Stichproben statistisch ausgewertet. Als Vergleichswerte zogen wir den, von Mehrlingsschwangerschaften im zweiten Trimester, normalen Mittelwert (10.73g/dl) der Hb-Konzentration heran (35).

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall ( $t = 9.33$ ,  $p < .00001$ ) der Hb-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Da die Entwicklung einer Hämodilution wegweisend für die Entwicklung eines MS zu sein scheint, wurde der Zeitpunkt des Hb-Abfalls festgehalten (vor oder nach dem intrauterinen Eingriff).

Auch das S-Albumin wurde bei Mirror Syndrom als häufig erniedrigt beobachtet. Die Hypalbuminämie ( $< 3,5$  g/dl) war bei 8 von 11 dokumentierten Werten evaluierbar.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines MS und intrauterinen Eingriffen bei TTTS festzustellen. Im Laufe der retrospektiven Datenanalyse, fielen einige Kriterien, wie die Entwicklung einer Hämodilution auf, die sich als sehr charakteristisch erwiesen und hinweisgebend für die Diagnose, als auch für die Entwicklung des Mirror Syndroms sein könnten. Diese sollen nun in folgender Diskussion analysiert werden. Wie schon erwähnt, ist es noch immer schwierig ein MS sicher zu diagnostizieren und von einer Präeklampsie zu unterscheiden, da klinische Kriterien für die sichere Diagnose variieren.

Braun et al. deklarierte die maternale Hypertension als zweithäufigstes Symptom bei MS, unabhängig von der Ätiologie (2). Hypertonie und Ödeme sind typische Symptome, die aber auch bei der Präeklampsie zu finden sind.

Im Laufe der systematische Literaturrecherche stellten wir nur bei 15 Patientinnen Angaben zum Blutdruck fest, 7 davon galten als erhöht, 8 waren im Normbereich. Hiermit fällt es schwer, die maternale Hypertension als ein zwingendes Kriterium bei MS anzusehen.

Sowie Allakaria et al. schon feststellte, kann man zur Unterscheidung zwischen MS und Präeklampsie die maternalen Blutwerte bezüglich des Hämoglobins und Hämatokrit heranziehen (1). Es bestätigte sich auch dadurch, dass bei den für diese Arbeit herangezogenen Fällen, 17 von 19 Frauen eine Anämie als auch eine Hämodilution aufwiesen. Das steht im Kontrast zu der Hämokonzentration bei Patientinnen mit Präeklampsie, wodurch dies als ein mögliches Kriterium zu einer Unterscheidung zwischen den beiden Krankheitsbildern dienen kann (1).

Auffallend war, dass die Konzentration der Blutparameter überwiegend in der postoperativen Phase fiel (siehe Tabelle 8), weshalb sich die Hypothese aufstellen lässt, dass ein Zusammenhang zwischen den intrauterinen Eingriffen und der Entwicklung eines MS besteht. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass man nach dem intrauterinen Eingriff auf jeden Fall Blutparameter, die hinweisgeben für eine Hämodilution sind, im Verlauf kontrollieren sollte, was sich auch durch die Studie

von Greimel et al unterstützen lässt (27). Für uns bedeutet das auch, dass man somit eventuell die Entstehung eines MS frühzeitig detektieren könnte.

Speziell die Amnionreduktion steht im Verdacht, ausschlaggebend für die hämodynamischen Veränderungen gewesen zu sein (14).

In weiterer Folge wurde auch die Menge des drainierten Fruchtwassers in Korrelation mit dem Abfall des Hkt und des Hbs gesetzt (28). Es scheint, als würde der hohe Volumenverlust einen großen Stress auf das maternale Herzkreislaufsystem ausüben und zu einer Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes und des totalen vaskulären Widerstandes, sowie zu einem erhöhten Herzzeit- und Schlagvolumen führen (14).

Auch bei Huber et al. wurde beobachtet, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge des drainierten Volumens und dem Abfall des maternalen Hb ( $r = -0.261$ ;  $p = 0.03$ ) und Hämatokrits ( $r = -0.212$ ;  $p = 0.01$ ) bestand (28).

