

Die Bedeutung des Delta-Wertes in der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media
in der Twin Anemia-Polycythemia Sequence Diagnostik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Barte de Sainte Fare Meslier de Rocan, Anthea Neit Christina
aus Salzkotten

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Pränataldiagnostik,
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

1. Gutachter: Prof. Dr. Roland Axt-Fliedner
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Bernd Neubauer

Tag der Disputation: 11.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Gender-Hinweis	1
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Hintergrund.....</i>	<i>2</i>
1.1.1 Monochoriale Diamniote Zwillingschwangerschaften	5
1.2 <i>Was ist ein fetofetales Transfusionssyndrom?</i>	<i>7</i>
1.2.1 Diagnostik eines fetofetalen Transfusionssyndroms (FFTS)	9
1.2.2 Therapie des FFTS	11
1.3 <i>Was ist eine Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)?</i>	<i>16</i>
1.3.1 Diagnostik der Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)	18
1.3.2 Therapie der Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)	22
1.4 <i>Zielsetzung der Arbeit</i>	<i>26</i>
2 Material und Methoden.....	27
2.1 <i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>28</i>
2.2 <i>Datenakquisition</i>	<i>30</i>
2.3 <i>Untersuchungsmaterialien</i>	<i>31</i>
2.4 <i>Statistische Datenanalyse.....</i>	<i>32</i>
2.4.1 Statistische Tests und graphische Darstellung	32
3 Ergebnisse	34
3.1 <i>Gesamtkollektiv</i>	<i>34</i>
3.2 <i>Hauptthesen.....</i>	<i>36</i>
3.2.1 Zusammenhang zwischen der Hb-Differenz und der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media.....	37
3.2.2 Wertigkeit von Delta ACM-Vmax und den absoluten Cut-off-Werten ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM in der TAPS-Diagnostik	41
3.3 <i>Weiterführende Fragen</i>	<i>46</i>
3.4 <i>Verteilung der Fälle auf die Kliniken.....</i>	<i>52</i>
3.5 <i>Überprüfung der Stadieneinteilung der Universität Leiden mit Daten aus der vorliegenden Studie</i>	<i>54</i>
3.6 <i>Überprüfung des Delta ACM-Vmax Cut-off-Wertes</i>	<i>58</i>

4	Diskussion	59
4.1	<i>Limitierende Faktoren.....</i>	<i>66</i>
5	Schlussfolgerung	68
6	Ausblick	69
7	Zusammenfassung.....	70
7.1	<i>Abstract - deutsch.....</i>	<i>70</i>
7.2	<i>Abstract – englisch.....</i>	<i>71</i>
8	Anhang.....	72
8.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>72</i>
8.2	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>73</i>
8.3	<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>74</i>
8.4	<i>Literaturverzeichnis</i>	<i>75</i>
8.5	<i>Klinischer Fall.....</i>	<i>83</i>
8.6	<i>Standard Operating Procedure.....</i>	<i>93</i>
9	Publikation.....	94
10	Präsentation	95
11	Erklärung zur Dissertation	96

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotionsarbeit das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – immer auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

Der prozentuale Anstieg des „doppelten Glücks“ einer Zwillingschwangerschaft bringt gleichzeitig mehr Risiken als eine Einlings-Schwangerschaft mit sich. Somit gilt es die vorgeburtliche Diagnostik entsprechend anzupassen. Ein notwendiger Schritt ist es, die allgemeine Kenntnis über Mehrlingsspezifische Erkrankungen zu detektieren und zu analysieren. In dieser Arbeit wird das Krankheitsbild „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ erläutert und ein wissenschaftlicher Beitrag zur Optimierung der vorgeburtlichen Diagnostik geleistet, so dass die steigende Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften in Zukunft einen routinierteren und risikoärmeren Verlauf nehmen kann.

1.1 Hintergrund

Die Inzidenz spontaner Mehrlingsgeburten wurde erstmals 1895 von dem deutschen Arzt Dionys Hellin beschrieben (Hellin 1895). Nach Abschluss seiner Forschungen legte er die Hellin-Regeln fest, welche besagen, dass die Häufigkeit von lebendgeborenen Zwillingen $1/85$ Lebendgeburten entspricht. Die Frequenz von höhergradigen Mehrlingsgeburten ergibt sich laut Hellin durch Potenzierung der Häufigkeit von Zwillingsschwangerschaften, so entspricht die Wahrscheinlichkeit für spontane Drillinge 85^2 , für Vierlinge 85^3 , usw. (Hellin 1895). Während die absolute Anzahl der Schwangerschaften in Deutschland stetig sinkt, hat die Häufigkeit von Zwillingsschwangerschaften in den letzten Jahren um 76% zugenommen, wodurch die Hellin-Regeln nicht mehr den tatsächlichen Anteil der Mehrlingsgeburten anzeigen. So lag die Wahrscheinlichkeit einer Zwillingsschwangerschaft im Jahr 1980 bei knapp 1,9 von 100 Geburten, 2009 hingegen schon bei 3/100. Die Chance, mit Drillingen oder mehr Feten schwanger zu sein, stieg sogar um 400% an (Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and Society for Maternal–Fetal Medicine 2016). Diesem Phänomen liegt sowohl die Ursache zugrunde, dass es zu einem Anstieg des maternalen Schwangerschaftsalters gekommen ist, als auch die immens gestiegene Anzahl der Schwangerschaften durch künstliche Befruchtung in den letzten Jahren (Monod and Girard 2020). Im Gegensatz zu den dizygoten Gemini, ist die Inzidenz der monozygoten Mehrlinge mit 3-5/1000 Geburten relativ konstant geblieben und scheint unabhängig vom maternalen Alter zu sein. Allerdings wird ein leichter Anstieg seit Etablierung der künstlichen Fertilisation auch bei den Monozygoten vermerkt (Grubinger and Scheier 2011). Die Ursache hierfür vermuteten Wenstrom et al. in der Veränderung der Zona pellucida durch die Fertilitätstechnik (Wenstrom et al. 1993).

Den größten Zuwachs erfuhren die dizygoten Zwillinge durch den Transfer von mehreren Embryonen in der assistierten Reproduktionsmedizin (Grubinger and Scheier 2011).

Einen der wichtigsten Einflüsse auf die Prognose von Mehrlingsschwangerschaften hat die Chorionizität (Monod and Girard 2020). Empfohlen wird die Amnion- und Plazenta-Verhältnisse vor der 13+6 SSW zu bestimmen, da zu diesem Zeitpunkt Amnion und Chorion noch nicht fusioniert sind und so die Bestimmung genauestens vollzogen werden kann. Für eine genaue Messung dieser Verhältnisse, wird die Dicke des Amnions an der Insertionsstelle bestimmt. Gleichzeitig wird nach dem Vorhandensein von T- oder Lambdazeichen geschaut und die Anzahl der Plazentamassen gemessen (Maruotti et al.

2016; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) 2011). Im Gegensatz zu dichorialen Gemini bilden die monochorialen-diamnioten Gemini, das im Ultraschall ersichtliche T-Sign (siehe Abbildung 1). Dieses Bild entsteht durch die sehr dünne Amnionmembran die senkrecht auf die Plazenta trifft. Das Lambdazeichen zeigt eine dichoriale Zwillingschwangerschaft an und wird durch die beiden Schichten des Chorion laeve und der Amnionmembran gebildet. Dies imponiert als breiter Ansatz auf der Plazenta und erscheint im Ultraschall bildlich wie ein lambda-Zeichen (Diehl and Hecher 2018).

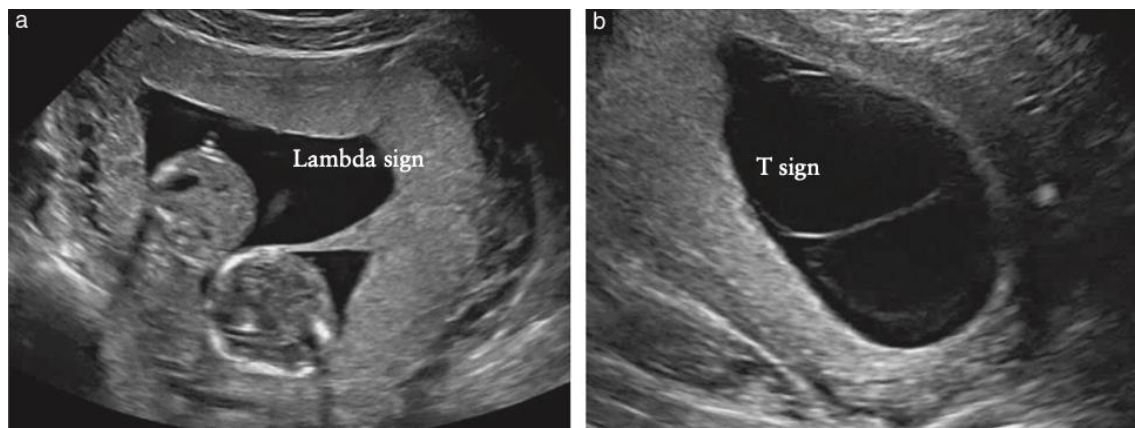


Abbildung 1: Ersttrimester-Screening. Lambda-Zeichen bei dichorialen Zwillingen (a). T-Zeichen bei monochorialen Zwillingen (b). (Khalil et al. 2016, John Wiley and Sons, Lizenz: 5184350871770)

Mehrlingsschwangerschaften sind mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten, vorzeitigen Blasensprüngen, Plazentaablösungen, Frühgeburtslichkeiten und Präeklampsien assoziiert, was die Bedeutung von engmaschigen pränataldiagnostischen Kontrollen hervorhebt (Monod and Girard 2020).

Die monozygoten Zwillinge werden anhand der Amnion-und Chorionverhältnisse, in denen die Zwillinge im Mutterleib gedeihen, in drei verschiedene Gruppen unterteilt. Ob eine mono- oder dichoriale Zwillingschwangerschaft zustande kommt, ist abhängig von dem Zeitpunkt der Teilung der monozygoten Anlage (siehe **Error! Reference source not found.**). Kommt es zu einer Teilung im Stadium der Morula, vor dem 3. Tag post-conceptionem (p.c.), entstehen 2 getrennte Plazenten (Diehl and Hecher 2018). Eine Trennung im Stadium der Blastozyste zwischen dem 4.-8. Tag p.c. führt hingegen zu einer monochorialen Gravidität (Benirschke and Kim 1973). Hierbei entstehen Feten mit zwei getrennten Amnionhöhlen und einer gemeinsamen Plazenta, die als monochoriale-

diamniote Zwillinge beschrieben werden. Je später diese Teilung stattfindet, desto näher liegen die Nabelschnuransätze auf der Plazenta beieinander. Diesem Sachverhalt wird eine Bedeutung bei der Entwicklung von Anastomosen zwischen den Feten zugesprochen, welche eine monochoriale Schwangerschaft komplizieren (Diehl and Hecher 2018).

In 1 - 5% der Fälle kommt es erst nach dem 9. Tag p.c. zur Teilung der bereits eingenisteten Blastozyste, so entstehen Feten mit einer Amnionhöhle und einer Plazenta (monochoriale-monoamniote Gemini). Diese Form der Gemini-Gravidität weist eine sehr hohe Komplikationsrate, wie z.B. intrauteriner Fruchttod (IUFT) durch Nabelschnurumschlingung oder-Verknotung auf (Sebire et al. 2000a; Diehl and Hecher 2018).

Eine Teilung nach dem 13. Tag p.c. führt zur inkompletten Teilung des Embryos. Diese Form wird als “siamesische-Zwillinge“ bezeichnet und stellt eine Unterform der monochorial-monoamnioten Zwillingsschwangerschaften dar (Diehl and Hecher 2018). Die Inzidenz bei dieser Form liegt bei 1/70.000 mit einer Überlebensrate von etwa 25% (Beckmann and American College of Obstetricians and Gynecologists 2010; Mackenzie et al. 2002).

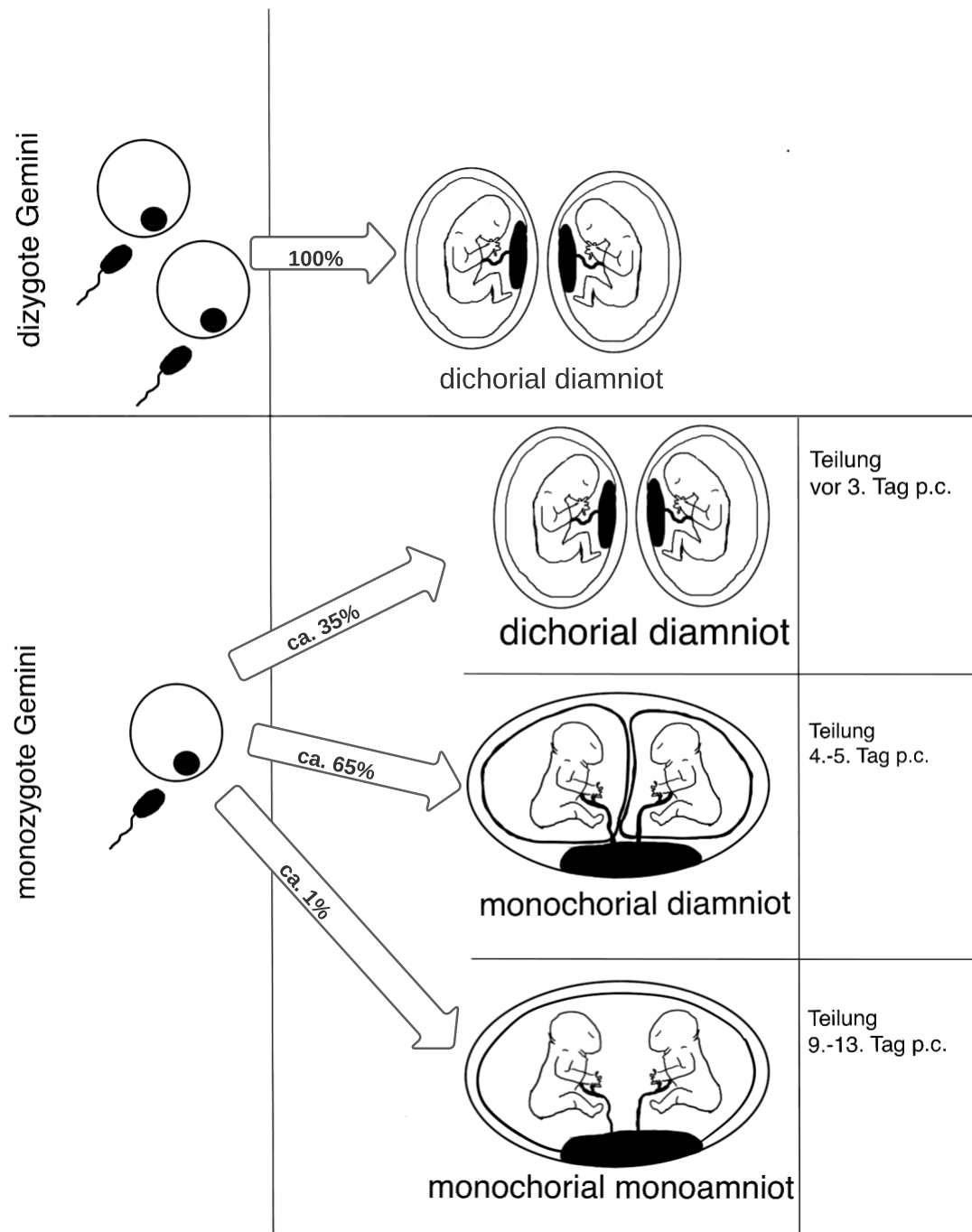


Abbildung 2: Eihaut-und Chorionverhältnisse in Bezug auf den Teilungszeitpunkt, sowie dessen prozentuales Vorkommen (post conceptionem = p.c.). Eigene Darstellung.

1.1.1 Monochoriale Diamniote Zwillingschwangerschaften

Die monochorialen-diamnioten (mo-di) Zwillingschwangerschaften bilden mit ca. 65% die häufigste Untergruppe der monozygoten Gemini (Krampl-Bettelheim 2011).

Bei mo-di Zwillingen kommt es in ca. 40% der Fälle zum Verlust mindestens eines Zwillings oder zu schweren neurologischen Schäden. Bei dichorialen Zwillingen besteht

hingegen nur ein Risiko von 5%, dass es zum Verlust mindestens eines Zwillings kommt (U. Gembruch, Hecher, and Steiner 2018). Ein spezifisches Risiko bei mo-di Feten besteht in der Entwicklung von Gefäßanastomosen über die gemeinsame Plazenta zwischen den Feten. 10% der monochorialen Feten durchleiden eine verkomplizierte Schwangerschaft durch ein fetofetales Transfusion Syndrom (FFTS), bei 5% durch eine Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) (Diehl and Hecher 2018). Von fundamentaler Bedeutung ist somit die frühzeitige Feststellung der Chorion- und Amnionizität, da so im Folgenden ein verstärktes Augenmerk auf die, für die anatomische Gegebenheit, typischen Komplikationen gelegt werden kann. Bei monochorialen Zwillingen ist im Gegensatz zu dichorialen Zwillingen die Mortalität sowohl prä-, als auch perinatal deutlich erhöht; das Geburtsgewicht ist im Durchschnitt geringer und die Frühgeburtlichkeit ebenfalls erhöht (Sebire et al. 2000a). Auch das Fehlbildungsrisiko ist bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen um das 3-fache höher (Sperling et al. 2007). Aus diesem Grund ist das Ersttrimester-Screening zwischen der 11. und 14. SSW und ein Organscreening zwischen der 20. und 22. SSW von großer Bedeutung (Salomon et al. 2013).

Der angestrebte Geburtszeitpunkt bei mo-di Zwillingen liegt zwischen der 36+0. und 37+0. SSW (Kaisenberg et al. 2020). Diese Empfehlung beruht auf den Studienergebnissen von Cheong-See et al., die zeigen, dass die neonatale Mortalität zwischen der vollendeten 36. und 37. SSW identisch ist, wohingegen die intrauterine Mortalität sich in dieser Zeit verdoppelt (Cheong-See et al. 2016). Laut Leitlinien spielt die Chorionizität für den Geburtsmodus bei unkomplizierten mo-di Schwangerschaften > 32. SSW keine entscheidende Rolle, so dass bei passender Geburtslage spontan geboren werden kann (Barrett et al. 2013).

1.2 Was ist ein fetofetales Transfusionssyndrom?

10 - 20% der monochorialen-diamnioten Zwillinge entwickeln ein fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS) (Krause 2008), wobei hier zwischen der akuten und chronischen Form unterschieden wird. Die akute Form tritt deutlich seltener auf und steht meist im Zusammenhang mit der Geburt, wohingegen die chronische und damit häufigere Form des FFTS tritt vorwiegend erstmals zwischen der 17. und 25. SSW auftritt (Bahlmann 2009, Monod and Girard 2020). Ein ausgeprägtes FFTS führt unbehandelt in 90% der Fälle zum Tod von einem oder beiden Zwillingen (Grenzel-Boroviczény and Roos 2015). Grundlage der Entstehung eines FFTS sind Anastomosen auf der Oberfläche der Plazenta, wodurch die Blutkreisläufe der Zwillinge miteinander verbunden sind. Bei einem FFTS entwickelt sich daraus ein unausgeglichener Blutfluss zwischen den Feten (Machin 2001). Gefäßanastomosen zwischen Arterien, arterio-arterielle (AA) Gefäßanastomosen auf der Oberfläche der Plazenta bei mo-di Zwillingen sind physiologisch. Sie sorgen für eine Kompensation der Blutvolumina zwischen den Zwillingen und stellen somit in gewissem Maße einen Schutz gegen die Entstehung eines FFTS dar. Überwiegen die arterio-venösen (AV) Anastomosen gegenüber den AA-Anastomosen, so kann ein FFTS zustande kommen (Krause 2008; Denbow et al. 2000). Zu Grunde liegt diesem Effekt die Tatsache, dass die AV- Anastomosen eine unidirektionale Blutflussrichtung aufweisen, während bei den AA- und veno-venösen (VV)-Anastomosen ein bidirektionaler Fluss besteht (Tollenaar et al. 2016). Im Vergleich zu den arteriellen Anastomosen, zeigen Anastomosen zwischen den venösen Gefäßen der Zwillinge, VV-Anastomosen, einen eher negativen Effekt auf das Überleben (Denbow et al. 2000).

