

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Universität zu Lübeck

Direktor: Professor Dr. med. Achim Rody

**Sonographische Hinweiszeichen für die Entwicklung
eines feto-fetalen Transfusionssyndroms
oder einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion
bei monochorial-diamnialen
Zwillingsschwangerschaften**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Maciej Piotr Czugański

aus Warschau

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Krapp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Petersen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.11.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1. Definition Zwillingsschwangerschaften	8
1.1.1. Prävalenz.....	8
1.1.2. Monozygote Zwillingsschwangerschaften	9
1.1.3. Sonographische Hinweiszeichen für monochoriale Schwangerschaften	10
1.2. Mütterliche Komplikationen	12
1.3. Fetale Komplikationen	12
1.3.1. Ursachen	12
1.3.2. Fetale Komplikationen	13
1.3.2.1. Feto-fetales Transfusionssyndrom FFTS	13
1.3.2.1.1. Pathophysiologie	14
1.3.2.1.2. Sonographische Hinweise und Klassifikation	14
1.3.2.1.3. Therapie und Outcome.....	15
1.3.2.2. Twin Anemia Polycythemia Sequence (TAPS)	15
1.3.2.2.1. Pathophysiologie	16
1.3.2.2.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation	16
1.3.2.2.5. Therapie und Outcome.....	17
1.3.2.3. Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP)	17
1.3.2.3.1. Pathophysiologie	17
1.3.2.3.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation	18
1.3.2.3.3. Therapie und Outcome.....	18
1.3.2.4. Selective Fetal Growth Restriction (sFGR)	18
1.3.2.4.1. Pathophysiologie	18
1.3.2.4.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation	19
1.3.2.4.5. Therapie und Outcome.....	19
2. Ziel der Studie	20
3. Material und Methoden	21
3.1. Studienkollektiv	21
3.2. Methoden	21
3.3. Untersuchungsparameter	23

3.3.1.	Mütterliche Anamnesedaten	23
3.3.2.	Fetale Parameter	23
3.4.	Datenverarbeitung	24
3.5.	Datenklassifizierung	24
4.	Ergebnisse	25
4.1.	Beschreibung des Studienkollektivs	25
4.1.1.	Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs	25
4.1.2.	Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit sFGR	29
4.1.3.	Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit FFTS	30
4.1.4.	Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit Lasertherapie	31
4.1.5.	Deskriptive Analyse aller Föten	32
4.1.6.	Deskriptive Analyse fetaler Komplikationen	32
4.2.	Ergebnisse zur mütterlichen Anamnese	33
4.2.1.	Korrelation der mütterlichen Anamnese mit der Entstehung eines sFGR	33
4.2.2.	Korrelation der mütterlichen Anamnese mit der Entstehung eines FFTS	34
4.2.3.	Korrelation der mütterlichen Anamnese mit dem Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Patientinnen mit FFTS	35
4.3.	Ergebnisse aus Bereich A	36
4.3.1.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit der Entstehung eines sFGR	36
4.3.2.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit der Entstehung eines FFTS	38
4.3.3.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit dem Risiko einer Lasertherapie	39
4.4.	Ergebnisse aus Bereich B	40
4.4.1.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit der Entstehung eines sFGR	40
4.4.2.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit der Entstehung eines FFTS	42
4.4.3.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit dem Risiko einer Lasertherapie	43
4.5.	Ergebnisse aus Bereich C	44
4.5.1.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit der Entstehung eines sFGR im Bereich C	44
4.5.2.	Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit der Entstehung eines FFTS im Bereich C	45

4.5.3. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit dem Risiko einer Lasertherapie im Bereich C	48
4.6. Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen Bereich A bis C	51
4.6.1. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Entstehung eines sFGR zwischen den Bereichen A, B und C	51
4.6.2. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Entstehung eines FFTS zwischen den Bereichen A, B und C.....	52
4.6.3. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Risiko einer Lasertherapie zwischen den Bereichen A, B und C.....	55
4.7. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	57
5. Diskussion.....	58
5.1. Risikofaktoren fetaler Komplikationen der MCDA-Zwillinge und Vergleich mit der Forschungsliteratur	58
5.1.1. Risikofaktoren aus mütterlicher Anamnese	58
5.1.2. Risikofaktoren aus Bereich A.....	60
5.1.3. Risikofaktoren aus Bereich B.....	62
5.1.4. Risikofaktoren aus Bereich C	63
5.1.5. Risikofaktoren zwischen den Bereichen A, B und C.....	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Aus der Dissertation resultierte Publikation.....	76
Poster und Posterpreis auf der 134. Tagung der Norddeutscher Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 22.10.21 in Lübeck. Sonographische Hinweiszeichen für die Entwicklung eines feto-fetalen Transfusionssyndroms oder einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei monochorial-diamnialen Zwillingsschwangerschaften, Czugalinski M, Weichert J, Krapp M.....	76
9. Anhang - Ethikkommission	77
10.Danksagung	78
11.Lebenslauf	79

Abkürzungsverzeichnis

- A-A Anastomose Arterio-arterielle Gefäßanastomose
- A-V Anastomose Arterio-venöse Gefäßanastomose
- A. Arterie
- A.umb. PI Diff. Arteria-umbilicalis-Pulsalitätsindex-Differenz
- ADH Antidiuretic Hormone
- ANP Atriales natriuretisches Peptid
- ARED Absent or reversed enddiastolic flow
- ART Artificial Reproductive Techniques
- AU Diff. Abdomenumfang-Differenz
- B-Bild Graustufendarstellung des Ultraschallbildes
- BMI Body-Mass-Index
- BPD Diff. Biparietaler-Durchmesser-Differenz
- C Diam Diff. Kardialer-Durchmesser-Differenz
- CRL Crown rump length
- DCDA Dichorial-diamnial
- DV PI Diff. Ductus-venosus-Pulsalitätsindex-Differenz
- DV Ductus venous
- EDF Enddiastolic flow
- FETS Feto-Fetales-Transfusionssyndrom
- FHR Diff. Fetale-Herzfrequenz-Differenz
- FL Diff. Femurlänge-Differenz
- ICSI Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
- IVF In-vitro-Fertilisation
- KU Diff. Kopfumfang-Differenz
- MCA-PSV Arteria cerebri media (Middle cerebral artery) maximale systolische Geschwindigkeit

- MCDA Monochorial-diamnial
- MCMA Monochorial-monoamnial
- MOM Multiples of medians
- N Anzahl der Fälle
- NT Diff. Nackentransparenz-Differenz
- OR Odds Ratio
- PAPP A Schwangerschafts-assoziiertes Plasmaprotein A
- PLGF Wachstumshormon der Plazenta
- PI Pulsalitätsindex
- β HCG β -Kette des humanen Choriongonadotropin
- SD Standardabweichung
- SDP Diff. Single deepest Pocket (tiefstes Fruchtwasserdepot)
- sFGR Selektive Wachstumsrestriktion eines Zwillings
- SG Diff. Schätzigewicht-Differenz
- SSL Diff. Scheitelsteißlänge-Differenz
- SSW Schwangerschaftswoche
- TAPS Twin Anemia Polycythemia Sequence
- THX Diff. Thoraxdurchmesser-Differenz
- TOPS Twin Oligo Polyhydramnion Sequence
- TRAP Twin Reversed Arterial Perfusion
- V-V Anastomose Venovenöse Gefäßanastomose
- Vp Diff. Posteriore Seitenventrikelbreite-Differenz
- VSD Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

Zwillingsschwangerschaften und -geburten stellen seit Beginn der Menschheitsgeschichte eine Besonderheit dar. Laut Cicero hat bereits Hippokrates vermutet, dass zwei Brüder, die gleichzeitig erkrankten und identischer Krankheitsverläufe aufwiesen, Zwillinge sein müssten.

Nach Francis Galton (1883) ist der Begriff „Zwillinge“ vage, da er eigentlich zwei verschiedene Entitäten darstellt. Einerseits bezieht sich der Begriff auf die Situation der tierischen Geburt, bei der mehr als ein Nachkomme geboren wird, die alle aus separaten Eizellen stammen. Andererseits bezeichnet der Begriff das Vorkommen zweier Keimflecken in einer Eizelle, weshalb alle solchen Zwillinge das gleiche Geschlecht haben müssen [1].

1.1. Definition Zwillingsschwangerschaften

Heutzutage spricht man von einer Zwillingsschwangerschaft als Resultat der Befruchtung zweier Eizellen (dizygot) oder einer Eizelle, die sich nach Befruchtung teilt (monozygot). Dizygote und monozygote Zwillingsschwangerschaften kommen in einer Inzidenz von 2/3 zu 1/3 vor.

1.1.1. Prävalenz

Die Zahl der Zwillingsschwangerschaften ist in den vergangenen 25 Jahren aufgrund der Entwicklung und zunehmenden Anwendung reproduktiver Maßnahmen (ART) deutlich gestiegen. Nach der Hellin'schen Regel liegt die Häufigkeit von Zwillingen bei 1:85, während diese derzeit bei etwa 1:52 liegt [2].

Monozygote, also eineiige Zwillinge, werden mit einer Häufigkeit von 1:200–333 Geburten je nach Weltregion (5 pro 1000 Geburten in Nigeria und 3 pro 1000 Geburten in Japan) beobachtet, stellen jedoch wegen des erhöhten Komplikationsrisikos eine geburtshilfliche und pränataldiagnostische Herausforderung dar [3].

1.1.2. Monozygote Zwillingsschwangerschaften

Monozygote Zwillinge können je nach Zeitpunkt der zellulären Teilung in vier verschiedenen Formen vorkommen.

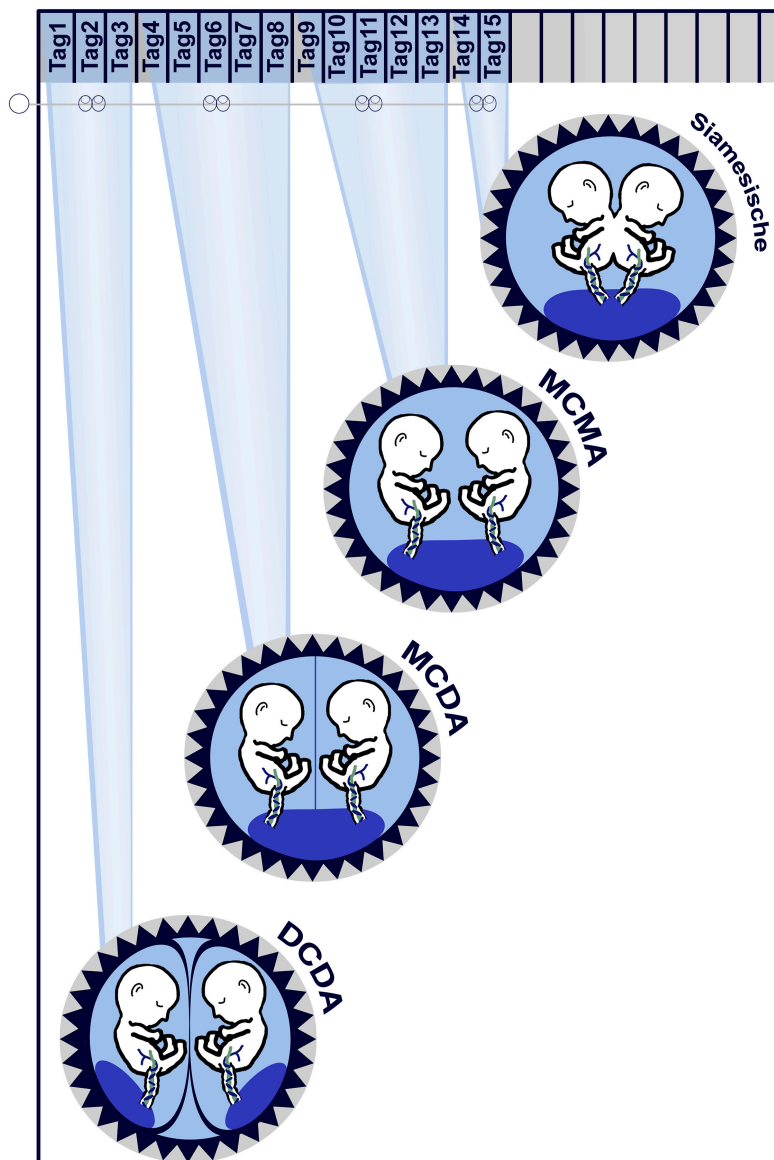
Bei einer sehr frühen Trennung bis drei Tage postkonzeptionell (21 % der Fälle) entsteht eine dichorial-diamniale (DCDA) Geminischwangerschaft. Klinisch ist eine Unterscheidung von dizygoten Zwillingsschwangerschaften nicht möglich. Sie ist aber auch nicht notwendig, da sich das geburtshilfliche Management nicht voneinander unterscheidet.

Bei einer Teilung nach dem 3. Tag entwickelt sich eine monochoriale (eine Plazenta) Zwillingsschwangerschaft (Abb. 1).

Bei Teilung vor dem 9. Tag entstehen zwei getrennte Fruchthöhlen, also eine monochorial-diamniale Geminigravidität (MCDA), die 76 % der Fälle ausmacht [4]. Erfolgt die Teilung nach dem 10. Tag post conceptionem, haben beide Zwillinge eine gemeinsame Amnionhöhle, was als monochorial-monoamniotisch (MCMA) bezeichnet wird (Abb. 1). Lediglich 3 % aller Zwillingsschwangerschaften sind davon betroffen, beinhalten aber eine hohe Komplikationsrate während der Schwangerschaft [5].

Sehr selten ist eine – dann unvollständige – axiale Teilung der Zygote nach dem 13. Tag. Diese Untergruppe bezeichnet man seit der Erstbeschreibung 1811 nach dem Brüderpaar Chang aus Siam als „siamesische Zwillinge“ oder auch als conjoined twins.

Abbildung 1: Entstehung verschiedener Zwillingsarten je nach Teilungszeitpunkt des Embryos nach [6]



1.1.3. Sonographische Hinweiszeichen für monochoriale Schwangerschaften

Die erhöhte Mortalität und Morbidität der Kinder verdeutlicht die enorme Bedeutung einer suffizienten, pränatalen Betreuung. Eine eindeutige Erkennung und Zuordnung der Chorionizität und Amnionizität im frühen Ultraschall spielt dabei eine essenzielle Rolle [7]. In der B-Bild-Sonographie kann das sogenannte Lambdazeichen als sicheres Zeichen für eine dichoriale Zwillingschwangerschaft gewertet werden (Abb. 2a und 2b), während bei monochorialen Zwillingschwangerschaften das sogenannte T-Zeichen darstellbar ist (Abb. 3a

und 3b)[8].

Ergänzend zur Entscheidung über Chorionizität trägt die Dicke der Trennmembran und Lokalisation der Plazenta bei.

Abbildung 2a: Graphische Darstellung des Lambdazeichen (λ -Sign) bei einer dichorial-diamnialen Geminigravidität

Abbildung 2b: Sonographische Darstellung

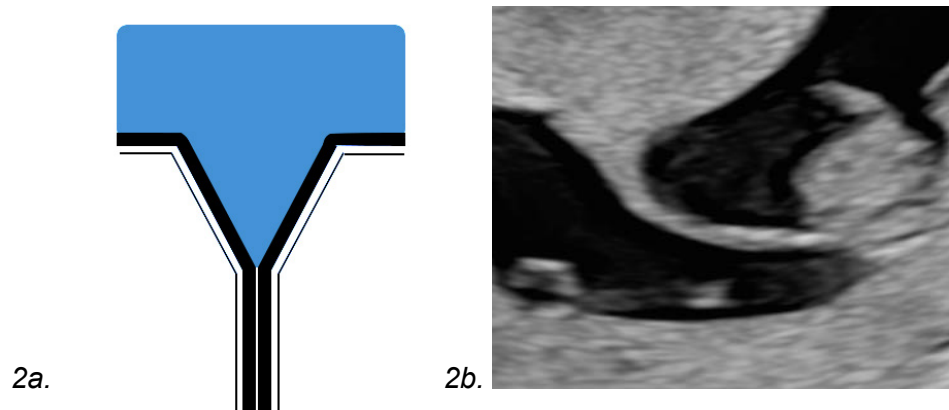
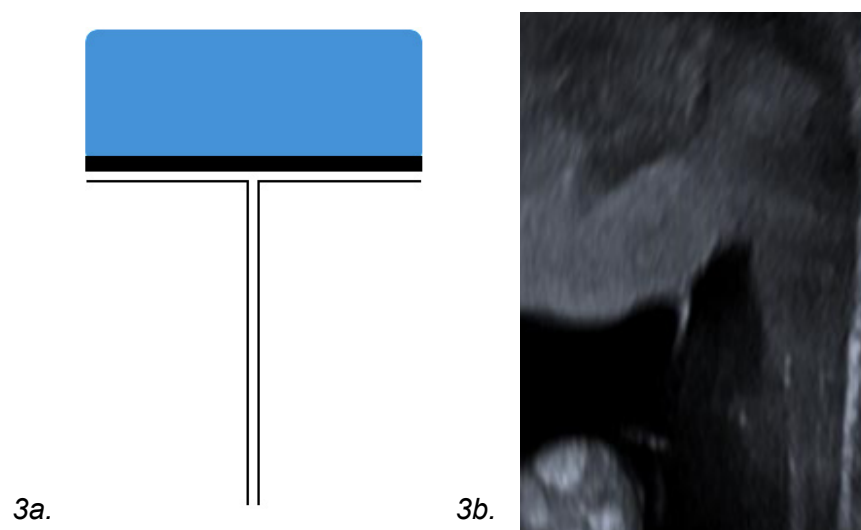


Abbildung 3a: Graphische Darstellung des T-Zeichens mit fusionierten Amnionblättern bei einer monochorial-diamnialen Geminigravidität

Abbildung 3b: Sonographische Darstellung



Bei einer MCMA-Zwillingsschwangerschaft sind beide Embryonen in einer Fruchthöhle, sodass keinerlei Trennmembran darstellbar ist.

1.2. Mütterliche Komplikationen

Die Frequenz mütterlicher Komplikationen (schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Gestationsdiabetes, Polyhydramnion, früher vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Plazentalösung, starke postpartale Blutung) bei monochorialen Schwangerschaften unterscheidet sich nicht signifikant von dichorialen Schwangerschaften [9].

Vergleicht man jedoch Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion mit spontan konzipierten, zeigt sich aufgrund des höheren mütterlichen Alters und häufiger vorkommender Nulliparität ein zunehmendes Auftreten von Präeklampsien bei Schwangeren nach ART [10].

Unabhängig von der Konzeptionsart und dem maternalen Alter konnte in einer norwegischen Registerstudie (n = 16174) ein drei- bis vierfach erhöhtes Präeklampsierisiko nachgewiesen werden [11].

1.3. Fetale Komplikationen

1.3.1. Ursachen

Unabhängig von der Art der Konzeption [12] zeigen sich bei monochorialen Zwillingspaaren deutlich erhöhte fetale Komplikationsraten aufgrund gemeinsamer Plazenta und gestörter Durchblutung sowie Auffälligkeiten der Nabelschnurinsertion [13].

Das Feto-Fetale-Transfusionssyndrom (FFTS) in seinen verschiedenen Ausprägungen gehört zu den typischen Komplikationen monochorialer Zwillingsschwangerschaften, sowohl in der MCDA- als auch in der MCMA-Situation.

Ein FFTS wird bedingt durch ein Ungleichgewicht der Blutflussvolumina, die über die physiologisch vorhandenen 4 bis 14 Gefäßanastomosen zwischen den Plazentaarealen beider Föten ausgetauscht werden. Es gibt an der plazentaren Gefäßoberfläche liegende arterio-arterielle (37,5 % der FFTS-Fälle), veno-venöse (27 %) und tief innerhalb eines plazentaren Kotyledons gelegene arterio-venöse

Anastomosen (Abb. 4) [14,15].

