

Diplomarbeit

„Langzeitoutcome monochorialer Zwillinge mit selektiver fetaler Wachstumsrestriktion (sFGR)“

**Eine retrospektive, wissenschaftliche Arbeit mit besonderem Augenmerk
auf neurologische und kognitive Defizite von monochorialen Zwillingen
bis zum 2. Lebensjahr**

eingereicht von

Ina – Marie Pucher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und
Universitätsklinik für Kinder – und Jugendheilkunde, LKH Graz**

unter der Anleitung von Betreuer*innen

**Assoz. Prof. Priv.- Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch
Univ. - Ass. Dr. med. univ. Constanze Sommer**

Graz, am 24.12.2022

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 24.12.2022

Ina – Marie Pucher eh.

Vorwort

Ob Romulus und Remus, Jakob und Esau, Hanni und Nanni oder Fred und George Weasley, Zwillinge findet man auf der ganzen Welt und egal ob im wahren Leben oder in Büchern, Fabeln und Geschichten, sie faszinierten uns schon immer. Auch heute hat sich am Interesse Zwillingen gegenüber nichts geändert. Während man in früheren Jahrhunderten eher an der Entstehung solcher Zwillingspärchen interessiert war, steht heutzutage vor allem das Genom und Charakterzüge von Zwillingen, genauer gesagt, von eineiigen Zwillingen im Vordergrund. Über die Entstehung und Risiken einer Zwillingsschwangerschaft weiß man heute Bescheid, und auch das Outcome kann immer besser eingeschätzt werden. Eine Zwillingengeburt geht in den Industrieländern so gut wie nie mehr mit dem Tod der Frau einher und die meisten Schwangerschaftskomplikationen können entsprechend therapiert werden - einige davon sogar noch bevor die Kinder geboren werden.

Doch wenn schon alles bekannt und erforscht wurde, worin besteht dann die Faszination für Zwillinge? Während sich zweieiige Zwillinge wie Geschwister verhalten und aus zwei voneinander getrennt befruchteten Eizellen entstanden, entstammen eineiige Zwillinge -wie der Name schon verrät - aus einer einzelnen Eizelle. Diese Zelle teilt sich nach ihrer Befruchtung nochmals in zwei Hälften und zwei Individuen mit demselben Erbgut entstehen. Diese Zwillingspärchen ähneln sich sehr im Aussehen, können aber charakterlich sehr verschieden sein. Bei einer Zwillingsschwangerschaft kann es nun, je nach Teilungsmoment der Eizelle, auch vorkommen, dass die Feten sich eine Plazenta oder sogar eine Fruchthöhle teilen, was natürlich zu Problemen führen kann.

Auch für mich hat das Thema der Zwillingsschwangerschaften immer eine gewisse Faszination dargestellt. Dass aus einer einzigen Eizelle, zwei Individuen mit derselben Erbinformation entstehen, die sich meist gleichen, wie ein Ei dem anderen, fand ich immer sehr faszinierend. Ich persönlich sah immer nur die faszinierende Seite der Zwillinge und fand die Tatsache, mit seinem Zwilling einen identen Organspender an seiner Seite zu haben, einfach einmalig. Es dauerte eine gewisse Zeit im Medizinstudium, bis mir bewusst wurde, dass mit allem, was nicht oft vorkommt, faszinierend und selten ist, auch besondere Probleme und Komplikationen einhergehen können.

Mit Feuereifer studierte ich diese Komplikationen, wie TTTS, TAPS, TRAP und sFGR und vertiefte mich immer mehr in die Thematik der Gemini. Irgendwann fragt man sich dann natürlich, wie sich diese Komplikationen auf die Entwicklung der Feten pränatal und der

Kinder postnatal auswirkt. Es gibt schon viele Studien zu diesem Thema und viele Publikationen, jedoch gehen die Meinungen in manchen Bereichen auseinander. Man bekommt immer neue Inputs und Erkenntnisse, je mehr Studien man liest und so beschloss ich, mir meine eigene Meinung zu bilden.

Im Zuge meiner Diplomarbeit möchte ich mir deshalb selbst ein Bild über das Langzeitoutcome monochorialer Zwillinge machen, und zwar neurologisch und organisch bis zum 2. Lebensjahr. Dazu dienen mir Patientinnen, welche in den Jahren 2010 – 2018 an der Abteilung für Geburtshilfe am LKH-Universitätsklinikum Graz behandelt wurden und deren Kinder nach einem komplizierten Schwangerschaftsverlauf wegen einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion (sFGR) nachversorgt wurden. Mit Hilfe von verschiedenen Entwicklungsdiagnostiken werde ich mir ein Bild über mögliche Defizite in neurologischer Entwicklung, Organentwicklung und Wachstum machen. Ich bin schon sehr gespannt, welche neuen Erkenntnisse ich durch die Datenerhebung und -auswertung erlangen werde und wie viele Daten zur Verfügung stehen.

Mit Zuversicht und größtem Interesse trete ich die Bearbeitung meiner Diplomarbeit an und kann schon jetzt auf Unterstützungen von allen Seiten zählen.

Der Bereich der Zwillingsschwangerschaften wird immer ein besonders spannendes Thema für mich darstellen, jedoch kenne ich nun auch die Schattenseiten der Medaille – einzigartig zu sein, hat eben auch seinen Preis!

Danksagungen

Die Erstellung einer Diplomarbeit ist ein langer und aufwendiger Prozess, bei dem es Unterstützungen aller Art bedarf. Diese Menschen helfen einem, ohne eine Gegenleistung zu erwarten. Für sie ist es selbstverständlich und sie machen das mit größter Freude - jedoch weiß ich über den Aufwand und die Anstrengungen genauestens Bescheid und für mich sind sie keineswegs selbstverständlich.

Deshalb möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen bedanken!

Besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden, die mich mit einer Engelsgeduld durchs Medizinstudium begleitet haben. Worte können nicht ausreichend beschreiben, was sie für mich getan haben und wie sehr sie zu dem beigetragen haben, was/wer ich heute bin. Eines vorweg gesagt: Mein Medizinstudium war bisher die schönste und schwierigste Zeit in meinem Leben, mit zahlreichen Höhen und Tiefen. Sie alle standen mir bei allen kleinen und großen Krisen bei und feierten meine Höhepunkte stürmisch mit mir. 6 Jahre, 12 Semester, zahlreiche Stunden voll Lernen und Arbeit gehen nicht spurlos an einem vorüber und man verändert sich. Meine Familie und Freunde nahmen meine Veränderungen einfach hin und hörten nicht auf, mich auf meinem Weg zu unterstützen, wie steinig er auch sein mochte und wie kurvenreich. Es war eine lange Reise, welche sich besonders im Endspurt ganz schön hingezogen hat. Meine Familie hat niemals aufgehört mir die Daumen zu drücken und mich zu ermutigen und dafür gilt ihnen mein größter Dank, denn sie sind die wichtigsten Menschen in meinem Leben.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Kollegen Herrn Marc-Lennart Fabian bedanken, der nach gemeinsamer Erhebung, Auswertung und Eingabe der Daten in das Zwillingregister MonoReg, den ersten Teil des Projekts, nämlich das prä – und perinatale Outcome der monochorialen Zwillinge ausarbeitete. Er war mir stets einen Schritt voraus und unterstützte mich mit zahlreichen Tipps, vor allem, wenn es um die neuesten Medien und Programme ging.

Größter Dank gilt meinem Betreuer Assoz. Prof. Priv.- Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch für die zahlreichen Gespräche, die beratenden Worte, und Tipps bezüglich geeigneter Literatur. Auch organisatorische Hürden wurden von ihm bewältigt und mir wurde sehr viel Arbeit dadurch abgenommen. Stets stand er uns mit Rat und Tat zur Seite und das, obwohl wir alle wussten, dass er eine Koryphäe auf seinem Gebiet ist und in ganz Österreich gefragt.

Egal wie stressig es bei ihm gerade war, er nahm sich immer gerne Zeit für uns und bot eine ausgezeichnete Betreuung der Diplomarbeit. Dass die Erstellung dieser Arbeit sich nun so lange hingezogen hat, tut mir ehrlich leid und darum danke ich ihm umso mehr, dass er auch nach endlosen Korrekturen und Überarbeitungen nie den Glauben in mich verloren hat und mir die Zeit gab, die ich brauchte.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. med. univ. Constanze Sommer, welche mich bei meiner Datenerhebung auf der Entwicklungsambulanz der Kinderklinik des LKH Universitätsklinikums Graz tatkräftig unterstützt hat. Sie stand mir sowohl mit wertvollen Ratschlägen bei der Aufbereitung meiner Daten für eine statistische Auswertung beiseite - als auch mit ihrer langjährigen Erfahrung bezüglich der Bewertung der Entwicklungstests. Tausend Dank auch an sie, dass sie mich trotz etlicher Tiefschläge und Zeitverzögerungen immer unterstützt und nie aufgegeben hat.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei der Medizinischen Universität Graz für die Bereitstellung der Ressourcen, wie Zugänge für internationale Datenbanken (PubMed, Up-to-date usw.), für Zitierprogramme (Citavi, Mendeley) und für statistische Auswertungen mittels kostenloser Zugänge zu SPSS IBM Versionen 26 und 27 bedanken. Mein Dank gilt weiters der KAGES für die Zugänge zu den Klinikinternen Datenbanken. Ohne diese wäre eine Datenerhebung, wie auch die Verfassung einer wissenschaftlichen Arbeit in diesem Rahmen nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	I
Danksagungen	III
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungen und deren Erklärung	VII
Glossar	IX
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XIV
Zusammenfassung in Deutsch	XV
Abstract in Englisch	XVII
1 Einleitung	1
1.1 Häufigkeit von Zwillingsgeburten	1
1.2 Allgemeines zu Gemini – Fakten der Zwillingschwangerschaften.....	1
1.2.1 Dichorial – diamniale Gemini (DCDA)	3
1.2.2 Monochorial – diamniale Gemini (MCDA)	6
1.2.3 Monochorial – monoamniale Gemini (MCMA)	8
1.3 Komplikationen monochorialer Geminigraviditäten	9
1.3.1 Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)	10
1.3.2 Twin-anemia-polycythemia sequence (TAPS).....	13
1.4 FETALE WACHSTUMSRESTRIKTION (FGR)	13
1.4.1 Epidemiologie einer sFGR	14
1.4.2 Diagnosekriterien einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion	14
1.4.3 Ätiologie einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei Zwillingen	16
1.4.4 Pathophysiologie der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei monochorialen Gemini	16
1.4.5 Differentialdiagnosen eine selektiven fetalen Wachstumsrestriktion	17
1.4.6 Diagnostik und Klassifikationssystem	18
1.4.7 Komplikationen einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion	26
1.4.8 Management – Therapieoptionen bei sFGR	29
2 Material und Methoden	31
2.1 Fragestellung.....	31
2.2 Datensammlung	31
2.3 Studiendesign.....	32
2.4 Auswahl des PatientenInnenkollektivs	32
2.4.1 Einschlusskriterien	33
2.4.2 Ausschlusskriterien.....	33

2.5	Statistische Auswertung.....	33
2.6	Untersuchte Parameter	35
2.6.1	Neurologisch relevante neonatale Morbiditäten.....	35
2.6.2	Perzentilenkurven (Gewicht, Größe, Kopfumfang)	37
2.6.3	Neurologische Funktionsstörungen	39
2.6.4	Bayley Scales of Infant and Toddler Development.....	40
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen	44
3.1	Flowchart des gesamten Studienkollektivs (Gesamtpopulation).....	44
3.2	Darstellung des gesamten Studienkollektivs des MonoReg - Registers.....	46
3.3	Darstellung des 1. Studienkollektivs (Eigenschaften des Studienkollektivs in der neonatalen Periode)	54
3.3.1	Spezifische Komplikationen monochorialer Gemini	54
3.3.2	Selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR): Diagnosezeitpunkte (early- vs. late-onset) und die Verteilung des 1. Studienkollektivs auf die drei Typen	55
3.3.3	Geschlechterverteilung	59
3.3.4	Gestationsalter bei Geburt	61
3.3.5	Körpermaße bei Geburt (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang).....	64
3.3.6	Körpermaße bei Geburt – Entwicklung entlang der Perzentilenkurven.....	67
3.3.7	Körpermaße bei Entlassung von der NICU (neonatal intensive /intermediate care unit).....	71
3.3.8	Wachstumsverlauf während der ersten 2 Lebensjahre im 1. Studienkollektiv (Darstellung anhand der Perzentilen)	75
3.3.9	Weitere Eigenschaften des. 1. Studienkollektivs bezüglich neonataler und kindlicher Entwicklung	80
3.4	Darstellung des 2. Studienkollektivs (zusätzliche Durchführung eines Entwicklungstests).....	91
3.4.1	Selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) und die Verteilung des 2. Studienkollektivs auf die drei Typen.....	91
3.5	Entwicklungsneurologische Testungen im 2.Studienkollektiv.....	92
3.5.1	Skalenwerte der Bayley – Testung (BSID III rd Edition)	92
3.5.2	Ergebnisse der Bayley-Testung 2 Jahre.....	93
4	Diskussion.....	124
4.1	Reflexion und Bewertung der wissenschaftlichen Arbeit, Präsentation der Ergebnisse, sowie Vergleich des Outcomes der Entwicklungsneurologie mit internationalen Studien	124
4.2	Limitationen.....	128
4.3	Conclusio	129
5	Literaturverzeichnis	131
	Anhang – zusätzliches Material.....	137

Abkürzungen und deren Erklärung

AC	abdominal circumference/abdominale Zirkumferenz des Fetus = Bauchumfang
AGA	appropriate for gestational age
AREDF	persistently absent or reversed end-diastolic flow
BIPAP	biphasic positive airway pressure/biphasischer positiver Atemwegsdruck
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BSID	Bayley Scales of infant and toddler development
CPAP	continuous positive airway pressure
DCDA	Dichorial diamnial
DCTA	Dichorial triamnial
EFW	estimated fetal weight/geschätztes fetales Gewicht
EG	Entlassungsgewicht
FGR	fetal growth restriction; fetale Wachstumsrestriktion
FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
iAREDF	intermittent absent or reversed end-diastolic flow
IRDS	infant respiratory distress syndrome
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUFD	intrauterine fetal death
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IVH	intraventriculäre Hämorrhagie/intraventricular hemorrhage
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KU	Kopfumfang
MCA – PSV	peak systolic velocity in the middle cerebral artery/ systolischer Spitzenflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media
MCDA	monochorial-diamnial/monochorionic-diamniotic
MCMA	monochorial-monoamnial/monochorionic-monoamniotic
MoM	multiples of the median/Vielfaches des Median
NEC	nekrotisierende Enterokolitis

NICU	neonatal intensive care unit
p.c.	post conceptionem
PROM	premature rupture of membranes
pPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	Frühgeborenen-Retinopathie/ Retinopathy of prematurity/ Retinopathia praematurorum
SD	Standardabweichung
sFGR	Selektive fetale Wachstumsrestriktion
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
sIUFD	selective intrauterine fetal death
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPS	Twin-anemia-polycythemia sequence
TRAP	Twin-reversed arterial perfusion
TTTS	Twin-to-twin transfusion syndrome/ Feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS)
UA – PI	Umbilical artery pulsatility index

Glossar

BEGRIFF	ERKLÄRUNG
Geminus	Zwilling
Gemini	Zwillinge bzw. ein Zwillingpaar
Gravidität	Schwangerschaft
early – onset sFGR	Vorhandensein und Diagnose einer sFGR bereits mit 20 SSW
late – onset sFGR	Auftreten und Diagnose einer sFGR ab der 26. SSW)
catch – up - growth	Aufholwachstum von Neonaten und Säuglingen nach der Geburt. Ziel ist es, das Wachstumsdefizit, welches durch die intrauterine Wachstumsrestriktion erfolgt ist, auszugleichen.
Dystrophie	Gedeihstörung des Kindes/der Kinder mit Wachstum um bzw. unter der 3. Perzentile
Lost – to – follow – up	Patienten/Patientinnen, welche nicht mehr weiter am jeweiligen Klinikum betreut wurden und deren Daten deshalb für die statistische Auswertung fehlen. Sie stehen der Beobachtung nicht mehr zur Verfügung, weil der Kontakt zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin abgebrochen wurde (= Datenverlust)

Hinweis: Die Größeren Zwillinge werden in dieser wissenschaftlich Arbeit mit AGA – Fetus/-Feten, AGA – Zwilling/Geminus oder AGA – Zwillinge/Gemini bezeichnet und die Kleineren Zwillinge mit FGR – Fetus/-Feten, FGR – Zwilling/Geminus oder FGR – Zwillinge/Gemini.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Entstehung und Konstellationen von monozygoten Zwillingsschwangerschaften nach Teilungszeitpunkt 3
Aus: "Ulfig N. Kurzlehrbuch Embryologie. 2. überarb. Verlag GT, editor. Stuttgart, New York: mit Grafiken von Ritschel Günther; 2009. 170 p." (15)
- Abbildung 2:** Dichorial – diamniale (DCDA) Geminigravidität im Ultraschall..... 5
Aus: "Sohn C, Krapfl - Gast A., Schiesser M. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag GT, editor. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York; 2014. 225 p." (22)
- Abbildung 3:** Lambda-Zeichen als Diagnosekriterium bei dichorialen - diamnialen Zwillingen (DCDA)..... 5
Aus: "Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14." (16)
- Abbildung 4:** T-Zeichen als Charakteristikum einer monochorialen - diamnialen (MCDA) Geminigravidität..... 7
Aus: "Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14." (16)
- Abbildung 5:** MCDA-Gemini in der 6.-7. SSW 7
Aus: "Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14." (16)
- Abbildung 6:** Monochoriale - monoamniotische Gemini (MCMA), welche sich in einer gemeinsamen Amnionhöhle entwickeln..... 8
Aus: "Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14." (16)
- Abbildung 7:** „Siamesische Zwillinge“ mit Fusionen im Brust – und Bauchbereich..... 9
Aus: "Sohn C, Krapfl - Gast A., Schiesser M. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag GT, editor. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York; 2014. 225 p." (22)
- Abbildung 8:** Plazenta eines monochorialen Zwillingspaars mit sFGR..... 17
Aus: "Valsky D V., Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. Prenat Diagn. 2010 Aug;30(8):719–26." (3)
- Abbildung 9:** Diagnostischer Algorithmus des Managements von MCDA – Geminigraviditäten mit diskordanten Befunden 18
Aus: "Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften. Dtsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2020;1." (34)
- Abbildung 10:** Plazenta eines Geminus mit Typ I sFGR..... 20
Aus: "Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Haak M, Oepkes D, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. 2018 [cited 2022 Jan 20]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.006>" (5)

Abbildung 11: Kurvenform der Arteria umbilicalis bei Doppler – Sonographie Typ I sFGR.....	20
Aus: "Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2016;47(2):247-63." "Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölbl N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften. <i>Dtsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.</i> 2020;1." (21,34)	
Abbildung 12: Plazenta bei Typ II sFGR einer monochorialen Zwillings - schwangerschaft	21
Aus: "Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Haak M, Oepkes D, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. 2018 [cited 2022 Jan 20]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.006 " (5)	
Abbildung 13: Doppler – Sonographie der Arteria umbilicalis bei Typ II sFGR.....	22
Aus: "Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2016;47(2):247-63." "Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölbl N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften. <i>Dtsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.</i> 2020;1." (21,34)	
Abbildung 14: Plazenta eines Zwillingspaares mit Typ III sFGR	23
Aus: "Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Haak M, Oepkes D, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. 2018 [cited 2022 Jan 20]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.006 " (5)	
Abbildung 15: Doppler – Sonographie bei einem Typ III der sFGR.....	25
Aus: "Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2016;47(2):247-63." "Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölbl N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften. <i>Dtsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.</i> 2020;1." (21,34)	
Abbildung 16: Weiterbehandlung der Zwillinge des 1. PatientInnenkollektivs (N= 68) ..	34
Abbildung 17: Bewertungsschema des Schweregrades einer Entwicklungsbeeinträchtigung nach Nancy Bayley, wie sie von (Del Rosario C. et al. 2021) angeführt wird	43
Aus: "Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, Quigley J, Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. <i>Arch Dis Child Educ Pract Ed.</i> 2021;106(2):108–12." (58)	
Abbildung 18: Raster zur Einteilung der Schweregrade von Entwicklungsverzögerungen bzw. Entwicklungsdefiziten, wie er im Testbogen der Bayley – Testung angeführt ist.	43
Aus: "Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, Quigley J, Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. <i>Arch Dis Child Educ Pract Ed.</i> 2021;106(2):108–12." (58)	
Abbildung 19: Flussdiagramm des Studienkollektivs.....	44
Abbildung 20: Anteil der sFGR – Schwangerschaften des MonoReg – Registers.....	46
Abbildung 21: Verteilung der verschiedenen Typen einer sFGR	47
Abbildung 22: Diverse Schwangerschaftskomplikationen des PatientInnenkollektivs im MonoReg - Register	48

Abbildung 23: Verteilung von Gemini mit sFGR und zusätzlichem „Twin – to – twin – transfusion – syndrome“ (TTTS).....	49
Abbildung 24: Altersverteilung der Mütter während der Zwillingschwangerschaft.....	50
Abbildung 25: BMI und mütterliches Gewicht vor der Schwangerschaft – Boxplot.....	51
Abbildung 26: Verteilung des mütterlichen Gewichtes vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft.....	52
Abbildung 27: Art der Konzeption, wie sie im „MonoReg“ – Scicomed abgefragt wird .	53
Abbildung 28: Anzahl und Verteilung der sFGR – Fälle im 1. Studienkollektiv.....	54
Abbildung 29: Unterteilung der sFGR – Fälle in Typen (Verteilung im 1. Studienkollektiv, N=68)	55
Abbildung 30: Verteilung der sFGR – Fälle anhand der Merkmale early- und late-onset	56
Abbildung 31: Verteilung der sFGR – Typen nach Diagnosezeitpunkt	56
Abbildung 32: Diagnosezeitpunkte – sFGR – Typen im Vergleich	57
Abbildung 33: Anzahl der sFGR – Diagnosen pro Schwangerschaftswoche	58
Abbildung 34: Diagnosezeitpunkte der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion (sFGR)	59
Abbildung 35: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv der Neugeborenen	60
Abbildung 36: Gestationsalter bei Geburt – Verteilung über die Schwangerschafts - wochen.....	61
Abbildung 37: Vergleich des Gestationsalters bei Geburt von weiblichen und männlichen Zwillingen.....	62
Abbildung 38: Gestationsalter bei Geburt – Unterschiede zwischen early-onset und late-onset sFGR – Gemini	63
Abbildung 39: Gestationsalter bei Geburt – Unterschiede der sFGR – Typen.....	63
Abbildung 40: Boxplot – Geburtsgewicht der MCDA – Gemini (Verteilung)	64
Abbildung 41: Geburtsgewicht monochorialer Zwillinge – Unterschiede zwischen FGR- und AGA-Gemini	65
Abbildung 42: Geburtsgewicht – Verteilung bei early- und late-onset sFGR.....	65
Abbildung 43: Geburtsgewicht – Verteilung der unterschiedlichen sFGR - Typen.....	66
Abbildung 44: Geburtsgewicht der MCDA – Gemini mit Darstellung an den Perzentilenkurven (N=68) (56).....	67
Abbildung 45: Geburtsgewicht von weiblichen (N=42) und männlichen Zwillingen (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)	68
Abbildung 46: Geburtslänge von weiblichen (N=42) und männlichen Zwillingen (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)	69
Abbildung 47: Kopfumfang bei Geburt von weiblichen (N=42) und männlichen Feten (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)	70
Abbildung 48: Darstellung des Entlassungsgewichtes von monochorialen Gemini anhand der Perzentilenkurven (N=50) (56)	71
Abbildung 49: Darstellung des Entlassungsgewichtes von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) im Vergleich anhand der Perzentilenkurven (55).....	72
Abbildung 50: Darstellung der Körperlänge von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) bei Entlassung anhand der Perzentilenkurven (55)	73
Abbildung 51: Kopfumfänge von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) im Vergleich, dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)	74
Abbildung 52: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung des Körpergewichtes der Zwillinge im Studienkollektiv (57).....	76
Abbildung 53: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung der Körperlänge der Zwillinge im Studienkollektiv (57)	77
Abbildung 54: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung des Kopfumfanges der Zwillinge im Studienkollektiv (57)	78

Abbildung 55: Wachstumsentwicklung der Zwillinge des 1. PatientInnenkollektivs (catch-up growth vs. Dystrophie) (N=40)	79
Abbildung 56: Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung im 1. PatientInnenkollektiv	80
Abbildung 57: Zeitspanne des NICU – Aufenthaltes bei MCDA – Gemini im Studienkollektiv	81
Abbildung 58: Dauer des NICU – Aufenthaltes bei Zwillingen mit early- und late-onset – sFGR.....	82
Abbildung 59: NICU – Aufenthalt (Dauer in Tagen) bei Zwillingen mit und ohne sFGR	82
Abbildung 60: Dauer eines NICU – Aufenthaltes bei den verschiedenen sFGR - Typen.	83
Abbildung 61: NICU – Aufenthalt mit durchschnittlicher Dauer (= Mittelwertangabe) bei Gemini mit und ohne sFGR (zusätzliche Unterscheidung in sFGR – Typen)	84
Abbildung 62: Schweregrad der PVL im 1. PatientInnenkollektiv (N=6).....	85
Abbildung 63: PVL – Schweregrad bei FGR – und AGA – Zwillingen	86
Abbildung 64: PVL – Fälle und – Schweregrade bei early- und late-onset sFGR	86
Abbildung 65: PVL – Fälle und – Schweregrade der verschiedenen sFGR - Typen	87
Abbildung 66: Verteilung der sFGR – Typen auf weitere postpartale Komorbiditäten der Neonaten.....	90
Abbildung 67: early-onset und late-onset sFGR - Verteilung im 2. PatientInnenkollektiv (N=28)	91
Abbildung 68: sFGR – Typen – Verteilung im 2. PatientInnenkollektiv (N=28)	91
Abbildung 69: Skalenwerteverteilung der Bayley – Testung mit 2 Jahren (N=28).....	92
Abbildung 70: Auswertung der Kognitiven und Motorischen Skala	95
Abbildung 71: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Kognitiven und motorischen Skala der BSID III. Edition	96
Abbildung 72: Graphische Darstellung der Sprachskala der BSID III. Edition	97
Abbildung 73: Allgemeine Auswertung des neurologischen Langzeitoutcomes	101
Abbildung 74: Graphische Darstellung des Langzeitoutcomes von FGR vs. AGA– Gemini	102
Abbildung 75: Vergleich des Outcomes der AGA- und FGR-Zwillingen.....	103
Abbildung 76: Langzeitoutcome von AGA – und FGR – Gemini gemessen an der Schwere der Frühgeburtlichkeit.....	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung eines TTTS nach (Quintero, RA et al.1999).....	12
Aus: "Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol [Internet]. 1999" (28)	
Tabelle 2: Algorithmen der Diagnosekriterien zur Definition einer sFGR	16
Aus: "Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(1):47–54. Khalil A, Thilaganathan B. Selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy: a dilemma for clinicians and a challenge for researchers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53(1):23–5." (4,9)	
Tabelle 3: Beschreibung vergangener Graviditäten bezüglich Verlauf und Outcome/Ausgang	53
Tabelle 4: Schwangerschaftsspezifische, mütterliche Erkrankungen früherer Schwangerschaften	54
Tabelle 5: Diagnose einer sFGR - Verteilung innerhalb der Geschlechter	60
Tabelle 6: Early- und late-onset bei männlichen und weiblichen Feten.....	60
Tabelle 7: Verteilung der sFGR – Typen innerhalb männlicher und weiblicher Feten.....	61
Tabelle 8: Unterschiede der Gewichtsverteilung bei Geburt zwischen den Geschlechtern	64
Tabelle 9: Aufteilung von Zwillingen mit und ohne sFGR (Merkmal early- und late-onset sFGR)	87
Tabelle 10: Verteilung der Zwillinge mit und ohne sFGR anhand der sFGR - Typen	88
Tabelle 11: Somatische Komorbiditäten und Auffälligkeiten.....	89
Tabelle 12: Auswertung der entwicklungsneurologischen Testungen mit 2 Jahren	94
Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtauswertung des Langzeitoutcomes	95
Tabelle 14: Vergleich der Kognitiven und motorischen Skala allgemein und bei Zwillingen mit sFGR ja/nein	100
Tabelle 15: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome 2 – Jahres – Kontrolle (2. Studienkollektiv, N =28).....	102
Tabelle 16: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome 2 – Jahres – Kontrolle (sFGR ja/nein)	102
Tabelle 17: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome mit 2 Jahren (Merkmal: early- und late-onset der sFGR).....	103
Tabelle 18: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome mit 2 Jahren – Aufteilung anhand der sFGR - Typen.....	104
Tabelle 19: Detaillergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (sFGR ja/nein).....	108
Tabelle 20: Detaillergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (early -und late-onset)	115
Tabelle 21: Detaillergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (sFGR – TYPEN)	123
Figure 1: Flussdiagramm des Studienkollektivs	44
Figure 2: Flussdiagramm des 2. Studienkollektivs – Darstellung von Ausschluss und Einschluss der Zwillinge für die Gesamtbewertung der Bayley - Testung	93
Figure 3: Flussdiagramm zu den Ergebnissen der Sprachskala und Konstellation zu den anderen beiden Skalen	99

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Die „selektive fetale Wachstumsrestriktion“ (sFGR) betrifft etwa 10 - 20% der monochorialen Zwillingschwangerschaften und ist dadurch gekennzeichnet, dass einer der beiden Gemini eine Wachstumseinschränkung (fetal growth restriction, FGR) entwickelt, während der andere altersgerecht (appropriate for gestational age, AGA) wächst. (1–4) Monochoriale Plazenten können ungleich aufgeteilt sein und so zum diskordanten Wachstum der genetisch identen Gemini führen. (1–7) Aufgrund der interfetalen Anastomosen können beide Feten von Komplikationen betroffen sein (1–7), wobei hier vor allem der intrauterine Fruchttod (IUFT) und neurologische Entwicklungsdefizite anzuführen sind (6,8–10).

Methoden

Die Daten von Patientinnen (18 - 50 Jahre alt) mit monochorialen Zwillingschwangerschaften, welche im Zeitraum zwischen 2010 und 2018 an der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz betreut worden waren, wurden mittels klinikinterner Informationsprogramme wie „Medocs“ und „PIA View Point“ erhoben. Die erhobenen Daten wurden in das österreichische Zwillingsregister „MonoReg“ übertragen. Das kindliche Langzeitoutcome wurde anhand der Daten der Entwicklungsambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ermittelt.

In einem weiteren Schritt wurde ein eigenes 2. Studienkollektiv gebildet, in welches lediglich die Zwillinge integriert wurden, bei denen Befunde der sogenannten “Bayley Scales of Infant Development“ (BSID) IIIrd Edition vorlagen. Die Skalenwerte der BSID wurden erhoben, in ein Excel-Worksheet übertragen und mittels SPSS (Versionen 26 und 27) statistisch aufbereitet.

Resultate

Unter den 311 anwendbaren Datensätzen im MonoReg-Register enthielten 300 Informationen zum Vorliegen bzw. der Abwesenheit einer sFGR. Von den 50 sFGR verbleiben nach notwendigen Exklusionen 34 Schwangerschaften (68 Zwillinge) mit sFGR, für welche ein perinatales Outcome vorhanden war. Darunter entsprachen 64,71% dem Typ I und jeweils 17,65% dem Typ II bzw. Typ III.

Für das Langzeitoutcome verbleiben 14 Schwangerschaften (28 Zwillinge) bei denen Testungen des BSID III erfolgten. Bei 64,29% lag ein sFGR Typ I, bei 21,43% ein Typ II und bei 14,29% ein Typ III vor. Valide Testergebnisse - die Kognition betreffend - waren für 24 Zwillinge vorhanden. Bei 19 Zwillingen (79,17%) wurde eine normale frühkindliche Entwicklung erhoben, während fünf Kinder (20,83%) milde neurologische Entwicklungsdefizite aufwiesen. Letzteres betraf drei FGR-Gemini (25%) und zwei AGA-Gemini (16,67%), sodass FGR-Gemini also rund 1,7-mal häufiger von einer milden neurologischen Entwicklungsverzögerung betroffen sind, als die AGA-Co-Zwillinge - wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war (Odds Ratio von 1,67; 95% CI 0,23-12,35, $p=0,62$).

Diskussion

In der vorgelegten Diplomarbeit wurden anhand einer retrospektiven Registerdatenauswertung die Langzeitfolgen einer sFGR bei monochorialen Zwillingen im Alter von 2 Jahren untersucht und hierfür der BSID III angewendet. Es zeigte sich hierbei in rund 21% ein mildes neurologisches Entwicklungsdefizit, was tendenziell häufiger die FGR-Zwillinge und in geringerem Ausmaß die AGA-Co-Zwillinge betraf. Schwerwiegende Langzeitprobleme fanden sich im Kollektiv glücklicherweise nicht. Limitierend für die Aussagekraft der Studie war jedoch das Faktum, dass die Mehrheit der Zwillingenkinder für die Evaluierung des neurologischen Langzeitoutcomes nicht zur Verfügung stand. Hierdurch blieben möglicherweise Chancen auf Früherkennung und entsprechende Fördermaßnahmen ungenutzt. Eine konsequente Nachbetreuung wäre für eine valide Erhebung des entwicklungsneurologischen Langzeitoutcomes von größter Bedeutung. Prospektive Fall-Kontroll-Studien wären wesentlich, um eine bessere Einschätzung des Langzeitoutcomes und damit entsprechende Förderprogramme und Nachbetreuungskonzepte zu ermöglichen.

Abstract in English

Introduction

Selective fetal growth restriction (sFGR) affects approximately 10-20% of monochorionic twin pregnancies and is characterized by discordant growth, with one twin developing fetal growth restriction (FGR) while the other grows appropriately for gestational age (AGA). (1–4) Monochorionic placentas may be unequally shared, leading to discordant growth of the genetically identical twins. (1–7) Because of interfetal anastomoses, both fetuses may be affected by complications (1–7), most notably intrauterine fetal death (IUFT) and neurodevelopmental impairment (6,8–10).

Methods

Data from patients (18-50 years) with monochorionic twin pregnancies who had been treated at the Department of Obstetrics at the Medical University of Graz between 2010 and 2018 were collected using in-clinic databases such as "Medocs" and "PIA View Point". The collected data were transferred to the Austrian twin registry "MonoReg". Long-term outcome was collected from Department of Pediatrics and Adolescent Medicine. Neurodevelopment was assessed by using "Bayley Scales of Infant Development" (BSID) IIIrd edition. The scale values of the BSID were collected, transferred to an Excel worksheet and statistically processed using SPSS (versions 26 and 27).

Results

Among the 311 applicable records in the MonoReg registry, 300 contained information on the presence or absence of sFGR. From the total of 50 sFGR pregnancies, 34 (68 twins), 64.71% type I and 17.65% type II and type III, respectively, remained for analyses.

For the long-term outcome, 28 twins were assessed with BSID III. 64.29% had sFGR type I, 21.43% type II and 14.29% type III. Valid test results concerning cognition were available for 24 twins. Normal early childhood development was recorded for 19 twins (79.17%), whereas five children (20.83%) had mild neurodevelopmental deficits. The latter affected three FGR twins (25%) and two AGA twins (16.67%). FGR twins were about 1.7 times more likely to be affected by mild neurodevelopmental delay than the AGA co-twins, although this result was not significant (odds ratio of 1.67; 95% CI 0.23-12.35, p=0.62).

Discussion

In the presented diploma thesis, the long-term consequences of sFGR in monochorionic twins at the age of 2 years were investigated on the basis of a retrospective registry data analysis. Mild neurodevelopmental deficits were found in about 21%, which tended to affect FGR twins more frequently and AGA co-twins to a lesser extent. Fortunately, no severe long-term problems were found in the study population. However, the study was limited by the fact that the majority of the twins were not available for evaluation of long-term neurological outcome. This may have resulted in missed opportunities for early detection and appropriate support measures. Consistent follow-up would be of utmost importance for a valid survey of long-term developmental neurological outcome. Prospective case-control studies would be essential to enable a better assessment of long-term outcome and thus appropriate support programs and follow-up concepts.

1 Einleitung

1.1 Häufigkeit von Zwillingsgeburten

2020 wurden insgesamt 1.188 Mehrlingsschwangerschaften in Österreich dokumentiert, darunter 1.173 Zwillingschwangerschaften. Ungefähr jede 14. von 1000

Schwangerschaften im Jahr 2020 war demnach eine Geminigravidität. (11) Dies entspricht einer Zunahme um 29,75% im Vergleich zu 1991, wo nur knapp jede 10. Schwangerschaft von 1.000 Zwillingschwangerschaft war. (11)

Zusätzlich ist diesem Zeitraum das durchschnittliche Alter der Mutter bei der Geburt des ersten Kindes von ca. 23 Jahre (1974) auf ca. 31 Jahre (2020) angestiegen. (11) Dies stellt einen Risikofaktor für Zwillingschwangerschaften dar, da die Wahrscheinlichkeit für dizygote Zwillingschwangerschaften mit steigendem Alter zunimmt. Auch werden Zwillingschwangerschaften durch die Anwendung von Reproduktionstechniken (IVF) begünstigt, die ebenfalls in höheren Lebensaltern häufiger benötigt werden. (12)

Zur Berechnung/Einschätzung der Wahrscheinlichkeit spontan eintretender Zwillingschwangerschaften dient die HELLIN'SCHE REGEL. (12)

Diese zeigt die Häufigkeit - von auf natürlichen Weg gezeugten Mehrlingen - an.

1 GEMINI – GEBURT: 85 GEBURTEN

- Gemini: 1:85
- Drillinge: $1:85^2 = 1:7225$
- Vierlinge: $1:85^3 = 1: 614125$

1.2 Allgemeines zu Gemini – Fakten der Zwillingschwangerschaften

Zwillingschwangerschaften lassen sich in eineiige (monozygote) und zweieiige (dizygote) unterteilen. Während sich dizygote Zwillinge aus zwei separaten Eizellen entwickeln, entstehen monozygote Feten aus einer einzigen Eizelle (später Zygote genannt). Vom Gesamtanteil der Zwillingschwangerschaften entfallen demnach zwei Drittel auf zweieiige Gemini und ein Drittel auf Monozygote.(12)

Dizygote ähneln einander nicht mehr als Geschwister, da sie „erbungleich“ sind und in Folge dessen auch unterschiedliche Geschlechter haben können.(13) Dizygote Gemini besitzen immer funktionell eigenständige Plazenten, Eihäute wie auch Fruchthöhlen und werden folglich als **dichorial-diamnial (DCDA)** bezeichnet.

Die Plazenta und die Eihäute, welche die beiden Feten umgeben (bestehend aus Amnion, Chorion und Decidua basalis) entstehen aus dem Throphoblasten.(12,13) Der Throphoblast bildet sich als äußere Zellmasse im Blastozystenstadium, also ungefähr am 5.-6. Tag nach der Befruchtung und kurz vor der Einnistung der Eizelle in die Gebärmutterschleimhaut. Während die innere Zellmasse, der Embryoblast, die Informationen für die, sich im Verlauf bildende, zweiblättrige Keimscheibe (den späteren Embryo) trägt, entwickeln sich aus dem Throphoblasten metabolisierende, oxygenierende, ernährende und schützende Anteile.(13) Bei zweieiigen/dizygoten Zwillingen entwickeln sich zwei Trophoblasten. (13) Je nach Implantationsstelle können die beiden Plazenten aber miteinander fusionieren, wenn sie nahe beieinander gelegen sind. (12,13)

Monozygote Gemini machen ein Drittel (rund 30%) aller Zwillingsschwangerschaften aus. Im kaukasischen Raum entfallen ca. 10 - 30 monozygote Geminigraviditäten auf 10 000 Schwangerschaften. Monozygote Gemini sind definitionsgemäß gleichgeschlechtlich und genetisch ident. (14) Während eine Eizelle sich für gewöhnlich zum Erreichen des Zwei-Zell-Stadiums nicht komplett trennt, entstehen bei monozygoten Zwillingen aus einer befruchteten Eizelle im Laufe der embryonalen Entwicklung zwei. (12,14) Bei monozygoten/eineiigen Zwillingsschwangerschaften können je nach Zeitpunkt der Trennung ihrer Zygote und der daraus resultierenden Konstellation der Eihäute und Plazenten verschiedene Varianten unterschieden werden.(12,13)

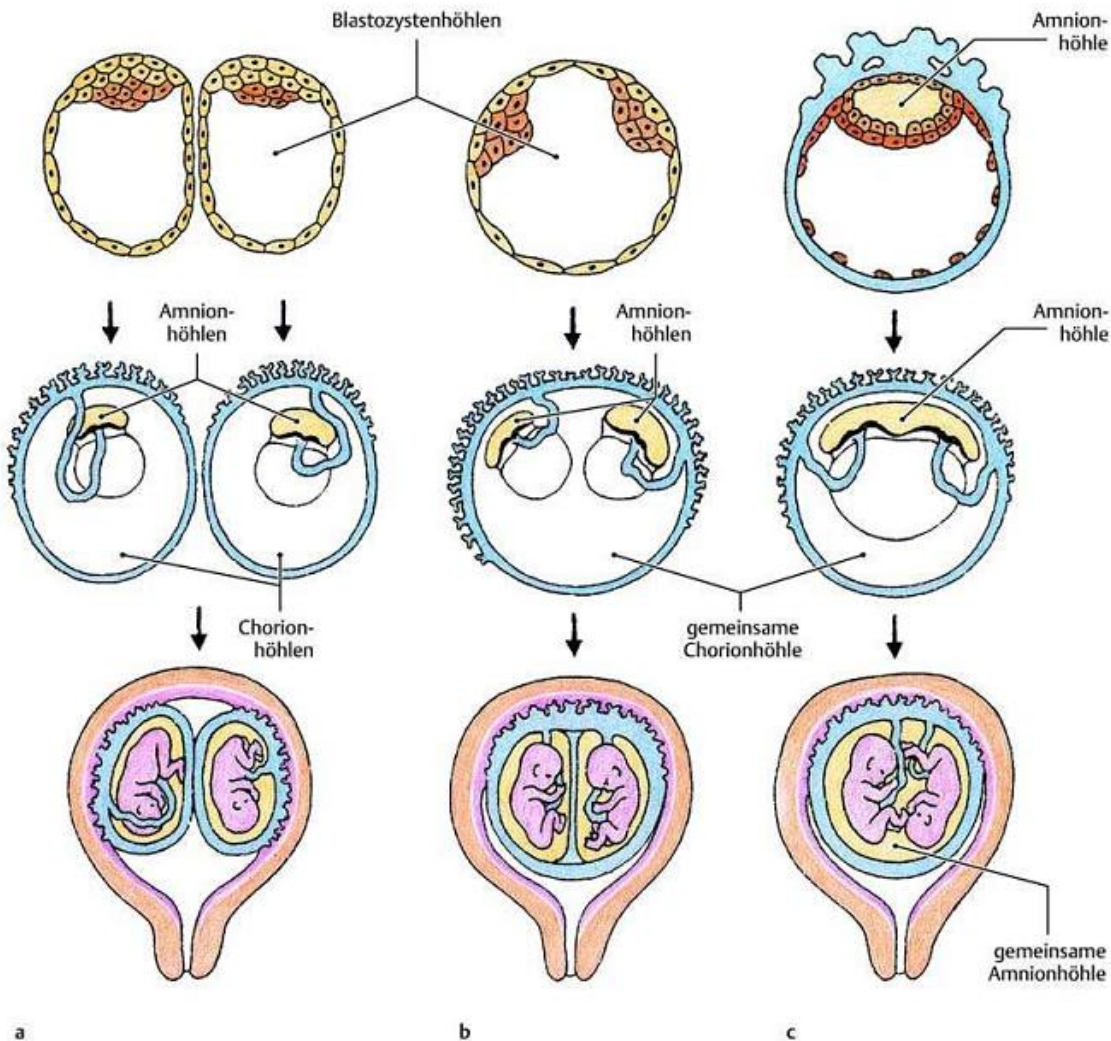


Abbildung 1: Entstehung und Konstellationen von monozygoten Zwillingsschwangerschaften nach Teilungszeitpunkt

Ulf N. Kurzlehrbuch - Embryologie. 2. Auflage. Georg TVK, editor. Stuttgart, New York; 2009. 170 p. (15)

1.2.1 Dichorial – diamniale Gemini (DCDA)

Die früheste Form der Separation wird im Zwei-Zell-Stadium beschrieben und findet sich bei rund einem Drittel (ca. 30%) aller monozygoten Geminigraviditäten. Erfolgt die Trennung der Zygote in diesem frühen Stadium, bis spätestens zum Erreichen des Morula-Stadiums, folglich zwischen dem 1. – 3. Tag post conceptionem (p.c.), so entwickeln sich fortan zwei separate Zygoten weiter. (12,14,16,17)

Innerhalb der noch vorhandenen Zona pellucida entwickeln sich zwei Blastozysten, woraus eigenständige Throphoblasten und Embryoblasten entstehen. Sind die beiden Throphoblasten bereits getrennt, so entsteht ein eigenständiges Chorion- und Amniongewebe für jeden Zwilling. (14)

Die Blastozysten nisten sich bei DCDA-Gemini (durch frühere Teilung der Eizelle) getrennt voneinander in die maternale Dezidua in die Gebärmutter ein und es entwickeln sich zwei separate Plazenten und Fruchthöhlen.

Im Ultraschall können dabei zwei Amnionhöhlen detektiert werden, welche von einem breiten Streifen an Choriongewebe voneinander getrennt sind.(13,15,16) Die Trennwand zwischen den Gemini entsteht durch die beiden Chorionschichten, welche sich bei Größenwachstum der Zwillinge annähern und miteinander verschmelzen. Zum Fetus hin, wird das Chorion von einer Amnionschicht bedeckt, was dafür sorgt, dass die Trennschicht zwischen den Gemini vierschichtig ausgeprägt ist.(18–20) Das Choriongewebe verbreitert sich zu den Plazenten hin und läuft in einer dreieckigen Form aus, was mittels Ultraschalls sehr gut dargestellt werden kann und als Lambda–Zeichen oder manchmal auch “twin-peak-sign“ bezeichnet wird. (12,16,17,20,21)

Die Evaluierung der Chorionizität und Amnionverhältnisse sollte im 1. Trimester, zwischen 11+0 SSW – 13+6 SSW erfolgen. In dieser „Rückbildungsphase des Chorions“(22), vor der 12. SSW, sind Amnion und Chorion noch nicht miteinander verwachsen, sondern liegen einander leicht auf. (16,17,19,20)

In diesem Zeitraum lässt sich das Lambda-Zeichen abdominalsonographisch mit einer Zielgenauigkeit von 98 – 99% darstellen. (16,19,22)

Vor der 10. SSW sollte bei unklaren Verhältnissen eine Untersuchung mittels transvaginalem Ultraschall erfolgen. Das Lambda-Zeichen kann ab etwa der 7. SSW mit dieser Ultraschalltechnik dargestellt werden. Es empfiehlt sich eine erste Evaluierung in der 7. – 9. SSW mit Kontrolle des Befundes zwischen der 11. – 14. SSW. (16–21) Ab der 16. SSW kann sich das Chorion durch Längenwachstum der Feten und mit Größenzunahme der Fruchthöhle ausdünnen. Ab der 20. SSW ist es in der Regel nicht mehr möglich, ein Lambda-Zeichen darzustellen (Rückbildung des Chorion frondosum). (19,20)



Abbildung 2: Dichorial – diamniotische (DCDA) Geminigravidität im Ultraschall

Sohn C, Krapfl - Gast A., Schiesser M. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag GT, editor. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York; 2014. 225 p. (22)

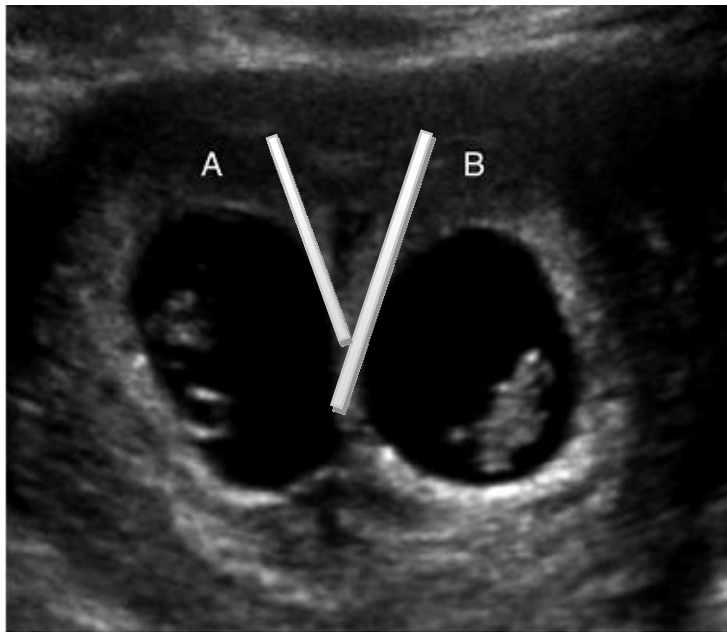


Abbildung 3: Lambda-Zeichen als Diagnosekriterium bei dichorialen - diamnioten Zwillingen (DCDA)

Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14.(16)

1.2.2 Monochorial – diamniale Gemini (MCDA)

Trennt sich die Zygote nach dem Morulastadium im frühen Blastozystenstadium (ab ca. 4.-8. Tag), so kommt es zur Ausbildung gemeinsamer Strukturen. Rund zwei Drittel aller monozygoten Gemini sind monochorial-diamnial. (12,13,23) Kurz vor oder während der Nidation ist die Blastozyste bereits in zwei Teile geteilt: Einen Teil bildet der Embryoblast, aus welchem sich in weiterer Folge der Embryo (später Fetus) entwickelt. Den anderen Teil nennt man Trophoblast, welcher mit dem Synzytiotrophoblastgewebe und den sog. Trophoblasten die Vorstufe der Plazenta darstellt, welche ca. mit der 16. – 20. SSW vollständig ausgereift ist. (13,15,24)

Während der innere Zellhaufen der Embryoblastzellen (bildet die Anlage für den Embryo, die Amnionflüssigkeit und die Fruchthöhle) sich auch in diesem Stadium noch komplett durchteilt, ist dies beim Trophoblasten (äußere, umgebende Zellen) nicht mehr der Fall. (12–14,16,17)

Der Trophoblast kann sich bei MCDA-Gemini nicht mehr aufteilen (wie bei DCDA-Gemini), da die Chorionhöhle bereits angelegt wurde, was in der Ausbildung einer (gemeinsamen) Plazenta für beide Feten resultiert. Monochorial (MC) beschreibt in diesem Fall, dass lediglich ein Choriongewebe ausgebildet wurde. (12,14,15)

Diamnial (DA) definiert das Vorhandensein von zwei Amnionhöhlen. (14)

Im Ultraschall präsentiert sich diese Konstellation mit zwei Amnionhöhlen, welche durch eine dünne Trennmembran voneinander getrennt werden.

Betrachtet man die Trennmembran im Ultraschall genauer, so lassen sich lediglich zwei Schichten Amniongewebe detektieren - im Unterschied zu den vier Schichten (zweimal Amnion plus zwei Schichten Chorion) bei DCDA-Gemini. (16,17,21) Die Membran und deren Andockstelle (Insertion) ist T-förmig und wird daher als T-Zeichen bezeichnet, was diagnostisch genutzt wird. (12,17,21) Es empfiehlt sich die Trennmembran bei der Ultraschalluntersuchung in der gesamten Länge zu beurteilen, um die zwei Schichten des Amnions optimal darstellen und eine dreieckige Struktur (Choriongewebe → Lambda – Zeichen) ausschließen zu können. (16,21) Mit zunehmendem Längen – und Größenwachstum und fortschreitender Dilatation des Uterus mitsamt der Fruchthöhlen, wird das Amnion immer mehr in die Länge gezogen und dünnt aus. Eine Detektion wird dadurch erschwert. (14,16,22)

Auf der gemeinsamen monochorialen Plazenta bilden sich zwischen den plazentaren Gefäßen beinahe immer Anastomosen aus. (16,17) Durch diese Gefäßverbindungen entstehen gemeinsame Kreisläufe, welche je nach Art und Größe zu Komplikationen

führen können. (16,21) Bei Ungleichverteilung der Plazentaabschnitte stellen sie für den unterversorgten/wachstumsrestringierten FGR-Geminus einen begünstigenden und für den größeren Co-Zwilling einen möglicherweise nachteiligen Faktor dar. (17)



Abbildung 4: T-Zeichen als Charakteristikum einer monochorialen - diamnialen (MCDA) Geminigravidität

Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;141(3):304–14. (16)

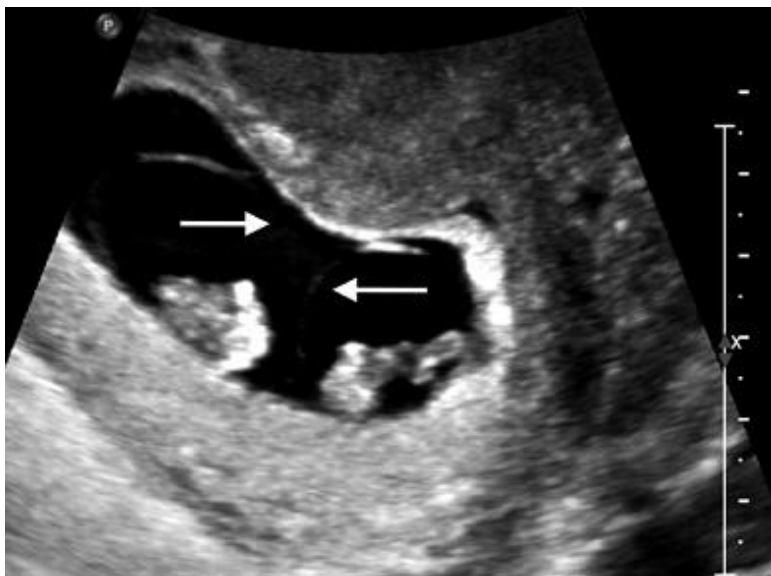


Abbildung 5: MCDA-Gemini in der 6.-7. SSW

Die beiden Amnionblätter sind noch zart ausgebildet und kaum erkennbar, nähern sich einander jedoch bereits an. Mit fortschreitendem Größenwachstum der Embryonen dilatieren die Amnionhöhlen und stoßen irgendwann aneinander.

Aus: Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;141(3):304–14. (16)

1.2.3 Monochorial – monoamniotische Zwillinge (MCMA)

In rund 2% aller Geminigraviden findet eine Trennung der Blastozyste erst nach dem 8. Tag p.c. statt, also in einem späten Blastozystenstadium. (14,16,17) Daraus resultieren eine gemeinsame Plazenta mit singulärer Chorionhöhle und einzeln angelegter Amnionhöhle. Dies kommt dadurch zustande, dass zwischen 8. – 13. Tag p.c. das Entwicklungsstadium der zweiblättrigen Keimscheibe (Embryonalscheibe) bereits erreicht wurde. (12,14) Der Trophoblast hat bereits begonnen, sich in die Vorstufen der Plazenta zu differenzieren. Eine Teilung ist deshalb nicht mehr möglich. (12–14,16,17) Dies resultiert in einer singulären Plazenta für beide Zwillinge. Neben dem Chorion kann sich auch das Amnion in diesem späten Stadium nicht mehr aufteilen und es kommt zur gemeinsamen Fruchthöhle, in der beide Kinder heranwachsen. (12–14,16,17)

Teilt sich die Blastozyste erst nach dem 13. Tag p.c., in einem Stadium, in dem der Primitivstreifen bereits ausgebildet ist, kann sich auch der Embryoblast nicht mehr komplett durchschnüren und die Kinder bleiben miteinander an einem oder mehreren Körperteilen verbunden. (12–14) Diese Embryonen werden „siamesische Zwillinge“ genannt. (12–15) Diese Zwillingsschwangerschaften machen einen Anteil von unter 1%, gemessen an allen Zwillingsschwangerschaften (dizygot und monozygot, dichorial und monochorial zusammen) aus. (12,16,17)



Abbildung 6: Monochoriale - monoamniotische Zwillinge (MCMA), welche sich in einer gemeinsamen Amnionhöhle entwickeln

Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. Int J Gynecol Obstet. 2018;141(3):304–14. (16)



Abbildung 7: „Siamesische Zwillinge“ mit Fusionen im Brust – und Bauchbereich

Sohn C, Krapfl - Gast A., Schiesser M. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag GT, editor. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York; 2014. 225 p. (22)

1.3 Komplikationen monochorialer Geminigraviditäten

Monochoriale Gemini weisen, wie oben bereits erwähnt, Anastomosen in der Chorionplatte auf. Durch diese Gefäßverbindungen werden die beiden Kreisläufe der Kinder miteinander verbunden. Kommt es hierbei zu einem diskordanten Anastomosenfluss, also einem Perfusionsungleichgewicht, kann dies zu einer Reihe von Komplikationen führen. (12,16,21,25–27)

Diese können in verschiedensten Krankheitsbildern resultieren, welche man nach Art und Ursprung der Problematik einteilt. Sie reichen von Syndromen, welche durch akute Transfusion entstehen, über solche mit chronischer Transfusion, bis hin zu einer Diskordanz der placentaren Versorgungsgebiete. (12,16,21,25–27)

Grundsätzlich lässt sich zwischen drei verschiedenen Arten von Anastomosen unterscheiden (12,17,26,27), welche mit verschiedenen Häufigkeiten in Plazenten monochorialer Gemini gefunden werden (26):

- **Arteriovenöse (AV -) Anastomosen**

In postpartal durchgeführten Untersuchungen der Plazenta wurden AV – Anastomosen in 90 – 95% aller MCDA – Plazenten nachgewiesen. Die Anastomosen finden sich entweder an der Plazentaoberfläche oder tief in den Kotyledonen, welche die Verbindungszonen von mütterlicher und fetaler Plazenta bilden, in der die

Chorionzottenbäume der fetalen Chorionplatte von mütterlichem Blut umspült werden. In diesen Kammern erfolgt der Gas- und Nährstoffaustausch, welcher über kleine Kapillaren geregelt wird. AV-Anastomosen haben oft Anschlüsse zu großen Kapillarbetten in den Kotyledonen.(26) Diese Gefäßverbindungen können nur zu einem unidirektionalen (einseitigem) Blutfluss führen und somit zum unbalancierten Volumenshift und Ausprägung eines feto-fetalen Transfusionssyndroms. (26,27)

- **Venovenöse (VV -) Anastomosen**

Diese Gefäßverbindungen sind an der Oberfläche der Chorionplatte zu finden und bilden direkte Verbindungen ohne Anschlüsse an die Chorionbäume. Sie können einen bidirektionalen Blutfluss aufweisen, welcher je nach Druckverhältnissen beide Gemini versorgt. Von allen drei Arten werden sie in MCDA-Plazenten am seltensten vorgefunden und zwar lediglich in 15-20%. (26)

- **Arterioarterielle (AA -) Anastomosen**

Diese werden ebenfalls in einem Großteil der Fälle bei MCDA-Gemini angetroffen. Bei histologischen Inspektionen der Plazenten wurden sie in 85-90% dokumentiert. Sie befinden sich in der Regel an der Plazentaoberfläche und weisen einen bidirektionalen Blutfluss auf. Im Falle eines akuten feto – fetalen Transfusionssyndroms wird ihnen eine kompensierende Rolle zugeschrieben, da sie einen Ausgleich ermöglichen und einem Volumenshift damit entgegenwirken. (26,27)

Im Folgenden werden die wichtigsten Komplikationen monochorialer Geminigravidiäten, erläutert. Da diese Arbeit in erster Linie die Komplikation der „selektiven fetalen Wachstumsrestriktion“ (sFGR) umfasst, werden die übrigen Komplikationen kürzer erläutert und die sFGR dafür detaillierter.