Ein Zwilling erfährt infolge der AV-Anastomosen eine Blutarmut (Donor), da das Blut zugunsten des anderen Zwillings fließt (Akzeptor), wodurch es zu einer hohen Diskrepanz der Blutvolumina sowie der Blutdrücke zwischen den Zwillingen kommt. Der ursächliche Mechanismus dieses Krankheitsbildes ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Voitenko et al. stellten dazu die Hypothese einer plazentaren Insuffizienz aufgrund einer reduzierten Vaskularisation des Donors auf (Voitenko et al. 2019).

Es entsteht ein erhöhter Widerstand in den fetalen Gefäßen des Donors sowie eine unidirektionale Volumenverschiebung zugunsten des Akzeptor-Zwillingen (Krause 2008). Der Donor Zwilling erfährt infolgedessen eine Anämie mit Hypovolämie, Oligo- bis Anurie und folglich ein Oligohydramnion (siehe Abbildung 3). Dieser Zwilling wird in

schweren Fällen als Stuck-Twin bezeichnet, da das Fruchtwasser so gering ist, dass der Zwilling von dem Amnion komplett umschlossen wird. Der Akzeptor-Zwilling erleidet hingegen eine Polyzythämie mit Hypervolämie, Polyurie und folglich ein Polyhydramnion (Grenzel-Boroviczény and Roos 2015).

Die Symptome des Akzeptor-Zwillings erklären sich wie folgt: durch die Hypervolämie und Überlastung des Herzens kommt es zur vermehrten Ausschüttung von ANP (atrial natriuretic Peptide) und BNP (Brain natriuretic Peptide), wodurch es zur verstärkten Harnproduktion des Feten und zum Polyhydramnion kommt (Adegbite et al. 2004). ANP führt u.a. in der Niere zur vermehrten Natrium- und Chlorid Ausscheidungen, was zu einem weiteren Anstieg der Urinproduktion führt, da Wasser osmotisch mit ausgeschieden wird. Der erhöhte Perfusionsdruck in der Niere führt zu einer verringerten bis ganz ausbleibenden Ausschüttung von Renin, so dass über die Polyurie ein Polyhydramnion entsteht (Tchirikov 2010). Allerdings wird Renin und Angiotensin-II über die Anastomosen vom Donor zum Akzeptor geleitet, wodurch sich der häufig vorhandene Hypertonus des Akzeptors erklärt (Tchirikov 2010). Das sinkende Blutvolumen des Donor-Zwillings führt zu einem Anstieg von Vasopressin, einer geringeren Urinproduktion, einer daraus resultierenden Hypoosmolalität und somit einer geringeren Volumenaufnahme über die Plazenta. Hierdurch wird die Hypovolämie des Donors immer weiter verstärkt (Tchirikov 2010, siehe Abbildung 3).

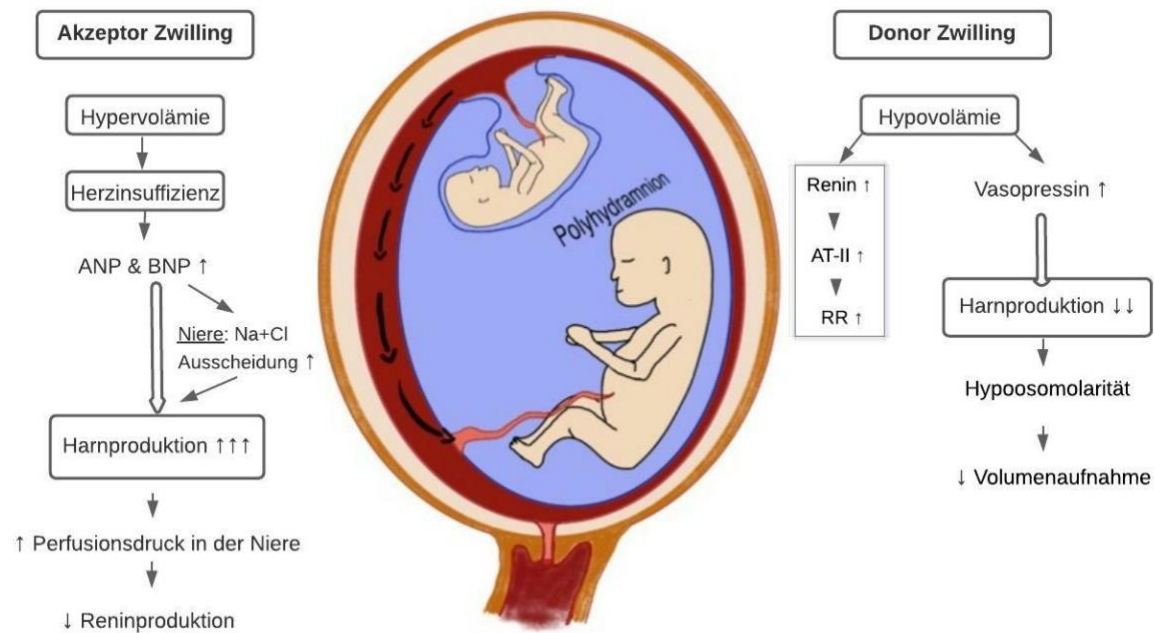


Abbildung 3: Darstellung der Pathogenese von FETS (Eigene Darstellung in Anlehnung an Tchirikov 2010)

1.2.1 Diagnostik eines fetofetalen Transfusionssyndroms (FETS)

Das FETS wurde 1999 nach Quintero, je nach Ausprägung, in 5 Stadien eingeteilt (Quintero et al. 1999), welche in Tabelle 1, sonographisch ermittelt, dargestellt sind. So ist in Stadium I lediglich ein Missverhältnis des Fruchtwasserdepots zu detektieren und in Stadium V liegt ein intrauteriner Fruchttod eines oder beider Zwillinge vor.

Tabelle 1: FETS- Stadien nach Quintero (Quintero et al. 1999)

Stadien nach Quintero	
1	Maximales Fruchtwasserdepot (MVP) Donor < 2 cm und Akzeptor > 8 cm
2	Fetale Blase des Donors bei sonographischer Untersuchung nicht darstellbar
3	Doppler-Kriterien: - Umbilikal Arterie: enddiastolischer Fluss nicht nachweisbar/umgekehrt - Ductus venosus A-Welle: umgekehrt, Umbilikal Vene: pulsatil
4	Hydrops bei einem oder beiden Zwillingen
5	Intrauteriner Fruchttod eines oder beider Zwillingen

Es ist darauf hinzuweisen, dass Stadium I nicht unmittelbar mit dem besten Outcome koaliert (Khalil et al. 2016). So kann ein Stadium I nach Quintero diagnostiziert werden obwohl bereits kardiale Dysfunktionen vorliegen, da jene in diesem Klassifikationssystem keine Beachtung finden (Michelfelder et al. 2007). Um dies zu ändern, stellte das Children's Hospital of Philadelphia in Anlehnung an die Quintero-Stadien den sogenannten CHOP-Score auf, welcher die echokardialen Befunde miteinbezieht (Di Mascio et al. 2020). Außerdem ist zu beachten, dass die Quintero-Stadien keinen chronologischen Verlauf, sondern einen individuellen Zustand darstellen. So kann aus Stadium I unmittelbar Stadium V entstehen, ohne das zuvor die Stadien II-IV vorlagen (Khalil et al. 2016). Das FFTS stellt einen dynamischen Prozess dar und bedarf aus diesem Grund einer regelmäßigen, im besten Falle wöchentlichen, Untersuchung mittels Ultraschall ab der 16. SSW (Lewi et al. 2010; Khalil et al. 2016). Viele Kritiker versuchen aktuell die bestehenden Quintero-Stadien (Tabelle 1) durch modernisierte Stadiensysteme zu ersetzen, bisher jedoch ohne Erfolg.

Laut ISUOG-Leitlinien sollten ab der 16. SSW alle monochorialen Zwillinge im zwei-Wochen- Rhythmus ein FFTS-Screening durchlaufen (Khalil et al. 2016).

Als Grundvoraussetzung für ein FFTS zählt das Vorliegen eines identischen Geschlechts der Zwillinge, sowie eine monochoriale Plazenta. Des Weiteren können folgende sonographische Zeichen aus Tabelle 2 einen Hinweis auf das Bestehen eines FFTS geben.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien beim FFTS (Bahlmann 2009)

Kriterien	Akzeptor	Donor
Fruchtwasser	Polyhydramnion Größtes Fruchtwasserdepot < 20 SSW $\geq$ 8 cm > 20 SSW $\geq$ 10 cm	Oligo-/Anhydramnion Größtes Fruchtwasserdepot $\leq$ 2 cm
<i>Je nach Stadium</i>		
Harnblase	permanent gefüllte Harnblase, vergrößerte pralle Harnblase	Harnblase nicht nachweisbar/ deutlich verkleinert
Nabelschnur	verdickt	dünn, ggf. marginale Nabelschnur-Insertion o. Insertion velamentosa
Herz	Kardiomegalie, Myokardhypertrophie, Trikuspidalklappen- Insuffizienz, evtl. Pulmonalstenose	normal
Wachstum	Um 1-2 Wochen größer als der Donor	um 1–2 Wochen kleiner als der Akzeptor
Doppler - A. umbilikales - Ductus arteriosus	kann sehr variabel sein Zero-/Reverse-Flow in 5% a-Welle in 37% erniedrigt	kann sehr variabel sein Zero-/Reverse-Flow in 19% a-Welle in 9% erniedrigt

Eine Nackentransparenzmessung > 95. Perzentile beim Akzeptor-Zwilling zwischen der 10. und 14. SSW stellt laut Sebire et al., das früheste Hinweiszeichen auf ein FFTS dar. 17% der dabei auffälligen Zwillinge bildeten im Verlauf ein FFTS aus (Sebire et al. 2000b).

Die Schwangere sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass ein gespanntes Abdomen und eine plötzliche deutliche Gewichtszunahme auf die Entstehung eines FFTS hinweisen können. Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften sollte vermehrt auf entsprechende Veränderungen hingewiesen und geachtet werden (Bahlmann 2004).

1.2.2 Therapie des FFTS

Ein ausgeprägtes FFTS stellt eine absolute Indikation zur Intervention dar. Wird nicht behandelt, liegt die Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei 90 - 100% (Bahlmann 2009). Die

Wahl der Therapie bei FFTS wird in Abhängigkeit von der SSW und dem Erkrankungsstadium gestellt, wobei zwischen konservativer und invasiver Therapie unterschieden wird. Das invasive Vorgehen beinhaltet die Therapie mittels Amniondrainage oder Laserkoagulation. Bei der konservativen Therapie wird engmaschig kontrolliert und beobachtet, um bei Verschlechterung der Situation rechtzeitig mit einer intensivierten Therapie oder der Geburtseinleitung zu intervenieren. Bei Feten mit einem FFTS im Stadium I ohne jegliche mütterliche Komplikationen, kann unter engmaschiger Kontrolle zunächst eine beobachtende Haltung eingenommen werden (Kaisenberg et al. 2020). Ab einem Quintero Stadium II ist eine invasive Therapie vonnöten (Khalil et al. 2016). Studien belegen, dass die Überlebensrate der Zwillinge bei einer Amniondrainage sowie nach konservativem Vorgehen vergleichbar sind. Die Lasertherapie zeigte sich im Stadium I geringfügig den anderen beiden Therapieoptionen unterlegen (Kaisenberg et al. 2020).

Die Amniondrainage stellt eine symptomatische Therapie des FFTS dar und dient der Prolongation der Schwangerschaft (Bahlmann 2009). Diese Therapie kann einmalig oder seriell durchgeführt werden. Bis zur Etablierung der Laserkoagulation galt die Amniondrainage als die Therapie der Wahl, wohingegen sie heute als Alternativtherapie eingesetzt wird, wenn eine Laserbehandlung aus diversen Gründen nicht durchgeführt werden kann. Der intraabdominelle Druck aufgrund des Polyhydramnions des Akzeptor-Zwilling wird bei der Amniondrainage durch Punktion entlastet und hat zum Ziel, vorzeitige Wehen und einen Blasensprung zu verhindern (Simpson 2013; Bahlmann 2009). Allerdings kann die Amniondrainage selbst auch Wehen, einen Blasensprung, sowie eine Plazentaablösung und einen intrauterinen Fruchttod bewirken (Simpson 2013). Ein weiterer Nachteil dieser Methode liegt in ihrem rein palliativen Therapieansatz. Auch nach der Behandlung unterliegt der Organismus des Akzeptor-Zwilling einer ständigen Volumenüberlastung wodurch das Herz permanent beansprucht wird und chronische Herzerkrankungen, wie Kardiomegalie entstehen können (Barrea et al. 2005). Die Amniondrainage wurde zum Großteil durch die Laserkoagulation ersetzt, da u.a. Senat et al. 2004 nachweisen konnten, dass sowohl die Überlebensrate eines Feten mit 76% bei Laserbehandlung der Amniondrainage (mit 56%) überlegen war, als auch die neurologischen Folgeerkrankungen (31% vs. 52%) deutlich seltener auftraten (Senat et al. 2004; Quintero et al. 2003).

Ob die Amniondrainage vor der 16. SSW, bzw. nach der 26. SSW, zielführender als die Laserkoagulation ist, wird kontrovers diskutiert. Baud et al. forderten nach

Veröffentlichung Ihrer Studie im Jahr 2013, die Überarbeitung der Richtlinien. Ihre Studie zeigt, dass eine Lasertherapie bei FFTS < 17. und > 26. SSW ebenso gute Ergebnisse erzielt, wie bei Zwillingen, die zwischen der 17. und 26. SSW behandelt wurden (Baud et al. 2013). Middeldorp et al. und Valsky et al. zeigten in zwei verschiedenen Studien den positiven Nutzen einer Lasertherapie auch nach der 26. SSW (Middeldorp et al. 2007; Valsky et al. 2012). Nach wie vor wird die Lasertherapie jedoch primär zwischen der 16. und 26. SSW eingesetzt (Kaisenberg et al. 2020).

Septostomie, sowie ein selektiver Fetoizid konnten sich in der FFTS-Therapie durch die geringen Erfolgsraten nicht etablieren und gelten heutzutage als obsolet (Fox, Kilby, and Khan 2005).

1.2.2.1 Laserbehandlungen

Die Therapie der Wahl des FFTS stellt die fetoskopische Laserkoagulation dar. De Lia et al. veröffentlichten 1990 diese kausale Therapiemethode, mit der die anatomischen Fehlbildungen auf der Plazenta unterbunden und zwei physiologisch voneinander unabhängige Kreisläufe geschaffen werden (De Lia, Cruikshank, and Keye 1990). Dieser chirurgische Eingriff wird, wie oben erwähnt (Absatz 1.2.2), bevorzugt zwischen der 16. - 26. SSW durchgeführt. Die Laserkoagulation stellt ein minimalinvasives Operationsverfahren dar und wird in der Regel in Lokalanästhesie durchgeführt (Monod and Girard 2020). Unterschieden wird zwischen der selektiven und der nicht-selektiven Form der Koagulation. Die selektive Koagulation der arterio-venösen Anastomosen auf der Oberfläche der Plazenta, ist aufgrund des verbesserten Outcomes das aktuell häufiger angewendete Verfahren um eine funktionelle "Dichorionisierung" zu schaffen (Krause 2008; De Lia, Cruikshank, and Keye 1990, Abbildung 4). Am Ende einer Laserkoagulation wird in der Regel eine Amniondrainage durchgeführt um das vorliegende Polyhydramnion zu entlasten (Huber and Hecher 2004).

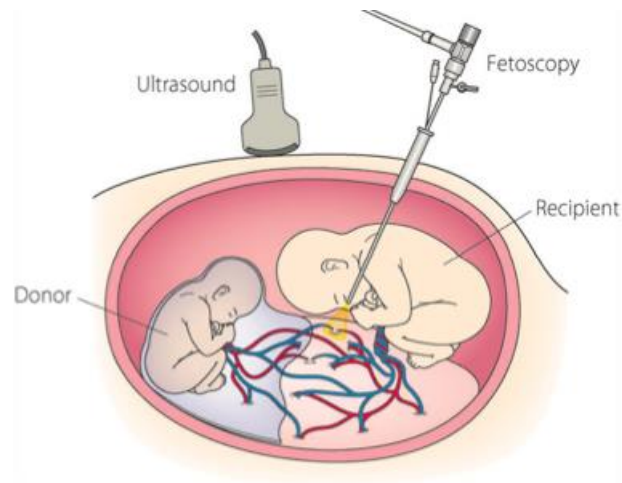


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer fetoskopischen Laserkoagulation (Sago et al. 2018, John Wiley and Sons, Lizenz: 5184411440012)

Die Gefahr der Reanastomosierung zwischen den Gefäßen der Zwillinge nach einer selektiven Laserbehandlung liegt bei ca. 14% und wird in der Regel durch kleinste Anastomosen, die bei der Laserbehandlung nicht miterfasst wurden, verursacht (Khalil et al. 2016). Slaghekke et al. etablierten aus diesem Wissen heraus die sogenannte „Salomon-Therapie“, bei der die punktuellen Laserkoagulationen zwischen den Anastomosen über den gesamten Äquator miteinander verbunden werden (siehe Abbildung 5) (Slaghekke, Lopriore, et al. 2014). Durch diese Therapiemethode kann die Gefahr eines FFTS-Rezidivs, sowie das Auftreten einer Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) vermindert werden. Deshalb wird diese Therapie bis heute als Goldstandard Verfahren angewendet und mit dem Evidenzlevel I+ gekennzeichnet (Khalil et al. 2016). In der Studie von Skaghekke et al. aus dem Jahr 2014 wird ersichtlich, dass aufgrund dieser Technik die Wahrscheinlichkeit einer TAPS oder eines FFTS-Rezidivs, die nach einer FFTS-Laserbehandlung auftreten, von 21% auf 4% sinkt (Slaghekke, Lopriore, et al. 2014).

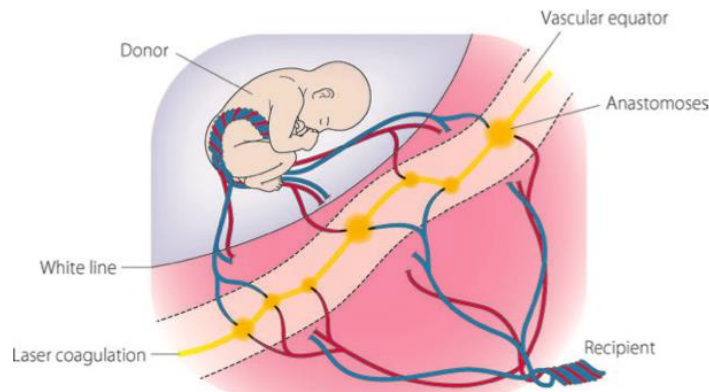


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Salomon-Technik bei fetoskopischen Laserkoagulation (Sago et al. 2018, John Wiley and Sons, Lizenz: 5184411440012)

Weitere Risikofaktoren der Laserkoagulation bei einem FETS stellen insbesondere die Frühgeburten (28%) durch Auslösen eines Blasensprungs (Snowise et al. 2017), die Ruptur der Amnionmembran zwischen den Zwillingen (Slaghekke, Lopriore, et al. 2014), sowie der intrauterine Fruchttod (Simpson 2013) dar. Nach einer Laserbehandlung liegt die Überlebensrate laut Slaghekke et al. für beide Zwillinge bei 64%, sowie für nur einen Zwilling bei 85% (Slaghekke, Lopriore, et al. 2014).