Abbildung 4: Darstellung der verschiedenen Gefäßanastomosenarten bei FFTS nach [67]



A-A, arterio-arterielle Anastomose

A-V, arterio-venöse Anastomose

V-V, veno-venöse Anastomose

Eine weitere Ursache für die Entstehung eines fetto-fetalen Transfusionssyndroms kann in einer fehlerhaften bzw. diskordanten Plazentation mit Entwicklung einer velamentösen oder exzentrischen Nabelschnurinsertion liegen [4,16]. Letztere erhöht zusätzlich die Rate isolierter fetaler Wachstumsrestriktionen (sFGR).

1.3.2. Fetale Komplikationen

1.3.2.1. Feto-fetales Transfusionssyndrom FFTS

In 10 bis 15 % aller monochorialen Zwillingsschwangerschaften kommt es zur Entwicklung eines FFTS, was als Twin Oligo-Polyhydramnion Sequence (TOPS) typischerweise zwischen der 16. und 26. SSW auftritt [72]. Die Möglichkeit der Entwicklung eines FFTS auch nach der 26. SSW mit Verlust der Schwangerschaft erklärt die Notwendigkeit einer intensiven sonographischen Überwachung bis zum Ende der Schwangerschaft [73].

1.3.2.1.1. Pathophysiologie

Das Ungleichgewicht der Blutvolumina über die Anastomosen führt zur Ausbildung eines Donors („Spender“) und Akzeptors („Empfänger“). Beim Akzeptor führt die Volumenüberlastung zur Dehnung der kardialen Vorhöfe und zur Ausschüttung von atrialen natriuretischen Peptids (ANP), gefolgt vom Abfall des Vasopressinspiegels (ADH), was in einer Polyurie und damit Polyhydramnie mündet. Die Hypovolämie des Donors führt zu einem ADH-Anstieg mit Minderperfusion der Nieren und konsekutiv zu einem Oligohydramnion.

1.3.2.1.2. Sonographische Hinweise und Klassifikation

Das FFTS wird nach Quintero in fünf Stadien unterteilt (s. Tab. 1) [17].

Tabelle 1: FFTS Stadien nach Quintero [17]

Stadium	Sonographische Marker
I	Akzeptor: Polyhydramnion, SDP > 8cm Donor: Oligohydramnion, SDP < 2cm
II	Zusätzlich Harnblase des Donors nicht darstellbar, Anhydramnion des Donors (stucked twin)
III	Zusätzlich ARED flow in der A. umbilicalis, negative A-Welle im Ductus venosus
IV	Zusätzlich Hydrops fetalis
V	Intrauteriner Tod eines oder beider Feten

Echokardiographisch lässt sich beim Akzeptor die Trikuspidalklappenregurgitation bis hin zur Herzmuskelhypertrophie und letaler Kardiomyopathie mit Endokardfibroelastose darstellen. Ausflusstraktobstruktionen (Pulmonal- bzw. Aortenstenosen) sind auch zu beobachten [68].

Aufgrund der möglichen schnellen Veränderungen bis hin zum Tod eines Fetus oder beider Feten ist eine engmaschige, qualifizierte Verlaufsbeobachtung essentiell. Beim FFTS mit selektivem IUFT treten Gehirnschädigungen des verbliebenden Zwillings (Mikrozephalie, Porenzephalie, Enzephalomalazie und Zerebralparese) unvorhersehbar auf [69, 70, 71].

Postnatale Komplikationen können den Verlauf vor allem für den Donor nachhaltig beeinflussen (chronische Niereninsuffizienz).

Frühe Hinweiszeichen am Ende des ersten Trimenons für die Entwicklung eines FFTS sind Unterschiede in der Scheitelsteißlänge (> 10 %), der Nackentransparenz (> 25 %) und den Blutflussmustern des Ductus venosus bei monochorialen Zwillingen [18].

1.3.2.1.3. Therapie und Outcome

Wird beim FFTS auf eine Therapie verzichtet, beträgt die Mortalität 80 bis 100 %. Im Quintero-Stadium IV beträgt das Risiko für einen konsekutiven Tod des Co-Zwillings 15 %, während der überlebende Zwilling ein Risiko von 26 % hat, mit schweren neurologischen Schäden geboren zu werden [19].

In den Quintero-Stadien II–IV erfolgt die laparoskopische Laserablation der arterio-arteriellen Anastomosen. Im Stadium I steht dieser Eingriff noch zur Diskussion [20, 21]. Die Überlebensrate beider Feten liegt bei 70 %, über 90 % für einen Zwilling. Nach Lasertherapie weisen 10 % der Kinder in Langzeitstudien ein neurologisches Defizit bis hin zur Zerebralparese auf [20].

Darüber hinaus können durch Polyhydramnie bedingte Komplikationen wie vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung oder Frühgeburt bzw. Fehlgeburt auftreten.

1.3.2.2. Twin Anemia Polycythemia Sequence (TAPS)

Vor allem im 3. Trimenon tritt in 3 bis 5 % der Fälle eine Twin Anemia Polycythemia Sequence (TAPS) auf, nach Lasertherapie des FFTS in 13 % der Fälle.

Charakterisiert für das TAPS sind Hämoglobinunterschiede zwischen den Zwillingen bei ausgeglichenen Fruchtwassermengen.

1.3.2.2.1. Pathophysiologie

Die TAPS-Plazenta zeichnet eine besondere Angioarchitektur mit nur wenigen kleinen A-V-Anastomosen aus, über die der feto-fetale Blutaustausch nur sehr langsam stattfindet. Deren Persistenz erklärt die höhere Inzidenz eines TAPS nach Lasertherapie eines FFTS.

1.3.2.2.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis signifikant unterschiedlicher Maximalgeschwindigkeiten in den aa cerebri mediae beider Feten mittels Spektraldopplersonographie [22]. Im B-Bild zeigt sich die Plazenta als „zweiteilig“ mit einem verdickten hyperechogenen Akzeptoranteil und einem hypoechogenen Anteil des Donors.

Das TAPS wurde nach Slaghekke anhand von Ultraschallparametern in 5 Stadien klassifiziert (Tab. 2) [23].

Tabelle 2: Zusammenstellung der pränatalen TAPS-Stadien nach Slaghekke

Stadium	Sonographische Marker
I	MCA-PSV Donor > 1,5 MoM und Rezipient < 1,0 MOM, ohne sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung
II	MCA-PSV Donor > 1,7 MoM und Rezipient < 0,8 MOM, ohne sonstige Zeichen einer fetalen Dekompensation (ARED Fluss in der A. umbilicalis, pulsatiler Fluss in V. umbilicalis, erhöhter PI oder negative a-Welle im DV)
III	Wie Stadium 1 oder 2 mit kardialer Insuffizienz des Donors
IV	Hydrops des Donors aufgrund der schweren Anämie
V	Intrauteriner Tod eines Fetus oder beider Feten nach vorangegangenem TAPS

1.3.2.2.5. Therapie und Outcome

Das TAPS kann expektativ, mit intrauterinen Transfusionen oder fetoskopischer Laserablation der plazentaren Anastomosen, behandelt werden. Das Langzeitergebnis nach Lasertherapie eines FFTS wird durch die Entwicklung eines iatrogenen TAPS nicht negativ beeinflusst [24].

1.3.2.3. Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP)

Die TRAP-Sequenz als frühe und schwerste Form des FFTS tritt bei 35 000 Geburten einmal auf und in 1 % aller MC-Gemini [25,26].

1.3.2.3.1. Pathophysiologie

Der TRAP-Sequenz liegt eine große arterio-arterielle und veno-venöse Verbindung mit einseitiger Perfusion zugrunde. Den Akzeptorzwilling erhält ausschließlich retrograd sauerstoffarmes Blut, das zuerst in die iliakalen Gefäße gelangt und somit primär die untere Körperhälfte versorgt. Diesem Akzeptorzwilling fehlt ein eigenes Herz (Acardius), die obere Körperhälfte insbesondere der Kopf sind unterentwickelt (Acranius). Bei fehlender Herzanlage eines Zwillings erfolgt hier die Versorgung über den zweiten Zwilling.

Abbildung 5: Darstellung von A-A und V-V-Gefäßanastomosen bei einer TRAP-Sequenz nach [67]



A-A, arterio-arterielle Anastomose;

V-V, veno-venöse Anastomose

Der Donor ist zunächst normal entwickelt, kann aber im Verlauf durch eine hyperdynamische Herzinsuffizienz (High cardiac output failure) versterben.

1.3.2.3.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation

Bereits im ersten Trimenon fallen Fehlbildungen wie Akranie/Anezenzephalie und Akardie eines Zwillings auf.

1.3.2.3.3. Therapie und Outcome

Nach aktueller Studienlage ermöglicht eine erfolgreiche Okklusion der Nabelschnur des Rezipienten per Laser oder Elektrokoagulation bis zur 16. SSW die Lebendgeburtsrate eines Fetus in 92 % der Fälle (16) vs. 50 % bis 60 % bei expektativem Vorgehen [26, 27, 28, 76].

1.3.2.4. Selective Fetal Growth Restriction (sFGR)

Die selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) tritt bei bis zu 15 % aller MCDA-Schwangerschaften auf (29). Das sonographisch ermittelte Schätzwicht eines Zwillings liegt dabei unterhalb der 10. Perzentile bzw. es besteht eine interfetale Schätzwichtdiskrepanz von mehr als 25 % [74].

1.3.2.4.1. Pathophysiologie

Ursächlich für ein sFGR bei monochorialen Paaren ist die asymmetrische Verteilung der Plazentabetten, die häufig mit seitlichem oder velamentösem Nabelschnuransatz einhergeht [4,30].

1.3.2.4.2. Sonographische Hinweiszeichen und Klassifikation

In Tab. 3 sind die drei Stadien des sFGR nach Gratacós aufgeführt (31). Als häufigste Form des sFGR bei monochorialen Schwangerschaften tritt eine frühe, bereits fortgeschrittene Form in Stadium II oder III auf. [32].

Tabelle 3: sFGR Stadien in MC Schwangerschaften nach Gratacós

Stadium	Sonographische Marker
Stadium I	Umbilikalarterie mit positivem enddiastischem Fluss (EDF)
Stadium II	Persistierender AEDF-Umbilikalarterie oder persistierender REDF-Umbilikalarterie
Stadium III	Intermittierender AEDF-Umbilikalarterie oder intermittierender REDF-Umbilikalarterie

AEDF: Absent End-diastolic Flow ; EDF: End-diastolic Flow ; REDF: Reverse End-diastolic Flow

1.3.2.4.5. Therapie und Outcome

Das Auftreten eines sFGR bei einer MCDA-Schwangerschaft erhöht das Risiko für einen IUFT, eine Frühgeburt und neurologische Morbidität beider Feten [33].

Im Stadium I kann expektativ vorgegangen werden, während in Stadium II und III die selektive Laserkoagulation der Anastomosen die Morbiditätsrate senkt, aber die Mortalität im Vergleich zum konservativen Vorgehen erhöht [34].

2. Ziel der Studie

Ziel unserer Arbeit war es, für die Vorhersage eines FFTSs und sFGR präzisere sonographische Marker zu finden als die bisher vorhandenen.

Das Patientenkollektiv aus dem Zentrum für Pränatalmedizin, amedes experts Hamburg, umfasst im Gegensatz zu universitären Zentren nicht nur Hochrisikozwillingsschwangerschaften, sondern bildet den Querschnitt aller Zwillingsschwangerschaften ab. Diese Daten sollen im Hinblick auf folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Häufigkeit von MCDA-Schwangerschaften im Gesamtkollektiv
- Häufigkeit von Komplikationen
- Auswertung der Vorhersagewerte der Interzwillingsdifferenzen der verschiedenen Ultraschallparameter in bestimmten Schwangerschaftsabschnitten
- Auswertung von Querschnittuntersuchungen der Interzwillingsdifferenzen verschiedener Ultraschallparameter in Bezug auf die Wertigkeit als Vorhersageparameter

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Im Zentrum für Pränatale Medizin, amedes experts Hamburg, wurden unter Leitung von Prof. Dr. med. Martin Krapp im Zeitraum vom 1.1.2011 bis 31.12.2018 insgesamt 1142 Frauen mit Mehrlingen in 7288 Sitzungen sonographisch untersucht. Darin enthalten waren 169 MCDA-Zwillingspaare, deren Daten für die weiteren Analysen benutzt wurden.

3.2. Methoden

Nach Erhalt eines positiven Ethikvotums der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen 20-437) wurden die anamnestischen Risikofaktoren und alle erhobenen Ultraschallparameter aus der Datenbank (ASTRAIA, Version 1.24.7) in ein Excelformat transferiert und manuell nachbearbeitet, um die fetale Zuordnung über alle Untersuchungsbereiche zu sichern. Danach erfolgte die Anonymisierung.

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS von IBM erfolgte dann eine retrospektive Datenanalyse.

Die erhobenen Ultraschalldaten wurden in fünf Bereiche unterteilt:

Bereich A (11.+0 – 13.+6 SSW)

Bereich B (14.+0 – 18.+5 SSW)

Bereich C (18.+6 – 22.+6 SSW)

Bereich D (23.+0 – 29.+6 SSW)

Bereich E (30.+0 – 36.+0 SSW)

In die Studie konnten je nach ausgewählten Ultraschallparameter aus Bereich A bis zu 106, aus Bereich B bis zu 105, aus Bereich C bis zu 144, aus Bereich D bis zu 122 und aus Bereich E bis zu 93 Schwangerschaften inkludiert werden. Für die Verlaufsanalyse wurden nur die Daten von 75 Schwangerschaften verwendet, die von Bereich A bis C durchgängig im Zentrum untersucht worden waren. Eine genaue Aufstellung mit Zuordnung der untersuchten Parameter beinhaltet Tab. 4.

Tabelle 4: Datenmenge für Parameter aus den Bereichen A–E + Anamnese

Bereich A	N	Bereich B	N	Bereich C	N
FHR Diff.	90	BPD Diff.	104	BPD Diff.	143
SSL Diff.	106	KU Diff.	104	KU Diff.	142
BPD Diff.	102	AU Diff.	105	AU Diff.	141
KU Diff.	104	FL Diff.	105	Vp Diff.	120
AU Diff.	105	SG Diff.	102	SG Diff.	144
FL Diff.	104	SDP Diff.	41	SDP Diff.	67
NT Diff.	90	A. umb PI Diff.	93	A. umb PI Diff.	137
DV PI Diff.	71	DV PI Diff.	87	DV PI Diff.	100
ßHCG MoM Diff.	60			Card Diam Diff.	79
PAAP A MoM Diff.	61			THX Diam Diff.	107

Bereich D	N	Bereich E	N	Verlauf A zu C	N
BPD Diff.	120	BPD Diff.	88	BPD Diff. Bereich A zu B	75
KU Diff.	119	KU Diff.	93	BPD Diff. Bereich B zu C	75
AU Diff.	122	AU Diff.	91	BPD Diff. Bereich A zu C	75
FL Diff.	115	FL Diff.	89	KU Diff. Bereich A zu B	75
SG Diff.	122	SG Diff.	93	KU Diff. Bereich B zu C	75
SDP Diff.	104	SDP Diff.	21	KU Diff. Bereich A zu C	75
A. umb PI Diff.	58	A. umb PI Diff.	88	AU Diff. Bereich A zu B	75
DV PI Diff.	84	DV PI Diff.	54	AU Diff. Bereich B zu C	75
				AU Diff. Bereich A zu C	75
Mütterliche Anamnese	N			FL Diff. A zu B	75
Alter	169			FL Diff. B zu C	75
Gravidität	169			FL Diff. A zu C	75
Parität	169			DV PI Diff. Bereich A zu B	75
Konzeptionsart	168			DV PI Diff. Bereich B zu C	75
Raucherstatus	169			DV PI Diff. Bereich A zu C	75
Hypertonus	169			A. umb. PI Diff. B zu C	75
BMI	169				

3.3. Untersuchungsparameter

3.3.1. Mütterliche Anamnesedaten

Als mütterliche Parameter wurden Alter, Gravidität und Parität, BMI, Blutgruppe mit Rhesusfaktor, Raucherstatus, Konzeptionsart und mütterlicher Blutdruck in die Auswertung übernommen.

3.3.2. Fetale Parameter

Zwischen der 11.+0 SSW und 13.+6 SSW (Bereich A) haben wir die in Tab. 5 aufgelisteten Parameter analysiert.

Tabelle 5: Sonographische Parametern aus Bereich A

Bereich A	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	SSL Diff.	NT Diff.	FHR Diff.	βHCG MoM	PAAP A MoM
-----------	-----------	----------	----------	----------	-------------	-----------	----------	-----------	----------	------------

Im Bereich B bis E ist die Überlappung der erhobenen Parameter sehr hoch, entsprechend ist dies in Tab. 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Sonographische Parametern aus Bereichen B-E und A-C Verlauf

Bereich B	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	A. umb PI Diff.	SDP Diff.	SG Diff.			
Bereich C	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	A. umb PI Diff.	SDP Diff.	SG Diff.	THX Diff.	C Diam Diff.	Vp Diff.
Bereich D	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	A. umb PI Diff.	SDP Diff.	SG Diff.			
Bereich E	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	A. umb PI Diff.	SDP Diff.	SG Diff.			
Verlauf A-B	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.						
Verlauf B-C	BPD Diff.	KU Diff.	AU Diff.	FL Diff.	DV PI Diff.	A. umb PI Diff.					

Da ein FFTS typischerweise im Intervall zwischen der 16. und 26. SSW [73] auftritt, wurden nur Daten aus den Bereichen A bis C als potentielle Vorhersageparameter gewertet und entsprechend der Datenanalyse zugeführt.

Zusätzlich wurde der Einfluss des plazentaren Sitzes in Hinblick auf die Entwicklung eines FFTS oder einer sFGR in Bereich C analysiert.

3.4. Datenverarbeitung

Für jede Patientin wurden die Daten paarweise erfasst und für alle Parameter die absolute Differenz zwischen den Zwillingen in Excel kalkuliert.

Danach erfolgte eine binäre, logistische Regressionsanalyse mittels IBM SPSS Version 1.0.0.1406 für Windows 10 bzw. 1.0.0.1508 für MacOS Catalina bzgl. Entstehung eines FFTS und sFGR.

Die Häufigkeit einer TAPS und TRAP-Sequenz in unserer Kohorte war zu niedrig, um statistisch verlässliche Analysen durchzuführen.

In der Datenanalyse der Ergebnisse wurde das Signifikanzniveau auf 5 % (p-Wert < 0,05) festgelegt. Alle Regressionsfaktoren (Kovariaten) waren immer einzeln in jedem Modell eingeschlossen.

Die deskriptive Analyse erfolgte ebenfalls mittels SPSS, während die Abbildungen zusätzlich in Excel Version 2101 und Numbers Version 10.3.9 7029.9.8 erstellt wurden.

3.5. Datenklassifizierung

Die Daten wurden in 5 Kategorien unterteilt:

- 1) Mütterlicher Anamnese,
- 2) Sonographische Parameterdifferenzen aus Bereich A
- 3) Sonographische Parameterdifferenzen aus Bereich B
- 4) Sonographische Parameterdifferenzen aus Bereich C
- 5) Parameterdifferenzenverläufe zwischen den Bereichen A–C

Jede Studienkategorie wurde hinsichtlich der Assoziation mit der Entwicklung eines sFGR, eines FFTS und der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Schwangerschaften mit einem FFTS untersucht.

Aufgrund geringer Fallzahlen wurden TAPS und TRAP von weiteren statistischen Untersuchungen ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Studienkollektivs

In der Datenbank entsprachen 169 MCDA-Zwillingsschwangerschaften aus den Jahren 2011 bis 2018 den Studienkriterien, deren anamnestischen und sonographischen Daten ausgewertet wurden.