1.3.1 Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)

Das Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) bzw. feto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS) betrifft rund 10-15% aller MCDA Geminigravidiäten und führt ohne Behandlung in 70-100% zum intrauterinen Fruchttod eines oder beider Feten. (12,16,26,27)

Pathophysiologisch kommt es zum Volumenshift von einem zum anderen Fetus und zur Ausprägung eines „Donors“ (Spender) und eines „Rezipienten“ (Empfänger).

(12,16,17,21,26,27) Der Donor weist eine Hypovolämie und Oligurie auf, was zu einem

Oligohydramnion führt (24). Nicht selten liegt auch eine fetale Wachstumsrestriktion (FGR) als Zusatzbefund vor. (12,16,17,26)

Beim Rezipienten treten im Gegensatz dazu Hypervolämie, Polyurie und Polyhydramnion auf. (12,16,17,26)

Im Ultraschall ist der Nachweis dieser „Twin-Oligohydramnion-Polyhydramnion-Sequenz“ (TOPS) pathognomonisch für ein TTTS und reicht als sonographisches Diagnosekriterium bereits aus. (16,17,21)

Das TTTS tritt meist zwischen der 16.-26.SSW auf und kann anhand der Symptomatik in Stadien eingeteilt werden. (12,16,17,21,26,28)

STADIUM	KLASSIFIKATIONS- KRITERIUM	PARAMETER IM ULTRASCHALL
I	Polyhydramnion beim Rezipienten und Oligohydramnion beim Donor	Vermessung der tiefsten bzw. größten, vertikalen Tasche (DVP) in der Amnionhöhle beider Gemini <ul style="list-style-type: none"> ○ DVP ≤ 2cm des Donors ○ DVP ≥ 8cm des Rezipienten Cut – off – Werte gemäß www.eurofoetus.org
II	Blasenfüllung der Gemini <ul style="list-style-type: none"> ○ Leere Blase als Zeichen der Hypovolämie und Oligurie = Donor ○ Gut gefüllte Blase als Zeichen der Hypervolämie und Polyurie = Rezipient 	Inspektion der fetalen Blase über 60 Minuten <ul style="list-style-type: none"> ○ Blase des Donors nicht sichtbar ○ Blase des Rezipienten deutlich sichtbar
III	Abnormalitäten der Flusskurven bei Doppler – Sonographie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlender oder rückläufiger diastolischer Fluss in der Arteria umbilicalis (DONOR) ○ Rückläufiger Fluss im Ductus venosus bzw. 	Doppler – Ultraschalluntersuchung mit Aufzeichnung der Pulskurven von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Arteria umbilicalis ○ Vena umbilicalis ○ Ductus venosus

	<p>Auffälligkeiten der A – Welle des Ductus venosus (Zeichen für kardiale Dysfunktion beim REZIPIENTEN)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pulsatiler Fluss in der Vena umbilicalis (DONOR und/oder REZIPIENT) 	
IV	<p>Hydropszeichen (Präsenz von Flüssigkeit in zwei Körperhöhlen z.B. Gewebeödem, Pleuraerguss, Aszites)</p> <p>➔ meist beim Rezipienten aufgrund der Hypervolämie und kardialen Dekompensation auftretend</p>	Zeichen eines fetalen Hydrops
V	Intrauteriner Fruchttod (IUFT) eines oder beider Gemini	Fehlende Herzaktivität

Tabelle 1: Stadieneinteilung eines TTTS nach (Quintero, RA et al.1999) (28)

DVP = deepest vertical pocket

Aus: Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol [Internet]. 1999 (28)

Die Therapie der Wahl ist die selektive fetoskopische Laserphotokoagulation (sFLP), bei der die Anastomosen der plazentaren Gefäße in der gemeinsamen Plazenta monochorialer Gemini mittels Photokoagulation verödet werden. (16,17,21,26) Durch die so erfolgte „Dichorionisierung“ kommt es in 60 – 70% zum Überleben beider Gemini und in 80-90% zum Überleben von zumindest einem Geminus. (27)

Kommt es zum IUFT eines Zwillings, besteht ein 10% IUFT-Risiko für den Co-Zwilling, sowie ein 10-30% Risiko für neurologische Folgeschäden im Falle eines Überlebens. (26)

1.3.2 Twin-anemia-polycythemia sequence (TAPS)

Die sog. „Twin-Anämie-Polyzythämie Sequenz“, kurz TAPS, stellt eine Sonderform der feto-fetalen Transfusion dar. (12,29,30)

Durch chronischen diskordanten Blutfluss über kleinste AV-Anastomosen

(Mikroanastomosen < 1mm im Durchmesser) kommt es zum Erythrozytenshift.

(12,16,17,21,29,30) Der Donor weist eine chronische Anämie auf und der Rezipient eine Polyzythämie durch chronische Erythrozytenüberladung. (29,30)

Epidemiologisch tritt eine TAPS zu 3-5% spontan auf, kann aber auch als Folge einer unvollständigen Laserbehandlung bei TTTS vorkommen. (12,16,17,21,29,30)

Die Diagnose einer TAPS wird pränatal mittels Dopplersonographie gestellt und postnatal durch laborchemische Testungen der Zwillinge, sowie histologische Exploration der gemeinsamen Plazenta bestätigt.

Die therapeutischen Möglichkeiten zum Ausgleich bzw. Behebung einer TAPS reichen von abwartendem Management, Geburtseinleitung bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Schwangerschaft, intrauteriner Bluttransfusion, fetoskopischer Laserphotokoagulation der Anastomosen bis hin zum selektiven Fetozid, um die Überlebenschancen eines Fetus zu verbessern. (16,17,21,29,30) Intrauterine Transfusionen sind hierbei lediglich symptomatische Maßnahmen, während der Einsatz einer Laserablation die einzige kausale Therapie darstellt. (29,30)

1.4 FETALE WACHSTUMSRESTRIKTION (FGR)

Eine fetale Wachstumsrestriktion („fetal growth restriction“ (FGR)) kann bei Einlingen, wie auch im Rahmen von Mehrlingsschwangerschaften auftreten. (31)

Obwohl sich die biometrischen Messungen von Einlingen und Mehrlingen im zweiten Trimester nur geringgradig voneinander unterscheiden, so lässt sich im dritten Trimester eine Abflachung der Wachstumskurve von Mehrlingen feststellen mit Verlangsamung der Gewichts – und Größenzunahme. Eine derartige Entwicklung im dritten Semester ist physiologisch, darf dabei aber nicht unter einen bestimmten Perzentilenwert abfallen. Ein Grund dafür könnte eine Insuffizienzentwicklung der Plazenten/Plazenta mit fortschreitender Schwangerschaft sein.(21,31)

Besonders monochoriale Gemini verzeichnen bei der physiologischen Perzentilenabflachung, wie auch der pathologischen intrauterinen Wachstumsrestriktion ein erhöhtes Risiko. (31)

Eine **selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR)** ist im Gegensatz dazu eine für Zwillingschwangerschaften einzigartige Komplikation. Dabei kommt es zur Wachstumsbeeinträchtigung lediglich eines Feten, während sich der andere perzentilenkonform und dem Gestationsalter entsprechend (“appropriate for gestational age“, **AGA**) entwickelt. (31)

Dies geht mit einem erhöhten Risiko eines intrauterinen Versterbens oder perinatalen Komorbiditäten einher. Zu den bekannten Komorbiditäten zählen unter anderem neurologische Entwicklungsverzögerungen durch Schädigungen des Zentralnervensystems (ZNS), Schäden anderer innerer Organe und ein Wachstum außerhalb der Perzentilenkurven oder an deren Unterrand mit Dystrophiezeichen des Geminus nach der Geburt. (1–4,7,32,33)

1.4.1 Epidemiologie einer sFGR

Die Frage nach der tatsächlichen Inzidenz variiert und hängt unter anderem von den Diagnosekriterien ab, welche man für die Definition einer sFGR heranzieht.(4)

Die Angaben reichen von 10-25%. (7,10,31)

Bei monochorialen Gemini geht man von einer Inzidenz der sFGR von etwa 10-15% aus. (1–4)

1.4.2 Diagnosekriterien einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

Es finden sich diverse Kriterien, mit denen eine sFGR definiert werden kann, wobei meist folgende Parameter berücksichtigt werden.:

- Estimated fetal growth (EFW)/geschätztes fetales Gewicht (4,7,31)
- Abdominal circumference (AC)/Bauchumfang (4,7)
- Diskrepanz zwischen EFW von Geminus eins und zwei (Gewichtsunterschied zwischen den Zwillingen) (4,7)
- Pulsatilitäts-Index der Arteria umbilicalis (UA – PI) des kleineren Kindes (4)

Häufig werden folgende Kriterien verwendet:

- EFW eines Fetus < 10. Perzentile (1–4,7,9,10,21,31)
- EFW eines Fetus < 5. Perzentile (4,9,10)
- EFW eines Fetus an bzw. unter der 3. Perzentile (4,9)
- AC (Bauchumfang) eines Kindes < 10. oder < 5. Perzentile (2,4,9,10)

- Gewichtsunterschied zwischen den Zwillingen (EFW-Discordanz) von $\geq 25\%$ bzw. $\geq 20\%$ (1–4,9,21,31)
- Pulsatilitätsindex der Arteria umbilicalis des kleineren Feten $> 95.$ Perzentile (4,9)

Im vorliegenden Kollektiv aus Graz wurden folgende Diagnosekriterien herangezogen:

- EFW eines Fetus $< 10.$ Perzentile (1–4,7,9,10,21,31)
- Gewichtsunterschied zwischen den Gemini von $\geq 25\%$ (1–4,9,21,31)

(Tabelle 2) zeigt den Vorschlag für einen Algorithmus zur Diagnose einer sFGR, die aus einer sogenannten Delphi-Konsensus-Studie stammt (Khalil et al.2019) (4,9).

Eine Berechnung des Gewichtsunterschiedes der beiden Zwillinge kann folgendermaßen erfolgen: (1,21)

$$\frac{(\text{EFW des größeren Fetus} - \text{EFW des kleineren Fetus}) \times 100}{\text{EFW des größeren Fetus}}$$

EFW des größeren Fetus

Oder einfacher ausgedrückt (7):

$$\frac{(A-B) \times 100}{A}$$

A: EFW des größeren Fetus

B: EFW des kleineren Fetus

ALGORITHMEN	MONOCHORIALE GEMINIGRAVIDITÄTEN	DICHORIALE GEMINIGRAVIDITÄTEN
<i>Als alleiniges Kriterium für eine Diagnose ausreichend</i>	EFW eines Fetus $\leq 3.$ Perzentile	EFW eines Fetus $\leq 3.$ Perzentile
<i>Zwei von vier Parametern für eine Diagnose erforderlich</i>	<ul style="list-style-type: none"> • EFW eines Fetus $< 10.$ Perzentile • AC eines Fetus $< 10.$ Perzentile • Gewichtsunterschied (EFW – Diskordanz) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ EFW eines Fetus $< 10.$ Perzentile ○ Gewichtsunterschied (EFW – Diskordanz) zwischen den Gemini von $\geq 25\%$

	zwischen den Gemini von $\geq 25\%$ <ul style="list-style-type: none"> • UA – PI des kleineren Feten $> 95.$ Perzentile 	<ul style="list-style-type: none"> ○ UA – PI des kleineren Feten $> 95.$ Perzentile
--	--	--

Tabelle 2: Algorithmen der Diagnosekriterien zur Definition einer sFGR; Consensus diagnostic criteria for selective fetal growth restriction in monochorionic (MC) twin pregnancies. (Khalil 2019) (4,9)

EFW: estimated fetal weight/geschätztes fetales Gewicht; AC: abdominal circumference/Bauchumfang des Fetus;

UA – PI: Umbilical artery pulsatility index/Pulsatilitätsindex der Arteria umbilicalis

1.4.3 Ätiologie einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei Zwillingen

Nachdem die Diagnose einer „**selektiven fetalen Wachstumsrestriktion**“ gestellt wurde, erfolgt in der Regel die Suche nach der Genese. Obwohl diese Komplikation ihren Anfang meist auf Ebene der Plazenta findet, sollten andere klinisch relevante Ursachen ausgeschlossen werden.

Eine sFGR eines Zwillinges könnte beispielsweise ein Hinweis auf eine angeborene strukturelle oder chromosomale Fehlbildung sein.(21,31)

Wird eine sFGR detektiert, sollte darum ein detailliertes Organscreening beider Feten und/ ggf. eine genetische Abklärung erfolgen, um strukturelle oder genetische Fehlbildungen ausschließen zu können. (21,31)

Darüber hinaus wurden einige Infektionen als Auslöser einer sFGR verzeichnet. So können Infektionen mit Zytomgalievirus (CMV), Toxoplasmose, Röteln oder Zikaviren intrauterine Infektionen eines oder beider Feten auslösen und zur Entwicklung einer sFGR führen. (21,31)

1.4.4 Pathophysiologie der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei monochorialen Gemini

Die Hauptursache für die Entstehung einer sFGR bei monochorialen Zwillingen wird in den diskordanten plazentaren Versorgungsgebieten gesehen.(1,3,32)

Verfügt ein Fetus nur über ein geringes Versorgungsgebiet, so führt dies zu insuffizienter Versorgung dieses Fetus und zu den Merkmalen einer sFGR.

Die vorhandenen Anastomosen können hierbei protektiv für den von FGR-Zwilling wirken und das Outcome verbessern. (1,2)

Arterio-Arterielle (AA) – und Venö – Venöse (VV) – Anastomosen können bei ungleicher Blutverteilung als „Ausgleichsanastomosen“ fungieren und so eine wichtige kompensatorische Funktion ausüben. (1,2)

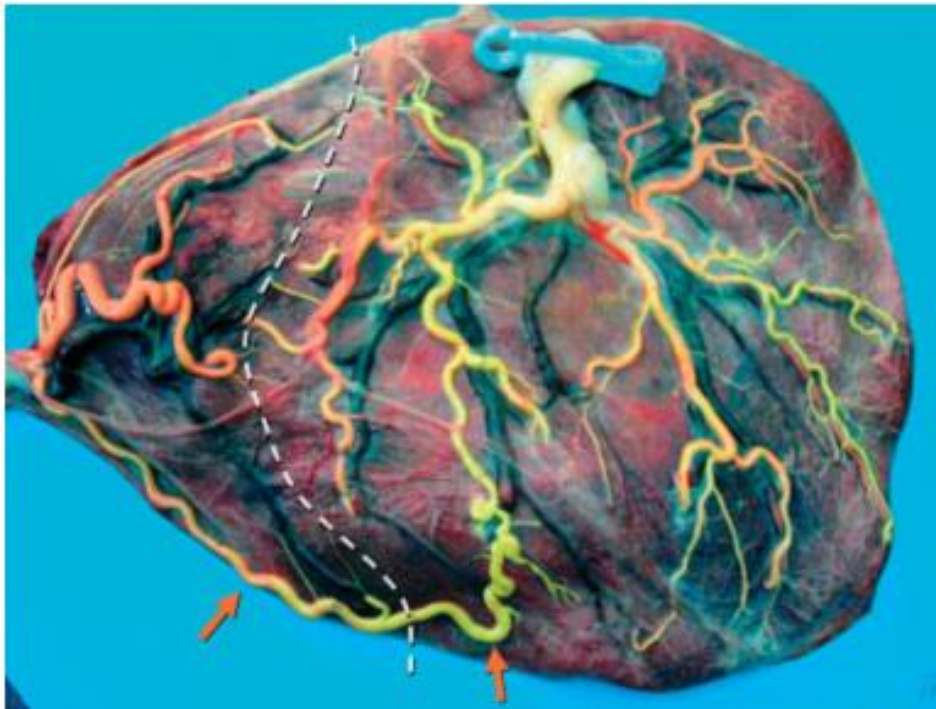


Abbildung 8: Plazenta eines monochorialen Zwillingspaares mit sFGR.

Die weiß-gestrichelte Linie zeichnet den vaskulären Äquator ein und veranschaulicht die Fläche der Versorgungsgebiete von wachstumsretardierten und physiologisch wachsendem Geminus. Eine AA-Anastomose (orange Pfeile) verbindet beide Versorgungsgebiete und führt direkt in die Nabelschnur. Sie kann Blut vom größeren zum kleineren Zwilling führen und der ungleichen Plazentaverteilung durch Versorgung des sFGR-Zwillings entgegenwirken. (3)

Der Schweregrad der ungleichen Plazentaaufteilung scheint mit der Anzahl an Anastomosen zu korrelieren. Kinder mit großen Gewichtsunterschieden, aber einer Vielzahl an Gefäßverbindungen in der Plazenta, schienen ein besseres prä-, peri- und postnatales Outcome und eine geringere Anzahl an intrauterinen Komplikationen zu verzeichnen, als jene mit wenigen Anastomosen. (2,3)

1.4.5 Differentialdiagnosen einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

Aufgrund des Merkmals der Plazenta monochorialer Zwillingschwangerschaften, Gefäßanastomosen mitsamt Verbindung der beiden fetalen Kreisläufe zu besitzen, ergeben sich intrauterine Komplikationen, welche denselben Ursprung, aber unterschiedliche Ausprägung haben. (32) Einige davon können sich gegenseitig überlappen, sodass pränataldiagnostisch nicht immer auf den ersten Blick klar wird, welche Erkrankung, die jeweils andere bedingt hat. So kann eine sFGR mit vielen und großen Anastomosen zu einem TTTS führen. Umgekehrt wurde eine sFGR bei vielen Donor-Zwillingen

nachgewiesen. (32) Daher wurden klinische Abklärungsalgorithmen entwickelt, um typische Komplikationen bei monochorialen Schwangerschaften zu erkennen und der jeweils zielführendsten Behandlung zuzuführen zu können (siehe Abbildung 9)

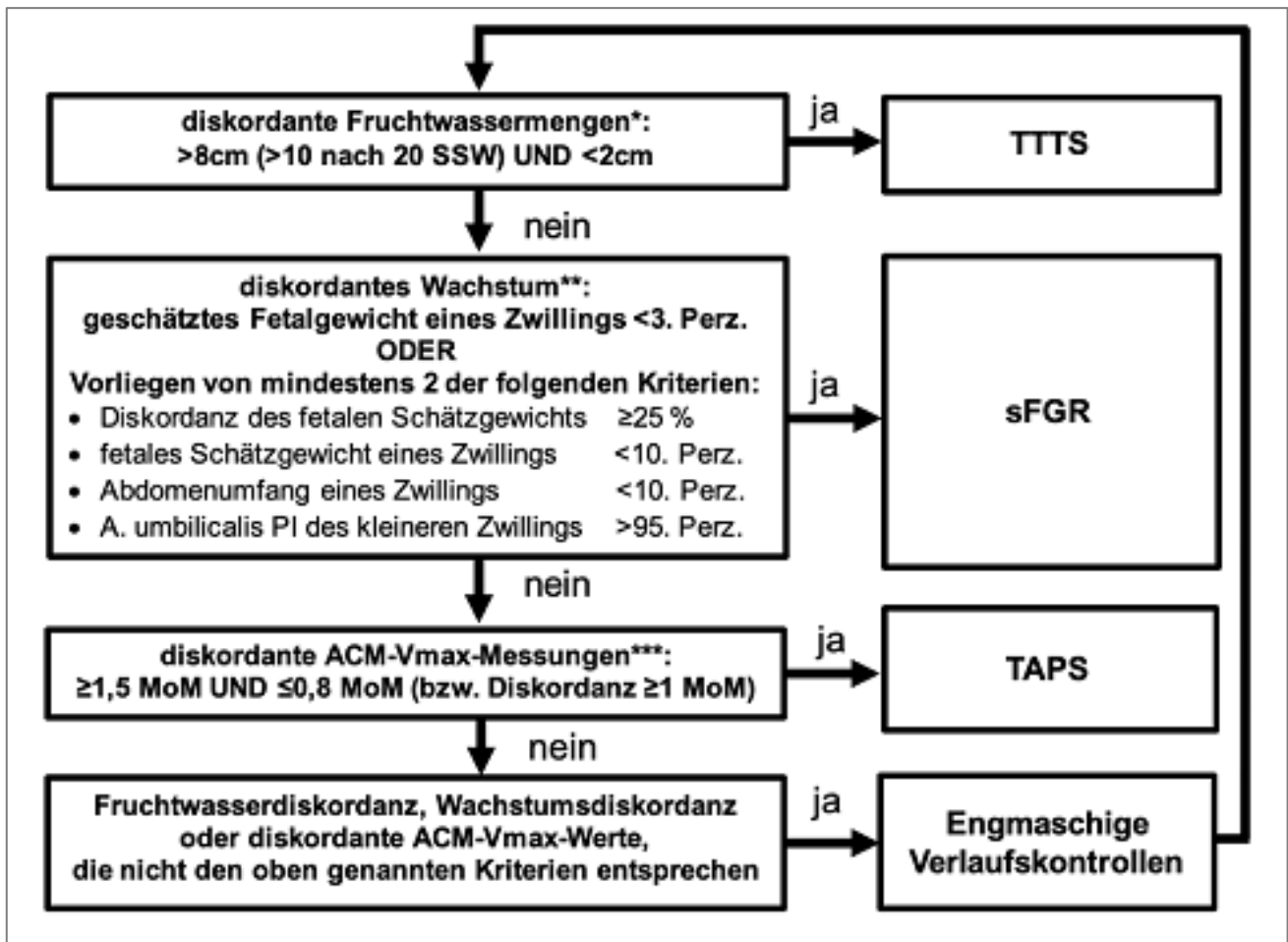


Abbildung 9: Diagnostischer Algorithmus des Managements von MCDA – Geminigraviditäten mit diskordanten Befunden (34)

1.4.6 Diagnostik und Klassifikationssystem

Neben der Bestimmung des geschätzten fetalen Gewichtes und Ermittlung der Gewichtsdiskrepanz, gilt die Doppler-Sonographie als weiteres wichtiges Diagnostikum bei sFGR. (2,21,32)

Die dopplersonographische Flusskurve in der Arteria umbilicalis entsteht bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften mit sFGR als Produkt aus Plazentainsuffizienz und feto - mit -fetalen GefäÑanastomosen. (2) Im Falle einer sFGR bei monochorialen Zwillingen können drei typische Flussmuster in der Arteria umbilicalis des FGR-Fetus beobachtet werden, wodurch die sFGR in drei verschiedene Typen klassifiziert werden kann, die jeweils unterschiedliche Verlaufsformen und Prognosen aufweisen. (2,21,32,35)

Daneben ist auch der Diagnosezeitpunkt wichtig, nach dem eine early-onset sFGR (Vorhandensein einer sFGR bereits mit 20 SSW) von einer late-onset sFGR (Aufreten ab der 26.SSW) unterschieden werden kann. (36)

Die Häufigkeit einer late-onset sFGR wird auf ca. 5% (im Vergleich zu 10% early-onset sFGR) geschätzt. (2,36)

Eine prospektive Multicenter-Studie (Ortibus et al.2009)(36) zeigte, dass je länger eine chronische Versorgungsstörung und damit eine fetale Wachstumsrestriktion besteht, desto schwerwiegender sind die Folgen (evtl. Reifungsstörungen des Gehirns, usw.).(36)

1.4.6.1 Typ I der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

Diesem Typ wird die beste Prognose mit dem günstigsten Outcome und der geringsten Rate an Komplikationen (intrauterin, wie auch neonatal) zugeschrieben. (2,5,6,35)

In einigen Studien wird beschrieben, dass eine sFGR Typ I tendenziell zu einem späteren Gestationszeitpunkt diagnostiziert wird als sFGR Typ II oder Typ III. Des Weiteren verzeichnen sFGR Typ I Schwangerschaften eine deutlich höhere Rate an late-onset sFGR im Vergleich mit den anderen beiden Typen. (35)

Der Pathomechanismus dieses Typen beruht auf einer Ungleichheit bei der Plazentaverteilung, nur ist diese nicht sehr stark ausgeprägt.

Ein weiteres Merkmal ist eine verstärkte Ausbildung von (großkalibrigen) placentaren Gefäßanastomosen. (2,6,35) Diese treten entweder zusammen mit einer milden Form der Diskordanz der Plazentaabschnitte auf oder als Ausgleich bei schwerwiegenderer Form mit großen Unterschieden der Größe von Plazentaflächen. (2) Obwohl sich bei dieser Form der sFGR keine oder nur sehr kleine AA – Anastomosen (sog. Ausgleichsanastomosen) neben den zahlreichen AV oder VV – Anastomosen finden (5,35,37), so kann dennoch eine große Menge Blut vom größeren zum kleineren Fetus und zurück (bidirektionaler Fluss) gelangen und dessen Plazentainsuffizienz kompensieren.(2) Unterschiede im geschätzten fetalen Gewicht sind meist geringer ausgeprägt und die Kinder liegen auf den Perzentilenkurven näher beieinander. (2,6)

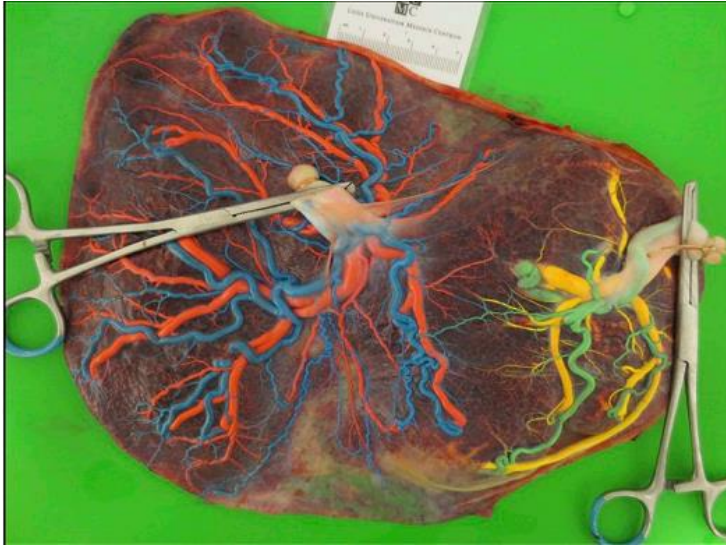


Abbildung 10: Plazenta eines Geminus mit Typ I sFGR. Die Einfärbung der Plazentagefäße jedes Zwillings demonstrieren die ungleiche Verteilung der versorgenden Plazentaabschnitte. (5)

Das diagnostische Merkmal dieses Typs ist eine positive Wellenform im end – diastolischen Flussmuster der Arteria umbilicalis des FGR-Zwillings. (2,6,7,21,35)

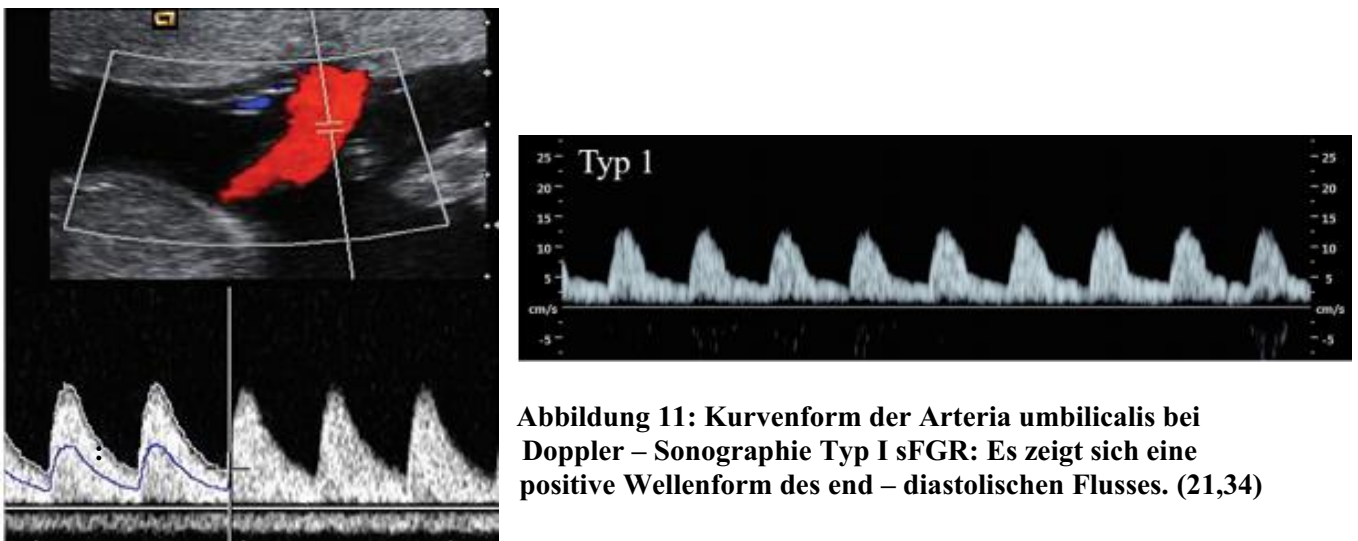


Abbildung 11: Kurvenform der Arteria umbilicalis bei Doppler – Sonographie Typ I sFGR: Es zeigt sich eine positive Wellenform des end – diastolischen Flusses. (21,34)

Diese Zwillinge verzeichnen in der Regel stabile Wachstumskurven ohne stärkeren Perzentilenknick des FGR-Geminus und/oder großen Diskordanzen im fetalen Gewicht. Eine Entbindung dieser Kinder erfolgt meist zwischen der 34 – 36. SSW.(6,12,38) Die intrauterine Mortalitätsrate liegt bei ca. 2-4% (2,21) und neurologische Langzeitschäden wurden bei durchschnittlich 5% (2) der Kinder beobachtet. (35)

1.4.6.2 Typ II der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

Eine Typ II sFGR gilt klinisch gesehen als ungünstigste Form, da neben dem erhöhten Risiko für intrauterine Komplikationen bei dieser Form auch zahlreiche neonatale Komorbiditäten verzeichnet werden. (2,32,35,39) Im Vergleich zu einer Typ I sFGR, tritt eine Typ II sFGR tritt häufiger als early-onset sFGR auf. (35)

Es findet sich eine sehr ausgeprägte Ungleichheit in der Aufteilung der Plazentaabschnitte und große Defizite in der Versorgung eines Fetus. Interfetale Anastomosen, welche einen protektiven Faktor darstellen, sind dagegen wenige vorhanden und teils nur kleinkalibrig. (2,32) Eine kompensatorische Transfusion vom größeren zum kleineren Zwilling, zum Ausgleich der Plazentainsuffizienz dieses Kindes, ist dabei in der Regel nicht in dem Ausmaß gegeben, wie man es bei Typ I beobachten kann. Meist kann eine solche von den zarten AV – und VV – Anastomosen lediglich für kurze Zeit erfolgen und AA – Anastomosen finden sich ebenfalls nur kleine oder gar keine. Sie könnten die größten Mengen an Blut transportieren und der ausgeprägten Ungleichverteilung der Plazenta entgegenwirken. (2,5,32,37)

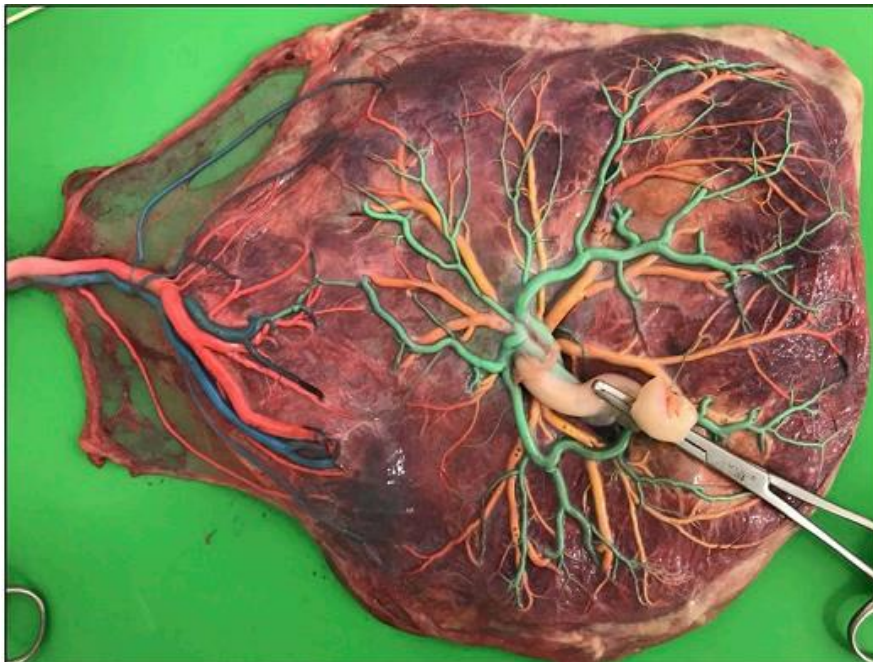


Abbildung 12: Das Foto zeigt eine Plazenta bei Typ II sFGR einer monochorialen Zwillingsschwangerschaft. Man beachte die ausgeprägte Ungleichverteilung der versorgenden Plazentaabschnitte des FGR-Geminus (linker Anteil) und des AGA-Zwillings (rechter Anteil). (5)

In der Dopplersonographie zeigt sich im Falle eines Typ II ein durchwegs pathologisches Flussmuster, im Sinne eines persistierenden abwesenden oder rückläufigen enddiastolischen Flusses (AREDF) in der Arteria umbilicalis. (2,7,21,32)

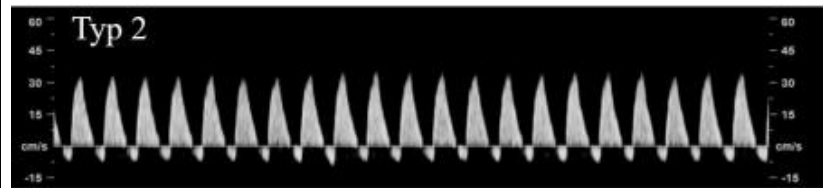
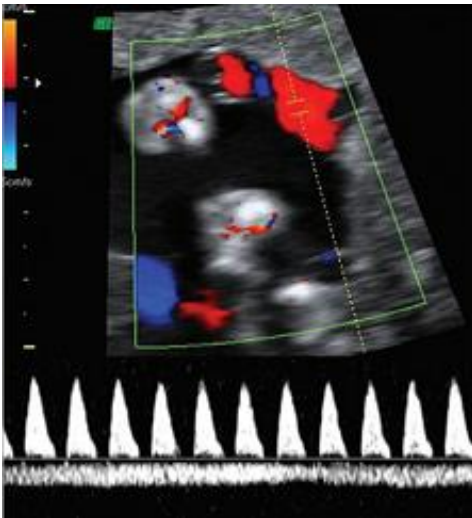


Abbildung 13: Doppler – Sonographie der Arteria umbilicalis bei Typ II sFGR (21,34)

Von allen Typen der sFGR hat der Typ II die ungünstigste Prognose und geht mit hohen Raten an selektivem intrauterinen Fruchttod, sowie neurologischen Schäden des größeren Zwillings bei Versterben des kleineren Geminus einher. Im Falle eines Überlebens beider Kinder, wurden gesteigerte Prozentsätze an neonataler Mortalität und Morbiditäten verzeichnet. (2,21,32,39)

Die Überlebensrate von Feten mit Typ II sFGR bis ins Kleinkindalter wird bei 37% gesehen, mit einer intrauterinen Mortalitätsrate von bis zu 50%. (39) Bei den AGA-Co-Zwillingen liegt die intrauterine Mortalitätsrate auch bei 55%, da ein intrauterines Versterben des FGR-Zwillings zu massiven Problemen (beispielsweise akute fetofetale Transfusion mit Verbluten in den pulslosen Kreislauf des toten Fetus) beim Co-Zwilling führen kann. (2)

In 70 – 90% von ihnen kommt es intrauterin zu Komplikationen mit Verschlechterung des Zustandsbildes beim FGR-Geminus. (2,21,39) Dies geht in der Regel mit extremer Frühgeburtlichkeit (im Durchschnitt um die 28.SSW bzw. meist vor der 30. SSW) einher. (2,39) Obwohl ein dauerhaft fehlender oder rückläufiger end-diastolischer Fluss ein Indiz für ein schlechtes allgemeines Outcome darstellt, so verändert sich die Flusskurve in der Arteria umbilicalis meist nicht und hat darum wenig Relevanz für eine Verlaufskontrolle. (2,39) Eine Evaluierung des Zustandes bei Ultraschallkontrollen kann mittels Dopplersonographie des Ductus venosus (DV) und/oder der Arteria cerebri media (MCA), erfolgen. (2,7,21,32,39) In 13,5 % – 15% der Fälle kommt es bei Typ II sFGR verbunden mit extremer Frühgeburtlichkeit vor der 30.SSW zu neurologischen Defiziten und Entwicklungsverzögerungen. (2,21)

1.4.6.3 Typ III der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

Eine Typ III sFGR ist insofern besonders herausfordernd, als das Outcome dieser Feten schwer vorherzusagen ist und Schwangerschaftsverlauf, Zeitpunkt der Geburt und Probleme in der neonatalen Periode variieren können. (7,32,35)

Tendenziell wird die sFGR Typ III, genauso wie Typ II, bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft (zwischen 16. – 20. SSW) diagnostiziert. Die Rate an early-onset – sFGR ist folglich auch beim Typ III höher als beim Typ I. (35)

Pathophysiologisch gibt es ebenfalls große Variabilität in der Aufteilung der Plazentaabschnitte und der Ausprägung von „Ausgleichsanastomosen“. Während die Diskordanzen der Plazentaflächen bei diesem Typ besonders ausgeprägt sind, so sieht man oft geringere Gewichtsunterschiede zwischen den Gemini. (2,5,35) Dies liegt dann häufig an der Präsenz einer oder mehrerer, teilweise großkalibriger AA – Anastomosen in diesen Plazenten. (2,5,7,32,35,37,40)

Untersuchungen ergaben, dass im Falle von kaliberstarken AA – Anastomosen auch die AV – und VV – Anastomosen kräftiger ausgeprägt sind. (35,37)

Diese AA – Anastomosen beziehen meist nur eine der Umbilikalarterien mit ein, können durch die sog. „Hyrtl – Anastomose“ jedoch auch beide Umbilikalarterien miteinbeziehen. Die „Hyrtl – Anastomose“ stellt eine Verbindung der beiden Umbilikalarterien an der Basis des Nabelschnuransatzes an der Plazenta dar. (2) Auffallend ist weiters, dass die beiden Nabelschnüre der Feten näher beieinander zu sein scheinen, als diejenigen bei Typ I und Typ II (eher exzentrisch oder velamentös angelegt). (2,5,37)



Abbildung 14: Plazenta eines Zwillingspaares mit Typ III sFGR.

Zu sehen sind großkalibrige AA-Anastomosen (im unteren Drittel der Plazenta; grünes Gefäß steht in Verbindung mit rotem Gefäß und hat weitere Verbindungen zu blauen Gefäßen). Außerdem stellen sich zahlreiche AV – und VV – Anastomosen (gelb und blau = venös; rot und grün = arteriell) dar. (5)

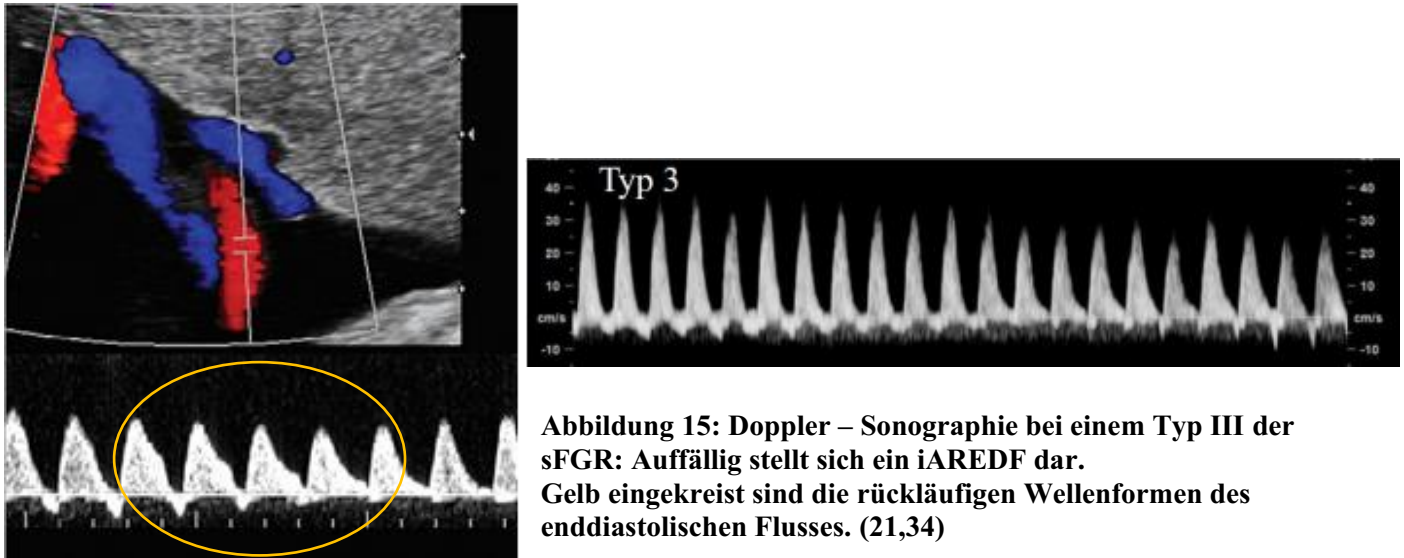
Die zahlreichen Gefäßanastomosen und vor allem die AA – Anastomosen bieten für den FGR-Zwilling einige Vorteile, da sie einem Ungleichgewicht der Plazentaverteilung entgegenwirken, indem sie Blut vom AGA-Kind zum FGR-Kind führen und letzteren auf diese Weise mit Nähr – und Sauerstoffen versorgen.(2,5,32) Je größer die AA – Anastomose, desto mehr Blut kann zwischen den Zwillingen ausgetauscht werden. Der AGA-Zwilling „teilt“ dadurch seinen Kreislauf mit dem FGR-Zwilling, wodurch betroffene Feten trotz großer Unterschiede in der Plazentaverteilung mit relativ normalem Geburtsgewicht geboren werden können. (32) Aufgrund der großen Blutvolumina, welche dabei getauscht werden, kann es bei Phasen der transienten Bradykardie mitsamt Hypotension des FGR – Geminus zum „Versacken“ eines Teils des Blutes aus dem Kreislauf des größeren Kindes kommen. Dabei reichen oft auch nur kleine Mengen an Blut aus, um das Zustandsbild einer „akuten feto – fetalen Transfusion“ zu erreichen. (2,40) In diesen Episoden kann es zu Schädigungen der beiden Feten, besonders des größeren Kindes kommen, für den die Anastomosen also mögliche Gefahren bergen. So werden bei AGA-Feten des sFGR Typ III deutlich häufiger neurologische Defizite und Entwicklungsverzögerungen oder hypertrophe Cardiomyopathien (in 20% der Fälle) (2) verzeichnet.(32,40)

Die für sFGR Typ III typische Dopplerflusskurve in der Arteria umbilicalis ist ein „intermittierend abwesender und/oder rückläufiger end – diastolischer Fluss“ (iAREDF, intermittend absent and reversed umbilical artery flow), bei dem das Flussmuster also zyklisch zwischen einem unauffälligen, positiven Vorwärtsfluss und einem auffälligen Null- oder Reversfluss hin – und her wechselt. (2,5,21,32,40) Diese charakteristische Wellenform definiert zwar den sFGR Typ III, ist jedoch oft nicht einfach zu detektieren.(2) Am ausgeprägtesten ist das Muster nahe der Ansatzstelle der Nabelschnur zu verzeichnen – in einem Bereich in dem die Umbilikalarterien noch sehr großkalibrig sind(2,5,40). Meist muss die Schwangere dabei aufgefordert werden, die Luft anzuhalten um Bewegungsartefakte ausschließen zu können.(2,40)

Dieser zyklische Pendelfluss entsteht durch die bidirektionale Transfusion vom AGA-Fetus in die Arteria umbilicalis des FGR-Fetus und wieder zurück. (2,32,40) Mit dem Dopplerultraschall lässt sich bei Blutfluss in Richtung des kleineren FGR-Fetus ein rückläufiger (negativer) end-diastolischer Fluss in dessen Arteria umbilicalis darstellen und bei Transfusion zum größeren AGA-Zwilling ein positiver end-diastolischer Fluss. Diese beiden Vorgänge wechseln sich zyklisch ab und das Phänomen des iAREDF wird sichtbar.(40) Die Prognose verschlechtert sich mit dem Auftreten ausgeprägter rückläufiger

end – diastolischer Wellenformen. (32,40) Überwiegen diese, kann von einer ausgeprägten Form der sFGR ausgegangen werden.

Großkalibrige AA – Anastomosen und Nabelschnuransätze, welche eng beieinander liegen, könnten sonographisch erste Indizien auf eine derartige Konstellation liefern.(2)



Obwohl das Gestationsalter bei Geburt durchschnittlich bei 32. – 34. SSW liegt (= insofern günstigere Prognose als ein Typ II), so zählt dieser Typ dennoch zu einem der am schwersten therapierbaren Formen. (2,32)

Aufgrund des bidirektionalen Blutflusses zwischen den Feten, mit Episoden der transienten Bradykardie und Hypotonie kann es rasch zu einem akuten feto – fetalem Syndrom und zum intrauterinen Versterben eines oder beider Zwillinge kommen. Diese akute Transfusion tritt fulminant auf und birgt ein 10 – 20% Risiko eines sIUFD des FGR-Geminus.(21,32) In einem solchen Fall kann es zu neurologischen Folgeschäden beim überlebenden, größeren AGA-Geminus kommen. Dieses Risiko besteht ebenfalls durch die Auswirkungen des gegenseitigen Blutflusses über die AA – Anastomosen im Zuge eines Typ III mit Versorgung des kleineren FGR-Fetus und liegt zwischen 10 – 20%(21,32) bzw. anderen Quellen zufolge bei 15-30% (2).

1.4.7 Komplikationen einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion

1.4.7.1 Selektiver Intrauteriner Fruchttod (sIUFD)

Unter einem sIUFD („selective intrauterine fetal death“; im Deutschen: „selektiver intrauteriner fetaler Fruchttod = IUFT) versteht man das Versterben eines Zwillings im Mutterleib. (12,21)

Die prä – und perinatale Mortalität von Mehrlingsschwangerschaften liegt auch ohne spezifische Schwangerschaftskomplikationen deutlich höher als bei Einlingen. Das Risiko für einen sIUFD liegt bei dichorialen Feten bei ca. 3% und bei monochorialen Gemini etwa bei 7,5%. (41,42) Eine der häufigsten Ursachen für einen IUFD bei Zwillingen, wie auch Einlingen, ist eben die sFGR.

Faktoren, welche das Risiko für einen sIUFD besser abschätzen lassen sind(43):

- Höhe der geschätzten fetalen Größenunterschiede
- Fetale Wachstumsgeschwindigkeit (besteht weiterhin Wachstum oder stagniert die Größen – und Gewichtszunahme)
- Präsenz eines anormalen fetoplazentaren Blutflusses

Bei monochorialen Gemini mit sFGR liegt die Mortalität beim Typ I bei 2-4%, beim Typ II bei 50-60% und Typ III bei ca. 15% bei. (39,43)

1.4.7.2 Frühgeburtlichkeit (preterm birth)

Von einer Frühgeburt spricht man bei Geburt des Kindes/der Zwillinge (Mehrlinge) vor 37+0 SSW. (44–46) Dabei gibt es noch weitere Einteilungen: (44)

- Als „späte“ Frühgeburt wird eine Geburt zwischen 34+0 – 36+6 SSW (44)
- Eine moderate Frühgeburtlichkeit liegt zwischen 32+0 – 33+6 SSW vor
- Als eine extreme Frühgeburt werden Geburten zwischen 28+0 - 31+6 SSW bezeichnet (44)
- Eine Geburt noch vor der 28+0 SSW wird sehr extreme Frühgeburt genannt. (44)

Bei Zwillingen kommen im Vergleich mit Einlingen deutlich häufiger Frühgeburten vor. Etwa 60% aller Gemini werden vor der 37. SSW geboren, das sind fünfmal mehr als bei Einlingsschwangerschaften. Rund 12% der Kinder werden vor 32+0 SSW geboren und gehören somit der Gruppe „extremer Frühgeburtlichkeit“ an, wobei dieser Prozentsatz siebenmal höher liegt als bei Einlingen. (21)

Bei monochorialen und dichorialen Zwillingen liegen die Inzidenzen dabei auf einem ähnlichen Niveau. Verzeichnet man bei MCDA – Geminigraviditäten in 11% Geburten vor der 28+0 SSW, so sind es bei DCDA – Gemini 7%. Entbindungen vor 32+0 SSW wurden bei MCDA – Gemini in 26% verzeichnet und bei DCDA – Gemini in 18%. (21,46)

Vorzeitiger Blasensprung (PPROM = preterm premature rupture of membranes), maternale Präeklampsie und spezifische Komplikationen von MCDA-Zwillingsschwangerschaften, wie beispielsweise TTTS, TAPS und sFGR zählen dabei zu den Hauptursachen einer verfrühten Geburt. (46)

Zur Einschätzung des Risikos für eine Frühgeburt wird die Messung der Zervixlänge verwendet. Dabei gilt eine Zervixlänge von ≤ 20 mm als Risikofaktor. (21,46)

Zu den am häufigsten dokumentierten Komplikationen der Frühgeburt zählen:

- Respiratorische Funktionsstörungen in Form infektiöser oder nicht – infektiöser Erkrankungen wie z.B. IRDS/NRDS (infant/newborn respiratory distress syndrome) oder BPD (Bronchopulmonale Dysplasie). (44,45,47) Ca. 67% aller Frühgeburten <28.SSW und 37% aller Frühgeburten <32.SSW leiden unter einer BPD. (44)
- Notwendigkeit der Atemunterstützung (beispielsweise mittels CPAP, BIPAP), Sauerstoffgabe und/oder Ventilation. (47) In einigen Studien wurde festgestellt, dass rund 7% der Kinder sogar mit Heimsauerstoff entlassen werden.(45)
- Notwendigkeit der Verlegung auf eine neonatale Intensivstation (NICU = neonatal intensive care unit).(45)
- Intestinale/digestive Erkrankungen darunter die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), welche von Septikämien und Perforationen begleitet wird.(44,45,47) Die Inzidenz liegt hierbei bei 4-7% in Frühgeborenen <32. SSW und 12-30% in Frühgeborenen <28.SSW. Ein Drittel dieser Kinder bedarf einer operativen Sanierung. (45)
- Frühgeborenen – Retinopathie (ROP; im Englischen: retinopathy of prematurity) wird durch eine gestörte Entwicklung der Netzhautgefäße charakterisiert und tritt in bis zu 3% aller Frühgeborenen mit Geburt vor der 28. SSW und in 8% aller Frühgeborenen mit Geburt vor der 26. SSW auf. (44,45)
- Neugeborenen – Sepsis (48)
Neugeborenen – Gelbsucht (45)
- Schäden des ZNS in Form von periventrikulärer Leukomalazie (PVL), intraventrikuläre Blutung (IVH), hypoxisch – ischämischer Enzephalopathie und/oder neonataler Krampfanfälle.(44,45,47) Ungefähr 31% aller Kinder mit extremer

Frühgeburtlichkeit leiden auch im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie.(45)
Derartige Schäden am ZNS resultieren häufig in neurologischen
Entwicklungsverzögerungen, Langzeitschäden und kognitiver Einschränkung
(Intelligenzminderung). In der Literatur werden bei ca. 12% aller Frühgeborenen eine
Zerebralparese verzeichnet und bei 19% Abnormalitäten der Motorik und
Koordinationsabläufe. Die Prozentsätze steigen mit dem Grad der Frühgeburtlichkeit
noch weiter an. (45)

Kognitive Beeinträchtigungen treten bei rund einem Drittel (ca. 30%) aller
überlebenden Kinder auf und sind bei ca. 7% von ihnen schwerwiegender, mit einem
gemessenen IQ < 70. Auch hierbei spielt der Zeitpunkt der Geburt eine entscheidende
Rolle. (45)

1.4.7.3 Neonatale Mortalität (NND = neonatal death)

Eine neonatale Mortalität (NND) wird definiert als Versterben des Neugeborenen
innerhalb der ersten 28 Lebenstage. (21) Weltweit zählt die Frühgeburtlichkeit zu den
verbreitetsten Ursachen eines NND. In den Industrieländern sterben ca. 50% aller
Frühgeborenen, welche vor der 24. SSW geboren wurden. Bei den Kindern, welche vor der
28. SSW geboren wurden und damit ebenfalls eine extreme Frühgeburtlichkeit aufweisen,
ist die neonatale Mortalitätsrate mit ca. 20% schon deutlich geringer.(45)

Für die Risikoabschätzung einer neonatalen Mortalität durch eine sFGR während der
Schwangerschaft wird die Höhe der Diskrepanzen in der ungleichen Verteilung der
Plazentaabschnitte herangezogen. Generell gilt: Je größer die Unterschiede in der
Plazentaufteilung zwischen den beiden Gemini ausfallen, desto größer ist das Risiko nicht
nur eines intrauterinen, sondern auch eines neonatalen Versterbens.(43)

(Shek NWM et al.2014) beschreibt eine neonatale Mortalitätsrate von 23% bei
Plazentaungleichverteilung bzw. ungleicher Verteilung der Plazentaabschnitte von 63,2%.
(43) Im Gegensatz dazu würde keine oder lediglich eine geringe Mortalität verzeichnet
werden, wenn der Prozentsatz der ungleichen Plazentaverteilung bei 15,1% oder darunter
angelegt ist. (43)

1.4.7.4 Dystrophie

Eine Dystrophie ist eine Gedeihstörung des Kindes. Besonders schwere Verlaufsformen
der FGR können dazu führen, dass der Wachstumsrückstand auch im Säuglings – und
Kleinkindalter nicht aufgeholt werden kann. (48) Veranschaulicht werden kann dies
anhand der Perzentilenkurven: Diese Kinder gedeihen stets an den unteren
Perzentilenkurven und können ein Wachstumsdefizit, welches durch eine

Plazentainsuffizienz entstanden ist, nicht ausgleichen. In der Regel finden sich die niedrigsten Werte bei der Gewichtszunahme, gefolgt von Längenwachstum und Kopfumfang. (48) Dystrophe Kinder weisen phänotypisch einen zarten Körperbau, kleine Körpergrößen bis hin zu Minderwuchs, und in schweren Fällen eine Mikrozephalie auf. Fortbestehendes erhebliches Untergewicht führt durch Energiemangel zu Beeinträchtigungen der Hirnreifung im Säuglings- und Kleinkindalter. Folglich werden nicht selten zusätzlich kognitive und neurologische Defizite diagnostiziert. (48)

1.4.8 Management – Therapieoptionen bei sFGR

Es gibt keine kausale Therapie für eine sFGR, weshalb in der Betreuung der sFGR meist ein abwartende Management mit engmaschigen Ultraschalluntersuchungen zum Tragen kommt. (2,21,49,50)

Die ISUOG – Leitlinien empfehlen Kontrollen des Wachstums alle zwei Wochen und wöchentliche Doppler-Sonographien der Umbilikalarterien, der A. cerebri media und ggf. des Ductus venosus. (21) Die Pulscurven der Arteria cerebri media lassen auf das neurologische Outcome schließen und der Pulsatilitätsindex des Ductus venosus gibt Aufschluss über eine eventuelle Verschlechterung des Zustandsbildes des FGR-Fetus. (21,49) Die Gefahr eines IUFD könnte damit abgeschätzt werden und dadurch auch der größere Fetus geschützt werden. Ein intrauterines Versterben eines Feten hat große Auswirkungen auf den Organismus des überlebenden Feten und birgt ein hohes Risiko neurologischer Folgeschäden, aber auch des nachfolgenden sIUFD dieses Kindes. (2,49) Treten Komplikationen oder Exazerbationen auf bzw. in besonders ausgeprägten Fällen der sFGR, wie sie z.B. bei Typ II oder III häufig zu finden sind, so empfehlen sich wöchentliche Kontrollen. Besonders im Falle eines Typ III, bei dem die Verläufe, wie auch das Outcome stark variieren können, sollten mehrmals pro Woche Doppleruntersuchungen der MCA und des DV durchgeführt werden. (2,21)

Das Ziel ist das Erreichen eines Gestationsalters, an dem die Überlebensfähigkeit der Feten sichergestellt ist, ohne davor einen sIUFD des FGR-Kindes mit negativen Folgen für die neurologische Entwicklung und Hirnreifung des AGA-Geminus zu riskieren.(49)

Eine Entbindung zwischen der 32.-36.SSW wird angestrebt, hängt jedoch vom Typ der sFGR und deren Ausprägungsform ab. Von manchen Autoren wird bei sFGR Typ III, eine Entbindung bereits zwischen der 30.- 32. SSW angestrebt, um einem neurologischen Entwicklungsdefizit des AGA-Geminus entgegenzuwirken.(2,21,49)

In den letzten Jahren wurde, analog zum TTTS, eine selektive fetoskopische Laserbehandlung als Therapieoption untersucht. Mittels Laserphotokoagulation können die Gefäßverbindungen der beiden Kinder getrennt und so einem akuten feto – fetalen Verbluten, wie es bei Typ III als Komplikation auftreten kann, entgegengewirkt werden. (2,49,50) Dies kann technisch sehr anspruchsvoll sein, da bei einer sFGR kein Polyhydramnion vorhanden ist und daher die Verhältnisse für eine Laserkoagulation nicht günstig sind. Dies führt nicht selten zu längeren Eingriffsdauern und ineffizienter oder unvollständiger Verödung der Anastomosen.(2,49) Des Weiteren kann es bei der Unterbindung besonders großkalibriger AA – Anastomosen zu Blutungen kommen.(2,49,50)

60 – 80% aller FGR-Feten versterben nach einem Lasereingriff und ein IUFD tritt auch in 15 – 30% der AGA-Gemini. (2)

Bei kritischen Verläufen (ausgeprägte Ungleichverteilung der versorgenden Plazentaabschnitte, wenige bis keine „Ausgleichsanastomosen“, großkalibrige AA – Anastomose mit massiver Transfusion zwischen den Feten, Zeichen der Exazerbation) und/oder Anzeichen für IUFD eines Kindes, kann vor der 26. – 28. SSW ein selektiver Fetozyd durch bipolare Koagulation der Nabelschnur (Cord occlusion) des FGR-Feten erwogen werden. (21,49) Die Überlebenschancen des größeren Geminus werden dadurch verbessert und neonatale Mortalität und Morbidität, wie auch neurologische Defizite und Entwicklungsverzögerungen durch Hirnreifungsstörungen treten bei diesen Kindern seltener auf. (49)

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung

„Wie wirkt sich eine selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) in der Schwangerschaft auf das neurologische Langzeitoutcome (kindliche Entwicklung und Reifung des Gehirns) von monochorialen Zwillingen aus und gibt es dabei prognostische Faktoren?“

Das Hauptaugenmerk dieser wissenschaftlichen Arbeit liegt auf der Ermittlung des neurologischen Langzeitoutcomes monochorialer Zwillinge mit sFGR. Als Sekundärparameter wurden perinatale Parameter und neonatale Komorbiditäten evaluiert, da sie das Langzeitoutcome entscheidend mit beeinflussen.

2.2 Datensammlung

Der Datensatz für die Arbeit wurde anhand des Zwillingsregisters „MonoReg“ erstellt. „MonoReg“ wird auf der wissenschaftlichen Internet-Plattform „Scicomed“ verwaltet. Das Register „MonoReg“ umfasst die Daten monochorialer Zwillingsschwangerschaften aller in Graz betreuten Patientinnen ab dem Jahre 2010.

Für das Register liegt ein positives Votum (**EK – Nummer 29-105 ex 16/17**) der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

Die Erhebung der Daten von Patientinnen mit monochorialen Geminigraviditäten erfolgte durch die elektronischen Informationssysteme „Medocs“ und „PIA View Point“.

Eine Pseudonymisierung erfolgt im „MonoReg“ über fortlaufende Nummern, denen die Patientinnen – Daten, wie auch die Daten der Kinder zugeordnet werden.