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass die Feten, die mit einer Lasertherapie behandelt wurden, postnatal deutlich weniger neurologische Defizite aufwiesen (Slaghekke, van Klink, et al. 2014). Seltener kam es zu einem IUFT, ebenfalls war das Gestationsalter höher als bei Feten, die mit einer seriellen Amniondrainage therapiert wurden, obwohl sich die Überlebensrate per se nicht unterschied (Senat et al. 2004; Quintero et al. 2003; Hecher et al. 1999).

1.3 Was ist eine Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)?

Die Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) stellt eine Unterform des feto-fetalen Transfusionsyndroms (FFTS) dar und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 5% bei mo-di Zwillingsschwangerschaften auf (U. Gembruch, Hecher, and Steiner 2018). Dieses Krankheitsbild kann spontan entstehen oder in Folge einer FFTS-Lasertherapie (13%) nach unvollständiger Laserkoagulation, sowie durch Rekanalisierung der koagulierten Anastomosen (Kaisenberg et al. 2020). Pathophysiologische Grundlage von TAPS sind winzige arterio-venöse (AV) Anastomosen ($< 1\text{mm}$) in der Plazenta (Lopriore et al. 2007). Die AV-Anastomosen verursachen einen unidirektionalen Blutfluss, wohingegen die arterio-arterielle (AA) und veno-venösen (VV) Anastomosen einen bidirektionalen Fluss ermöglichen und so einen kompensatorischen Einfluss auf die Blutverteilung zwischen den Feten aufweisen (de Villiers et al. 2012; Tollenaar et al. 2016; Lopriore et al. 2007). Zhao et al. beschrieben die Gefäßstruktur von mo-di Zwillingen und fanden heraus, dass das Auftreten von AA-Anastomosen bei TAPS-Fällen seltener (96% vs. 19% Anastomosen), sowie dessen Durchmesser deutlich geringer als bei unkomplizierten mo-di Zwillingsschwangerschaften war (Zhao et al. 2013). Des Weiteren entdeckte die Arbeitsgruppe um Zhao die unterschiedliche Gefäßanordnung von AV-Anastomosen bei monochorialen Feten. So wiesen die Plazenten mit TAPS die AV-Anastomosen eher randständig auf, wohingegen bei den unkomplizierten mo-di Feten und den Feten mit FFTS die AV-Anastomosen gleichmäßig am Äquator der Plazenta verliefen (Zhao et al. 2013).



Abbildung 6: Plazenta eines spontan entstandenen TAPS. Linkes Bild: vor Farbinjektion—linke Seite der Plazenta: Donor-Feten versorgender Anteil (fahl), rechte Seite der Plazenta: der den Akzeptor versorgende Anteil der Plazenta. Rechtes Bild: nach Farbinjektion - wenige dünne Anastomosen sichtbar (Slaghekke et al. 2010, Karger Publishers Lizenz: 5184441258333)

Durch diese kleinsten AV-Anastomosen kommt es zu einem minimalen, aber kontinuierlichen Blutfluss von einem zum anderen Zwilling. Daher spricht man hierbei von einem Donor- und einem Akzeptor- Zwilling. Der Donor- Zwilling entwickelt durch den Blutverlust an den Akzeptor einen anämischen Zustand, wohingegen der Akzeptor- Zwilling durch die übermäßige Blutzufuhr in eine Polyzythämie verfällt (Tchirikov 2010). Dies ruft große Hämoglobin-Unterschiede zwischen den Zwillingen hervor (Kaisenberg et al. 2020). Diese unterschiedlichen Blutvolumina sind auch postnatal noch deutlich ersichtlich; so weist der anämische Zwilling eine eher blasse Hautfarbe auf, wohingegen der polyzythämische Zwilling ein plethorisches Hautbild zeigt. Auch die maternale Seite der Plazenta spiegelt dieses Bild wider und zeigt auf der, den Donor versorgenden Plazentaseite, ein eher fahles und auf der, den Akzeptor versorgenden Seite ein tiefrotes Erscheinungsbild (siehe Abbildung 6). Fruchtwasser und Gewicht sind jedoch im Unterschied zum FFTS unauffällig (Slaghekke et al. 2010; Tollenaar et al. 2016).

Die Ursache hierfür vermuten Lopriore, Deprest et al. darin, dass der Organismus durch den geringeren und langsameren Blutaustausch mehr Zeit hat, sich den neuen Volumina anzupassen und die Veränderungen zu kompensieren (Lopriore et al. 2008). Der deutlich geringere Blutaustausch im Vergleich zum FFTS führt zu einem dezentren Symptomkomplex, wodurch allerdings auch die Diagnostik erschwert wird (Lopriore et al. 2008).

Das Outcome von Zwillingen mit TAPS ist sehr heterogen. Zum einen besteht eine reine (transfusionspflichtige) Anämie bzw. Polyzythämie, zum anderen kann es zu Langzeitschädigungen mit neurologischen Entwicklungsstörungen kommen (Lopriore et al. 2013). Tollenaar et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2019, in der sie das neurologische Outcome von spontan entstandenen TAPS genauer inspizierten, dass in 30% der TAPS-Fälle eine neurologische Störung im Kindesalter vorlag. Es wurde außerdem aufgedeckt, dass diese neurologischen Defizite häufiger beim Donor als beim Akzeptor vorlagen (18% vs. 3%) (Tollenaar, Lopriore, et al. 2020). Aus diesem Grund wird empfohlen, bei allen TAPS-Feten im dritten Trimenon eine Bildgebung des Gehirns, sowie im 2. Lebensjahr eine entwicklungsneurologische Untersuchung durchzuführen (Kaisenberg et al. 2020).

Weitere häufig vorkommende Symptome des Akzeptor-Zwillings sind Thrombosen und daraus resultierende Gefäßokklusionen mit einer gestörten Perfusion sowie Nekrosen, welche auf die Polyzythämie zurückzuführen sind. Bei dem Donor-Zwilling kann es

durch die chronische Anämie zu einem Hydrops fetalis (Aszitis, Perikarderguss, Hydrothorax, Hautödeme) sowie zu Azidosen kommen (U. Gembruch, Hecher, and Steiner 2018).

Anders als bei FFTS entsteht TAPS gehäuft erst nach der 26. SSW (Grubinger and Scheier 2011). Ein FFTS ist bevorzugt zwischen der 15. Und 26. SSW zu beobachten, wobei häufig zeitliche Abweichungen auftreten (Sueters et al. 2005; Middeldorp et al. 2007; Fichera et al. 2009).

1.3.1 Diagnostik der Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

Die Diagnose TAPS kann sowohl prä- als auch postnatal gestellt werden. Zur Pränataldiagnostik der TAPS wird die maximal systolische Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (ACM-Vmax) herangezogen. ACM ist der Endast der Arteria carotis interna und stellt das größte hirnversorgende Gefäß dar. Im Idealfall wird zunächst der Circulus-Willisi aufgesucht und dann die schallkopfnahe ACM über die gesamte Länge dargestellt. Die systolischen Spitzengeschwindigkeiten werden mittels Doppler-Sonographie gemessen (Faber et al. 2019). Diese Messung kann sich seit einigen Jahren in der Anämie-Diagnostik aufgrund der nicht-invasiven Messbarkeit und der hohen diagnostischen Genauigkeit behaupten (Slaghekke, Pasma, et al. 2015). Für die korrekte Ausführung bedarf die Dopplersonographie jedoch viel Übung und Wissen über das richtige Vorgehen. Ein Punkt, den es neben einigen anderen zu beachten gilt, ist der Insonations-Winkel. Der Ultraschallkopf sollte zur Messung der Flussgeschwindigkeit in dem entsprechenden Gefäß so platziert werden, dass der Winkel möglichst 0° beträgt (Faber et al. 2019). Außerdem sollte die Durchlaufgeschwindigkeit so gewählt werden, dass die Aufzeichnung der Dopplerkurve 3-6 Zyklen (Abbildung 7) darstellt, um eine präzise Beurteilung und Messung zu ermöglichen. Der „high-pass-Filter“ sollte angewendet werden um die Störsignale der Gefäßwandbewegung zu unterdrücken (Faber et al. 2019). Des Weiteren sollte die Verstärkung des Dopplersignals, die Schallkopffrequenz, das Dopplerfenster und die Darstellung des Dopplersignals bei jeder Messung präzise eingestellt werden um eine bestmögliche Messung und hohe diagnostische Genauigkeit zu gewährleisten (Faber et al. 2019).

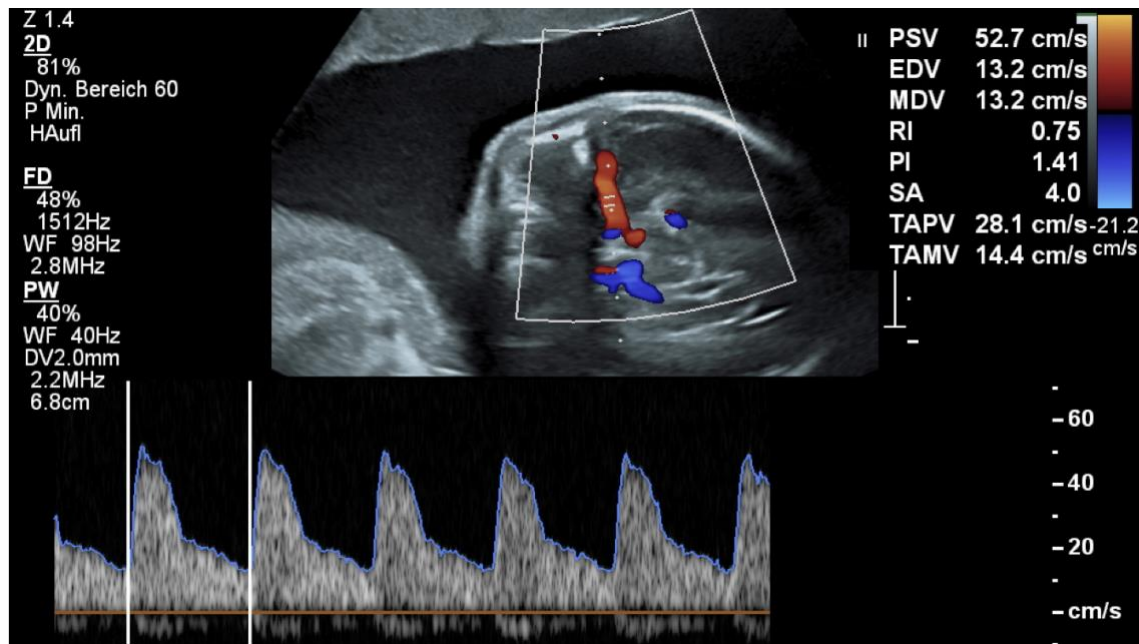


Abbildung 7: Dopplersonographie der Arteria cerebri media ohne pathologische Auffälligkeiten im 3. Trimester (anonymisierte Abbildung aus dem UKGM Gießen)

Die Kriterien, die laut Leitlinien pränatal für die Diagnose TAPS sprechen, basieren auf Doppler-sonographischen Befunden und waren bislang:

- ACM-Vmax beim Akzeptor < 1,0 MoM (Multiples of the Median)
- ACM-Vmax beim Donor > 1,5 MoM
- Fehlen von Fruchtwasseranomalien (Kaisenberg et al. 2020).

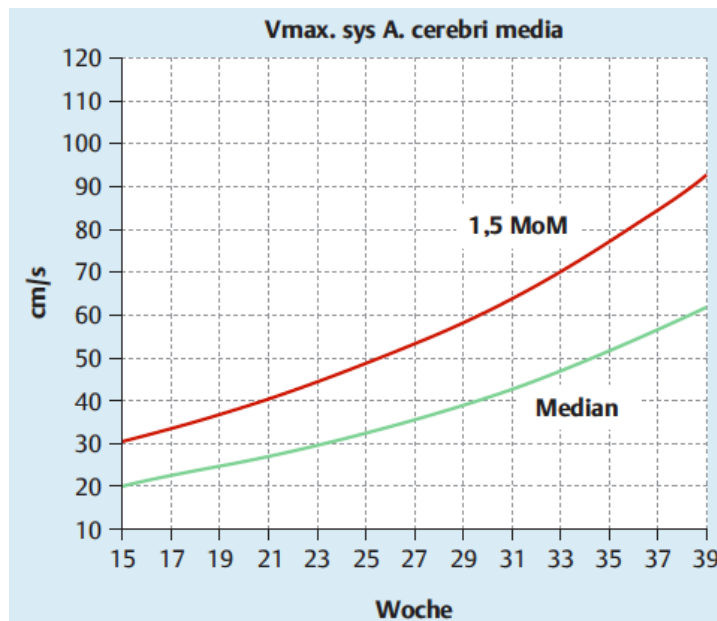


Abbildung 8: Vmax (cm/s) Normwerte der ACM in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter (Woche). (In Anlehnung und Genehmigung von G. Mari et al., Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses, 2000). Copyright Massachusetts Medical Society.

Die erhöhte Flussgeschwindigkeit des Blutes beim Donor, der eine Anämie aufweist, ist auf ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine geringere Blutviskosität zurückzuführen (Rizzo et al. 1990). Jedoch muss die Spitzenflussgeschwindigkeit der ACM immer in Relation zum Schwangerschaftsalter betrachtet werden. In der 14. SSW liegt der Median der Flussgeschwindigkeit bei 19,3 cm/s und in der 40. SSW bei 64,4 cm/s (Scheier et al. 2004).

Postnatale Diagnosekriterien sind eine Hämoglobindifferenz zwischen den Zwillingen > 80 g/l, der Nachweis von Anastomosen in der Plazenta oder ein Retikulozyten-Index von über 1,7. Des Weiteren können Unterschiede in der Echogenität und in der Dicke der Plazenta mit einem, im Ultraschall heller und dicker erscheinenden Bereich bei dem Donor-Zwilling und einem echoarmen, dünneren Bereich bei dem Akzeptor-Zwilling sichtbar werden. Die Polyzythämie des Akzeptors führt u.a. zu einer chronischen Volumenüberlastung der Leber, wodurch es zur verringerten Echogenität des Leberparenchyms bei gleichzeitig erhöhter Echogenität der venösen Gefäße kommt und sonographisch das Bild eines “Sternenhimmels“ entsteht (Kaisenberg et al. 2020). Die momentan gültige Stadieneinteilung bei TAPS wird in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Prä- und postnatale Stadieneinteilung der TAPS (Khalil et al. 2016; Kaisenberg et al. 2020; Slaghekke, Lopriore, et al. 2014; Lopriore et al. 2010)

Stadium	Pränatales Staging <i>Sonographische Untersuchung</i>	Postnatales Staging <i>Interfetale Hb-Differenz</i>
1	ACM-Vmax Donor > 1,5 MoM und Akzeptor < 1,0 MoM, ohne sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung	> 80 g/l
2	ACM-Vmax Donor > 1.7 MoM und Akzeptor < 0,8 MoM, ohne sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung	> 110 g/l
3	Stadium 1 oder 2 mit kardialer Kompromittierung des Donors	> 140 g/l
4	Hydrops des Donors	> 170 g/l
5	Intrauteriner Fruchttod eines oder beider Feten	> 200 g/l

Es ist zu erwähnen, dass monochoriale-monoamniote Zwillinge ebenfalls ein TAPS entwickeln können. Diese (monochoriale-monoamniote) Form der TAPS wird jedoch im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Das Fehlen eines optimalen evidenzbasierten Behandlungsplans, sowie eines Überwachungs-Protokolls bei TAPS, motivierte Khalil et al. 2020 ein Delphi-Prozedere mit 132 Experten zur Bewertung der aktuellen TAPS-Diagnostik und Therapie zu erheben (Khalil et al. 2020). Die Delphi-Methodik dient der Zusammenführung und Analyse von Expertenmeinungen. Es handelt sich um ein mehrstufiges Befragungsverfahren, mit dem Ziel, eine möglichst globale Aussage zu einem bestimmten Vorliegen treffen zu können. Angewendet wird dieses Verfahren wenn nicht ausreichend empirische Daten, in diesem Fall für eine evidenzbasierte Aussage über Diagnostik und Therapie bei TAPS, vorhanden sind (Wübbenhorst, Maier, and Nissen 2018). Einig waren sich die Experten darin, dass alle zwei Wochen eine Kontrolluntersuchung auf TAPS, sowie auch auf FFTS bei monochorialen-diamnioten Zwillingsschwangerschaften erfolgen sollte. Mittels Doppler-Sonographie soll weiterhin die Flussgeschwindigkeit der ACM ermittelt werden. Sobald eine TAPS diagnostiziert wird, sollten die weiteren Kontrolluntersuchungen wöchentlich erfolgen. Die oben genannten Diagnosekriterien wurden von den Experten einheitlich bestätigt. Uneinigkeit herrschte hingegen hinsichtlich der Frage, ab wann die Doppler-Kontrolluntersuchung beginnen sollte, sowie bezüglich der Differenz der ACM-Vmax zwischen den Zwillingen bei den Cut-off-Werten (Khalil et al. 2020). Die aktuellen Leitlinien empfehlen ab der 20. SSW eine regelmäßige Kontrolle der ACM-Vmax beider Zwillinge (Kaisenberg et al.

2020).

Allerdings zeigte sich durch eine retrospektive Datenerhebung der Universität Leiden im Jahr 2019, dass die Differenz der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media (Delta ACM-Vmax) zwischen den Zwillingen einen deutlich sensitiveren und spezifischeren Wert in der Prognose von TAPS darstellt als die bislang verwendeten ACM-Vmax Cut-off-Werte. Als pathologisch wurde hierbei ein Delta ACM-Vmax Wert von über 0,5 MoM beschrieben (Tollenaar et al. 2019a). Dieser Wert ergibt sich aus der Differenz der verlangsamten Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media des Akzeptor-Zwillings durch die Polyzythämie und der erhöhten Flussgeschwindigkeit des anämischen Donor-Zwillings.

Tavares de Sousa et al. plädierten nach einer retrospektiven Datenanalyse mit 154 monochorial-diamnioten Zwillingspaaren sogar dafür, den Cut-off-Wert der Delta ACM-Vmax bei 0,373 MoM anzusetzen (Tavares de Sousa, Fonseca, and Hecher 2019).

1.3.2 Therapie der Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

Robyr et al. beschrieben 2006 als erste das Krankheitsbild des Post-Laser TAPS als Folge einer Laserkoagulation bei Vorliegen eines FFTS (Robyr et al. 2006). 2007 wurde von Lopriore et al. daraufhin die spontan entstandene Form des TAPS beschrieben (Lopriore et al. 2007). Seither wurden viele Studien zu dieser neu erforschten Krankheit unternommen. Um jedoch eine bestmögliche Therapieempfehlung festlegen zu können, sind bis heute noch zu viele Fragen zu diesem Krankheitsbild ungeklärt und es bedarf noch weiterer Untersuchungen. So muss die Therapie eines TAPS derzeit noch individuell entschieden werden, da die Evidenz für die Standardisierung einer optimalen Behandlung noch zu begrenzt ist. Die endgültige Therapie sollte allerdings in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei der Diagnose, dem Schweregrad der Erkrankung und den individuellen anatomisch und technischen Möglichkeiten eines intrauterinen Eingriffes getroffen werden (Kaisenberg et al. 2020; Khalil et al. 2016). Tollenaar et al. stellten 2016 einen orientierenden Behandlungsplan auf (siehe Abbildung 9) (Tollenaar et al. 2016).