Das Zentrum für Pränatale Medizin, amedes experts Hamburg, ist primärer Ansprechpartner für niedergelassene Gynäkologen, die als Erstversorger die Frauen ab Feststellung der Schwangerschaften betreuen.

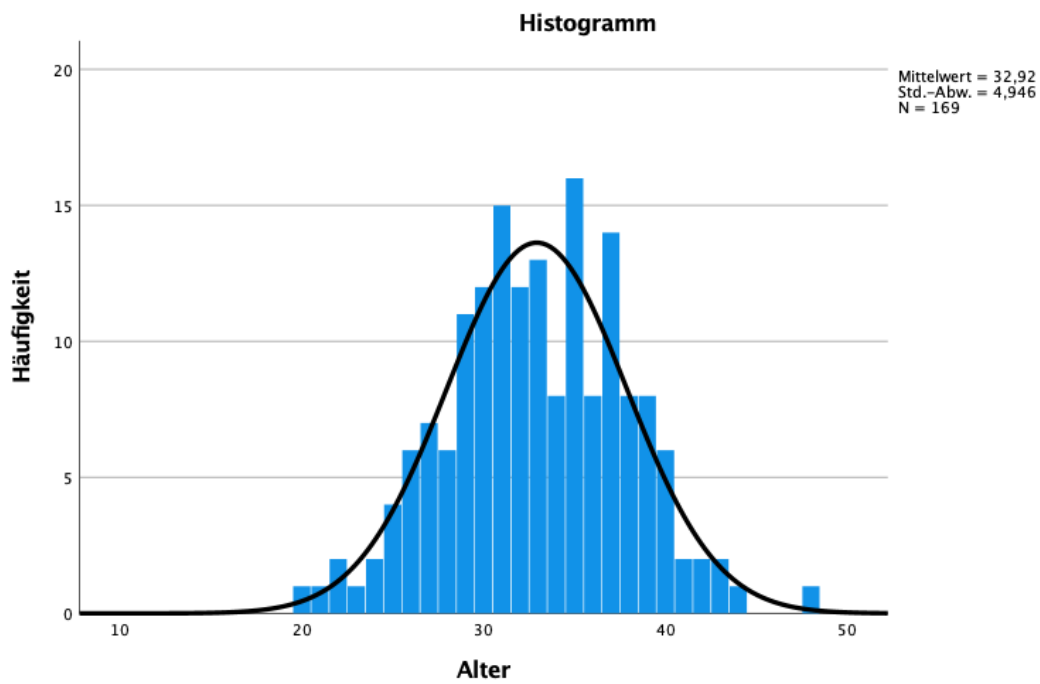
Zwillingsschwangerschaften allgemein und MCDA-Gemini im Besonderen gelten als Risikoschwangerschaften und werden so frühzeitig vorgestellt, sodass das Profil der Zwillingsschwangerschaften in dieser Studie dem Querschnitt der Bevölkerung entspricht.

4.1.1. Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs

Das mütterliche Alter lag zwischen 20 bis 48 Jahren, mit einem Mittelwert von 32,9 Jahren (SD 4,9) (Abb. 6).

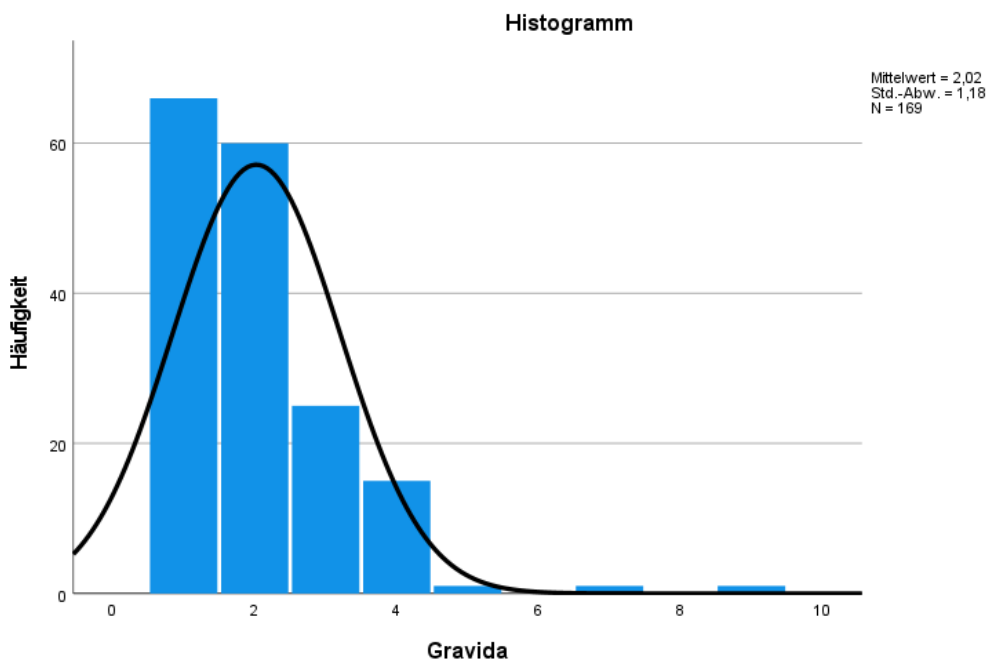
In 39 % der Fälle (n = 66) traten MCDA-Zwillingspaare in der ersten und in 36 % (n = 60) in der zweiten Schwangerschaft auf. Dementsprechend betrug die Prävalenz der Nullipara 50,3 % (insgesamt 85 Fälle, 65 Fälle GI, 16 Fälle GII, 3 Fälle GIII) (Abb. 7 und 8).

Abbildung 6: Die Altersverteilung im gesamten Studienkollektiv



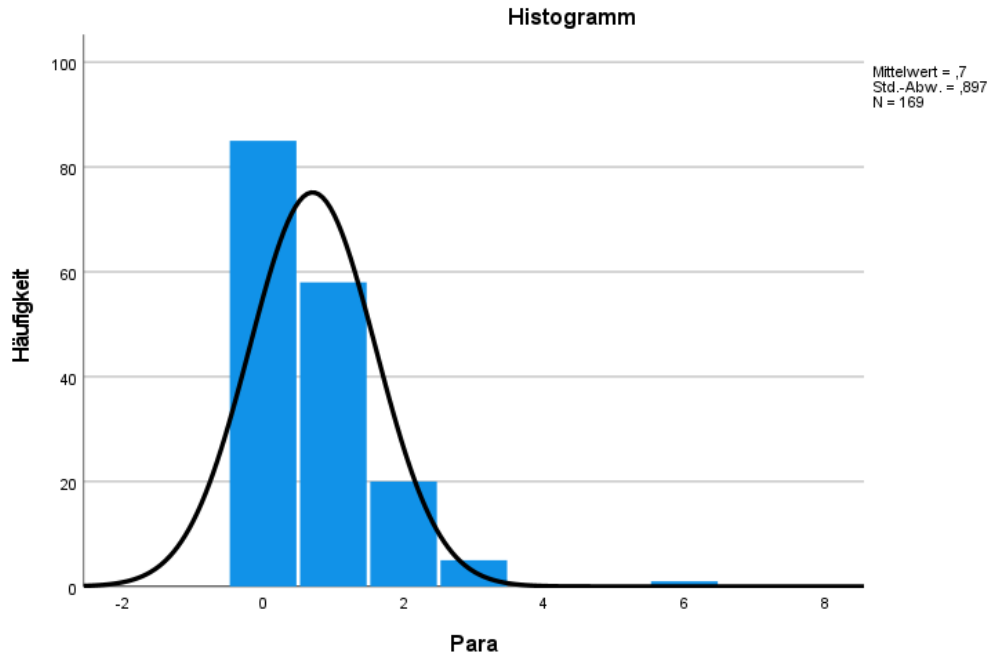
Std.-Abw.: Standard Abweichung

Abbildung 7: Die Häufigkeitsverteilung der Gravität im untersuchten Kollektiv



Std.-Abw.: Standard Abweichung

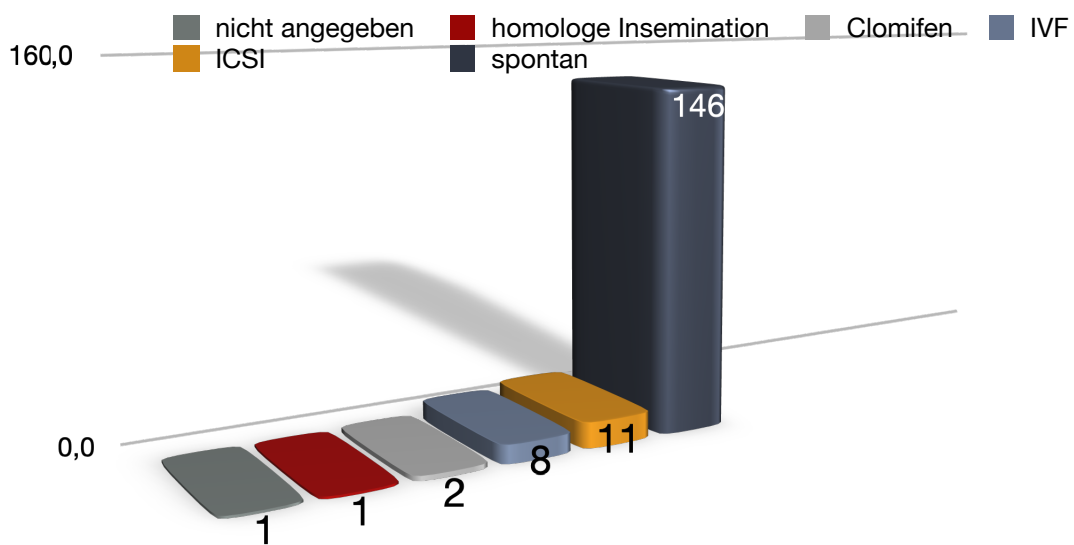
Abbildung 8: Die Häufigkeitsverteilung der Parität im untersuchten Kollektiv



Std.-Abw.: Standard Abweichung

In 86,9 % der Fälle (n = 146) waren die MCDA-Zwillingspaare spontan konzipiert. ICSI führte in 6,5 % der Fälle (n = 11), IVF in 4,7 % (n = 8), eine homologe Insemination in 0,6 % (n = 1) und eine Clomifenstimulation in 1,2 % (n = 2) zu einer Schwangerschaft (Abb. 9).

Abbildung 9: Inzidenz der MCDA-Zwillingsschwangerschaften nach Konzeptionsart



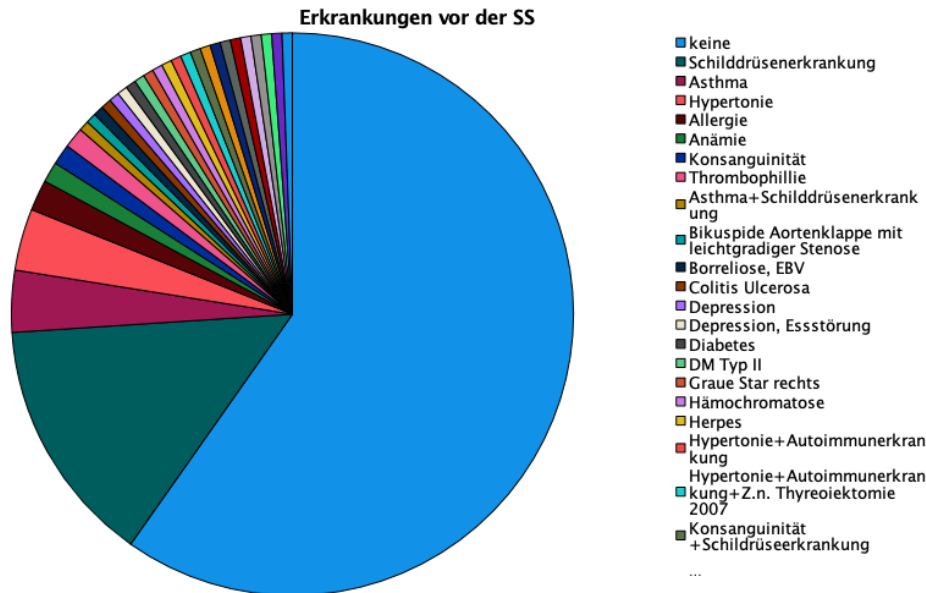
Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert für den BMI mit 24 kg/m² im oberen Normbereich. In Tab. 7 sind die Eckdaten zu den anamnestischen Parametern aufgeführt.

Tabelle 7: Deskriptive Analyse der mütterlichen Parameter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Varianz
Alter	169	20	48	32,92	4,94	24,46
Gravida	169	1	9	2,02	1,18	1,39
Para	169	0	6	,70	,897	,805
BMI	169	0	49,4	23,89	5	25,08

An vorbestehenden mütterlichen Erkrankungen kamen in absteigender Häufigkeit die Schilddrüsenerkrankung mit 16,5 % (n = 28), die Hypertonie mit 5,3 % und das Asthma mit 3,5 % (n = 6) vor. Mehrfachnennungen waren möglich. Die restlichen Vorerkrankungen waren selten (Abb. 10).

Abbildung 10: Verteilung von mütterlichen Erkrankungen im Gesamtkollektiv

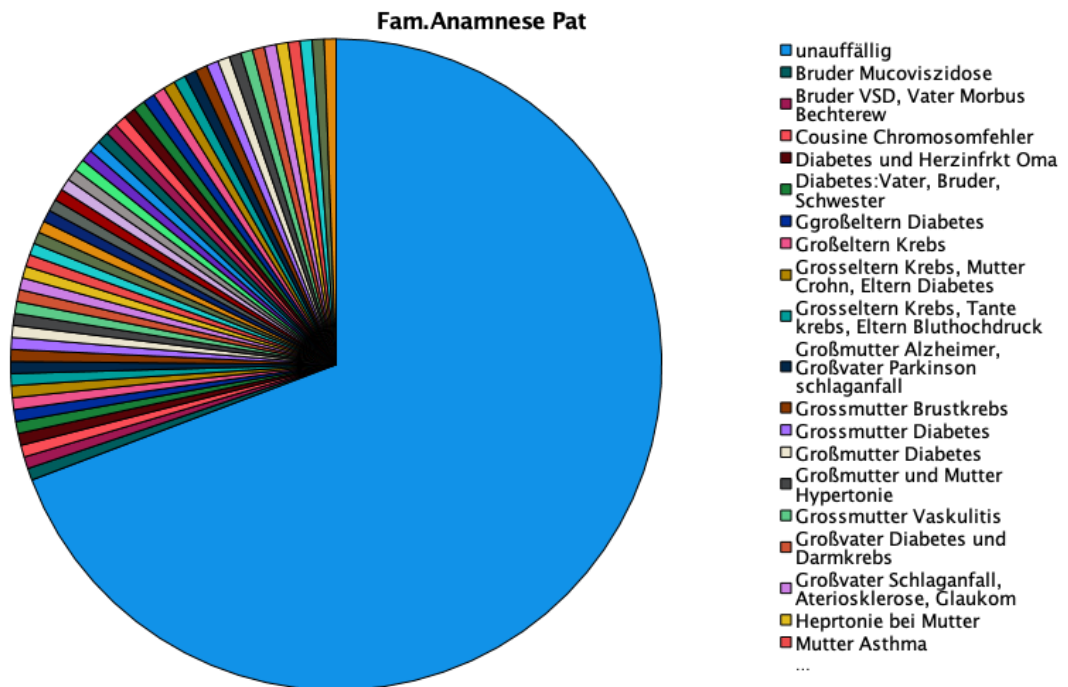


EBV: Epstein-Barr Virus; DM: Diabetes Mellitus

In 100 % der Fälle erfolgte eine präkonzeptionelle Folsäuresupplementierung. Sechs Patientinnen waren Raucherinnen (3,55 %). Die Familienanamnese der Patientinnen war in 69,2 % (n = 117) der Fälle unbelastet. Abb. 11. zeigt die

familiären Erkrankungen in den übrigen Fällen. Mehrfachnennungen waren möglich.

Abbildung 11: Verteilung der Erkrankungen der Familienanamnese im Gesamtkollektiv



4.1.2. Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit sFGR

In Tab. 8 sind Median, Minimum, Maximum, Mittelwerte und Standardabweichung der abgefragten anamnestischen Daten unauffälliger Schwangerschaften und derjenigen, die ein sFGR entwickelten, angegeben.

Tabelle 8: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der maternalen anamnestischen Parameter (verteilt in Gruppen nach sFGR)

Mütterliche Anamnese sFGR	Kein sFGR						sFGR					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	159	33,00	20,00	48,00	32,79	4,91	10	35,00	27,00	44,00	35,00	5,38
Gravida	159	2,00	1,00	9,00	2,03	1,19	10	1,50	1,00	3,00	1,90	0,99
Para	159	0,00	0,00	6,00	0,70	0,90	10	0,50	0,00	2,00	0,70	0,82
BMI	159	22,68	0,00	49,44	23,83	5,00	10	26,37	17,36	32,21	24,85	5,29

Die Aufschlüsselung nach Konzeptionsart dieser Gruppen ist in Tab. 9 angegeben.

Tabelle 9: Vergleich der Konzeptionsart von Normalkollektiv und sFGR-Gruppe

Konzeption	Kein sFGR	sFGR
nicht angegeben	1	0
Clomifen	2	0
homologe Insemination	1	0
ICSI	10	1
IVF	8	0
spontan	137	9
Gesamt	159	10

4.1.3. Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit FFTS

In Tab. 10 sind Median, Minimum, Maximum, Mittelwerte und Standardabweichung der abgefragten anamnestischen Daten der unauffälligen Schwangerschaften und derjenigen, die ein FFTS entwickelten, angegeben.

Tabelle 10: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der maternalen anamnestischen Parameter (verteilt in Gruppen nach FFTS)

Mütterliche Anamnese FFTS	Kein FFTS						FFTS					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	147	33,00	22,00	48,00	33,20	4,88	22	31,50	20,00	43,00	31,05	5,11
Gravida	147	2,00	1,00	9,00	2,09	1,21	22	1,00	1,00	4,00	1,59	0,85
Para	147	1,00	0,00	6,00	0,75	0,92	22	0,00	0,00	2,00	0,41	0,67
BMI	147	22,86	0,00	49,44	24,04	4,98	22	21,73	16,56	37,65	22,88	5,19

Die Verteilung der Konzeptionsart dieser Gruppen ist in Tab. 11 angegeben.

Tabelle 11: Vergleich der Konzeptionsart zwischen FFTS Gruppe und Gruppe ohne FFTS

Konzeptionsart	Kein FFTS	FFTS
nicht angegeben	1	0
Clomifen	2	0
homologe Insemination	1	0
ICSI	10	1
IVF	8	0
spontan	125	21
Gesamt	147	22

4.1.4. Deskriptive Analyse der Schwangeren in der Gruppe mit Lasertherapie

In unserer Studie wurde in 14 Fällen (8,3 %) eine Lasertherapie bei einem FFTS durchgeführt. In dieser Gruppe von Schwangeren lag das Alter zwischen 31 und 32 Jahren, der BMI zwischen 21 und 23 kg/m², und die Schwangerschaft war in allen Fällen spontan konzipiert worden. In Tab. 12 sind Median, Minimum, Maximum, Mittelwerte und Standardabweichung der abgefragten anamnestischen Daten der unauffälligen Schwangerschaften und derjenigen mit Notwendigkeit einer Lasertherapie angegeben.