Eine Datei im „MonoReg“ sieht folgendermaßen aus:

- Die erste Registerkarte beinhaltet die demographischen Daten der Mutter (Gewicht, Größe, Para und Gravida, Familienanamnese, Vorerkrankungen, Verlauf vorheriger Schwangerschaften)
- Die zweite Registerkarte fasst Daten über den Schwangerschaftsverlauf, darunter auch intrauterine Komplikationen (z.B. Daten über das Vorliegen eines TTTS, sFGR, TAPS, TRAP) zusammen
- In der dritten Registerkarte befinden sich die Daten über den Geburtsmodus, den Geburtsvorgang und perinatale Komplikationen der Mutter, mitsamt Auslöser der Geburt (beispielsweise vorzeitiger Blasensprung, pathologisches CTG, Frühgeburt usw.).
- In den danach folgenden Registern werden die perinatalen Daten der Kinder gesammelt, darunter der APGAR-Score, der Nabelschnurgefäß-pH (arteriell und

venös) und - wenn vorhanden - weitere Parameter der ersten Blutgasanalyse (pO₂, pCO₂, Natrium, Kalium, Lactat).

- Die neonatale Daten der Kinder - mitsamt ihres stationären Verlaufs (z.B. auf NICU) und eine Auflistung der neonatalen Morbiditäten und der neonatalen Mortalität - werden ebenfalls integriert.

Von einigen Patientinnen fanden sich unvollständige Daten, da sie z.B. nur für eine Zweitmeinung zugewiesen wurden und die übrige Betreuung andernorts stattfand. Mittels schriftlicher Nachfragen konnten von der Mehrheit der extern betreuten Patienten einige, ausständige Informationen eingeholt werden. Zur Ermittlung des neurologischen Langzeitoutcomes wurden Daten der pädiatrischen Entwicklungsambulanz untersucht. Das Langzeitoutcome wurde anhand eines standardisierten Entwicklungstests (Bayley-Test) im Alter von 2 Jahren erhoben. Dabei werden 3 Bereiche der Entwicklung beurteilt: kognitive Entwicklung, motorische Entwicklung und Sprachentwicklung.

2.3 Studiendesign

Teils retrospektive, teils longitudinale prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie von Patientinnen mit monochorialer Geminigravidität, welche zwischen den Jahren 2010 bis 2018 an der Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz betreut wurden.

2.4 Auswahl des PatientenInnenkollektivs

Eine Datenabfrage im „Pia ViewPoint“ (elektronisches Dokumentationssystem) unter dem Schlagwort „monochorial“ lieferte eine Liste all jener Patientinnen, bei denen eine monochoriale Geminigravidität diagnostiziert wurde. Anhand dieser Liste konnten Patientinnen ermittelt werden, deren Gravidität innerhalb einer Zeitspanne von 2010 bis 2018 bestätigt wurde. Die Daten wurden auf ihre Korrektheit überprüft, wenn nötig durch Ergänzungen aus Krankenhausinformationssystemen wie „Medocs“ und „Pia ViewPoint“ aktualisiert und nachfolgend ins „MonoReg“ übertragen.

Eine Abfrage des vervollständigten und nach speziellem Abfrage – Schema aufbereiteten Datensatzes konnte dann direkt via MonoReg erfolgen. (Genauere Beschreibung im Kapitel 2.2 Datensammlung)

2.4.1 Einschlusskriterien

Die Patientinnen und deren Zwillingspaare wurden für die statistische Auswertung herangezogen, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

1. Sonographisch oder histopathologisch gesicherte **monochoriale Geminigravidität**
2. Vorhandene Datensätze zu Geburt und neonataler Morbidität der Gemini
3. Regelmäßige Verlaufskontrollen an der Entwicklungsambulanz der Kinderklinik des LKH Universitätsklinikum Graz
4. Dokumentierte Entwicklungstest (Bayley – Test) im Alter von 2 Jahren

2.4.2 Ausschlusskriterien

- Unvollständige Datensätze
- Dichoriale Schwangerschaften
- Höhergradige Mehrlingsschwangerschaften (z.B. Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften)
- Schwangerschaften mit selektivem intrauterinen Fruchttod (sIUFD: selective intrauterine fetal death)

Auch bei der Erhebung des Langzeitoutcomes mussten Gemini aufgrund unvollständiger Daten exkludiert werden, wobei eine Bayley-Testung erst ab dem Jahr 2015 durchgeführt wurde, sodass die Daten hierfür erst ab Geburtsjahrgang 2013 vorliegen.

Als Ausschlusskriterien, das neurologische Langzeitoutcome betreffend, galten demnach:

1. Gemini ohne vorliegende Daten in den Datenbanken der Entwicklungsambulanz
2. Zwillingspaare ohne durchgeführte Bayley-Testung

2.5 Statistische Auswertung

Eine statistische Auswertung der Datensätze erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 27 (IBM Corp. ©), Microsoft Excel 2016 und PRISM GraphPad. Mit diesen Programmen wurden die Daten analysiert und durch Diagramme und Tabellen anschaulich dargestellt.

Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; (0,05)) und ein Konfidenzintervall (CI) von 95% galt als aussagekräftig.

Diese Berechnungen wurden mit dem Programm „MedCalc's Odds ratio calculator“ durchgeführt. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

Als Experimentalgruppe (“exposed group“) wurden Gemini definiert, bei welchen die Diagnose einer sFGR im Schwangerschaftsverlauf gestellt wurde (= FGR-Zwilling). Als Vergleichsgruppe (“control group“) galten jene Gemini ohne sFGR im Schwangerschaftsverlauf, die sog. AGA- (Co -) Zwillinge.

In Bezug auf die neonatalen Komorbiditäten (= peri- und postpartales Outcome) wurde dasselbe System angewendet: Zwillinge, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in ein eigenes 1. Studienkollektiv zusammengefasst (nähere Informationen siehe Flowchart Kapitel 3, Unterkapitel 3.1.).

Im Falle des neurologischen Langzeitoutcomes lagen im 1. PatientInnenkollektiv nicht immer Verlaufskontrollen vor, besonders wenn die Schwangerschaftsverläufe unkompliziert verliefen. Diese Kinder mussten weniger häufig auf der NICU aufgenommen werden und bedurften keiner engmaschigen Kontrollen. Aus diesem Grund wurde zusätzlich zum bestehenden Studienkollektiv ein weiteres 2. Studienkollektiv erstellt, welches die PatientInnenauswahl weiter einschränkte. (nähere Informationen siehe Abbildung 16 und Flowchart Kapitel 3, Unterkapitel 3.1.).

Experimentalgruppe bildeten weiterhin die FGR-Gemini und als Vergleichsgruppe und Maßstab dienten die AGA-Gemini. (Abbildung 16) gibt Aufschluss über die Weiterbehandlung und die Entwicklungskontrollen.

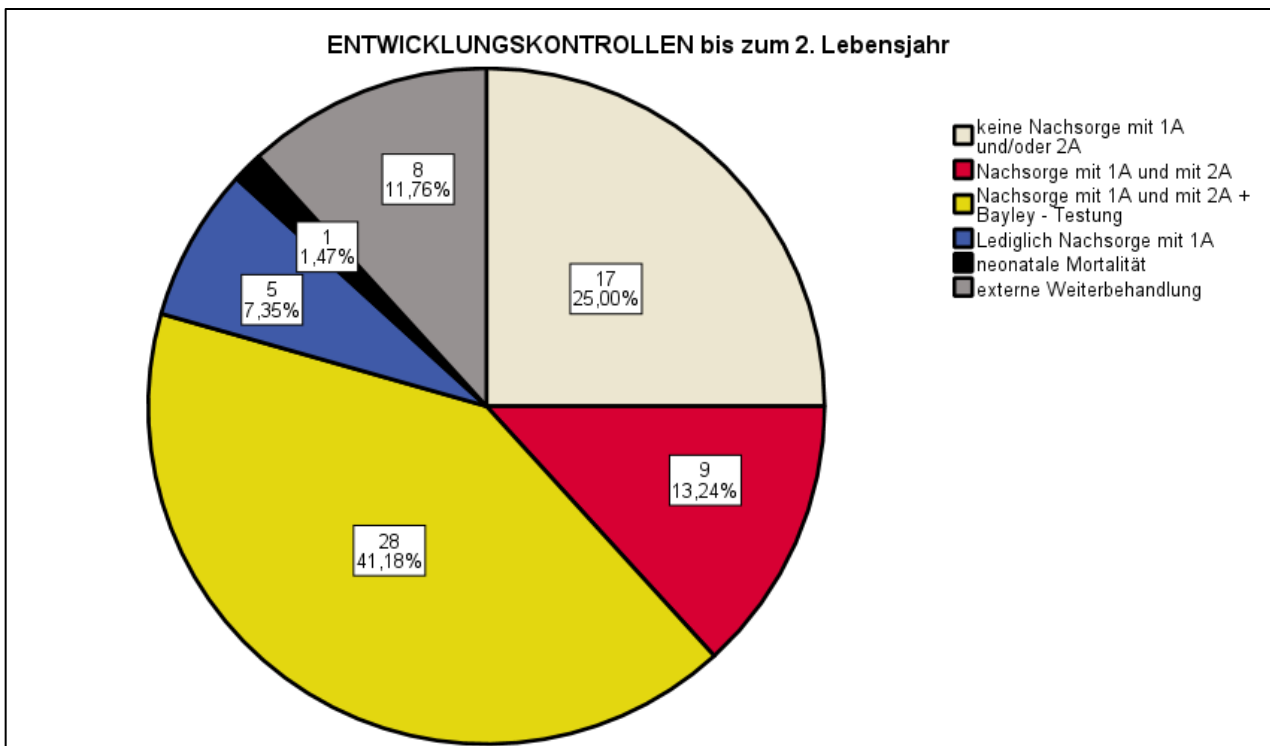


Abbildung 16: Weiterbehandlung der Zwillinge des 1. PatientInnenkollektivs (N= 68)

Von den ursprünglich 68 Zwillingen (34 Schwangerschaften) wurden bei 25 Kindern (36,76%) keine Kontrollen an der Entwicklungsambulanz LKH Graz durchgeführt. Bei einem Geminus (FGR – Geminus, sFGR Typ II „early – onset“; Geburt 27+0 SSW) kam es nach der Geburt auf der NICU zur neonatalen Mortalität (=1,47% von 68 Zwillingen). In 42 Fällen (61,77%) fanden sich Befunde zu Kontrollen (in einem Fall wurde nur der FGR-Zwilling und nicht der AGA-Co-Zwilling untersucht), jedoch betrafen diese in 20,59% (N=14) nur die Wachstumsentwicklung, ohne Durchführung von entwicklungsneurologischen Testungen.

Es ergibt sich somit eine Fallzahl von 28 Zwillingkindern (14 Zwillingspaaren) als **2. PatientInnenkollektiv** (=41,18% des 1. Kollektivs), bei denen eine standardisierte Entwicklungstestung (BSID III) erfolgte. Diese Zwillinge wurden zwischen 2013 und 2018 geboren.

Die sFGR- Klassifikation nach Gratacos in Typ I, II und III diene u.a. zur Risikoabschätzung (Typisierung gilt immer für beide Zwillinge). Ebenso galt auch der Diagnosezeitpunkt mit Einteilung in „early-onset“ - sFGR und „late-onset“ - sFGR als wegweisender Parameter für die Erhebung des entwicklungsneurologischen Langzeitoutcomes.

2.6 Untersuchte Parameter

2.6.1 Neurologisch relevante neonatale Morbiditäten

In die Beurteilung des Langzeitoutcomes wurden auch nachfolgende Komorbiditäten einbezogen, da sie eine signifikante Auswirkung auf das neurologische Langzeitoutcome haben können.

2.6.1.1 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) entsteht durch hypoxische Schädigung in jenem Teil der weißen Substanz, welcher die Seitenventrikel umgibt (= periventrikulär). (51) Stauungsblutungen auf der einen Seite, durch z.B. intraventrikuläre Blutungen in der germinalen Matrix, welche sich dann in das periventrikuläre Gewebe fortsetzen, oder hämorrhagische Infarkte auf der anderen Seite können gleichermaßen zu Zellschädigung und Nekrose in diesem Bereich führen. Eine irreversible Schädigung, welche in Zystenbildung resultiert, kann die Folge sein und ist Ausdruck des Gewebsuntergangs. (48,51) Genauer gesagt kommt es zu Reifungsstörungen mit Schädigungen der

Oligodendroglia – Vorläuferzellen und im weiteren Verlauf zu daraus folgenden Myelinisierungsstörungen im neonatalen ZNS. (48,51)

Die periventrikuläre Leukomalazie betrifft vor allem Frühgeborene unter der 34.SSW, wobei das größte Risiko zwischen der 28.-30. SSW besteht. (51,52) Die häufigste Langzeitfolge einer PVL mit Zystenbildung ist die **Zerebralparese**. (48)

2.6.1.2 Intraventrikuläre Blutung (intraventricular hemorrhage, IVH)

Bei 10-20% aller Frühgeborenen unter 32 Wochen (Gestationsalter bei Geburt) kommt es in der neonatalen Periode zu Blutungen (Hämorrhagien) im Gehirn. (52) Areale, welche besonders anfällig sind, finden sich im Bereich der germinalen Matrix, also am Boden der Seitenventrikel. (52) Die Kapillaren in diesem Bereich weisen eine erhöhte Fragilität auf, was zu subependymalen Blutungen mit nachfolgendem Einbruch in das Ventrikelsystem führt. (48,53)

Intraventrikuläre Blutungen werden in 4 Stadien (nach VOLPE) eingeteilt. (48,52,53)

Bei einer IVH Grad I bleibt die Blutung auf die germinale Matrix beschränkt und gilt deshalb streng genommen nicht als intraventrikuläre, sondern als subependymale Blutung. Eine IVH Grad II beschreibt eine Blutung, welche in den Liquor des Seitenventrikels einbricht, jedoch noch weniger als 50% ausfüllt. Eine Blutung, welche mehr als 50% des Seitenventrikels ausfüllt, wird IVH Grad III genannt. Es kann vorkommen, dass es in weiterer Folge zu einer Dilatation des Seitenventrikels kommt. (48,52,53) Als IVH Grad IV bezeichnet man eine Tamponade des gesamten Ventrikels mit Blut und daraus folgender venöser Abflussstörung und hämorrhagischer Infarzierung. (52) Da hier die hämorrhagische Infarzierung der weißen Substanz – ipsilateral zur ausgeprägten IVH- im Vordergrund steht, ist der Begriff der IVH Grad IV heute obsolet. Stattdessen bezeichnet man eine solche als „Periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung“ (PVH). (48)

Durch die Zirkulationsstörung im umgebenden Hirnparenchym kommt es zu hypoxischen Zuständen und ein posthämorrhagischer Infarkt kann die Folge sein. (52,53) Des Weiteren entsteht in diesem Stadium nicht selten sekundär eine Behinderung der Liquorzirkulation mit Zeichen eines posthämorrhagischen Hydrozephalus. (53)

Je unreifer das Frühgeborene ist, desto häufiger treten derartige Hirnblutungen auf.(53)

Kinder, welche um die 24. SSW geboren wurden, verzeichnen ein 10-mal höheres Risiko für Blutungen, als Kinder, welche ein Gestationsalter von 30 Schwangerschaftswochen oder darüber aufwiesen. (52) Diese Blutungen treten in der Regel in den ersten 5 Tagen nach der Geburt auf und korrelieren neben dem Gestationsalter auch mit dem Geburtsgewicht. (52,53) So verzeichnen 25% aller Frühgeborenen mit einem

Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm subependymale bzw. peri- und intraventrikuläre Blutungen oder PVL. (48)

Während leichte bzw. kleine Blutungen meist asymptomatisch verlaufen und eine gute Prognose aufweisen, führen schwere und große Blutungen zur Notwendigkeit der Anlage einer externen Drainage (ventrikulo-peritonealer Shunt). Diese dient der Behebung von Liquorabflussstörungen, zur Vermeidung irreversibler Zerstörung von Hirnparenchym, sowie als Protektion vor bleibenden zerebralen Schäden. (48,52,53)

2.6.2 Perzentilenkurven (Gewicht, Größe, Kopfumfang)

In der kindlichen Entwicklung sind die Körpermaße (Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang) wichtige Parameter zur Evaluierung einer physiologischen Entwicklung. Im Rahmen der kinderärztlichen Entwicklungsuntersuchungen werden die Wachstumsparameter erhoben und die Ergebnisse an, auf das Alter abgestimmten Normkurven (Perzentilenkurven) aufgetragen. (48,53)

Als „catch-up growth“ bezeichnet man das Aufholwachstum von Neonaten und Säuglingen nach der Geburt, um das Wachstumsdefizit, welches während der intrauterinen Wachstumsrestriktion aufgetreten ist, aufzuholen. Das Wachstum, also die Gewichtszunahme, das Längenwachstum und die Zunahme des Kopfumfanges erfolgt rascher als bei gleichaltrigen Kindern, bei denen keine Wachstumsrestriktion als Komplikation diagnostiziert wurde. Das Ziel des Körpers ist es, die für das jeweilige Alter physiologischen Körpermaße zu erlangen.(54)

Die Körpermaße im 1. Studienkollektiv wurden ebenfalls anhand der Perzentilenkurven dargestellt, um die kindliche Entwicklung bzw. Entwicklungsgeschwindigkeit besser evaluieren zu können. Die Werte, mit denen die Perzentilenkurven für Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang vom Programm „GraphPad“ aufgezeichnet bzw. generiert wurden, entstammten den folgenden wissenschaftlichen Arbeiten: (siehe nachfolgenden Quellenangaben)

- **M. Voigt, K.T.M. Schneider, K. Friese, V. Hesse, K. Wermke:** *Analyse des Geburtsgutes der Bundesrepublik Deutschland. Teil 3: Perzentilwerte für das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und den Kopfumfang deutscher Zwillinge; Geburtsheilkunde und Frauenklinik 59 (S.346-354), 1999, Medizinische Fakultät Universität Rostock; ISSN: 0016-5751 (55)*

- **Ananth, Cande V., Vintzileos, Anthony M., Shen-Schwarz, Susan, Smulian, John C., Lai, Yu Ling: Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity; *Obstetrics and Gynecology* 91/6 (S.917-924), 1998;**
DOI: 10.1016/S0029-7844(98)00052-0 (56)
- **Growth Charts - WHO Child Growth Standards (cdc.gov)**
https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm#The%20WHO%20Growth%20Charts (57)

Für die Zwillinge, die im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen an der Entwicklungsambulanz LKH Graz gewogen und gemessen wurden, wurden die Perzentilenkurven der WHO verwendet.

Die Kontrolle im Alter von einem Jahr wurde durchschnittlich zwischen dem 11. – 16. Lebensmonat durchgeführt. Dabei konnten Daten von 42 Zwillingkindern (21 Schwangerschaften) der ursprünglich 68 Zwillingkinder (34 Schwangerschaften) des 1. Patientenkollektivs erfasst werden. (=61,77% vom Gesamtkollektiv N=68)

Die Kontrolle im Alter von zwei Jahren wurde zwischen dem 19.-25- Lebensmonat durchgeführt. Es konnten Daten von 37 Zwillingkindern (19 Schwangerschaften) erfasst werden. (=54,41% vom Gesamtkollektiv N=68)

1 – Jahres – Kontrolle: N=42/68 (MCDA – Gemini männlich + weiblich)

- Weibliche MCDA – Gemini (N=22) → Datenverlust von 8 Zwillingen (16%) seit Entlassung (N=50)
- Männliche MCDA – Gemini (N=20) → KEIN Datenverlust im Vergleich zu den Daten der Entlassung (N=50)

2 – Jahres – Kontrolle: N=37/68 (MCDA – Gemini männlich + weiblich)

- Weibliche MCDA – Gemini (N=17) → Datenverlust von insgesamt 13 Zwillingen (26%) seit Entlassung (N=50) bzw. 5 weiteren Zwillingen seit der 1 – Jahres – Kontrolle (11,9% von N=42)
- Männliche MCDA – Gemini (N=20) → KEIN Datenverlust im Vergleich zu den Daten der Entlassung (N=50) und 1 – Jahres – Kontrolle (N=42)

2.6.2.1 Definition von Small for Date (SFD) und Dystrophie

Ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile wird als Small for Date (SFD) bezeichnet, und weist auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion hin. Im postnatalen Wachstum wird häufig ein Wachstum um bzw. unter der 3. Perzentile als Dystrophie bezeichnet. (48)

2.6.3 Neurologische Funktionsstörungen

2.6.3.1 Zerebralparese

Zu der am häufigsten diagnostizierten neurologischen Störung zählt die Zerebralparese. Sie tritt bei ca. 10% aller ehemaligen Frühgeborenen auf und manifestiert sich spätestens bis zum 2. Lebensjahr. (51) Die zugrundeliegenden Ursachen einer Zerebralparese sind irreversible Schädigungen des Hirnparenchyms, wie sie in Folge posthämorrhagischer Infarkte, eines Hydrozephalus oder einer zystischen periventrikulären Leukomalazie auftreten. (48,52)

Man unterscheidet dabei - abhängig vom Auftreten der zerebralen Schädigung- **vier**

Hauptgruppen: unilateral-spastisch, bilateral-spastisch, dyskinetisch, ataktisch. (51,52)

Der bei Frühgeborenen am häufigsten vorkommende Lähmungstyp ist die beinbetonte, bilaterale, spastische Parese. Formen wie dystone und ataktische Zerebralparesen machen hingegen weniger als 10% aus und werden deutlich seltener diagnostiziert. (52)

Mittels der GMFCS – Skala (Gross Motor Function Classification System - Skala) können Schweregrad und Ausprägung der motorischen Beeinträchtigung der Gehfunktion (52), mittels der MACS – Skala (Motor Ability Classification System – Skala) Schweregrad und Ausprägung der motorischen Beeinträchtigung der Handfunktion klassifiziert werden. (52)

Die Unterschiede resultieren aus dem Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung und der Notwendigkeit von Hilfsmitteln (z.B. Rollator, Gehilfe) (52)

2.6.3.2 Kognitive Störungen und Defizite

Das Risiko eines kognitiven Defizites mit Intelligenzminderung steigt, je früher eine Frühgeburt auftritt. So betreffen Störungen der kognitiven Funktion rund 50% aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter um die 24. SSW. (52) In diesem Fall können die Defizite oft auf irreversible Gewebeschädigung im ZNS und/oder chronische Unterversorgung durch Plazentainsuffizienz mit daraus resultierender FGR, zurückgeführt werden. (52) Auffallend ist, dass bei Frühgeborenen, welche vor der 28. SSW zur Welt kamen und damit eine extreme Frühgeburtlichkeit aufweisen, die Geschlechterverteilung nicht ident ist. In Testungen wurde festgestellt, dass Jungen deutlich häufiger von kognitiven Defiziten und Intelligenzminderung betroffen sind als Mädchen desselben

Gestationsalters. (52) Zur Erfassung und Diagnose kognitiver Entwicklungsstörungen bedarf es standardisierter Untersuchungsverfahren. Die Auswahl, mit welcher Testung die Diagnose erfasst wird, variiert oft von Klinik zu Klinik. Zur Austestung in den ersten beiden Lebensjahren stehen die Griffiths – oder Bayley – Skalen zur Verfügung. Ab dem 5. Lebensjahr ist das Kaufmann – ABC die beliebteste und bekannteste Testungsform.(52) In unserem Untersuchungskollektiv wurden im Alter von 2 Jahren die “Bayley-Scales of Infant Development (BSID IIIrd Edition)“ angewandt.

2.6.4 Bayley Scales of Infant and Toddler Development

Der Bayley-Test dient zur Abschätzung der frühkindlichen neurologischen Gesamtentwicklung und zählt heute zum Goldstandard in der Entwicklungsdiagnostik. (58–61) Weltweit sind rund 15% aller Kinder von Entwicklungsverzögerungen betroffen, das bedeutet, dass ungefähr jedes 6.-7. Kind an kognitiven, sprachlichen und/oder motorischen Defiziten leidet. Die Rate ist bei Frühgeborenen und Mehrlingsschwangerschaften, welche oft mit (teils extremer) Frühgeburtslichkeit einhergehen am höchsten. (58,59)

Angewandt werden die BSID hauptsächlich bei Kindern, die ein Risiko für Entwicklungsverzögerungen aufweisen, wie z.B. ehemalige Frühgeborene, Kinder mit cerebralen Auffälligkeiten in der Bildgebung, Kinder mit perinatalen Komplikationen (z.B. Asphyxie), schweren angeborenen Fehlbildungen (z.B. Zwerchfellhernie), aber eben auch monochorialen Zwillingen (58)

Bei den Testungen des (2.) Patienten-/Patientinnenkollektivs dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde durchwegs die BSID der 3. Edition bei den Zweijahreskontrollen der (wachstumsrestringierten) monochorialen Zwillinge eingesetzt.

Die 3. Edition setzt sich aus fünf verschiedenen Teilen zusammen, bei denen die Kinder hinsichtlich Kognition, Sprache, Motorik, Anpassungsverhalten und sozial – emotionaler Entwicklung untersucht werden. (59,61)

Die Dauer und Ausführlichkeit der Testung, sowie Anzahl der Aufgaben hängt vom Alter der untersuchten Kinder ab und dauert ca. 30 Minuten bei Säuglingen und 60 – 90 Minuten bei Kleinkindern und Kindergartenkindern. (58,59)

Die fünf Untertestgruppen setzen sich wie folgt zusammen:

Kognitive Skala (58,59,62): **Umfasst 91 Aufgaben**

- Beurteilung der sensomotorischen Entwicklung
- Ausführung vorgegebener Aufgabenstellungen, Explorationsverhalten
- Erkennen von bestimmten Objekten, Objektbeziehungen
- Gedächtnisübungen
- Beispiele:
 - Puzzle – Teile einfügen
 - Bauklötze aufbauen und Einzelne wieder herausnehmen
 - Gezielt Gegenstände aussuchen und Aufgabenstellungen ausführen

Sprachskala(58,59,62): **Umfasst insgesamt 97 Aufgabenbereiche**

- *Rezeptive Sprache (49 Elemente)*
 - Entwicklung des Wortverständnisses und Satzverständnisses
 - präverbales Verhalten
 - Verständnis sprachlicher Kategoriebildung
 - Nonverbale Kommunikation mit Gesten usw.
 - Beispiele: Gegenstände in einem Bilderbuch erkennen → es wird gefragt, wo sich der Ball oder die Schuhe befinden und das Kind muss darauf zeigen
- *Expressive Sprache (48 Elemente)*
 - Präverbale Leistung
 - Entwicklung des Wortschatzes, Satzbildung, Grammatik
Lautproduktion bei kleineren Kindern
 - Beispiele: Gegenstände benennen, Sätze bilden; Satzstellung und Aussprache werden beurteilt; Beurteilung von Verständlichkeit und Lautieren

Motorikskala(58,59,62): **Umfasst insgesamt 138 Aufgaben**

- *Feinmotorik (66 Elemente)*
 - Evaluierung der Auge – Hand – Koordination
 - Beurteilung von Handbewegungen und Fingerbewegungen, Greifentwicklung
 - Schreibentwicklung
 - Beispiele: Münzen in ein Sparschwein einwerfen, Stifte in ein Steckbrett einstecken, Schuhe zusammenbinden

- *Grobmotorik (72 Elemente)*
 - Evaluierung von Bewegungsabläufen
 - Beurteilung des Spielverhaltens und Bewegungen dabei
 - Bewegungssteuerung: Kopfkontrolle, Kopfhaltung, Umdrehen, Rollen
 - Fortbewegung: Sitzen, Gehen und Stehen
 - Balanceverhalten, Treppen steigen, Schritt rückwärts und seitwärts gehen
 - Beispiele: Bewegungsabläufe nachmachen (werden vom Untersucher/von der Untersucherin vorgezeigt), Ball mit dem Fuß wegschießen, auf einer Linie balancieren, Ausfallschritte machen

Anpassungsverhalten(58,59,62):

- *Abgeleitet vom Anpassungssystem ABAS nach Harrison & Oakland*
- Es wird von den Eltern im Voraus ausgefüllt und beurteilt, wie das Kind seine Entwicklungsfortschritte im täglichen Leben einsetzt

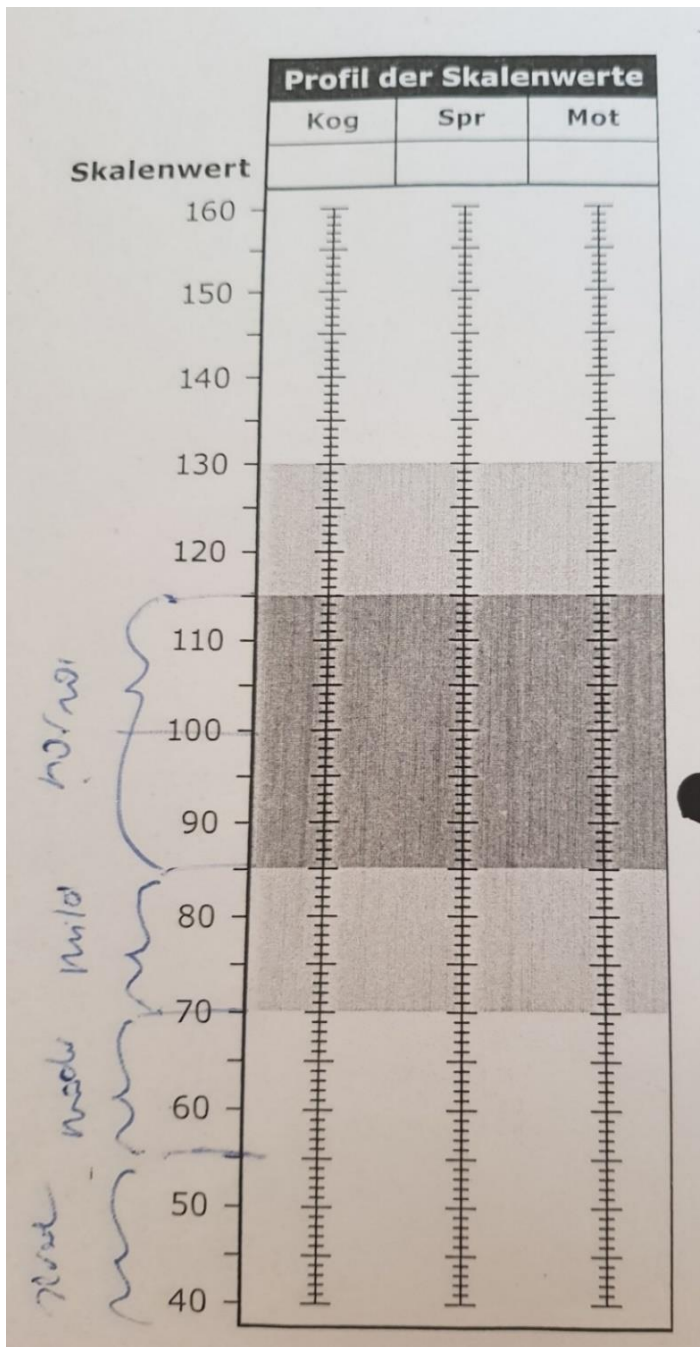
Sozial – emotionale Entwicklung(58,59,62): *Abgeleitet von der Greenspan – Graphik*

- Beobachten der Entwicklung von Beziehungen
- Verhalten bei Bezugspersonen
- Betrachten der Interaktionen vom Kind mit den Mitmenschen

Einteilung der Entwicklungsverzögerungen: (58)

- 1 Abweichung um 1 Standardabweichung (SD) (-15 von 100) = Skalenwert < 85:
milde Entwicklungsverzögerung.
- 2 Abweichung um 2 Standardabweichungen (SD) (-30 von 100) = Skalenwerten < 70:
moderate Entwicklungsverzögerung
- 3 Abweichungen um 3 Standardabweichungen (SD) (-45 von 100) = Skalenwert < 55:
schwere Entwicklungsstörung

Diese Einteilung wird für die kognitive Skala, die Sprachskala und Motorikskala gesondert getroffen. (58)



Überdurchschnittlich: >115 Skalenwert
Normalbereich: 115 - 85 Skalenwert
Mild: 84 - 70 Skalenwert
Moderat: 69 - 55 Skalenwert
Schwer: < 55 Skalenwert

minus 3. SD	< 55 Skalenwert	
minus 2. SD	69 - 55 Skalenwert	
minus 1. SD	84 - 70 Skalenwert	
Normalbereich	115 - 85 Skalenwert	
plus 1. SD	116 - 130 Skalenwert	
plus 2. SD	131 - 145 Skalenwert	
plus 3. SD	> 146 Skalenwert	

Abbildung 17: Bewertungsschema des Schweregrades einer Entwicklungsbeeinträchtigung nach Nancy Bayley, wie sie von (Del Rosario C. et al. 2021) angeführt wird (siehe grüne Kästchen) (58)

Abbildung 18: Raster zur Einteilung der Schweregrade von Entwicklungsverzögerungen bzw. Entwicklungsdefiziten, wie er im Testbogen der Bayley – Testung angeführt ist. Das Klassifikationssystem nach (Del Rosario C. et al 2021) (58) orientiert sich danach.

Die Einteilung der Skalenwerte in Kategorien mit Rubriken von überdurchschnittlich bis schwerwiegende Entwicklungsdefizite (**5 Rubriken:** 1. normale Entwicklung, 2. milde Entwicklungsverzögerung, 3. moderate Entwicklungsdefizite, 4. schwere Entwicklungsbeeinträchtigung, 5. überdurchschnittliche Werte) erfolgte anhand einer Einteilung, wie sie im Fachartikel von (Del Rosario C. et al. 2021) (58) „How to use the Bayley Scale of Infant Development“ angeführt wird. (58)

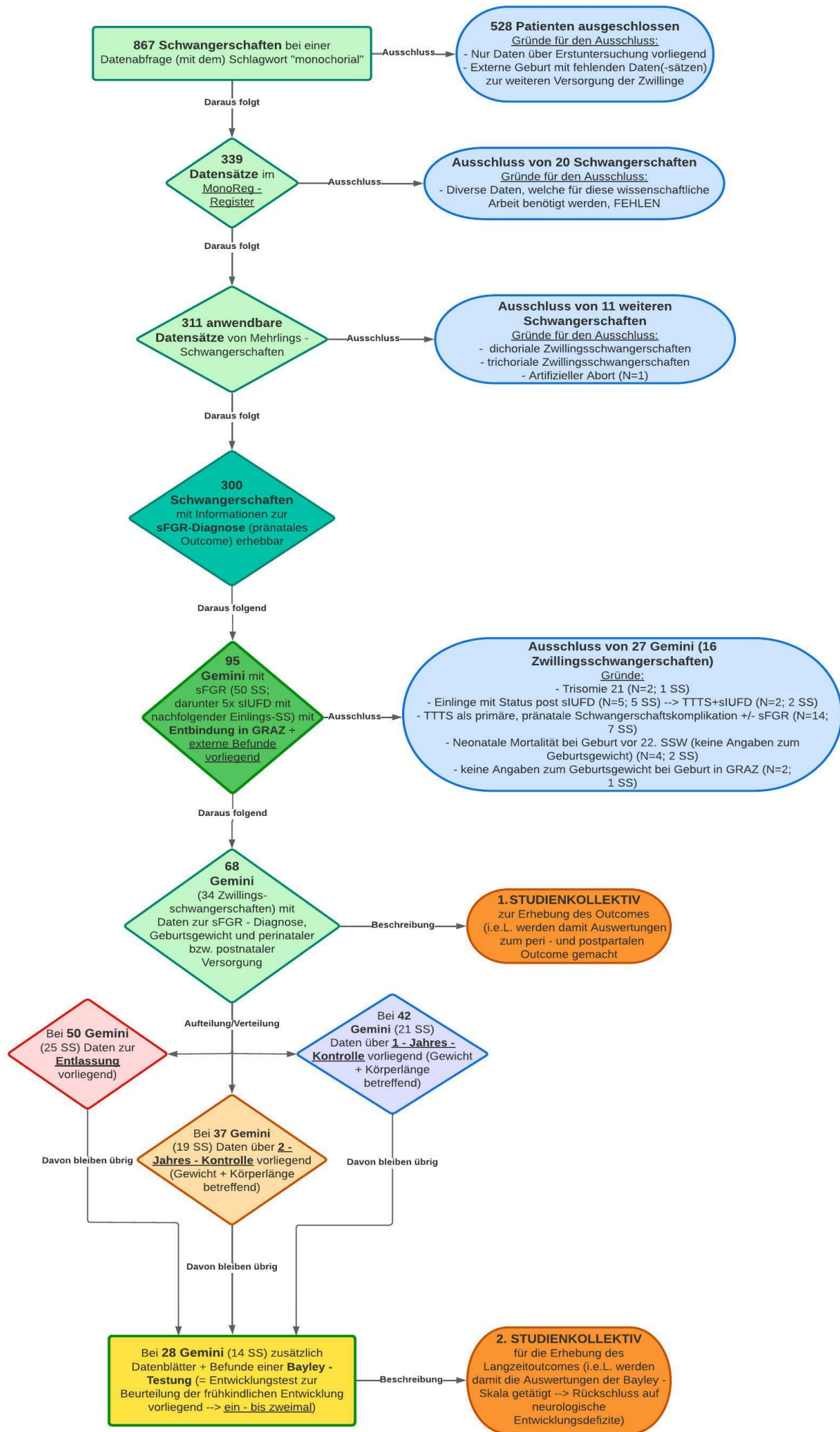
Bei monochorialen Zwillingen entstand erst ab 2015 eine Kooperation von Gebärklinik und Entwicklungsambulanz, sodass erst ab diesem Zeitpunkt standardisierte Nachsorgeuntersuchungen (aller MC – Gemini) durchgeführt wurden, welche auch den BSID III enthielten. **Folglich konnten nur die Jahrgänge 2013-2018 berücksichtigt werden, da die BSID IIIrd Edition bei ihnen durchgeführt wurde und eine Basis für eine statistische Auswertung bilden.** Bei frühgeborenen (monochorialen) Zwillingen (< 1500g GG) fanden aber auch schon davor Nachsorgeuntersuchungen in der Entwicklungsambulanz statt, da diese in eine standardisierte Frühgeborenen - Nachsorge fielen, die schon längere Zeit etabliert ist.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Flowchart des gesamten Studienkollektivs (Gesamtpopulation)

In diesem Abschnitt wird nun ein Flussdiagramm (Flowchart) präsentiert, welches einen Überblick über die Zusammensetzung der Studienpopulation liefern soll. Darin wird dargestellt, wie die PatientInnenkollektive, mit denen im Ergebnisteil statistische Auswertungen erfolgen, erreicht wurden.

Siehe nachfolgende **Abbildung 19: (Figure 1:) Flussdiagramm des Studienkollektivs**



3.2 Darstellung des gesamten Studienkollektivs des MonoReg - Registers

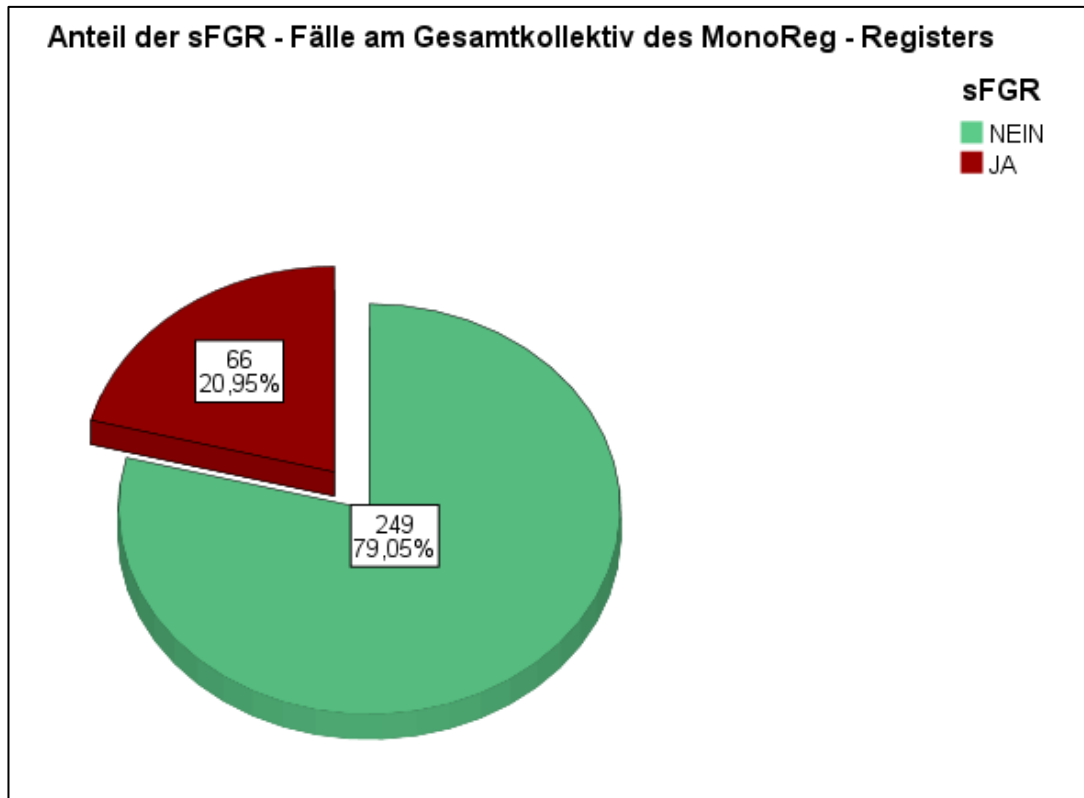


Abbildung 20: Anteil der sFGR – Schwangerschaften des MonoReg – Registers

Die „MonoReg“ – Datenerhebung ergab eine Inzidenz von 20,95% für eine selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR). Dies entspricht in etwa den Angaben internationaler Datenerhebungen und Publikationen, welche die Inzidenz für eine sFGR mit 10 – 20% angeben. (1,2,4,7,31,33)

Davon fielen 62,50% auf den Typ I einer sFGR, 20,83% auf den Typ II und 16,67% auf den Typ III. Die Geschlechterverteilung bei Typ I zeigte, dass bei dem erhobenen Patienten-/Patientinnenkollektiv weibliche Zwillinge mit 37,50% häufiger von dieser Art der sFGR betroffen waren als männliche Zwillinge mit 25%. Im Falle des Typ II einer sFGR war die Verteilung unter den Geschlechtern mit jeweils 10,42% ident. Bei 10,42% aller weiblichen Zwillinge und 6,25% aller männlichen Zwillinge wurde im Schwangerschaftsverlauf eine Typ III sFGR diagnostiziert.

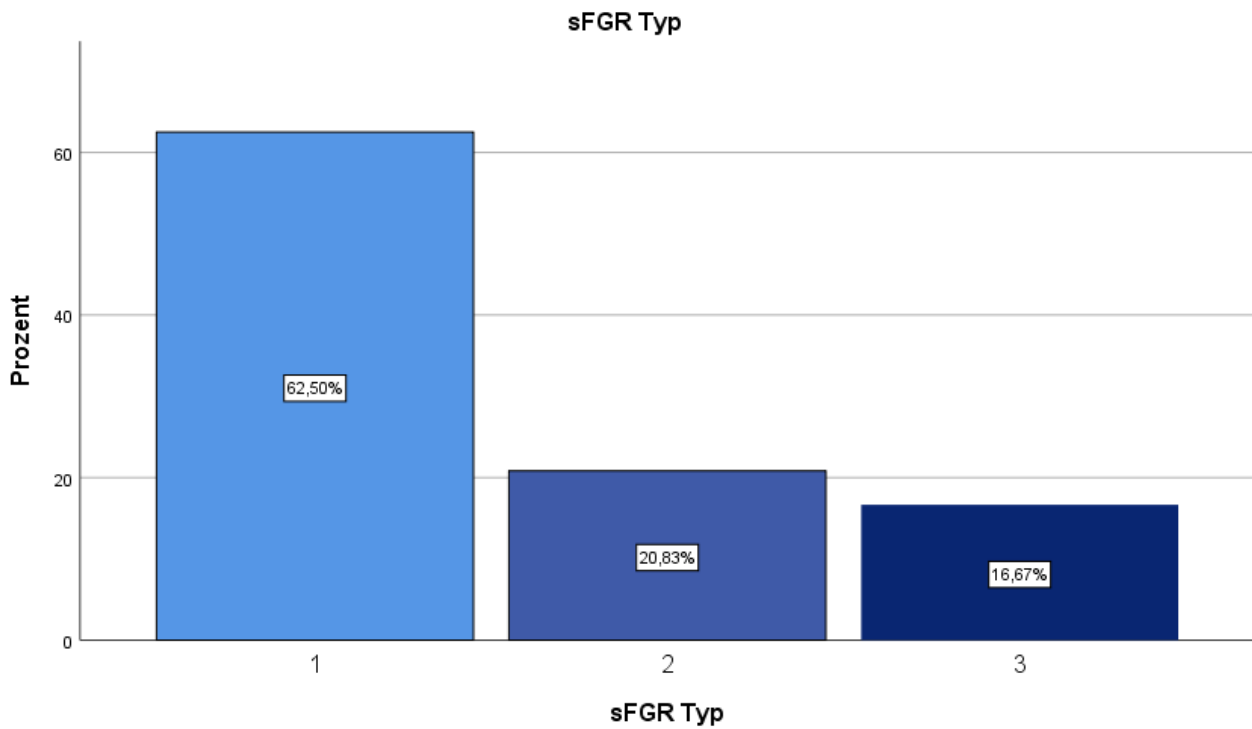


Abbildung 21: Verteilung der verschiedenen Typen einer sFGR

Zu den Schwangerschaftskomplikationen, welche im „MonoReg“ – Register aufgelistet werden, zählen:

- Twin – to – twin – transfusion – syndrome (TTTS)
- selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR)
- Twin – anemia – polycythemia – sequence (TAPS)
- Twin – reversed – arterial – perfusion (TRAP) - Sequenz

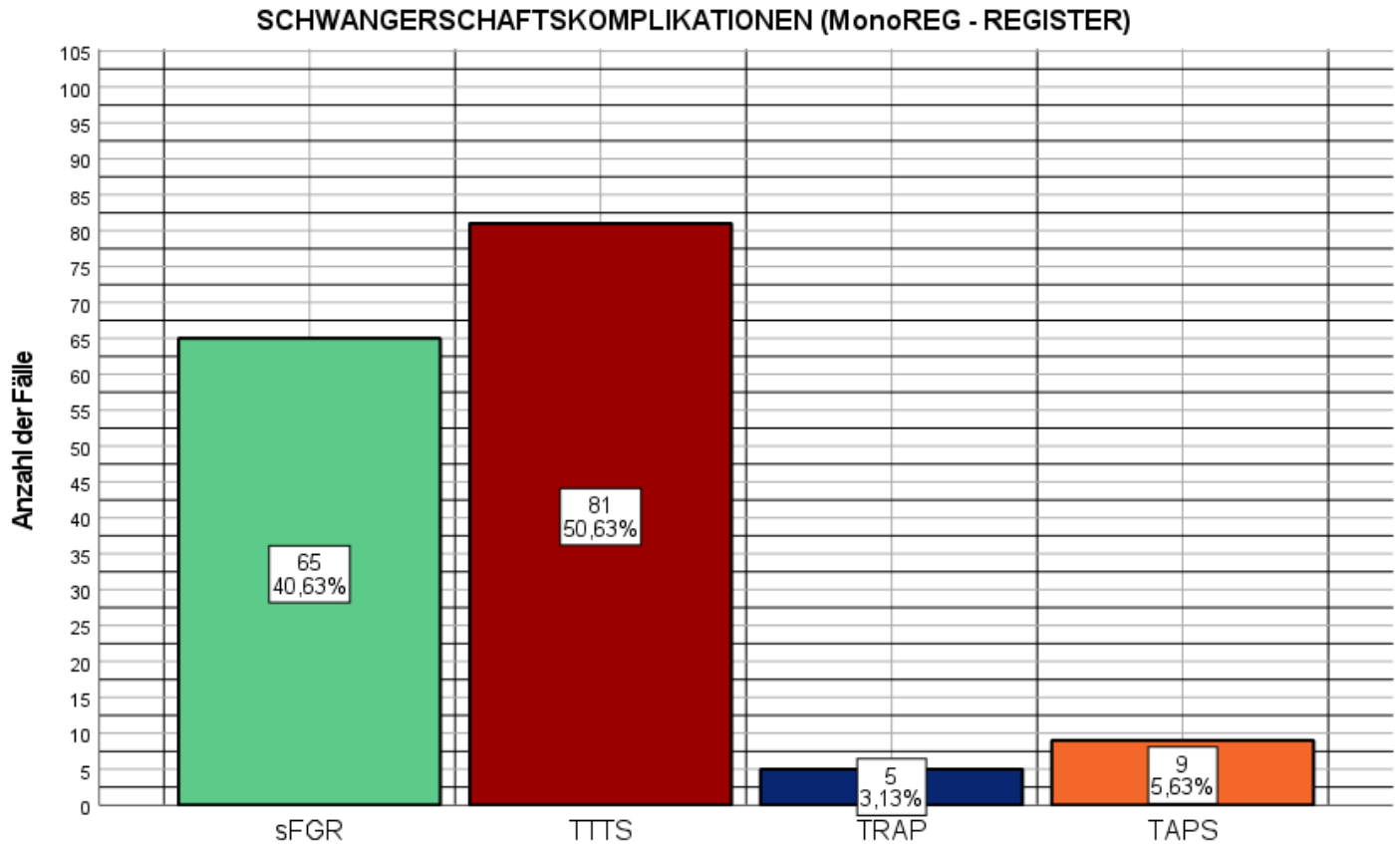


Abbildung 22: Diverse Schwangerschaftskomplikationen des PatientInnenkollektivs im MonoReg - Register

Bei der Erhebung der Daten für das „MonoReg“ – Register fiel bereits der hohe Anteil an Patientinnen mit TTTS auf. Wurde im „MonoReg“ – Register eine „komplizierte Mehrlingsschwangerschaft“ dokumentiert, war zu fast 50% (exakt 49,08%; bei 80 Gemini - Schwangerschaften) ein TTTS dafür verantwortlich. Mit 66 Fällen und 40,49% Gesamtanteil lag die selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) dabei an 2. Stelle. Zu den weiteren Schwangerschaftskomplikationen, welche im „MonoReg“ dokumentiert werden, zählen TRAP und TAPS.

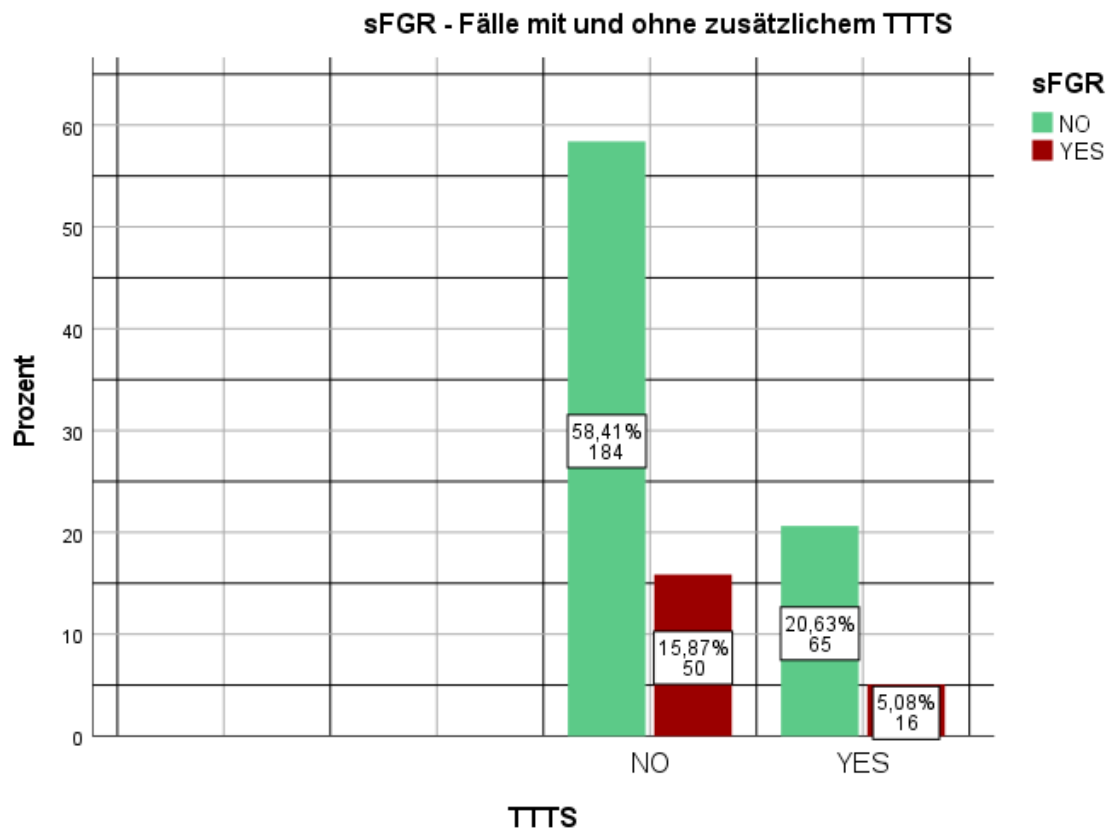


Abbildung 23: Verteilung von Gemini mit sFGR und zusätzlichem „Twin – to – twin – transfusion – syndrome“ (TTTS)

Bei 184 Schwangerschaften (58.41%), bei denen irgendeine Komplikation im Zuge des Schwangerschaftsverlaufes und/oder bei der Geburt auftraten, waren weder ein TTTS noch eine sFGR dafür verantwortlich.

In 20,63% (65 Patientinnen) aller Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wurde ein TTTS verzeichnet, allerdings ohne daraus resultierender sFGR.

Von den 66 Fällen mit sFGR, waren folglich 16 mit einem TTTS (5,08%) vergesellschaftet und bei lediglich 50 Schwangerschaften (15,87%) konnte die sFGR als primäre Komplikation angesehen werden.

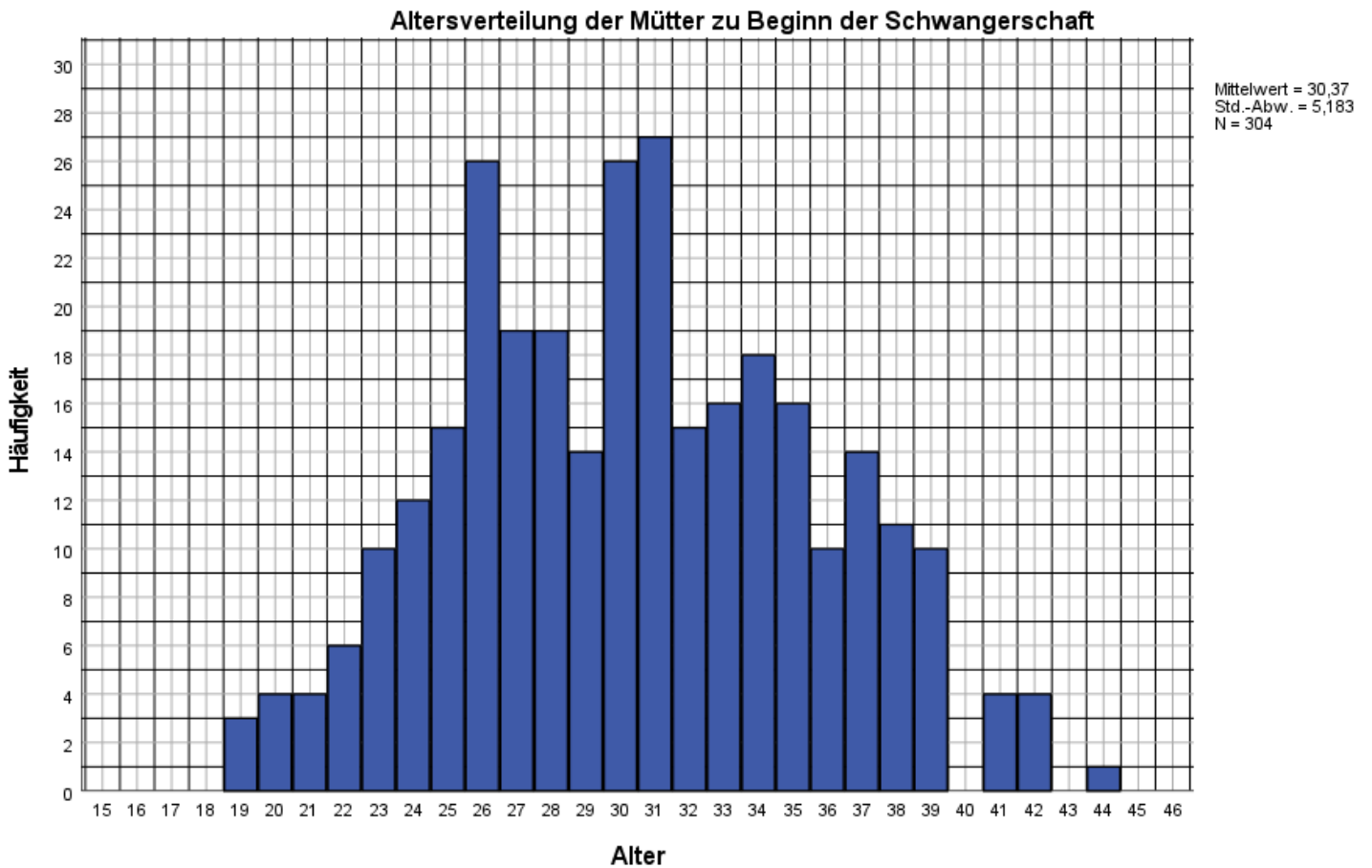
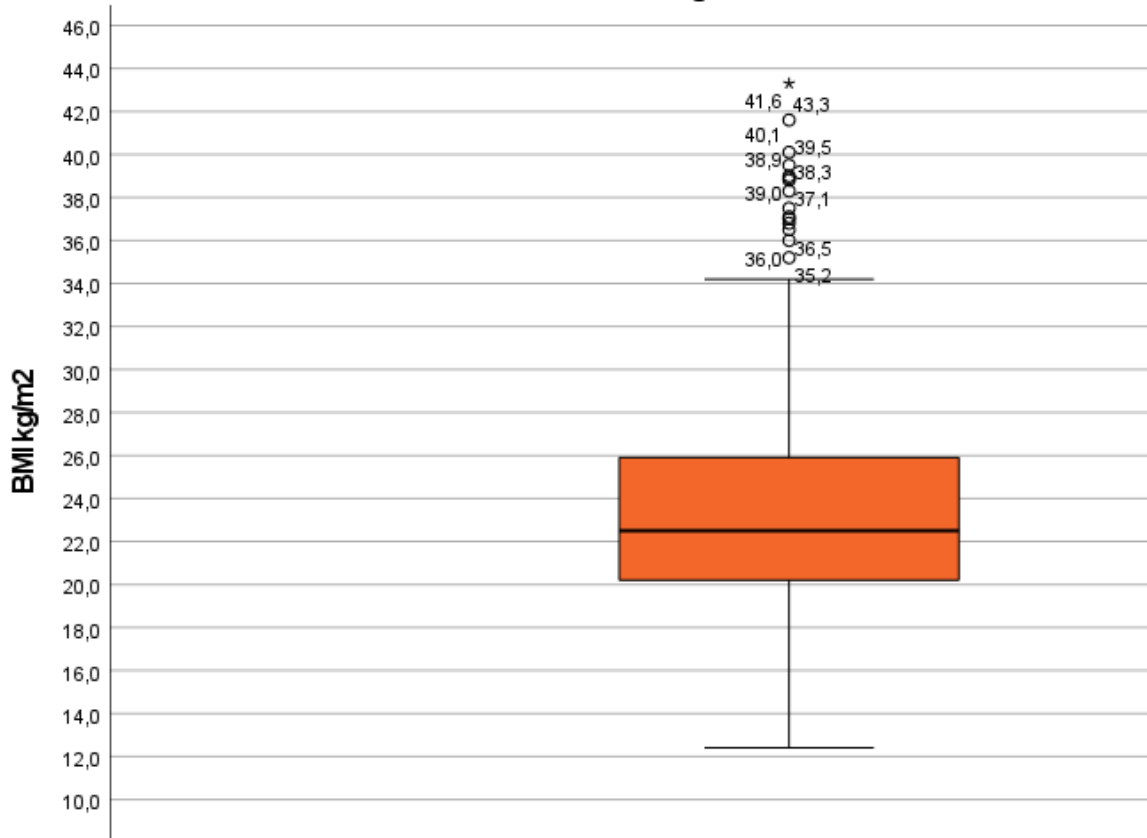


Abbildung 24: Altersverteilung der Mütter während der Zwillingschwangerschaft

Bei 304 Patientinnen wurde im „MonoReg“ – Register das Alter dokumentiert. Daraus ergab sich eine Verteilung, wie sie in (Abbildung 24) dargestellt wird. Der größte Anteil der Frauen war zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsbeginns zwischen 23 und 39 Jahre alt. In 17 Fällen lag das Alter unter 23 Jahren, wobei die jüngste Frau erst 19 Jahre alt war, als bei ihr eine Mehrlingsschwangerschaft festgestellt wurde. 9 Patientinnen waren über 39 Jahre alt – darunter auch die älteste Patientin, welche im Alter von 44 Jahren mit Zwillingen schwanger war.