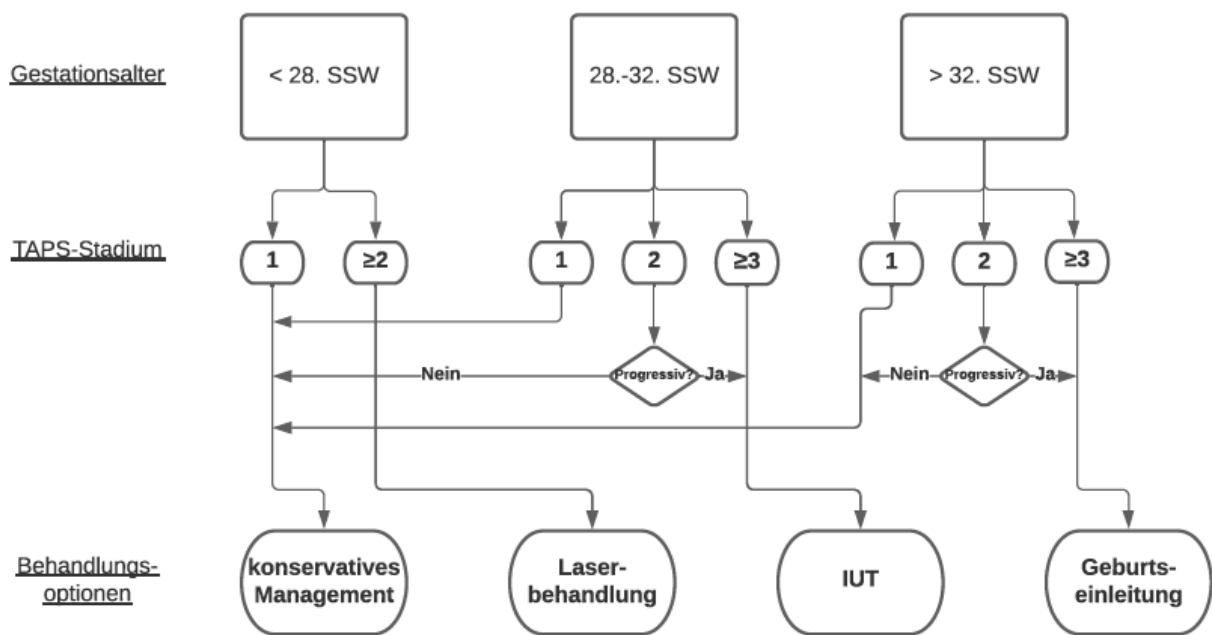


Abbildung 9: Flussdiagramm - pränatalen Behandlungsmöglichkeiten bei TAPS (Eigene Darstellung in Anlehnung an Tollenaar et al. 2016)

Ein konservatives Management mit regelmäßiger Kontrolle der Flussgeschwindigkeit der ACM kann im Stadium I ausreichen, jedoch sollte eine Progression in ein höheres Stadium früh erkannt werden, so dass weitere Behandlungsoptionen rechtzeitig eingeleitet werden können (Tollenaar et al. 2016). In ca. 16% ist im Stadium I eine spontane Remission zu beobachten (Tollenaar, Slaghekke, et al. 2020).

Eine mögliche Behandlungsstrategie liegt in der intrauterinen Transfusion (IUT) bei dem anämischen Feten, sowie ggf. einer Austauschtransfusion und Verdünnung des Blutes bei dem polyzythämischen Feten (Genova et al. 2013; Tollenaar et al. 2016). Die Bluttransfusion beim Donor kann intravaskulär (IVT) als auch intraperitoneal (IPT) erfolgen. Manfred Hansmann führte nach Sir William Liley (Liley 1963), im Jahr 1972, die erste ultraschallgesteuerte IPT bei Feten durch. Neun Jahre später, 1981, wagte Charles Rodeck die erste IVT (Rodeck et al. 1981). Die IPT bietet den Vorteil der langsamen Resorption des transfundierten Blutes in den fetalen Organismus und den dadurch geringeren Einfluss auf den Blutdruck als bei einer IVT. Intraperitoneale Hämatombildungen stellen jedoch eine Komplikation dieser Methode dar (Herway et al. 2009). Bei der intravaskulären Form wird die Transfusion in die Nabelvene (Vena umbilicalis) appliziert. Diese Verabreichungsform bietet den Vorteil der schnelleren Wirksamkeit, sowie der exakten Bestimmung des Hämoglobins und die optimale

Anpassung des verabreichten Blutvolumens. Beide Verfahren können auch in Kombination durchgeführt werden, wobei die IPT ein gewisses Reservoir darstellt um das Transfusionsintervall zu verlängern (Bald 2013). Robyr et al. bemerkten 2006, dass die IUT bei dem Donor-Feten, das polyzythämische Hypervaskularisations-Syndrom des Akzeptor-Feten verschlechterte. Daher wurde eine intrauterine Austauschtransfusion (Partial exchange Transfusion, PET) beim polyzythämischen Akzeptor-Feten etabliert, um die Hyperviskosität des Blutes zu verringern und die daraus folgenden Nebenwirkungen zu lindern. Skaghekke, van den Wijngaard et al. untersuchten die Wirkung der kombinierten Therapie einer IUT des anämischen Donor-Feten und einer PET bei Akzeptor-Feten und stellten einen positiven Effekt fest. Die Hyperviskosität fiel deutlich geringer aus als bei alleiniger IUT (Slaghekke, van den Wijngaard, et al. 2015). Die IUT verbessert den Hb-Wert des anämischen Zwillings, führt jedoch laut Rossi und Prefumo, nicht zu einer höheren Überlebensrate (Rossi and Prefumo 2014).

Die IUT (+/- PET) stellt keine kausale Therapie dar, sondern eine Option die Schwangerschaft zu verlängern und schwerwiegende Folgen der Anämie (sowie auch der Polyzythämie) zu lindern.

Die einzige kurative Maßnahme in der TAPS-Therapie besteht, wie bei der Therapie des FFTS, in einer Laserkoagulation der ursächlichen Anastomosen (Tollenaar et al. 2016). Allerdings ist eine selektive Koagulation der Anastomosen, im Gegensatz zur FFTS-Behandlung, aufgrund ihres geringen Durchmessers und ihrer Lage in der Plazenta, in der Regel nicht möglich. Die Laserbehandlung bei TAPS erweist sich aufgrund des Fehlens des Oligo- bzw. Polyhydramnions und der daraus resultierenden eingeschränkten Sicht auf die Plazenta als deutlich anspruchsvoller als bei einer FFTS-Behandlung (Slaghekke et al. 2010). Zur Optimierung der technischen Handhabung kann an dem einen Amnionsack eine Flüssigkeitszufuhr und an dem anderen eine Amniondrainage erfolgen. Dieses Verfahren hat allerdings den Nachteil, dass mehrere Einstichstellen notwendig sind und ein vorzeitiger Blasensprung ausgelöst werden kann (Tollenaar, Slaghekke, et al. 2020). Trotz der erschwerten Bedingungen bei der TAPS weisen FFTS und TAPS ähnliche Ergebnisse nach einer Laserbehandlung auf. Mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung, ausgelöst durch die Laserkoagulation, ist in ca. 37% der Fälle zu rechnen und mit einer Geburtsauslösung aufgrund der Laserbehandlung in ca. 4% der Fälle (Slaghekke, Favre, et al. 2014). Die Daten von Tollenaar, Slaghekke et al. aus dem Jahr 2020 zeigen, dass die Reanastomosierung nach einer TAPS-Laserkoagulation mit ca. 15% etwa doppelt so hoch liegt, wie bei FFTS-Feten, die eine Laserkoagulation erfahren haben (Tollenaar,

Slaghekke, et al. 2020). Bei der Diagnosestellung TAPS kann laut Slaghekke, Favre et al. die Schwangerschaft nach Laserbehandlung um ca. 11 Wochen, nach IUT um ca. 5 Wochen und bei abwartender/konservativer Therapie um etwa 8 Wochen hinausgezögert werden (Slaghekke et al., 2014). Verglichen mit dem rein konservativen Vorgehen zeigte sich allerdings kein verbessertes Outcome bei den Gemini, die eine Laserbehandlung erfahren haben (Tollenaar, Slaghekke, et al. 2020).

Bei fortgeschrittenen Schwangerschaften (> 32. SSW) sollte eine Entbindung als einzige kurative Maßnahme in Erwägung gezogen werden (Tollenaar, Slaghekke, et al. 2020).

Eine weitere Möglichkeit besteht in einem selektiven Fetozyd. Bevorzugt wird diese radikale Methode im ersten Trimenon durchgeführt. Jedoch ist dieser Eingriff bis zum dritten Trimenon möglich, wenn beispielsweise eine Gefährdung beider Feten vorliegt. Diese Prozedur wird bei mo-di Feten mittels Nabelschnurokklusion, intrafetalen Laserablation oder Radiofrequenzablation durchgeführt (Khalil et al. 2016; Evans et al. 1999). Diese Handlung wird nur als Ultima Ratio eingesetzt, wenn ein Fetus eine nicht lebensfähige Erkrankung aufweist oder keine andere Option besteht, um zumindest einen der beiden Feten nach Möglichkeit zu retten. Diese Behandlung wird den Eltern unter anderem auch deswegen nicht als primäre Therapie angeboten, da es in 20% der Fälle zum Verlust beider Feten kommen kann und zudem die Gefahr einer Frühgeburt vor der 32. SSW ebenfalls um 20% erhöht ist. Die Vor- und Nachteile dieser Behandlung sollten in jedem Fall sorgfältig mit den Eltern diskutiert werden (Khalil et al. 2016; Fisk, Duncombe, and Sullivan 2009).

Zur Prävention eines TAPS sollte, wie in Absatz 1.2.2.1 bereits erwähnt, die Laserkoagulation bei FFTS in Salomon-Technik durchgeführt werden um möglichst alle Anastomosen zu koagulieren und eine physiologische Dichorionisierung zu erzielen (Slaghekke, Lopriore, et al. 2014).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Bislang wurden viele TAPS-Fälle erst postnatal entdeckt oder erst spät im Mutterleib diagnostiziert. Der Fokus dieser Arbeit liegt darin, TAPS so präzise und früh wie möglich zu diagnostizieren, um die Therapie entsprechend früh einleiten zu können. Zusätzlich zu der Anämie und der Polyzythämie, stellt unter anderem das daraus resultierende, stark verfrühte Geburtsalter eine Belastung für das Wohlergehen der Zwillinge dar. Deshalb ist dies möglichst zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Aussage zur diagnostischen Richtigkeit von $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ treffen zu können, so dass TAPS künftig ggf. schneller zu diagnostizieren und therapieren ist. Das Potential von $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ zur TAPS-Diagnostik wurde bislang nur anhand weniger Fällen beschrieben. Um $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ im diagnostischen Alltag etablieren zu können, müssen mehr Daten monochorial-diamnioter Zwillingsschwangerschaften herangezogen und ausgewertet werden. Diese Arbeit soll, mittels der hier angelegten Datenanalyse, einen Beitrag dazu leisten, dass in naher Zukunft für die TAPS-Diagnostik ein exakteres diagnostisches Protokoll geschaffen wird.

2 Material und Methoden

Die Studie wurde als retrospektive Datenanalyse in fünf verschiedenen Pränatalzentren durchgeführt. In Betracht kamen alle monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften aus den Jahren 2010 bis 2021. Betrachtet wurden sowohl pränatale als auch postnatale Werte.

Der Ethikantrag wurde vor Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Aktenzeichen: 254/19).

Bei der Verschriftlichung, Auswertung sowie bei der primären Konstruktion dieser Arbeit, wurden maßgeblich die beiden wissenschaftlichen Abhandlungen von Greenhalgh und Heinemann genutzt (Greenhalgh 2019; Heinemann 2016).

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasste 348 monochorial-diamniote Zwillingschwangerschaften aus den folgenden pränataldiagnostischen Zentren:

1. Universitätsklinikum Gießen – Abteilung für Pränataldiagnostik und fetale Therapie. Leitung: Prof. Dr. med. R. Axt-Fliedner
2. Universitätsklinikum Marburg – Abteilung für Pränataldiagnostik und fetale Therapie. Leitung: Prof. Dr. med. Axt-Fliedner
3. Bürgerhospital Frankfurt – Abteilung für Pränataldiagnostik. Leitung: Prof. Dr. med. habil. F. Bahlmann
4. Universitätsklinikum Bonn – Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin. Leitung: Prof. Dr. med. A. Geipel
5. Universitätsklinikum Köln – Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie. Leitung: Prof. Dr. med. C. Berg

Verwendet wurden ausschließlich Daten, bei denen sowohl die pränatal sonographisch ermittelten Angaben zur Flussgeschwindigkeit der ACM beider Zwillinge vorlagen, als auch postnatale Angaben zu den Hämoglobinwerten. Ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen die Messung der Flussgeschwindigkeit in der ACM länger als eine Woche vor dem Geburtszeitraum lag, sowie die Fälle, bei denen der Hämoglobin-Wert nicht innerhalb von 24 Stunden nach Geburtszeitpunkt bestimmt wurde.

Jedes Zwillingspaar unterzog sich einer detaillierten Anomalieuntersuchung einschließlich sequenzieller fetaler Echokardiographie in der 18. - 22. Schwangerschaftswoche durch erfahrene Level 3 Untersucher nach den DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) Richtlinien (Faber et al. 2019). Aufgrund des hämodynamischen Ungleichgewichts kommt es zur kardialen Belastung der Feten. Diese kardialen Befunde bei TAPS-oder FFTS-Zwillingen umfassen eine atrioventrikuläre Klappenregurgitation und/oder eine funktionelle Pulmonalstenose oder -atresie und/oder eine kardiothorakale Ratio $\geq 0,5$ (50%). Die kardiothorakale Ratio stellt das Verhältnis von Herz zum Brustkorb dar und wird herangezogen, um das Vorliegen einer Kardiomegalie einzuschätzen (Paladini, Chita, and Allan 1990).

Folgende weitere Parameter wurden in der Datenanalyse berücksichtigt:

- Kindliche Daten postpartal: Geschlecht, Gewicht, APGAR (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe), pH, Hämatokrit, kardiale Erkrankungen, intraventrikuläre Hämorrhagien, Hydrops fetalis
- Mütterliche Daten: Alter, BMI, Gravidität/Para, Vorerkrankungen, Nikotinkonsum
- Schwangerschaftsbezogene Daten: Konzeptionsmodus, Geburtsmodus, Schwangerschaftswoche bei der Entbindung, Fruchtwasser Verhältnis zwischen den Zwillingen, Vorliegen eines, bzw. Zustand nach FFTS

2.2 Datenakquisition

Zur Ermittlung der Daten wurde in jedem der Zentren zunächst eine Abfrage im PIA (ViewPoint – Bild- und Befunddokumentationssystem) unter den Stichworten „monochorial-diamnion“ durchgeführt. Alle unter diesem Algorithmus aufgeführten Fälle wurden betrachtet und, falls die Einschlusskriterien erfüllt waren, mit in die Studie aufgenommen.

Die pränatalen Daten wurden aus den folgenden Erfassungssystemen ermittelt:

- Universitätsklinikum Gießen aus der ViewPoint Software
- Uniklinikum Marburg und Bürgerhospital Frankfurt aus dem KIM-System
- Universitätsklinikum Bonn und Köln aus der ViewPoint Software

Die postnatalen Daten wurden aus den folgenden Erfassungssystemen erfasst und/oder den Arztbriefen entnommen.

- Universitätsklinikum Gießen aus der Meona-Software
- Uniklinikum Marburg, im Bürgerhospital Frankfurt sowie die in den Unikliniken in Bonn und Köln aus dem Orbis-System

2.3 Untersuchungsmaterialien

Zur Messung der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media wurden folgende Ultraschallgeräte verwendet:

1. Standort Gießen und Marburg:

- Philips IU 22, Philips HD 11 XE, Philips Epiq 7 Elite, Solingen, Deutschland
- Toshiba Aplio XG, Canon Aplio 900, Neuss, Deutschland
- GE Voluson E10, Kretz, Österreich
- Siemens Antares, Erlangen, Deutschland

2. Standort Frankfurt:

- Philips IU 22, Philips Epiq W7, Solingen, Deutschland
- Toshiba Aplio XG, Toshiba Aplio 500 Platinum und Canon Aplio i 800 Neuss, Deutschland
- GE Voluson E8 Expert, GE Voluson E10, Kretz, Österreich

3. Standort Köln und Bonn:

- Philips IU 22, Philips ALT HDI 5000, Philips Epiq 5 W, Solingen, Deutschland
- Toshiba Aplio XG, Neuss, Deutschland
- GE Voluson E10, Voluson S10, Kretz, Österreich
- Siemens Acuson Aspen, Siemens Acuson Sequoia, Erlangen, Deutschland

2.4 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS-21 der Firma IBM.

Beratung und Unterstützung in der statistischen Auswertung und Analyse leistete die Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen.

2.4.1 Statistische Tests und graphische Darstellung

Der Multiples of Median (MoM) Wert der Arteria cerebri media (ACM) wurde in Abhängigkeit von dem Gestationsalter mit Hilfe des Perinatology.com Rechners bestimmt ('Perinatology.Com', n.d.). Die verwendete Formel lautet: $ACM-PSV = e^{(2.31 + 0.046 \cdot GA)}$, wobei GA für das entsprechende Gestationsalter steht.

Die Anzahl der Häufigkeiten der nominal und ordinalskalierten Daten wurden als absolute und prozentuale Zahlen angegeben und graphisch in einem Balken- oder Kreisdiagramm verdeutlicht. Die nominal- und ordinalskalierten Daten wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen wurden in einer Kreuztabelle dargestellt. War der Chi Quadrat-Test nicht aussagekräftig, wurde stattdessen der Fisher-Test bzw. dessen Erweiterung (Fisher-Freeman-Halton-Test) angewendet. Die statistischen Gütekriterien Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen Prädikativwerte wurden mit Hilfe einer Vierfeldertafel berechnet, um die Wertigkeit der jeweiligen Tests zu bestimmen. Zur Präzision der Ergebnisse wurden die Konfidenzintervalle bestimmt.

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Einflussgrößen wurde mit Hilfe des Pearson Korrelations-Koeffizienten für normal-verteilte Daten bzw. mit dem Spearman Rangkorrelations-Koeffizienten überprüft. Die graphischen Darstellungen der Korrelation werden durch ein Streudiagramm aufgezeigt. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression (R^2) nach Pearson gibt an, ob und wie stark die unabhängige Variable durch die Varianz der abhängigen Variable erklärt werden kann. Dieses Maß liegt zwischen 0 und 1. Der Wert 0 liegt vor, wenn kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht und der Wert 1, wenn ein deterministischer linearer bzw. monotoner Zusammenhang vorliegt (Pflieger 2014).

Zur direkten Veranschaulichung der Verteilungsform der Ergebnisse dieser Arbeit wurde von dem Box-Plot (Box-Whisker-Plot) Gebrauch gemacht.

Das Signifikanzniveau des p-Wertes wurde mit 0,05 (5%) festgelegt. Die Bonferroni-Korrektur (Bonferroni 1936) wurde zur Neutralisierung der Akkumulation des Alpha-Fehlers bei multiplen Tests durchgeführt. Gemäß der zwei Haupthypothesen wurde der p-Wert stets mit zwei multipliziert.

Eine Receiver-Operating-Statistics (ROC)-Kurve wurde herangezogen, um zu überprüfen, ob es einen präziseren pränatalen Delta ACM-Vmax Cut-off-Wert gibt als den von der Universität Leiden angewandten von 0,5 MoM. Zur Detektion des optimalen Delta ACM-Vmax Cut-off-Wertes wurde der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität - 1) zur Hilfe genommen. Der optimale Cut-off-Wert wird dort festgelegt, wo die Sensitivität maximal hoch ist, bei gleichzeitig möglichst niedrigen falsch positiven Werten (1-Spezifität) (Moosbrugger and Kelava 2012).