Tabelle 12: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der maternalen anamnestischen Parameter (verteilt in Gruppen nach Lasertherapie)

Mütterliche Anamnese LASER	Kein LASER						LASER					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	155	33,00	22,00	48,00	33,08	4,81	14	31,50	20,00	43,00	31,14	6,163
Gravida	155	2,00	1,00	9,00	2,04	1,20	14	2,00	1,00	4,00	1,86	0,949
Para	155	0,00	0,00	6,00	0,71	0,91	14	0,50	0,00	2,00	0,64	0,745
BMI	155	22,77	0,00	49,44	23,98	5,08	14	22,25	17,72	31,14	22,89	4,11

Die Verteilung der Konzeptionsart dieser Gruppen ist in Tab. 13 angegeben.

Tabelle 13: Vergleich der Konzeptionsart zwischen Lasertherapie Gruppe und Gruppe ohne Lasertherapie

Konzeptionsart	Kein Laser	LASER
nicht angegeben	1	0
Clomifen	2	0
homologe Insemination	1	0
ICSI	11	0
IVF	8	0
spontan	132	14
Gesamt	155	14

4.1.5. Deskriptive Analyse aller Föten

Tab. 14 zeigt die auffälligen fetalen Befunde im Gesamtkollektiv.

Tabelle 14: Darstellung der angeborenen Fehlbildungen und deren Häufigkeit im Gesamtkollektiv

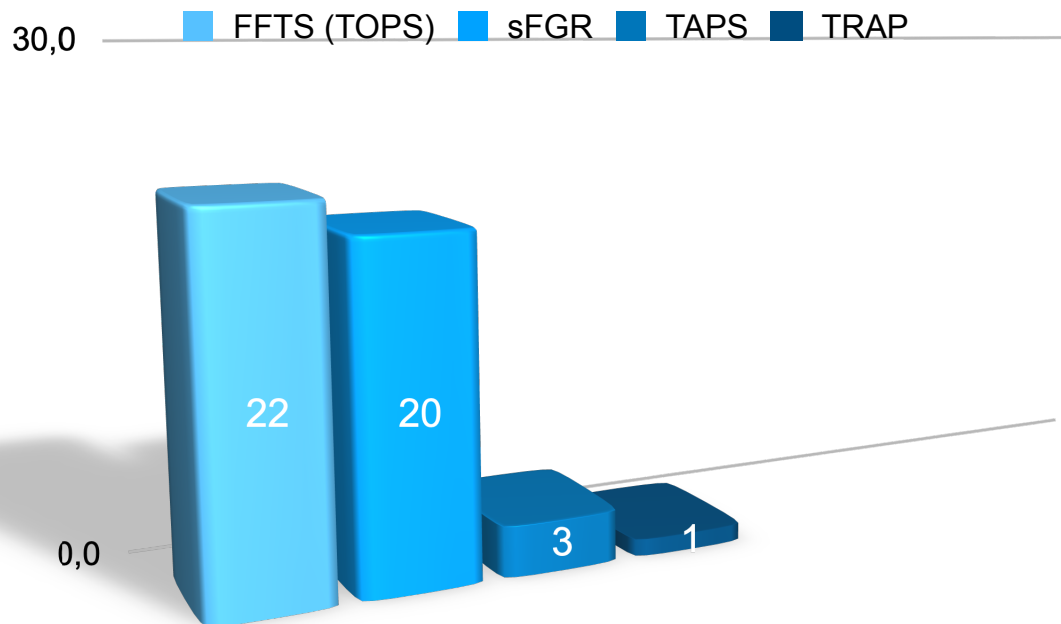
Organsystem	Art der Fehlbildung	Anzahl in der Studie
Multiple Fehlbildungen		
	Body Stalk Anomalie	1
	Acardius, Hydrops, Omphalocele	1
Angeborene Herzfehler		
	VSD	3
	Falot'sche Tetralogie	1
	Kardiomegalie mit Trikuspidalinsuffizienz	1
	Valvuläre Pulmonalstenose	1
	ARSA	1
Gefäßanomalien		
	Ductus venous Agenesie	1
	Umbilicalvenen Varix	1
Gehirnfehlbildungen		
	Plexus choroideus Zysten	1
Extremitätenfehlbildungen		
	Pes equinovarus bds.	1
Plazenta + Nabelschnur		
	Insertio velamentosa	4
	Singuläre Nabelschnurarterie	6

ARSA: Aberrant Right Subclavian Artery

4.1.6. Deskriptive Analyse fetaler Komplikationen

In 13 % der Schwangerschaften (n = 22) entwickelte sich ein FFTS, in 5,9 % (n = 10) ein sFGR, in 1,8 % (n = 3) ein TAPS und in 0,6 % (n = 1) eine TRAP-Sequenz 0,6 % (Abb. 12).

Abbildung 12: Anzahl von Fällen mit pathologischem Outcome der MCDA-Zwillingsschwangerschaften verteilt nach Arten der Komplikation



Die Plazenta lag mit 28,4 % der Fälle am häufigsten an der Vorderwand des Uterus. Bei der Plazentalokalisation konnten in Fällen von FFTS und sFGR keine Abweichungen zum Normalkollektiv festgestellt werden.

4.2. Ergebnisse zur mütterlichen Anamnese

4.2.1. Korrelation der mütterlichen Anamnese mit der Entstehung eines sFGR

Die logistische Regression ergab nur für den Hypertonus eine statistisch signifikante Assoziation mit der Entstehung eines sFGR (OR 10,9, $p < 0,003$) (Tab. 15).

Tabelle 15: Regressionsanalyse der maternalen anamnestischen Faktoren in Bezug auf Risiko einer sFGR

Mütterliche Anamnese sFGR	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
							Alter	0,092
Gravida	-0,105	0,308	0,118	1	0,732	0,900	0,493	1,644
Para	-0,006	0,366	0,000	1	0,988	0,994	0,485	2,038
BMI	0,038	0,060	0,398	1	0,528	1,038	0,924	1,168
Konzeption	.	.	0,145	5	1,000	.	.	.
Clomifen	-18,480	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
homologe	-18,480	28420,722	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
ICSI	-18,480	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
IVF	0,420	1,104	0,145	1	0,703	1,522	0,175	13,245
spontan	-18,480	14210	0	1	0,999	0	0,000	.
Nichtraucherin	-18,475	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 3 Zig./Tag	-18,475	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 5 Zig./Tag	-18,475	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 10 Zig./Tag	.	.	0,000	5	1,000	.	.	.
Rauchen 15 Zig./Tag	-18,475	28420,722	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
Rauchen 20 Zig./Tag	-18,475	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Art. Hypertonie	2,391	0,806	8,806	1	0,003	10,929	2,252	53,028

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.2.2. Korrelation der mütterlichen Anamnese mit der Entstehung eines FFTS

Die logistische Regression ergab für die mütterlichen Parameter kein statistisch signifikantes Ergebnis (Tab. 16.).

Tabelle 16: Regressionsanalyse der maternalen anamnestischen Faktoren in Bezug auf Risiko eines FFTS

Mütterliche Anamnese FFTS	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig. p-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	-0,091	0,048	3,578	1	0,059	0,913	0,832	1,003
Gravida	-0,531	0,284	3,490	1	0,062	0,588	0,337	1,026
Para	-0,583	0,351	2,752	1	0,097	0,558	0,280	1,112
BMI	-0,050	0,049	1,047	1	0,306	0,952	0,865	1,047
Clomifen	-19,419	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
homologe	-19,419	28420,722	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
ICSI	-19,419	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
IVF	-0,519	1,075	0,233	1	0,629	0,595	0,072	4,895
spontan	-19,419	14210,361	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
Nichtraucherin	23,170	40192,969	0,000	1	1,000	50645126,	0,000	.
Rauchen 3 Zig./Tag	-19,236	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 5 Zig./Tag	-19,236	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 10 Zig./Tag	.	.	1,881	5	0,865	.	.	.
Rauchen 15 Zig./Tag	1,967	1,434	1,881	1	0,170	7,150	0,430	118,883
Rauchen 20 Zig./Tag	-19,236	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Hypertonus	-0,189	1,086	0,030	1	0,862	0,827	0,980	6,955

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.2.3. Korrelation der mütterlichen Anamnese mit dem Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Patientinnen mit FFTS

Für Raucherinnen mit einem Zigarettenkonsum > 15 pro Tag zeigt sich eine statistisch signifikante Assoziation mit der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Patientinnen mit FFTS (OR 12,6; p = 0,008).

Tabelle 17: Regressionsanalyse der maternalen anamnestischen Faktoren in Bezug auf Risiko der Lasertherapie

Mütterliche Anamnese LASER	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
							Alter	-0,081
Gravida	-0,151	0,273	0,306	1	0,580	0,860	0,504	1,468
Para	-0,089	0	0	1	0,789	0,915	0,478	1,752
BMI	-0,046	0,058	0,624	1	0,430	0,955	0,852	1,071
Konzeption			0,000	5	1,000			
Clomifen	-18,959	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
homologe	-18,959	28420,722	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
ICSI	-18,959	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
IVF	-18,959	12118,636	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
spontan	-18,959	14210,361	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
Nichtraucherin	23,735	40192,969	0,000	1	1,000	28058439,	0,000	.
Rauchen 3 Zig./Tag	-18,671	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 5 Zig./Tag	-18,671	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Rauchen 10 Zig./Tag			3,068	5	0,689			
Rauchen 15 Zig./Tag	2,532	1,446	3,068	1	0,008	12,583	0,740	213,969
Rauchen 20 Zig./Tag	-18,671	40192,970	0,000	1	1,000	0,000	0,000	.
Hypertonus	-18,858	13397,657	0,000	1	0,999	0,000	0,000	

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.3. Ergebnisse aus Bereich A

4.3.1. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit der Entstehung eines sFGR

In Tab.18 werden die deskriptiven Daten aus Bereich A für die Gruppe ohne und mit sFGR dargestellt.

Tabelle 18: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parameter aus Bereich A (verteilt in Gruppen nach sFGR)

A sFGR	Kein sFGR						sFGR						Insgesamt					
	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD
FHR Diff	85	6,00	1,00	171,00	8,21	18,40	5	6,00	1,00	11,00	5,40	4,04	90	6,00	1,00	171,00	8,06	17,91
SSL Diff*	99	2,50	0,10	53,50	3,62	5,80	7	5,30	1,40	7,90	4,96	2,34	106	2,60	0,10	53,50	3,71	5,64
BPD Diff*	95	0,90	0,10	21,00	1,43	2,36	7	0,90	0,10	3,80	1,27	1,33	102	0,90	0,10	21,00	1,42	2,30
KU Diff*	97	3,50	0,10	72,10	5,34	8,88	7	2,60	1,30	11,00	4,87	4,05	104	3,45	0,10	72,10	5,31	8,63
AU Diff*	98	3,25	0,10	59,40	4,76	6,71	7	6,10	0,10	15,00	7,19	4,98	105	3,40	0,10	59,40	4,92	6,61
FL Diff*	97	0,70	0,10	7,10	0,99	1,03	7	1,10	0,50	2,80	1,41	0,78	104	0,80	0,10	7,10	1,02	1,02
NT Diff*	83	0,20	0,04	4,70	0,43	0,63	7	0,10	0,10	0,50	0,21	0,16	90	0,20	0,04	4,70	0,41	0,60
DV PI Diff	67	0,20	0,07	3,30	0,35	0,46	4	0,15	0,10	0,20	0,15	0,06	71	0,20	0,07	3,30	0,34	0,45
ßHCG MoM Diff	57	0,88	0,27	7,08	1,14	1,04	3	1,28	0,82	1,36	1,15	0,29	60	0,89	0,27	7,08	1,14	1,02
PAAP A MoM Diff	58	1,24	0,39	3,51	1,32	0,62	3	1,22	0,99	1,49	1,23	0,25	61	1,24	0,39	3,51	1,32	0,60

*: in „mm“; FHR Diff. in „Schlägen pro Minute“; SG Diff. in „g“

Im Bereich A ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation der Parameter mit dem Auftreten eines sFGRs (Tab. 19).

Tabelle 19: Korrelation der untersuchten Differenzen der Parameter aus Bereich A bzgl. des Auftretens eines sFGR

A sFGR	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p- Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall	
							für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
FHR Diff.	-0,051	0,118	0,190	1	0,663	0,950	0,754	1,197
SSL Diff.	0,027	0,046	0,337	1	0,562	1,027	0,938	1,125
BPD Diff.	-0,039	0,219	0,032	1	0,858	0,962	0,626	1,476
KU Diff.	-0,007	0,053	0,019	1	0,889	0,993	0,895	1,102
AU Diff.	0,033	0,038	0,763	1	0,382	1,033	0,960	1,112
FL Diff.	0,281	0,276	1,031	1	0,310	1,324	0,770	2,275
NT Diff.	-2,163	2,172	0,992	1	0,319	0,115	0,002	8,117
DV PI Diff.	-2,148	2,505	0,735	1	0,391	0,117	0,001	15,832
ßHCG MoM Diff.	0,005	0,582	0,000	1	0,993	1,005	0,321	3,147
PAAP A MoM Diff.	-0,270	1,070	0,063	1	0,801	0,764	0,094	6,221

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss; Std.-Abw.: Standard-Abweichung

4.3.2. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit der Entstehung eines FFTS

In Tab. 20 werden die deskriptiven Daten aus Bereich A für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit FFTS dargestellt.

Tabelle 20: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich A (verteilt in Gruppen nach FFTS)

A FFTS	Kein FFTS						FFTS					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
FHR Diff*	80	6,00	1,00	21,00	6,19	4,27	10	5,50	1,00	171,00	23,00	52,27
SSL Diff*	96	2,50	0,10	53,50	3,61	5,68	10	2,70	1,90	19,30	4,66	5,38
BPD Diff*	93	0,90	0,10	21,00	1,36	2,26	9	0,70	0,10	8,70	2,01	2,73
KU Diff*	95	3,50	0,10	72,10	5,17	8,65	9	2,80	0,20	28,00	6,73	8,80
AU Diff*	95	3,30	0,10	59,40	4,69	6,55	10	4,50	0,10	19,40	7,08	7,20
FL Diff*	94	0,75	0,10	7,10	0,96	0,93	10	1,05	0,10	5,40	1,65	1,58
NT Diff*	81	0,20	0,04	1,80	0,35	0,40	9	0,40	0,10	4,70	0,96	1,44
DV PI Diff	62	0,20	0,07	1,10	0,28	0,25	9	0,20	0,10	3,30	0,77	1,04
βHCG MoM Diff	54	0,89	0,27	7,08	1,16	1,06	6	0,90	0,39	1,85	0,98	0,58
PAAP A MoM Diff	55	1,24	0,39	3,51	1,35	0,62	6	1,10	0,50	1,41	1,05	0,36

*: in „mm“; FHR Diff. in „Schlägen pro Minute“

In der statistischer Analyse der erhobenen Daten des Bereiches A war kein Parameter signifikant assoziiert mit der Entwicklung eines FFTS (Tab. 21). NT Diff. und DV PI Diff. erreichten mit einem $p = 0,051$ bzw. $p = 0,053$ annähernd ein statistisch signifikantes Niveau.

Tabelle 21: Korrelation der untersuchten Differenzen der Parameter aus Bereich A bzgl. des Auftretens eines FFTS

A FFTS	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
FHR Diff.	0,037	0,039	0,936	1	0,333	1,038	0,963	1,119
SSL Diff.	0,023	0,043	0,294	1	0,588	1,024	0,941	1,114
BPD Diff.	0,078	0,103	0,576	1	0,448	1,081	0,884	1,323
KU Diff.	0,016	0,031	0,258	1	0,612	1,016	0,956	1,079
AU Diff.	0,034	0,034	0,996	1	0,318	1,035	0,967	1,107
FL Diff.	0,437	0,241	3,280	1	0,070	1,548	0,965	2,483
NT Diff.	0,977	0,502	3,792	1	0,051	2,656	0,994	7,099
DV PI Diff.	1,875	0,970	3,738	1	0,053	6,519	0,975	43,604
βHCG MoM Diff.	-0,264	0,618	0,182	1	0,670	0,768	0,229	2,579
PAAP A MoM Diff.	-1,107	0,951	1,356	1	0,244	0,331	0,051	2,131

df, degrees of freedom ; p-Wert, Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.3.3. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich A mit dem Risiko einer Lasertherapie

In Tab. 22 werden die deskriptiven Daten aus Bereich A für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit FFTS dargestellt.

Tabelle 22: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parameter aus Bereich A (verteilt in Gruppen nach Lasertherapie)

A LASER	Keine Lasertherapie						Lasertherapie					
	N	Median	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Median	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD
FHR Diff*	83	6,00	1,00	21,00	6,10	4,24	7	7,00	3,00	171,00	31,29	61,87
SSL Diff*	99	2,50	0,10	53,50	3,62	5,61	7	2,80	1,90	19,30	4,94	6,35
BPD Diff*	96	0,90	0,10	21,00	1,35	2,23	6	1,50	0,10	8,70	2,53	3,27
KU Diff*	98	3,45	0,10	72,10	5,09	8,53	6	4,55	1,60	28,00	8,83	10,30
AU Diff*	98	3,35	0,10	59,40	4,76	6,54	7	4,70	0,10	19,40	7,16	7,76
FL Diff*	97	0,70	0,10	7,10	0,97	0,93	7	1,20	0,10	5,40	1,80	1,82
NT Diff*	84	0,20	0,04	4,70	0,41	0,62	6	0,60	0,10	0,90	0,53	0,41
DV PI Diff	64	0,20	0,07	1,10	0,28	0,25	7	0,20	0,10	3,30	0,84	1,17
βHCG MoM Diff	155	0,00	0,00	459,10	29,07	57,08	14	0,00	0,00	128,40	24,34	46,13
PAAP A MoM Diff	56	0,89	0,27	7,08	1,15	1,04	4	1,08	0,39	1,85	1,10	0,66

*: in „mm“; FHR Diff. in „Schlägen pro Minute“

Es konnten keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen Ultraschalldaten aus Bereich A und dem Risiko einer Lasertherapie beobachtet werden (Tab. 23.).

Tabelle 23: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Bereich A in Bezug auf Risiko der Lasertherapie

A LASER	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
FHR Diff.	0,086	0,085	1,035	1	0,309	1,090	0,923	1,287
SSL Diff.	0,027	0,047	0,329	1	0,566	1,027	0,938	1,125
BPD Diff.	0,111	0,103	1,156	1	0,282	1,117	0,913	1,367
KU Diff.	0,028	0,029	0,902	1	0,342	1,028	0,971	1,089
AU Diff.	0,033	0,038	0,746	1	0,388	1,033	0,960	1,112
FL Diff.	0,466	0,255	3,331	1	0,068	1,593	0,966	2,627
NT Diff.	0,257	0,525	0,239	1	0,625	1,293	0,462	3,618
DV PI Diff.	1,768	0,954	3,433	1	0,064	5,857	0,903	38,005
βHCG MoM Diff.	-0,053	0,559	0,009	1	0,924	0,948	0,317	2,838
PAAP A MoM Diff.	-1,367	1,207	1,282	1	0,257	0,255	0,024	2,715

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.4. Ergebnisse aus Bereich B

4.4.1. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit der Entstehung eines sFGR

Es konnten keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen Ultraschalldaten aus Bereich B und dem Risiko für das Auftreten eines sFGR beobachtet werden. Die deskriptiven Daten für Bereich B sind in Tab. 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich B (verteilt in Gruppen nach sFGR)

B sFGR	Kein sFGR						sFGR						Insgesamt					
	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD
BPD Diff.*	98	1,65	0,10	402,70	6,24	40,62	6	1,95	0,20	5,90	2,45	2,31	104	1,65	0,10	402,70	6,03	39,43
OFD Diff**	95	1,50	0,10	43,80	2,32	4,64	6	2,00	0,10	7,00	2,83	2,79	101	1,50	0,10	43,80	2,35	4,54
KU Diff.*	98	4,20	0,10	121,90	6,32	12,72	6	4,80	1,30	20,20	7,88	7,83	104	4,20	0,10	121,90	6,41	12,47
AU Diff.*	99	5,00	0,20	106,70	7,09	11,61	6	10,85	0,80	25,40	11,52	9,97	105	5,00	0,20	106,70	7,34	11,52
FL Diff.*	99	1,20	0,10	18,10	1,68	2,07	6	1,35	0,30	4,50	1,92	1,74	105	1,30	0,10	18,10	1,69	2,04
SG Diff.	98	12,00	1,00	198,00	19,00	26,39	4	23,50	4,00	70,00	30,25	28,90	102	12,00	1,00	198,00	19,44	26,43
SDP Diff.	40	0,55	0,10	30,00	1,94	4,81	1	0,10	0,10	0,10	0,10	.	41	0,50	0,10	30,00	1,90	4,76
A.umb PI Diff	87	0,16	0,01	1,60	0,23	0,29	6	0,19	0,09	0,37	0,22	0,12	93	0,16	0,01	1,60	0,23	0,28
DV PI Diff.	84	0,19	0,01	1,12	0,25	0,22	3	0,19	0,03	0,27	0,16	0,12	87	0,19	0,01	1,12	0,24	0,22

*: in „mm“, SG Diff. in „g“

Tab. 25 stellt die Parameter der Regressionsanalyse bzgl. des Auftretens eines sFGR im Bereich B dar.