BMI der Mütter zu Beginn der Gemini - Gravidität



Gewichtsverteilung der Mütter vor der Zwillingsschwangerschaft

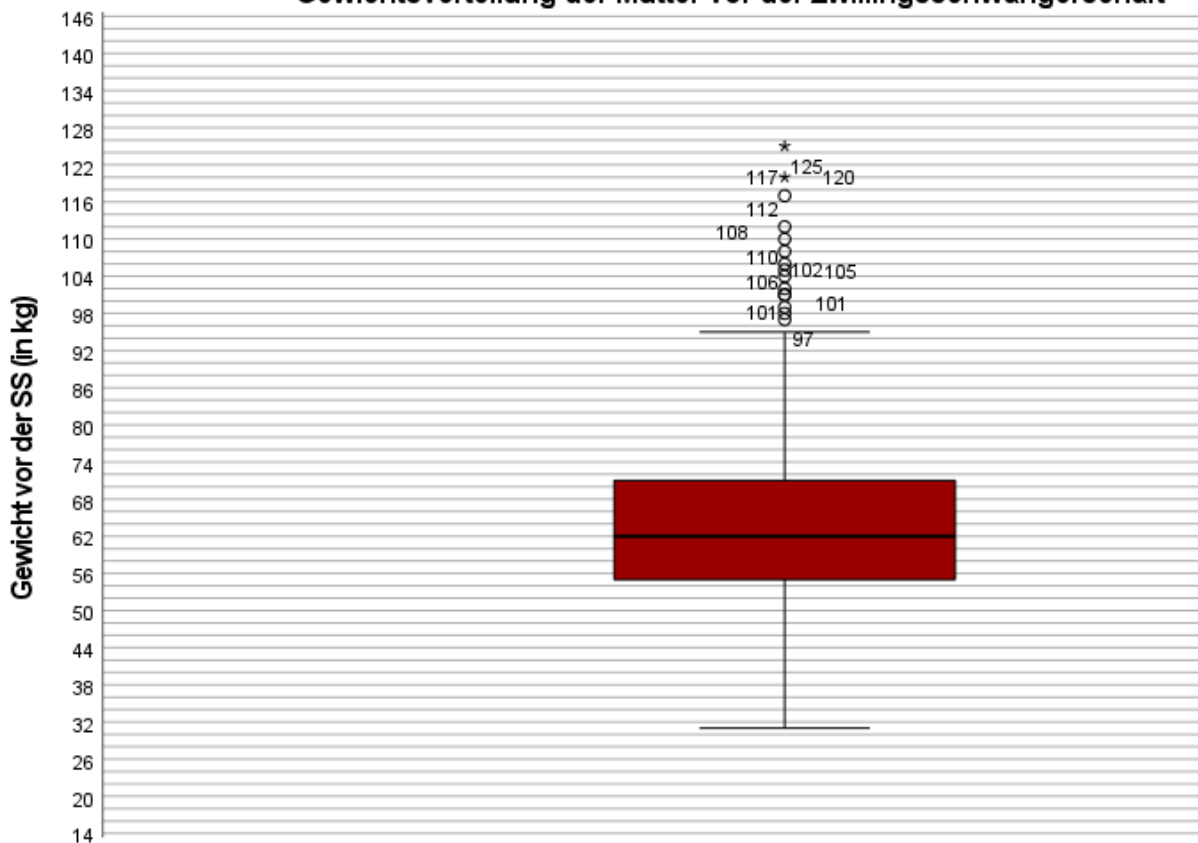


Abbildung 25: BMI und mütterliches Gewicht vor der Schwangerschaft – Boxplot

Das Gewicht der Mütter vor bzw. zu Beginn der Mehrlingsschwangerschaft erstreckte sich von 31kg als Minimum (Vorbefunde einer Anorexia nervosa, Depression und Hyperthyreose bei der Mutter) bis zu 125kg als Maximum. Die Mehrzahl der Schwangeren stellte sich mit einem Ausgangsgewicht zwischen ca. 50 kg bis 68kg in der Klinik vor. Der Median lag dabei bei rund 60kg. In (Abbildung 26) wird die Verteilung des mütterlichen Gewichtes vor bzw. zu Beginn der Zwillingschwangerschaft nochmals genauer und aussagekräftiger dargestellt.

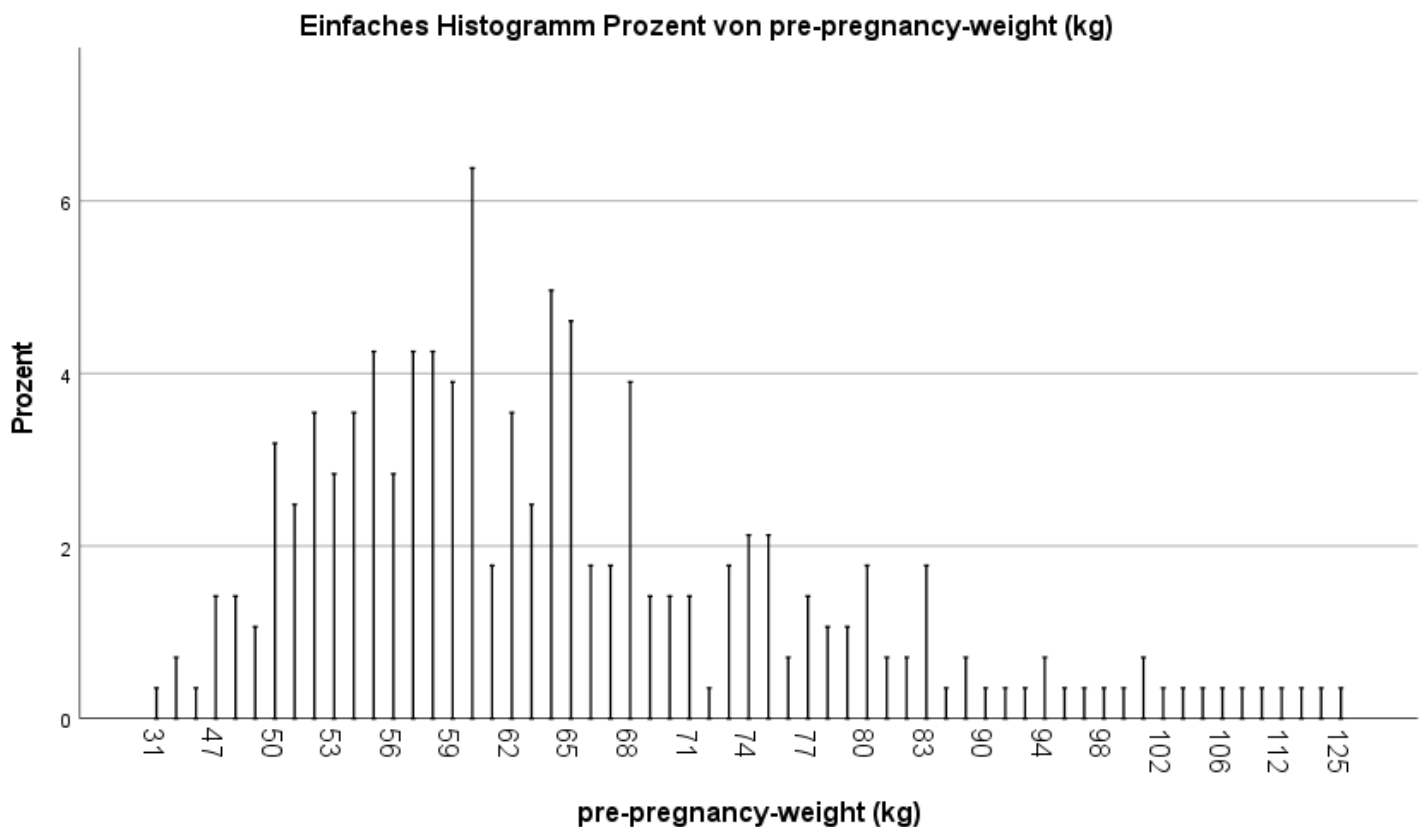


Abbildung 26: Verteilung des mütterlichen Gewichtes vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft

Im Zuge der Datenerhebung zeigt sich, dass 265 Mehrlingsschwangerschaften (87,46%) auf natürlichem Wege entstanden sind. Bei 38 weiteren erfolgte die Konzeption durch assistierte reproduktive Verfahren. Dabei unterschied man im „MonoReg-Register“ zwischen den beiden Methoden „in – vitro – Fertilisation“ (IVF) und „intracytoplasmatische Spermieninjektion“ (ICSI), wobei 9,90% (30 Patientinnen) mittels IVF und 2,64% (8 Patientinnen) durch eine ICSI schwanger wurden. Die Art der Konzeption lässt sich bei 303 der im „MonoReg“ eingetragenen Patientinnen bestimmen.

Bei 36 Schwangerschaften finden sich hingegen keine Angaben dazu. (339 eingetragene Geminigraviditäten =Gesamtanzahl im Register)

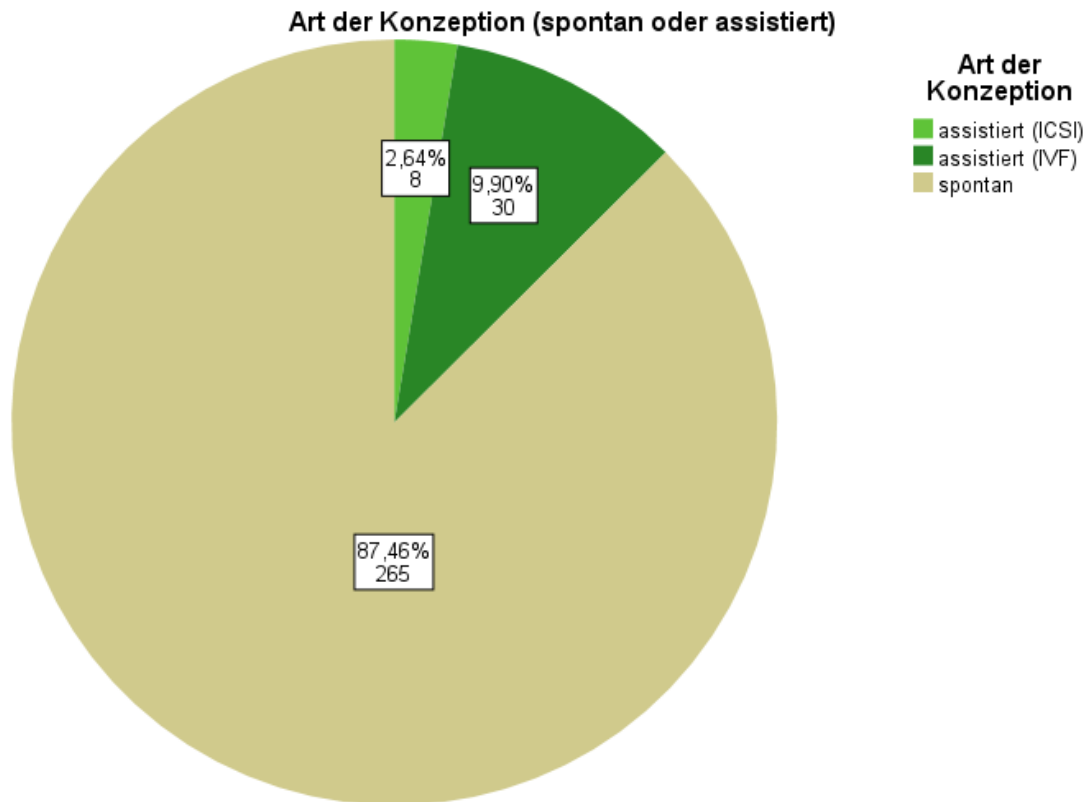


Abbildung 27: Art der Konzeption, wie sie im „MonoReg“ – Scicomed abgefragt wird

Ein besonders wichtiger Bestandteil der Dokumentation im „MonoReg“ sind die Verläufe der vergangenen Graviditäten bzw. deren Outcome. Dabei stehen Optionen zur Verfügung, wie sie in (Tabelle 3) angeführt werden. Des Weiteren sollten Schwangerschaftsbezogene Erkrankungen der Mütter, welche während früheren Graviditäten diagnostiziert wurden, im „MonoReg“ angegeben werden und dadurch aufscheinen. Eine Auswertung davon findet sich in (Tabelle 4).

Tabelle 3: Beschreibung vergangener Graviditäten bezüglich Verlauf und Outcome/Ausgang

		Anzahl (N=311)	Prozente (%)
Termination der SS (Abbruch)	NEIN	262	84,2%
	JA	49	15,8%
Abruptio (Fehlgeburt)	NEIN	285	91,6%
	JA	26	8,4%
Extrauterine Gravidität (EUG)	NEIN	311	100,0%
	JA	0	0,0%
Totgeburt	NEIN	304	97,7%
	JA	7	2,3%

Beschreibung der vergangenen Graviditäten

		Anzahl (N=311)	Prozente (%)
Gestationsdiabetes	NEIN	306	98,4%
	JA	5	1,6%
Hypertension	NEIN	305	98,1%
	JA	6	1,9%
Präeklampsie	NEIN	305	98,1%
	JA	6	1,9%
HELLP-Syndrom	NEIN	311	100,0%
	JA	0	0,0%

Schwangerschaftsspezifische, maternale Erkrankungen vergangener Graviditäten

Tabelle 4:
Schwangerschaftsspezifische, mütterliche Erkrankungen früherer Schwangerschaften

3.3 Darstellung des 1. Studienkollektivs (Eigenschaften des Studienkollektivs in der neonatalen Periode)

3.3.1 Spezifische Komplikationen monochorialer Gemini

Das 1. Studienkollektiv umfasst 34 Schwangerschaften (= 68 Zwillingenkinder) und setzt sich zu 50% aus FGR – Zwillingen (N=34) und zu 50% aus AGA-Zwillingen (N=34) zusammen.

Eine genaue Auflistung wie es zu den PatientInnenzahlen des 1. Studienkollektivs kam, sowie eine Veranschaulichung von Exklusionen ist in einem Flowchart, Kapitel „3.1 – Flowchart des gesamten Studienkollektivs (Gesamtpopulation)“ dargestellt.

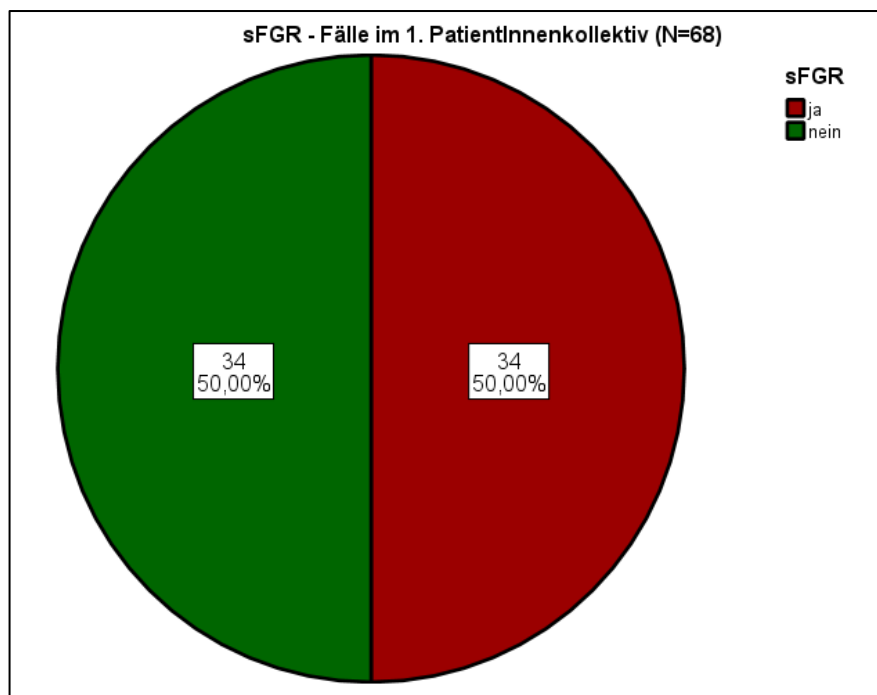


Abbildung 28: Anzahl und Verteilung der sFGR – Fälle im 1. Studienkollektiv

Die sFGR kann in drei Typen unterteilt werden. Die statistische Verteilung unterschied sich nicht wesentlich vom Kollektiv aus dem „MonoReg“. Der Typ I einer sFGR machte auch hierbei mit 64,71% den größten Anteil aus. Bei 44 von 68 Zwillingskindern konnte das Merkmal einer sFGR Typ I gefunden werden. Die Typen II und III waren mit 12 und 12 Zwillingskindern gleich verteilt. Jeweils 17,65% Gemini wiesen demnach eine Typ II bzw. Typ III sFGR auf.

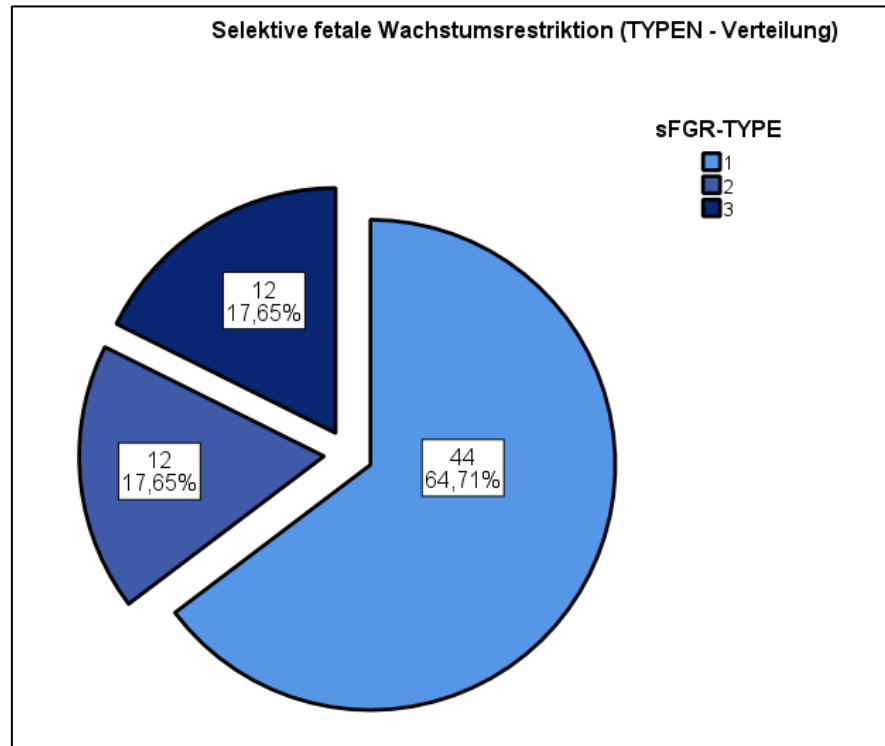


Abbildung 29: Unterteilung der sFGR - Fälle in Typen - Das Diagramm zeigt die Verteilung im Studienkollektiv

3.3.2 Selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR): Diagnosezeitpunkte (early- vs. late-onset) und die Verteilung des 1. Studienkollektivs auf die drei Typen

Außer nach den dopplersonographischen Mustern, kann man die sFGR nach Diagnosezeitpunkt klassifizieren. Im Patientenkollektiv überwiegt mit 48 Zwillingen (70,59%) die early-onset sFGR gegenüber nur 20 (29,41%) late-onset Fällen. (siehe: Diagnosekriterien einer sFGR zur Erläuterung von early- und late-onset)

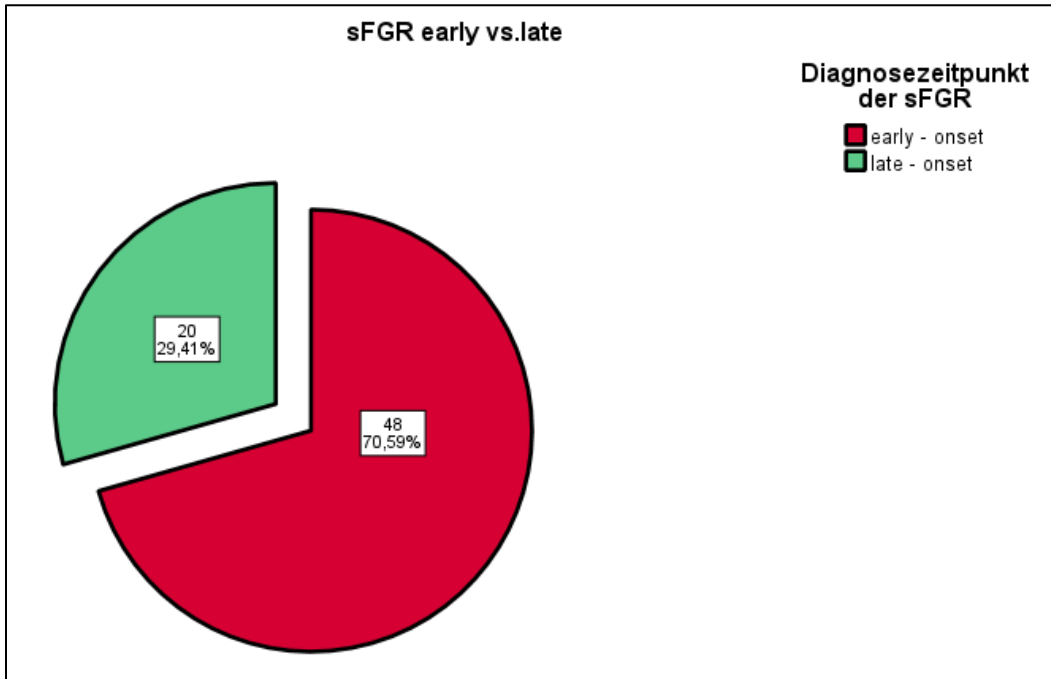


Abbildung 30: Verteilung der sFGR – Fälle anhand der Merkmale early- und late-onset

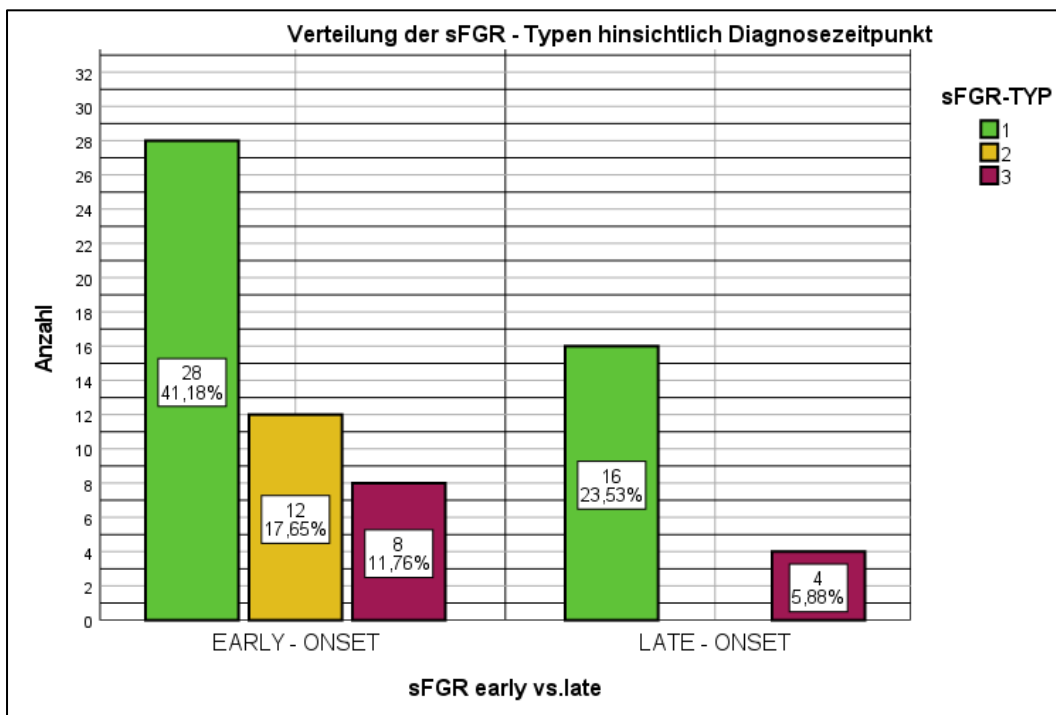


Abbildung 31: Verteilung der sFGR – Typen nach Diagnosezeitpunkt

Sieht man sich den Diagnosezeitpunkt innerhalb der sFGR – Typen an, so fällt auf, dass bei 28 Zwillingen (41,18%) eine sFGR Typ I mit early-onset diagnostiziert wurde. Bei 18 (23,53%) erfolgte die Diagnose um bzw. nach der 26. SSW und wird demnach als sFGR mit late-onset bezeichnet.

100% (12 Fälle) der sFGR – Typ II Zwillinge wiesen einen early-onset auf.

sFGR – Typ III – Fälle mit early-onset überwiegen jene mit late-onset, nämlich mit 8 (11,76%) gegenüber 4 (5,88%).

Die (Abbildungen 32 und 33) zeigen die genaue Verteilung anhand der Schwangerschaftswochen bzw. die Anzahl der Fälle des 1. PatientInnenkollektivs pro Schwangerschaftswoche. (Abbildung 32) bietet dabei eine detailliertere Darstellung in welcher Schwangerschaftswoche die sFGR – Diagnose der jeweiligen Typen gestellt wurde.

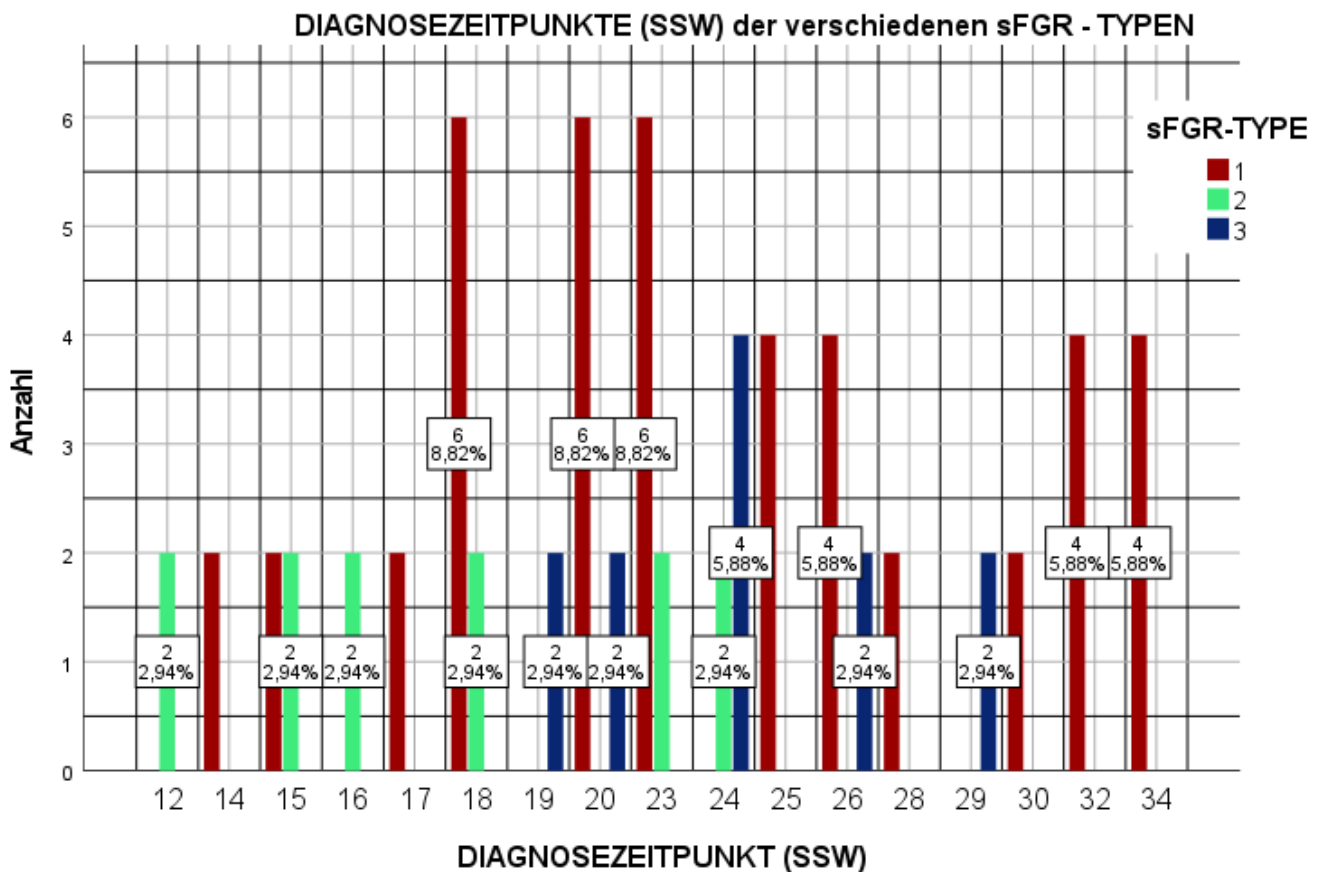


Abbildung 32: Diagnosezeitpunkte – sFGR – Typen im Vergleich

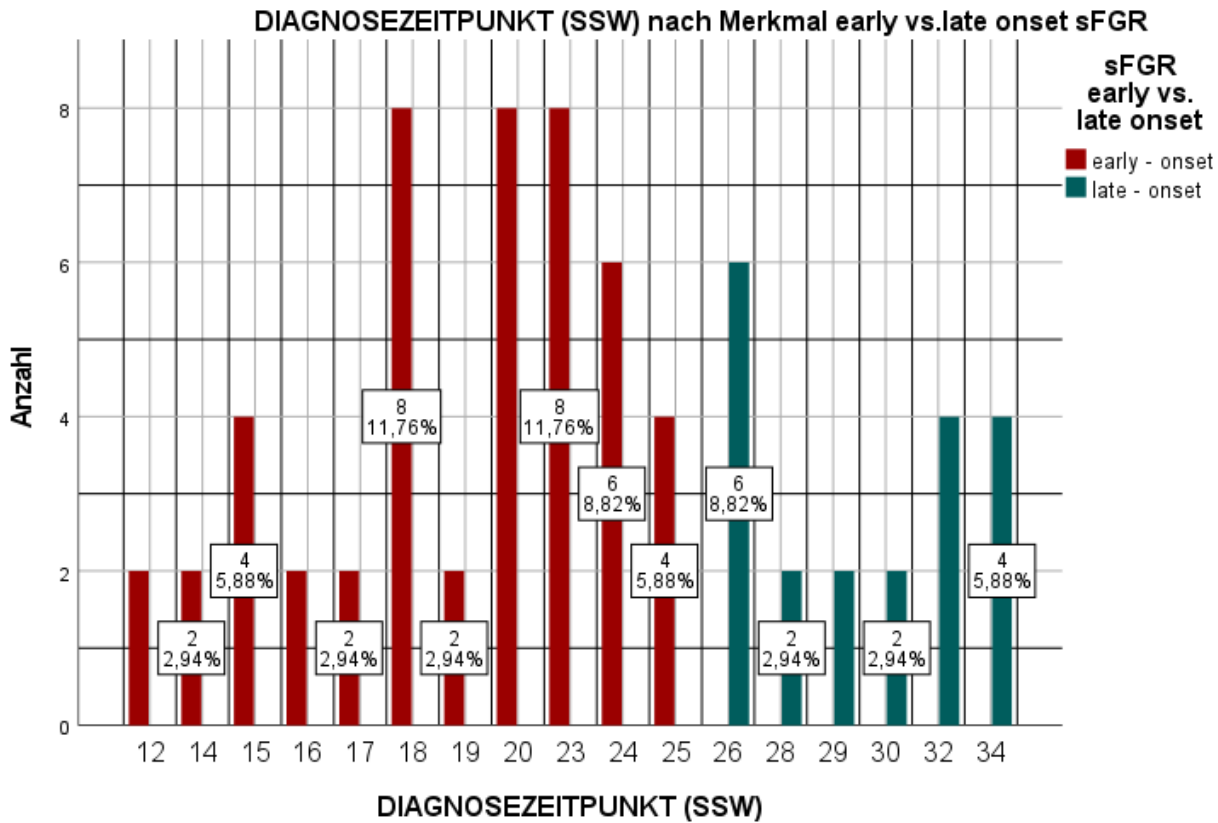


Abbildung 33: Anzahl der sFGR – Diagnosen pro Schwangerschaftswoche

Über die Diagnosezeitpunkte im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Spannweite sich hierbei von 12 SSW bis zu 34 SSW – also über 22 Wochen – erstreckt.

Am frühesten wurde die sFGR demnach bereits in der 13. SSW (12+4 SSW) diagnostiziert. Dabei handelte es sich um die Diagnose einer sFGR vom Typ II.

Tendenziell fällt auf, dass die Nachweise für einen Typ III zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgten. Am spätesten wurde die Diagnose einer sFGR vom Typ I in der 35. SSW (34+2 SSW) gestellt.

Ein Großteil der sFGR – Diagnosen erfolgte zwischen der 19. bis 27. SSW (18+0 SSW – 26+6 SSW), wobei der Median bei 23 SSW lag. Es wurden mehr Diagnosen vor diesem Median (vor der 24. SSW bzw. vor 23+0 – 23+6 SSW) gestellt als danach.

	Mittelwert	Maximum	Minimum	Bereich
DIAGNOSEZEITPUNKT (SSW)	23	34	12	22

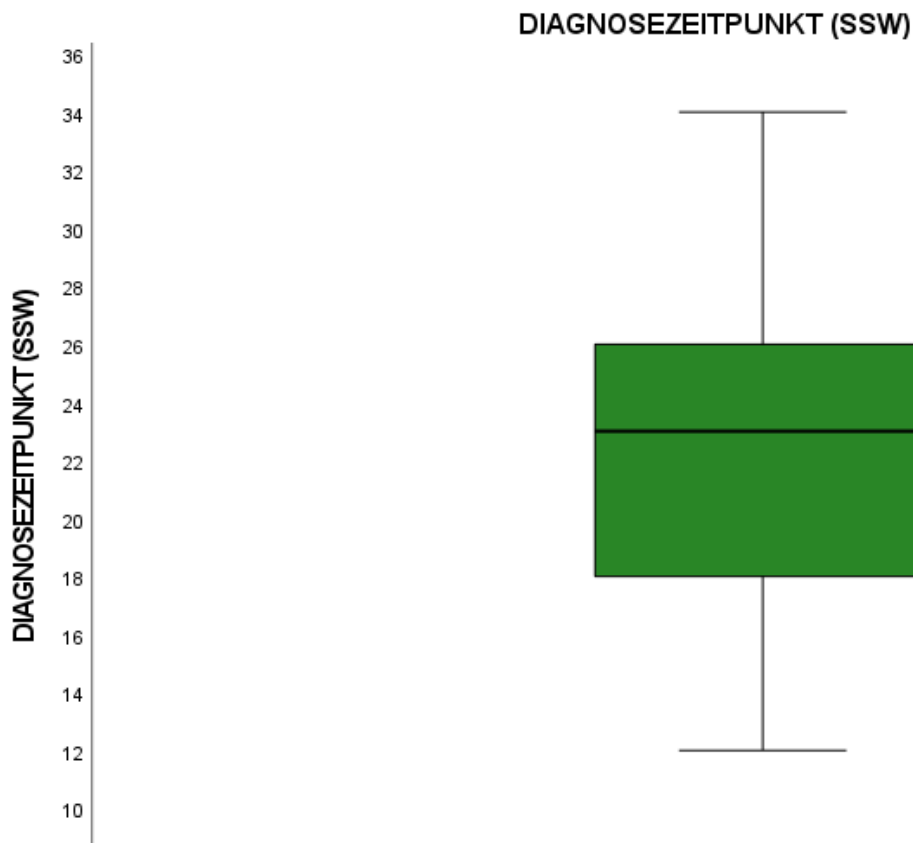


Abbildung 34: Diagnosezeitpunkte der selektiven fetalen Wachstumsrestriktion (sFGR)

3.3.3 Geschlechterverteilung

Die Verteilung erfolgte zu Gunsten des weiblichen Geschlechts: 42 Mädchen (61,76%) standen dabei 26 Buben (38,24%) gegenüber.

Obwohl sich die Anzahl der weiblichen und männlichen Zwillinge im Studienkollektiv unterscheidet, wurde dennoch sichtbar, dass eine sFGR vom Typ I am häufigsten gefunden wurde. 61,54% (N=16) der männlichen und 66,67% (N=28) der weiblichen Zwillinge wiesen eine sFGR Typ I als pränatale Diagnose auf. Bezüglich early- und late-onset unterschieden sich die Geschlechter: 92,31% der männlichen Zwillinge verzeichneten eine frühe sFGR – Diagnose (Diagnosezeitpunkt vor bzw. mit 20 SSW), während es bei den weiblichen 57,14% waren.

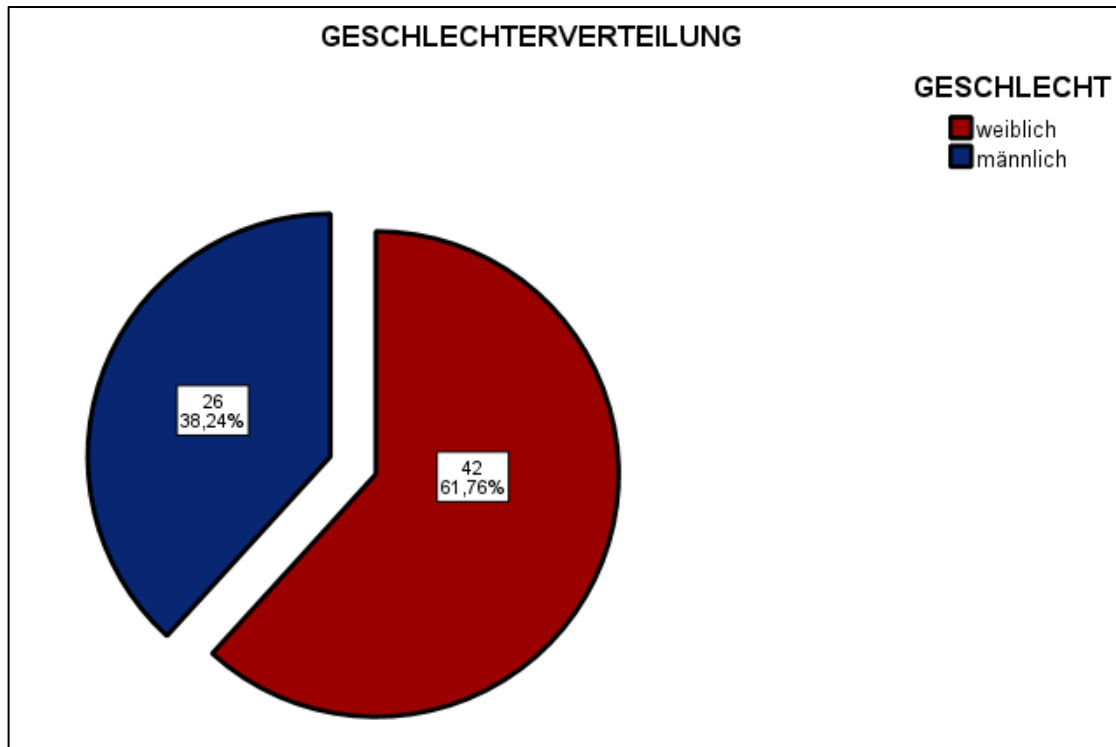


Abbildung 35: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv der Neugeborenen

Die (Tabellen 5,6 und 7) zeigen, wie sich sFGR – Fälle, Diagnosezeitpunkte hinsichtlich early- und late-onset und die sFGR – Typen in diesem 1. Studienkollektiv auf die Geschlechter aufteilen.

	MÄNNLICH		WEIBLICH	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<i>FGR - Gemini</i>	13/26	50%	21/42	50,00%
<i>AGA - Gemini</i>	13/26	50%	21/42	50,00%

Tabelle 5: Diagnose einer sFGR - Verteilung innerhalb der Geschlechter

	MÄNNLICH ♂		WEIBLICH ♀	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
EARLY -ONSET	24/26	92,31%	24/42	57,14%
LATE -ONSET	2/26	7,69%	18/42	42,86%

Tabelle 6: Early- und late-onset bei männlichen und weiblichen Feten

	MÄNNLICH ♂		WEIBLICH ♀	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
TYP I	16/26	61,54%	28/42	66,67%
TYP II	6/26	23,08%	6/42	14,29%
TYP III	4/26	15,38%	8/42	19,05%

Tabelle 7: Verteilung der sFGR – Typen innerhalb männlicher und weiblicher Feten

3.3.4 Gestationsalter bei Geburt

Die Verteilung des Gestationsalters bei den wachstumsrestringierten FGR – Gemini und den physiologisch entwickelten AGA – Gemini ist in (Abbildung 36) dargestellt.

Allgemein lässt sich sagen, dass die Zwillinge dieses Studienkollektivs zwischen 27+0 SSW (28. SSW) und 36+5 SSW (37.SSW) geboren wurden. Die meisten Kinder (N=30; 44,12%) erblickten zwischen der 33. – 35. SSW (32+0 – 34+6 SSW) das Licht der Welt. Ein erster Gipfel der Geburten findet sich mit 28 SSW (N=8; 11,74%). Ebenfalls zeigt sich nochmals eine hohe Anzahl an Geburten mit Erreichen von 36 SSW (N=12; 17,65%).

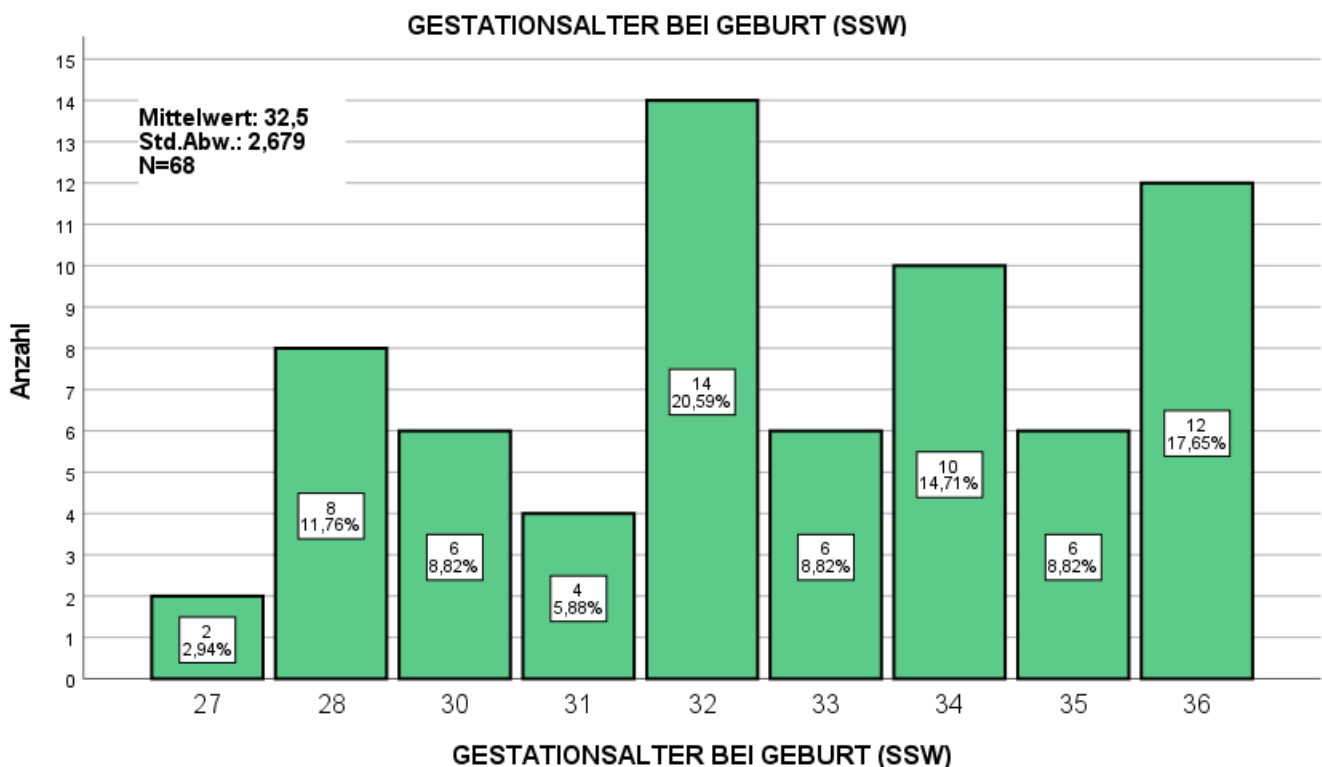


Abbildung 36: Gestationsalter bei Geburt – Verteilung über die Schwangerschaftswochen

Die untenstehenden Boxplots zeigen die Verteilung der vollendeten Schwangerschaftswochen bei Geburt bei weiblichen und männlichen Gemini. Der Großteil der weiblichen Feten wurde zwischen 32+0 und 35+6 SSW geboren - der Median lag bei 33 SSW - während dies bei männlichen Zwillingen 30+0 bis 34+6 SSW und im Median 32 SSW betrug.

Kinder mit early-onset sFGR (N=48) wurden auch häufiger in einer früheren Schwangerschaftswoche (Median = 32+0 SSW) geboren, als die Kinder (N=20) mit late-onset sFGR (Median = 33+4 SSW). Die Verteilung gibt einen groben Überblick, jedoch lagen die Zwillinge mit einem frühen Diagnosezeitpunkt in größerer Anzahl (48 Kinder) vor als jene mit Diagnosezeitpunkt nach der 26. SSW (20 Kinder).

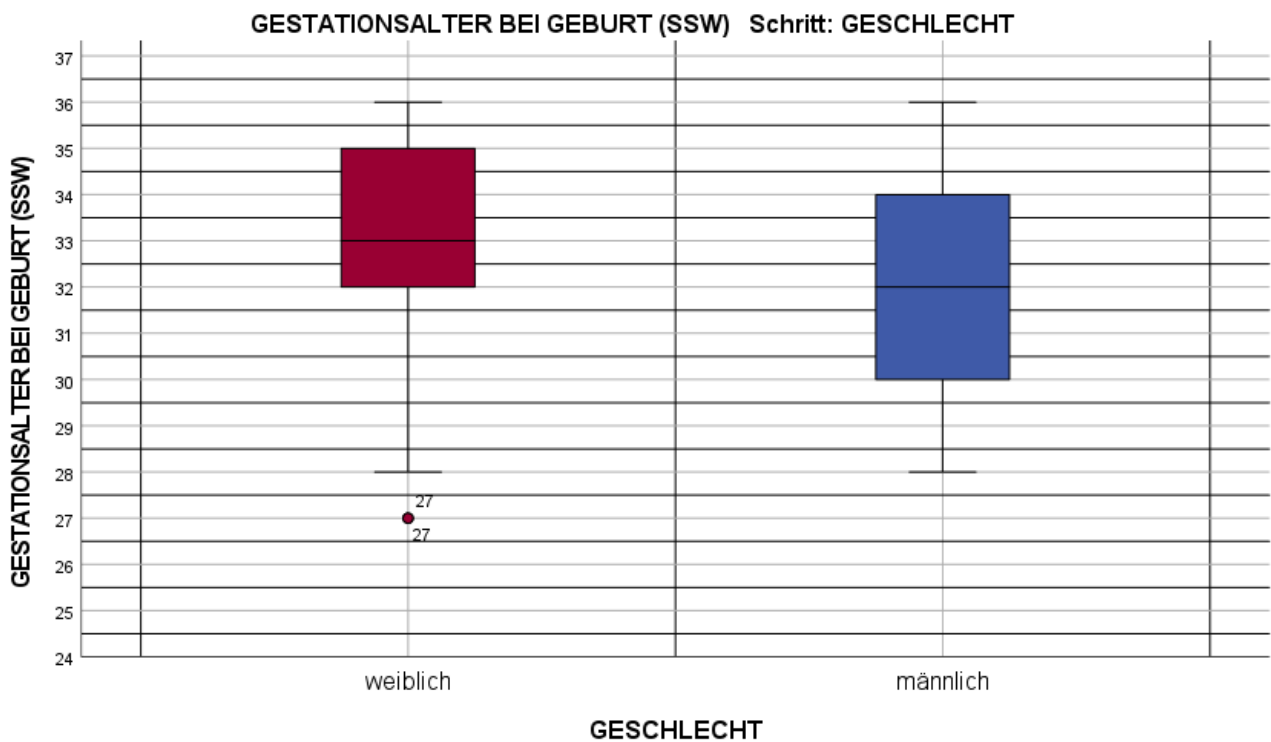


Abbildung 37: Vergleich des Gestationsalters bei Geburt von weiblichen und männlichen Zwillingen

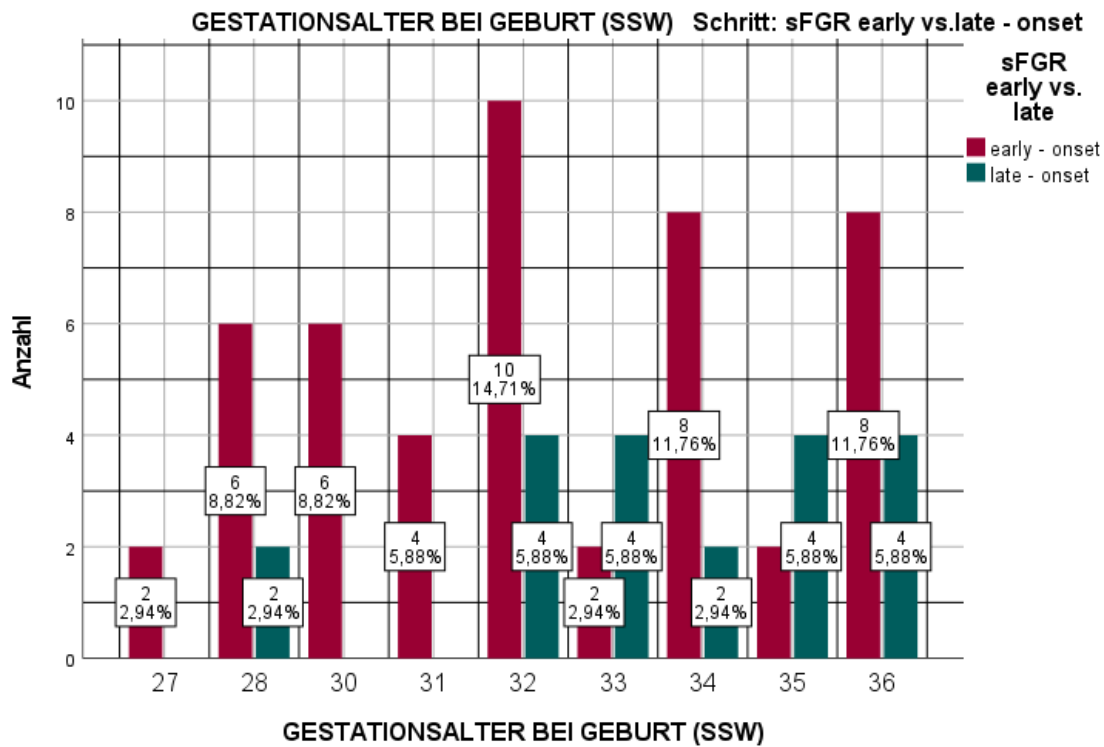


Abbildung 38: Gestationsalter bei Geburt – Unterschiede zwischen early-onset und late-onset sFGR – Gemini

Kinder mit Typ II (Median = 28 SSW) und Typ III (Median = 31 SSW) wurden tendenziell früher geboren als jene mit Typ I (Median = 34 SSW).