Eigene Abbildungen und Graphiken wurden mittels „Lucichart“ erstellt (‘Lucid.App’, n.d.).

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

In die Studie wurden 348 lebend geborene mo-di Gemini aus den Jahren 2010 bis 2021, einbezogen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

1. Beide Zwillinge wurden lebend geboren.
2. Die Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM-Vmax lag höchstens eine Woche vor dem Geburtstermin.
3. Es wurde postpartal innerhalb von 24 Stunden ein Hb-Wert gemessen.

Das Patientenkollektiv stammt gemäß Abbildung 10 aus fünf verschiedenen Kliniken. 95 der 348 Fälle wurden im Universitätsklinikum Gießen rekrutiert, 91 Fälle stammen aus dem Universitätsklinikum Marburg, 73 Fälle aus dem Bürgerhospital Frankfurt, 53 Fälle aus dem Universitätsklinikum Köln und 36 aus dem Universitätsklinikum Bonn.

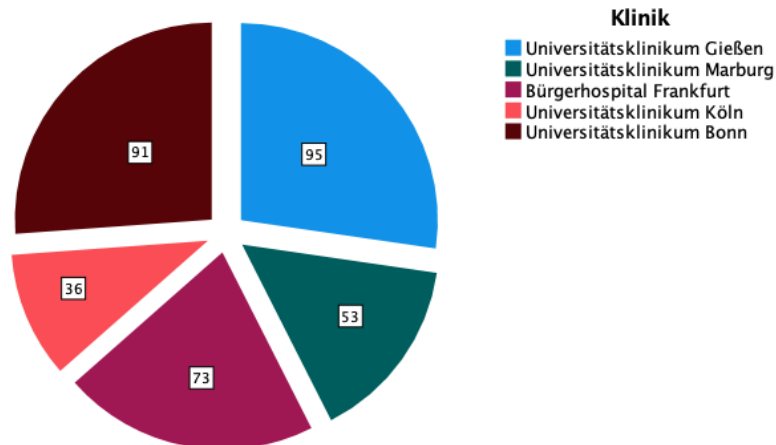


Abbildung 10: Kreisdiagramm - Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Kliniken

Die 348 Zwillingspaare wurden postnatal in 2 Kategorien eingeteilt (siehe Abbildung 11):

1. Kontrollgruppe - kein TAPS (postnatale Hämoglobin-Differenz < 59 g/l)
2. TAPS (Hb-Differenz > 80 g/l)

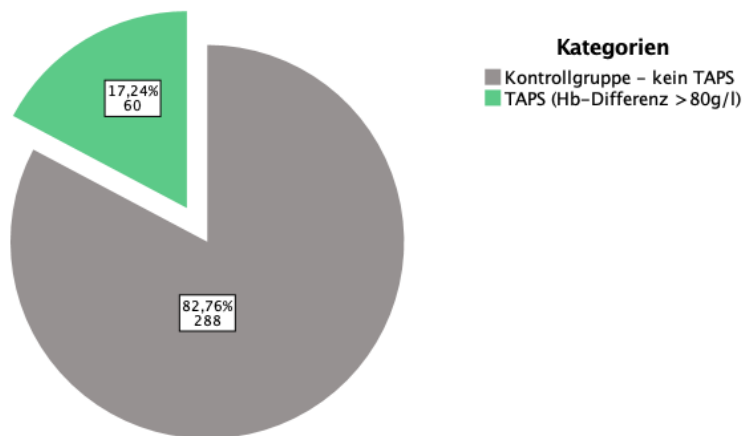


Abbildung 11: Kreisdiagramm - Darstellung der Verteilung der Hämoglobin-Differenzen im Untersuchungskollektiv

Die 288 Fälle der Kontrollgruppe (82,76%) wiesen postnatal eine Hb-Differenz kleiner 59 g/l auf. 60 (17,24%) Gemini deuteten mit einer Hb-Differenz > 80 g/l auf einen TAPS hin.

TAPS stellt eine bekannte Komplikation nach einer Laserkoagulation bei Vorliegen eines FFTS dar. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit sowohl der TAPS-Fälle, die nach einer FFTS-Laserbehandlung entstanden sind, als auch die der spontan entstandenen TAPS.

Tabelle 3: Kreuztabelle - Darstellung der TAPS-Fälle, die nach einem FFTS entstanden sind

		<i>Zustand nach FFTS</i>		Gesamt
		Nein	Ja	
TAPS	Kontrollgruppe	211 (73%)	77 (27%)	288 (100%)
	TAPS	33 (55%)	27 (45%)	60 (100%)
Gesamt		244 (70%)	104 (30%)	348 (100%)

Die Datenanalyse zeigt, dass 45% (n=27) der TAPS-Fälle nach einer Laserkoagulation bei Vorliegen eines FFTS entstanden sind. In 55% (n=33) der TAPS-Fälle entstand das Krankheitsbild hingegen spontan.

Die Spannweite in diesem Kollektiv liegt bei 28 Jahren. Das Alter der Mütter in den untersuchten Fällen erstreckt sich vom 17. bis zum 45. Lebensjahr. Im Gesamtkollektiv liegen sowohl der Mittelwert als auch der Median bei 32 Jahren.

3.2 Haupthypothesen

In den Haupthypothesen wird die Fragestellung untersucht, mit welcher Diagnosemethode die pränatale Erfassung einer TAPS-Erkrankung am zuverlässigsten möglich ist. Zur Diagnostik von TAPS wird jeweils dopplersonographisch der maximale systolische Fluss der Arteria cerebri media (ACM-Vmax) herangezogen. Gemäß den aktuellen Leitlinien, wird hierbei der Absolutwert von beiden Zwillingen bestimmt. Liegt der Wert des einen Zwillinges $> 1,5$ MoM und des anderen $< 1,0$ MoM, so wird pränatal die Diagnose TAPS gestellt. Ein weiteres, in den Leitlinien allerdings noch nicht etabliertes Verfahren, ist die Bestimmung der Differenz zwischen der Flussgeschwindigkeit der ACM der beiden Zwillinge ($\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5$ MoM).

Die diagnostische Wertigkeit von $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5$ MoM im Vergleich zu den bestehenden pränatalen TAPS-Kriterien $\text{ACM-Vmax} > 1,5$ MoM bzw. $< 1,0$ MoM wird im Folgenden eruiert. Das Patientenkollektiv wurde hierzu pränatal in drei weitere Gruppen eingeteilt:

1. Kontrollgruppe - kein TAPS (keine Auffälligkeiten in der Flussgeschwindigkeit der ACM)
2. TAPS nach den bestehenden Kriterien ($\text{ACM-Vmax} > 1,5$ MoM/ $< 1,0$ MoM)
3. TAPS nach $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5$ MoM

Abbildung 12 veranschaulicht anhand eines Balkendiagramms die pränatale Verteilung der TAPS-Fälle auf die genannten drei Diagnosegruppen. In 258 Fällen gab es während der pränatalen Diagnostik keinerlei Auffälligkeiten in der Flussgeschwindigkeit der ACM (Kontrollgruppe). 29 Zwillingspaare wiesen eine Spitzenflussgeschwindigkeit in der ACM von $> 1,5$ MoM bei dem einen Zwillings und $< 1,0$ MoM bei dem anderen Zwillings auf und erfüllten so nach den aktuellen Kriterien die Bedingungen eines pränatal diagnostizierten TAPS. 90 Fälle entsprachen hinsichtlich der pränatalen Diagnostik durch $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5$ MoM der Diagnose TAPS. Diese 90 Fälle setzen sich zusammen aus den 29 TAPS-Fällen, die anhand der Flussgeschwindigkeit in der ACM $> 1,5 / < 1,0$ MoM diagnostiziert wurden zuzüglich der 61 Fälle, die allein aufgrund einer $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5$ MoM als TAPS diagnostiziert wurden.

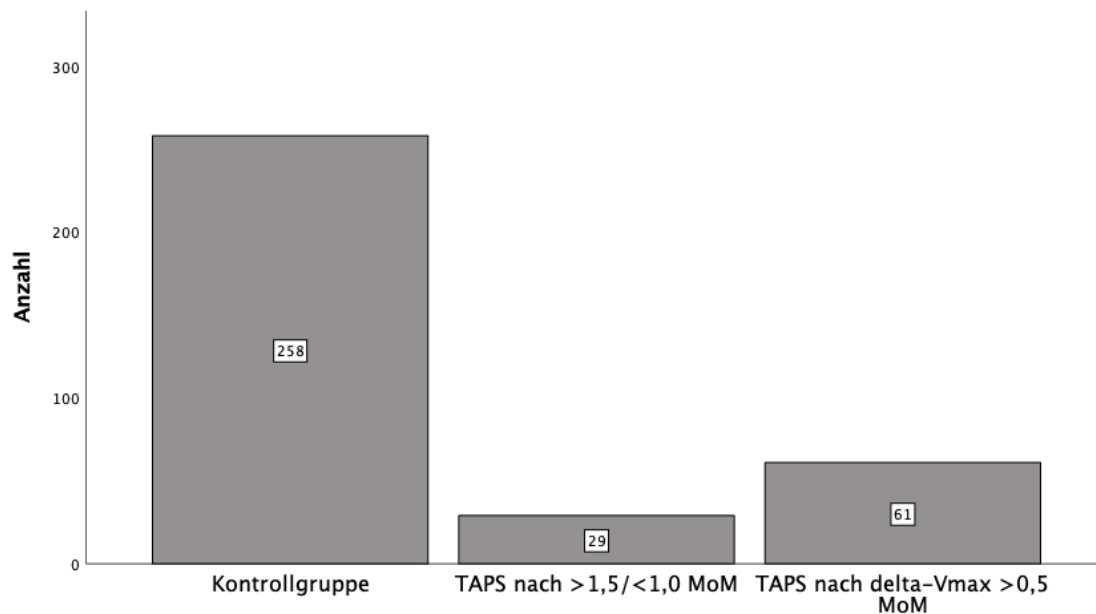


Abbildung 12: Balkendiagramm - Darstellung der absoluten TAPS-Fälle nach ACM-Vmax $>1,5 / <1,0$ MoM und nach ACM-Vmax $> 0,5$ MoM

3.2.1 Zusammenhang zwischen der Hb-Differenz und der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media

Inwiefern die pränatal gemessenen Flussgeschwindigkeiten der ACM mit der postnatal gemessenen Hb-Differenz korrelieren, wird im Folgenden eruiert. Diese Analyse dient dazu, im weiteren Verlauf Schlussfolgerungen für die pränatale Diagnostik ziehen zu können. Die postnatale Diagnostik eines TAPS wird durch eine Hb-Differenz > 80 g/l bestätigt. Eine pränatale Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM stellt im Gegensatz zur Messung der Hb-Differenz einen deutlich labileren Parameter dar. Maßgeblich hierfür ist die Exaktheit der dopplersonographischen Untersuchung. Aus diesem Grund wird die endgültige Diagnose TAPS in der Regel erst postnatal bestätigt.

Abbildung 13 untersucht mittels Streudiagramm die Abhängigkeitsstruktur zwischen Delta ACM-Vmax und der Hb-Differenz der Zwillinge. Der Zusammenhang ist systematisch positiv linear, aber nur schwach ausgeprägt.

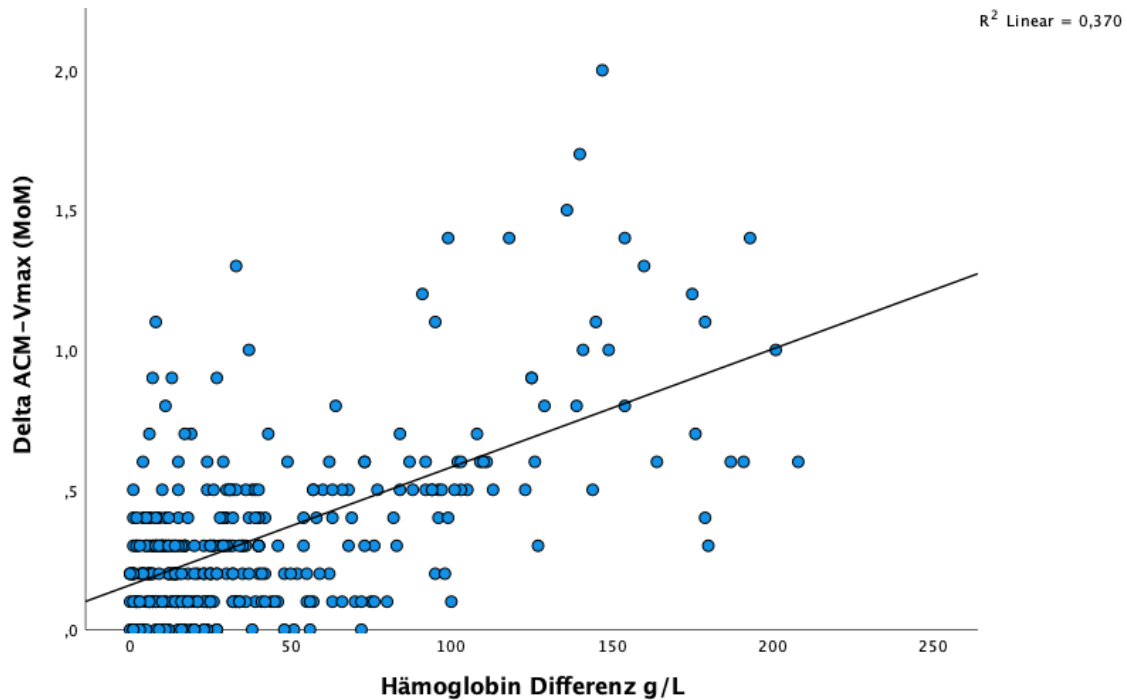


Abbildung 13: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Delta ACM-Vmax und der Hb-Differenz anhand eines Streudiagramms

In Tabelle 4 wird der Zusammenhang der Hb-Differenz und der Flussgeschwindigkeit der ACM veranschaulicht. Die beiden Diagnosekriterien Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM vs. ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM sind in Bezug auf die Hb-Differenz analysiert worden.

Tabelle 4: Kreuztabelle - Analyse des Zusammenhangs zwischen postnataler Hb-Differenz und pränataler TAPS-Diagnose mittels Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM bzw. ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM

Hämoglobin-Differenz	Kontrollgruppe	TAPS nach Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM	TAPS nach ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM
Hb-Diff. <59 g/l	234 (91%)	32 (36%)	7 (24%)
Hb-Diff. 60-79 g/l	13 (5%)	9 (10%)	2 (7%)
Hb-Diff. >80 g/l	11 (4%)	49 (54%)	20 (69%)
Gesamt	258 (100%)	90 (100%)	29 (100%)

Von den 29 Gemini, die pränatal anhand der bestehenden Kriterien (>1,5/<1,0 MoM) als TAPS diagnostiziert wurden, bestätigten sich 20 der Fälle (69%) postpartal durch eine Hb-Differenz > 80g/l. Von den 90 Fällen, die aufgrund von Delta ACM-Vmax > 0,5

MoM pränatal als TAPS diagnostiziert wurden, konnten postpartal 49 Fälle (54%) bestätigt werden. Bei 22 Fällen lag die Hb-Differenz zwischen 60 - 79 g/l. 13 dieser Fälle wurden pränatal nicht als TAPS beschrieben. 9 der 22 Fälle wiesen pränatal einen Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM auf. Von diesen 9 Fällen hatten 2 Fälle ebenfalls ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM überschritten.

So konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Hb-Differenz und der Flussgeschwindigkeit der ACM dargestellt werden. Dieser konnte in der Messung Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM als auch in den absoluten Cut-off-Werten $>1,5/<1,0$ MoM gezeigt werden. Der Zusammenhang stellte sich als signifikant heraus ($p < 0,001$). Die Bonferroni-Korrektur (Bonferroni 1936) wurde zur Adjustierung der Alpha Kumulierung durchgeführt.

Abbildung 14 fasst die beschriebenen Ergebnisse zusammen. In dieser Darstellung wurden die Fälle, die durch beide pränatalen Diagnosekriterien erfasst wurden, nur in die Gruppe mit den absoluten Cut-off-Werten $>1,5/<1,0$ MoM einbezogen. So wurde die Übersicht der Abbildung erhalten. In dieser Abbildung wurden in der Diagnosegruppe Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM nur die 61 Fälle betrachtet, die ausschließlich durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM diagnostiziert wurden und sich nicht mit den Fällen aus der Diagnosegruppe ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM überschneiden.

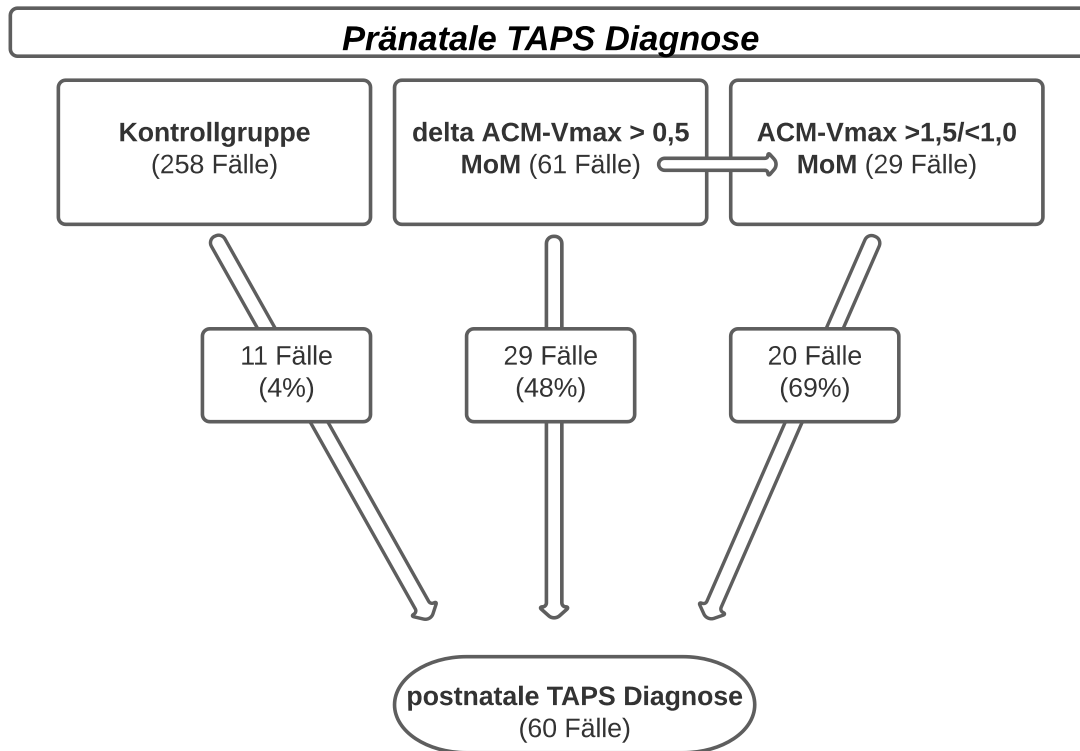


Abbildung 14: Zusammenfassung der pränatalen TAPS-Diagnose und postpartalen TAPS-Bestätigung

Ferner wurde inspiziert, wie die Verteilung der TAPS-Fälle sich postpartal in den Stadien widerspiegelt (siehe Tabelle 5). Hierbei wurden jeweils die beiden pränatalen Diagnoseverfahren und die Kontrollgruppe betrachtet. Die postpartale Stadieneinteilung ist abhängig von der Hämoglobin-Differenz der Zwillinge.