Tabelle 25: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Bereich B in Bezug auf die Entwicklung eines sFGR

B sFGR	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	-0,006	0,034	0,034	1	0,854	0,994	0,930	1,062
KU Diff.	0,007	0,025	0,086	1	0,769	1,007	0,959	1,058
AU Diff.	0,018	0,022	0,708	1	0,400	1,018	0,976	1,063
FL Diff.	0,046	0,166	0,077	1	0,782	1,047	0,756	1,451
SG Diff.	0,010	0,012	0,629	1	0,428	1,010	0,986	1,034
SDP Diff.	-119,163	4325,479	0,001	1	0,978	0,000	0,000	.
A. umb PI Diff.	-0,191	1,653	0,013	1	0,908	0,826	0,032	21,102
DV PI Diff.	-2,782	4,227	0,433	1	0,511	0,062	0,000	245,565

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.4.2. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit der Entstehung eines FFTS

Eine logistische Regressionsanalyse wurde für alle Parameter aus Bereich B (14.+0–18.+5 SSW) durchgeführt. In Tab. 26 sind die deskriptiven Daten aufgeführt.

Tabelle 26: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich B (verteilt in Gruppen nach FFTS)

B FFTS	Kein FFTS						FFTS					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff.*	94	1,65	0,10	402,70	6,32	41,47	10	2,25	0,60	11,10	3,24	3,10
OFD Diff.*	92	1,40	0,10	43,80	2,25	4,66	9	1,80	0,40	9,90	3,37	3,17
KU Diff.*	93	4,10	0,10	121,90	6,17	12,76	11	4,40	0,50	33,00	8,41	9,88
AU Diff.*	94	4,85	0,20	106,70	7,06	11,63	11	7,70	1,60	41,00	9,71	10,75
FL Diff.*	95	1,30	0,10	18,10	1,68	2,08	10	1,25	0,50	6,30	1,82	1,72
SG Diff.	91	12,00	1,00	198,00	19,09	26,93	11	16,00	2,00	81,00	22,36	22,74
SDP Diff.*	34	0,50	0,10	30,00	1,52	5,09	7	3,90	0,70	5,60	3,71	1,94
A.umb PI Diff	82	0,15	0,01	1,60	0,20	0,21	11	0,27	0,03	1,52	0,46	0,54
DV PI Diff.	77	0,18	0,01	1,12	0,23	0,20	10	0,33	0,05	0,87	0,36	0,28

*: in „mm“; SG Diff. in „g“

A. umb. PI Diff. war signifikant assoziiert mit dem Auftreten eines FFTS (OR 8,06, $p = 0,018$). Die restlichen Ergebnisse der Regression im Bereich B veranschaulicht Tab. 27.

Tabelle 27: Regressionsanalyse der Differenzen der sonographischen Parameter aus Bereich B in Bezug auf die Entwicklung eine FFTS

B FFTS	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	-0,003	0,015	0,048	1	0,826	0,997	0,968	1,027
KU Diff.	0,010	0,019	0,294	1	0,588	1,010	0,974	1,048
AU Diff.	0,014	0,020	0,476	1	0,490	1,014	0,975	1,054
FL Diff.	0,030	0,144	0,044	1	0,834	1,031	0,777	1,367
SG Diff.	0,004	0,010	0,149	1	0,699	1,004	0,984	1,024
SDP Diff.	0,069	0,070	0,975	1	0,324	1,071	0,935	1,228
A.umb PI Diff.	2,087	0,882	5,595	1	0,018	8,062	1,430	45,447
DV PI Diff.	2,250	1,273	3,125	1	0,077	9,488	0,783	114,961

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss; Std.-Abw.: Standard-Abweichung

4.4.3. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge in Bereich B mit dem Risiko einer Lasertherapie

Die deskriptiven Daten für Bereich B verteilt nach Notwendigkeit der Lasertherapie sind in Tab. 28. aufgeführt.

Tabelle 28: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parameter aus Bereich B (verteilt in Gruppen nach Lasertherapie)

B LASER	Keine Lasertherapie						Lasertherapie					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff.*	97	1,60	0,10	402,70	6,20	40,83	7	2,90	0,60	11,10	3,64	3,63
OFD Diff.*	95	1,40	0,10	43,80	2,27	4,60	6	1,65	1,10	9,90	3,63	3,62
KU Diff.*	97	4,10	0,10	121,90	6,16	12,54	7	4,40	0,80	33,00	9,77	11,69
AU Diff.*	98	4,95	0,20	106,70	7,01	11,40	7	8,50	1,60	41,00	11,93	13,26
FL Diff.*	98	1,30	0,10	18,10	1,67	2,05	7	1,10	0,50	6,30	2,03	2,01
SG Diff.	95	12,00	1,00	198,00	18,89	26,51	7	25,00	4,00	81,00	26,86	25,98
SDP Diff.*	35	0,50	0,10	30,00	1,59	5,03	6	4,20	0,70	5,60	3,68	2,12
A.umb PI Diff.	86	0,15	0,01	1,60	0,19	0,21	7	0,34	0,22	1,52	0,65	0,60
DV PIV Diff.	80	0,19	0,01	1,12	0,24	0,21	7	0,21	0,05	0,80	0,29	0,25

*: in „mm“; SG Diff. in „g“

Im Bereich B war die A. umb. Diff. signifikant assoziiert mit der Notwendigkeit für eine Lasertherapie bei FFTS (OR 18,4; p = 0,004) (Tab. 29).

Tabelle 29: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Bereich B in Bezug auf Risiko der Lasertherapie

B LASER	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	-0,002	0,016	0,026	1	0,873	0,998	0,968	1,028
KU Diff.	0,013	0,019	0,474	1	0,491	1,013	0,976	1,053
AU Diff.	0,020	0,020	0,967	1	0,326	1,020	0,980	1,061
FL Diff.	0,064	0,144	0,198	1	0,656	1,066	0,804	1,415
SG Diff.	0,008	0,011	0,554	1	0,457	1,008	0,987	1,029
SDP Diff.	0,063	0,069	0,819	1	0,366	1,065	0,929	1,220
A.umb PI Diff.	2,914	1,006	8,384	1	0,004	18,434	2,564	132,532
DV PI Diff.	0,907	1,602	0,320	1	0,571	2,476	0,107	57,213

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.5. Ergebnisse aus Bereich C

4.5.1. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit der Entstehung eines sFGR im Bereich C

In Tab. 30 werden die deskriptiven Daten aus Bereich C für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit sFGR dargestellt.

Tabelle 30: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich C (verteilt in Gruppen nach sFGR)

C sFG R	Kein sFGR						sFGR						Insgesamt					
	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD	N	Me- dian	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	SD
BPD Diff. *	135	1,60	0,10	56,90	3,07	7,68	8	2,60	1,60	6,70	3,46	1,86	143	1,70	0,10	56,90	3,09	7,47
KU Diff. *	134	4,30	0,10	201,10	9,14	27,75	8	12,40	2,50	45,90	15,16	14,06	142	4,40	0,10	201,10	9,48	27,17
AU Diff. *	133	6,40	0,20	174,70	11,48	24,93	8	19,30	1,30	43,20	20,15	14,16	141	6,50	0,20	174,70	11,97	24,50
FL Diff. *	129	1,30	0,10	36,80	2,39	5,35	8	3,10	1,10	9,60	3,75	2,78	137	1,30	0,10	36,80	2,47	5,24
Vp Diff. *	114	0,60	0,10	6,20	0,86	1,01	6	0,85	0,20	1,30	0,75	0,42	120	0,60	0,10	6,20	0,85	0,99
SG Diff.	136	28,00	1,00	481,00	43,18	66,35	8	70,50	4,00	152,00	81,50	54,70	144	29,00	1,00	481,00	45,31	66,18
SDP Diff. *	63	0,80	0,10	16,40	2,02	3,00	4	4,10	0,40	5,70	3,58	2,25	67	0,90	0,10	16,40	2,11	2,97
A.umb PI Diff.	129	0,14	0,01	1,75	0,21	0,25	8	0,39	0,03	1,60	0,49	0,50	137	0,14	0,01	1,75	0,23	0,28
DV PIV Diff.	95	0,13	0,01	63,44	0,87	6,49	5	0,13	0,01	1,63	0,42	0,68	100	0,13	0,01	63,44	0,85	6,33
C Diam Diff. *	77	1,70	0,20	19,20	2,64	3,50	2	5,90	2,80	9,00	5,90	4,38	79	1,80	0,20	19,20	2,73	3,52
THX Diff. *	103	2,40	0,10	44,00	3,43	5,44	4	3,85	1,40	14,80	5,98	6,32	107	2,40	0,10	44,00	3,52	5,46

*: in „mm“; SG Diff. in „g“

Der Mittelwert der A. umb. PI Diff. betrug in der sFGR Gruppe 0,49 und war 2,35-mal höher als in der Kontrollgruppe.

A. umb. PI Diff. war signifikant assoziiert mit dem Auftreten eines sFGRs (OR 6,98, $p = 0,017$).

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse bzgl. der Entwicklung eines sFGR im Bereich C sind in Tab. 31 zusammengefasst.

Tabelle 31: Regressionsanalyse der Differenzen der sonographischen Parameter aus Bereich C in Bezug auf die Entwicklung eines sFGR

C sFGR	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	0,006	0,043	0,021	1	0,885	1,006	0,925	1,095
KU Diff.	0,005	0,009	0,347	1	0,556	1,005	0,987	1,024
AU Diff.	0,009	0,009	0,838	1	0,360	1,009	0,990	1,027
FL Diff.	0,033	0,047	0,472	1	0,492	1,033	0,941	1,134
Vp Diff.	-0,139	0,528	0,069	1	0,793	0,870	0,309	2,450
SG Diff.	0,005	0,003	2,086	1	0,149	1,005	0,998	1,011
SDP Diff.	0,118	0,122	0,944	1	0,331	1,126	0,887	1,429
A.umb PI Diff.	1,943	0,813	5,708	1	0,017	6,979	1,418	34,352
DV PI Diff.	-0,019	0,126	0,022	1	0,882	0,981	0,767	1,256
C Diam Diff.	0,128	0,111	1,316	1	0,251	1,136	0,914	1,413
THX Diff.	0,045	0,053	0,716	1	0,397	1,046	0,942	1,161

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.5.2. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit der Entstehung eines FFTS im Bereich C

In Tab. 32 werden die deskriptiven Daten aus Bereich C (18.+6–22.+6 SSW) für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit FFTS dargestellt.

Tabelle 32: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich C (verteilt in Gruppen nach FFTS)

C FFTS	Kein FFTS						FFTS					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff.*	128	1,60	0,10	48,80	2,25	4,42	15	3,40	0,10	56,90	10,26	18,09
KU Diff.*	128	4,05	0,10	181,90	6,66	16,64	14	7,30	0,50	201,10	35,29	67,11
AU Diff.*	126	6,30	0,20	167,80	9,45	16,07	15	13,50	2,30	174,70	33,14	56,20
FL Diff.*	123	1,20	0,10	36,50	1,89	3,44	14	2,30	0,90	36,80	7,55	12,05
Vp Diff.*	109	0,60	0,10	5,80	0,77	0,74	11	0,70	0,20	6,20	1,64	2,23
SG Diff.	129	27,00	1,00	433,00	37,96	45,90	15	49,00	1,00	481,00	108,53	143,85
SDP Diff.*	56	0,70	0,10	7,20	1,43	1,65	11	3,80	0,40	16,40	5,60	5,22
A.umb PI Diff.	122	0,14	0,01	1,60	0,20	0,22	15	0,27	0,01	1,75	0,46	0,51
DV PIV Diff	88	0,13	0,01	63,44	0,91	6,75	12	0,24	0,03	2,28	0,41	0,61
C Diam Diff.*	71	1,70	0,20	19,00	2,31	2,60	8	2,50	0,90	19,20	6,41	7,33
THX Diff.*	98	2,40	0,10	14,80	2,87	2,44	9	2,80	0,40	44,00	10,64	16,17

*: in „mm“ ; SG Diff. in „g“

Im Bereich C ergab sich bei zehn Differenzen von Ultraschall-Parametern eine statistisch signifikante Assoziation zum Auftreten eines FFTS (Tab. 33).

Tabelle 33: Regressionsanalyse der Differenzen der sonographischen Parameter aus Bereich C in Bezug auf die Entwicklung eines FFTS

C FFTS	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	0,073	0,029	6,397	1	0,011	1,076	1,017	1,138
KU Diff.	0,019	0,007	6,544	1	0,011	1,019	1,004	1,034
AU Diff.	0,021	0,008	6,361	1	0,012	1,021	1,005	1,037
FL Diff.	0,104	0,040	6,731	1	0,009	1,110	1,026	1,201
Vp Diff.	0,505	0,218	5,391	1	0,020	1,657	1,082	2,539
SG Diff.	0,009	0,003	7,535	1	0,006	1,009	1,003	1,016
SDP Diff.	0,448	0,151	8,740	1	0,003	1,565	1,163	2,105
A.umb PI Diff.	2,207	0,761	8,416	1	0,004	9,090	2,046	40,384
DV PI Diff.	-0,020	0,084	0,059	1	0,809	0,980	0,831	1,156
C Diam Diff.	0,186	0,075	6,123	1	0,013	1,204	1,039	1,395
THX Diff.	0,134	0,060	5,021	1	0,025	1,143	1,017	1,285

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

Der Mittelwert für BPD Diff. in der FFTS Gruppe betrug 10 mm und war 4,6-mal höher als in der Kontrollgruppe.

Steigt die BPD Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 7,6 % (OR 1,076, $p = 0,011$). Der Mittelwert der KU Diff. in der FFTS-Gruppe betrug 35 mm und war 5,3-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die KU Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 1,9 % (OR 1,019, $p=0,011$).

Der Mittelwert der AU Diff. in der FFTS-Gruppe betrug 33 g und war 3,6-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die AU Diff. zwischen den Zwillingen um 1 g, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 2,1 % (OR 1,021, $p = 0,012$).

Der Mittelwert der FL Diff. in der FFTS-Gruppe betrug 2,3 mm und war 1,9-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die FL Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 11 % (OR 1,076, $p = 0,009$).

Der Mittelwert der Vp Diff. in der FFTS-Gruppe betrug 1,6 mm und war zwei mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die Vp Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 65,7 % (OR 1,657, $p = 0,02$).

Der Mittelwert der SG Diff. in der FFTS-Gruppe betrug 108 g und war 2,9-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die SG Diff. zwischen den Zwillingen um 1 g, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 0,9 % (OR 1,009, $p = 0,006$).

Der Mittelwert der SDP in der FFTS Gruppe betrug 6 mm und war 3,9-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die SDP Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 56,5 % (OR 1,565, $p = 0,003$).

Der Mittelwert der A.umb. PI Diff. in der FFTS Gruppe betrug 0,46 und war 2,5-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die A. umb PI Diff. zwischen den Zwillingen um 1, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS neunfach (OR 9,090, $p = 0,004$).

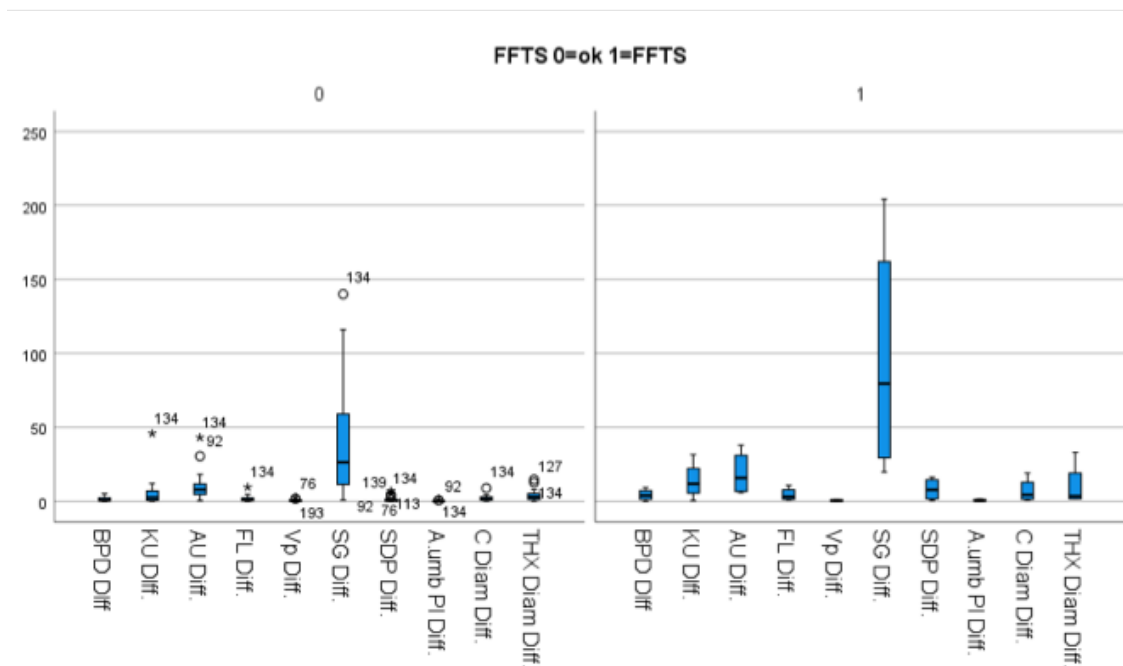
Der Mittelwert der C Diam Diff. in der FFTS Gruppe betrug 6,4 mm und war 2,8-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die C Diam Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 20,4 % (OR 1,204, $p = 0,013$).

Der Mittelwert der THX Diff. in der FFTS Gruppe betrug 10,6 mm und war 3,7-mal

höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die THX Diff. zwischen den Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 14,3 % (OR 1,143, p = 0,025).

Die Abb. 13. fasst die Verteilung der signifikanten Differenzen aus Bereich C in der Gruppe mit unauffälligem Outcome vs. Gruppe mit FFTS zusammen.

Abbildung 13: Vergleich der Verteilung der signifikanten Differenzen aus Bereich C in der Gruppe mit unauffälligem Outcome vs. mit FFTS



4.5.3. Korrelation der Differenzen der sonographischen Parameter beider Zwillinge mit dem Risiko einer Lasertherapie im Bereich C

Die Tab. 35. enthält Ergebnisse der Analyse der Parametereinflüsse auf die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS.

Bei neun Parametern (BPD Diff, AU Diff, SG Diff, Vp Diff, SDP Diff, A. umb. PI Diff, C Diam Diff. und THX Diff) konnte eine statistisch signifikante Assoziation verifiziert werden. Die Werteverteilung mit Mittelwerten ist in Tab. 34 dargestellt.