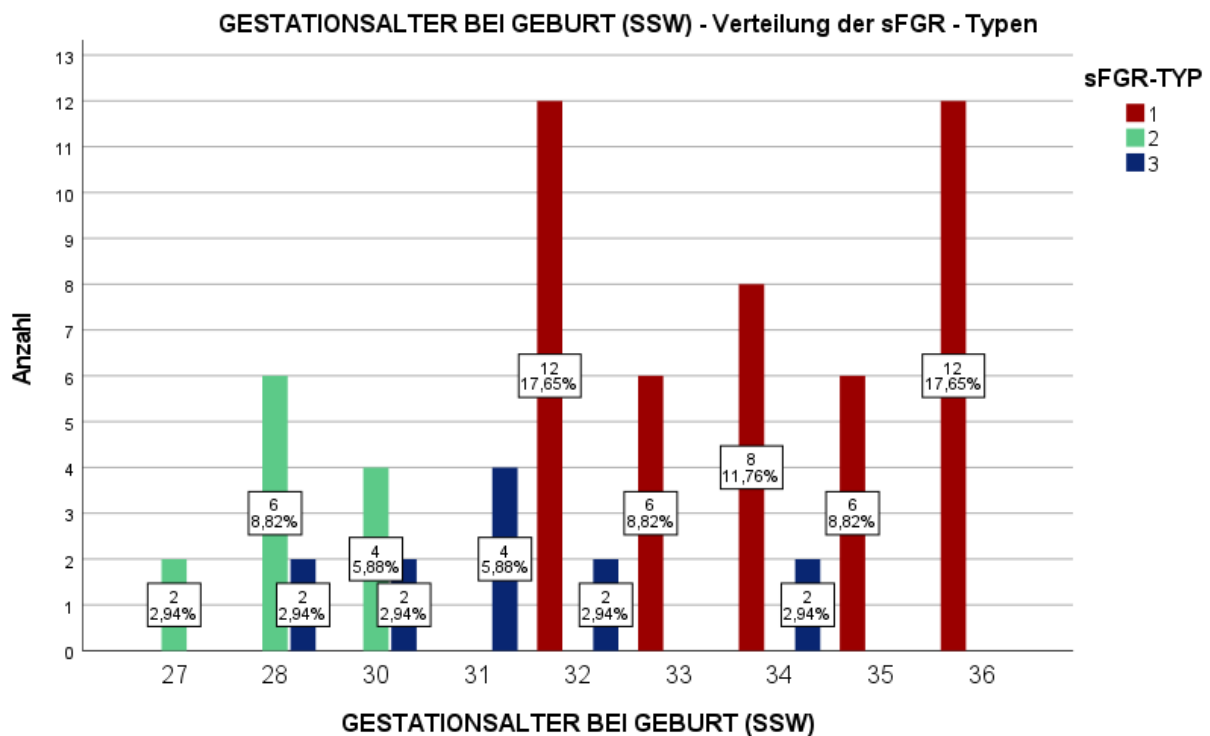


Abbildung 39: Gestationsalter bei Geburt – Unterschiede der sFGR – Typen

3.3.5 Körpermaße bei Geburt (Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang)

Die Verteilung des Geburtsgewichtes reichte von 515g bis 2960g. Der Mittelwert lag bei 1671,29g und der Median (50.Perzentil) lag bei 1667,5g. Das 1. Quartil bzw. das 25. Perzentil lag bei 1317g und das 3. Quartil (75.Perzentile) bei 2045g. (Abbildung 40)

Bei der Datenerhebung fielen bereits 2 Gipfel der Gewichtsverteilung bei der Geburt auf. Diese beiden Gipfel kommen durch die Unterschiede im Geburtsgewicht der FGR-Feten und der AGA-Feten zustande. (Abbildung 41)

Des Weiteren waren weibliche Feten tendenziell schwerer als männliche Feten (siehe Tabelle 8)

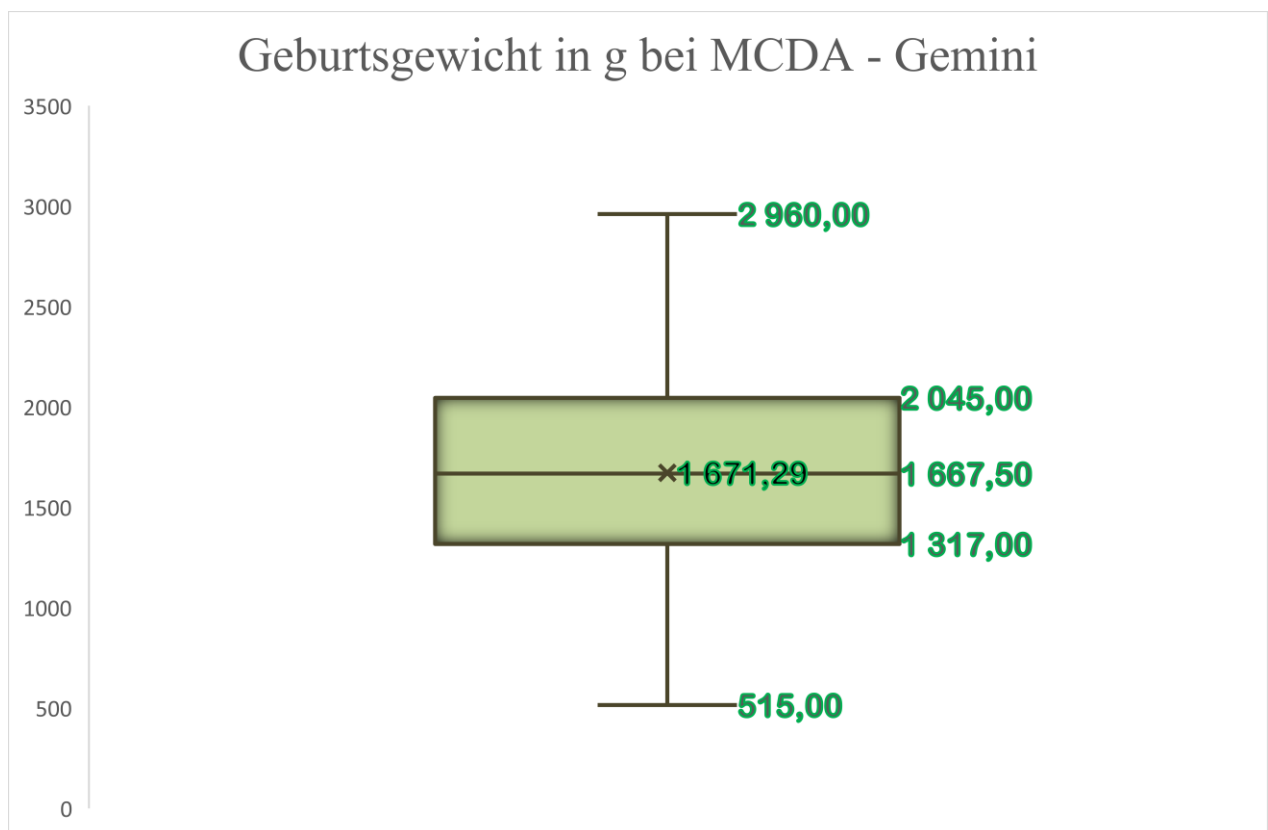


Abbildung 40: Boxplot – Geburtsgewicht der MCDA – Gemini (Verteilung)

	MÄNNLICH ♂ (N=26)	WEIBLICH ♀ (N=42)
Minimum - Geburtsgewicht	515g	744g
Maximum - Geburtsgewicht	2470g	2960g
25. Perzentile (1. Quartil)	1135g	1382g
50. Perzentile (Median=2.Quartil)	1525g	1748g
75. Perzentile (3. Quartil)	2015g	2080g

Tabelle 8: Unterschiede der Gewichtsverteilung bei Geburt zwischen den Geschlechtern

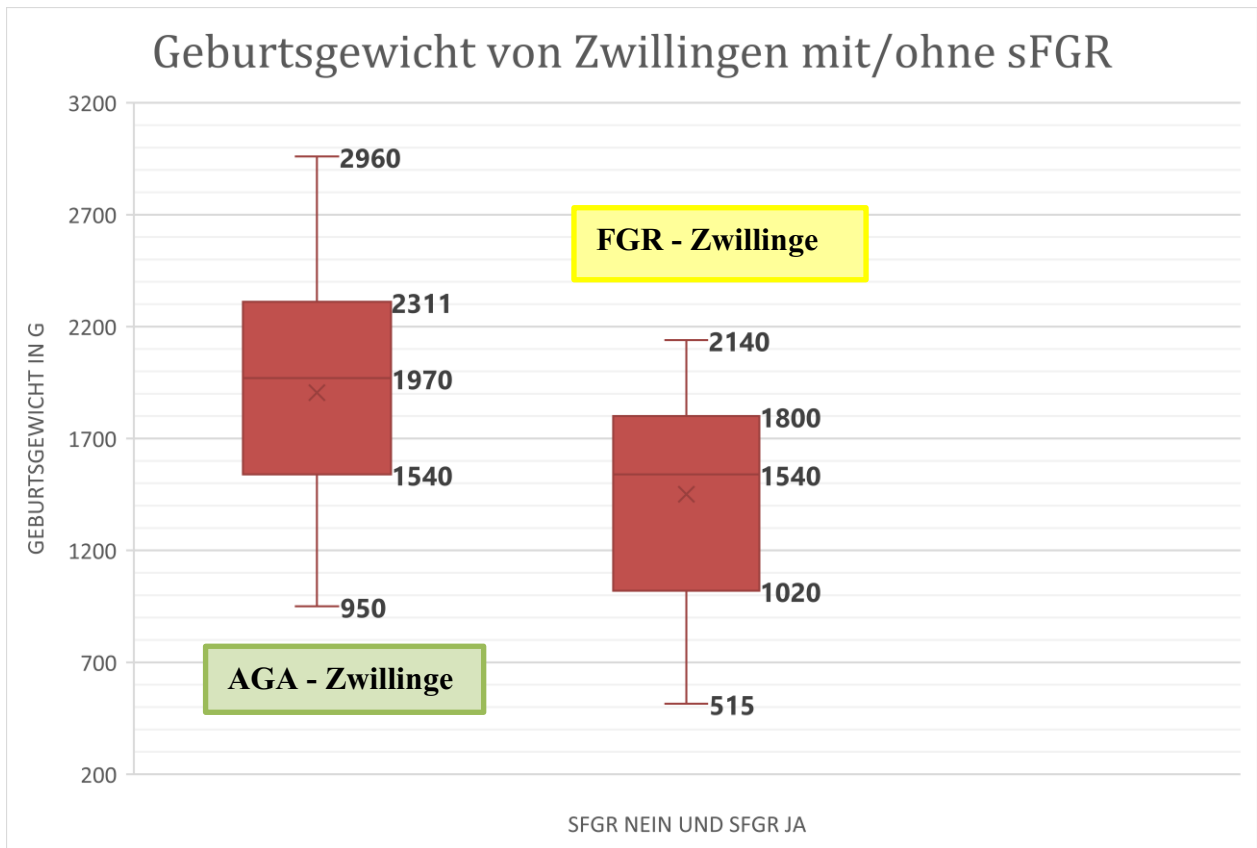


Abbildung 41: Geburtsgewicht monozygoter Zwillinge – Unterschiede zwischen FGR- und AGA-Gemini

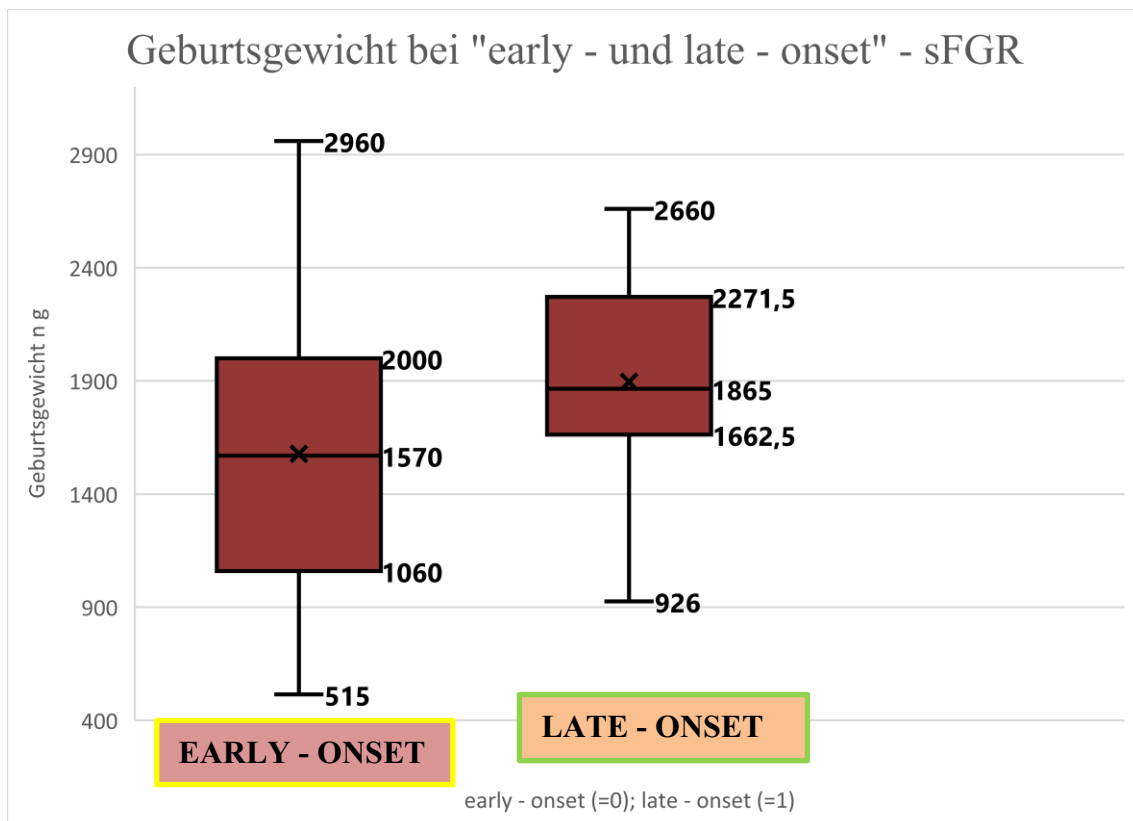


Abbildung 42: Geburtsgewicht – Verteilung bei early- und late-onset sFGR

Bei der Differenzierung in die drei Typen der sFGR wurden Unterschiede zwischen Typ II und den Typen I und III sichtbar. Die Medianwerte lagen beim Typ I bei 1882g, beim Typ III bei 1560g und bei Typ II nur bei 955g. Die schwersten Kinder waren jene, welche einen Typ I einer sFGR in der Schwangerschaft hatten (Höchstwert=2960g). Der höchste Wert bei Typ II lag mit 1580g deutlich darunter, bei Typ III lag er bei 2090g. (Abbildung 43)

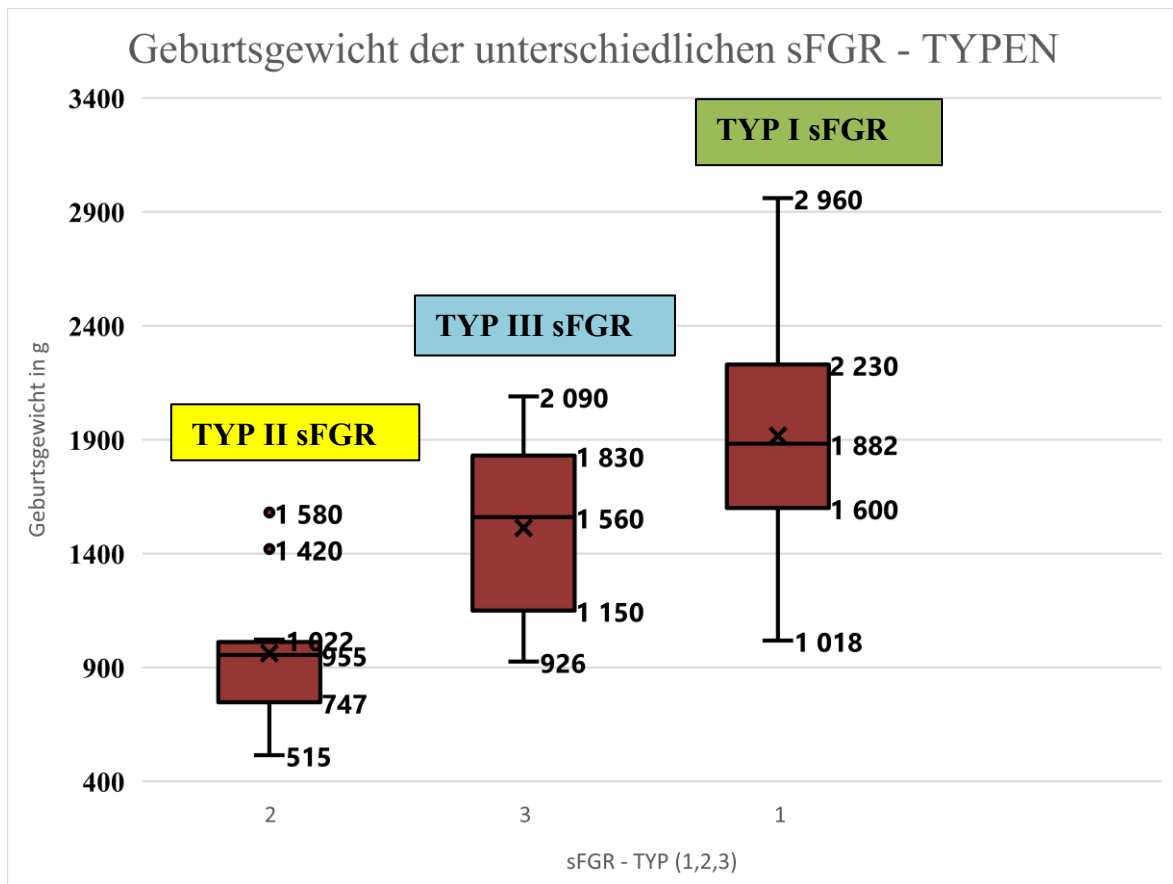


Abbildung 43: Geburtsgewicht – Verteilung der unterschiedlichen sFGR - Typen

3.3.6 Körpermaße bei Geburt – Entwicklung entlang der Perzentilenkurven

In den folgenden Graphen sind Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang der einzelnen Zwillinge anhand der Perzentilenkurven graphisch dargestellt.

In (Abbildung 44) werden dabei alle monochorionalen Gemini kombiniert, während in den folgenden Graphen (Abbildungen 45 – 47) zwischen männlichen und weiblichen Zwillingen unterschieden wird.

Die FGR-Gemini lagen mit ihren Körpermaßen (GG, KL, KU) tendenziell um oder unter der 10. Perzentile, während die AGA-Gemini im Bereich der 50 – 75. Perzentile zu finden waren.

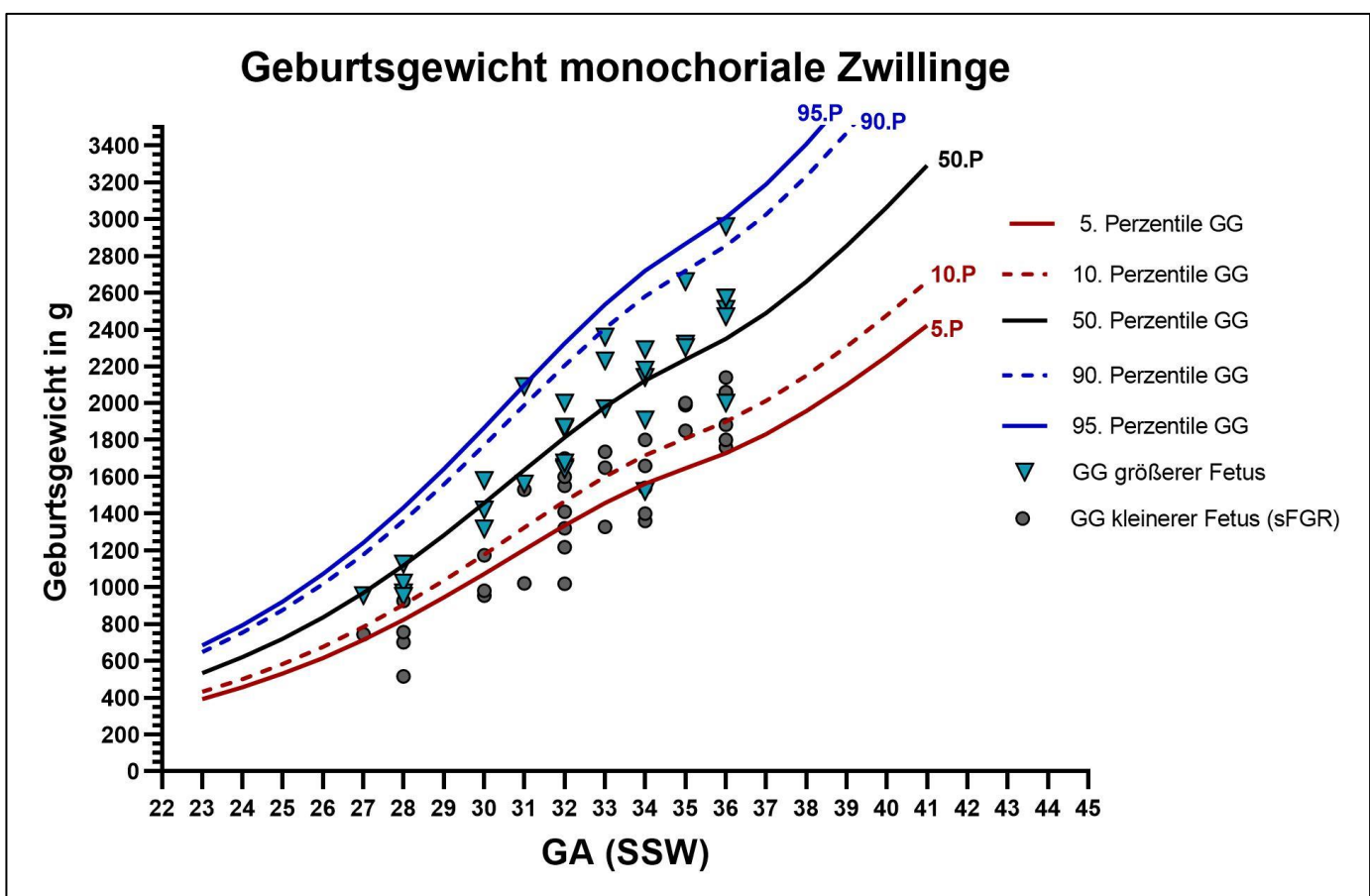
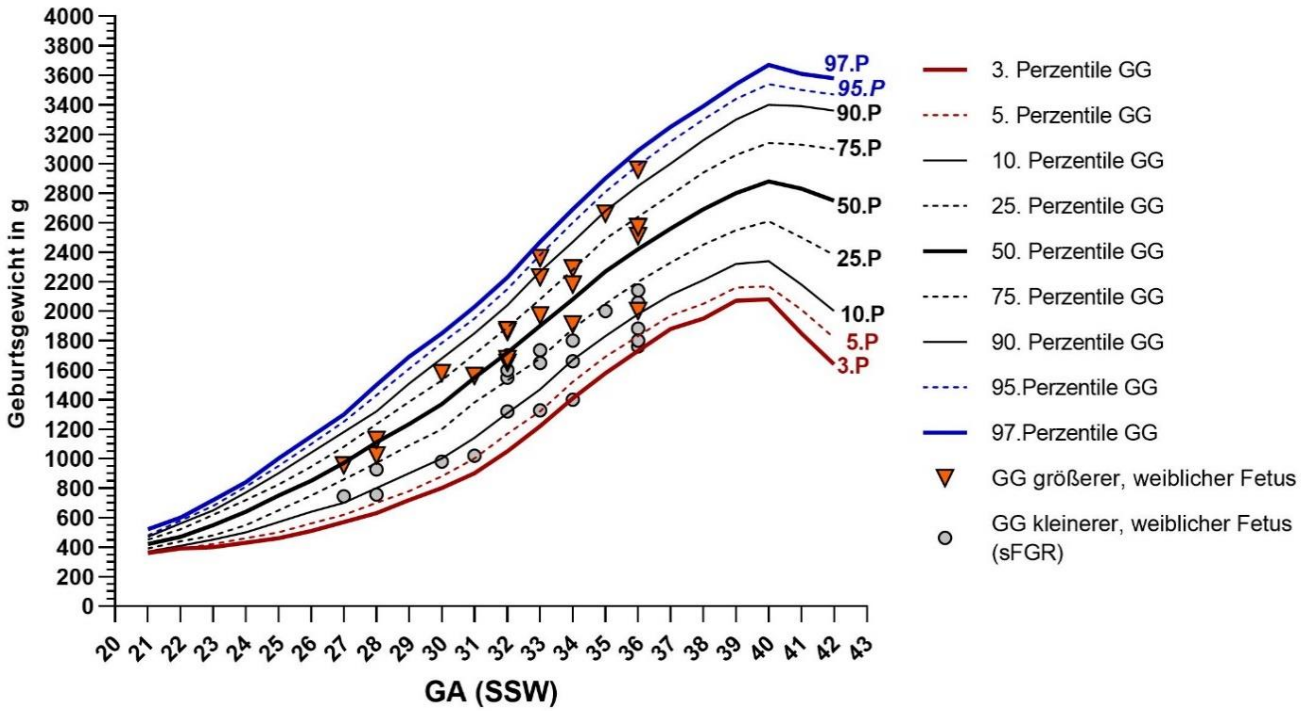


Abbildung 44: Geburtsgewicht der MCDA – Gemini mit Darstellung an den Perzentilenkurven (N=68) (56)

Geburtsgewicht weibliche Feten



Geburtsgewicht männliche Feten

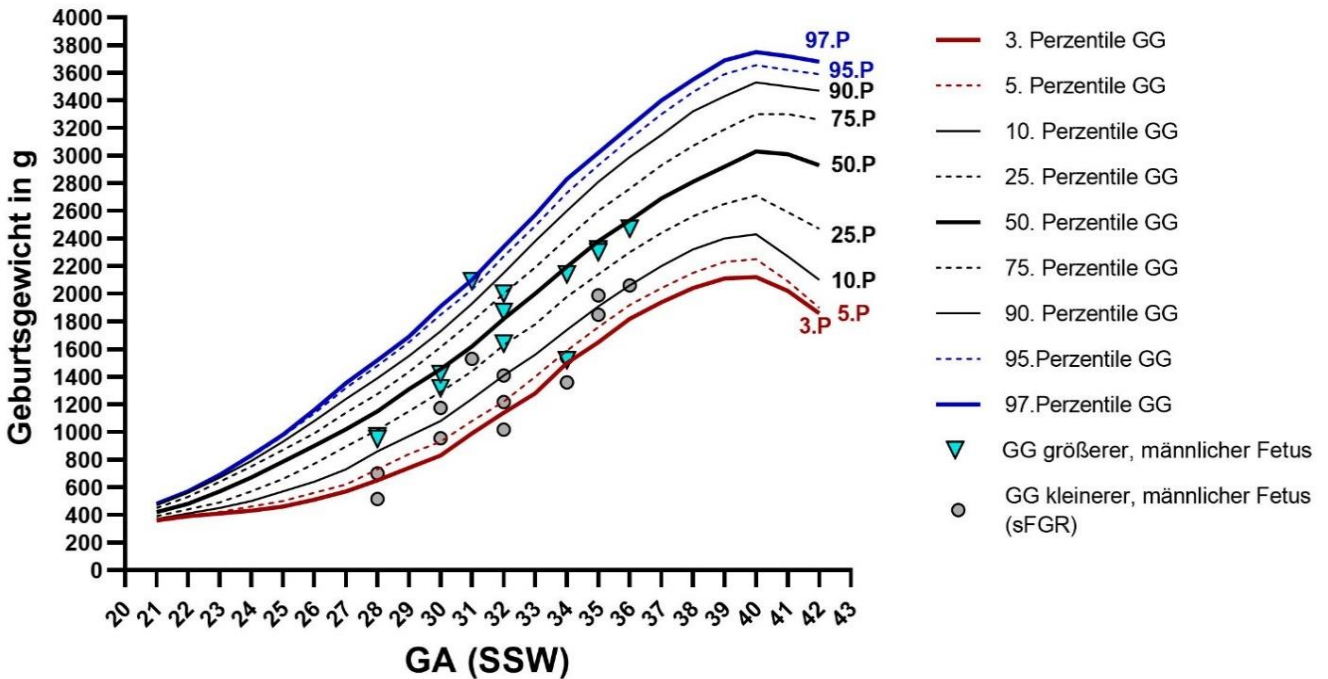
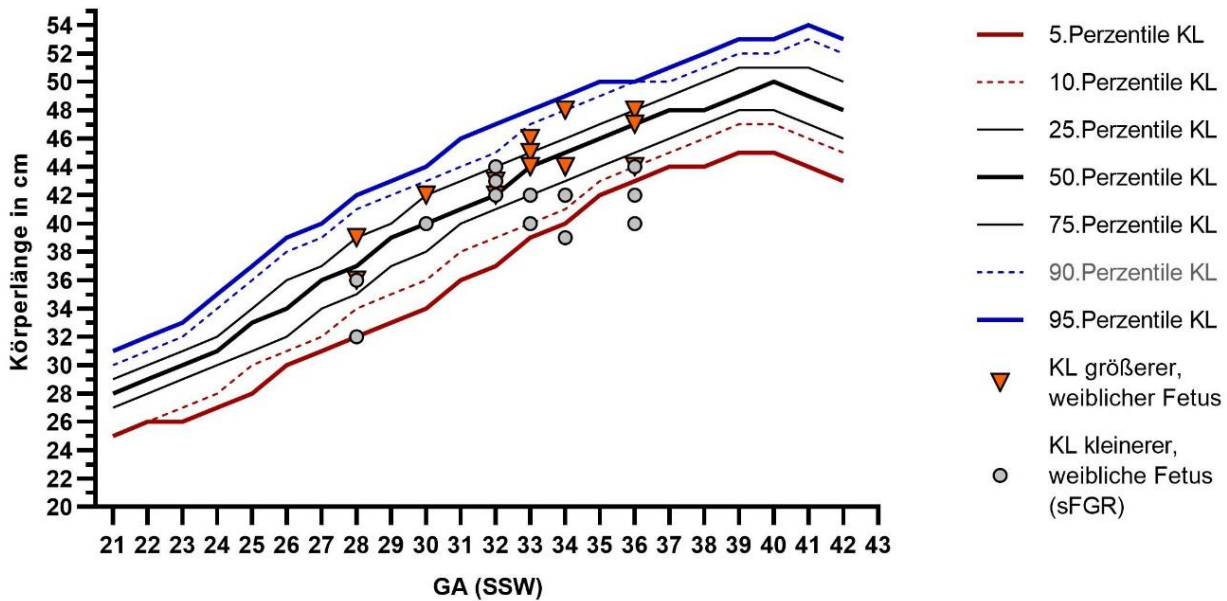


Abbildung 45: Geburtsgewicht von weiblichen (N=42) und männlichen Zwillingen (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)

Körperlänge weiblicher Feten Geburt



Körperlänge männlicher Feten Geburt

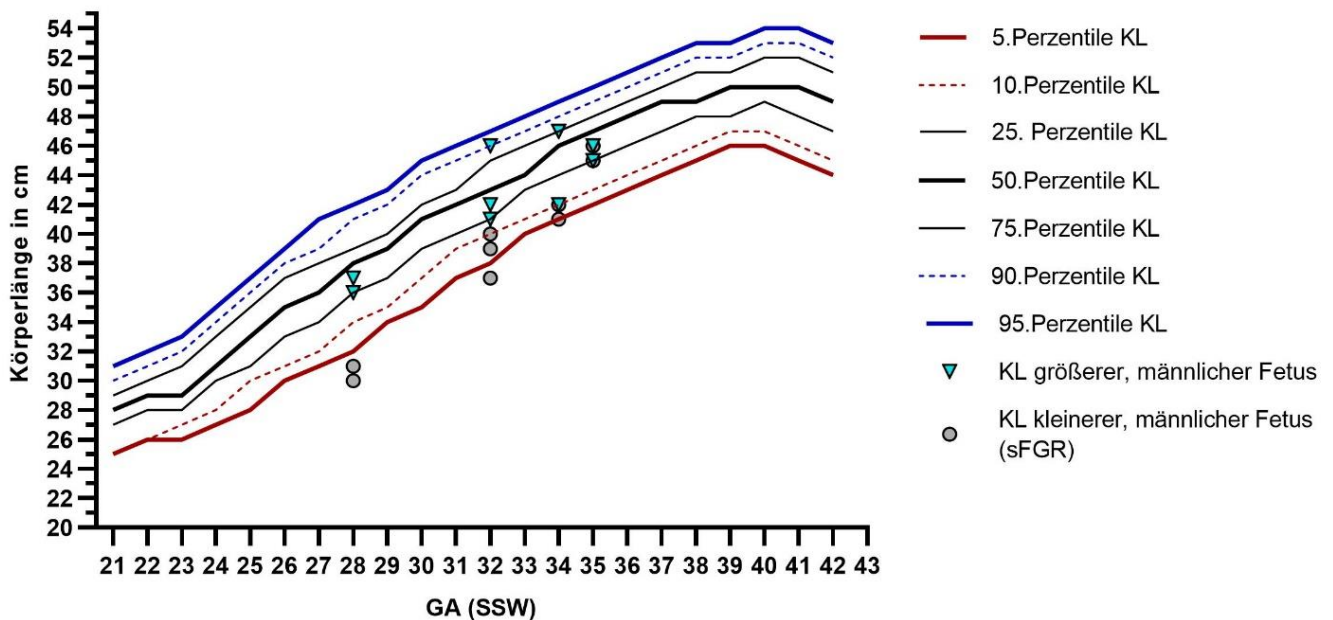
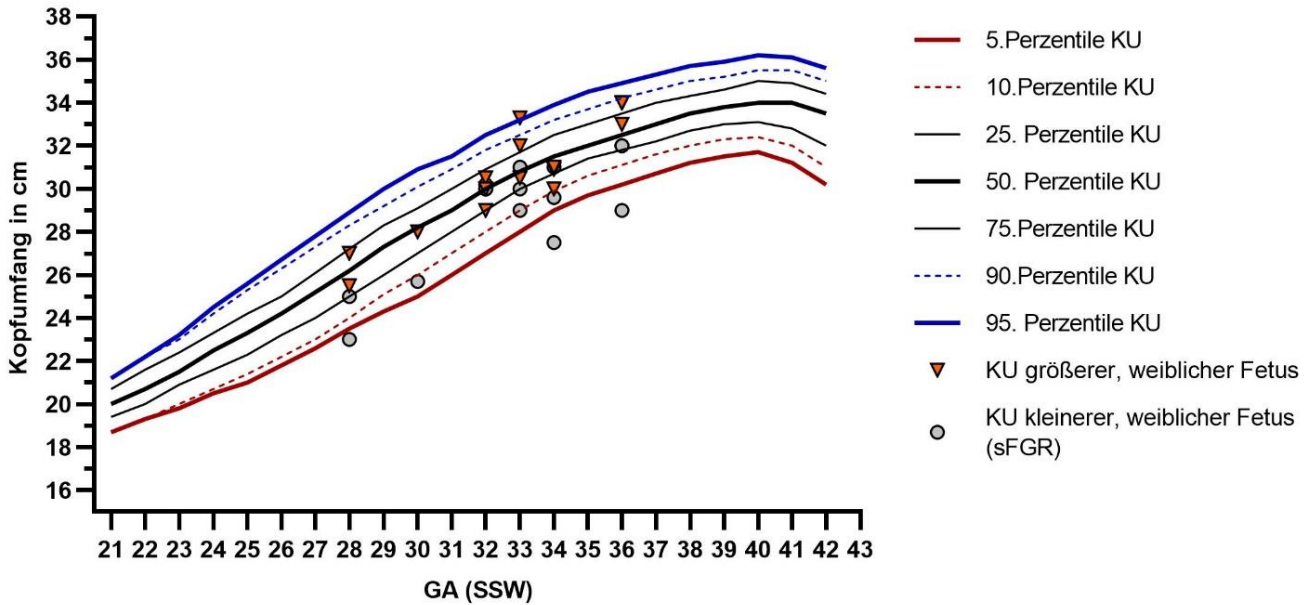


Abbildung 46: Geburtslänge von weiblichen (N=42) und männlichen Zwillingen (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)

Kopfumfang weiblicher Feten Geburt



Kopfumfang männlicher Feten Geburt

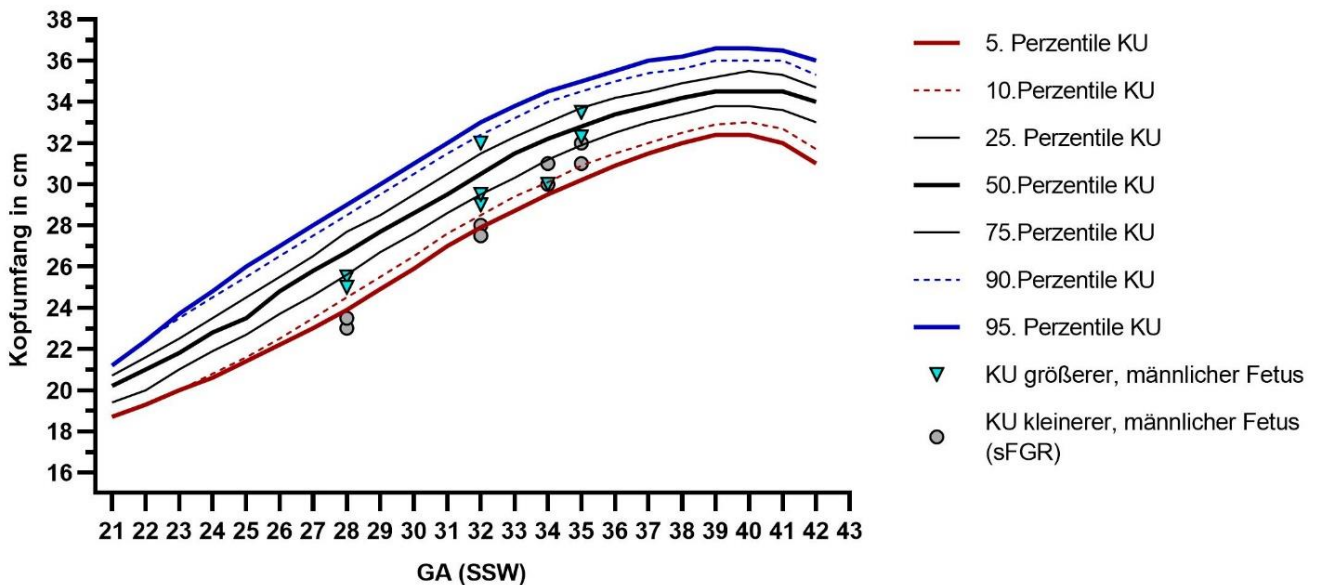


Abbildung 47: Kopfumfang bei Geburt von weiblichen (N=42) und männlichen Feten (N=26) dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)

3.3.7 Körpermaße bei Entlassung von der NICU (neonatal intensive /intermediate care unit)

In den folgenden Graphiken (Abbildungen 48 - 51) werden die Angaben Körpermaße der Gemini zum Zeitpunkt der Entlassung von der NICU dargestellt, wobei das Alter bei Entlassung als „korrigierte Schwangerschaftswoche“ angegeben wird.

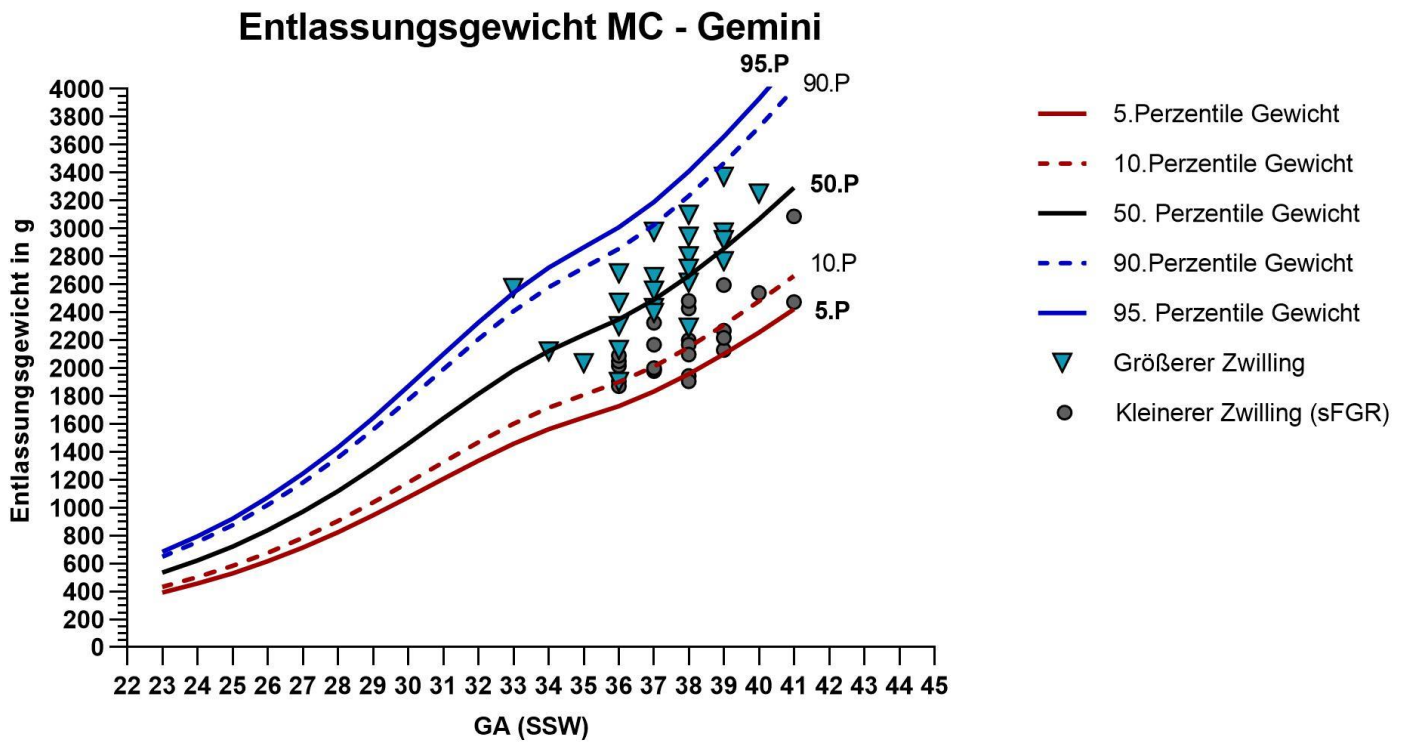
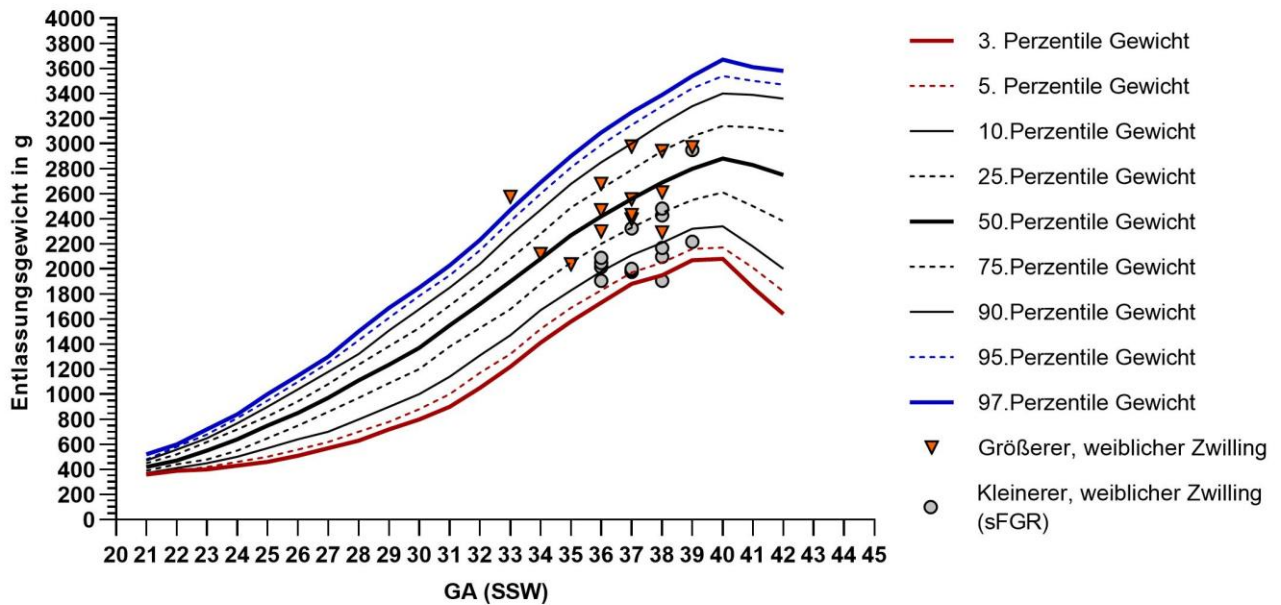


Abbildung 48: Darstellung des Entlassungsgewichtes von monochorialen Gemini anhand der Perzentilenkurven (N=50) (56)

Entlassungsgewicht weibliche Zwillinge



Entlassungsgewicht männlicher Zwillinge

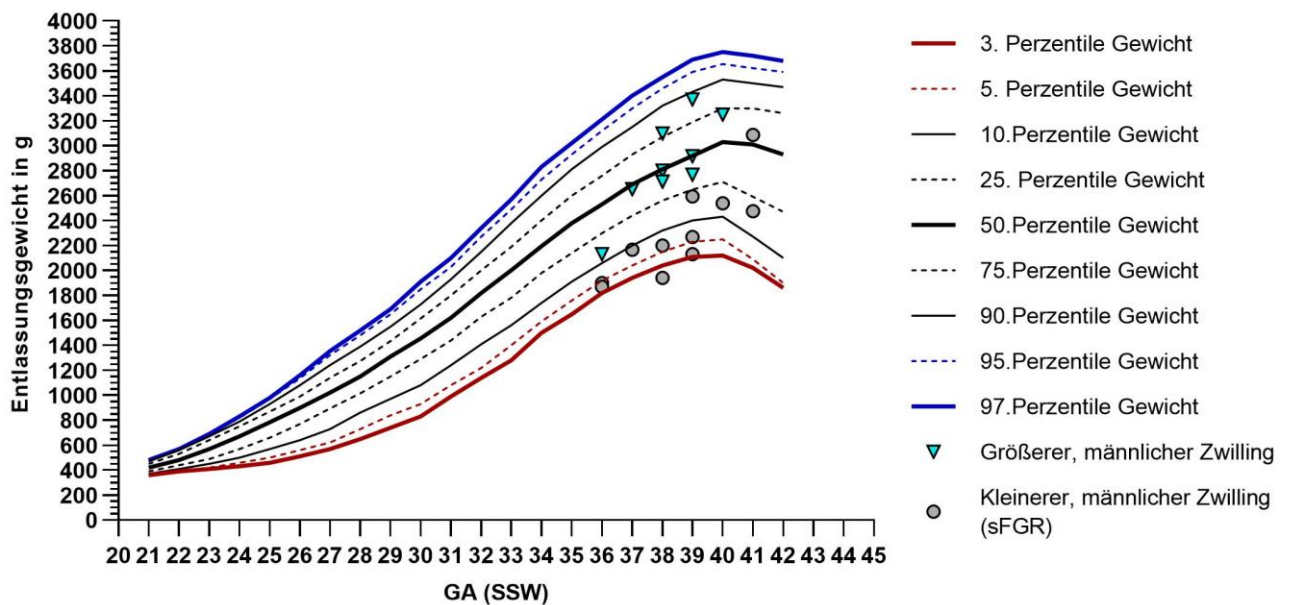
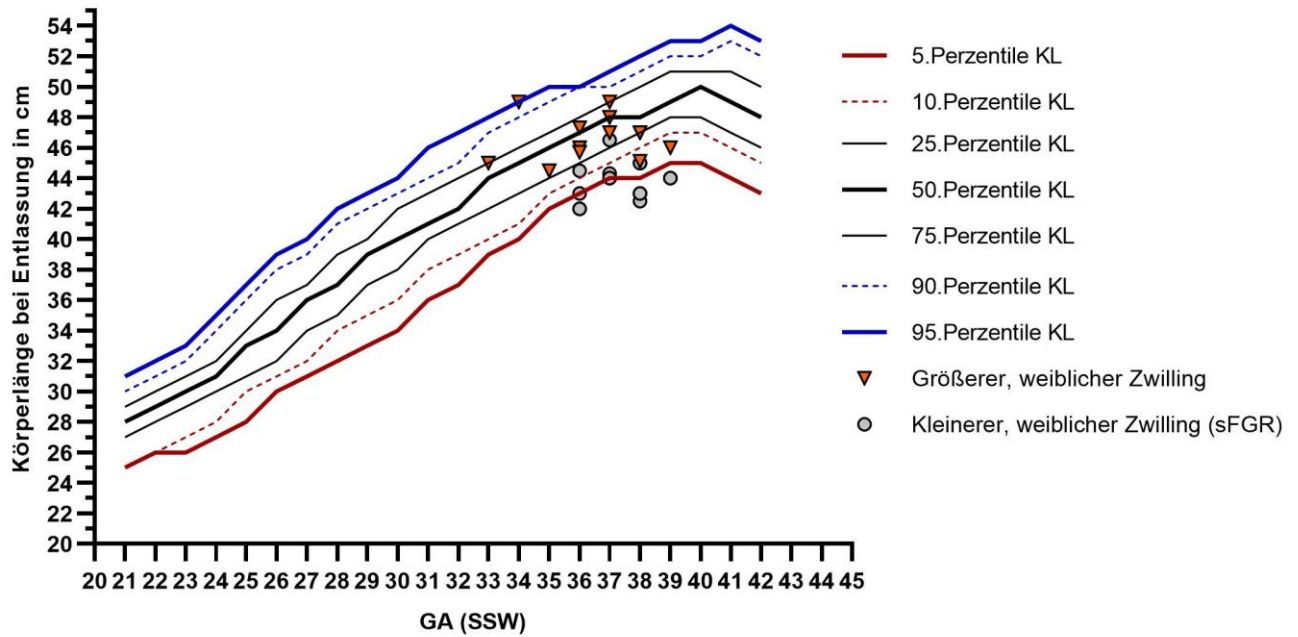


Abbildung 49: Darstellung des Entlassungsgewichtes von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) im Vergleich anhand der Perzentilenkurven (55)

Körperlänge bei Entlassung weibliche Zwillinge



Körperlänge bei Entlassung männliche Zwillinge

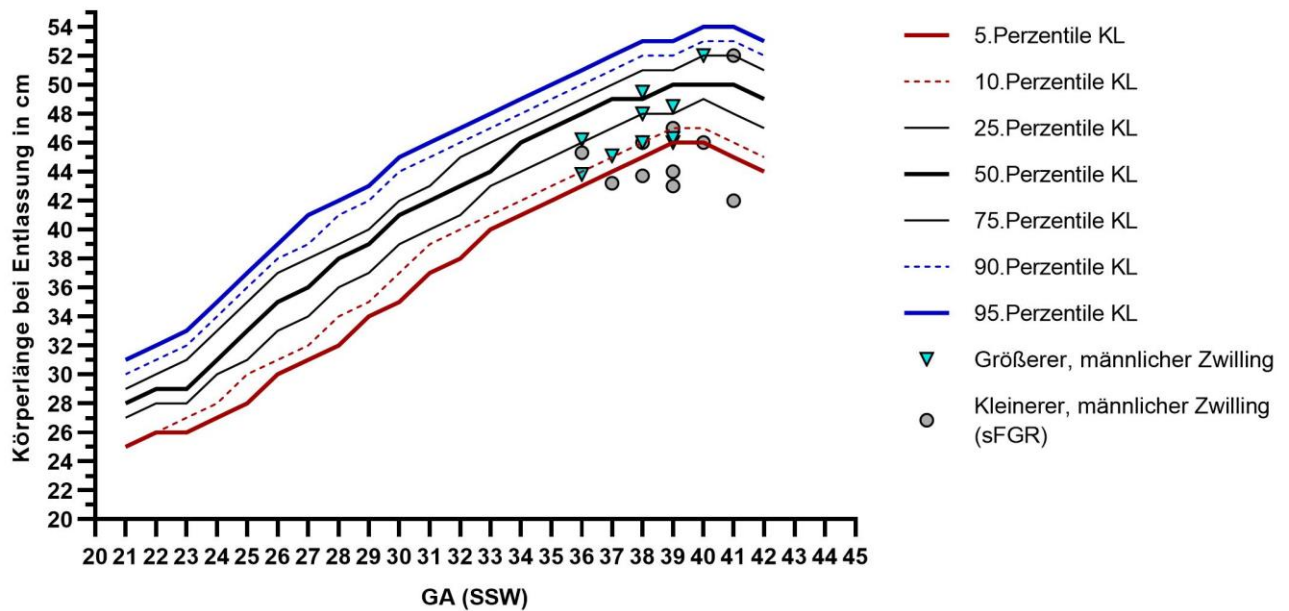
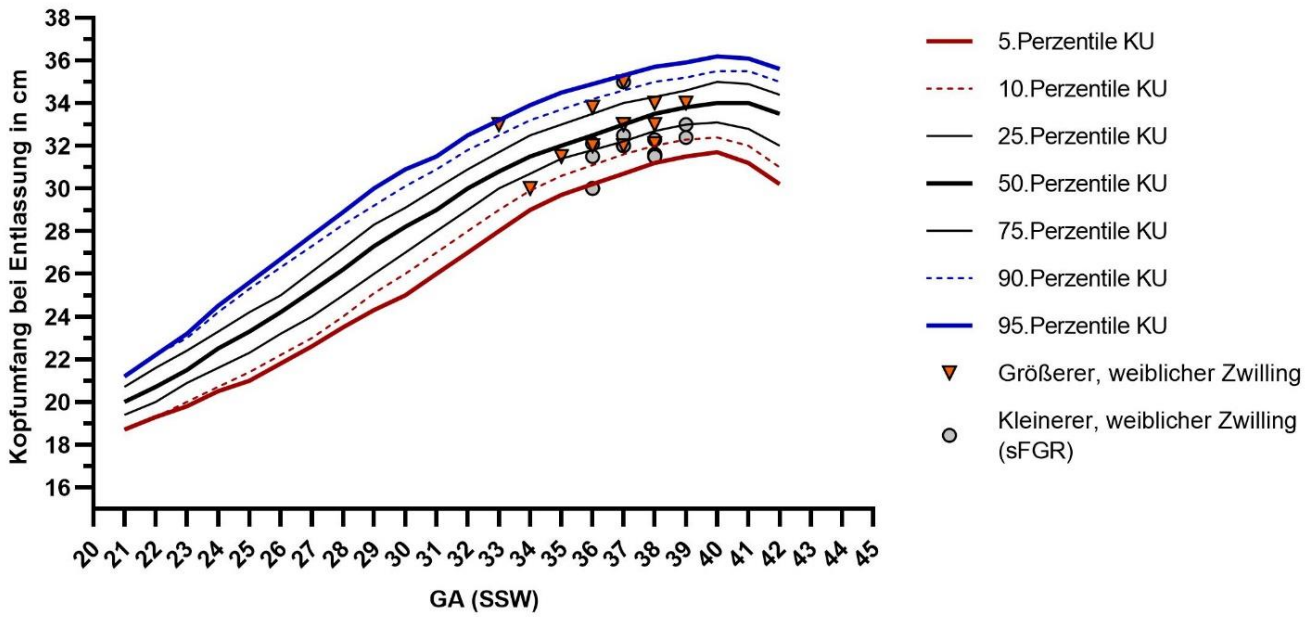


Abbildung 50: Darstellung der Körperlänge von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) bei Entlassung anhand der Perzentilenkurven (55)

Kopfumfang bei Entlassung weibliche Zwillinge



Kopfumfang bei Entlassung männliche Zwillinge

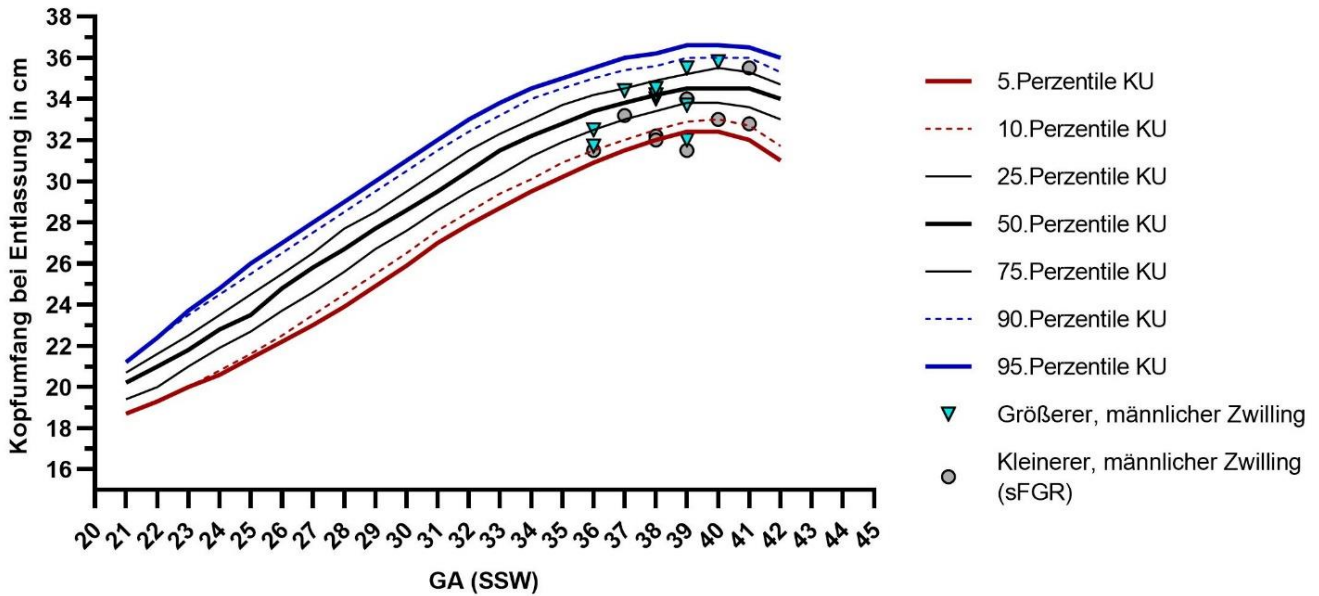


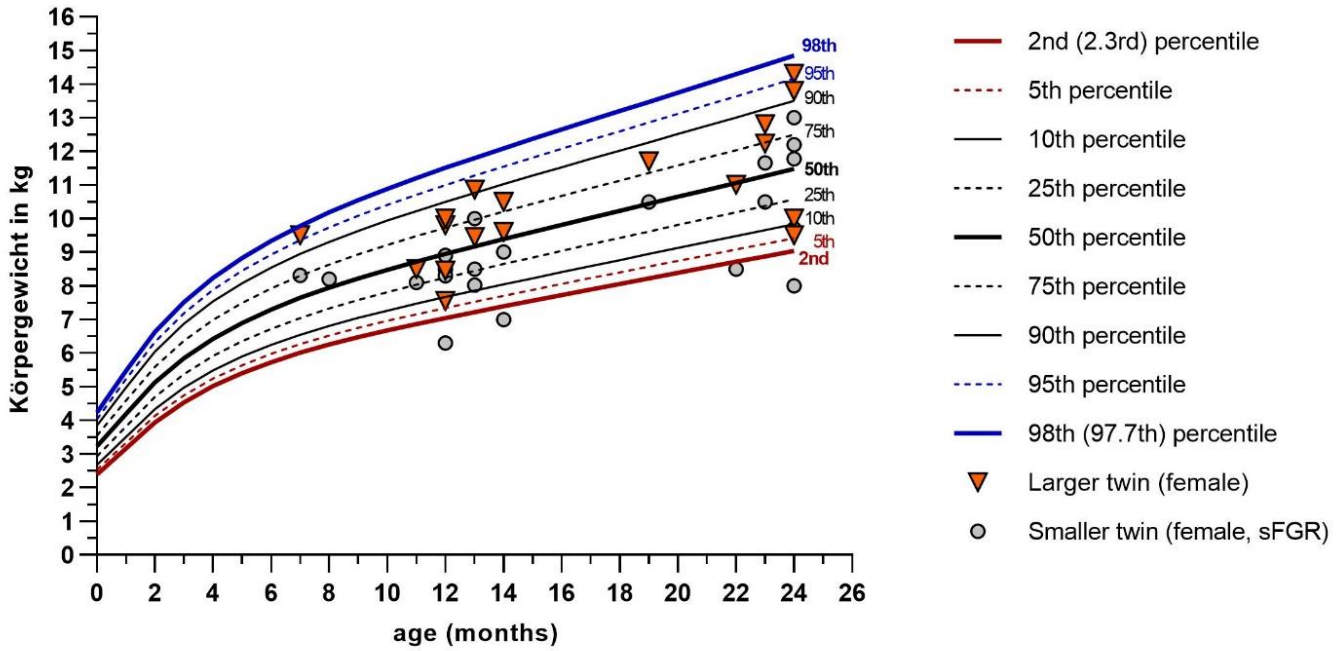
Abbildung 51: Kopfumfänge von weiblichen (N=30) und männlichen Zwillingen (N=20) im Vergleich, dargestellt anhand der Perzentilenkurven (55)

3.3.8 Wachstumsverlauf während der ersten 2 Lebensjahre im 1. Studienkollektiv (Darstellung anhand der Perzentilen)

In den nachfolgenden Graphiken (Abbildungen 52 – 54) findet sich die Darstellung der Körpermaße, welche in den Entwicklungskontrollen im Alter von ein und zwei Jahren erhoben wurden.

Die meisten Zwillingskinder (ca. 2/3) verzeichneten ein deutliches Aufholwachstum (catch-up growth), sodass sie in der Perzentilenkurve über der 3. Perzentile lagen. Ein catch-up growth lässt sich in diesem 1. PatientInnenkollektiv tendenziell häufiger bei weiblichen Zwillingen finden, während Wachstumswerte unter der 10. – 3. Perzentile häufiger bei männlichen Kindern angegeben wurden.