Bei unseren gesammelten Fällen war es nur bei 10 Patientinnen möglich, das drainierte Volumen (800 – 4800 ml) zu erheben, womit wir keine sinnvolle Analyse durchführen und in weiterer Folge eine sichere Aussage treffen konnten, um die Hypothese zu unterstützen. Das liegt vermutlich auch daran, dass einige Fälle vor den Erkenntnissen der letzten zwei Jahre lagen, wo noch kein spezieller Verdacht auf die Amniodrainage und das damit entzogene Volumen, vorlag. Als ein Beispiel kann man hierbei einen Fall von Hayashi et al anführen. In diesem wurde beobachtet, dass das MS erst nach einer FLP manifest wurde. Drei Tage vor der Operation wurde eine zweimalige Amniodrainage durchgeführt, nach der die Patientin leichte prätibiale Ödeme aufwies und auch die Hb und Hkt-Werte fielen. Der Ultraschall vor der FLP zeigte bei dem Rezipienten einen Hydrops fetalis mit Aszites, leichten Hautödemen und einem Perikarderguss. Somit trat schon vor dem operativen Eingriff ein mögliches Frühstadium des MS mit Hämodilution auf und der endoskopische Eingriff trug nur weiter zu einer endgültigen Manifestation bei (26). Mit dem jetzigen Wissen hätte man also schon vor der FLP die Patientin genauer unter Beobachtung halten müssen, da Anzeichen für ein MS bestanden haben, jedoch stellte man bei Hayashi et al. erst nach der Laserkoagulation die Diagnose. Man kann also die Vermutung unterstützen, dass eine zuvor durchgeführte Amniodrainage auslösend für die Entwicklung einer Hämodilution und in weiterer Folge eines MS sein könnte.

Als weitere Beispiele möchten wir hier die Fälle bei Chai et al anführen. In dieser Arbeit wurden fünf Schwangerschaften mit TTTS beschrieben, die ein MS entwickelten. Hierbei beobachtete er, dass es einerseits ein höheres Risiko gab, MS bei einer Schwangerschaft mit TTTS zu entwickeln und es andererseits, durch intrauterine Eingriffe, wie einer Amniodrainage, zu einer Anämie und Hämodilution gekommen war (6).

Bei drei Fällen (bei uns als Patientinnen 7, 8 und 11 angeführt) wurde zum Zeitpunkt der Diagnose des TTTS auch gleichzeitig die Diagnose eines MS gestellt, die Symptome von Patientin 7 und 8 hatten sich nach dem SF mit einer anschließenden Amniodrainage verschlechtert. Die zwei weiteren Fälle (Patientin 9 und Patientin 10) wurden erst nach der Amniodrainage mit MS diagnostiziert.

In allen fünf Fällen verschlechterten sich nach der Amniodrainage die Laborwerte und es zeigte sich ein Abfall von Hb, Hkt, Plasma Protein und Albumin (6).

Das unterstützt den Verdacht, dass intrauterinen Eingriffe Auswirkungen auf den Kreislauf der Mutter haben und sich infolgedessen auch die Blutparameter verändern und es, ohne Anzeichen von internen Blutungen, zu einer Hämodilution kommen kann.

Genauer betrachten möchten wir Patientin 9 und 10. Hier schien es, als wäre eine Amnionreduktion der kausale Faktor für das Entstehen eines MS gewesen. Sowie auch schon bei dem oben genannten Fall von Hayashi et al.

Auch bei M. Matsubara et al, beschrieb man einen Fall, wo nach einem intrauterinen Eingriff Symptome eines MS auftraten. Es wurde nach Stellung der Diagnose eines TTTS Stadium IV, eine FLA vollzogen. Am ersten postoperativen Tag entwickelte die Patientin generalisierte Ödeme mit Oligurie, der Blutdruck war jedoch normal. Da es sich um ein Stadium IV bei TTTS handelte, war der Rezipient schon zum Zeitpunkt der Aufnahme hydropisch und die Plazenta ödematös geschwollen. Gemeinsam mit den Symptomen der Mutter nach der FLP und Amniodrainage, wurde die Diagnose MS gestellt (31). In diesem Fall sei jedoch erwähnt, dass sich die Symptome der Mutter fünf Tage nach der OP besserten. Sobald die Anzeichen des Hydrops vollständig verschwunden waren, erholte sich die Mutter wieder vollständig. Die Besserung des Hydrops wurde auf die FLP geschoben, weshalb dieser Case-Report der erste wäre, bei dem es durch eine Laserkoagulation bei

schwerem TTTS zu einem Verschwinden des MS gekommen war (31). Was auf jeden Fall bei diesem Beispiel klar hervor kommt ist, dass sobald sich der Zustand des Fetus besserte und der Hydrops fetalis verschwand, sich auch die Mutter sofort wieder erholte.