Tabelle 34: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern aus Bereich C (verteilt in Gruppen nach Lasertherapie)

C LASER	Keine Lasertherapie						Lasertherapie					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff.*	135	1,60	0,10	56,90	2,68	6,38	8	3,65	0,10	52,00	10,06	17,14
AU Diff.*	133	6,40	0,20	174,70	10,69	21,23	8	12,15	2,30	164,60	33,21	54,38
FL Diff.*	130	1,30	0,10	36,80	2,17	4,54	7	2,70	0,90	33,80	7,99	11,90
Vp Diff.*	115	0,60	0,10	5,90	0,80	0,87	5	1,10	0,30	6,20	2,06	2,37
SG Diff.	136	28,00	1,00	481,00	41,69	58,74	8	37,50	1,00	399,00	106,88	135,41
SDP Diff.*	62	0,75	0,10	7,30	1,58	1,80	5	8,80	2,70	16,40	8,74	6,09
A.umb PI Diff.	129	0,14	0,01	1,60	0,20	0,23	8	0,32	0,02	1,75	0,56	0,59
C Diam Diff.*	74	1,70	0,20	19,00	2,28	2,55	5	6,70	2,00	19,20	9,28	8,11
THX Diam Diff.*	101	2,40	0,10	14,80	2,87	2,42	6	3,85	0,40	44,00	14,48	19,05

*: in „mm“; SG Diff. in „g“

Steigt im Bereich C BPD Diff., AU Diff., FL Diff. oder Vp Diff. um 1 mm, dann erhöht sich die Wahrscheinlich für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Patientinnen mit einem FFTS um 5,4 % (p-Wert = 0,032), 1,6 % (p-Wert = 0,04), 8,5 % (p-Wert = 0,025) bzw. 75 % (p-Wert = 0,023). Pro Gramm steigende Schätzwichtdifferenz erhöht sich die Wahrscheinlichkeit um 0,7 % (p-Wert = 0,027).

Erhöht sich die SDP Diff. um 1 mm, steigt die Notwendigkeit für eine Lasertherapie um 51 % (p-Wert = 0,001) an. Eine Erhöhung des A. umb. PI Diff.-Indexes um einen Nominalwert führt zu einer Verzehnfachung des Risikos einer Lasertherapie (p-Wert = 0,004).

Steigt die C Diam Diff. im Bereich C um 1 mm, erhöht sich das Risiko der Lasertherapie um 28,3 % (p-Wert = 0,003).

Steigt die THX Diff. im Bereich C um 1 mm, erhöht sich das Risiko der Lasertherapie um 17,1 % (p-Wert = 0,019).

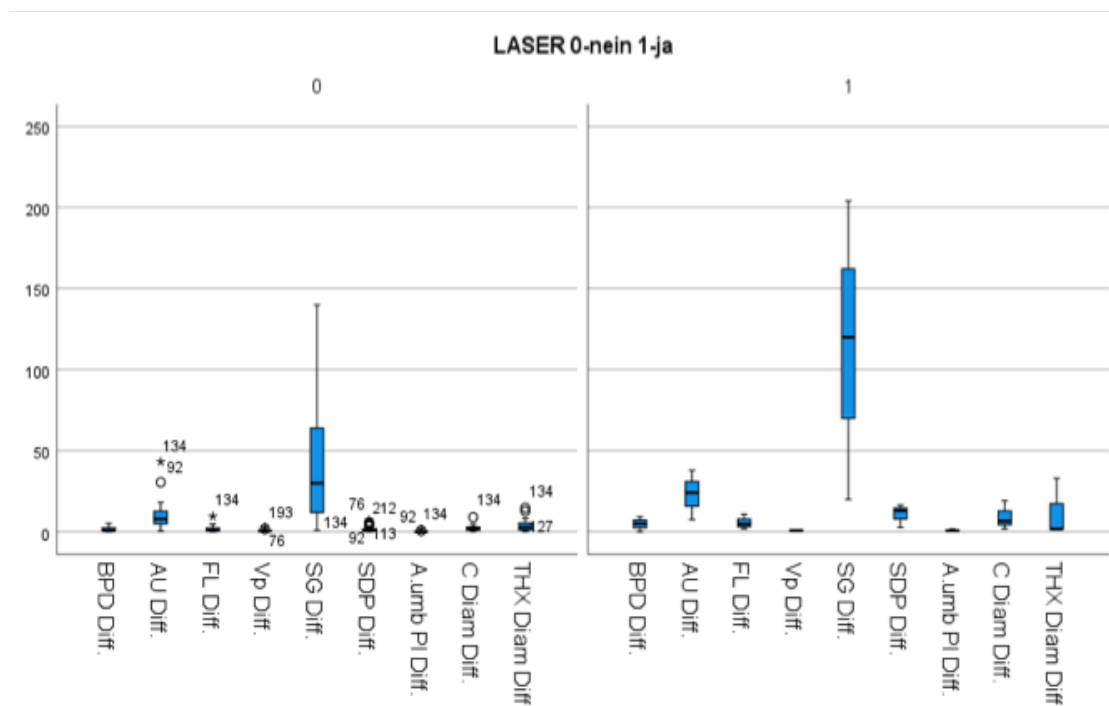
Tabelle 35: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Bereich C in Bezug auf Risiko der Lasertherapie

C LASER	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff.	0,052	0,024	4,587	1	0,032	1,054	1,004	1,105
KU Diff.	0,013	0,007	3,747	1	0,053	1,013	1,000	1,027
AU Diff.	0,016	0,008	4,231	1	0,040	1,016	1,001	1,031
FL Diff.	0,082	0,036	5,012	1	0,025	1,085	1,010	1,165
Vp Diff.	0,557	0,244	5,196	1	0,023	1,746	1,081	2,819
SG Diff.	0,007	0,003	4,919	1	0,027	1,007	1,001	1,013
SDP Diff.	0,553	0,201	7,558	1	0,006	1,739	1,172	2,580
A.umb PI Diff.	2,327	0,819	8,073	1	0,004	10,246	2,058	51,009
DV PI Diff.	-0,010	0,083	0,015	1	0,901	0,990	0,842	1,164
C Diam Diff.	0,249	0,085	8,660	1	0,003	1,283	1,087	1,514
THX Diff.	0,158	0,067	5,538	1	0,019	1,171	1,027	1,335

df, degrees of freedom ; p-Wert, Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss,

Die Abb. 14. fasst die Verteilung der signifikanten Differenzen aus Bereich C in der Gruppe mit unauffälligem Outcome vs. mit Lasertherapie zusammen.

Abbildung 14: Vergleich der Verteilung der signifikanten Differenzen aus Bereich C in der Gruppe mit unauffälligem Outcome vs. mit Lasertherapie



4.6. Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen Bereich A bis C

4.6.1. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Entstehung eines sFGR zwischen den Bereichen A, B und C

Bei 75 Schwangerschaften lagen die Ultraschalldaten für alle drei Bereiche vor, sodass hier die Verläufe der Parameterdifferenzen analysiert werden konnten.

In Tab. 36 werden die deskriptiven Daten der zwischen den Bereichen A, B, C berechneten Differenzen für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit FFTS dargestellt.

Tabelle 36: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern zwischen Bereichen A-B-C (verteilt in Gruppen nach sFGR)

A-C sFGR	Kein sFGR						sFGR						Insgesamt					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff. A zu B*	71	1,00	0,00	401,10	7,00	47,47	4	0,55	0,30	2,00	0,85	0,78	75	1,00	0,00	401,10	6,67	46,19
BPD Diff. B zu C*	71	1,40	0,00	401,00	7,77	47,60	4	1,35	0,90	2,10	1,43	0,57	75	1,40	0,00	401,00	7,43	46,32
BPD Diff. A zu C*	71	0,80	0,00	399,50	6,75	47,29	4	0,65	0,40	3,50	1,30	1,48	75	0,80	0,00	399,50	6,46	46,01
KU Diff. A zu B*	71	2,80	0,03	49,80	4,06	6,38	4	0,80	0,20	3,80	1,40	1,63	75	2,60	0,03	49,80	3,92	6,25
KU Diff. B zu C*	71	3,90	0,00	150,80	6,40	18,80	4	2,45	0,80	4,40	2,53	1,70	75	3,80	0,00	150,80	6,19	18,30
KU Diff. A zu C*	71	2,90	0,10	171,40	7,22	23,60	4	2,95	1,20	5,40	3,13	1,73	75	2,90	0,10	171,40	7,00	22,97
AU Diff. A zu B*	71	3,50	0,20	47,30	4,64	6,28	4	2,40	0,70	7,90	3,35	3,14	75	2,80	0,20	47,30	4,57	6,15
AU Diff. B zu C*	71	2,90	0,10	123,60	6,54	15,98	4	4,45	1,20	7,80	4,48	2,70	75	3,10	0,10	123,60	6,43	15,56
AU Diff. A zu C*	71	3,40	0,10	145,20	7,80	20,92	4	5,15	2,30	9,10	5,43	2,80	75	4,00	0,10	145,20	7,67	20,37
FL Diff. A zu B*	71	0,70	0,00	11,00	1,15	1,58	4	0,45	0,20	0,80	0,48	0,25	75	0,70	0,00	11,00	1,11	1,54
FL Diff. B zu C*	71	1,00	0,00	27,50	1,76	3,82	4	0,85	0,30	1,50	0,88	0,49	75	1,00	0,00	27,50	1,71	3,73
FL Diff. A zu C*	71	0,60	0,00	32,90	1,74	5,12	4	0,55	0,20	2,30	0,90	0,95	75	0,60	0,00	32,90	1,69	4,99
DV PI Diff. A zu B	71	0,16	0,00	2,50	0,24	0,34	4	0,18	0,10	0,20	0,17	0,05	75	0,17	0,00	2,50	0,23	0,33
DV PI Diff. B zu C	71	0,13	0,00	63,44	1,05	7,51	4	0,04	0,00	0,18	0,06	0,08	75	0,13	0,00	63,44	1,00	7,31
DV PI Diff. A zu C	71	0,16	0,00	63,34	1,15	7,50	4	0,12	0,01	0,19	0,11	0,08	75	0,16	0,00	63,34	1,10	7,30
A.umb PI Diff. B zu C	71	0,11	0,00	1,43	0,16	0,19	4	0,39	0,32	0,56	0,42	0,11	75	0,12	0,00	1,43	0,17	0,20

*, in „mm“

Die Tab. 37. beinhaltet die Regressionsanalyse der Verlaufsdaten zwischen den Bereichen A, B und C im Hinblick auf das Entstehungsrisiko eines sFGR. Keines der Ergebnisse erreichte eine statistische Signifikanz

Tabelle 37: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Bereich A, B und C in Bezug auf die Entwicklung eines sFGR

A-C sFGR	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff. A zu B	-0,461	0,717	0,414	1	0,520	0,631	0,155	2,569
BPD Diff. B zu C	-0,07	0,28	0,07	1,00	0,80	0,93	0,54	1,62
BPD Diff A zu C	-0,01	0,06	0,02	1,00	0,89	0,99	0,88	1,12
KU Diff. A zu B	-0,56	0,40	1,93	1,00	0,17	0,57	0,26	1,26
KU Diff. B zu C	-0,18	0,23	0,60	1,00	0,44	0,84	0,53	1,31
KU Diff. A zu C	-0,04	0,17	0,05	1,00	0,82	0,96	0,69	1,35
AU Diff. A zu B	-0,07	0,16	0,18	1,00	0,68	0,93	0,68	1,29
AU Diff. B zu C	-0,02	0,07	0,06	1,00	0,81	0,98	0,86	1,12
AU Diff. A zu C	-0,01	0,04	0,05	1,00	0,83	0,99	0,91	1,08
FL Diff. A zu B	-1,04	1,05	0,97	1,00	0,32	0,36	0,05	2,78
FL Diff. B zu C	-0,39	0,66	0,35	1,00	0,56	0,68	0,19	2,48
FL Diff. A zu C	-0,08	0,30	0,08	1,00	0,78	0,92	0,51	1,66
DV PI Diff. A zu B	-1,39	3,10	0,20	1,00	0,66	0,25	0,00	108,01
DV PI Diff. B zu C	-9,64	7,88	1,50	1,00	0,22	0,00	0,00	333,27
DV PI Diff. A zu C	-4,23	4,50	0,88	1,00	0,35	0,02	0,00	98,69
A.umb PI Diff. B zu C	2,99	1,62	3,43	1,00	0,06	19,87	0,84	470,42

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.6.2. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Entstehung eines FFTS zwischen den Bereichen A, B und C

In Tab. 38 werden die deskriptiven Daten der zwischen Bereichen A, B, C berechneten Differenzen für das Gesamtkollektiv und die Gruppe ohne und mit FFTS dargestellt.

Tab. 38: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parameter zwischen Bereichen den A, B und C (verteilt in Gruppen nach FFTS)

A-C FFTS	Kein FFTS						FFTS					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff. A zu B *	69	1,00	0,00	401,10	7,02	48,17	6	1,85	0,00	7,90	2,62	2,90
BPD Diff. B zu C *	69	1,30	0,00	401,00	7,33	48,13	6	2,70	0,40	40,90	8,50	15,92
BPD Diff. A zu C *	69	0,80	0,00	399,50	6,86	47,98	6	1,70	0,00	4,70	1,95	1,81
KU Diff. A zu B *	69	2,60	0,03	49,80	3,61	6,01	6	4,05	0,10	20,60	7,43	8,32
KU Diff. B zu C *	69	3,50	0,00	60,00	4,28	7,26	6	4,10	0,40	150,80	28,20	60,09
KU Diff. A zu C *	69	2,90	0,10	109,80	4,73	13,07	6	5,50	1,50	171,40	33,10	67,82
AU Diff. A zu B *	69	2,80	0,20	47,30	4,36	6,02	6	5,65	0,24	21,60	6,96	7,68
AU Diff. B zu C *	69	3,10	0,10	61,10	5,01	7,61	6	2,57	0,20	123,60	22,81	49,45
AU Diff. A zu C *	69	3,20	0,10	108,40	5,76	12,96	6	5,80	1,80	145,20	29,62	56,79
FL Diff. A zu B *	69	0,70	0,00	11,00	1,08	1,52	6	0,80	0,20	5,40	1,50	1,93
FL Diff. B zu C *	69	0,90	0,00	18,40	1,38	2,27	6	1,25	0,30	27,50	5,58	10,75
FL Diff. A zu C *	69	0,60	0,00	29,40	1,29	3,54	6	1,30	0,10	32,90	6,25	13,07
DV PI Diff. A zu B	69	0,17	0,00	1,00	0,21	0,20	6	0,11	0,04	2,50	0,53	0,97
DV PI Diff. B zu C	69	0,13	0,00	63,44	1,06	7,62	6	0,14	0,02	0,80	0,26	0,31
DV PI Diff. A zu C	69	0,16	0,00	63,34	1,13	7,60	6	0,24	0,06	3,30	0,73	1,27
A.umb PI Diff. B zu C	69	0,12	0,00	0,56	0,15	0,12	6	0,34	0,03	1,43	0,45	0,52

*: in „mm“

Bei zwei Ergebnissen (für A. umb. PI Diff. B zu C und für AU Diff. A zu C) zeigte sich eine statistische Signifikanz (Tab. 39).

Tabelle 39: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus den Bereichen A, B und C in Bezug auf die Entwicklung eine FFTS

A-C FFTS	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff. A zu B	-0,004	0,018	0,042	1	0,837	0,996	0,961	1,032
BPD Diff. B zu C	0,001	0,009	0,004	1	0,953	1,001	0,984	1,017
BPD Diff A zu C	-0,005	0,023	0,047	1	0,829	0,995	0,952	1,041
KU Diff. A zu B	0,051	0,042	1,517	1	0,218	1,053	0,970	1,142
KU Diff. B zu C	0,032	0,019	2,787	1	0,095	1,032	0,994	1,072
KU Diff. A zu C	0,023	0,012	3,818	1	0,051	1,023	1,000	1,047
AU Diff. A zu B	0,042	0,046	0,849	1	0,357	1,043	0,954	1,141
AU Diff. B zu C	0,032	0,018	3,155	1	0,076	1,033	0,997	1,071
AU Diff. A zu C	0,025	0,013	3,912	1	0,048	1,025	1,000	1,051
FL Diff. A zu B	0,128	0,206	0,387	1	0,534	1,136	0,760	1,700
FL Diff. B zu C	0,135	0,071	3,632	1	0,057	1,145	0,996	1,316
FL Diff. A zu C	0,090	0,049	3,341	1	0,068	1,094	0,994	1,205
DV PI Diff. A zu B	1,487	0,872	2,903	1	0,088	4,422	0,800	24,450
DV PI Diff. B zu C	-0,034	0,158	0,047	1	0,829	0,966	0,709	1,318
DV PI Diff. A zu C	-0,010	0,077	0,017	1	0,898	0,990	0,852	1,151
A.umb PI Diff. B zu C	5,369	2,730	3,867	1	0,049	214,720	1,018	45283,896

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

Der Mittelwert für A. umb. PI Diff. in der FFTS Gruppe betrug zwischen Bereich B und C 0,45 und war 3-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die A. umb. PI Diff. zwischen den MCDA-Zwillingen um einen Nominalwert, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um das 215-fache (OR 214,72, $p = 0,049$).

Der Mittelwert für AU Diff. in der FFTS-Gruppe betrug zwischen Bereich A und C 29,617 mm und war 5-mal höher als in der Kontrollgruppe. Steigt die AU Diff. zwischen den MCDA-Zwillingen um 1 mm, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS um 2,5 % (OR 1,025, $p = 0,048$)

4.6.3. Korrelation der sonographischen Parameterdifferenzen beider Zwillinge mit der Risiko einer Lasertherapie zwischen den Bereichen A, B und C

Im Bereich A bis C ergaben sich fünf Ultraschall-Parameterdifferenzen mit statistisch relevantem Einfluss auf die Notwendigkeit für eine Lasertherapie beim FFTS.

Die Zusammensetzung der deskriptiven Daten für die Bereiche A bis C beinhaltet Tab. 40.

Tabelle 40: Zusammensetzung der Median, Minima, Maxima, Mittelwert und Standardabweichungen der Parametern zwischen Bereichen A-B-C (verteilt in Gruppen nach Lasertherapie)

A-C Laser	Keine Lasertherapie						Lasertherapie					
	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
BPD Diff. A zu B *	71	1,00	0,00	401,10	6,88	47,48	4	1,85	0,00	7,90	2,90	3,53
BPD Diff. B zu C *	71	1,30	0,00	401,00	7,19	47,44	4	2,70	0,40	40,90	11,68	19,52
BPD Diff. A zu C *	71	0,80	0,00	399,50	6,71	47,30	4	1,70	0,60	4,70	2,18	1,94
KU Diff. A zu B *	71	2,60	0,03	49,80	3,75	6,07	4	3,50	0,10	20,60	6,93	9,45
KU Diff. B zu C *	71	3,70	0,00	60,00	4,27	7,15	4	5,10	0,40	150,80	40,35	73,67
KU Diff. A zu C *	71	2,90	0,10	109,80	4,77	12,91	4	5,50	4,10	171,40	46,63	83,19
AU Diff. A zu B *	71	2,80	0,20	47,30	4,31	5,95	4	6,85	1,50	21,60	9,20	8,65
AU Diff. B zu C *	71	2,90	0,10	61,10	4,90	7,53	4	5,30	0,40	123,60	33,65	60,04
AU Diff. A zu C *	71	3,20	0,10	108,40	5,69	12,78	4	10,80	4,60	145,20	42,85	68,37
FL Diff. A zu B *	71	0,70	0,00	11,00	1,07	1,50	4	0,80	0,70	5,40	1,93	2,32
FL Diff. B zu C *	71	0,90	0,00	18,40	1,36	2,24	4	1,65	1,00	27,50	7,95	13,04
FL Diff. A zu C *	71	0,60	0,00	29,40	1,29	3,49	4	0,95	0,10	32,90	8,73	16,13
DV PI Diff. A zu B	71	0,17	0,00	1,00	0,21	0,20	4	0,08	0,04	2,50	0,68	1,22
DV PI Diff. B zu C	71	0,13	0,00	63,44	1,04	7,51	4	0,24	0,02	0,80	0,32	0,37
DV PI Diff. A zu C	71	0,16	0,00	63,34	1,11	7,49	4	0,24	0,06	3,30	0,96	1,57
A.umb PI Diff. B zu C	71	0,12	0,00	0,56	0,15	0,13	4	0,34	0,03	1,43	0,54	0,62

*: in „mm“

Steigt die KU Diff. zwischen den Bereichen A und C um 1, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine Lasertherapie beim ETS um 2,7 % ($p = 0,020$).