WHO growth charts Gewicht girls



WHO growth charts Gewicht Boys

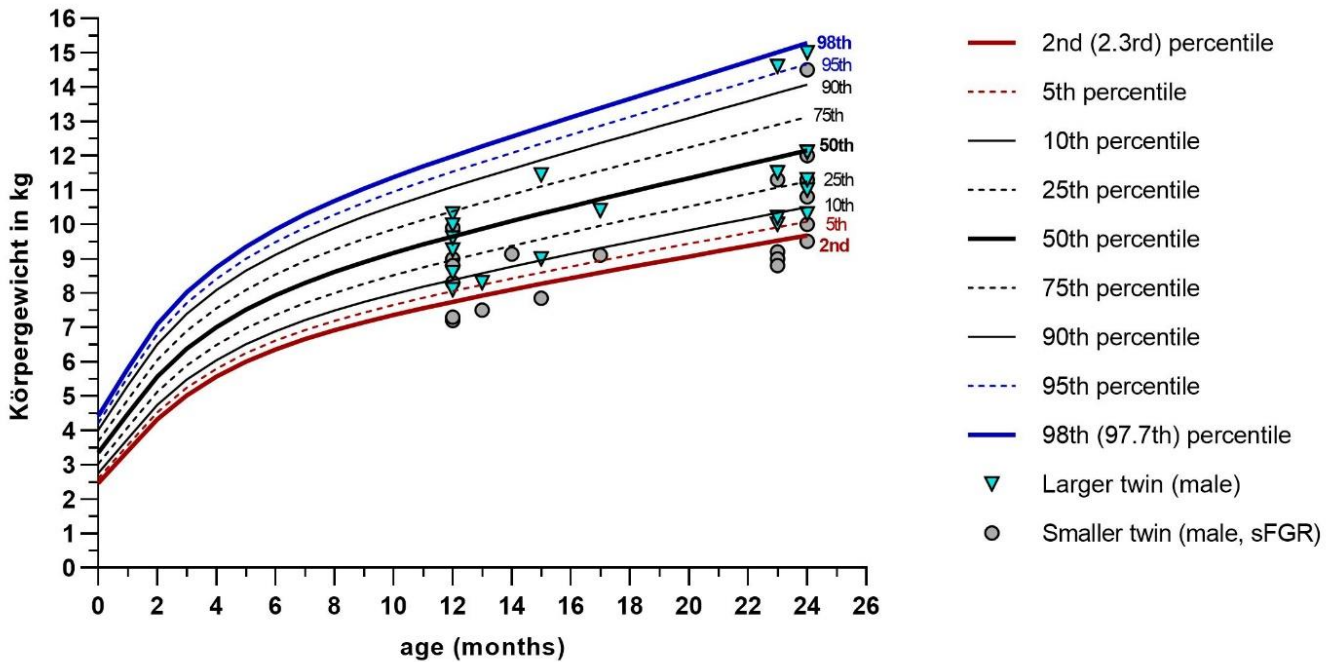
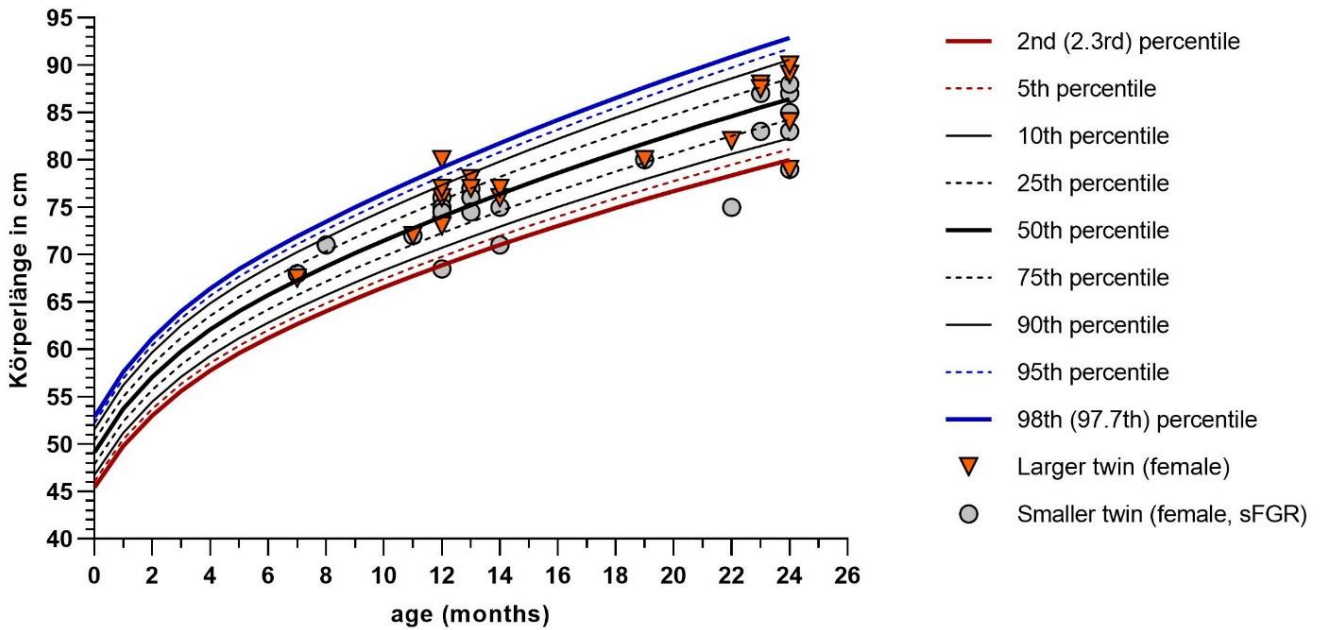


Abbildung 52: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung des Körpergewichtes der Zwillinge im Studienkollektiv (57)

WHO growth charts Körperlänge girls



WHO growth charts Körperlänge Boys

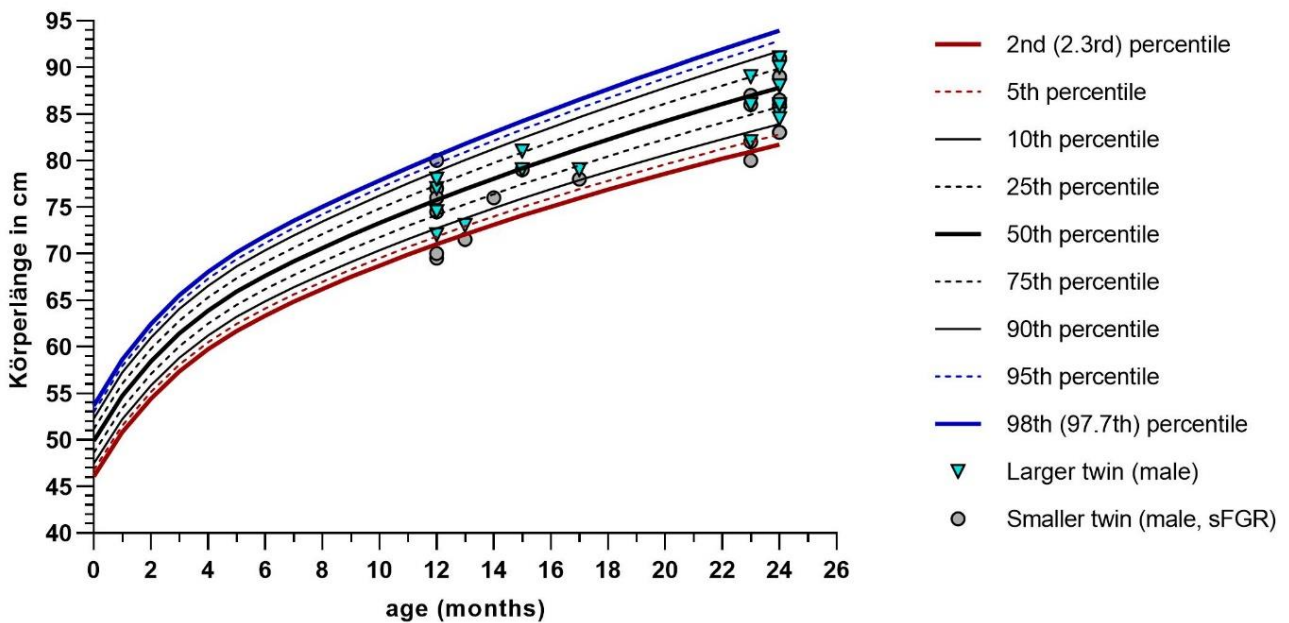
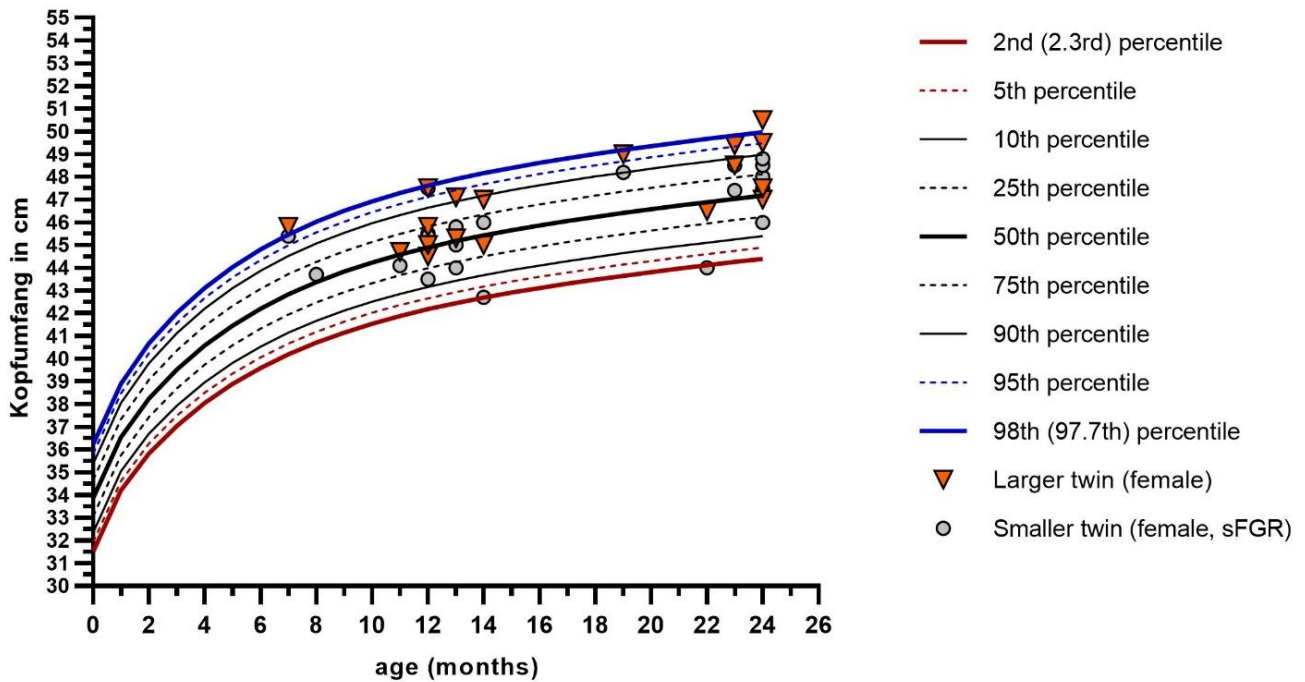


Abbildung 53: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung der Körperlänge der Zwillinge im Studienkollektiv (57)

WHO growth charts Kopfumfang girls



WHO growth charts Kopfumfang Boys

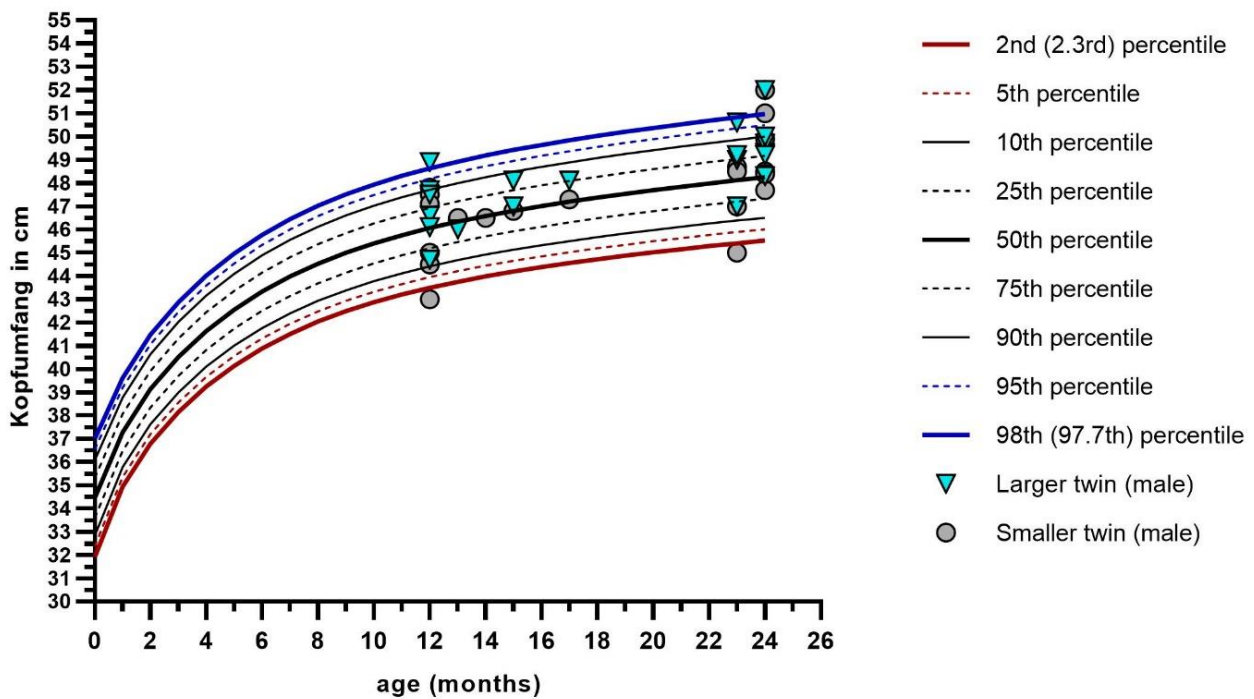


Abbildung 54: Perzentilenkurven nach WHO – Wachstumstabellen – Darstellung des Kopfumfanges der Zwillinge im Studienkollektiv (57)

3.3.8.1 Catch-up growth vs. Dystrophie bei FGR- und AGA-Zwillingen

Bei **40 von 68 Zwillingen** konnten Angaben über ein catch-up growth auf der einen Seite oder eine Dystrophie auf der anderen Seite erhoben werden. Neben 58,82% bei denen Daten - diese Informationen betreffend - vorlagen, gab es einen Datenverlust von 41,18% (28 Datensätze lost-to-follow-up).

Insgesamt wurden bei 26 der Zwillinge ein catch-up growth mit Perzentilenwechsel verzeichnet. 65% (26 von 40) der Zwillinge zeigten somit ein Aufholwachstum über der 3. Perzentile und gelegentlich sogar über der 10. Perzentile. Im Gegensatz dazu wurde bei 35% (14 von 40) der Zwillinge eine Dystrophie diagnostiziert.

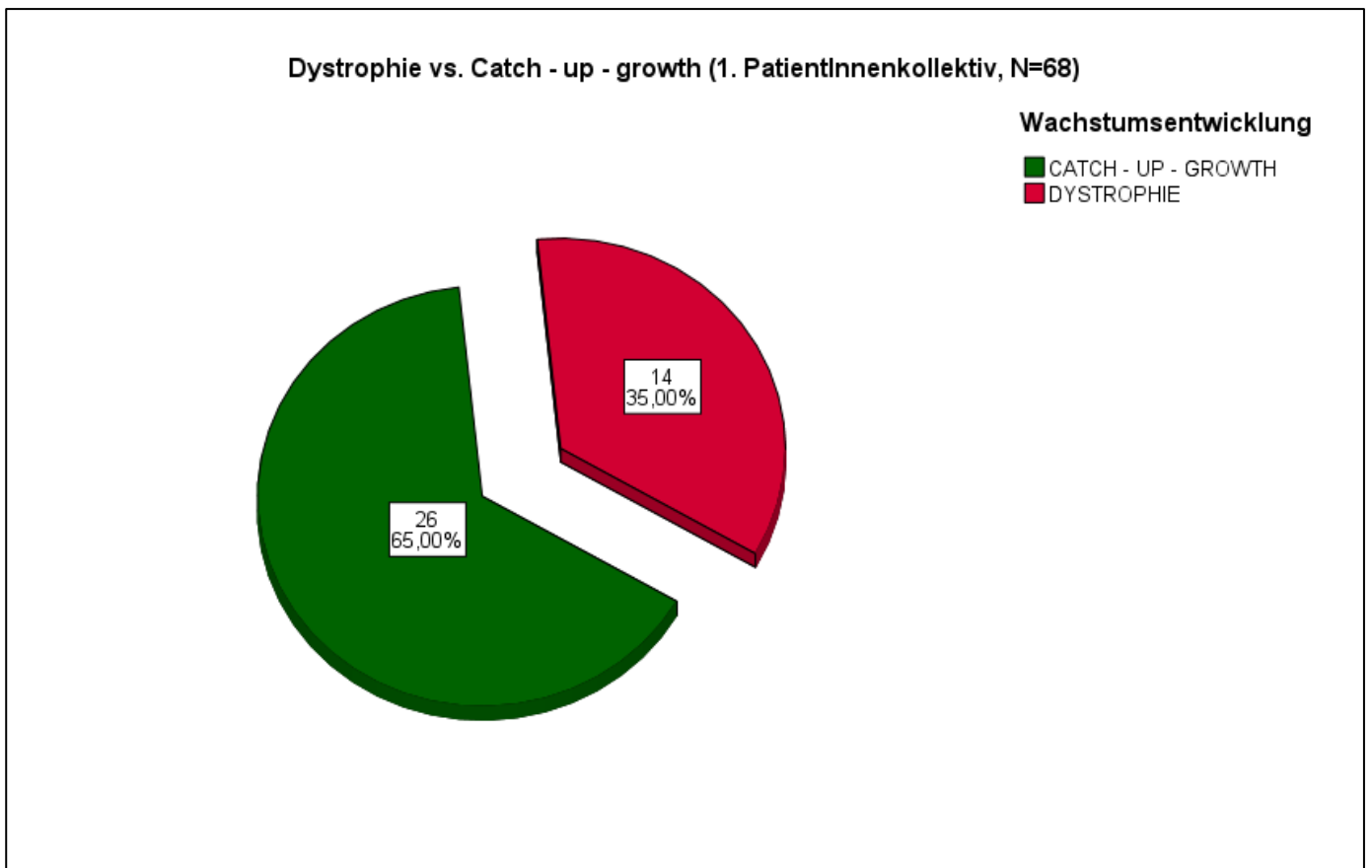


Abbildung 55: Wachstumsentwicklung der Zwillinge des 1. PatientInnenkollektivs (catch-up growth vs. Dystrophie) (N=40)

3.3.9 Weitere Eigenschaften des 1. Studienkollektivs bezüglich neonataler und kindlicher Entwicklung

3.3.9.1 Aufenthalt auf einer NICU

82,35% aller Gemini mussten postnatal auf der NICU aufgenommen werden.

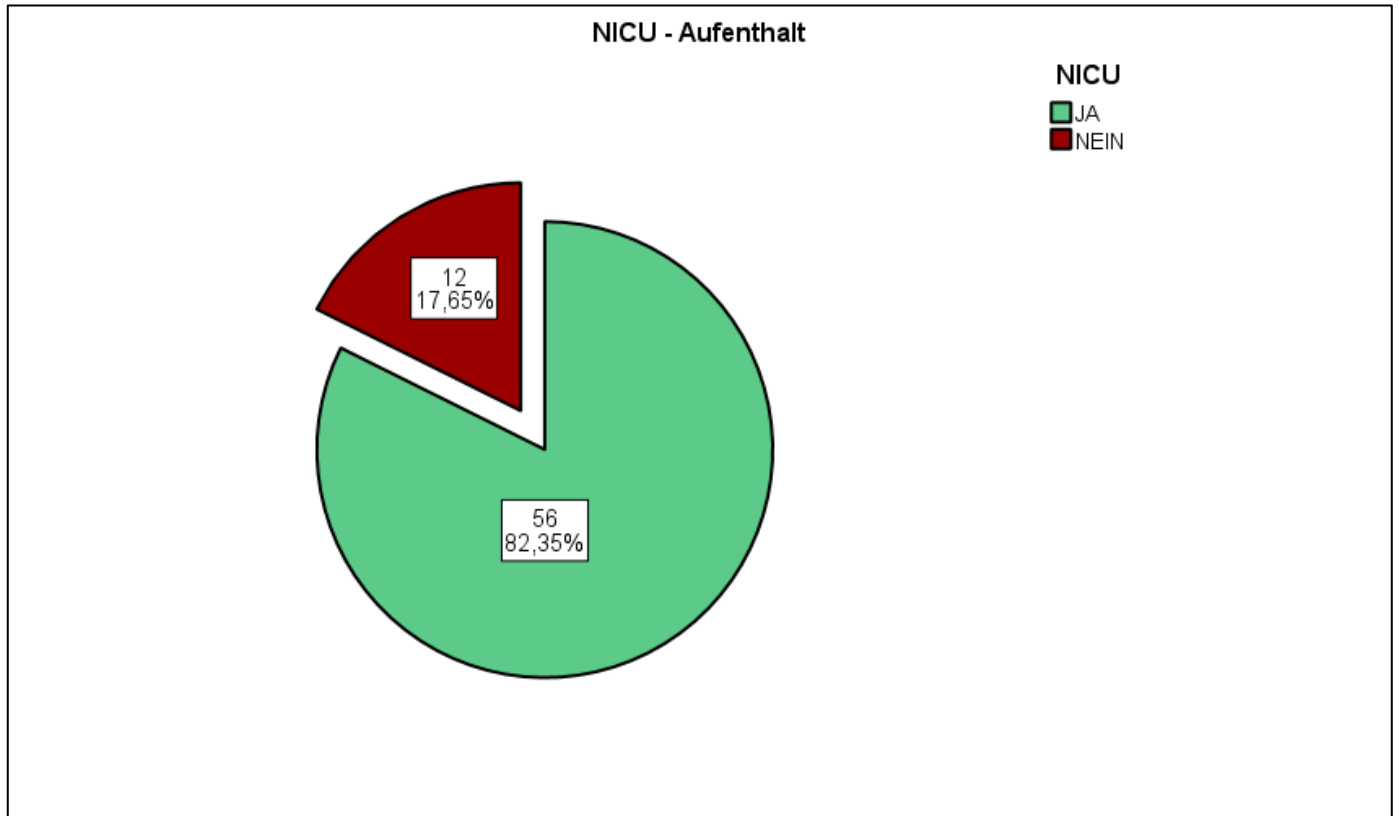


Abbildung 56: Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung im 1. PatientInnenkollektiv

Im Schnitt wurden die Zwillinge zwischen 13 – 50 Tagen auf der Intensivstation (NICU) betreut. Obwohl die Spannweite im Boxplot von 4 Tagen bis zu 92 Tagen reicht (Median = 25 Tage), so finden sich am oberen und unteren Ende nur wenige Gemini und lediglich ein Ausreißer bei 158 Tagen NICU – Aufenthalt.

Dieses Zwillingmädchen wurde bis zum 5. Lebensmonat auf der Abteilung für Kinderchirurgie behandelt, da es nach der Geburt zu schweren postpartalen Komplikationen gekommen war. NEC und ein postpartaler Ileus mit mehrfachen Operationen und Reoperationen waren die Folge. (Abbildung 57)

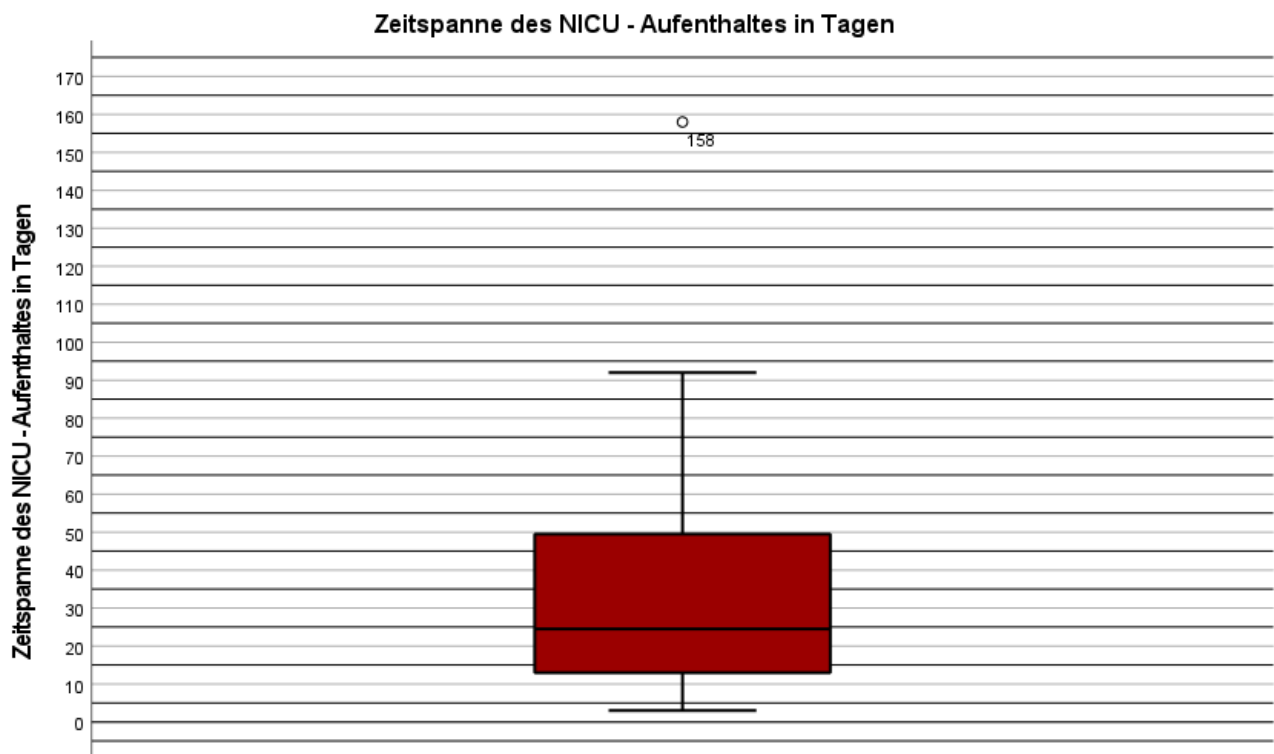


Abbildung 57: Zeitspanne des NICU – Aufenthaltes bei MCDA – Gemini im Studienkollektiv

Auch die AGA- Zwillinge bedurften häufig einer intensivmedizinischen Betreuung. Je früher die sFGR diagnostiziert wurde (early-onset), desto eher wurden beide Zwillinge nach der Geburt auf der NICU aufgenommen und desto länger war auch der Aufenthalt dort. Tendenziell verbrachten diese Zwillinge zwischen 23 und 52 Tage auf einer NICU (Median = 34 Tage). (siehe Abbildung 58)

Lag eine late-onset sFGR vor, so war der Anteil der Kinder, welche keine NICU benötigten deutlich höher. Speziell der AGA-Co-Zwilling musste dabei in einigen Fällen lediglich ein bis zwei Nächte zur Beobachtung stationär bleiben. Durchschnittlich verbrachten diese Gemini 9 – 15 Tage an einer NICU (Median = 12 Tage) (Abbildungen 58 und 59)

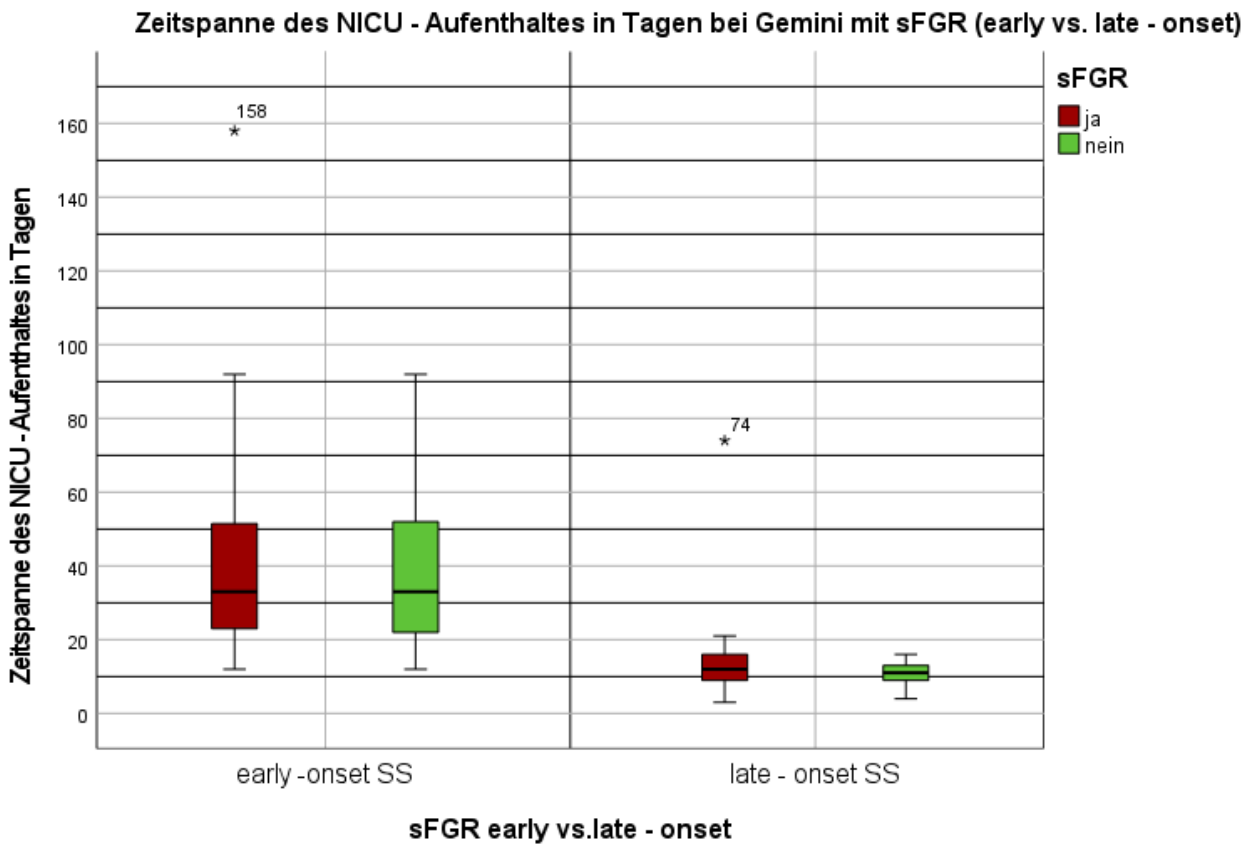


Abbildung 58: Dauer des NICU – Aufenthaltes bei Zwillingen mit early- und late-onset – sFGR

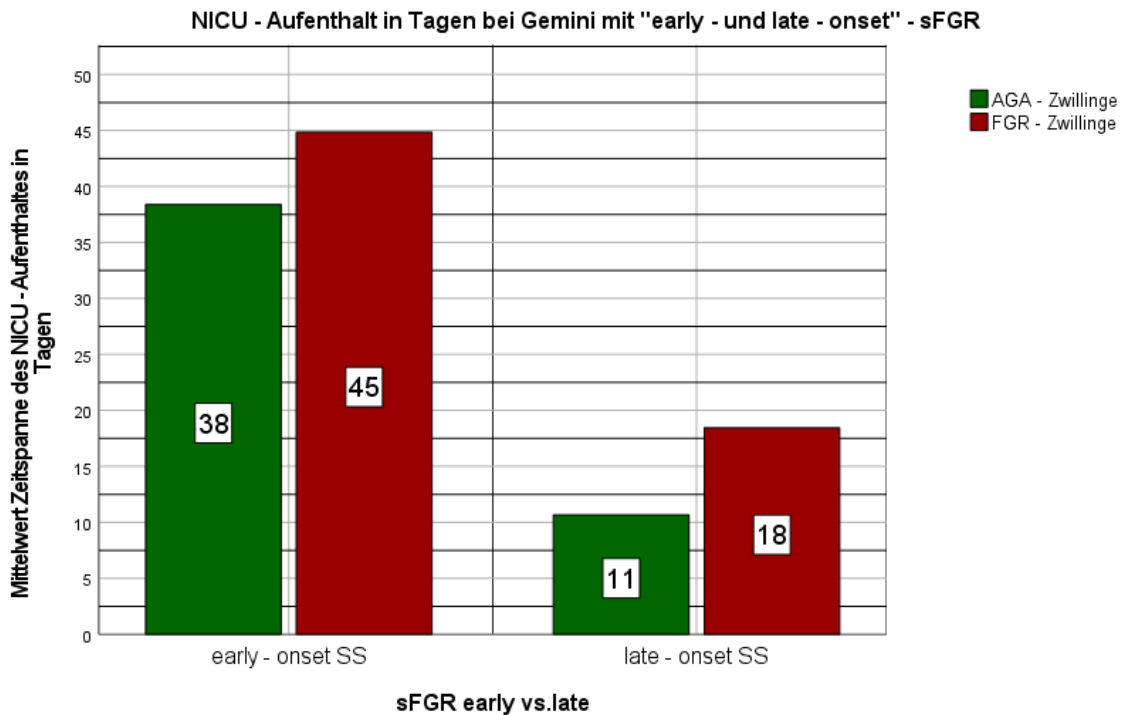


Abbildung 59: NICU – Aufenthalt (Dauer in Tagen) bei Zwillingen mit und ohne sFGR

Bei Zwillingschwangerschaften mit sFGR Typ I benötigten die AGA-Feten durchschnittlich gleich häufig einen NICU–Aufenthalt und dieser dauerte im Schnitt auch gleich lange, als jener der FGR - Gemini (tendenziell zwischen 12 und 33 Tage; Median = 20 Tage).

Bei Schwangerschaften mit sFGR Typ II und Typ III brauchten die FGR- Gemini im Mittel länger (Typ II: 55 – 92 Tage **FGR-Gemini**, Median = 80 Tage; 55 – 65 Tage **AGA-Gemini**, Median = 60 Tage; Typ III: 24 – 51 Tage **FGR-Gemini**; Median = 29 Tage; 17 – 32 Tage **AGA-Gemini**; Median = 26 Tage), bis sie von der NICU entlassen werden konnte, als die AGA-Zwillinge. (Abbildung 60).

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass Gemini mit sFGR Typ II die längsten NICU – Aufenthalte verzeichneten (Abbildungen 60 und 61)

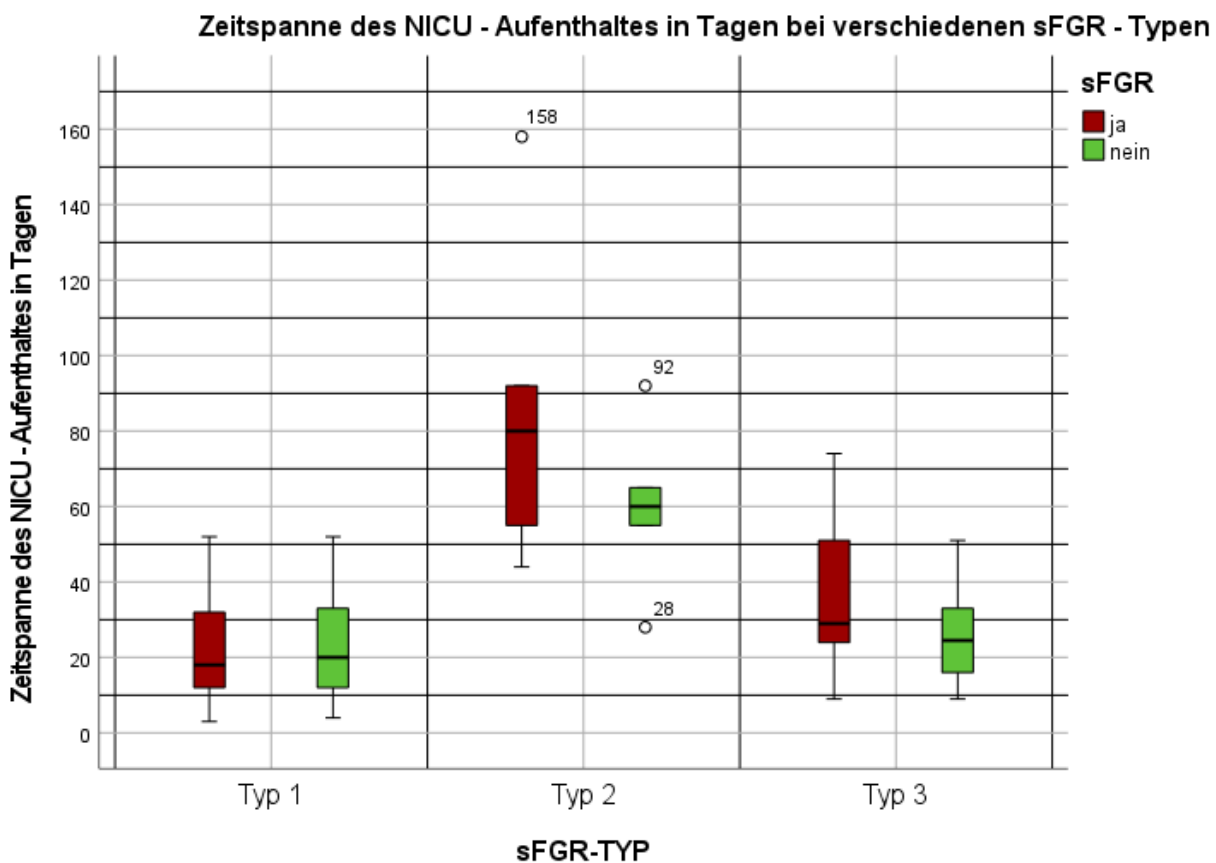


Abbildung 60: Dauer eines NICU – Aufenthaltes bei den verschiedenen sFGR - Typen

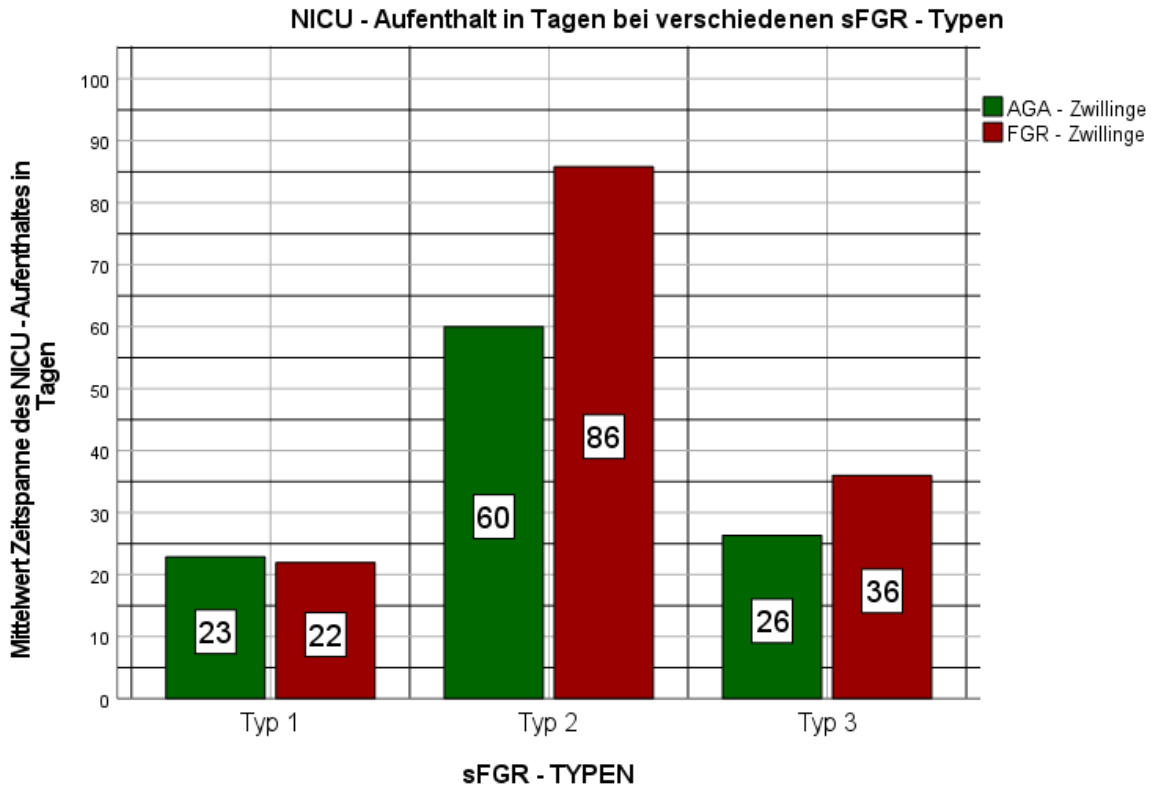


Abbildung 61: NICU – Aufenthalt mit durchschnittlicher Dauer (= Mittelwertangabe) bei Gemini mit und ohne sFGR (zusätzliche Unterscheidung in sFGR – Typen)

3.3.9.2 Postpartale Komorbiditäten der Neonaten des 1. Studienkollektivs

Im 1. Studienkollektiv wurden in 6/68 Fällen (8,82%) eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) gefunden; bei 4/68 Kinder eine PVL Grad 1 (5,88%), bei 2/68 eine PVL Grad 2 (2,94%). (Abbildung 62)

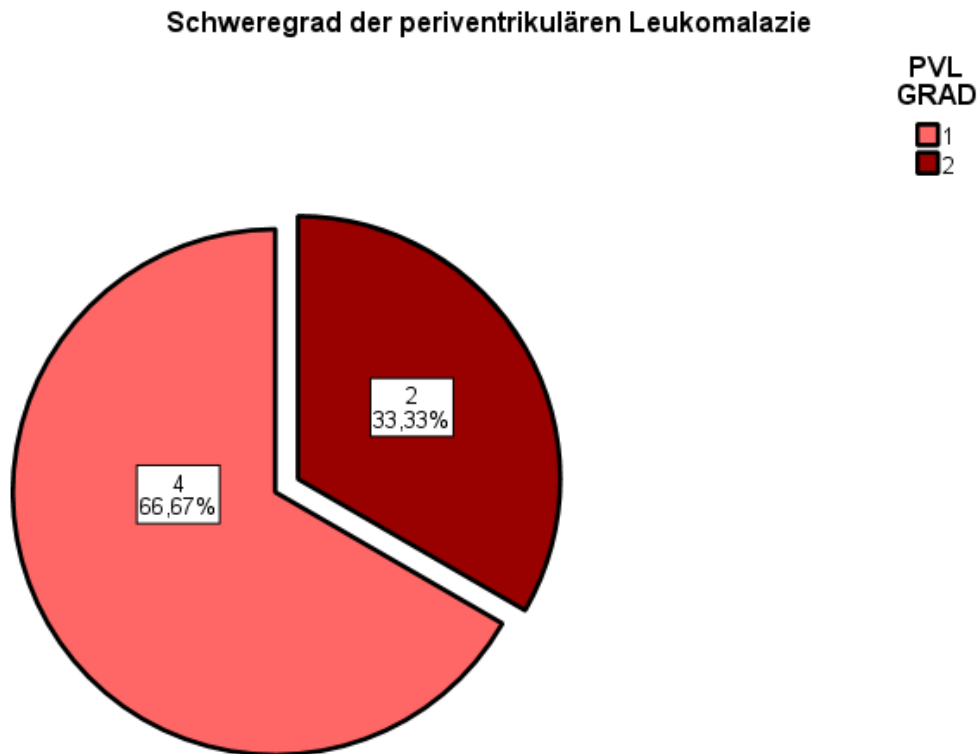


Abbildung 62: Schweregrad der PVL im 1. PatientInnenkollektiv (N=6)

Nur 1 Fall betraf in der PVL 1-Gruppe einen FGR - Feten. Die restlichen 5 Fälle betrafen AGA-Gemini (Abbildung 63). Es waren also AGA-Zwillinge häufiger von einer PVL betroffen, als die FGR-Feten. Die beiden Fälle einer PVL Grad II beispielsweise wurden beide bei AGA – Gemini diagnostiziert.

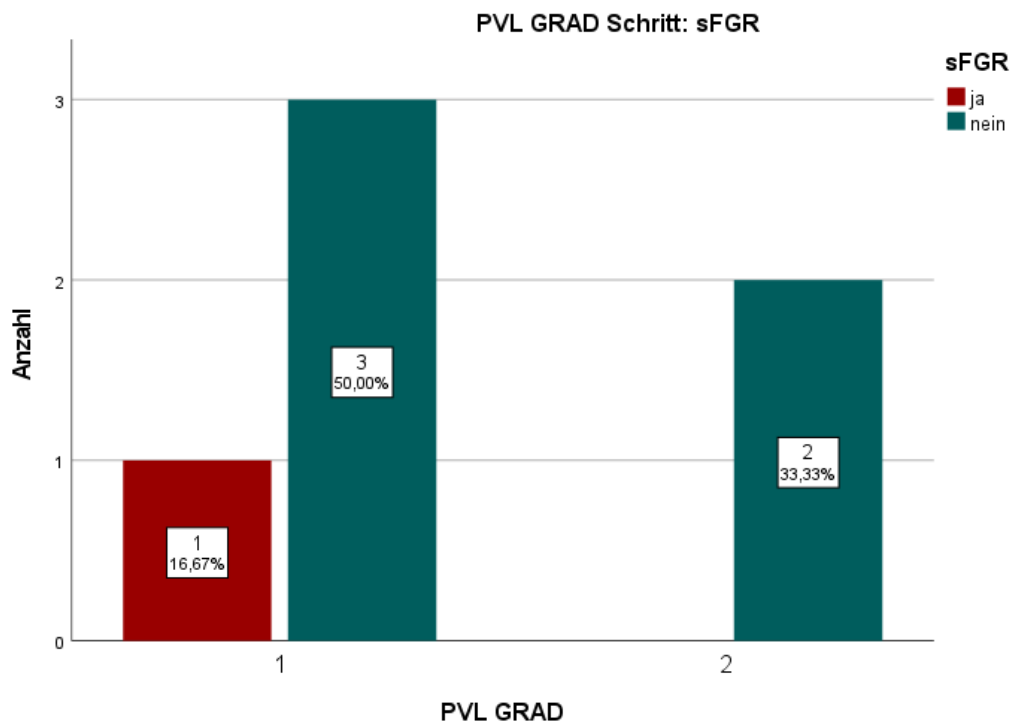


Abbildung 63: PVL – Schweregrad bei FGR – und AGA – Zwillingen

Alle 6 Fälle mit PVL stammten aus Schwangerschaften mit early-onset sFGR. (Abbildung 64).

Jeweils ein Zwilling mit PVL Grad 1 entstammte einer sFGR vom Typ I, zwei vom Typ II und einer vom Typ III. Eine PVL Grad 2 entwickelten ein Zwilling mit sFGR Typ I und einer mit Typ II. (Abbildung 65)

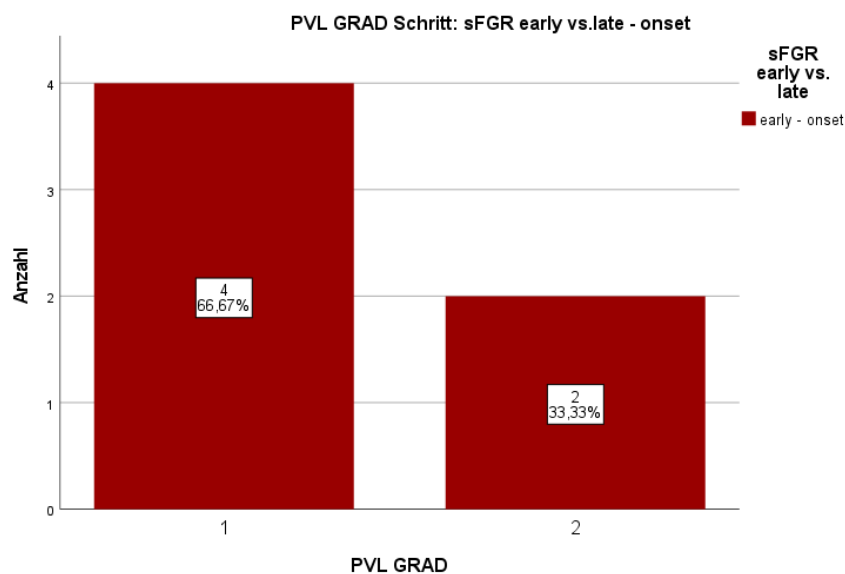


Abbildung 64: PVL – Fälle und – Schweregrade bei early- und late-onset sFGR

	PVL GRAD I	PVL GRAD II
AGA - Zwillinge EARLY-ONSET	3/4	2/2
AGA – Zwillinge LATE-ONSET	0/4	0/2
FGR – Zwillinge EARLY-ONSET	1/4	0/2
FGR - Zwillinge LATE-ONSET	0/4	0/2

Tabelle 9: Aufteilung von Zwillingen mit und ohne sFGR (Merkmal early- und late-onset sFGR)

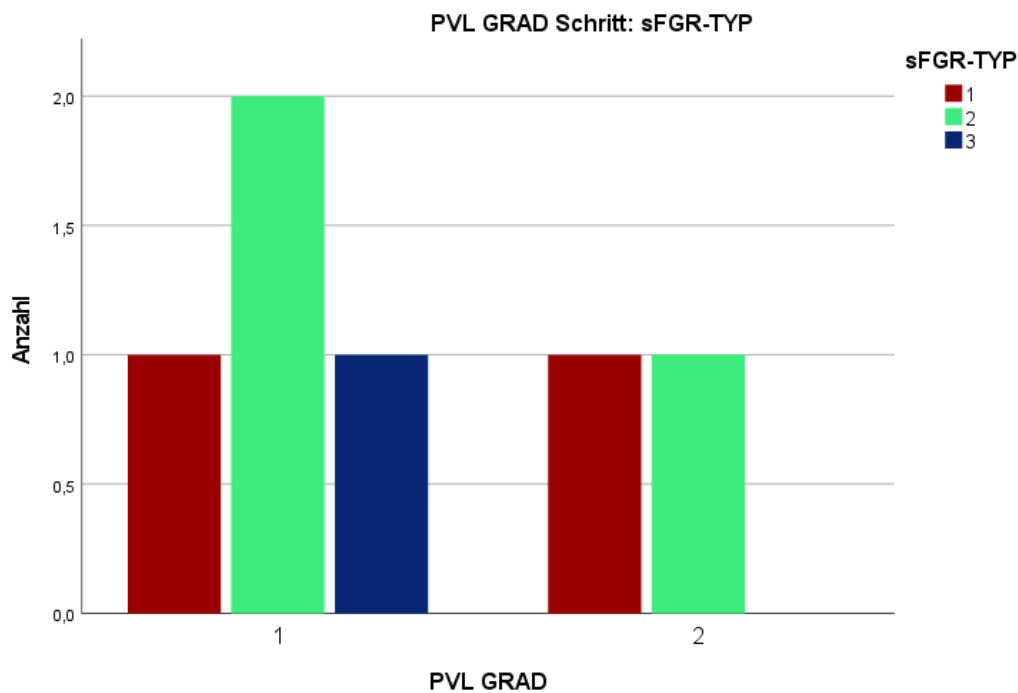


Abbildung 65: PVL – Fälle und – Schweregrade der verschiedenen sFGR - Typen

PVL GRAD I	AGA – Zwillinge	FGR - Zwillinge
TYP 1	0/4	1/4 ♠
TYP 2	2/4 ♠♠	0/4
TYP 3	1/4 ♠	0/4
PVL GRAD II		
TYP 1	1/2 ♠	0/2
TYP 2	1/2 ♠	0/2
TYP 3	0/2	0/2

Tabelle 10: Verteilung der Zwillinge mit und ohne sFGR anhand der sFGR - Typen

Fälle mit intraventrikulärer Hämorrhagie (IVH) wurden in diesem Studienkollektiv nicht verzeichnet.

3.3.9.3 Somatische Komorbiditäten und hereditäre Abnormalitäten

In 8 Fällen wurden körperliche Auffälligkeiten dokumentiert. In 2 Fällen betrafen diese AGA-Gemini und in 6 Fällen waren FGR–Gemini betroffen. Die Konstellationen und Kombinationen der Komorbiditäten sind in (Tabelle 11 und Abbildung 66) dargestellt.

<u>Weitere postpartale Komorbiditäten der Neonaten:</u>	Anzahl der Patienten-/Patientinnenfälle mit den genannten Pathologien					
	Gesamtanzahl		AGA - Zwillinge		FGR - Zwillinge	
	Anzahl (N=68)	Prozente (%)	Anzahl (N=34)	Prozente (%)	Anzahl (N=34)	Prozente (%)
➤ Aortenbogenanomalie	1/68	1,47%	0/34	0,00%	1/34	2,94%
➤ Glanduläre Hypospadie (Harnröhrenverkürzung) ➤ Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) mit pulmonalem Hypertonus	1/68	1,47%	0/34	0,00%	1/34	2,94%
➤ Renale und kardiale Auffälligkeiten	2/68	2,94%	1/34	2,94%	1/34	2,94%
➤ Pulmonale Auffälligkeiten (Bronchomalazie; CCAM rechter oberer Lappen; Trachealstenose) ➤ Renale Auffälligkeiten ➤ Milde, motorische Entwicklungsstörung ➤ Horizontaler Nystagmus	1/68	1,47%	1/34	2,94%	0/34	0,00%
➤ Microcephalie	1/68	1,47%	0/34	0,00%	1/34	2,94%
➤ Minderwuchs	1/68	1,47%	0/34	0,00%	1/34	2,94%
➤ Nekrotisierende Enterocolitis (NEC) ➤ Mekoniumileus ➤ Sepsis ➤ Microcephalie ➤ Strabismus convergens intermittens bds.	1/68	1,47%	0/34	0,00%	1/34	2,94%

Tabelle 11: Somatische Komorbiditäten und Auffälligkeiten

Weitere postpartale Komorbiditäten der Neonaten:	Anzahl der Patienten-/Patientinnenfälle mit den genannten Pathologien											
	TYP I (N=44)				TYP II (N=12)				TYP III (N=12)			
	AGA - Zwillinge		FGR - Zwillinge		AGA - Zwillinge		FGR - Zwillinge		AGA - Zwillinge		FGR - Zwillinge	
	Anzahl (N=22)	Prozente (%)	Anzahl (N=22)	Prozente (%)	Anzahl (N=6)	Prozente (%)	Anzahl (N=6)	Prozente (%)	Anzahl (N=6)	Prozente (%)	Anzahl (N=6)	Prozente (%)
➤ Aortenbogenanomalie	0/22	0,00%	1/22	4,55%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%
➤ Glanduläre Hypospadie (Harnröhrenverkürzung)												
➤ Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) mit pulmonalem Hypertonus	0/22	0,00%	0/22	0,00%	0/6	0,00%	1/6	16,67%	0/6	0,00%	0/6	0,00%
➤ Renale und kardiale Auffälligkeiten	0/22	0,00%	0/22	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	1/6	16,67%	1/6	16,67%
➤ Pulmonale Auffälligkeiten (Bronchomalazie; CCAM rechter oberer Lappen; Trachealstenose)												
➤ Renale Auffälligkeiten	1/22	4,55%	0/22	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%
➤ Milde, motorische Entwicklungsstörung												
➤ Horizontaler Nystagmus												
➤ Microcephalie	0/22	0,00%	1/22	4,55%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%
➤ Minderwuchs	0/22	0,00%	0/22	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	0/6	0,00%	1/6	16,67%
➤ Nekrotisierende Enterocolitis (NEC)												
➤ Mekoniumileus												
➤ Sepsis	0/22	0,00%	0/22	0,00%	0/6	0,00%	1/6	16,67%	0/6	0,00%	0/6	0,00%
➤ Microcephalie												
➤ Strabismus convergens intermittens bds.												

Abbildung 66: Verteilung der sFGR – Typen auf weitere postpartale Komorbiditäten der Neonaten

3.4 Darstellung des 2. Studienkollektivs (zusätzliche Durchführung eines Entwicklungstests)

3.4.1 Selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) und die Verteilung des 2. Studienkollektivs auf die drei Typen

In diesem Studienkollektiv fanden sich 14/28 AGA-Gemini (50%) und 14/28 FGR-Gemini (50%). 22 Fälle entstammten einer early-onset sFGR und 6 einer late-onset sFGR.

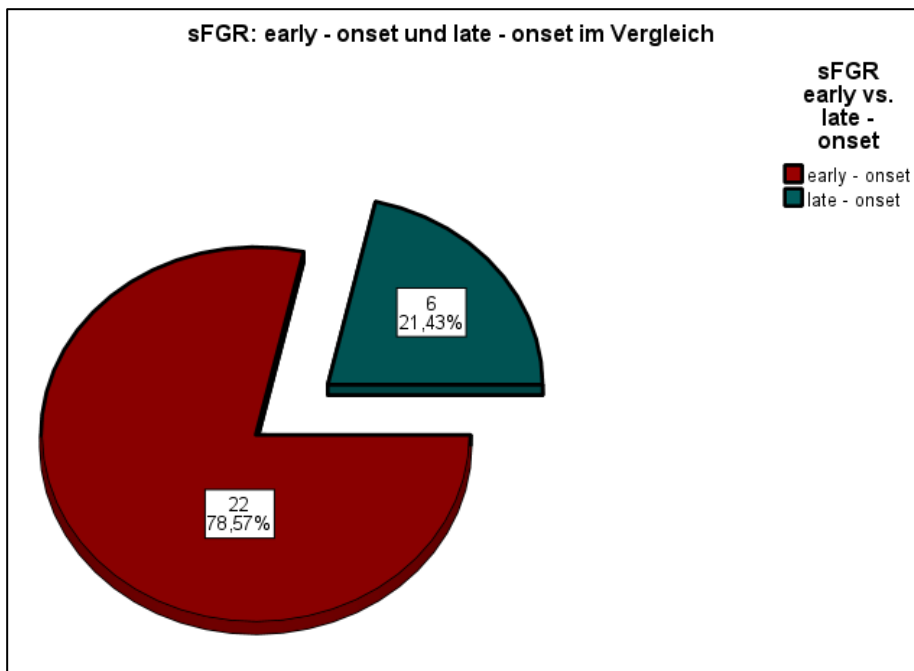


Abbildung 67: early-onset und late-onset sFGR - Verteilung im 2. PatientInnenkollektiv (N=28)

Bei 18 Zwillingen (64,29%) lag ein sFGR Typ I, bei 6 (21,43%) ein Typ II und bei 4 (14,29%) ein Typ III vor.

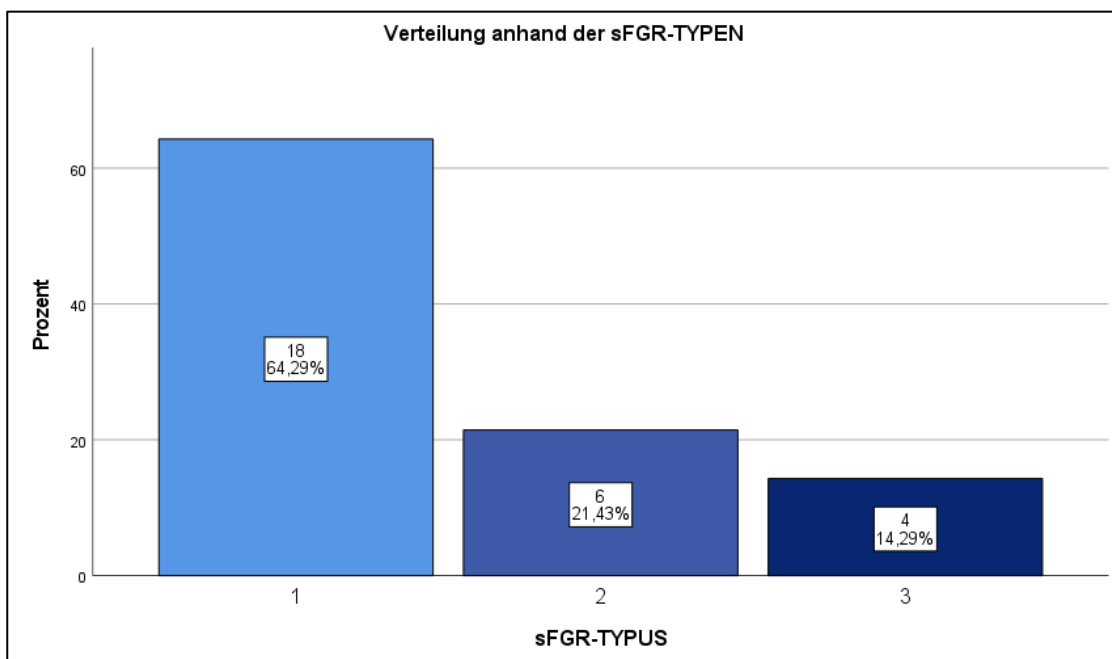


Abbildung 68: sFGR – Typen – Verteilung im 2. PatientInnenkollektiv (N=28)

3.5 Entwicklungsneurologische Testungen im 2.Studienkollektiv

Insgesamt 28 Zwillingenkinder wurden einer standardisierten Entwicklungsdiagnostik mittels BSID unterzogen.

3.5.1 Skalenwerte der Bayley – Testung (BSID IIIrdEdition)

Die Ergebnisse der Bayley–Testung mit zwei Jahren lassen auf verschiedenartig ausgeprägte Entwicklungsdefizite in den Bereichen Kognition, Sprache und/oder Motorik schließen (Abbildung 69). Die Zwillinge waren zum Zeitpunkt der Testung in einem korrigierten Alter zwischen 23 und 25 Monate alt.

Der Median lag bei der Kognitiven Skala bei 106, bei der Sprachskala bei 97 und der Motorikskala bei 95.