Neben dem fetalen Hydrops stellt auch die ödematöse Plazenta ein entscheidendes Symptom für die Diagnose aber auch Entstehung des MS dar (6, 33). Denn, sowie Greimel et al beschrieb, kam es auch im fetalen Kompartiment, durch die Amniodrainage, zu Veränderungen. Wenn große Volumina bei der Amniodrainage entzogen werden, führt dies zu einer Verringerung des intrauterinen Drucks. Infolgedessen nimmt die Dicke der Plazenta zu, was wiederum zu hämodynamischen Veränderungen auf maternaler, als auch auf fetaler Seite führen kann. Auch bei S.J. Bower et al. beobachtete man, dass es durch die Amnioreduktion zu einem veränderten plazentaren Blutfluss kommen konnte (27, 36). Durch die gesteigerte Durchblutung produzieren die hydropischen Villi der Plazenta Substanzen wie SFLT-1 und sEng, welche in den maternalen Kreislauf zirkulieren und zu einer Verschlechterung des mütterlichen Zustandes führen könnten, wie es auch in Kapitel 1.2. erklärt wurde (6).

Diese klinischen Veränderungen können den Verdacht auf eine iatrogene Blutung aus dem Uterus oder der Plazenta hervorrufen. (27). In einem eigenen Fall führte diese Annahme zu einer Notfalls-Sectio, bei welcher dann keine Anzeichen von einem intraabdominalen Blutverlust zu sehen waren (14).

In einer später erschienen Arbeit, konnten Greimel et al mittels prospektiver Kohorte die Annahme bestätigen, dass eine hochvolumige Amniodrainage ursächlich für Hämodilution und hämodynamische Veränderungen sein kann. Hier fehlte auch das Anzeichen eines Blutverlustes, somit ging man davon aus, dass der Abfall des Hämatokrits durch eine Hämodilution und nicht durch eine Hämorrhagie zu Stande kam (27). Die maternale Hypoproteinämie und Anämie dienten hierbei als erklärende Marker für die Entstehung der Hämodilution, womit man eine weitere Ursache für ein entscheidendes Symptom für die Diagnose MS haben könnte.

Diese Annahme kann durch die bei Greimel et al. beobachteten postoperativen hämodynamischen Veränderungen unterstützt werden, vor allem wenn es sich um hochvolumigen Amniodrainagen handelt (14).

Eine Erklärung für das Entstehen der maternalen Ödeme bei MS kann auch auf die Amniodrainage zurückgeführt werden. Durch die abgeführten großen Volumina kommt es zu einer Verkleinerung des Uterus, woraufhin sich der intraabdominale Druck verringert. Dadurch steigt der venöse Rückstrom an, vor allem aus den unteren Extremitäten der Patientin, welche sich während des Eingriffes, als auch nach der Intervention für 24 Stunden zur Observanz, in einer horizontalen Position befinden muss. Dadurch wird die extrazelluläre Flüssigkeit aus den Beinen in den intravaskulären Bereich verlagert, vergleichbar mit dem Volumenshift bei der peritonealen Dialyse (27).

Anhand dieser Beobachtungen lässt sich die Hypothese untermauern, dass die großvolumige Amniodrainage Ursache für einen subklinischen oder milden Verlauf des iatrogenen MS sein kann, beziehungsweise sogar als eigene Entität zu vernehmen ist. Die Frage stellt sich nun, bei wie vielen, der bisher beobachteten Fällen von TTTS, es durch einen intrauterinen Eingriff zu der Entstehung eines MS kam und nicht aufgrund des TTTS allein. Und, ob es somit als klassische MS angesehen werden kann, oder doch eine eigenständige Entität darstellt. Greimel et al. hatte dafür auch schon erstmals Bezeichnung „amniodranage-induced circulatory dysfunction“ (AICD) eingeführt (27).

Diese Hypothese stellt vermutlich eine der neuersten Annahmen dar, weshalb man diesbezüglich weitere Beobachtungen anstellen sollte, um dieser nachzugehen.

Was sich weiters beobachten ließ, ist, dass in circa der Hälfte der Fälle ein Quintero Stadium IV vorlag (10 von 19) und es dabei häufiger zur Entstehung des MS gekommen war. Dies könnte damit zu begründen sein, dass ein Quintero Stadium IV unter anderem durch ein Vorhandensein eines Hydrops klassifiziert wird (siehe Tabelle 1), was jedoch gleichzeitig ein Hauptsymptom bei MS ist.