Steigt die AU Diff. zwischen den Bereichen A und C um 1, erhöht sich das Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie beim FFTS um 3,1 % ($p = 0,023$), steigt sie zwischen den Bereichen B und C, erhöht sich das Risiko um 4,2 % ($p = 0,048$).

Steigt die FL Diff. zwischen den Bereichen A und C um 1, erhöht sich das Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie beim FFTS um 11,2 % ($p = 0,037$), steigt sie zwischen den Bereichen B und C, erhöht sich das Risiko um 17,9 % ($p = 0,029$).

Die Zusammensetzung der Ergebnisse der Regression für den Verlauf zwischen den Bereichen A bis C veranschaulicht die Tab. 41.

Tabelle 41: Regressionsanalyse der Parameterdifferenzen aus Verlauf zwischen Bereichen A, B und C in Bezug auf Risiko der Lasertherapie

A-C Laser	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig. (p-Wert)	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
BPD Diff. A zu B	-0,003	0,020	0,025	1	0,875	0,997	0,958	1,037
BPD Diff. B zu C	0,002	0,009	0,035	1	0,852	1,002	0,985	1,019
BPD Diff. A zu C	-0,004	0,025	0,029	1	0,864	0,996	0,949	1,045
KU Diff. A zu B	0,042	0,047	0,804	1	0,370	1,043	0,951	1,144
KU Diff. B zu C	0,037	0,021	3,163	1	0,075	1,038	0,996	1,081
KU Diff. A zu C	0,026	0,012	4,686	1	0,030	1,027	1,003	1,052
AU Diff. A zu B	0,060	0,046	1,724	1	0,189	1,062	0,971	1,163
AU Diff. B zu C	0,041	0,021	3,897	1	0,048	1,042	1,000	1,084
AU Diff. A zu C	0,030	0,013	5,142	1	0,023	1,031	1,004	1,058
FL Diff. A zu B	0,205	0,205	0,995	1	0,319	1,227	0,821	1,836
FL Diff. B zu C	0,164	0,075	4,742	1	0,029	1,179	1,017	1,367
FL Diff. A zu C	0,106	0,051	4,366	1	0,037	1,112	1,007	1,228
DV PI Diff. A zu B	1,726	0,920	3,520	1	0,061	5,616	0,926	34,070
DV PI Diff. B zu C	-0,026	0,155	0,029	1	0,864	0,974	0,719	1,319
DV PI Diff. A zu C	-0,003	0,077	0,002	1	0,968	0,997	0,857	1,160
A.umb PI Diff. B zu C	4,895	2,652	3,407	1	0,065	133,601	0,739	24153,589

df: degrees of freedom; p-Wert: Signifikanzwert für Prädiktoreinfluss

4.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle 42 werden die Studienergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 42: Statistisch signifikanten Parametern aus unser Studie unterteilt nach Bereichen und dem Risiko für FFTS, sFGR und Lasertherapie

FFTS	
Mütterliche Anamnese	Keine anamnestischen Faktoren
Bereich A	Keine
Bereich B	A. umb. PI Diff.
Bereich C	BPD Diff, KU Diff, AU Diff, FL Diff, VP Diff, SG Diff, SDP Diff, A umb. PI Diff, C Diam Diff, THX Diff
Bereich A–B	Keine
Bereich A–C	AU Diff. A zu C
Bereich B–C	A.umb. PI Diff. B zu C
sFGR	
Mütterliche Anamnese	Hypertonus
Bereich A	Keine
Bereich B	Keine
Bereich C	A. umb. PI Diff.
Bereich A–B	Keine
Bereich A-C	Keine
Bereich B–C	Keine
LASERTHERAPIE	
Mütterliche Anamnese	Raucherin >15 Zigaretten täglich
Bereich A	Keine
Bereich B	A. umb. PI Diff.
Bereich C	BPD Diff, AU Diff, FL Diff, VP Diff, SG Diff, SDP Diff, A umb. PI Diff, C Diam Diff, THX Diff
Bereich A–B	Keine
Bereich A–C	KU Diff A zu C, AU Diff. A zu C, FL Diff A zu C
Bereich B–C	AU Diff. B zu C, FL Diff. B zu C

5. Diskussion

5.1. Risikofaktoren fetaler Komplikationen der MCDA-Zwillinge und Vergleich mit der Forschungsliteratur

MCDA-Zwillinge gehören aufgrund der zusätzlichen, fetalen Komplikationen in die Hochrisikogruppe bezogen auf die Grundgesamtheit aller Zwillingsschwangerschaften. Allerdings gibt es derzeit keinen Screeningtest, der die frühe Prädiktion der Komplikationen sicher ermöglicht. In dieser Studie wollten wir anamnestische und sonographische Messparameter und deren Interzwillingsdifferenzen identifizieren, die eine Prädiktion schwerer fetaler Komplikationen ermöglicht.

5.1.1. Risikofaktoren aus mütterlicher Anamnese

Keiner der anamnestischen Faktoren aus dieser Arbeit war signifikant assoziiert mit der Entstehung eines FFTS. Nach Eintritt dieser Komplikation tragen Raucherinnen mit einem täglichen Konsum von mehr als 15 Zigaretten ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie.

Schwangere mit einer arteriellen Hypertonie wiesen ein 11-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines sFGR auf.

Physiologisch kommt es allgemein bei Schwangeren mit Zwillingen jeglicher Amnionizität und Chorionizität zunächst vom ersten bis zum zweiten Trimenon zu einem maternalen Blutdruckabfall und ab der 30. SSW zu einer kontinuierlichen Blutdrucksteigerung [36, 37]. Im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften sind bei dichorialen Zwillingen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in allen Schwangerschaftsabschnitten höher. Dies wird bei MCDA-Zwillingen bei den systolischen Mittelwerten in der Spätschwangerschaft nicht beobachtet [37].

Campbell und Kollegen [38] konnten eine höhere Inzidenz der Präeklampsie bei Zwillingen belegen, ohne Nachweis für eine uteroplazentare Insuffizienz. Die 2,6-fach bzw. 3,5-fach erhöhte Rate an Präeklampsien bei monochorialen bzw. dichorialen Zwillingsschwangerschaften in Vergleich zu Einlingen erfordert die

Notwendigkeit eines intensiveren Monitorings von Mehrlingen [39].

Nach Sparks und Kollegen deuten die unterschiedlichen Häufigkeiten zugunsten der monochorialen Paare auf unterschiedliche Mechanismen in der Entwicklung einer Präeklampsie hin [40].

Allerdings konnten Lučovnik und Kollegen [41] in einer Studie mit 442 monochorialen und 1255 geschlechtsdifferenten dichorialen Gemini keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Auftreten einer Präeklampsie und Schwangerschaftshypertonie im Vergleich zu dichorialen Gemini nachweisen. In dieser Arbeit waren die maternale Adipositas und Nulliparität die einzigen signifikanten Faktoren in Bezug auf die Entstehung einer Präeklampsie. Adipositas vor der Schwangerschaft und familiärer Hypertonus waren in der Studie signifikant verbunden mit der Entstehung einer Schwangerschaftshypertonie bei Zwillingsschwangeren.

In der ESPRIT Studie [42] konnte gezeigt werden, dass die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bei Zwillingsschwangerschaften als isolierter Risikofaktor die Sectiorate und Einweisung auf die neonatale Intensivstation erhöht.

Bei präexistenter fetaler Wachstumsrestriktion konnte gezeigt werden, dass eine Präeklampsie bei Zwillingen häufiger als bei Einlingen auftritt (29 % vs. 13 %), aber bei monochorialen seltener als bei dichorialen Zwillingen (22 % vs. 38 %) (43).

Feng und Kollegen wiederum konnten in einer aktuellen Studie keine Unterschiede bei maternalen Komplikationen in Hinblick auf die Chorionizität nachweisen [9]. Das schlechtere fetale Outcome wurde den Transfusionssyndromen in der monochorialen Gruppe angelastet [9].

In der multizentrischen Studie von Gagliardi haben Feten hypertensischer Mütter im Vergleich zu Feten von gesunden Müttern häufiger ein SGA entwickelt, erreichten jedoch ein höheres Gestationsalter und wiesen eine niedrigere Sterberate (zwischen 23. und 29. SSW) auf [44]. Für die Schwangerschaftshypertonie konnte, mit einer im Laufe des Schwangerschaftsalters abnehmenden Effektstärke ein protektiver Einfluss auf die perinatale Mortalität der Zwillingsschwangerschaften nachgewiesen werden [44]. Am meisten haben in dieser Studie

Schwangerschaften mit extremer Frühgeburt (< 32. SSW), gefolgt von Frühgeburten zwischen der 32. bis 36. SSW und mit infektiösen Komplikationen profitiert [45].

In der Studie von Luo et al. wurde der höchste Anteil an SGA-Kindern (auch extremen Frühgeburten < 32 SSW) bei hypertonen Müttern geboren. Sie wiesen aber eine um 40 % niedrigere Mortalität auf [46]. In dieser Studie wurde postuliert, dass der mütterliche Hypertonus möglicherweise einen Reifungsprozess der Plazenta induziert bzw. sogar einen immunologischen Effekt auslöst, der mit einer Senkung der Mortalität bei Kindern mit Infektionen und bei Frühchen einhergeht. Unklar bleibt aber der Einfluss der antihypertensiven Medikation auf die Lungenreifung der Feten [46].

Novo et al. konnten anhand von Placentae hypertensiver Einlingschwangerer nachweisen, dass die größten maternalen vaskulären Perfusionsstörungen in der Gruppe mit einer chronischen Hypertonie (6-mal häufiger), gefolgt von den mit einer Präeklampsie (3-mal häufiger) vorliegen. Die plazentare fetale Gefäßperfusion wies in den beiden Gruppen keinen Unterschied auf [47].

Die Studie von Aviram verglich den früh (≤ 34 . SSW) und spät (> 34 . SSW) auftretenden Hypertonus von Einlings- und 1655 Zwillingsschwangerschaften [48]. Die Ergebnisse zeigten, dass früh aufgetretene Hypertoniefälle bei Zwillingen mit höheren Raten an maternalen vaskulären Malformationen der Plazenta einhergehen. Diese führen konsekutiv zu höheren sFGR-Raten. Die nicht erhöhte Rate der FFTS bei hypertonen Schwangeren, kann vielleicht – bedingt durch die Reduktion der Anzahl der fetalen Anastomosen der monochorialen Plazenta – als „Nebeneffekt“ einer maternalen vaskulären Pathologie interpretiert werden. Mit einer reduzierten Anzahl an Gefäßanastomosen zwischen den Plazentaarealen wird möglicherweise die Entwicklung des FFTS erschwert.

5.1.2. Risikofaktoren aus Bereich A

In Rahmen des nach Nicolaidis weltweit etablierten Ersttrimesterscreenings (in unser Studie Bereich A) werden verschiedene Anamneseparameter, Ultraschallparameter und biochemische Parameter erhoben. In unserer Arbeit

konnten wir keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen diesen Parametern und der Entstehung eines FFTS, sFGR oder der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS feststellen. Allerdings erreichen die beiden Parameter NT Diff. (N = 90, p = 0,051) und DV PI Diff. (N = 71, p = 0,053) fast das Signifikanzniveau. Eine höhere Stichprobengröße hätte hier wohl signifikante Ergebnisse gebracht.

Diese wäre dann in Einklang mit der Literatur, die zeigen konnte, daß eine Nackentransparenzdiskordanz von mehr als 20 %, das Risiko für einen IUFT und das Auftreten eines FFTS auf 30 % erhöht und diese früher auftreten [49, 50]. In der Auswertung von 177 MCDA-Zwillingsschwangerschaften durch Mackie et al. besitzt die NT-Differenz eine höhere Sensitivität der Prädiktion eines FFTS, [51] als die SSL Differenz, die wiederum einen höheren prädiktiven Wert für die Vorhersage eines sFGR besitzt [52]. Auf der Laborseite zeigt ein niedriges PLGF eine signifikante Korrelation mit der Entwicklung eines FFTS oder IUFT [51]. Die Messung des PLGF bei Zwillingen und deren Beurteilung in der Routine war im Zeitraum unserer Datenanalyse noch nicht möglich. Deswegen wurde auf diesen Parameter verzichtet.

Matias et al. konnten die NT-Differenz und einen auffälligen Ductus-venosus-Blutfluss (negative a-Welle) eines Feten als frühe Hinweiszeichen der hämodynamischen Imbalance zwischen MC-Zwillingen identifizieren [56]. Pathologien des Ductus-venosus-Blutfluss waren in dieser prospektiven Studie an 65 MCDA-Zwillingen aus dem Jahr 2020 mit einer Sensitivität von 36 % der effektivste Parameter in der Prädiktion des FFTS, während CRL Diff, DV PI Diff. und E/A Ratio Diff. nicht prädiktiv waren [53]. In Übereinstimmung mit unseren Daten konnten Mogra und Kollegen eine signifikante Assoziation zum Auftreten eines FFTS finden [53].

Memo et al. konnte weder eine signifikante Korrelation der NT-Differenz im Ersttrimester für FFTS noch für sFGR finden. Es wurde jedoch eine Korrelation der SSL-Diskrepanz für sFGR, aber nicht für das FFTS nachgewiesen [77].

Bei unkomplizierten Zwillingen findet man keine signifikanten DV-Differenzen. Der Vergleich von Herzfüllungszeiten in der Ductuswelle (Steile des Abfalls der S- und D-Welle des DV) könnte als Prädiktor des FFTS bei MCDA-Schwangerschaften gelten, wird aber in der Routine nicht gemessen [54].

Mit dem Auftreten einer negativen a-Welle im Ductus venosus steigt die Rate an Aneuploidien, Aborten und FFTS; jedoch ist bei 40 % der monochorialen Zwillinge das Outcome unauffällig [55]. In unkomplizierten MCDA-Zwillingsschwangerschaften korreliert der abnormale Blutfluss im Ductus venosus eines Zwillings mit einer höheren Diskordanz der Geburtsgewichte [56].

In unserer Studie war die DV-PI-Differenz mit ein p-Wert = 0,053 (n = 62) annähernd signifikant in Hinblick auf die Entstehung eines FFTS.

In einer aktuellen Studie von Radhakrishnan und Kollegen [57] ergaben sich im Ersttrimester niedrige prädiktive Werte für Vorhersage von Komplikationen (FFTS, sFGR, IUFT), wenn die CRL-Differenz, NT-Differenz und AU-Differenz isoliert betrachtet wurden. Die Kombination von mindestens zwei Markern konnte Komplikationen meistens korrekt vorhersagen.

Die Sensitivität bzgl. der Vorhersage eines FFTS anhand von Ultraschallparametern im Ersttrimester (wie NT Differenz) liegt bei 52 % und besitzt eine hohe Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Rate [49, 58].

5.1.3. Risikofaktoren aus Bereich B

In unserer Studie war im Bereich B zwischen 14.+0–18.+5 SSW A. umb. PI Diff sowohl signifikant für die Entwicklung eines FFTS als auch für die Notwendigkeit zur Lasertherapie bei FFTS.

Sebire et al. konnte bei 153 MCDA-Zwillingen zwischen der 15. und 17. SSW im Kontrast zu unseren Ergebnissen keine signifikanten Parameterdifferenzen nachweisen. Allerdings war eine Auffaltung der Amniontrennmembran zwischen den Feten assoziiert mit dem Auftreten eines FFTS (OR 4,2) [59]. Dieser Parameter hat sich in der Routine nicht etabliert und wurde von uns nicht erhoben.

Es konnte gezeigt werden, dass Differenzen des AU, der Fruchtwassermenge und der Nabelschnurinsertionen in der 16. SSW eine Sensitivität von 48 % (FPR 6 %) für die Entstehung eines FFTS hat. Kombiniert mit Ersttrimesterparametern (SSL Diff. und Fruchtwasser Diff.) erreicht man eine Sensitivität von 58 % (FPR 6 %) [60].

Allaf et al. konnten bei 177 MCDA-Zwillingsschwangerschaften aus neun Perinatalzentren zeigen, daß nur die AU- und Schätzwichts-Differenz in der 16. bis 18. SSW prädiktiv für ein schlechtes Outcome (inkl. Frühgeburten, IUFT) sind, aber ohne Identifikation spezifisch prädiktiver Parameterdifferenzen für die Entwicklung eines FFTS oder sFGRs [75].

In der Studie von Yamamoto war im frühen Zweittrimester die Differenz der SDP \geq 4 cm prädiktiv für die Entwicklung eines FFTS [61].

In der Literatur existieren keine Studien, die den Blutfluss in der A.umbilicalis zwischen der 14.+0 und 18.+5 SSW in Bezug auf die Entwicklung eines FFTS und der konsekutiven Notwendigkeit einer Lasertherapie untersucht haben.

5.1.4. Risikofaktoren aus Bereich C

Im Bereich C zwischen der 19.+0 und 22.+6 SSW konnten wir zehn für die Entwicklung eines FFTS und neun für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS signifikante Parameter sowie einen Parameter für die Entwicklung eines sFGR identifizieren. KU Diff war signifikant für die Entwicklung eines FFTS, jedoch nicht für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS. Die BPD Diff, AU Diff, FL Diff, VP Diff, SG Diff, SDP Diff, A umb. PI Diff, C Diam Diff, THX Diff waren signifikant für die Entwicklung eines FFTS und die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS. A. umb. PI Diff zeigte signifikante Ergebnisse bzgl. aller drei Entitäten. Letzteres könnte daran liegen, dass der Anstieg der Pulsalitätsdifferenzen in den aa umbilicales beider Feten die hämodynamische, placentare Anastomosenpathologie am besten abbildet.

In der Quintero-Klassifikation sind Unterschiede in den Schätzwichten und Fruchtwassermengen der Feten pathognomonisch für die Entwicklung eines FFTS. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit. BPD, KU, AU, FL sind Parameter, aus denen das fetale Schätzwicht generiert wird, während SDP die Fruchtwassermenge repräsentiert.

In der Studie von Chittacharoen haben sich sowohl die fetale Schätzwichtsdiskordanz $> 15\%$ als auch die Systole zu Diastole Ratio (S/D

Ratio) der A. umbilicalis > 15 % bei allen Arten von Zwillingen als beste Parameter zur Vorhersage einer Diskordanz des Geburtsgewichts ergeben [62].

Das FFTS tritt meistens zwischen der 16. und 26. SSW auf, sodass Parameter im Bereich C (18.+6–22.+6 SSW) besonders geeignet sind, ein FFTS zu entdecken. Die signifikanten Parameter unserer Studie sind auch in den diagnostischen Klassifikationskriterien des FFTS nach Quintero enthalten. Auffällige Differenzen der Parameter im Bereich C zeigen deshalb das beginnende FFTS an; sie helfen jedoch, diese Schwangerschaften rechtzeitig zu identifizieren, um eine Lasertherapie zur Verbesserung des Outcomes einleiten zu können.