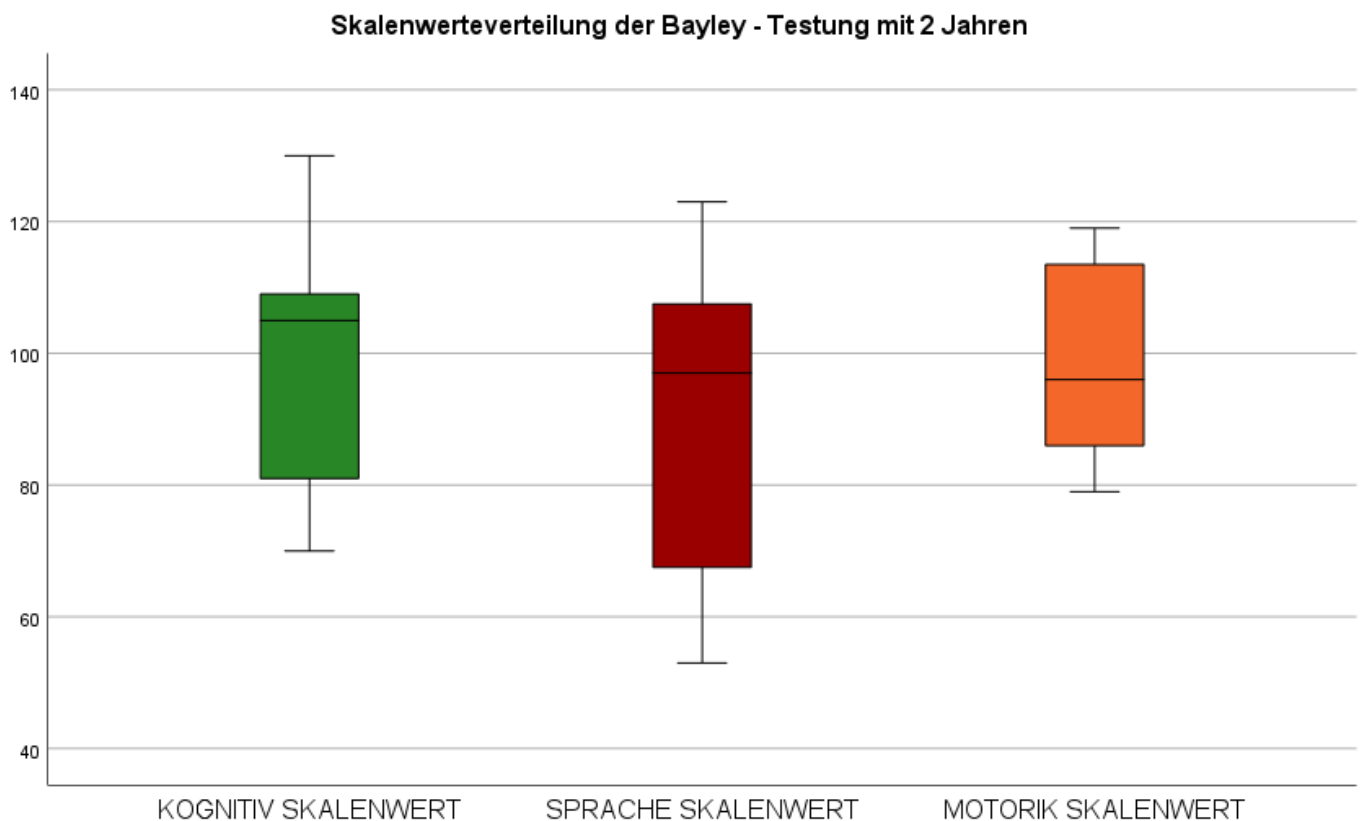


Abbildung 69: Skalenwerteverteilung der Bayley – Testung mit 2 Jahren (N=28), (ausgehend von Motorikskala, da hierbei alle Zwillinge getestet wurden)

3.5.2 Ergebnisse der Bayley-Testung 2 Jahre

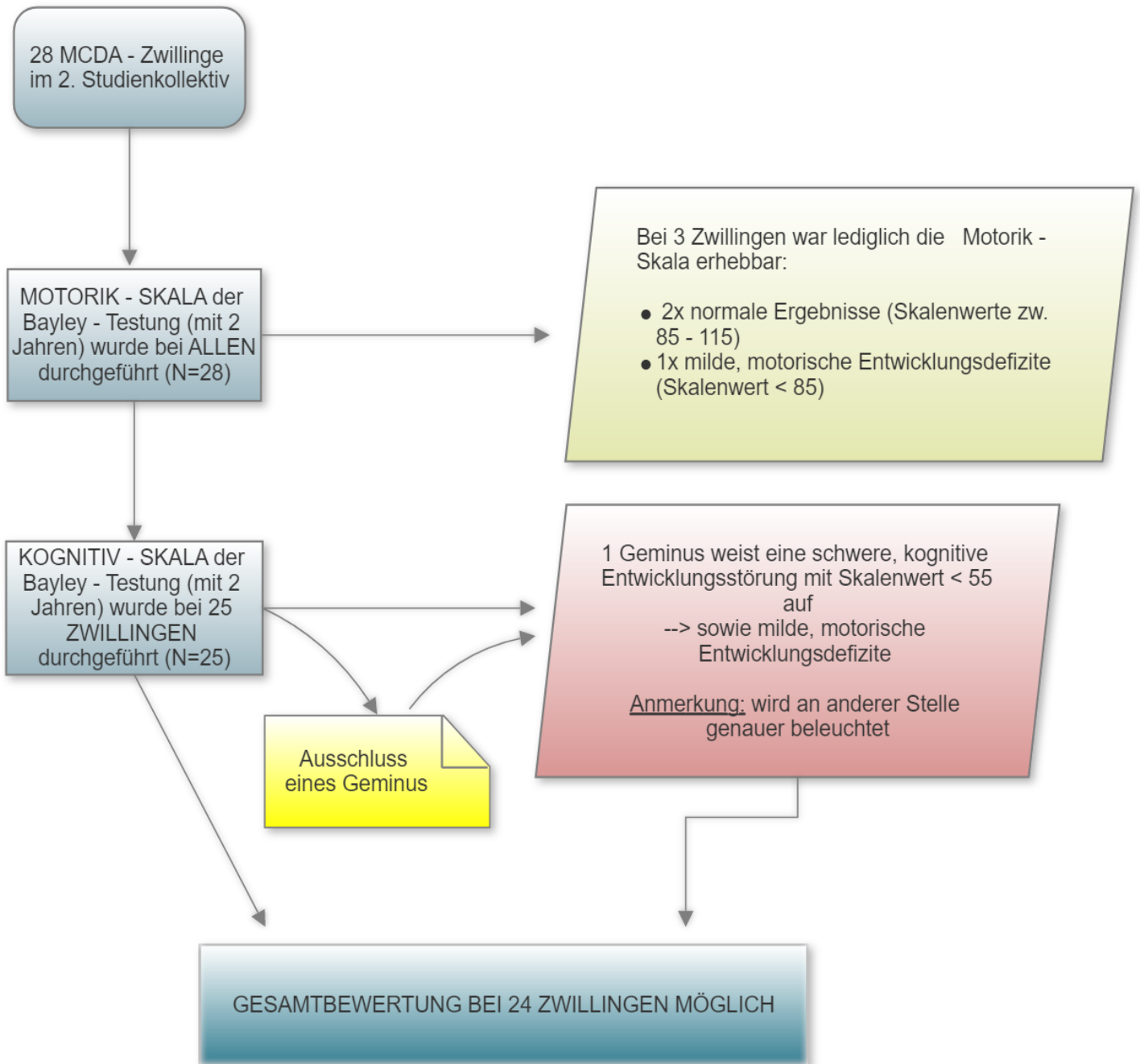


Figure 2: Flussdiagramm des 2. Studienkollektivs – Darstellung von Ausschluss und Einschluss der Zwillinge für die Gesamtbewertung der Bayley - Testung

	2 – JAHRES – KONTROLLE: UNTERTEST		
	↓	↓	↓
KATEGORIE (OUTCOME – Rubrik)	KOGNITION	MOTORIK	SPRACHE
NORMAL (Skalenwerte 85 – 115)	19/25 (76%)	21/28 (75%)	6/11 (54,55%)
MILD (Skalenwerte 70 – 84)	5/25 (20%)	7/28 (25%)	2/11 (18,18%)
MODERAT (Skalenwerte 55 – 69)	0/25 (0%)	0/28 (0%)	1/11 (9,09%)
SCHWER (Skalenwerte <55)	1/25 (4%)	0/28 (0%)	2/11 (18,18%)

Tabelle 12: Auswertung der entwicklungsneurologischen Testungen mit 2 Jahren

Wie man der (Tabelle 12) entnehmen kann, wurde bei einem Zwilling ein Skalenwert <55 bei den Aufgaben der kognitiven Skala verzeichnet. Dies ist am ehesten soziokulturellen Gründen geschuldet. Aber zuerst nochmal eine kurze Beschreibung des Kindes und dessen Vorbefunden:

- AGA – Geminus; GA 32+2 SSW; männlich; early-onset sFGR → Diagnose 25+1 SSW; Typ I; NICU - Aufenthalt für 52 Tage; GG: 1640g; EG: 2916g; DYSTROPHIE, PVL Grad II, Dystonie, Plexus choroideus Blutung bds.
- Es wurde bei diesem Geminus auch eine Bayley – Testung mit korrigiert 15 Monaten und 3 Tagen durchgeführt. Damals wies das Kind eine milde, kognitive Entwicklungsverzögerung, milde Defizite in expressiver und rezeptiver Sprache und normale motorische Fertigkeiten auf.

Laut den Befunden im „Medocs“ (klinikinternes Informationssystem), konnten Kognition und Sprache beim FGR – Geminus überhaupt nicht durchgeführt werden und beim AGA - Geminus ebenfalls nur bedingt.

Der Skalenwert für die kognitive Skala wurde notiert und kann in den Unterlagen der Entwicklungsambulanz eingesehen werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Geminus der Vollständigkeit halber in den Tabellen zu den Detailergebnissen angeführt, da dort alle Zwillinge aufscheinen, von denen Skalenwerte notiert wurden. Für die allgemeine Auswertung zum Langzeitoutcome wird er aufgrund der möglichen Beeinflussung der Validität der Ergebnisse ausgeschlossen. Falsch positive Ergebnisse

bezüglich schwerer Entwicklungsstörung sollen so für diese Auswertung verhindert werden.

Im Folgenden wurden nur die Testergebnisse von 24 Gemini weiter ausgewertet, da nur für diese valide Werte vorlagen.

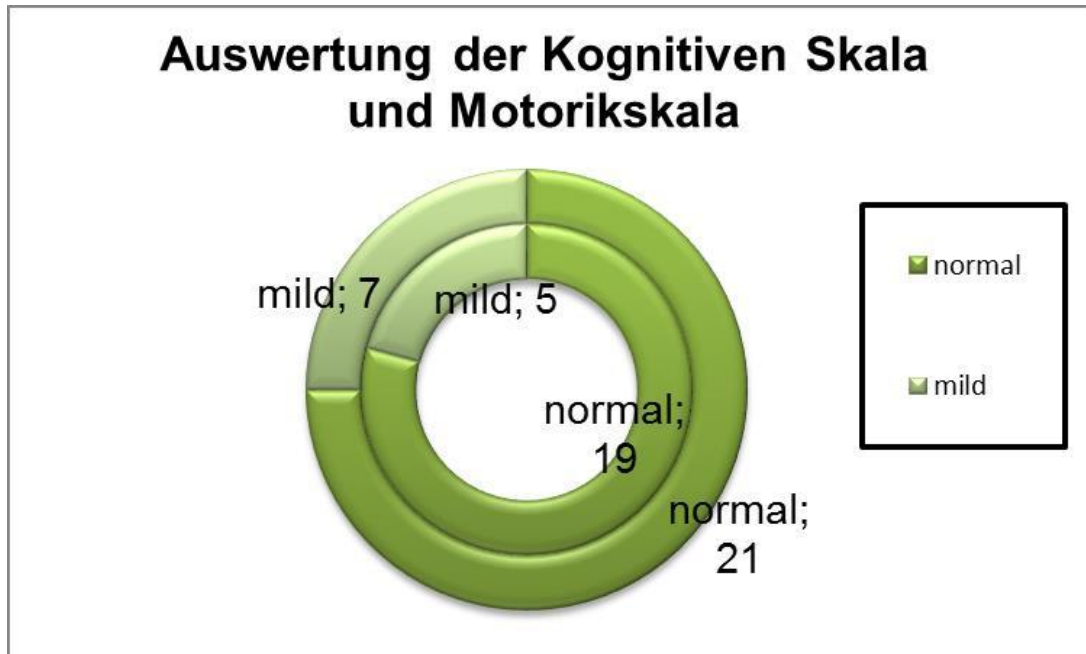


Abbildung 70: Auswertung der Kognitiven und Motorischen Skala

Innerer Ring = Präsentation der Ergebnisse KOGNITIVE SKALA (N=24)

Äußerer Ring = Präsentation der Ergebnisse MOTORIKSKALA (N=28)

KATEGORIE	2 – JAHRES – KONTROLLE : UNTERTEST	
	KOGNITION	MOTORIK
NORMAL (Skalenwerte 85-115)	19/24 (79,17%)	21/28 (75%)
MILD (Skalenwerte 70-84)	5/24 (20,83%)	7/28 (25%)
MODERAT (Skalenwerte 55-69)	0/24 (0,00%)	0/28 (0%)
SCHWER (Skalenwerte <55)	0/24 (0,00%)	0/28 (0%)

Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtauswertung des Langzeitoutcomes

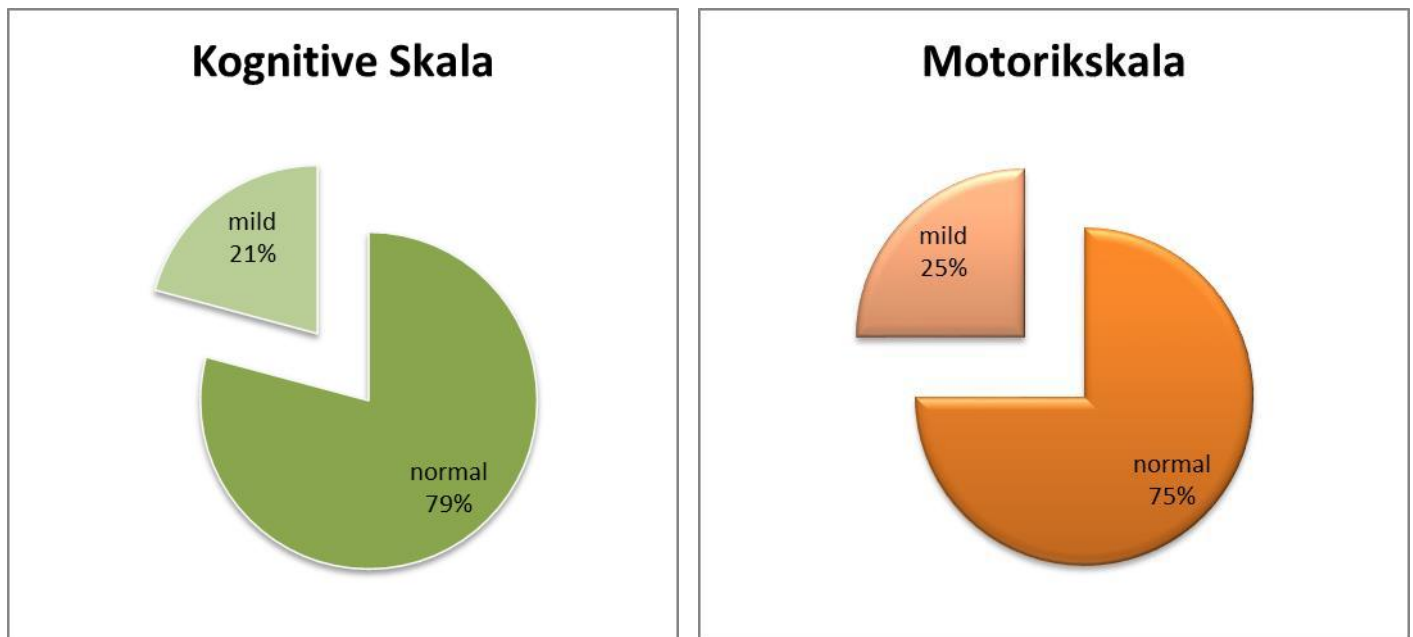


Abbildung 71: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Kognitiven und motorischen Skala der BSID III. Edition

Die Auswertung der Kognition und Motorik lässt erkennen, dass ein Großteil der Ergebnisse im „Normalbereich“ (Skalenwerte zwischen 85 – 115) gelegen war.

Bei der Kognitiven Skala waren das somit 19 Zwillinge (79,17%) und 5 Zwillinge (20,83%) mit milden Entwicklungsdefiziten in der Kognition.

Milde kognitive Entwicklungsstörungen wiesen 3 FGR–Gemini (25%) und 2 AGA - Zwillinge (16,67%) auf. Im Normalbereich finden sich damit mehr AGA-Gemini (N=10; 83,33%) als FGR-Gemini (N=9; 75%).

18 von 24 Zwillingen verzeichneten dabei einen early-onset der sFGR und 6 eine late-onset sFGR. Milde, kognitive Entwicklungsdefizite wurden bei 5 Zwillingen der early-onset Gruppe aufgelistet, während 2 Gemini der late-onset-Gruppe überdurchschnittliche Ergebnisse (Skalenwerten >115) aufwiesen.

3 der 5 Kinder mit milden, kognitiven Entwicklungsverzögerungen entstammten einer sFGR Typ II und die anderen 2 einer sFGR Typ I.

14 Zwillinge mit normalen Ergebnissen fielen in die Gruppe sFGR Typ I (2 von ihnen in den überdurchschnittlichen Bereich), 3 Zwillinge in die Gruppe der sFGR Typ II und 2 wiesen eine sFGR Typ III auf.

Die motorische Entwicklung lag bei 21 Zwillingen (75%) im „Normalbereich“ und bei 25% (7 Zwillinge) wurden milde, motorische Entwicklungsdefizite mit 2 Jahren verzeichnet.

4 FGR-Gemini (28,57%) wiesen dabei milde, motorische Entwicklungsdefizite auf und standen 3 AGA-Gemini (21,42%) gegenüber. Auf der anderen Seite erreichten 11 AGA-Zwillinge (78,57%) und 10 FGR-Gemini (71,42%) Skalenwerte im Normalbereich.

Im Kollektiv befanden sich 22 Kinder mit early-onset und 6 mit late-onset FGR.

7 der Zwillinge mit early-onset sFGR wiesen eine milde, motorische Entwicklungsverzögerung auf, während 15 Ergebnisse im Normalbereich zeigten.

Alle 6 Gemini mit late-onset sFGR fielen in den Normalbereich und 2 erreichten sogar überdurchschnittliche Ergebnisse.

Normale Ergebnisse fanden sich bei 12 Kindern mit sFGR Typ 1, bei 5 mit Typ II und bei 4 mit Typ III. In der Gruppe der sFGR Typ 1 waren 6 Zwillinge mit milden motorischen Entwicklungsdefiziten, in der Gruppe mit sFGR Typ II 1 Zwilling.

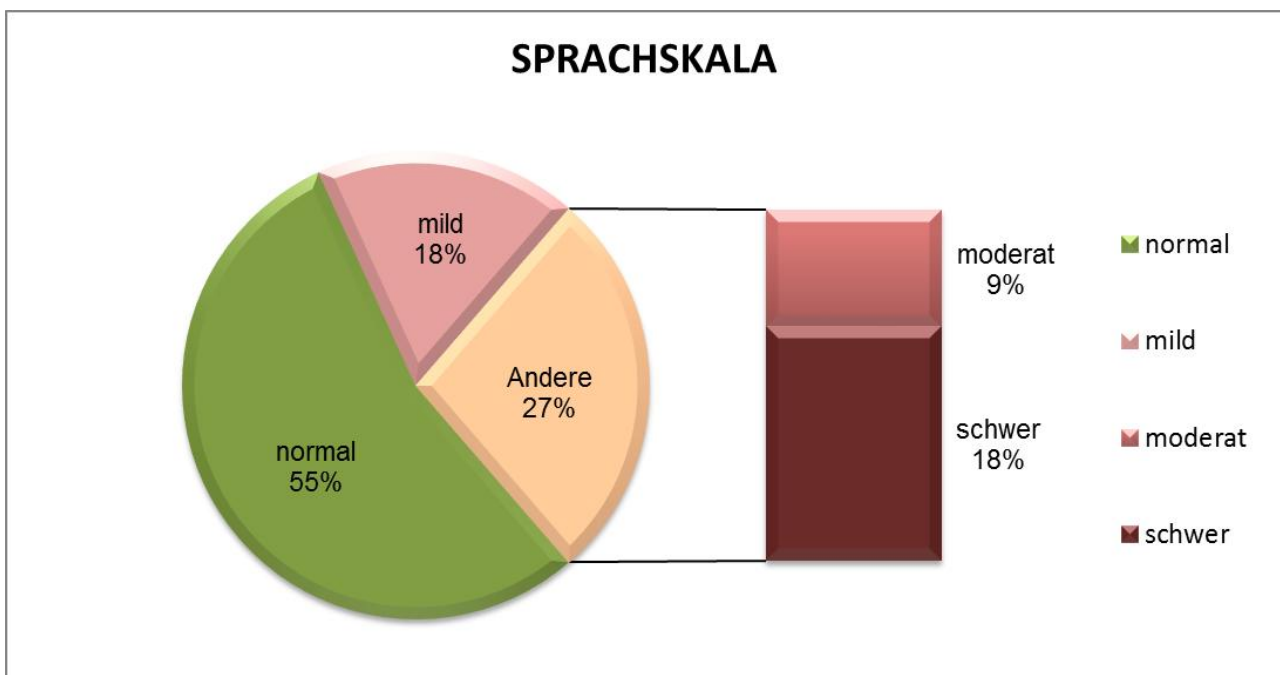


Abbildung 72: Graphische Darstellung der Sprachskala der BSID III. Edition

Nur bei 11 der insgesamt 28 Zwillinge im 2. PatientInnenkollektiv (=39,29%) konnten aussagekräftige Ergebnisse in der Sprachlichen Testung erreicht werden. Bei 17 (60,71%) musste dieser Testteil ausgelassen oder abgebrochen werden. Ihre Ergebnisse können für

eine Auswertung nicht herangezogen werden und wurden auch in den Auswertungsbögen der Entwicklungsambulanz aufgrund geringer Validität nicht notiert.

Von den 11 Zwillingen, von denen Ergebnisse vorliegen, fielen 54,55% (N=6) in den Bereich der „normalen, sprachlichen Entwicklung“ für das 2. Lebensjahr.

2 Zwillinge verzeichneten milde Entwicklungsverzögerungen der expressiven und rezeptiven Sprache und 1 Geminus moderate Entwicklungsverzögerungen. Bei 18%, also 2 Gemini wurde eine schwere sprachliche Entwicklungsverzögerung dokumentiert.

Allerdings müssen auch hierbei und besonders bei diesem Testteil soziokulturelle Aspekte und Testbedingungen beachtet und hinterfragt werden.

6 Gemini fielen in die FGR-Gruppe und 5 in die AGA-Gruppe:

In der FGR-Gruppe erreichten 4 Zwillinge ein Ergebnis im Normalbereich - jeweils 1 Geminus wies eine moderate, sprachliche Entwicklungsstörung auf und 1 weiterer eine schwere sprachliche Entwicklungsverzögerung.

In der AGA-Gruppe erreichten 2 Gemini Ergebnisse im Normalbereich, 2 wiesen milde sprachliche Defizite auf und 1 Geminus zeigte Anzeichen einer schweren sprachlichen Entwicklungsverzögerung. Die beiden Zwillinge mit schwerer sprachlicher Entwicklungsstörung entstammten derselben Schwangerschaft .

9 der 11 getesteten Zwillinge präsentierten sich mit early-onset sFGR und 2 mit einer late-onset sFGR. Letztere wiesen sprachliche Entwicklungen im Normalbereich auf, eines davon sogar im überdurchschnittlichen Bereich.

4 der Gemini aus der early-onset Gruppe erreichten Ergebnisse im Normalbereich (auch hier erreichte wieder 1 Geminus überdurchschnittliche Ergebnisse). 2 von ihnen wiesen milde, 1 weiterer moderate und 2 Gemini schwere sprachliche Defizite auf.

8 der Zwillinge fielen in die Gruppe der sFGR Typ I und 3 in die Gruppe der sFGR Typ II (keine Ergebnisse von Gemini mit sFGR Typ 3 vorliegend).

Die beiden Zwillinge mit schweren, sprachlichen Defiziten wiesen eine sFGR Typ II auf.

1 weiterer Geminus mit sFGR Typ II zeigte eine milde, sprachliche Entwicklungsverzögerung. Zwillinge mit Typ I sFGR erreichten Ergebnisse im Normalbereich (N=6); 2 von ihnen im überdurchschnittlichen Bereich). 1 weiterer zeigte eine milde und 1 Geminus eine moderate sprachliche Entwicklungsverzögerung. Es handelte sich hierbei jedoch um Kinder aus unterschiedlichen Schwangerschaften. Die moderate, sprachliche Entwicklungsverzögerung fiel in den Bereich der AGA-Gemini.

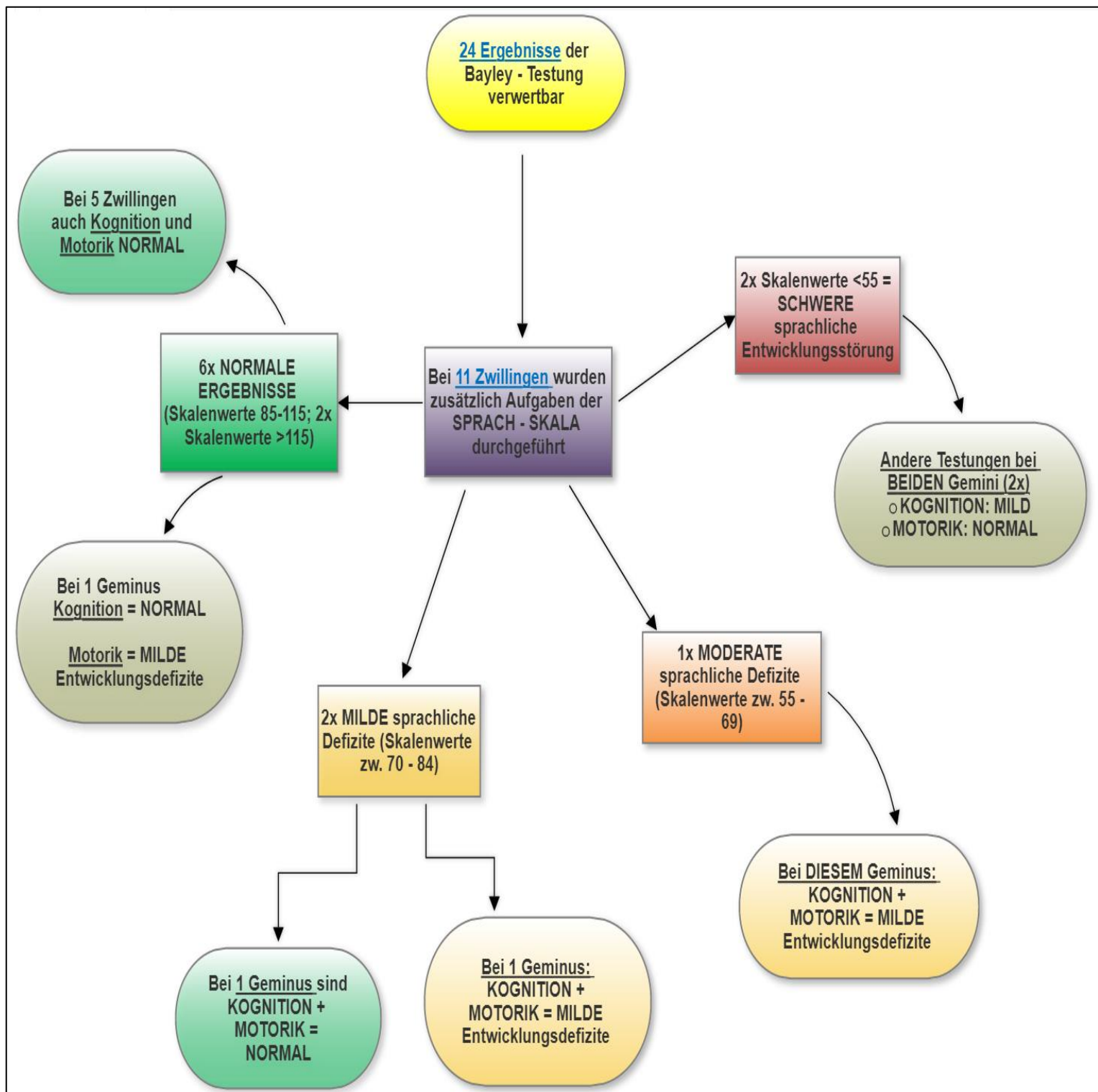


Figure 3: Flussdiagramm zu den Ergebnissen der Sprachskala und Konstellation zu den anderen beiden Skalen

	MOTORIK	
KOGNITION	N	m
N	17	2
m	2	3

FGR – Geminus (N=12)	MOTORIK		AGA – Geminus (N=12)	MOTORIK	
KOGNITION	N	m	KOGNITION	N	m
N	8	1	N	9	1
m	1	2	m	1	1

Tabelle 14: Vergleich der Kognitiven und motorischen Skala allgemein und bei Zwillingen mit sFGR ja/nein

N = normale infantile Entwicklung
m = milde Entwicklungsverzögerung

In der oben gezeigten Tabelle (siehe Tabelle Nr. 14) werden die Auswertungen der Kognitiven und Motorischen Skala dargestellt.

Das „N“ repräsentiert hierbei Skalenwerte im Normalbereich und „m“ zeigt milde Entwicklungsdefizite an. Auf diese Art kann man sehen, wie die Kinder in den beiden Testteilen abgeschnitten haben. So erreichten beispielsweise 17 Zwillinge in der motorischen und kognitiven Skala normale Testergebnisse, 2 von ihnen wiesen zwar eine normale kognitive Entwicklung, jedoch milde, motorische Entwicklungsdefizite auf. Bei 2 Zwillingen fanden sich milde, kognitive Entwicklungsverzögerungen, jedoch ein normaler motorischer Testteil. 3 Gemini wiesen in der kognitiven und motorischen Skala milde Entwicklungsdefizite auf.

3.5.2.1 Präsentation der Ergebnisse des entwicklungsneurologischen Langzeitoutcomes

Die Bewertung des Gesamtergebnisses eines entwicklungsneurologischen Outcomes orientierte sich nach der KOGNITIVEN SKALA der Bayley-Testung. Die kognitiven Aufgaben repräsentieren die kindliche Entwicklung und Hirnreife hierbei am besten und aussagekräftigsten. **Von den 24 Zwillingen zeigten 19 (79,17%) ein normales entwicklungsneurologisches Langzeitoutcome, während 5 Zwillinge (20,83%) milde Defizite aufwiesen. Moderate und schwere Entwicklungsstörungen tauchen in diesem Kollektiv nicht auf.**

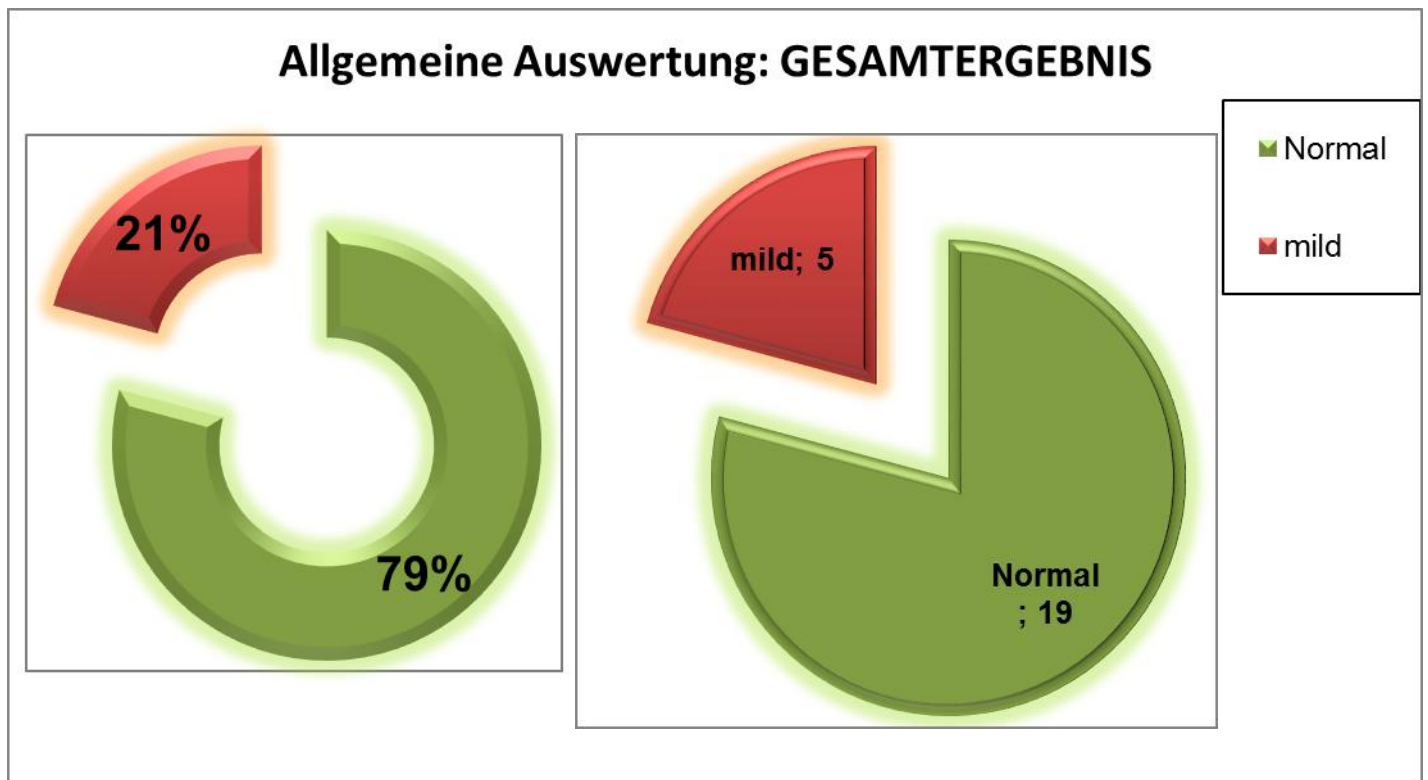


Abbildung 73: Allgemeine Auswertung des neurologischen Langzeitoutcomes

In den nachfolgenden Tabellen (Tabellen 15 -18) und Graphen (Abbildungen 74 - 76) werden die Teilergebnisse der einzelnen Gruppen aufgelistet, wie auch bezüglich gewisser Merkmale (z.B. FGR vs. AGA; early-onset vs. late-onset, Gestationsalter und die sFGR-Typen) unterschieden. Eine graphische Darstellung erfolgte jedoch lediglich, wenn die PatientInnenanzahl der beiden, zu vergleichenden Gruppen gleich groß war.

Entwicklungsneurologisches GESAMTOUTCOME 2 – JAHRES - KONTROLLE		
OUTCOME - Rubriken	PatientInnenzahl	Prozente (%)
NORMAL (Skalenwerte 85 – 115)	N = 19/24	79,17%
MILD (Skalenwerte 70 -84)	N = 5/24	20,83%
MODERAT (Skalenwerte 55 – 69)	N = 0/24	0,00%
SCHWER (Skalenwerte <55)	N = 0/24	0,00%

Tabelle 15: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome 2 – Jahres – Kontrolle
(2. Studienkollektiv, N =28)

Entwicklungsneurologisches GESAMTOUTCOME 2 – JAHRES - KONTROLLE		
OUTCOME - Rubriken	AGA - Zwillinge (N=12)	FGR - Zwillinge (N=12)
NORMAL (Skalenwerte 85-115)	10/12 (83,33%)	9/12 (75,00%)
MILD (Skalenwerte 70-84)	2/12 (16,67%)	3/12 (25,00%)
MODERAT (Skalenwerte 55-69)	0/12 (0,00%)	0/12 (0,00%)
SCHWER (Skalenwerte <55)	0/12 (0,00%)	0/12 (0,00%)

Tabelle 16: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome 2 – Jahres – Kontrolle (sFGR
ja/nein)

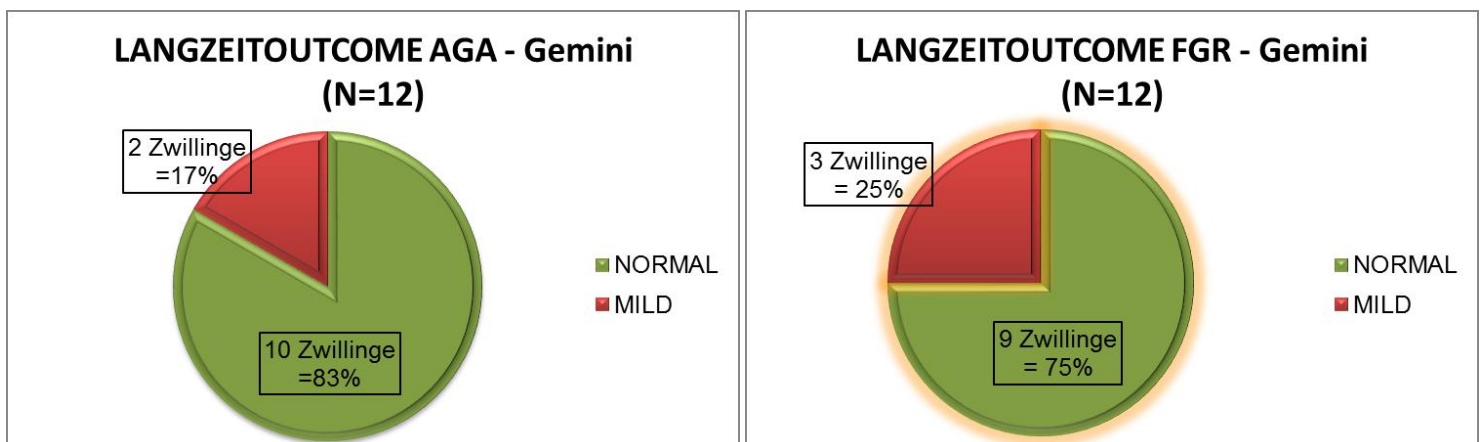


Abbildung 74: Graphische Darstellung des Langzeitoutcomes von FGR vs. AGA– Gemini

LANGZEITOUTCOME MCDA - Gemini: FGR vs. AGA

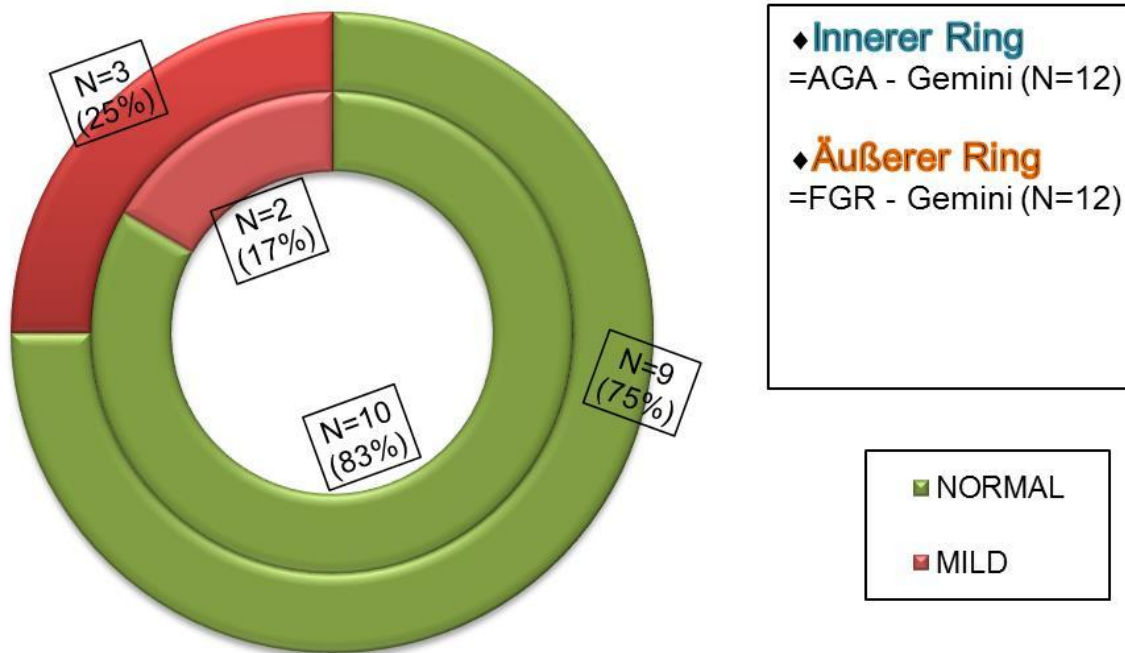


Abbildung 75: Vergleich des Outcomes der AGA- und FGR-Zwillingen

OUTCOME – Rubriken	Entwicklungsneurologisches GESAMTOUTCOME 2 – JAHRES – KONTROLLE			
	EARLY – ONSET (N=18)		LATE – ONSET (N=6)	
	AGA-Zwillinge (N=9)	FGR-Zwillinge (N=9)	AGA-Zwillinge (N=3)	FGR-Zwillinge (N=3)
NORMAL (Skalenwerte 85-115)	7/9 (77,78%)	6/9 (66,67%)	3/3 (100,00%)	3/3 (100,00%)
MILD (Skalenwerte 70-84)	2/9 (22,22%)	3/9 (33,33%)	0/3 (0,00%)	0/3 (0,00%)
MODERAT (Skalenwerte 55-69)	0/9 (0,00%)	0/9 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/3 (0,00%)
SCHWER (Skalenwerte <55)	0/9 (0,00%)	0/9 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/3 (0,00%)

Tabelle 17: Entwicklungsneurologisches Gesamtergebnis mit 2 Jahren (Merkmal: early- und late-onset der sFGR)

Entwicklungsneurologisches GESAMTOUTCOME 2 – JAHRES - KONTROLLE						
	TYP I (N=16)		TYP II (N=6)		TYP III (N=2)	
OUTCOME - Rubriken	AGA-Zwillinge (N=8)	FGR-Zwillinge (N=8)	AGA-Zwillinge (N=3)	FGR-Zwillinge (N=3)	AGA-Zwilling (N=1)	FGR-Zwilling (N=1)
NORMAL (Skalenwerte 85-115)	7/8 (87,50%)	7/8 (87,50%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100,00%)	1/1 (100,00%)
MILD (Skalenwerte 70-84)	1/8 (12,50%)	1/8 (12,50%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	0/1 (0,00%)	0/1 (0,00%)
MODERAT (Skalenwerte 55-69)	0/8 (0,00%)	0/8 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/1 (0,00%)	0/1 (0,00%)
SCHWER (Skalenwerte <55)	0/8 (0,00%)	0/8 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/3 (0,00%)	0/1 (0,00%)	0/1 (0,00%)

Tabelle 18: Entwicklungsneurologisches Gesamtoutcome mit 2 Jahren – Aufteilung anhand der sFGR - Typen

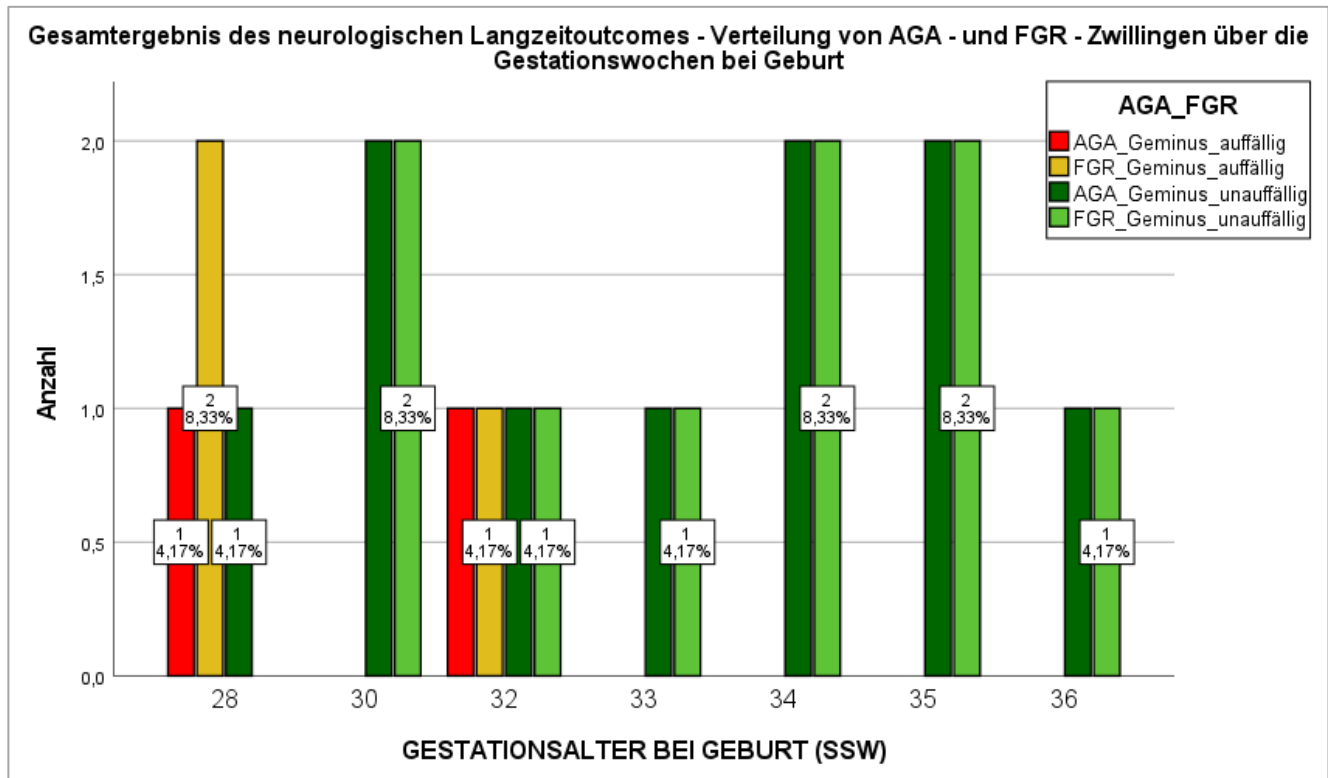


Abbildung 76: Langzeitoutcome von AGA – und FGR – Gemini gemessen an der Schwere der Frühgeburtlichkeit

In der (Abbildung 76) werden die Ergebnisse des entwicklungsneurologischen Langzeitoutcomes von AGA - und FGR - Zwillingen anhand des Schweregrads der Frühgeburtlichkeit bewertet. 33,33%, also ein Drittel der Zwillinge (N = 8/24) wurden vor der 32. SSW geboren und weisen deshalb eine extreme Frühgeburtlichkeit auf. 25,02% hatten eine moderate Frühgeburtlichkeit mit Geburt zwischen 32+0 SSW und 33+6 SSW (N = 6/24). Die restlichen 10 Zwillinge (41,66%) waren späte Frühgeburten mit einem Gestationsalter bei Geburt zwischen 34+0 SSW und 36+6 SSW. Von den 5 Zwillingen mit **milden entwicklungsneurologischen Defiziten** wurden 3 (= 16,67% von 24) in der 28+1 SSW geboren (1x AGA – Geminus und 2x FGR – Gemini) und 2 (= 8,33% von 24) in der 32+0 SSW (1x AGA – Geminus und 1x FGR – Geminus).

3.5.2.2 Teilergebnisse der entwicklungsneurologischen Testung mittels BSID 3rdEdition

In den folgenden Tabellen (Tabellen Nr. 19, 20 und 21) werden die Ergebnisse gemäß des im Kapitel 2 „Material und Methoden“ (Unterkapitel 2.6.4. „Bayley Scales of Infant and Toddler Development“) beschriebenen Auswertungssystems aufgelistet (N=28; 2. PatientInnenkollektiv). Dabei wird einerseits zwischen AGA und FGR unterschieden und in einem zweiten Schritt zwischen early-onset und late-onset sFGR und den sFGR-Typen.

In den ersten Zeilen der Tabellen werden die Anzahl der Zwillinge jeder Rubrik genannt (Anzahl FGR-Gemini, Anzahl AGA-Gemini, Anzahl von early-onset Fällen, Anzahl der late-onset Fälle). In weiterer Folge wird aufgelistet, wie viele davon eine Testung in der jeweiligen Skala der Bayley-Testung erhalten haben. Da leider nicht bei allen Zwillingen alle Testungen in gleichem Ausmaß möglich waren, unterscheiden sich die Fallzahlen bei Kognitiv-, Sprach- und Motorikskala.

Im Anschluss an die Auswertung der Bayley-Testung werden zusätzlich noch die neurologischen Komorbiditäten der Zwillinge und deren Wachstumsentwicklung (catch-up growth vs. Dystrophie) angeführt.

LANGZEITOUTCOME mit 2 JAHREN		AGA ZWILLING		FGR ZWILLING				
		n	%	n	%	p-value	Odds Ratio	95% CI
KOGNITIV - SKALA		13/25	52,00	12/25	48,00			
<u>Durchgeführt bei: 25/28</u> (89,29%)		13/14	92,85	12/14	85,71			
<u>Fehlend bei: 3/28 (10,71%)</u>		1/14	7,15	2/14	14,29			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)								
	unauffällig	10/13	76,92	9/12	75,00			
	auffällig	3/13	23,08	3/12	25,00	0,9105	1,111	0,1771 - 6,9705
Schweregrad der Entwicklungsdefizite								
	mild	2/13	15,38	3/12	25,00	0,6129	1,6875	0,2223- 12,8092
	moderat	0/13	0,00	0/12	0,00	0,9568	1,1176	0,0199- 62,7382
	schwer	1/13	7,69	0/12	0,00	0,5613	0,3725	0,0133- 10,4267
	Normale Leistung	9/13	69,23	8/12	66,67	0,9522	0,9630	0,2804 - 3,3076
	Überdurchschnittliche Leistung	1/13	7,69	1/12	8,33	0,9372	1,1250	0,060 – 21,0878
SPRACH - SKALA		4/11	36,36	7/11	63,64			
<u>Durchgeführt bei: 11/28</u> (39,29%)		4/14	28,57	7/14	50,00			
<u>Fehlend bei: 17/28 (60,71%)</u>		10/14	71,43	7/14	50,00			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)								
	unauffällig	2/4	50,00	4/7	51,14			
	auffällig	2/4	50,00	3/7	42,86	0,8893	0,8571	0,0978 - 7,5099

Schweregrad der Entwicklungsdefizite								
	mild	0/4	0	2/7	28,57	0,6772	2,1429	0,0592 - 77,5408
	moderat	1/4	25,00	0/7	0	0,3064	0,1429	0,0034 – 5,9462
	schwer	1/4	25,00	1/7	14,29	0,5474	0,3333	0,0093 - 11,394
	Normale Leistung	1/4	25,00	3/7	42,86	0,6816	1,7143	0,1305 – 22,5139
	Überdurchschnittliche Leistung	1/4	25,00	1/7	14,29	0,5474	0,3333	0,0093 – 11,9394
	MOTORIK - SKALA	14/28	50,00	14/28	50,00			
	Durchgeführt bei: 28/28 (100%)	14/28	50,00	14/28	50,00			
	Fehlend bei: 0/28 (0,00%)							
	Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)							
	unauffällig	11/14	78,57	10/14	71,43			
	auffällig	3/14	21,43	4/14	28,57	0,6634	1,4667	0,2614 – 8,2286
Schweregrad der Entwicklungsdefizite								
	mild	3/14	21,43	4/14	28,57	0,6592	1,4815	0,2582 – 8,4996
	moderat	0/14	0,00	0/14	0,00	ns		
	schwer	0/14	0,00	0/14	0,00			
	Normale Leistung	10/14	71,43	9/14	64,29	0,6862	1,3889	0,2822 – 6,8357
	Überdurchschnittliche Leistung	1/14	7,14	1/14	7,14	0,9435	1,111	0,0603 – 20,4881

Neonatale und Infantile Komorbiditäten								
	PVL Grad I	2/14	14,29	1/14	7,14	0,5485	0,4615	0,0369 – 5,7678
	PVL Grad II	2/14	14,29	0/14	0,00	0,2709	0,1724	0,0075 – 3,9408
	IVH	0/14	0,00	0/14	0,00			
	Dystonie	4/14	28,57	6/14	42,86	0,4326	1,8750	0,3901 – 9,0128
	keine Dystonie	10/14	71,43	8/14	57,14	0,4326	0,5333	0,1110 – 2,5636
Weitere postpartale Komplikationen der Neonaten/<u>längerfristige Folgen:</u>								
	• Plexus choroideus Blutung bds.	1/14	7,14	1/14	7,14	1,000	1,000	0,0563 – 17,7519
	• Microcephalie	0/14	0,00	1/14	7,14	0,4852	3,222	0,1206 – 86,0956
	• Minderwuchs	0/14	0,00	1/14	7,14	0,4852	3,222	0,1206 – 86,0956
	• BPD mit pulmonalem Hypertonus	0/14	0,00	1/14	7,14	0,4852	3,222	0,1206 – 86,0956
Wachstumsentwicklung der Zwillinge								
	catch-up growth	10/14	71,43	9/14	64,29	0,6862	0,7200	0,1463 – 3,5436
	Dystrophie	4/14	28,57	5/14	35,71	0,6862	1,3889	0,2822 – 6,8357

Tabelle 19: Detailergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (sFGR ja/nein)

LANGZEITOUTCOME mit 2 JAHREN	sFGR "early – onset"		sFGR "late – onset"		p- value	Odds Ratio	95% CI
	n	%	n	%			
KOGNITIV - SKALA	19/25	76,00	6/25	24,00			
AGA - Zwillinge	10/19	52,63	3/6	50,00			
FGR - Zwillinge	9/19	47,37	3/6	50,00			
Durchgeführt bei: 25/28 (89,29%)	19/22	86,36	6/6	100,00			
AGA - Zwillinge	10/11	90,91	3/3	100,00			
FGR - Zwillinge	9/11	81,82	3/3	100,00			
Fehlend bei: 3/28 (10,71%)	3/22	13,64	0/6	0,00			
AGA - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00			
FGR - Zwillinge	2/11	18,18	0/3	0,00			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)							
unauffällig	13/19	68,42	6/6	100,00	0,2347	0,1598	0,0078 – 3,2897
AGA - Zwillinge	7/10	70,00	3/3	100,00			
FGR - Zwillinge	6/9	66,67	3/3	100,00	0,8760	0,8571	0,1236-59440
					1,000	1,000	0,0151-66,066
auffällig	6/19	31,58	0/6	0,00	0,2347	6,2593	0,3040 - 128,8855
AGA - Zwillinge	3/10	30,00	0/3	0,00			
FGR - Zwillinge	3/9	33,33	0/3	0,00	0,8760	1,1667	0,1682-8,0904
					1,000	1,000	0,0151-66,066

Schweregrad der Entwicklungsdefizite								
	mild	5/19	26,32	0/6	0,00	0,2829	5,2963	0,2527 – 111,0056
	AGA - Zwillinge	2/10	20,00	0/3	0,00			
	FGR - Zwillinge	3/9	33,33	0/3	0,00	0,6006	1,7500	0,2153-14,224
						1,000	1,000	0,0136-73,269
	moderat	0/19	0,00	0/6	0,00	NaN		
	AGA - Zwillinge	0/10	0,00	0/3	0,00	NaN		
	FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	NaN		
	schwer	1/19	5,26	0/6	0,00	0,8289	1,444	0,0515 – 40,5432
	AGA - Zwillinge	1/10	10,00	0/3	0,00	0,4700	3,4615	0,1192- 100,5161
	FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00			
	Normale Leistung	13/19	68,42	4/6	66,67	0,4092	0,2727	0,0125 – 5,9665
	AGA - Zwillinge	7/10	70,00	2/3	66,67	0,6006	1,7500	0,2153-14,224
						1,000	1,000	0,0136-73,269
	FGR - Zwillinge	6/9	66,67	2/3	66,67	0,6006	0,5714	0,0703-4,6446
						1,000	1,000	0,0136-73,269
	Überdurchschnittliche Leistung	0/19	0,00	2/6	33,33	0,0600	0,0462	0,0019 – 1,1377
	AGA - Zwillinge	0/10	0,00	1/3	33,33	1,000	1,000	0,335-29,8093
	FGR - Zwillinge	0/9	0,00	1/3	33,33	1,000	1,000	0,335-29,8093

SPRACH - SKALA	7/11	63,64	4/11	36,36			
AGA - Zwillinge	2/7	28,57	2/4	50,00			
FGR - Zwillinge	5/7	71,43	2/4	50,00			
Durchgeföhrt bei: 11/28 (39,29%)	7/22	31,82	4/6	66,67			
AGA - Zwillinge	2/11	18,18	2/3	66,67			
FGR - Zwillinge	5/11	45,45	2/3	66,67			
Fehlend bei: 17/28 (60,71%)	15/22	68,18	2/6	33,33			
AGA - Zwillinge	9/11	81,82	1/3	33,33			
FGR - Zwillinge	6/11	54,55	1/3	33,33			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)							
unauffällig	2/7	28,57	4/4	100,00	0,0746	0,0505	0,002 – 1,345
AGA - Zwillinge	0/2	0,00	2/2	100,00	0,4687	0,2800	0,0090-8,7584
FGR - Zwillinge	2/5	40,00	2/2	100,00	0,4867	3,5714	0,114-111,714
auffällig	5/7	71,43	0/4	0,00	0,0746	19,8000	0,74 – 527,29
AGA - Zwillinge	2/2	100,00	0/2	0,00	0,4867	3,5714	0,114-111,714
					1,000	1,000	0,0136-73,269
FGR - Zwillinge	3/5	60,00	0/2	0,00	0,4687	0,2800	0,0090-8,7584
					1,000	1,000	0,0136-73,269
Schweregrad der Entwicklungsdefizite							
mild	2/7	28,57	0/4	0,00	0,1797	11,6667	0,32 – 422,17
AGA - Zwillinge	0/2	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	2/5	40,00	0/2	0,00	0,8205	1,6667	0,020-137,365
moderat	1/7	14,29	0/4	0,00	0,3064	7,000	0,17 – 291,36
AGA - Zwillinge	1/2	50,00	0/2	0,00	0,3414	9,000	0,0974-831,85
FGR - Zwillinge	0/5	0,00	0/2	0,00	0,3414	0,111	0,0012-10,27

schwer	2/7	28,57	0/4	0,00	0,3064	7,000	0,17 – 291,36
AGA - Zwillinge	1/2	50,00	0/2	0,00	0,5828	3,000	0,0595-151,20
FGR - Zwillinge	1/5	20,00	0/2	0,00	0,5828	0,333	0,007- 16,80
Normale Leistung	1/7	14,29	3/4	75,00	0,0668	0,0390	0,0012– 1,252
Entwicklungsverzögerung					0,0668	25,6667	0,799-824,78
AGA - Zwillinge	0/2	0,00	1/2	50,00			
FGR - Zwillinge	1/5	20,00	2/2	100,00	0,8205	0,6000	0,0073-49,451
					0,4049	5,000	0,1133-220,64
Überdurchschnittliche Leistung	1/7	14,29	1/4	25,00	0,7483	0,6000	0,0265-13,5827
AGA - Zwillinge	0/2	0,00	1/2	50,00			
FGR - Zwillinge	1/5	20,00	0/2	0,00	0,8205	0,6000	0,0073-49,451
					0,4049	0,2000	0,0045-8,8255
MOTORIK - SKALA	22/28	78,57	6/28	21,43			
AGA - Zwillinge	11/22	50,00	3/6	50,00			
FGR - Zwillinge	11/22	50,00	3/6	50,00			
Durchgeführt bei: 28/28 (100%)	22/28	78,57	6/28	21,43			
AGA - Zwillinge	11/11	100,00	3/3	100,00			
FGR - Zwillinge	11/11	100,00	3/3	100,00			
Fehlend bei: 0/28 (0,00%)	0/28	0,00	0/28	0,00			
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00			
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)							
unauffällig	15/22	68,18	6/6	100,00	0,2304	0,1590	0,008 – 3,21
AGA - Zwillinge	8/11	72,73	3/3	100,00	0,6480	1,5238	0,2498-92953
					1,000	1,000	0,0151-6,0661

FGR - Zwillinge	7/11	63,64	3/3	100,00	0,6480	0,6563	0,1076-4,0032
					1,000	1,000	0,0151-66,066
auffällig	7/22	31,82	0/6	0,00	0,2304	6,2903	0,31 -127,07
AGA - Zwillinge	3/11	27,27	0/3	0,00	0,6480	0,6563	0,1076-4,0032
FGR - Zwillinge	4/11	36,36	0/3	0,00	0,6480	1,5238	0,2498-9,2953
Schweregrad der Entwicklungsdefizite							
mild	7/22	31,82	0/6	0,00	0,3443	4,3548	0,206 - 91,87
AGA - Zwillinge	3/11	27,27	0/3	0,00	0,6480	0,6563	0,1076-4,0032
FGR - Zwillinge	4/11	36,36	0/3	0,00	0,6480	1,5238	0,2498-9,2953
moderat	0/22	0,00	0/6	0,00	NaN		
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
schwer	0/22	0,00	0/6	0,00	NaN		
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
Normale Leistung	15/22	68,18	4/6	66,67	0,3443	0,2296	0,0109-4,844
AGA - Zwillinge	8/11	72,73	2/3	66,67	0,6480	1,5238	0,2498-9,2953
					1,000	1,000	0,0335-29,809
FGR - Zwillinge	7/11	63,64	2/3	66,67	0,6480	0,6563	0,1076-4,0032
					1,000	1,000	0,0335-29,809
Überdurchschnittliche Leistung	0/22	0,00	2/6	33,33	0,0825	0,0581	0,0023-1,443
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	1/3	33,33	1,000	1,000	0,0335-29,809
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	1/3	33,33	1,000	1,000	0,0335-29,809