Bei 6 Fällen wurde als alleiniger intrauteriner Eingriff eine FLP durchgeführt. Kumar et al. hatte in seinem Fall alle möglichen Ursachen für einen Hydrops ausgeschlossen und führte die Manifestation des MS allein auf die FLP zurück, denn nach dem Eingriff entwickelte die Mutter Ödeme, sowie Bluthochdruck und der Donor-Zwilling zeigte sich hydropisch. Die Symptome der Mutter besserten sich erst

nach der Sectio (16). Auch bei Brandao et al. wurde nur eine FLP vollzogen, um TTTS intrauterin zu therapieren. Einen Tag später präsentierte sich die Mutter kurzatmig und mit generalisierten Ödemen und Oligurie. Sie hatte keine arterielle Hypertension, jedoch entwickelte sie auch hier eine Hämodilution (12). Bei Taniguchi et al. lag der Zeitpunkt der FLP und der, der Entwicklung des Mirror Syndroms 62 Tage auseinander, weshalb es hier in Frage zu stellen ist, ob man dadurch die FLP als Auslöser betrachten kann, nachdem es in den anderen Fällen meist in wenigen Tagen aufgetreten ist (32).

Um das Mirror Syndrom zu therapieren, muss die zugrundeliegende Ursache behoben werden. Bei allen Fällen zeigte die Mutter erst eine Besserung, nachdem sich auch der fetalen Hydrops besserte. Hierbei wurde entweder die Geburt eingeleitet, eine (Notfalls-)Sectio durchgeführt oder, im schlimmsten Fall, ein selektiver Fetozid vollzogen.

Zwei Case-Studies wurden im Lauf der Analyse ausgeschlossen, da hierbei kein Zusammenhang mit MS und einem intrauterinen Eingriff bestand. Bei Chang et al. galt die Amniodrainage als Therapieoption des MS und nicht als Auslöser für das Syndrom (13). Bei Matsubari, Shigeki et al. wurde auch keine FLP oder Amniodrainge durchgeführt, das TTTS wurde erst nach einer Notfalls-Sectio diagnostiziert (33).

In Tabelle 4 sind die vorgenommenen Interventionen ersichtlich.

#### **4.1 Limitationen**

Als limitierend bei dieser retrospektiven Analyse galten die unvollständigen Angaben des Drainagevolumen im Rahmen der Interventionen. Somit kann man nicht sicher sagen, ob ein Zusammenhang mit der Größe der drainierten Flüssigkeit und der Entstehung des MS besteht. Auch gewisse maternale Parameter (Hb, Hkt, Albumin) sowie die Quintero Stadien waren nicht bei jeder Patientin verfügbar.

Da es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild handelt, ist auch nur eine kleine Fallzahl an Patientinnen vorhanden.

## **4.2 Schlussfolgerung**

TTTS mit Mirror Syndrom birgt eine hohe fetale Mortalität (56%) als auch eine maternale Morbidität (1). In unserer retrospektiven Analyse haben wir beobachtet, dass sich durch eine Amniodrainage oder FLP eine Anämie und Hämodilution entwickeln kann, welche zu schweren maternalen Komplikationen, wie Dyspnoe durch pulmonale Ödeme oder einer Herzinsuffizienz führen können. Dieses interventionsinduzierte MS geht mit hämodynamischen Veränderungen einher, wie bei einer AICD. Der Outcome der Feten stellt sich als schlecht dar. Nur in drei Fällen hatten beide Zwillinge überlebt, in fünf Fällen überlebte jeweils ein Fetus. Die anderen verstarben entweder noch intrauterin oder es kam zu einer Fehlgeburt oder sie sind wenige Tage nach der Geburt verstorben.

Somit kann MS als einen breiten Überbegriff ansehen, welcher viele Krankheitsbilder subsummiert. Interventionen zur Therapie von TTTS können offensichtlich ein ähnliches Erscheinungsbild, wie es bei MS auftritt, hervorrufen, jedoch stehen hier pathophysiologisch Veränderungen, wie die Hämodilution im Vordergrund.