Tabelle 5: Kreuztabelle - postpartale TAPS-Stadieneinteilung nach Hämoglobin-Differenz

	Hämoglobin-Differenz (g/l)					Gesamt
	< 79 KeinTAPS	80-109 Stadium 1	110-139 Stadium 2	140- 169 Stadium 3	>170 g/l Stadium 4	
ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM	9 (31%)	3 (10%)	6 (21%)	6 (21%)	5 (17%)	29
Delta ACM- Vmax > 0,5 MoM	32 (53%)	17 (28%)	5 (8%)	4 (7%)	3 (5%)	61
Kontrollgruppe	247 (96%)	8 (3%)	1 (0)	0	2 (1%)	258
Gesamt	288 (83%)	28 (8%)	12 (3%)	10 (3%)	10 (2%)	348

Zu beobachten ist, dass die TAPS-Fälle, welche pränatal durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM diagnostiziert wurden, postpartal eher einem Stadium > 2 zuzuordnen waren (59%). Die mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle, fielen postpartal vermehrt in das Stadium 1 (Hb-Differenz 80 - 109 g/l). Mit einer Seltenheit von 1% kam es in der Kontrollgruppe dazu, dass pränatal sonographisch keine Auffälligkeiten in der Flussgeschwindigkeit der ACM zu beobachten waren, sich postpartal jedoch trotzdem eine sehr hohe Hb-Differenz der Zwillinge (> 170 g/l) zeigte.

3.2.2 Wertigkeit von Delta ACM-Vmax und den absoluten Cut-off-Werten ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM in der TAPS-Diagnostik

Welche pränataldiagnostische Methode den besseren Vorhersagewert in der TAPS-Diagnostik aufweist, wird im Folgenden aufgezeigt.

Tabelle 6: Kreuztabelle - Vorhersage der pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle anhand von Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM und deren Übereinstimmung mit den postnatal bestätigten TAPS-Fällen anhand der Hb-Differenz > 80 g/l

		<i>Pränatal</i>		Gesamt
		TAPS Delta $> 0,5$ MoM	Kein TAPS	
<i>Postnatal TAPS bestätigt</i>	Ja	49 (54%)	11 (4%)	60
	Nein	41 (46%)	247 (96%)	288
	Gesamt	90 (100%)	258 (100%)	348

Tabelle 6 veranschaulicht, wie präzise die pränatale TAPS-Diagnose durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM mit der postpartal getroffenen TAPS-Diagnose übereinstimmt. 49 der 90 Zwillingspaare (54%) mit einem Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM wurden postpartal durch eine Hb-Differenz > 80 g/l als TAPS bestätigt. 11 Fälle (4%), die pränatal durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM nicht als TAPS erfasst wurden, wiesen jedoch postpartal eine Hb-Differenz > 80 g/l auf und fielen so in die Kategorie TAPS.

Tabelle 7: Kreuztabelle - Vorhersage der pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle anhand von ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM und dessen Übereinstimmung mit den postnatal bestätigten TAPS-Fällen anhand der Hb-Differenz > 80 g/l

		Pränatal TAPS-Diagnostik		Gesamt
		TAPS >1,5/<1,0 MoM	Kein TAPS	
Postnatal TAPS bestätigt	Ja	20 (69%)	40 (13%)	60 (100%)
	Nein	9 (31%)	279 (87%)	288 (100%)
	Gesamt	29 (100%)	319 (100%)	348

Tabelle 7 demonstriert, wie präzise die pränatale TAPS-Diagnose durch die momentan gültigen Diagnosekriterien, ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM, mit der postnatalen TAPS-Diagnose übereinstimmt. 20 der 29 (69%) Zwillingspaare mit pränatal gemessenen ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM bestätigten sich auch postpartal durch eine Hb-Differenz > 80 g/l als TAPS. In 40 Fällen (13%), in denen pränatal durch ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM kein TAPS diagnostiziert wurde, stellte sich postpartal jedoch eine TAPS-Erkrankung dar.

Tabelle 8 veranschaulicht die diagnostische Wertigkeit von Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM und ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM in der pränatalen TAPS-Diagnostik. Tabelle 8 vergleicht die absolut diagnostizierten Fälle des jeweiligen Diagnoseverfahrens. Durch das Diagnosekriterium Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM wurden 90 Fälle pränatal detektiert, 61 Fälle ausschließlich durch Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM sowie die 29 Fälle, die jeweils von beiden Diagnoseverfahren erfasst wurden.

Tabelle 8: Wertigkeit der pränatalen Diagnostik-Methoden

	Pränatale TAPS-Diagnostik	
	Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM (n=90)	ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM (n=29)
Prävalenz	(90/348), 26%	(29/348), 8%
Sensitivität Konfidenzintervall	(49/60), 82% 78% - 86%	(20/60), 33% 28% - 37,9%
Spezifität Konfidenzintervall	(247/288), 86% 82,3% - 89,6%	(279/288), 97% 95,2% - 98,8%
Positiver Prädiktivwert Konfidenzintervall	(49/90), 54% 48,7% - 59,2%	(20/29), 69% 64,1% - 73,9%
Negativer Prädiktivwert Konfidenzintervall	(234/245), 96% 94% - 98%	(279/319), 87% 83,5% - 90,5%
Falsch positiver Wert	(41/90), 46%	(9/29), 31%
Falsch negativer Wert	(11/60), 18%	(31/60), 52%
Postnatal bestätigte TAPS	49 Fälle, 54%	20 Fälle, 69%

Dem pränatalen Diagnosekriterium Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM zufolge, liegt die TAPS-Prävalenz der mo-di Zwillingschwangerschaften bei 26%. Laut den momentan gültigen Diagnosekriterien, ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM, liegt die TAPS Prävalenz der mo-di Zwillingschwangerschaften in diesem Patientenkollektiv bei 8%. Werden nur die 60 postnatal bestätigten TAPS-Fälle dieses Kollektivs betrachtet, so liegt die Prävalenz bei 17% (60/348).

82% der tatsächlich an TAPS erkrankten Gemini wurden mittels Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM auch bereits pränatal als solche diagnostiziert (Sensitivität). Zur Überprüfung der Präzision des Ergebnisses wurde das Konfidenzintervall (CI), auch Vertrauensintervall genannt, bestimmt. Das CI wurde mit 95% festgelegt, was im Fall der Sensitivität bedeutet, dass mit einer Sicherheit von 95% die wahren Werte der Sensitivität im Intervall zwischen 78% und 86% liegen. 86% (CI: 82,3% bis 89,6%) der mo-di Gemini wurden hingegen richtigerweise als gesund detektiert (Spezifität). In 54% der Fälle wurden die pränatal als TAPS diagnostizierten Gemini postpartal auch als TAPS bestätigt (positiver Prädiktivwert = PPV). Somit wurden mit dieser Diagnostikmethode 49 der 60 postpartal

bestätigten TAPS-Fälle auch pränatal bereits erkannt. 11 Fälle blieben allerdings auch bei Anwendung dieser Methode pränatal unentdeckt (Tabelle 6). Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt die PPV in dem Konfidenzintervall zwischen 48,7% und 59,2%. Bei dem pränatalen TAPS-Diagnosekriterium, $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$, lag der negative Prädiktivwert (NPV) bei 96%. Das CI des NPV befindet sich mit einer Sicherheit von 95% zwischen 94% und 98%. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 46% (41/90) werden durch dieses Diagnoseverfahren pränatal fälschlicherweise vermeintliche TAPS-Fälle diagnostiziert (falsch positiver Wert). Von den 90 Fällen, die pränatal einen $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ aufwiesen, bestätigten sich postnatal 49 Fälle (54%).

Die diagnostische Wertigkeit von $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$, welche zum jetzigen Zeitpunkt leitliniengemäß in der pränatalen TAPS-Diagnostik berücksichtigt wird, ist ebenfalls in Tabelle 8 dargelegt. Die Sensitivität dieser diagnostischen Methode beläuft sich auf 33% (CI: 28% - 37,9%), und die Spezifität auf 97% (CI: 95,2% - 98,8%); 69% sind tatsächlich an TAPS erkrankt (PPV). Der wahre Wert des PPV bei dieser Art der TAPS-Diagnostik liegt mit einer 95-prozentigen Wahrscheinlichkeit zwischen 64,1% und 73,9% (CI). Der negative Prädiktivwert beläuft sich bei dieser Form der pränatalen TAPS-Diagnostik auf 87% (CI: 83,5% - 90,5%). Im Vergleich zum pränatalen Diagnostikverfahren mittels $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ liegt die Wahrscheinlichkeit, dass durch $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ pränatal fälschlicherweise ein TAPS diagnostiziert wird, bei nur 31% (vs. 46%). Jedoch ist zu beachten, dass aufgrund dieser Methodik bei der pränatalen TAPS-Diagnostik das Risiko, dass das Testverfahren einen TAPS nicht erkennt, bedeutend höher ist (52% vs. 18%).

Von den 29 Fällen, die pränatal die Cut-off-Werte von $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ aufwiesen, bestätigten sich postnatal 20 Fälle (69%). Somit bleiben bei dieser Diagnostikmethode 40 Fälle pränatal unentdeckt (vs. 11 Fälle bei $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$).

In

Tabelle 9 wird herausgestellt, wie viele TAPS-Fälle, bei denen die pränatalen Flussgeschwindigkeiten der ACM auf eine TAPS-Erkrankung verwiesen, auch tatsächlich pränatal als eine solche dokumentiert wurden. Für diese Analyse wurden in die Diagnosegruppe $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ nur diejenigen Zwillingspaare aufgenommen, bei welchen nicht auch die Cut-off-Werte von $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0$

MoM erreicht wurden. So konnte eine Überschneidung der Fälle zwischen den Diagnosegruppen ausgeschlossen werden.

Tabelle 9: Kreuztabelle - Veranschaulichung der pränatalen Patientendokumentation in Bezug auf die beiden pränatalen Diagnoseverfahren

	Pränatale Patientendokumentation <i>TAPS ...</i>				
	aus- geschlossen	dia- gnostiziert	V.a.	Keine Angaben	Gesamt
ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM	1 (3%)	18 (62%)	2 (7%)	8 (28%)	29 (100%)
Delta ACM- Vmax >0,5 MoM	2 (3%)	14 (23%)	3 (5%)	42 (69%)	61 (100%)
Hb-Diff. > 80g/l	2 (3%)	26 (43%)	5 (8%)	27 (45%)	60 (100%)
Kontrollgruppe	84 (32%)	5 (2%)	1 (1%)	169 (65%)	258 (100%)

Von den Zwillingen, welche pränatal dopplersonographisch die Cut-off-Werte von ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM erreichten und somit den Leitlinien zufolge in die Kategorie TAPS fielen, wurden 62% pränatal bereits als solche dokumentiert. Bei zwei weiteren Fällen wurde der Verdacht auf ein TAPS geäußert. In einem Fall wurde TAPS irrtümlicherweise ausgeschlossen. In 28% der Fälle wurde keine Angabe bezüglich einer potenziellen TAPS-Erkrankung gemacht.

23% der pränatal dokumentierten TAPS-Fälle entsprachen leitliniengemäß nicht den pränataldiagnostischen Kriterien eines TAPS (ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM). Diese 23% wiesen allerdings sehr wohl eine Differenz der Flussgeschwindigkeit der ACM > 0,5 MoM auf. In drei weiteren Fällen wurde der Verdacht auf TAPS geäußert. Bei 2 Fällen wurde ein TAPS ausgeschlossen.

Von den 60 Fällen, in denen sich postpartal ein TAPS bestätigte (Hb-Differenz > 80g/l), wurde in 26 Fällen bereits pränatal ein TAPS dokumentiert (43%). In fünf weiteren Fällen wurde der Verdacht auf TAPS geäußert. In zwei Fällen wurde fälschlicherweise eine TAPS-Erkrankung ausgeschlossen.

Bei der Kontrollgruppe ohne pränatale Auffälligkeiten in der Flussgeschwindigkeit der ACM wurde zu 84% (in 32 Fällen) korrekterweise ein TAPS ausgeschlossen. Bei 2% (in 5 Fällen) wurde ein TAPS dokumentiert und in einem weiteren Fall der Verdacht auf TAPS geäußert, obwohl die Cut-off-Werte nicht erreicht wurden.

3.3 Weiterführende Fragen

In den explorativen Fragen wurde analysiert, welche weiteren Faktoren die Haupthypothese beeinflusst haben könnten und ob diverse andere Faktoren das Auftreten von TAPS begünstigten. Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich auch bei den explorativen Fragestellungen um eine multiple Testsituation handelt und die Ergebnisse dementsprechend kritisch betrachtet werden müssen. So können die Ergebnisse lediglich Hinweise auf einen Zusammenhang darstellen oder mögliche Trends aufzeigen.

Tabelle 10 stellt die Grundcharakteristika bei unkomplizierten mo-di Gemini (Kontrollgruppe) und bei TAPS dar. Das Augenmerk wurde sowohl auf die maternalen, als auch auf Kindes- und Geburtsdaten gelegt.

Der Konzeptionsmodus wurde nur in 185 Fällen dokumentiert, zu den anderen Fällen lag hierüber keine Information vor. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Konzeptionsmodus (Spontan, ICSI, IVF) und dem Auftreten von TAPS im untersuchten Patientenkollektiv festgestellt werden. Auch zwischen dem BMI, dem maternalen Alter, dem Schwangerschaftsstatus (Gravidität/Para) und dem Nikotinabusus der Mutter während der Schwangerschaft konnte keine Korrelation zum Auftreten von TAPS beobachtet werden. Bei den Kindesdaten konnte erwartungsgemäß, im Unterschied zu FFTS-Gemini, kein gerichteter Zusammenhang zu einer erhöhten Gewichtsdiskrepanz bei TAPS identifiziert werden. Es stellte sich in diesem Patientenkollektiv heraus, dass der Median des Gestationsalters bei TAPS Gemini niedriger als in der Kontrollgruppe (31. vs 33. SSW) war. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Median der geburtlichen Hb-Differenz in der Kontrollgruppe bei 20 g/l lag und bei den Zwillingen mit TAPS bei 125 g/l.

Die Ergebnisse zeigten außerdem das vermehrte Auftreten von kardialen Erkrankungen bei TAPS-Gemini im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei 32% der TAPS-Zwillingspaare wies ein Zwilling eine kardiale Erkrankung auf, bei 25% waren sogar beide Zwillinge betroffen. In der Kontrollgruppe lag bei 18% der Zwillingspaare eine kardiale Erkrankung eines Zwillings und in 13% der Fälle bei beiden Zwillingen vor. Dieser Trend könnte Hinweise auf einen Zusammenhang geben.

Tabelle 10: Grundcharakteristika von unkomplizierten mo-di Gemini (Kontrollgruppe) und TAPS

	Kontrollgruppe	TAPS	P-Wert
Maternale Daten			
Konzeptionsmodus	n=181	n=36	
- Spontan	142/181 (78%)	31/36 (86%)	0,091
- ICSI	27/181 (15%)	3/36 (8%)	
- IVF	12/181 (7%)	2/36 (5%)	
BMI der Mutter (Mittelwert)	24,2	24,2	0,837
Maternales Alter (Mittelwert)	32	31	0,435
SS-Status (Mittelwerte)			
- Gravidität	2	2	0,093
- Para	2	1	0,078
Nikotinabusus in der SS	6%	7%	0,343
Kindesdaten			
Gewichtsdiskrepanz bei Geburt (g)	302	347	0,123
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	33	31	0,002
Geschlechtsverteilung (w/m)	131/135	28/32	0,496
Hb-Differenz (g/L) (Mittelwert)	20	125	<< 0,001
Hk-Differenz (Mittelwert)	0,06	0,36	<< 0,001
Kardiale Erkrankungen			
- Bei einem Zwilling	52/288 (18%)	19/60 (32%)	0,003
- Bei beiden Zwillingen	38/288 (13%)	15/60 (25%)	
Geburtsdaten			
Section	92%	87%	0,318
Fruchtwasseranomalien (%)	41/266 (15)	12/60 (20)	0,737

Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

Betrachtet wurde zudem, inwiefern sich die erhöhte Hb-Differenz in den APGAR Werten (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe), welche nach einer, fünf und zehn Minuten postpartum gemessen werden, widerspiegelt. Die APGAR Werte beschreiben subjektiv den klinischen Zustand eines Neugeborenes nach 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten. Eine Aussage bezüglich Mortalität und Morbidität kann durch dieses subjektive Bewertungssystem nicht getroffen werden. Zu beobachten war, eine diskrete, aber stetige Verschlechterung der APGAR Werte mit zunehmender Hb-Differenz zwischen den Zwillingen. So wurde nach der ersten Lebensminute bei einer Hb-Differenz < 59 g/l ein

mittlerer APGAR Wert von 7,4 festgestellt, während bei einer Hb-Differenz von > 80 g/l ein mittlerer APGAR Wert von 6,6 erzielt wurde. Dieser Zusammenhang konnte auch bei den APGAR Werten nach fünf und zehn Minuten beobachtet werden.

In Tabelle 11 wird analysiert, ob verschiedene fetale und neonatale Charakteristika verstärkt oder vermindert beim jeweiligen TAPS-Diagnosekriterium vorkommen. In dieser Darstellung wurden in der Gruppe Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM nur die Fälle berücksichtigt, die mit MCA-PSV $>1,5/<1,0$ MoM nicht erfasst wurden. So konnte ein klares Bild zwischen den beiden Diagnoseverfahren und deren jeweiligen Outcome aufgezeigt werden.

Tabelle 11: Darstellung verschiedener fetaler und neonataler Charakteristika bei TAPS-Gemini in Bezug auf die unterschiedlichen Diagnosekriterien (Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM vs. ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM)

Kindesdaten	Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM (n=61)	ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM (n=29)	P-Wert
Geschlechterverteilung (w/m)	31/30	14/15	0,896
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	32	29	$< 0,001$
Gewichtsdiskrepanz (g)	361 (20%)	332 (25%)	0,6
Kausalität von TAPS: - Spontan - Post-Laser	46 (75%) 15 (25%)	14 (48%) 15 (52%)	0,003
Hb-Differenz (g/l) Hk-Differenz	75 0,2	108 0,32	$<< 0,001$ $<< 0,001$
Delta ACM-Vmax (MoM)	0,75	1,01	$<< 0,001$
Fruchtwasseranomalien	17 (28%)	5 (17%)	0,345
Kardiale Auffälligkeiten	26 (42%)	21 (72%)	$< 0,001$

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die Datenanalyse lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Zwillinge, welche aufgrund von ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM pränatal als TAPS diagnostiziert wurden, im Durchschnitt früher zur Welt kamen als jene, die mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM als TAPS detektiert wurden (29 vs. 32 SSW). Des Weiteren geben die Daten Hinweise darauf, dass

ein systematischer Zusammenhang zwischen dem Auslöser von TAPS (spontan/post-Laser) und dem TAPS-Diagnostikverfahren besteht. Die post-Laser TAPS-Fälle, welche aufgrund der absoluten Cut-off-Werte ($\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$) als TAPS diagnostiziert wurden, stellen mit 48% einen größeren Anteil dar, die TAPS-Gemini, welche aufgrund von $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ als TAPS diagnostiziert wurden, entsprechen lediglich einem Anteil von 25%. Die übrigen dokumentierten TAPS-Fälle waren spontan, ohne vorheriges FFTS oder entsprechende Laserkoagulation, entstanden. Auffällig war die deutlich höhere Hämoglobindifferenz von 108 g/l vs. 75 g/l bei den Zwillingen, die pränatal durch eine $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ diagnostiziert wurden ($p \ll 0,001$). Dieser Trend zeigte sich auch anhand von Vergleichen der durchschnittlichen ΔACM -Werte beider Diagnosegruppen. Die Gruppe der absoluten Cut-off-Werte zeigte eine durchschnittliche Differenz der Flussgeschwindigkeit der ACM (ΔACM) von 1,01 MoM, wohingegen die Gruppe $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ einen durchschnittlichen ΔACM -Wert von 0,75 aufwies ($p \ll 0,001$).