Das Management der späten FFTS-Formen jenseits der 26. SSW ist nach der Metaanalyse von Sileo aufgrund unzureichender Qualität der Studien nicht eindeutig [63]. Ein IUFT trat bei abwartendem Vorgehen in 17,7 % , bei Lasertherapie in 5,3 % und bei einer Amnionreduktion in keinem der Fälle auf. Die neonatale Rate an Todesfällen lag nach abwartendem Verhalten bei 42,5 %, nach Lasertherapie bei 2,8 % und nach Amnionreduktion bei 20,2 % [63]. Sollte im Bereich C noch kein FFTS aufgetreten sein, könnte sich der Einsatz unserer Parameterdifferenzen bei der Detektion der späten Form des FFTS als nützlich erweisen.

5.1.5. Risikofaktoren zwischen den Bereichen A, B und C

Die Differenz der AU Diff zwischen Bereich A und C sowie die Differenz der A. umb PI Diff zwischen Bereich B und C waren signifikant assoziiert mit der Entwicklung eines FFTS (OR 1,025 bzw. OR 215). Lag dieses schon vor, zeigten die Differenzen der KU Diff zwischen Bereich A und C und der AU Diff sowie der FL Diff im Bereich A zu C und B zu C eine signifikante Assoziation mit der Notwendigkeit für eine Lasertherapie.

AU, KU und FL werden standardmäßig in den Bereichen A, B und C gemessen. Somit könnte die Berechnung des Verlaufes der Differenzen der verschiedenen Parameter über die Bereiche der Schwangerschaft hinweg eine Grundlage für die Beratung der Schwangeren bzgl. der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines FFTS bzw. die Notwendigkeit einer Lasertherapie in solchen Fällen werden.

Die Daten zur A. umb. Diff im Bereich B zu C bestätigen die Stadieneinteilung des FFTS nach Quintero, in der zuerst Veränderungen in den Flussmustern der A. umbilicalis gefordert werden.

In der Literatur konnten wir keine Studien finden, die den Verlauf der Parameterdifferenzen zwischen verschiedenen Schwangerschaftsintervallen untersucht haben.

Aus unseren Ergebnissen ergibt sich die Empfehlung zur Überwachung von monochorial-diamnialen Schwangerschaften nicht nur mit den bereits etablierten Parameterdifferenzen, sondern auch mit einer Verlaufsbeobachtung zwischen den Schwangerschaftsintervallen.

Die Stärke unserer Studie liegt im gemischten Patientinnenkollektiv, das sowohl Low- als auch High-risk-Fälle enthielt und standardisiert in einem Zentrum von wenigen Untersuchern betreut wurde. Die Datenbank ist sehr homogen mit einer sehr hohen Rücklaufquote für das Patienten-Outcome. Die hohe Qualität der Daten ermöglichte eine Querschnittstudie mit einer Verlaufsanalyse.

Der Nachteil unserer Studie liegt in ihrem retrospektiven Charakter und der Stichprobengröße. Allerdings konnten nur so die Verlaufsbeobachtungen realisiert werden, die eine extensive Nachbearbeitung der Daten erforderten.

Ziel könnte sein, einen Risiko-Score für die Entwicklung und Therapiepflichtigkeit eines FFTS zu entwickeln, der dann in die vorhandenen Datenbanksysteme implementiert werden könnte.

6. Zusammenfassung

Bei MCDA-Zwillingsschwangerschaften zeigen sich aufgrund plazentarer Anastomosen eine deutlich erhöhte fetale Komplikationsrate. In 10 bis 15 % kommt es zur Entwicklung eines FFTS, was zumeist zwischen der 16. und 26. SSW auftritt und sonographisch nach Quintero in fünf Stadien unterteilt wird. Aufgrund der möglichen schnellen Veränderungen bis hin zum Tod eines oder beider Feten ist eine engmaschige, qualifizierte Verlaufsbeobachtung essentiell, um eine mögliche intrauterine Therapie per laparoskopischer Laserkoagulation der Anastomosen einzuleiten. Die selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) tritt in bis zu 15 % aller MCDA-Schwangerschaften auf und wird sonographisch an einem Schätzwicht eines Feten unterhalb der 10. Perzentile und einer interfetalen Schätzwichtdiskrepanz von mehr als 25 % erkannt. Um die hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten von MCDC-Zwillingen zu senken, benötigen Frauenärzte in der Risikostratifizierung frühstmöglich erkennbare ultrasonographische Hinweiszeichen für die Entwicklung eines FFTS oder eines sFGR.

Unsere Studie verfolgte das Ziel, anamnestische und sonographische Parameter zu identifizieren, die eine möglichst frühe Vorhersage für die Entwicklung eines FFTS oder sFGR ermöglichen. Dafür haben wir retrospektiv aus 169 MCDA-Zwillingspaaren standardisiert erfasste Daten statistisch ausgewertet.

Im Fokus standen sowohl die bisher in der Literatur zitierten risikoerhöhenden Parameterdifferenzen wie NT Diff., DV Diff. als auch andere Differenzen von Fetometrieparametern und Dopplerindizes inklusive deren Verlauf zwischen den Untersuchungsintervallen im ersten und zweiten Trimenon.

Zigarettenkonsum über 15 pro Tag erhöht bei hypertonen Schwangeren das Risiko für die Entwicklung eines sFGR sowie für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS. Literaturkonform sollten die interfetale NT Diff. und DV PI Diff. zum Monitoring herangezogen werden. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass BPD Diff, KU Diff, AU Diff. und FL Diff. als Verlaufsparemeter zwischen den Bereichen A bis C signifikant assoziiert sind mit der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei einem FFTS. A.umb PI Diff. im Bereich B korrelierte signifikant mit dem Risiko eines FFTS und Lasertherapie. Der Verlauf von A.umb PI Diff. zwischen den Bereichen B und C war am ausgeprägtesten signifikant assoziiert mit der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei einem FFTS. Im Bereich C waren BPD Diff,

AU Diff, FL Diff, Vp Diff, SG Diff, SDP Diff, A. umb. PI Diff, C Diam Diff und THX Diff signifikant assoziiert mit der Entwicklung eines FFTS und der Notwendigkeit einer Lasertherapie. KU Diff. wies auf die Entwicklung eines FFTS hin. Die erhöhten Differenzen der Pulsalitätsmesswerte der A. umbilicalis im Bereich C wiesen auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines sFGR hin.

Vergleicht man die Parameterdifferenzen über die verschiedenen Bereich hinweg, ergibt sich eine signifikante Assoziation des AU Diff. zwischen Bereich A und C mit der Entwicklung eines FFTS. Für die Notwendigkeit einer Lasertherapie war zusätzlich der Vergleich von B zu C signifikant. Steigt die Differenz von A. umb. Diff. zwischen Bereich B und C an, erhöht sich das Risiko für die Entwicklung eines FFTS. Ein Anstieg der KU Diff. im Bereich A zu C sowie der FL Diff. im Bereich B zu C und A zu C geht mit einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei FFTS einher.

Um diese bisher in der Literatur nicht beschriebenen Messparameterdifferenzen zu etablieren, sollten noch größere, prospektive Studien durchgeführt werden. Die Implementierung solcher Auswertungsmöglichkeiten von Parametern in die Auswertesoftware würde eine Anwendung in der Routine ermöglichen und so die Überwachung von MCDA-Zwillingschwangerschaften verbessern.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Blickstein I, Keith LG: Prenatal assessment of multiple pregnancy. Taylor & Francis Group, LLC. 2007; 1–6.
- 2 Destatis. Zahl der Woche Nr. 47 vom 17. November 2020 https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2020/PD20_47_p002.html. [Online] Statistisches Bundesamt.
- 3 Dubé J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 579–583.
- 4 Krause M: Mehrlingsschwangerschaften. Prä- und perinatales Management. Elsevier Urban & Fischer. 2007; 2–15.
- 5 Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. *J Perinatol.* 2006; 26: 170–175.
- 6 Blickstein I, Keith LG: Prenatal assessment of multiple pregnancy. Taylor & Francis Group, LLC. 2007; 8.
- 7 Manso P, Vaz A, Taborda A, Silva IS. Corionicidade e complicações perinatais na gravidez gemelar: casuística de 10 anos [Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series]. *Acta Med Port.* 2011; 24: 695–698.
- 8 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; 202: 66–70.
- 9 Feng B, Zhai J, Cai Y. Effect of twin pregnancy chorionic properties on maternal and fetal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57: 351–354.

- 10 Okby R, Harlev A, Sacks KN, Sergienko R, Sheiner E. Preeclampsia acts differently in in vitro fertilization versus spontaneous twins. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297: 653–658.
- 11 Laine K, Murzakanova G, Sole KB, Pay AD, Heradstveit S, Räisänen S. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. *BMJ Open*. 2019; 9: e029908.
- 12 Ghalili A, McLennan A, Pedersen L, Kesby G, Hyett J. Outcomes of monochorionic diamniotic twin pregnancies: a comparison of assisted and spontaneous conceptions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013; 53: 437–442.
- 13 Weiner E, Barber E, Feldstein O, Dekalo A, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Placental Histopathology Differences and Neonatal Outcome in Dichorionic-Diamniotic as Compared to Monochorionic-Diamniotic Twin Pregnancies. *Reprod Sci*. 2018; 25: 1067–1072.
- 14 Wang X, Shi H, Li L, Yuan P, Zhao Y, Wei Y. Study of the placental characteristics and time of onset of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2021;103: 10–15.
- 15 de Villiers SF, Zhao DP, Cohen D, van Zwet EW, Duan T, Oepkes D, Lopriore E. Correlation between veno-venous anastomoses, TTTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies. *Placenta*. 2015; 36: 603–606.
- 16 Kalafat E, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Bhide A, Khalil A. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 378–384.
- 17 Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999; 19: 550–555.
- 18 Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, Pagani G, Quintero RA, Bellocco R, Prefumo F. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49: 573–582.

- 19 Gembruch U, Hecher K, Steiner H: *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Springer. 2013; 501.
- 20 Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019; 58: 55–65.
- 21 Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet*. 2016; 19: 207–216.
- 22 Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, Lopriore E. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Res Hum Genet*. 2016; 19: 222–233.
- 23 Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010; 27:181–190.
- 24 Tollenaar, L. S., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., Haak, M. C., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2016). Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin research and human genetics: the official journal of the International Society for Twin Studies*, 19, 222–233.
- 25 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS: *Williams Obstetrics 24th edition*. New York: McGraw-Hill Education. 2014; 908–910.
- 26 Vitucci A, Fichera A, Fratelli N, Sartori E, Prefumo F. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Current Treatment Options. *Int J Womens Health*. 2020; 12: 435–443.
- 27 Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 818–821.

- 28 Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 688–691.
- 29 Gembruch U, Hecher K, Steiner, H: *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.* Springer. 2013; 499–500.
- 30 Kalafat E, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Bhide A, Khalil A. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 378–384.
- 31 Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. 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: 28–34.
- 32 Curado J, Sileo F, Bhide A, Thilaganathan B, Khalil A. Early- and late-onset selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancy: natural history and diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 661–666.
- 33 Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, Jarus-Hakak A, Schiff E, Simchen MJ. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 80–84.
- 34 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: 36–46.
- 35 Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219: 436–446.
- 36 Fox NS, Roman AS, Hastings J, Saltzman DH, Hourizadeh T, Rebarber A. Blood pressure changes across gestation in patients with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27: 898–903.

- 37 Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K, Watanabe Z, Saito M, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Sugiyama T, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group. Blood pressure changes during twin pregnancies: the Japan Environment and Children's Study. *J Hypertens*. 2019; 37: 206–215.
- 38 Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy*. 1999; 18: 197–207.
- 39 Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50: 88–92.
- 40 Sparks TN, Cheng YW, Phan N, Caughey AB. Does risk of preeclampsia differ by twin chorionicity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26: 1273–1277.
- 41 Lučovnik M, Blickstein I, Lasič M, Fabjan-Vodušek V, Bržan-Simenc G, Verdenik I, Tul N. Hypertensive disorders during monozygotic and dizygotic twin gestations: A population-based study. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35: 542–547.
- 42 Hehir MP, Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary MP, Daly S, Higgins J, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Mahony R, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Gestational hypertensive disease in twin pregnancy: Influence on outcomes in a large national prospective cohort. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016; 56: 466–470.
- 43 Wu D, Huang L, He Z, Huang X, Fang Q, Luo Y. Preeclampsia in twin pregnancies: association with selective intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 1967–1971.
- 44 Gagliardi L, Basso O. Maternal hypertension and survival in singletons and twins born at 23-29 weeks: not just one answer.... *Pediatr Res*. 2019; 85: 697–702.
- 45 Luo QG, Zhang JY, Cheng WW, Audibert F, Luo ZC. Is gestational hypertension protective against perinatal mortality in twin pregnancies? *PLoS One*. 2014; 9: e94865.

- 46 Luo ZC, Simonet F, An N, Bao FY, Audibert F, Fraser WD. Effect on neonatal outcomes in gestational hypertension in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 1138–1144.
- 47 Kovo M, Bar J, Schreiber L, Shargorodsky M. The relationship between hypertensive disorders in pregnancy and placental maternal and fetal vascular circulation. *J Am Soc Hypertens.* 2017; 11: 724–729.
- 48 Aviram A, Barrett J, Zaltz A, Sherman C, Melamed N: Early versus late onset of hypertensive disorders in twins—The placental perspective. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2020; 42: 665–666.
- 49 Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May; 29: 527–532.
- 50 Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet.* 2009; 12: 605–610.
- 51 Mackie FL, Whittle R, Morris RK, Hyett J, Riley RD, Kilby MD. First-trimester ultrasound measurements and maternal serum biomarkers as prognostic factors in monochorionic twins: a cohort study. *Diagn Progn Res.* 2019; 3: 9.
- 52 Zipori Y, Reidy K, Gilchrist T, Doyle LW, Umstad MP. The Outcome of Monochorionic Diamniotic Twins Discordant at 11 to 13+6 Weeks' Gestation. *Twin Res Hum Genet.* 2016; 19: 692–696.
- 53 Mogra R, Saaid R, Toohar J, Pedersen L, Kesby G, Hyett J. Prospective Validation of First-Trimester Ultrasound Characteristics as Predictive Tools for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47: 321–327.
- 54 Wohlmuth C, Osei FA, Moise KJ Jr, Wieser I, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, Gardiner HM. Changes in ductus venosus flow profile in twin-twin transfusion syndrome: role in risk stratification. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 744–751.

- 55 Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 860–865.
- 56 Matias A, Maiz N, Montenegro N, Nicolaides K. Ductus venosus flow at 11-13 weeks in the prediction of birth weight discordance in monochorionic twins. *J Perinat Med.* 2011; 39: 467–470.
- 57 Radhakrishnan P, Thakar S, Chauhan S, Acharya V, Shettikeri A. Combination of "Markers" and the Consequent Importance of Fetal Abdominal Circumference in the First Trimester for Predicting Complications Specific to Monochorionic Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47: 580–586.
- 58 Mackie FL, Morris RK, Kilby MD. The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: the OMMIT (Optimal Management of Monochorionic Twins) study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17: 153.
- 59 Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15: 2008–2010.
- 60 Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Gratacós E, Huber A, Hecher K, Deprest J. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 493.e1–7.
- 61 Yamamoto R, Ishii K, Muto H, Kawaguchi H, Murata M, Hayashi S, Matsushita M, Murakoshi T, Mitsuda N. The use of amniotic fluid discordance in the early second trimester to predict severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2013; 34: 8–12.
- 62 Chittachoen A, Leelapattana P, Rangsiprakarn R. Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15: 118–121.
- 63 Sileo FG, D'Antonio F, Benlioglu C, Bhide A, Khalil A. Perinatal outcomes of twin pregnancies complicated by late twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020.

- 64 Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet.* 2016; 19: 207–216.
- 65 Bartnik P, Kosinska-Kaczynska K, Kacperczyk J, Ananicz W, Sierocińska A, Wielgos M, Szymusik I. Twin Chorionicity and the Risk of Hypertensive Disorders: Gestational Hypertension and Pre-eclampsia. *Twin Res Hum Genet.* 2016; 19: 377–382.
- 66 Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219: 436–446.
- 67 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS: *Williams Obstetrics 24th edition.* New York: McGraw-Hill Education. 2014; 905–908.
- 68 Yoda H. Fetal and Neonatal Circulatory Disorders in Twin to Twin Transfusion Syndrome (The Secondary Publication). *J Nippon Med Sch.* 2019; 86:192–200.
- 69 Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Oct; 118: 928–940
- 70 haroah PO. Cerebral palsy in the surviving twin associated with infant death of the co-twin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84: F111–6.
- 71 Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J Pediatr.* 2005; 147: 597–602.
- 72 Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28: 215–26.
- 73 D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 643–648.

- 74 Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaidis KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 247–263.
- 75 Allaf MB, Campbell WA, Vintzileos AM, Haeri S, Javadian P, Shamshirsaz AA, Ogburn P, Figueroa R, Wax J, Markenson G, Chavez MR, Ravangard SF, Ruano R, Sangi-Haghpeykar H, Salmanian B, Meyer M, Johnson J, Ozhand A, Davis S, Borgida A, Belfort MA, Shamshirsaz AA. Does early second-trimester sonography predict adverse perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies? *J Ultrasound Med.* 2014; 33: 1573–1578.
- 76 Tavares de Sousa M, Glosemeyer P, Diemert A, Bamberg C, Hecher K. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 47–49.
- 77 Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG.* 2012; 119: 417–421.

8. Aus der Dissertation resultierte Publikation

Poster und Posterpreis auf der 134. Tagung der Norddeutscher Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe am 22.10.21 in Lübeck. Sonographische Hinweiszeichen für die Entwicklung eines feto-fetalen Transfusionsyndroms oder einer selektiven fetalen Wachstumsrestriktion bei monochorial-diamnialen Zwillingsschwangerschaften, Czugalinski M, Weichert J, Krapp M.

9. Anhang - Ethikkommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Martin Krapp
Zentrum für Endokrinologie Kinderwunsch Pränatale
Medizin
Mönckebergstr. 10

20095 Hamburg

martin.krapp@amedes-group.com
cc: mczugalinski@gmail.com

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Sachbearbeitung: Doris Seuthe
Tel.: +49 451 3101 1025
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 20-437
Datum: 12. November 2020 DS/IK

verkürztes Verfahren - Anzeige

Titel: Ultrasonographische Hinweiszeichen für die Entwicklung eines feto-fetalen Transfusionsyndrom bei monochorial-diamnialen Zwillingsschwangerschaften an einem DEGUM III Ultraschallzentrum in dem Zeitraum von 2011-2018
Ihre E-Mails vom 25. Oktober 2020 und 8. November 2020

Sehr geehrter Herr Prof. Krapp,

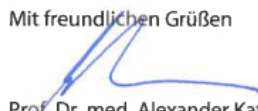
mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- Studienprotokoll vom 28. Oktober 2020
- Studienantrag vom 26. Oktober 2020

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zustimmend zur Kenntnis. Sie erwartet, dass die Daten zeitnah **anonymisiert** werden.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

10.Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. M. Krapp, für die Bereitstellung des Themas und für seine außerordentliche wissenschaftliche Betreuung und hervorragende Unterstützung bei der Erarbeitung meiner Dissertation. Dank seiner konstruktiven, lehrreichen und verständnisvollen Art konnte ich mich schnell in die wissenschaftliche Techniken einarbeiten und zügig Fortschritte bei der Dissertation erzielen. Unsere regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Ein großer Dank gebührt auch Frau Nicole Hessler aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck, die mich durch biometrische Beratungen in die Welt der Statistik eingeführt hat.

Aus tiefstem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Frau Ina, meiner Tochter Paola und meinem Sohn Alexander, die mich immer liebevoll motiviert und unterstützt haben.

11. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird auf meinen Lebenslauf in der elektronischen Version dieser Publikation verzichtet.