## Literaturverzeichnis

1. Allarakia S, Khayat HA, Karami MM, Aldakhil AM, Kashi AM, Algain AH, et al. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review (1956-2016). *J Perinat Med*. 2017;45(9):1013-21.
2. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):191-203.
3. Chimenea A, Garcia-Diaz L, Calderon AM, Heras MML, Antinolo G. Resolution of maternal Mirror syndrome after succesful fetal intrauterine therapy: a case series. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):85.
4. Graham N, Garrod A, Bullen P, Heazell AE. Placental expression of anti-angiogenic proteins in mirror syndrome: a case report. *Placenta*. 2012;33(6):528-31.
5. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Kusanovic JP, Richani K, Gomez R, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the 'mirror syndrome' (Ballantyne's syndrome). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(10):607-13.
6. Chai H, Fang Q, Huang X, Zhou Y, Luo Y. Prenatal management and outcomes in mirror syndrome associated with twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2014;34(12):1213-8.
7. De Oliveira L, Sass N, Boute T, Moron AF. sFlt-1 and PIGF levels in a patient with mirror syndrome related to cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):366-7.
8. Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental Productions and Expressions of Soluble Endoglin, Soluble fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1, and Placental Growth Factor in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):260-6.
9. Kino E, Maki Y, Ohhashi M, Furukawa S, Maeda T, Sameshima H. A case of mirror syndrome caused by hydrops fetalis after fetoscopic laser photocoagulation. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1010-3.
10. Ortiz LFL, Elito Junior J, Araujo Junior E, Peixoto AB, Sass N, Moron AF. Mirror Syndrome in Monochorionic Twin Pregnancy with Acardiac Fetus. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:1302041.

11. Trainor B, Tubman R. The emerging pattern of hydrops fetalis--incidence, aetiology and management. *Ulster Med J.* 2006;75(3):185-6.
12. Brandao AM, Domingues AP, Fonseca EM, Miranda TM, Moura JP. Mirror Syndrome after Fetoscopic Laser Treatment - A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(11):576-9.
13. Chang YL, Chao AS, Hsu JJ, Chang SD, Soong YK. Selective fetocide reversed mirror syndrome in a dichorionic triplet pregnancy with severe twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(6):428-30.
14. Greimel P, Zenz A, Csapó B, Haeusler M, Lang U, Klaritsch P. Maternal Complications and Hemodynamic Changes Following Intrauterine Interventions for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies. *J Clin Med.* 2019;8(5).
15. Benoit RM, Baschat AA. Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment. *Am J Perinatol.* 2014;31(7):583-94.
16. Kumar B, Nazaretian SP, Ryan AJ, Simpson I. Mirror syndrome: a rare entity. *Pathology.* 2007;39(3):373-5.
17. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):417-26.
18. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(1).
19. Bajoria R, Ward S, Chatterjee R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):121-7.
20. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14(6):1614-8.
21. Loughheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1533-8.

22. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *REPRODUCTION*. 2008;136(4):377-86.
23. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19(8 Pt 1):550-5.
24. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;58:55-65.
25. Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(6):728-35.
26. Hayashi S, Sago H, Hayashi R, Nakagawa S, Kitagawa M, Miyasaka K, et al. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(1):51-4.
27. Greimel P, Klaritsch P, Simonis H, Csapó B, Pohl M, Schneditz D. Amniodrainage-Induced Circulatory Dysfunction in Women Treated for Twin-To-Twin Transfusion Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(7).
28. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Held KR, Bregenzer T, Hackelöer BJ, et al. Amniotic fluid and maternal blood characteristics in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(6):504-9.
29. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasmán SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):181-90.
30. Nassr AA, Shamshirsaz AA, Belfort MA, Espinoza J. Spontaneous resolution of mirror syndrome following fetal interventions for fetal anemia as a consequence of twin to twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208:110-1.
31. Matsubara M, Nakata M, Murata S, Miwa I, Sumie M, Sugino N. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2008;28(12):1167-8.
32. Taniguchi K, Sumie M, Sugibayashi R, Wada S, Matsuoka K, Sago H. Twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome and maternal morbidity. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):148-53.

33. Matsubara S, Ohmaru T, Ohkuchi A, Arai F, Kuwata T, Usui R, et al. Mirror syndrome associated with hydropic acardius in triplet pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):429-33.
34. Hobson SR, Wallace EM, Chan YF, Edwards AG, Teoh MWT, Khaw AP-L. Mirroring preeclampsia: the molecular basis of Ballantyne syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020;33(5):768-73.
35. Feleke BE, Feleke TE. The Effect of Pregnancy in the Hemoglobin Concentration of Pregnant Women: A Longitudinal Study. *J Pregnancy.* 2020;2020:2789536.
36. Bower SJ, Flack NJ, Sepulveda W, Talbert DG, Fisk NM. Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):502-7.