TAPS-typische kardiale Erkrankungen kamen bei den TAPS-Fällen, welche aufgrund der absoluten Cut-off-Werte als TAPS diagnostiziert wurden, häufiger vor als bei den Fällen, welche aufgrund von $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ diagnostiziert wurden (72% vs. 42%). Wie bei TAPS-Erkrankungen allgemein zu erwarten, konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Diagnose TAPS und Fruchtwasseranomalien, noch ein vermehrtes Auftreten derselben bei TAPS beobachtet werden. Die Gewichtsdiskrepanz zeigte sich bei den, durch $\Delta \text{ACM-Vmax} > 0,5 \text{ MoM}$ diagnostizierten TAPS, nur minimal höher als bei den TAPS-Gemini, welche mittels $\text{ACM-Vmax} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ erkannt wurden (361 g vs. 332 g). Auf einen gerichteten Zusammenhang dieser Parameter kann anhand der Analyse dieses Patientenkollektivs nicht geschlossen werden.

Tabelle 12 stellt die Untersuchungsergebnisse der hämatologischen Auffälligkeiten in Bezug auf TAPS dar. Der Hintergrund dieser Fragestellung war die Feststellung der Häufigkeit der Übereinstimmung zwischen einer hohen Hb-Diskrepanz ($> 80 \text{ g/l}$) und einer definitionsgemäßen Anämie ($\text{Hb} < 145 \text{ g/l}$) bei dem einen Zwilling, bzw. einer Polyzythämie ($\text{Hb} > 220 \text{ g/l}$) bei dem anderen Zwilling.

Tabelle 12: Kreuztabelle - Hämatologische Auffälligkeiten bei monochorialen-diamnioten Zwillingen

	<i>Hämatologische Auffälligkeiten</i>					
	Keine Auffälligkeiten	1 Gemini Anämie, der andere Polycyt.	Beide Gemini mit Anämie	Beide Gemini mit Polycyt.	1 Gemini mit Anämie	1 Gemini mit Polyzyt.
Kontrollgruppe (n=288)	189 (66%)	0	23 (8%)	1 (0)	54 (19%)	21 (7%)
TAPS (n=60)	6 (10%)	30 (50%)	1 (2%)	0	20 (33%)	3 (5%)

Polyzyt.= Polyzythämie; n= Anzahl

Bei 50% der Zwillingspaare mit der Diagnose TAPS, lag bei einem Zwilling eine Anämie und bei dem anderen eine Polyzythämie vor. In der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit Verdacht auf TAPS, gab es kein Zwillingsspaar mit derartigen hämatologischen Auffälligkeiten. Bei 10% der Zwillinge mit TAPS lagen weder eine Anämie noch eine Polyzythämie vor. Bei 2% der TAPS-Zwillingspaare wiesen beide Zwillinge eine Anämie auf. Häufiger jedoch kam es dazu, dass beide Zwillinge der Kontrollgruppe an einer Anämie litten (8,6%). Dass beide Zwillinge eine Polyzythämie aufwiesen, kam weder bei der TAPS-, noch bei der Verdacht auf TAPS- Gruppe vor. Zu 33% lag bei den Zwillingen mit TAPS bei nur einem Kind postnatal eine Anämie vor. In der Gruppe mit Verdacht auf TAPS waren es 46%, bei denen ein Zwilling einer Anämie unterlag.

3.4 Verteilung der Fälle auf die Kliniken

Tabelle 13: Verteilung des Patientenkollektivs auf die Kliniken unter Berücksichtigung der Pränataldiagnostik

Klinikum	Pränataldiagnostik			Gesamt
	Kontrollgruppe	ACM-V _{max} >1,5/<1,0 MoM	Delta ACM-V _{max} > 0,5 MoM	
Gießen	80 (84%)	6 (6%)	9 (9%)	95 (100%)
Marburg	44 (83%)	0	9 (17%)	53 (100%)
Frankfurt	41 (66%)	8 (11%)	24 (33%)	73 (100%)
Köln	24 (67%)	4 (11%)	8 (22%)	36 (100%)
Bonn	69 (76%)	11 (12%)	11 (12%)	91 (100%)
Gesamt	258 (74%)	29 (8%)	61 (18%)	348 (100%)

Tabelle 13 stellt die Verteilung des Patientenkollektivs der fünf verschiedenen Kliniken unter Berücksichtigung der pränatalen Flussgeschwindigkeit der ACM dar. Die meisten Fälle (95 Fälle) wurden im Universitätsklinikum Gießen rekrutiert. Von diesen 95 Fällen wurden 6% durch ACM-V_{max} >1,5/<1,0 MoM und 9% mittels Delta ACM-V_{max} > 0,5 MoM pränatal als TAPS diagnostiziert. In den anderen Kliniken war der prozentuale Anteil der pränatalen TAPS-Fälle höher. Im Bürgerhospital Frankfurt wären, bei Anwendung der beiden pränatalen Diagnoseverfahren, 33% der dort erfassten 73 Fälle, pränatal durch Delta ACM-V_{max} > 0,5 MoM als TAPS diagnostiziert worden und 11% durch ACM-V_{max} >1,5/<1,0 MoM. Die Tabelle lässt erkennen, dass durch Delta ACM-V_{max} > 0,5 MoM in jeder Klinik prozentual deutlich mehr Fälle als TAPS detektiert wurden, als mit Hilfe von ACM-V_{max} >1,5/<1,0 MoM. Wie viele dieser Fälle postnatal durch eine Hb-Differenz > 80 g/l als TAPS-Fälle bestätigt wurden, wird im Weiteren eruiert.

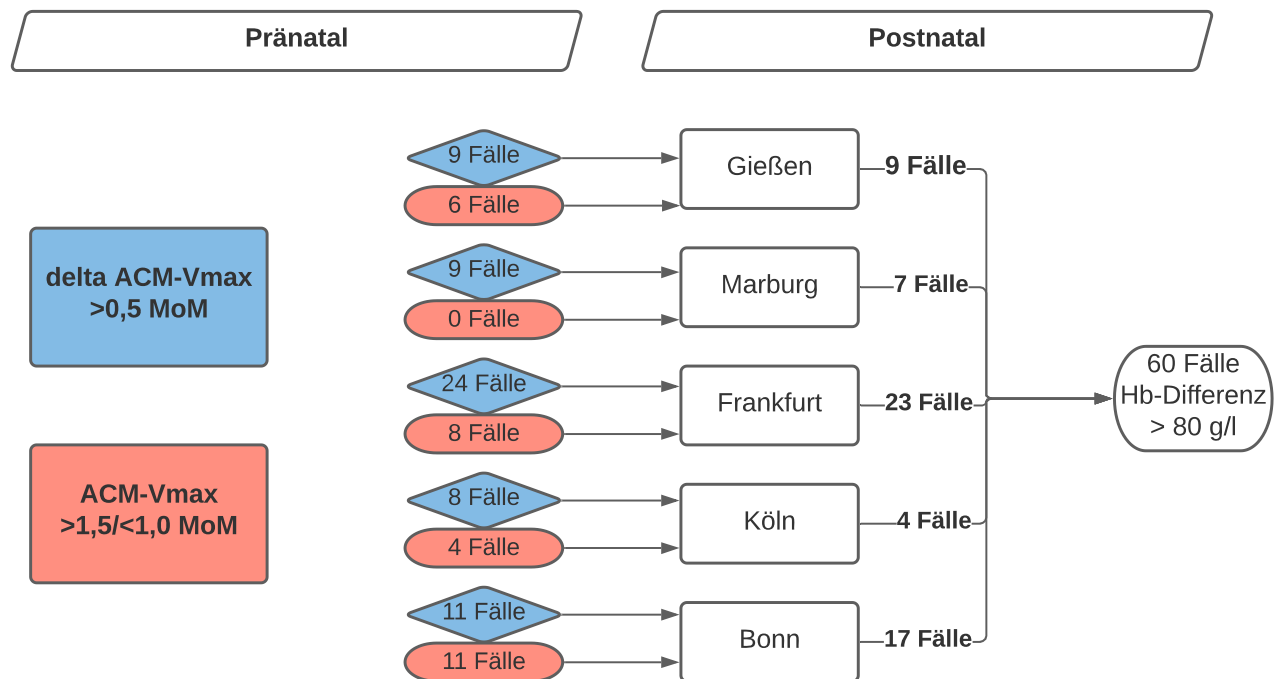


Abbildung 15: Darstellung der Anzahl der pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle pro Klinik und deren postnatale Bestätigung. Eigene Darstellung.

Abbildung 15 stellt sowohl die pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle anhand der beiden Diagnosekriterien als auch die Anzahl der postnatal bestätigten TAPS-Fälle pro Klinik dar. Das Bürgerhospital in Frankfurt wies 32 TAPS-Fälle anhand der pränatalen TAPS-Diagnosekriterien auf. Postnatal bestätigten sich 23 (75%) TAPS-Fälle. Im Universitätsklinikum Bonn wurden pränatal 22 TAPS-Fälle diagnostiziert und im Universitätsklinikum Gießen 15 Fälle. Am Standort Bonn bestätigten sich postnatal 17 (77%) und in Gießen 9 (60%) Fälle als TAPS. Im Universitätsklinikum Marburg wurden, im Vergleich zu den anderen vier Kliniken, mit 78% die meisten der pränatal diagnostizierten TAPS-Fälle auch postnatal bestätigt.

3.5 Überprüfung der Stadieneinteilung der Universität Leiden mit Daten aus der vorliegenden Studie

Die Universität Leiden stellt in der Veröffentlichung “Improved prediction of Twin Anemia-Polycythemia Sequence by Delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system“ eine modifizierte pränatale TAPS-Stadieneinteilung vor (Tabelle 14), welche im Folgenden anhand dieses Patientenkollektives vergleichend analysiert wird (Tollenaar et al. 2019a).

Tabelle 14: Modifizierte pränatale TAPS-Stadieneinteilung der Universität Leiden (Tollenaar et al. 2019a) im Vergleich mit den momentan gültigen TAPS-Kriterien (Khalil et al. 2016)

Pränatales Stadium	Momentan gültige Kriterien	Modifizierte Kriterien
1	ACM-Vmax Donor > 1,5 MoM und Rezipient < 1,0 MoM ohne Zeichen einer fetalen Kompromittierung	Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM ohne Zeichen einer fetalen Kompromittierung
2	ACM-Vmax Donor > 1,7 MoM und Rezipient < 0,8 MoM ohne Zeichen einer fetalen Kompromittierung	Delta ACM-Vmax > 0,7 MoM ohne Zeichen einer fetalen Kompromittierung
3	Stadium 1 oder 2 mit kardialer Kompromittierung des Donors	Stadium 1 oder 2 mit kardialer Kompromittierung des Donors
4	Hydrops des Donors	Hydrops des Donors
5	IUFT von einem oder beiden Zwillingen	IUFT von einem oder beiden Zwillingen

IUFT, intrauteriner Fruchttod

Im neuen Klassifizierungssystem von Tollenaar et al. aus dem Jahr 2019 wird das TAPS-Stadium 1 von ACM-Vmax > 1,5 MoM beim Donor- und < 1,0 MoM beim Akzeptor-Zwilling auf Delta MCA-PSV > 0,5 MoM geändert. Das Stadium 1 stellt die am mildesten ausgeprägte Form der TAPS-Gemini dar. Im Stadium 2 änderten die Wissenschaftler die Kriterien von ACM-Vmax > 1,7 MoM beim Donor- und < 0,8 MoM beim Akzeptor-Zwilling auf Delta ACM-Vmax > 0,7 MoM. Das Fehlen von kardialen Kompromittierungen beim Donor-Zwilling blieb in der modifizierten Einteilung im Stadium 2 wie bislang bestehen. Die Arbeitsgruppe um Tollenaar nahm in den Stadien 3 - 4 keine Änderungen vor. Das 3. Stadium erfasst all die TAPS-Gemini, die entweder

dem Stadium 1 oder 2 entsprechen, sowie jene, welche ein kardiales Kompromittieren des Donor-Zwillings aufweisen. Das Vorliegen eines Hydrops fetalis bei dem Donor ist das Diagnosekriterium für das Stadium 4. In Stadium 5 kommt es zum intrauterinen Fruchttod eines oder beider Zwillinge.

Vorgeburtliche Interventionen, wie intrauterine Transfusionen oder Laserbehandlungen der Anastomosen führen nach Tollenaar et al. ab Stadium 2 zu einem verbesserten Outcome.

Bei dem, in der vorliegenden Studie untersuchten Patientenkollektiv, wurde mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM bei 90 Zwillingspaaren pränatal ein TAPS diagnostiziert. 29 dieser Fälle wurden durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM als TAPS diagnostiziert. Weitere 61 Fälle, wurden mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM pränatal als TAPS erkannt. 60% dieser Fälle wiesen Delta ACM-Vmax zwischen 0,5 MoM und 0,69 MoM auf. Bei den anderen 40% lag Delta ACM-Vmax $> 0,7$ MoM.

In Tabelle 15 wird analysiert, in welchem Zusammenhang die beiden pränatalen TAPS-Diagnoseverfahren mit den pränatalen TAPS-Stadieneinteilungen nach Tollenaar et al. stehen. Um ein eindeutiges Bild zwischen den beiden pränatalen Diagnosegruppen zu schaffen, wurden auch in dieser Tabelle, in der Gruppe Delta ACM-Vmax, nur die 61 Fälle betrachtet, die ausschließlich durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM diagnostiziert wurden. Die 29 Fälle, die in der Praxis von beiden Diagnoseverfahren erfasst worden wären, wurden nur der Gruppe ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM zugeordnet, so dass es zu keiner Überschneidung der Fälle kam.

Tabelle 15: Kreuztabelle - Darstellung der Stadieneinteilung von Delta ACM-Vmax, verglichen mit den pränatalen Diagnoseverfahren (Delta ACM-Vmax und ACM Vmax >1,5/<1,0 MoM)

Modifizierte Stadieneinteilung	Pränatale TAPS-Diagnostik	
	Delta ACM-Vmax (n=61)	ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM (n=29)
1	46 (75%)	0 (0%)
2	3 (5%)	16 (55%)
3	9 (15%)	9 (31%)
4	3 (5%)	4 (14%)
5	0 (0%)	0 (0%)
Gesamt	61 (100%)	29 (100%)

Tabelle 15 zeigt, dass die pränatale Diagnostik mittels Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM eher die TAPS-Fälle entdeckte, die den niedrigeren Stadien nach Tollenaar et al. entsprachen. Die Gruppe ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM erfasste vermehrt die TAPS-Fälle der höheren Stadien nach Tollenaar et al.

Es ist aus Tabelle 15 zu entnehmen, dass die TAPS-Fälle, welche mittels ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM pränatal als TAPS diagnostiziert wurden, ausschließlich einem Stadium ≥ 2 der modifizierten Stadieneinteilung nach Tollenaar et al. zuzuordnen waren. Hingegen waren die TAPS-Fälle, welche pränatal aufgrund von Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM als TAPS detektiert wurden, zu 75% dem Stadium 1 zuzuordnen. Stadium 3 erfasst all die TAPS-Fälle, die Stadium 1 oder 2 entsprachen und bei denen zusätzlich eine kardiale Kompromittierung des Donor Zwillings vorlag. 31% der anhand von ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM erfassten TAPS entsprachen Stadium 3. Jedoch nur 15% der aufgrund von Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM detektierten TAPS-Gemini waren Stadium 3 zuzuordnen.

Bei TAPS-Fällen, die durch das momentan gültige pränatale Diagnosekriterium, ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM erfasst wurden, wiesen die Feten häufiger einen Hydrops fetalis (Stadium 4) auf. Die Gruppe, die anhand von Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM als TAPS diagnostiziert wurde, wies seltener die Komplikation eines Hydrops fetalis auf (14% vs. 5%).

Das Stadium 5 erfasste in diesem Patientenkollektiv kein Zwillingspaar, da die monochorionen Zwillingsschwangerschaften, bei denen einer oder beide Zwillinge intrauterin verstarben, von der Studie ausgeschlossen wurden.

3.6 Überprüfung des Delta ACM-Vmax Cut-off-Wertes

In einer Nebenfragestellung wurde mittels einer ROC-Kurve (ROC = Receiver Operating Statistics) überprüft, ob es in diesem Kollektiv einen präziseren pränatalen Delta ACM-Vmax Cut-off-Wert gibt als den verwendeten von 0,5 MoM.

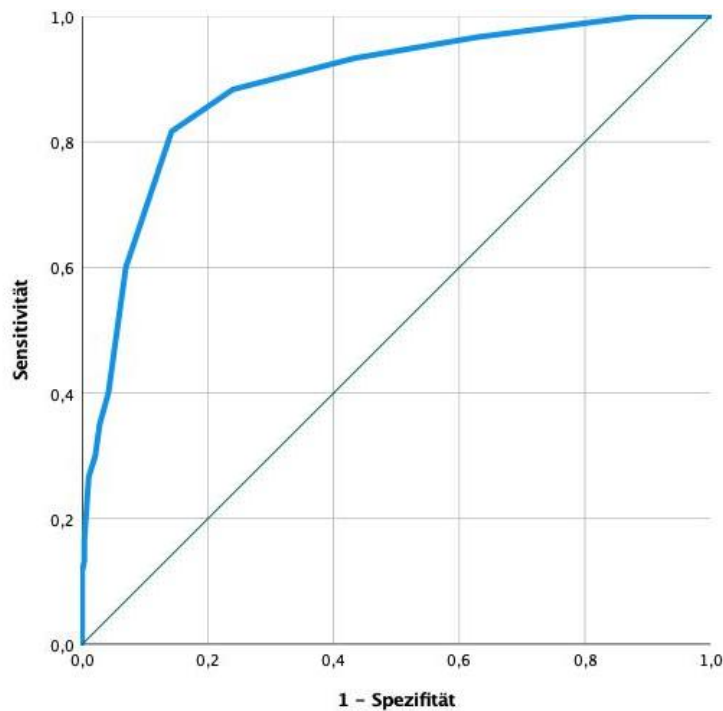


Abbildung 16: Receiver operating characteristic (ROC) Kurve zur Detektion des optimalen Delta ACM-Vmax Cut-off-Wertes

Der optimale Cut-off-Wert wird über eine maximal hohe Sensitivität und einen möglichst niedrigen falsch-positiven Wert (1 - Spezifität) definiert (Moosbrugger and Kelava 2012). Mit einer Sensitivität von 0,817 (81,7 %) und einer 1-Spezifität von 0,142 (14,2 %) wurde der exakteste Delta ACM-Vmax Cut-off-Wert in diesem Kollektiv bei 0,45 MOM ermittelt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,889 (95 % CI: 0,936 - 0,843).

4 Diskussion

Diese Studie wurde durchgeführt, um die diagnostische Wertigkeit von Delta ACM-Vmax in einer heterogenen Gruppe von monochorial-diamniotischen Zwillingspaaren im Hinblick auf das Vorliegen einer Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) postnatal zu evaluieren. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Pränataldiagnostik mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM mehr TAPS-Fälle diagnostiziert hat als die derzeit implementierte Methode mittels ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM. 49 der 60 postnatal bestätigten TAPS-Fälle wurden durch die pränatale Diagnose mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM erfasst. Die pränatale TAPS-Diagnostik via ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM erfasste hingegen nur 20 der 60 postnatal bestätigten TAPS-Fälle.

Die Prognose durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM stellt eine überzeugende Sensitivität und Spezifität in der TAPS-Diagnostik dar. Besonders aussagekräftig ist der hohe negative Prädikativwert von 96% für dieses Diagnosekriterium.