Neonatale und infantile Komorbiditäten							
PVL Grad I	3/22	13,64	0/6	0,00	0,5914	2,3333	0,106 -51,45
AGA - Zwillinge	2/11	18,18	0/3	0,00	0,8205	1,6667	0,0202-137,37
FGR - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	0,8205	0,6000	0,0073-49,451
PVL Grad II	2/22	9,09	0/6	0,00	0,7752	1,5854	0,067-37,443
AGA - Zwillinge	2/11	18,18	0/3	0,00	0,5247	5,000	0,0351-711,86
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	0,5247	0,2000	0,0014-28,475
IVH	0/22	0,00	0/6	0,00	NaN		
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
FGR - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	NaN		
Dystonie	7/22	31,82	3/6	50,00	0,9347	0,9333	0,179- 4,865
AGA - Zwillinge	3/11	27,27	1/3	33,33	0,7788	1,5000	0,0886-25,393
FGR - Zwillinge	4/11	36,36	2/3	66,67	0,4968	2,6667	0,1575-45,144
Weitere postpartale Komplikationen/längerfristige Folgen:							
• Plexus choroideus Blutung bds.	2/22	9,09	0/6	0,00	0,7752	1,5854	0,067- 37,443
AGA - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	1,000	1,000	0,0108-92,428
FGR - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	1,000	1,000	0,0108-92,428
• Microcephalie	1/22	4,55	0/6	0,00	0,9540	0,9070	0,033-25,055
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	0,6705	0,333	0,0021-52,567
FGR - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	0,6705	3,000	0,019-473,102
• Minderwuchs	1/22	4,55	0/6	0,00	0,9540	0,9070	0,033-25,055
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	0,6705	0,333	0,0021-52,567
FGR - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	0,6705	3,000	0,019-473,102

• BPD mit pulmonalem Hypertonus	1/22	4,55	0/6	0,00	0,9540	0,9070	0,033-25,055
AGA - Zwillinge	0/11	0,00	0/3	0,00	0,6705	0,333	0,0021-52,567
FGR - Zwillinge	1/11	9,09	0/3	0,00	0,6705	3,000	0,019-473,102
Wachstumsentwicklung der Zwillinge							
Catch – up - growth	13/22	59,09	6/6	100,00	0,1473	0,1093	0,0055– 2,182
AGA - Zwillinge	7/11	63,64	3/3	100,00	0,3772	0,2381	0,0098-5,7564
					1,000	1,000	0,0151-66,066
FGR - Zwillinge	6/11	54,55	3/3	100,00	0,2719	0,1688	0,0071-4,0330
					1,000	1,000	0,0151-66,066
Dystrophie	9/22	40,91	0/6	0,00	0,1473	9,1481	0,4583 – 182,6195
AGA - Zwillinge	4/11	36,36	0/3	0,00	0,3772	4,2000	0,174-101,542
					1,000	1,000	0,0151-66,066
FGR - Zwillinge	5/11	45,45	0/3	0,00	0,2719	5,9231	0,248-141,489
					1,000	1,000	0,0151-66,066

Tabelle 20: Detailergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (early -und late-onset)

- Vergleich der Gemini mit early-onset sFGR und late-onset sFGR
- Vergleich von AGA - Zwillingen und FGR - Zwillingen der jeweiligen Kategorie (early-onset sFGR)
- Vergleich von AGA - Zwillingen und FGR - Zwillingen der jeweiligen Kategorie (late-onset sFGR)
- Vergleich von AGA - Zwillingen (early-onset und late-onset) und FGR - Zwillinge (early-onset und late-onset)
- Vergleich der FGR - Zwillingen (early-onset und late-onset)

LANGZEITOUTCOME mit 2 JAHREN	sFGR TYP I		sFGR TYP II		sFGR TYP III		p-value	Odds Ratio	95% CI
	n	%	n	%	n	%			
KOGNITIV - SKALA	17/25	68,00	6/25	24,00	2/25	8,00			
AGA - Zwillinge	9/17	52,94	3/6	50,00	1/2	50,00			
FGR - Zwillinge	8/17	47,06	3/6	50,00	1/2	50,00			
Durchgeführt bei: 25/28 (90,29%)	17/18	94,44	6/6	100,00	2/4	50,00			
AGA - Zwillinge	9/9	100,00	3/3	100,00	1/2	50,00			
FGR - Zwillinge	8/9	88,89	3/3	100,00	1/2	50,00			
Fehlend bei: 3/28 (10,71%)	1/18	5,56	0/6	0,00	2/4	50,00			
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	1/2	50,00			
FGR - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	1/2	50,00			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)									
unauffällig	14/17	82,35	3/6	50,00	2/2	100,00	0,1367	0,2143	0,0282- 1,63
AGA - Zwillinge	7/9	77,78	2/3	66,67	1/1	100,00			
FGR - Zwillinge	7/8	87,50	1/3	33,33	1/1	100,00			
auffällig	3/17	17,65	3/6	50,00	0/2	100,00	0,1367	4,6667	0,614 - 35,49
AGA - Zwillinge	2/9	22,22	1/3	33,33	0/1	0,00	0,6040	2,000	0,1457-27,4484
							0,4235	0,2500	0,0084-7,4523
							1,000	1,000	0,0108-92,4276
FGR - Zwillinge	1/8	12,50	2/3	66,67	0/1	0,00	0,6040	0,5000	0,0364-6,8621
							0,4235	4,000	0,1342-119,2371
							1,000	1,000	0,0108-92,4276

Schweregrad der Entwicklungsdefizite										
	mild	2/17	11,76	3/6	50,00	0/2	0,00	0,1090	0,1667	0,0186-1,491
	AGA - Zwillinge	1/9	11,11	1/3	33,33	0/1	0,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644
								0,4235	0,2500	0,0084-7,4523
								1,000	1,000	0,0108-92,4276
	FGR - Zwillinge	1/8	12,50	2/3	66,67	0/1	0,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644
								0,4235	4,000	0,1342-119,2371
								1,000	1,000	0,0108-92,4276
	moderat	0/17	0,00	0/6	0,00	0/2	0,00	NaN		
	AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/1	0,00	NaN		
	FGR - Zwillinge	0/8	0,00	0/3	0,00	0/1	0,00	NaN		
	schwer	1/17	5,88	0/6	0,00	0/2	0,00	0,9202	0,8400	0,028-25,502
	AGA - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/1	0,00	0,5241	3,0000	0,1021-88,1370
	FGR - Zwillinge	0/8	0,00	0/3	0,00	0/1	0,00	0,5241	0,3333	0,0113-9,7930
	Normale Leistung	12/17	70,59	3/6	50,00	2/2	100,00	0,3691	2,4000	0,355-16,213
	AGA - Zwillinge	6/9	66,67	2/3	66,67	1/1	100,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644
								0,4235	4,000	0,1342-119,2371
								1,000	1,000	0,0108-92,4276
	FGR - Zwillinge	6/8	75,00	1/3	33,33	1/1	100,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644
								0,4235	0,2500	0,0084-7,4523
								1,000	1,000	0,0108-92,4276
	Überdurchschnittliche Leistung	2/17	11,76	0/6	0,00	0/2	0,00	0,8397	1,4000	0,054-36,45
	AGA - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/1	0,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644
	FGR - Zwillinge	1/8	12,50	0/3	0,00	0/1	0,00	1,000	1,000	0,0501-19,9644

SPRACH - SKALA	8/11	32,00	3/11	12,00	0/11	0,00			
AGA - Zwillinge	3/8	37,50	1/3	33,33	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	5/8	62,50	2/3	66,67	0/2	0,00			
Durchgeführt bei: 11/28 (39,29%)	8/18	44,44	3/6	50,00	0/4	0,00			
AGA - Zwillinge	3/9	33,33	1/3	33,33	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	5/9	55,56	2/3	66,67	0/2	0,00			
Fehlend bei: 17/28 (60,71%)	10/18	55,56	3/6	50,00	4/4	100,00			
AGA - Zwillinge	6/9	66,67	2/3	66,67	2/2	100,00			
FGR - Zwillinge	4/9	44,44	1/3	33,33	2/2	100,00			
Entwicklungsneurologisches Outcome (Bayley – Testung)									
unauffällig	6/8	75,00	0/3	0,00	0/4	0,00	0,0851	0,0549	0,002-1,4939
AGA - Zwillinge	2/3	66,67	0/1	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	4/5	80,00	0/2	0,00	0/2	0,00			
auffällig	2/8	25,00	3/3	100,00	0/4	0,00	0,0851	18,2000	0,6694-494,831
AGA - Zwillinge	1/3	33,33	1/1	100,00	0/2	0,00	0,8205	0,6000	0,0073-49,4513
FGR - Zwillinge	1/5	20,00	2/2	100,00	0/2	0,00	0,6760	2,0000	0,0775-51,5958
							0,8205	1,6667	0,0202-137,3648
Schweregrad der Entwicklungsdefizite									
mild	1/8	12,50	1/3	33,33	0/4	0,00	0,2439	9,0000	0,22-362,50
AGA - Zwillinge	0/3	0,00	0/1	0,00	0/2	0,00	0,8949	0,7778	0,0187-32,3738
FGR - Zwillinge	1/5	20,00	1/2	50,00	0/2	0,00	0,8949	1,2857	0,0309-53,5159
moderat	1/8	12,50	0/3	0,00	0/4	0,00	0,6193	3,0000	0,039-228,68
AGA - Zwillinge	1/3	33,33	0/1	0,00	0/2	0,00	0,3064	7,0000	0,1682-291,3642
FGR - Zwillinge	0/5	0,00	0/2	0,00	0/2	0,00	0,3064	0,1429	0,0034-5,9462

	schwer	0/8	0,00	2/3	66,67	0/4	0,00	0,0766	45,0000	0,66-3042,81
	AGA - Zwillinge	0/3	0,00	1/1	100,00	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,0108-92,4276
	FGR - Zwillinge	0/5	0,00	1/2	50,00	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,0108-92,4276
	Normale Leistung	4/8	50,00	0/3	0,00	0/4	0,00	0,2389	7,0000	0,275-178,48
	AGA - Zwillinge	1/3	33,33	0/1	0,00	0/2	0,00	0,8949	0,7778	0,0187-32,3738
								1,000	1,0000	0,0108-92,4276
	FGR - Zwillinge	3/5	60,00	0/2	0,0	0/2	0,00	0,8949	1,2857	0,0309-53,5159
								1,000	1,0000	0,0108-92,4276
	Überdurchschnittliche Leistung	2/8	25,00	0/3	0,00	0/4	0,00	0,7845	1,8000	0,027-121,71
	AGA - Zwillinge	1/3	33,33	0/1	0,00	0/2	0,00	0,5474	0,3333	0,0093-11,9394
	FGR - Zwillinge	1/5	20,00	0/2	0,00	0/2	0,00	0,5474	3,0000	0,0838-107,4544
	MOTORIK - SKALA	18/28	64,28	6/28	21,43	4/28	14,29			
	AGA - Zwillinge	9/18	50,00	3/6	50,00	2/4	50,00			
	FGR - Zwillinge	9/18	50,00	3/6	50,00	2/4	50,00			
	Durchgeführt bei: 28/28 (100%)	18/18	100,00	6/6	100,00	4/4	100,00			
	AGA - Zwillinge	9/9	100,00	3/3	100,00	2/2	100,00			
	FGR - Zwillinge	9/9	1000,00	3/3	100,00	2/2	100,00			
	Fehlend bei: 0/28 (0,00%)	0/18	0,00	0/6	0,00	0/4	0,00			
	AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00			
	FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00			
	Entwicklungsneuropsychologisches Outcome (Bayley – Testung)									
	unauffällig	12/18	66,67	5/6	83,33	4/4	100,00			
	AGA - Zwillinge	6/9	66,67	3/3	100,00	2/2	100,00	1,000	1,0000	0,1409-7,0993
								0,4332	4,2000	0,1161-151,98
								1,000	1,0000	0,0136-73,2695
	FGR - Zwillinge	6/9	66,67	2/3	66,67	2/2	100,00	1,000	1,0000	0,1409-7,0993

							0,4332	0,2381	0,0066-8,6156
							1,000	1,0000	0,0136-73,2695
auffällig	6/18	33,33	1/6	16,67	0/4	0,00	0,4467	2,5000	0,236-26,48
AGA - Zwillinge	3/9	33,33	0/3	0,00	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,1409-7,0993
							0,4332	0,2381	0,066-8,6156
							1,000	1,0000	0,0136-73,2695
FGR - Zwillinge	3/9	33,33	1/3	33,33	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,1409-7,0993
							0,4332	4,2000	0,1161-151,98
							1,000	1,0000	0,0136-73,2695
Schweregrad der Entwicklungsdefizite									
mild	6/18	33,33	1/6	16,67	0/4	0,00	0,4467	2,500	0,2360-26,4814
AGA - Zwillinge	3/9	33,33	0/3	0,00	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,1321-7,5707
							0,4332	0,2381	0,0066-8,6156
FGR - Zwillinge	3/9	33,33	1/3	33,33	0/2	0,00	1,000	1,0000	0,1321-7,5707
							0,4332	4,2000	0,1161-151,98
moderat	0/18	0,00	0/6	0,00	0/4	0,00	NaN		
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00	NaN		
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00	NaN		
schwer	0/18	0,00	0/6	0,00	0/4	0,00	NaN		
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00	NaN		
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00	NaN		
Normale Leistung									
Normale Leistung	10/18	55,56	5/6	83,33	4/4	100,00	0,3643	3,0000	0,279-32,21
AGA - Zwillinge	5/9	55,56	3/3	100,00	2/2	100,00	1,000	1,0000	0,1321-7,5707
							0,4332	4,2000	0,1161-151,98
							1,000	1,0000	0,0136-73,2695
FGR - Zwillinge	5/9	55,56	2/3	66,67	2/2	100,00	1,000	1,0000	0,1321-7,5707
							0,4332	0,2381	0,0066-8,6156

								1,000	1,0000	0,0136-73,2695
Überdurchschnittliche Leistung	2/18	11,11	0/6	0,00	0/4	0,00		0,5562	2,6190	0,106-64,697
AGA - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00		1,000	1,0000	0,0480-20,8305
FGR - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00		1,000	1,0000	0,0480-20,8305
Neonatale und infantile Komorbiditäten										
PVL Grad I	1/18	5,56	1/6	16,67	1/4	25,00		0,4155	3,4000	0,179-64,685
								0,2621	5,6667	0,273-117,45
								0,7483	1,6667	0,074-37,73
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	1/3	33,33	1/2	50,00		0,3414	0,1111	0,0012-10,2697
								0,3414	9,0000	0,0974-831,85
								0,3414	9,0000	0,0974-831,85
FGR - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00		0,3414	9,0000	0,0974-831,85
								0,3414	0,1111	0,0012-10,2697
								0,3414	0,1111	0,0012-10,2697
PVL Grad II	1/18	5,56	1/6	16,67	0/4	0,00		0,4155	3,4000	0,179-64,685
AGA - Zwillinge	1/9	11,11	1/3	33,33	0/2	0,00		0,3414	9,0000	0,0974-831,85
								0,3414	9,0000	0,0974-831,85
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00				
IVH	0/18	0,00	0/6	0,00	0/4	0,00		NaN		
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00		NaN		
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00		NaN		
Dystonie	7/18	38,89	3/6	50,00	0/4	0,00		0,6338	1,5714	0,245-10,093
AGA - Zwillinge	3/9	33,33	1/3	33,33	0/2	0,00		0,7788	0,6667	0,0394-11,2859
								0,7788	0,6667	0,0394-11,2859
FGR - Zwillinge	4/9	44,44	2/3	66,67	0/2	0,00		0,9058	1,2857	0,0200-82,4874
								0,7788	1,5000	0,0886-25,3932

Weitere postpartale Komplikationen der Neonaten/längerfristige Folgen:									
• Plexus choroideus Blutung bds.	2/18	11,11	0/6	0,00	0/4	0,00	0,6750 0,8498	1,9697 1,3636	0,083-46,85 0,055-33,81
AGA - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00			
• Microcephalie	1/18	5,56	0/6	0,00	0/4	0,00	0,9491	1,1143	0,04-30,97
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	1/9	11,11	0/3	0,00	0/2	0,00			
• Minderwuchs	0/18	0,00	0/6	0,00	1/4	25,00	0,1110 0,3298	15,8571 5,5714	0,530-474,41 0,176-176,28
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	1/2	50,00			
• BPD mit pulmonalem Hypertonus	0/18	0,00	1/6	16,67	0/4	0,00	0,1748 0,6084	10,0909 2,4545	0,358-284,53 0,079 -76,14
AGA - Zwillinge	0/9	0,00	0/3	0,00	0/2	0,00			
FGR - Zwillinge	0/9	0,00	1/3	33,33	0/2	0,00			
Wachstumsentwicklung der Zwillinge									
Catch – up - growth	14/18	77,78	3/6	50,00	2/4	50,00	0,2076 0,2758 1,000	3,5000 3,5000 1,000	0,499-24,559 0,368-33,31 0,08-12,558
AGA - Zwillinge	7/9	77,78	2/3	66,67	1/2	50,00	1,000 0,4235 1,000	1,0000 4,0000 1,0000	0,1083-9,2297 0,1342-119,2371 0,0198-50,4004
FGR - Zwillinge	7/9	77,78	1/3	33,33	1/2	50,00	1,000 0,4235	1,0000 0,2500	0,1083-9,2297 0,0084-7,4523

							1,000	1,0000	0,0198-50,4004	
	Dystrophie	4/18	22,22	3/6	50,00	2/4	50,00	0,2076 0,2758 1,000	3,5000 3,5000 1,000	0,499-24,559 0,368-33,31 0,08-12,558
	AGA - Zwillinge	2/9	22,22	1/3	33,33	1/2	50,00	1,000 0,4235 1,000	1,0000 0,2500 1,0000	0,1083-9,2297 0,0084-7,4523 0,0198-50,4004
	FGR - Zwillinge	2/9	22,22	2/3	66,67	1/2	50,00	1,000 0,4235 1,000	1,0000 4,0000 1,0000	0,1083-9,2297 0,1342-119,2371 0,0198-50,4004

Tabelle 21: Detailergebnisse der Bayley – Testung mit 2 Jahren (sFGR – TYPEN)

[MedCalc's Odds ratio calculator - https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

- Vergleich von Typ I und Typ II; Vergleich in Richtung Typ II → Typ I
- Vergleich von Typ I und Typ III
- Vergleich von Typ II und Typ III
- Vergleich von AGA - Zwillingen und FGR - Zwillingen (TYP I)
- Vergleich von AGA - Zwillingen und FGR - Zwillingen (TYP II)
- Vergleich von AGA - Zwillingen und FGR - Zwillingen (TYP III)
- naN = not a number

4 Diskussion

4.1 Reflexion und Bewertung der wissenschaftlichen Arbeit, Präsentation der Ergebnisse, sowie Vergleich des Outcomes der Entwicklungsneurologie mit internationalen Studien

Die Arbeit befasste sich mit der Beurteilung bzw. Erfassung des neurologischen Langzeitoutcomes monochozialer Zwillinge mit sFGR. Von den ursprünglich 68 Zwillingen (1. Kollektiv) erhielten 28 eine Entwicklungsuntersuchung mittels BSID III im Alter von 2 Jahren - wobei valide Daten nur in 24 Fällen vorlagen. Während 19 Kinder (79,17%) eine normale neurologische Entwicklung zeigten, fand sich bei den übrigen 5 (20,83%) ein mildes Defizit. Letzteres betraf 3 Kinder aus der FGR-Gruppe (25%) und 2 aus der AGA-Gruppe (16,67%), sodass FGR-Kinder etwa 1,7-mal häufiger von Entwicklungsverzögerungen betroffen waren, als AGA-Kinder - was allerdings nicht signifikant war ($p=0,62$; $OR=1,67$; $95\% \text{ CI} = 0,23-12,35$).

Neben der Mangelversorgung müssen auch andere mögliche Ursachen als Co-Faktoren in Betracht gezogen werden. Auch eine Frühgeburt stellt aufgrund der Unreife des Gehirns einen Risikofaktor für entwicklungsneurologische Probleme dar. (44)

Unter den 24 Kindern mit valider Entwicklungsuntersuchung fanden sich 8 (33,33%) nach extremer Frühgeburt ($< 32+0$ SSW), 6 (25,02%) nach moderater Frühgeburt ($32+0 - 33+6$ SSW) und 10 (41,66%) nach später Frühgeburt ($34+0 - 36+6$ SSW). Tendenziell schnitten Kinder, welche zu einem späteren Zeitpunkt geboren wurden, in den Testaufgaben des BSID besser ab als jene mit Geburt $\leq 32+0$ SSW, was FGR- und AGA-Zwillinge gleichermaßen betraf. So wurden von den 5 Zwillingen mit milden entwicklungsneurologischen Defiziten 3 (60%) in der $28+1$ SSW geboren (1 AGA-Geminus und 2 FGR-Gemini) und 2 (40%) in der $32+0$ SSW (1 AGA-Geminus und 1 FGR-Geminus).

Neben Frühgeburtlichkeit wurden neonatale Komorbiditäten, wie beispielsweise PVL und IVH, mit negativem neurologischen Langzeitoutcome und teilweise schwerwiegenden Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht. (3,25,36)

Im perinatalen Studienkollektiv ($N=68$) präsentierten sich 6 Zwillinge (8,82%) mit PVL, darunter 4 mit PVL Grad I und 2 mit PVL Grad II. Interessanterweise handelte es sich bei 5 der Kinder mit PVL um AGA-Gemini und nur bei einem um einen FGR-Geminus (PVL Grad I). Überdies waren nur Zwillinge mit einer early-onset sFGR von einer PVL betroffen.

50% der diagnostizierten PVL-Fälle wurden bei AGA-Zwillingen mit Typ II sFGR detektiert.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich von Ergebnissen internationaler Studien. Dort wird dem Typ II zwar ebenfalls die ungünstigste Prognose zugeschrieben (8,10), jedoch birgt hier der Typ III höhere Raten an neurologischen Morbiditäten beim AGA – Geminus.

(5,8,10,36,37) Dies lässt sich durch große Anastomosen, welche in den meisten Fällen zwischen den beiden Plazentaanteilen der Feten mit sFGR Typ III gebildet werden, erklären.

Das Fehlen von intraventrikulären Blutungen (IVH) in unserem Datensatz erscheint untypisch, da vor allem bei Zwillingen mit intrauteriner Wachstumsrestriktion diese Art der Blutung häufiger gefunden wird. (36,63)

Selbst bei unkomplizierten MCDA Zwillingen findet sich ein entwicklungsneurologisches Defizit in 10% der Fälle. (36) In einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie, welche die MCDA – Gemini vom Diagnosezeitpunkt der Chorionizität und der Amnionverhältnisse im 1. Trimester bis ins Kleinkindalter begleitet, wiesen 5% der Zwillinge ein isoliertes Defizit der motorischen Fähigkeiten auf und 1,5% eine kombinierte Form aus motorischer und kognitiver Beeinträchtigung. (36)

Bei Zwillingen mit sFGR des vorliegenden Grazer PatientInnenkollektivs, fanden sich in 2 Fällen (1 AGA – Geminus und 1 FGR - Geminus = 7,14%) isolierte motorische Defizite (Grobmotorik und Feinmotorik) bei normaler kognitiver Entwicklung. Im Gegensatz dazu, wiesen 3 Zwillinge eine kombinierte Form mit Defiziten in Kognition und Motorik auf (2 FGR-Gemini, 1 AGA-Geminus). Bei einem Gesamtanteil von 24 verwertbaren kognitiven Testungen machen die 3 Gemini mit kombinierten Defiziten in motorischer und kognitiver Entwicklung einen Prozentsatz von 12,5% aus.

Eine Zerebralparese wie von (Ortibus E. et al 2009) (36) in 2% der Fälle berichtet, konnte im Grazer Studienkollektiv nicht erhoben werden. Bei den Grazer Patienten und Patientinnen tauchte der Befund einer Diplegie, Hemiplegie, Tetraparese, spastischer Parese oder dyskinetischer Parese glücklicherweise nicht auf.

Neben entwicklungsneurologischen Testungen zur Ermittlung der Kognition, stellt die Erfassung motorischer Auffälligkeiten eine weitere Säule des Langzeitoutcomes dar. In den Grazer Studienkollektiven erfolgte dies anhand der Diagnose einer Dystonie, welche

auf eine leichte Form der motorischen Beeinträchtigung bzw. abnormalen Bewegungsfolge hindeutet. (64)

Unter den primären 68 monochorialen Zwillingen fanden sich 16 (23,53%) mit der Diagnose „Dystonie“, nämlich 10 (29,41%) aller FGR-Zwillinge und 6 (17,65%) aller AGA-Zwillinge. Es waren die FGR-Gemini demnach tendenziell häufiger von dystonen motorischen Einschränkungen betroffen als AGA-Gemini, was allerdings nicht signifikant war (Odds Ratio 1,94; 95% CI 0,62-6,14; $p=0,26$). Zwillinge mit early-onset sFGR verzeichneten auch hier wieder deutlich höhere Raten als Gemini mit late-onset sFGR. So konnten bei FGR-Gemini mit der early-onset sFGR vom Typ I mit 31,25% die meisten Dystonie-Diagnosen erhoben werden, gefolgt von FGR-Gemini mit Typ II sFGR („early-onset“) mit 18,75%. Bei FGR-Gemini mit Typ III und early-onset sFGR waren es 12,5%. Bei den AGA - Co-Zwillingen fanden sich allerdings ebenfalls Dystonien: AGA-Gemini mit Typ I und early-onset zu 25% und AGA-Gemini mit Typ II und early-onset zu 12,5%. Die hohen Prozentsätze beim Typ I ergeben sich möglicherweise daraus, dass die Typ I – Fälle die bei Weitem größte Gruppe darstellte (Typ I = 44; Typ II = 12; Typ III = 12). Im 2. Studienkollektiv mit 28 eingeschlossenen Gemini fand sich eine Dystonie bei 10 (35,71%) Gemini mit unterschiedlichsten Ausprägungsformen, von leichter Rumpfhypotonie bis zur ausgeprägten Dystonie. Damit liegt dieser Prozentsatz in beiden Kollektiven (möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahlen) über den Angaben internationaler Studien, bei denen motorische Abnormalitäten unterschiedlichen Schweregrades in 12%(64) - 13,7% (63) beschrieben werden.

Diese wissenschaftliche Arbeit befasste sich auch mit Parametern wie Körpermaßen (Perzentilen), catch-up growth und Dystrophie, um das postnatale Wachstum der Zwillinge mit sFGR zu beurteilen. Es sollte erörtert werden, ob die fetale Wachstumsrestriktion Auswirkungen auf das Gedeihen der Kinder bis zum 2. LJ hat. Die Betrachtung der Perzentilen von Geburt bis zur 2-Jahres-Kontrolle gab Aufschluss über ein mögliches catch-up growth auf der einen Seite und Gedeihstörungen auf der anderen Seite. Davon waren sowohl die FGR- wie auch die AGA-Gemini betroffen. 26 Zwillinge (65%) mit dokumentiertem catch-up growth standen 14 Zwillingen (35%) mit Dystrophie gegenüber. Ein catch-up growth wurde bei 13 AGA-Gemini und 13 FGR-Gemini dokumentiert. Dieselbe Anzahl der beiden Gruppen ergab sich daraus, dass insgesamt mehr Daten von FGR-Gemini – die Wachstumsentwicklung betreffend – vorlagen (22 FGR-Gemini vs. 18 AGA-Gemini). Insgesamt konnten lediglich von 40 Zwillingen des 1.

PatientInnenkollektivs Daten über catch-up growth und Dystrophie erhoben werden. Das sind 58,82% und stehen 41,18% Datenverlust (N=28/68) gegenüber.

FGR-Gemini (N=9/14; 64,29%) wiesen rund 1,8-mal häufiger Befunde einer Dystrophie auf, im Vergleich zu den AGA-Gemini (N=5/14; 35,71%), was allerdings nicht signifikant war (OR=1,80; 95% CI 0,47-6,85; p=0,39;).

Insgesamt war zu beobachten, dass sich die Gemini mit sFGR im Langzeitoutcome unterscheiden, wenn man die einzelnen Typen der sFGR betrachtet. Typ I einer sFGR wies ein günstigeres Outcome auf als die Typen II und III. Wie bereits erwähnt hat der Typ II laut Literatur die ungünstigste Prognose und Typ III wird als unberechenbarer Typ mit einer hohen Diversität im neurologischen Langzeitoutcome beschrieben. (8,10) Diese Ergebnisse wurden im Grazer Studienkollektiv angedeutet, konnten jedoch, aufgrund der ungleichen Fallzahlen und Verteilung auf die einzelnen sFGR-Typen, nicht eindeutig bestätigt werden. Typ II (AGA- und FGR-Gemini) schien schlechtere Ergebnisse im Entwicklungstest (BSID III), sowie hohe Raten an Gedeihstörungen (Dystrophien ohne "catch-up growth") zu verzeichnen.

FGR-Zwillinge mit Typ II sFGR schnitten bei den Testungen tendenziell am schwächsten ab und verzeichneten die höchste Chance auf milde neurologische Einschränkungen der frühkindlichen Entwicklung (bis zum 2. LJ). Es ergab sich hierbei eine Odds Ratio von 2,00 beim Vergleich mit FG-Gemini vom Typ I, eine Odds Ratio von 1,67 beim Vergleich mit FGR-Gemini vom Typ III und eine Odds Ratio von 4,00 beim Vergleich mit anderen AGA-Gemini.

Bei der Erhebung von catch-up growth und Dystrophie wurde deutlich, dass FGR-Zwillinge mit sFGR Typ II im Vergleich zu sFGR Typ I rund 29-mal häufiger von Gedeihstörungen betroffen waren. (p=0,04; OR = 29,57)

Im Vergleich mit FGR-Gemini vom Typ III sFGR war der Unterschied in der Dystrophie nicht ganz so groß, war jedoch immer noch 3,7-mal höher. (p=0,28; OR=3,67).

Des Weiteren stellt der frühe Diagnosezeitpunkt einer sFGR, welche dann als early-onset sFGR geführt wird, einen wichtigen Faktor bei der Beurteilung des neurologischen Langzeitoutcomes dar. Je länger die FGR-Zwillinge einer Mangelversorgung ausgesetzt sind, desto höher steigt das Risiko für Hirnreifungsstörungen, Wachstumsdefekte und schwerwiegende Entwicklungsbeeinträchtigungen (Kognition, Sprache und Motorik). Der AGA-Geminus ist dabei ebenfalls von einem hohen Risiko für neurologische

Komorbiditäten und negativem neurologischen Outcome betroffen, was offenbar am Vorhandensein der interfetalen Anastomosen liegt. Die ungünstigste Kombination stellt dabei eine Typ II sFGR mit early-onset dar. (36)

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen aus dem Grazer Studienkollektiv. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Entbindungszeitraum und Höhe der Skalenwerte bei der Testung konnte erhoben werden. Dabei schnitten FGR-Gemini mit early-onset deutlich schlechter ab als jene mit late-onset und waren tendenziell häufiger von neurologischen Defiziten und Komorbiditäten betroffen. So hatten early-onset - FGR-Zwillinge ein ca. 3,8-fach erhöhtes Risiko für milde (kognitive) Entwicklungsdefizite (OR= 3,77; 95% CI 0,15-95,83; p=0,4215) gegenüber late-onset - FGR Gemini. Bezüglich catch-up growth und Dystrophie fiel auf, dass FGR-Gemini mit early-onset sFGR eine rund 5-mal höhere Chance für eine Dystrophie als FGR-Gemini mit late-onset sFGR aufwiesen. (OR=5,00; 95% CI=0,47-52,96 p=0,1814).

Diagnosezeitpunkt und Entbindungszeitraum sind nicht dasselbe, hängen jedoch signifikant miteinander zusammen. Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf führen zur früheren Entbindung, teils spontan teils iatrogen. Dabei stellt besonders die sFGR einen Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und extreme Frühgeburtlichkeit dar.(63)

Frühgeburtlichkeit kann das neurologische Langzeitoutcome negativ beeinflussen, während eine sFGR wiederum ein hohes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit darstellt.(63)

4.2 Limitationen

Wie bei jeder wissenschaftlichen Facharbeit, gab es auch bei dieser etliche Limitationen, welche bei der Bewertung und Interpretation der Ergebnisse bedacht werden müssen.

Zu allererst muss man bedenken, dass es sich bei der sFGR um eine relativ selten auftretende Komplikation handelt, sodass nur begrenzte Fallzahlen verfügbar waren.

Ein weiteres Problem, das sich ergab war, dass relativ viele Patientinnen von peripheren Krankenhäusern zugewiesen wurden, sodass sich hierbei eine Verzerrung der Daten im Sinne eines Selektionsbias bzw. eines „referral bias“ oder „admission rate bias“ ergeben kann.

Trotz Anfrage an externe Kliniken wurden oft nur Befunde über das perinatale Outcome geschickt, aber keine Angaben zu Langzeitkontrollen gemacht. Aufgrund der geringen Anzahl wurden einige Ergebnisse, welche in internationalen Studien mit größerer Studienpopulation erhoben wurden, nicht erreicht. Korrelationen zwischen Variablen

dieser Studien konnten in manchen Fällen nicht bestätigt werden und auch bezüglich der Signifikanzen zeigten sich Unterschiede.

In der Regel wurden lediglich jene Kinder an der Entwicklungsambulanz nachversorgt, welche ihren Wohnsitz in Graz oder Graz – Umgebung haben und/oder einen Schwangerschaftsverlauf vorliegen hatten, welcher von besonders vielen Komplikationen geprägt wurde. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen Ärzten und Ärztinnen durchgeführt, wodurch es ebenfalls zu Bias gekommen sein kann (= performance bias). Des Weiteren müssen die soziokulturellen Gegebenheiten bedacht werden. So schneiden Kinder beispielsweise bei den sprachlichen Testungen BSID klarerweise besser ab, wenn die Muttersprache Deutsch ist.

Obwohl stets danach gestrebt wird, derartige Verzerrungen zu vermeiden, können sie trotzdem immer entstehen und erschweren eine generalisierte Aussage über das neurologische Langzeitoutcome. Ergebnisse könnten - besonders bei kleinen Studienkollektiven - gemäß der Nullhypothese, dem Zufall entstammen, oder einfach zustande gekommen sein, weil die Studienpopulation zu gering war. Um aussagekräftige Resultate für das neurologische Langzeitoutcome und dadurch entstandene Entwicklungsstörungen zu erlangen, bedarf es prospektiver Studien, welche die Kinder von Diagnosezeitpunkt bis zum 2. LJ in gleichen Abständen und in demselben Setting überwachen.

4.3 Conclusio

Die selektive fetale Wachstumsrestriktion bei monochorialen Zwillingschwangerschaften stellt ein komplexes Problem dar, welches einen signifikanten Einfluss auf das prä- und perinatale Outcome der Zwillingskinder haben kann. Daten - betreffend das neurologische Langzeitoutcome - sind bislang aber rar und unterscheiden sich teilweise stark in den untersuchten Populationen und den jeweiligen Studiendesigns. Auch die Bewertungstechniken zur Langzeitentwicklung sind mannigfaltig und es besteht kein allgemeiner Konsens bezüglich der idealerweise anzuwendenden Methoden.

In der vorgelegten Diplomarbeit wurden anhand einer retrospektiven Registerdatenauswertung die Langzeitfolgen der sFGR bei monochorialen Zwillingen im Alter von 2 Jahren untersucht und hierfür der BSD III angewendet. Es zeigte sich hierbei in rund 21% ein mildes neurologisches Entwicklungsdefizit, was tendenziell häufiger die FGR-Zwillinge und in geringerem Ausmaß die AGA-Co-Zwillinge betraf. Limitierend war jedoch das Faktum, dass die Mehrheit der Zwillingskinder für die Evaluierung des

neurologischen Langzeitoutcomes nicht zur Verfügung stand. Hierdurch blieben möglicherweise Chancen auf Früherkennung und entsprechende Fördermaßnahmen ungenutzt. Eine konsequente Nachbetreuung wäre für eine valide Erhebung des entwicklungsneurologischen Langzeitoutcomes von größter Bedeutung. Prospektive Fall-Kontroll-Studien wären wesentlich, um zukünftig beim Thema Langzeitoutcome vielversprechende Ansätze bezüglich Förderprogramme und Nachbetreuung zu erlangen.

5 Literaturverzeichnis

1. Valsky D V., Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: Pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;15(6):342–8.
2. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Dec 1;22(6):376–82.
3. Valsky D V., Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2010 Aug;30(8):719–26.
4. Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):47–54.
5. Groene SG, Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Haak M, Oepkes D, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification. 2018 [cited 2022 Jan 20]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.09.006>
6. Gratacós E, Ortiz JU, Martinez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):145–55.
7. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):28–34.
8. Townsend R, D’Antonio F, Sileo FG, Kumbay H, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):36–46.
9. Khalil A, Thilaganathan B. Selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy: a dilemma for clinicians and a challenge for researchers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):23–5.
10. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic

- review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):559–68.
11. Geborene [Internet]. Statistik Austria. [cited 2022 Feb 5]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022902.html
 12. Petru E, Klaritsch P, Schöll W, Csapo B, Tomasch G, Häusler M, et al. *Geburtshilfe - Skriptum, Kinder - und Jugendheilkunde, Pharmakologie und Pathologie.* 8. Auflage. Medizinische Universität Graz, editor. Graz: Univ. Prof. Dr. Petru, Edgar; 2017. 367 p.
 13. Sadler TW. *Medizinische Embryologie.* 11. Auflag. KG GTV, editor. Stuttgart; 2008. 530 p.
 14. Sadler TW. *Medical Embryology.* Thirteenth. Wolters Kluwer, editor. Hong Kong, Tokio, London, Sydney; 2015. 407 p.
 15. Ulfig N. *Kurzlehrbuch Embryologie.* 2. überarb. Verlag GT, editor. Stuttgart, New York: mit Grafiken von Ritschel Günther; 2009. 170 p.
 16. Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;141(3):304–14.
 17. Jha P, Morgan TA, Kennedy A. US evaluation of twin pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *Radiographics.* 2019;39(7):2146–66.
 18. Bora SA, Papageorghiou AT, Bottomley C, Kirk E, Bourne T. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7-9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):618–21.
 19. Maruotti GM, Saccone G, Morlando M, Martinelli P. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jul 1;202:66–70.
 20. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaidis KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;89(3):439–41.
 21. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247–63.
 22. Sohn C, Krapfl - Gast A., Schiesser M. *Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.* Verlag GT, editor. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, New York; 2014. 225 p.

23. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pflaiderer A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Martius G, Breckwoldt M, Kaufmann M, Pflaiderer A, editors. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2008.
24. Schulze S. *BASICS - Embryologie*. 1. Auflage. Elsevier GmbH MU-V, editor. München; 2011. 95 p.
25. Kim JA, Cho JY, Lee YH, Song MJ, Min JY, Lee HJ, et al. Complications arising in twin pregnancy: Findings of prenatal ultrasonography. *Korean J Radiol*. 2003;4(1):54–60.
26. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(1):3–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>
27. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019;58:55–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011>
28. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 30];19(8 Pt 1):550–5. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b575015d.han.medunigraz.at/10645517/>
29. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Middeldorp JM, Klumper FJ, Vandenbussche FPHA, et al. TAPS and TOPS: Two distinct forms of feto-fetal transfusion in monochorionic twins. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2009;213(6):248–54.
30. 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.
31. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;49:79–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.004>
32. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):145–55.
33. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):559–68.

34. Kaisenberg C, Klaritsch P, Ochsenbein-Kölble N, Hodel M, Nothacker M, Hecher K. AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften. Dtsch Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2020;1.
35. Wang X, Li L, Yuan P, Zhao Y, Wei Y. Placental characteristics in different types of selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Sep 1;100(9):1688–93.
36. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;200(5):494.e1-494.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.048>
37. Wang X, Li L, Yuan P, Zhao Y, Wei Y. Comparison of pregnancy outcomes and placental characteristics between selective fetal growth restriction with and without thick arterio-arterial anastomosis in monochorionic diamniotic twins. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 20]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04346-8>
38. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354.
39. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):22–6.
40. Eschbach SJ, Tollenaar LSA, Oepkes D, Lopriore E, Haak MC. Intermittent absent and reversed umbilical artery flows in appropriately grown monochorionic diamniotic twins in relation to proximate cord insertion: A harmful combination? *Prenat Diagn*. 2020;40(10):1284–9.
41. Katie Morris R, Mackie F, Garces AT, Knight M, Kilby MD. The incidence, maternal, fetal and neonatal consequences of single intrauterine fetal death in monochorionic twins: A prospective observational UKOSS study. *PLoS One*. 2020;15(9 September):1–12.
42. Mackie FL, Morris RK, Kilby MD. Fetal Brain Injury in Survivors of Twin Pregnancies Complicated by Demise of One Twin: A Review. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19(3):262–7.

43. Shek NWM, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28(2):249–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.11.003>
44. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie Et Facteurs De Risque De La Prématurité. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod* [Internet]. 2016;45(10):1213–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
45. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* [Internet]. 2014;128(5):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
46. Fuchs F, Senat M V. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(2):113–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010>
47. Gao L, Lyu SP, Zhao XR, Wu Y, Hua RY, Wang S, et al. Systematic management of twin pregnancies to reduce pregnancy complications. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1355–7.
48. Gortner L, Meyer S, U.a. *Duale Reihe - Pädiatrie*. 5. Auflage. Gortner L, Meyer S, editors. Wien, Homburg: Georg Thieme Verlag KG; 2018. 966 p.
49. Sukhwani M, Antolín E, Herrero B, Rodríguez R, de la Calle M, López F, et al. Management and perinatal outcome of selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2021;34(23):3838–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1698030>
50. Chmait R, Kontopoulos E, Quintero R. Fetoscopic management of complicated monochorionic twins. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52(4):647–53.
51. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. 12. Auflag. Springer Medizin Verlag Heidelberg, editor. Heidelberg, Aachen: Poeck, Klaus, Hacke, Werner; 2006. 815 p.
52. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis*. 4. Auflage. Springer - Verlag Berlin Heidelberg, editor. Heidelberg, Dortmund, Sinzheim, Mainz: Hoffmann, Georg F. Lentze, Michael J., Spranger, Jürgen, Zepp, Fred; 2014. 2232 p.
53. Illing S, Claßen M. *Klinikleitfaden Pädiatrie*. 10. Auflag. Elsevier GmbH Deutschland, editor. Stuttgart, Bremen: Illing, Stephan, Claßen, Martin; 2017. 830 p.
54. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Catch-Up Growth, Rapid Weight Growth, and Continuous Growth from Birth to 6 Years of Age in Very-Preterm-Born Children. *Neonatology*. 2018;114(4):285–93.

55. M.Voigt, K.T.M. Schneider, K. Friese, V. Hesse KW. Analyse des Geburtsgutes der Bundesrepublik Deutschland. Teil 3: Perzentilwerte für das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und den Kopfumfang deutscher Zwillinge. Frauenklinik UR, editor. Vol. 59, Originalarbeit der Frauenklinik, Medizinische Fakultät, Universität Rostock. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 1999. 346–354 p.
56. Ananth C V., Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998;91(6):917–24.
57. Growth Charts - WHO Child Growth Standards [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm#The WHO Growth Charts
58. Del Rosario C, Slevin M, Molloy EJ, Quigley J, Nixon E. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021;106(2):108–12.
59. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. StatPearls [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2022 Jan 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/>
60. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the bayley scales in extremely preterm children. *J Pediatr* [Internet]. 2012;160(4):553–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.047>
61. Reuner G, Fields AC, Wittke A, Löprrich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):393–400.
62. Bayley III [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: http://entwicklungsdiagnostik.de/bayley_iii.html
63. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(2):130.e1-130.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.014>
64. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *n engl j med* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 4];352. Available from: www.nejm.org

Anhang – zusätzliches Material

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinikvorstand: Univ. Prof. Dr. U. Lang

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, Telefon: +43 (316) 385-12150, Fax: +43 (316) 385-14197

E-Mail: obgyn@medunigraz.at, Internet: <http://frauenklinik.uniklinikumgraz.at>



Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

Medizinische Universität Graz

«Klinik»
«Anrede»
«Titel»«Vorname»«Name»
«Position»
«Adresse1»
«Postleitzahl»«Ort»
«LandRegion»

MonoReg - Register zur Erhebung des Outcome von monochorialen Mehrlingsschwangerschaften.

Sehr geehrter «Anrede»«Titel»«Name»,

wir würden Sie bitten, uns bei der retrospektiven Auswertung der von uns gemeinsam betreuten monochorialen Zwillingsschwangerschaften zu helfen.

Monochoriale Plazenten weisen eine einzigartige Blutgefäßaufteilung mit Verbindungsgefäßen zwischen den kindlichen Nabelschnurgefäßen auf, was zu ganz besonderen Problemen führen kann. Dazu zählen vor allem das feto-fetale Transfusionssyndrom (TTTS) und die selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR). Die genannten Komplikationen sind glücklicherweise selten, können aber zu bleibenden Schäden oder sogar zum Versterben der betroffenen Kinder führen.

Unser Zentrum hat sich auf die Betreuung derartiger komplizierter monochorialer Mehrlingsschwangerschaften spezialisiert.

In diesem Zusammenhang durften wir auch Ihre Patientin mitbetreuen.

Wir sind sehr daran interessiert, den weiteren Schwangerschaftsverlauf und die Entwicklung der Kinder nach der Betreuung in unserem Hause nachzuverfolgen. Daher wurde ein zentrales Register („MonoReg - Register zur Erhebung des Outcome von monochorialen Mehrlingsschwangerschaften“ EK-Nr: 29-105 ex 16/17) etabliert, um die Häufigkeit und den Ausgang eventuell auftretender vorgeburtlicher Probleme zu erfassen und die Langzeitentwicklung von monochorialen Mehrlingen zu erheben. Patientenbezogene Daten werden dabei anonymisiert („indirekt-personenbezogen“), sodass aus dem Register nicht direkt auf die Identität rückgeschlossen werden kann.

Wir würden nun gerne auch den Ausgang der Schwangerschaft, der Geburt und das perinatale Outcome der von Ihnen mitbetreuten monochorialen Schwangerschaften in das Register einschließen.

Die von Ihnen betreute(n) Patientin(nen) ist/sind:

.....

.....

.....

Gerne würden wir mit Ihnen diesbezüglich Kontakt aufnehmen. Unser Diplomanden, Frau Pucher und Herr Fabian, werden versuchen, Sie in den nächsten Wochen telefonisch zu erreichen. Vorab können Sie uns aber sehr gerne schon Unterlagen per Fax (+43-316-385-13199) oder per Post übermitteln:

Mütterliche Parameter:

- Berichte über pränatale Maßnahmen (Tokolyse, Lungenreifung, Einleitung)
- Bericht über die Geburt (Geburtsmodus, Poleinstellung, Anästhesie-Art, etc.)

Kindliche Parameter:

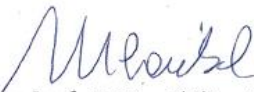
- Neonatologische Befunde/Entlassungsbrief der Kinderklinik (APGAR, Gewicht, Morbiditäten, Mortalität, ICU-Aufenthalt)
- Neonatologisches Labor (Nabelschnur-pH, BE, Laktat, Hämoglobin, Retikulozytenzahl)
- aktueller entwicklungsneurologischer Status

Wir danken schon im Voraus für Ihre Unterstützung.

Für Ihre Fragen steht der Studienleiter Prof. Klaritsch telefonisch (+43 316 385 81641) oder per Email (philipp.klaritsch@medunigraz.at) zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen

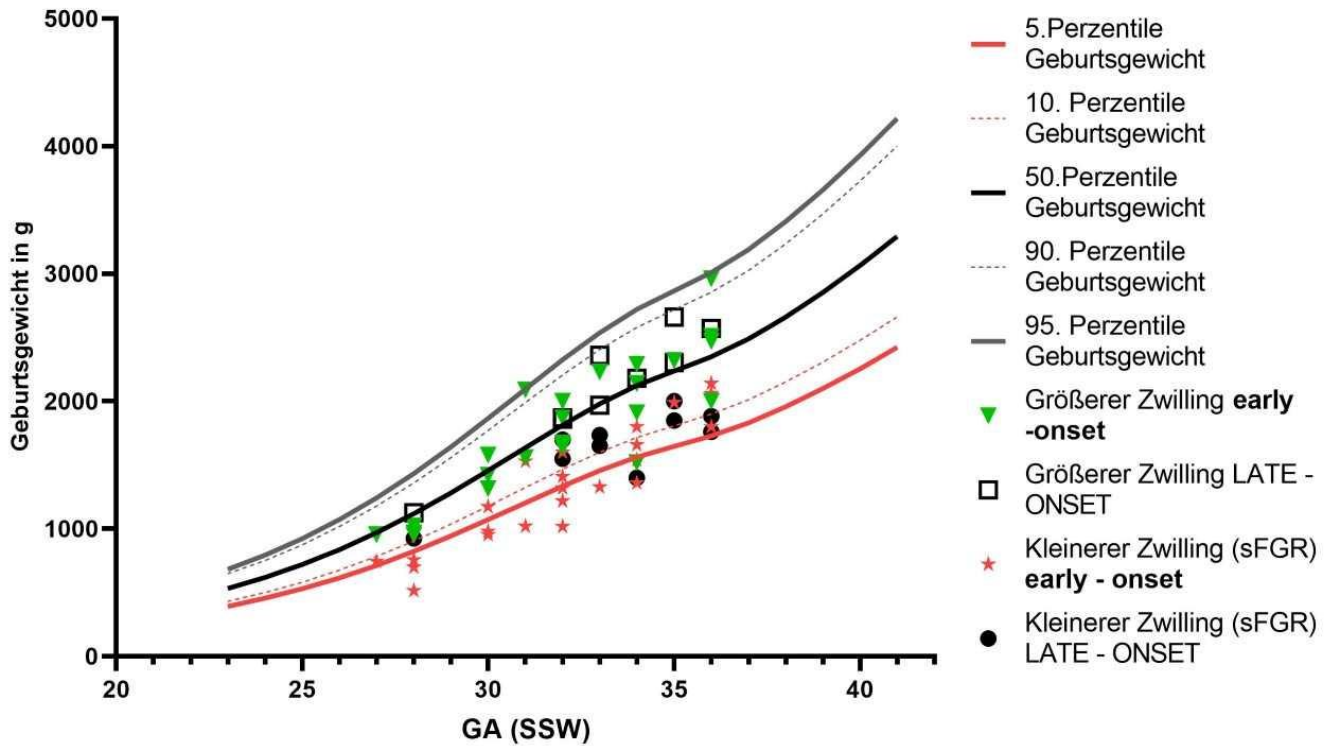

Univ.-Prof. Dr. Uwe Lang
Klinikvorstand


Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch
Studienleiter

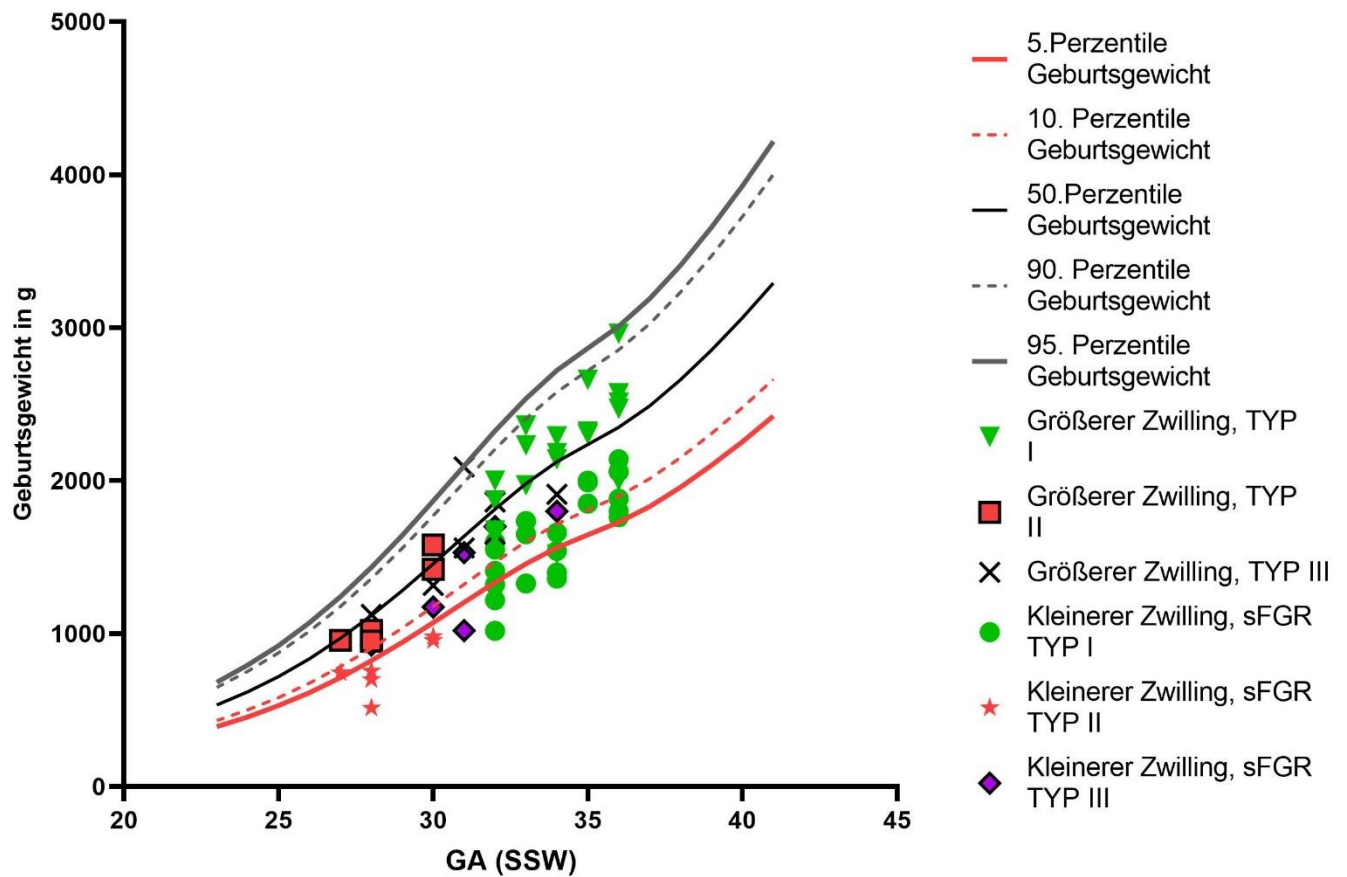

Ina-Marie Pucher
Diplomandin


Marc-Lennart Fabian
Diplomand

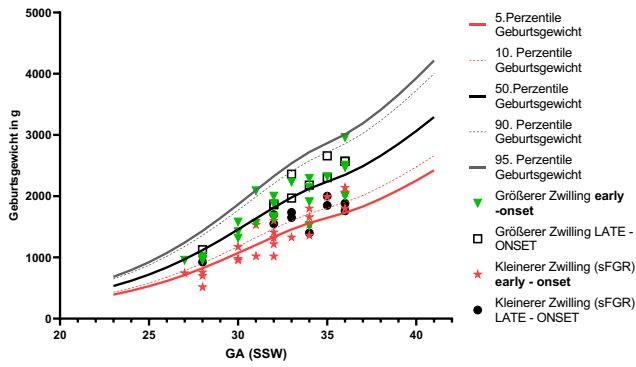
Geburtsgewicht early vs. late



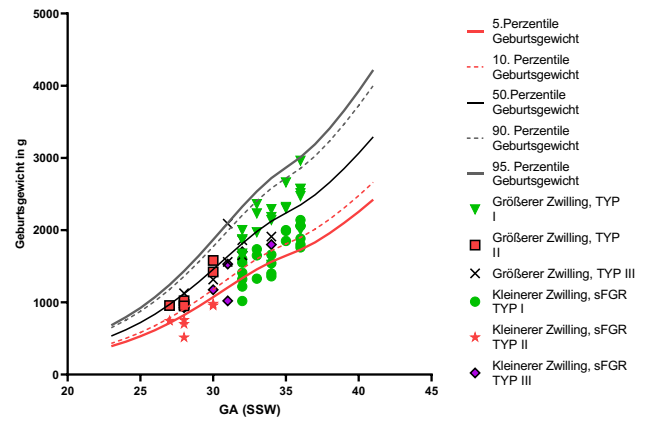
Geburtsgewicht sGFR- Typen



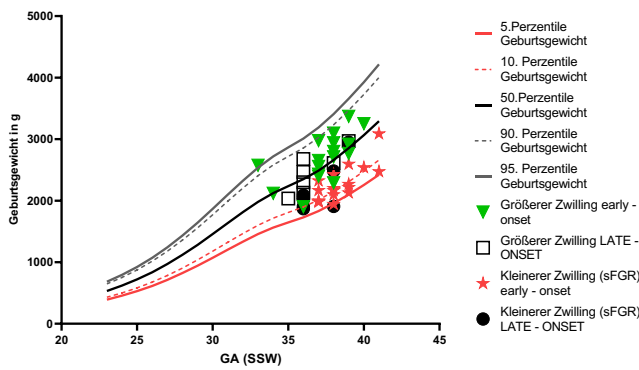
Geburtsgewicht early vs. late



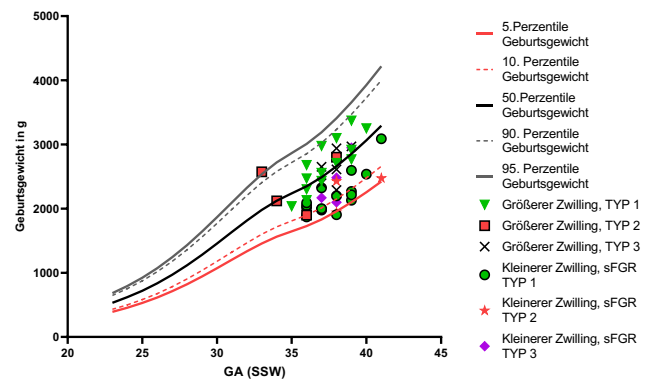
Geburtsgewicht sFGR- Typen



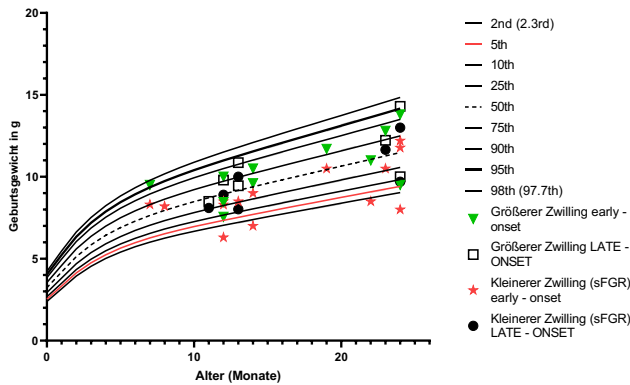
Entlassungsgewicht early vs. late



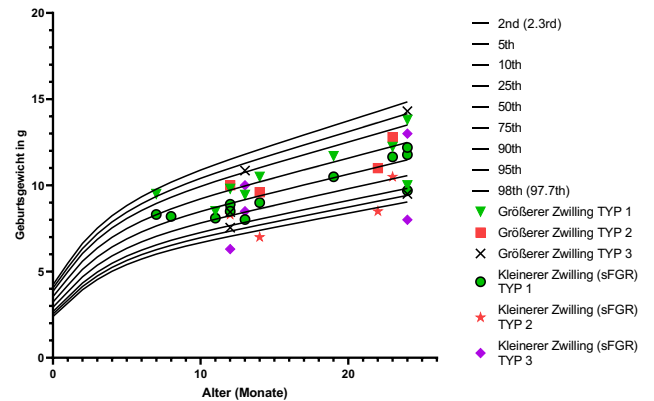
Entlassungsgewicht sFGR- Typen



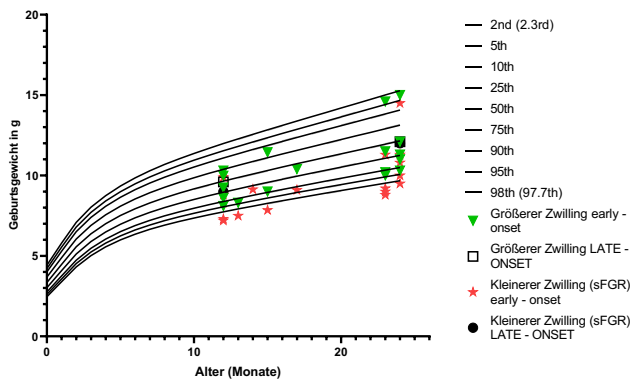
WHO Gewicht girls early vs. late



WHO Gewicht girls sFGR - Typen



WHO Gewicht boys early vs. late



WHO Gewicht boys sFGR - Typen