Im Gegensatz dazu, erwies sich die derzeit leitliniengemäße TAPS-Diagnostik durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM als wenig sensitiv. Die vorgestellten Daten zeigen, dass durch die pränatale TAPS-Diagnostik mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM deutlich weniger TAPS-Fälle übersehen wurden als durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM (18% vs. 52%). Bei der TAPS-Diagnostik anhand von Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM konnten, somit mehr von TAPS betroffene Zwillinge von einer intensiveren, vorgeburtlichen Überwachung, einschließlich möglicher intrauteriner Transfusionen oder einer späten Laserintervention, profitieren.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Tollenaar et al. von der Universität Leiden in den Niederlanden. Jene Arbeitsgruppe präsentierte die verbesserte Vorhersage der TAPS durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM bei monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften. Sie berichteten von 35 Zwillingspaaren mit postnatal bestätigtem TAPS. In der besagten pränatalen TAPS-Diagnostik-Studie lag die Sensitivität durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM bei 46% und die Spezifität bei 100%. Die Sensitivität der pränatalen TAPS-Diagnostik durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM wurde mit 83% und die Spezifität mit ebenfalls 100% beschrieben. Die für die vorliegende Arbeit durchgeführte Studie zeigte bei der TAPS-Diagnostik mittels ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM eine Sensitivität von 33%. Die Sensitivität der Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM Methode erwies sich hier als

vergleichbar zu der von Tollenaar et al. (82% vs. 83%). Die neu vorgeschlagene pränatale TAPS-Diagnostik durch Delta ACM-Vmax $>0,5$ MoM zeigt somit eine deutlich höhere Sensitivität als die momentan leitliniengemäße Diagnostik durch ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM. Die aktuellen Ergebnisse zeigen eine geringere Spezifität, sowohl in der Delta ACM-Vmax Gruppe mit 86%, als auch mit 97% in der Gruppe, die mittels ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM pränatal als TAPS diagnostiziert wurde. Das Ziel einer Diagnosemethode sollte eine hohe Sensitivität sein, so dass eine hohe Anzahl der von TAPS betroffenen Zwillinge sicher erkannt werden kann und durch eine intensivierte Überwachung ein Fortschreiten schnellstmöglich erfasst wird.

13 der 35 postnatal bestätigten TAPS-Zwillingspaare aus der Studie von Tollenaar et al., wurden pränatal mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM detektiert und wären durch die absoluten Cut-off-Werte MCA-PSV $>1,5/<1,0$ MoM pränatal unentdeckt geblieben. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der vorliegenden Studie wider. Von den 60 postnatal bestätigten TAPS-Fällen, wurden 20 Fälle pränatal durch Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM erkannt. Eine Diagnose mittels ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM hätte diese 20 Fälle pränatal unentdeckt gelassen.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen stellten Tollenaar et al. ein neues pränatales Klassifizierungssystem für TAPS-Gemini auf, welches in Tabelle 14 dargelegt ist (Tollenaar et al. 2019a). In Tabelle 15 wird die neu vorgeschlagene Stadieneinteilung mit den aktuell gewonnenen Daten überprüft. Bei dieser Analyse wurde die zuvor bereits geäußerte Hypothese bestätigt, dass die pränatale TAPS-Diagnostik mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM eher die TAPS-Fälle diagnostiziert, die sich noch in einem frühen TAPS-Stadium befinden. 75% der, in der vorliegenden Studie durch die letztgenannte Methode pränatal entdeckten TAPS-Gemini, entsprachen dem Stadium 1 nach Tollenaar et al.. Die Methode ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM erfasste keinen von TAPS betroffenen Zwilling in Stadium 1, sondern ausschließlich Fälle, die einem Stadium ≥ 2 zuzuordnen waren. Eine Therapie sollte laut Tollenaar et al. und den momentan gültigen Richtlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) ab dem 2. Stadium in Erwägung gezogen werden (Tollenaar et al. 2019a; Kaisenberg et al. 2020). Dennoch ist es von immenser Bedeutung, TAPS möglichst früh zu diagnostizieren, bzw. den Verdacht auf TAPS zu äußern, auch wenn es in jenem Moment keiner akuten Therapie bedarf. Allerdings kann die Überwachung, sowie die engmaschigeren Kontrollen, bei Kenntnis über das Vorliegen von TAPS

entsprechend erfolgen und ein progredienter Verlauf frühestmöglich aufgedeckt und therapiert werden.

Frühere Studien berichteten bereits von hohen Hämoglobin-Werten bei monochorialen-diamnioten Gemini mit einer pränatal gemessenen ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM (Giancarlo Mari et al. 2005; Tavares de Sousa, Fonseca, and Hecher 2019; Fishel-Bartal et al. 2016). Es ist darauf hinzuweisen, dass die aktuell durchgeführte Erhebung, sowie die kürzlich von Tollenaar et al. veröffentlichte Studie nicht die postnatalen Hämoglobinwerte als primären Endpunkt untersuchten, sondern die Hämoglobin-Differenz der Zwillinge, die die Grundlage für eine postnatale TAPS-Diagnose darstellt.

Im Hinblick auf die perinatalen Ergebnisse zwischen den beiden Diagnosegruppen zeigten sich bei den aktuell gewonnenen Daten weder eine signifikante Diskordanz des Geburtsgewichts, noch Unterschiede im Fruchtwasser der Zwillinge. Dies deutet darauf hin, dass die selektive intrauterine Wachstumsrestriktion keinen Einfluss auf die, in der aktuell untersuchten Kohorte beobachtete, Hämoglobin-Differenz hatte. Die Leiden-Gruppe berichtete allerdings über eine höhere Geburtsgewichts-Diskordanz in der TAPS-Gruppe, die mittels Delta MCA-PSV $> 0,5$ MoM diagnostiziert wurden. Allerdings war sowohl die relative Geburtsgewichts-Diskordanz, wie auch die Rate der Geburtsgewichts-Diskordanz $> 20\%$ in diesem Bericht nicht signifikant unterschiedlich (Tollenaar et al. 2019a). Den vorliegenden Daten ist jedoch zu entnehmen, dass das Gestationsalter in der Delta Gruppe höher war als bei den, durch die Absolutwerte (ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM) diagnostizierten TAPS-Fällen (SSW 29 vs. SSW 32, $p < 0,001$). Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, könnte argumentiert werden, dass die Gruppe Delta ACM-Vmax $>0,5$ MoM nur leicht oder mäßig affizierte TAPS-Paare darstelle und daher die Entscheidung zur Geburt bewusst später getroffen worden wäre. Die Indikation zur Entbindung ist bei einer Schwangerschaft jenseits der 32. SSW mit zusätzlichem Vorliegen eines Stadiums ≥ 3 gegeben (Tollenaar et al. 2016). Das niedrigere Gestationsalter könnte demnach auf das Vorliegen eines schwereren Krankheitsstadiums zurückzuführen sein. Dieser Befund scheint im Widerspruch zu den Daten von Tollenaar et al. zu stehen, welche zwischen beiden Diagnosegruppen keine signifikanten Unterschiede im Gestationsalter bei der Entbindung darstellten. Allerdings berichtete diese Arbeitsgruppe ebenfalls über ein späteres Gestationsalter in der Gruppe mit Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM im Vergleich zu der Gruppe mit ACM-Vmax $>1,5/<1,0$ MoM (34. SSW vs. 31. SSW).

Ein weiterer Punkt, der in dieser Studie gezeigt werden konnte, war, dass die TAPS-Erkrankungen der Zwillinge, die durch $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ pränatal als TAPS aufgedeckt wurden, seltener nach einer Laserbehandlung bei feto-fetalem Transfusionsyndrom (FFTS) entstanden, als es bei den Fällen, die durch $\text{ACM-V}_{\max} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ pränatal diagnostiziert wurden. Dieser Zusammenhang stellte sich als signifikant heraus.

Insgesamt zeigten die Zwillinge, die mittels $\Delta \text{ACM-V}_{\max}$ diagnostiziert wurden, eine signifikant geringere Hb-Differenz als die TAPS-Gemini, die mittels der Cut-off $\text{ACM-V}_{\max}$ Werte erkannt worden sind (75 g/l vs. 108 g/l). Dies könnte auf schwerer betroffene Fälle in der letzteren Gruppe hinweisen. Zu vermuten ist, dass dies darauf beruht, dass die Zwillinge, die mittels $\text{ACM-V}_{\max} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$ pränatal diagnostiziert werden, bereits ein stark ausgeprägtes TAPS aufwiesen. Diejenigen, die sich eher in den Anfangsstadien befanden, wurden durch dieses Verfahren nicht entdeckt. Die pränatale Delta-Methode mit der festgelegten ACM-Flussgeschwindigkeitsdifferenz von 0,5, scheint somit TAPS früher zu erkennen. Außerdem zeigten sich signifikant höhere $\Delta \text{ACM-V}_{\max}$ Werte in der Gruppe der $\text{ACM-V}_{\max} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die pränatale TAPS-Diagnose mittels $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ frühere TAPS-Stadien zu erkennen scheint als die Diagnostik mittels $\text{ACM-V}_{\max} > 1,5 / < 1,0 \text{ MoM}$.

Bei der Überprüfung der Genauigkeit von $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ wurde festgestellt, dass der ideale $\Delta \text{ACM-V}_{\max}$ Wert in dieser Studie bei 0,45 MoM liegt (Abbildung 16). Jenseits dieses Wertes steigt die Zahl der Fehldiagnosen schneller als die Sensitivität, so dass eine weitere Senkung des Cut-off-Wertes keinen positiven Nutzen bringen würde. Nach unseren Daten stellt also ein $\Delta \text{ACM-V}_{\max}$ von 0,45 MoM den Wert dar, bei dem die Diagnose eines TAPS in Betracht gezogen werden sollte. Trotz der geringen Abweichung vom berechneten optimalen $\text{ACM-V}_{\max}$ Wert (0,45 MoM), wurde beschlossen, den Cut-off-Wert bei 0,5 MoM festzulegen, da diese Studie damit der Studie von Tollenaar et al. zu diesem Thema vergleichbar bleibt (Tollenaar et al. 2019a). Darüber hinaus ergab die Analyse mit dem modifizierten Delta Wert von 0,45 MoM keinen Unterschied in der Dateninterpretation. Pränatal konnten 90 TAPS-Fälle sowohl mit einem Cut-off von 0,45 als auch von 0,5 MoM diagnostiziert werden. Folglich konnten wir mit diesem Datensatz den zuvor verwendeten Delta-Wert von 0,5 MoM (Tollenaar et al. 2019b) weiter untermauern und eine weitere Studie hinzufügen, die die Genauigkeit dieses Wertes belegt.

Tavares De Sousa legte in einer Analyse 2019 den optimalen Delta Cut-off-Wert bei 0,373 MoM fest (Tavares de Sousa, Fonseca, and Hecher 2019). Mittels des Delphi-Verfahrens versuchten Wissenschaftler 2020 einheitliche TAPS-Diagnosekriterien herauszuarbeiten und empfahlen in Folge dessen den pränatalen Cut-off-Wert von $>1,5$ MoM beim Donor und $< 0,8$ MoM beim Akzeptor festzulegen bzw. einen Delta-Vmax Wert von $>1,0$ MoM (Khalil et al. 2020). Liu et al. verglichen die vorliegenden pränatalen Diagnosemethoden in Hinsicht auf die Inzidenz, Progressions- und Interventionsrate bei Vorliegen von TAPS (Liu et al. 2020). Berücksichtigt wurden hierbei die momentan gültigen Kriterien ($>1,5$ / $<1,0$ MoM), der von Tavares De Sousa empfohlene Wert von 0,373 MoM, die aus dem Delphi-Verfahren festgelegten Werte ($>1,5$ / $>0,8$ MoM bzw. Delta-Vmax $>1,0$ MoM) und der Delta-Vmax Wert $> 0,5$ MoM für den Tollenaar et al. im Jahr 2019 plädierten (Tavares de Sousa, Fonseca, and Hecher 2019; Khalil et al. 2020; Tollenaar et al. 2019a). Es zeigte sich, dass die verschiedenen Diagnosekriterien signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von TAPS, dem Schweregrad und der pränatalen Intervention pränatal aufzeigten. Die, durch das Delphi-Verfahren identifizierten TAPS-Fälle, sowie die, nach den momentan gültigen Kriterien aufgedeckten TAPS-Fälle, waren vor allem diejenigen, mit der höchsten Progressions- und Interventionsrate und zeitgleich der niedrigsten Inzidenz. Delta-Vmax $> 0,373$ MoM wies die höchste Inzidenz auf und deckte vor allem gering ausgeprägte TAPS-Fälle mit einer niedrigen Progressionsrate auf. Dieser Vergleich, der momentan vorliegenden pränatalen TAPS-Diagnosemöglichkeiten, erlaubt schlussendlich keine definitive Aussage oder Vereinheitlichung der pränatalen TAPS-Diagnose. Weitere große, multizentrische Studien sind erforderlich, um den bestmöglichen Cut-off-Wert zu ermitteln, sowie eine höchst-mögliche diagnostische Genauigkeit mit bestmöglichen neonatalen Ergebnissen zu erzielen.

Darüber hinaus wurde in dieser Studie von einem hohen Anteil TAPS-typischer kardialer Erkrankungen (atrioventrikuläre Klappenregurgitation, funktionelle Pulmonalstenose oder -atresie, kardiothorakales Verhältnis $\geq 0,5$) in beiden Gruppen berichtet (42 % bzw. 72 %). Dieses Vorkommen spiegelt wahrscheinlich ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium wieder (Stadium ≥ 3 nach den aktuellen Leitlinien (Kaisenberg et al. 2020)). Tollenaar et al. berichteten in ihrer Studie nicht über kardiale Erkrankungen.

Die Prävalenz spontan entstandener TAPS bei monochorialen-diamnioten Zwillingen wird in der Literatur mit etwa 5% beschrieben (U. Gembruch, Hecher, and Steiner 2018). In der vorliegenden Studie bestätigten sich postnatal 36 der spontan entstandenen TAPS-

Zwillingspaare. Dies entspricht einer Prävalenz von etwa 10%. Eine mögliche Ursache der hohen Prävalenz im Vergleich zu dem, in der Literatur beschriebenen Wert, wird im Folgenden eruiert. In dieser Studie wurden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen zum einen eine Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM beider Feten höchstens eine Woche vor dem Geburtstermin lag und zum anderen postnatal, innerhalb von 24 Stunden, bei beiden Zwillingen der Hämoglobin-Wert kontrolliert wurde. Daher lässt sich vermuten, dass vermehrt Zwillinge, die bereits pränatal Auffälligkeiten, wie z.B. ein FETS oder TAPS gezeigt haben, einer intensiveren Untersuchung, sowie entsprechenden Kontrollen unterzogen wurden. Dadurch scheint es wahrscheinlich, dass jene Zwillinge auch noch eine Woche vor der Entbindung den entsprechenden Doppler Ultraschall der ACM bekommen haben und somit in die Studie aufgenommen werden konnten. Gleiches gilt für das Einschlusskriterium der postnatalen Laborkontrolle des Hb-Wertes innerhalb von 24 Stunden. Bedauerlicherweise wird der Hb-Wert nicht routinemäßig bei allen monochorialen-diamnioten Zwillingen direkt postnatal kontrolliert. Auch hier scheint es naheliegend, dass bei pränatal geäußerter TAPS-Diagnose, der Hb-Wert postnatal häufiger ordnungsgemäß kontrolliert wurde und die Zwillinge so in die Studie mitaufgenommen werden konnten.

Offen bleibt die Frage, welchen tatsächlichen Nutzen die Kinder haben, welche durch die Delta-Methode als TAPS diagnostiziert wurden und dadurch eine frühere Intervention erhielten. Dieser Frage sollte an einem Kollektiv, welches nach der Delta-Methode diagnostiziert und ggf. therapiert wurde, weiter untersucht werden.

Ein Vorteil dieser Studie ist, dass eine heterogene Gruppe von monochorialen-diamnioten Zwillingen betrachtet wurde und nicht nur eine Gruppe von monochorialen-diamnioten Zwillingen mit postnatal bestätigter TAPS- Diagnose. Aus den aktuell analysierten Daten wird deutlich, dass die prospektive Evaluation von monochorialen Zwillingschwangerschaften erforderlich ist und Interventionskriterien und Outcome-Parameter konsequent dokumentiert werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten der vorliegenden Studie die Erkenntnis gewinnen, dass in einer heterogenen Gruppe von monochorialen-diamniotischen Zwillingschwangerschaften, Delta ACM-Vmax > 0,5 MoM eine größere diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage von TAPS aufweist, als das vergleichbare Kriterium ACM-Vmax >1,5/<1,0 MoM. Eine schnellere Diagnose von TAPS durch Delta ACM-Vmax >

0,5 MoM ermöglicht eine intensivere Überwachung. Ebenfalls ist eine fetale Intervention, falls indiziert, zu diskutieren. Ärzte, die an der Betreuung dieser Hochrisiko-Zwillingschwangerschaften beteiligt sind, sollten sich dieser Befunde bewusst sein.

4.1 Limitierende Faktoren

Die retrospektive Datenanalyse stellt im Fall von seltenen Ereignissen und Erkrankungen die einzige Methode dar, um möglichst viele, von dieser raren Komplikation betroffenen, Patienten in einer Studie zu erfassen. Allerdings gilt es hierbei einige potenzielle Fehlerquellen zu beachten. Retrospektive Studienresultate unterliegen häufig systematischen Fehlern, welche zur Verzerrung der Ergebnisse führen können; diese werden als Bias bezeichnet (Hammer, Prel, and Blettner 2009).

Eine Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen einer histopathologischen Untersuchung der Plazenta, um die für TAPS pathognomonischen Anastomosen postnatal belegen zu können. Durch die Einbeziehung von fünf verschiedenen Zentren und der retrospektiven Datenanalyse konnte die Histologie nicht rückwirkend berücksichtigt werden.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass es durch verschiedenste Ursachen zu einer Verfälschung des postnatal gemessenen Hb-Wertes kommen kann. Zu diesen Ursachen zählen unter anderem die unterschiedlichen Abnabeltechniken. Weitere Ursachen können Flüssigkeitsgaben, sowie ein unterschiedlicher Zeitpunkt der postnatalen Blutabnahme sein. Selbsterklärend ist, dass es durch einen verfälschten Hb-Wert des einzelnen Zwillings, auch zu einer Veränderung der Hb-Differenz zwischen den Zwillingen kommt. Die Selektions-Bias und Performance-Bias sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Selektions-Bias kann entstehen, wenn die Rekrutierung der Daten nicht dem Zufallsprinzip unterliegt. Bei einigen Patienten dieses Studienkollektivs, musste, zum Zweck der Vergleichbarkeit, eine Selektionierung aufgrund von fehlenden prä- und postnatalen Daten durchgeführt werden. Die Performance-Bias tritt in Erscheinung, wenn die zu vergleichenden Gruppen nicht der gleichen Beobachtung und Untersuchung unterliegen (Juni 2001). Bezogen auf die vorliegende Studie, muss berücksichtigt werden, dass es bei den Zwillingen mit einem pränatalen Verdacht auf TAPS oder FFTS im Folgenden zu einer engmaschigeren Untersuchung und Kontrolle der Parameter kam, als bei den Zwillingspaaren, bei denen pränatal keine Auffälligkeiten erfasst wurden. Diese unterschiedlichen Voraussetzungen können das Datenbild verfälscht darstellen.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass trotz des Beobachtungszeitraums von 10 Jahren und der multizentrischen Datenerfassung, eine Studienpopulation von 60 TAPS-Zwillingspaaren nur eine begrenzte Aussagekraft bieten kann.

Der Zentrumseffekt (Tabelle 13 und Abbildung 15) bei multizentrischen Studien bietet den Vorteil der Erfassung eines deutlich größeren Patientenkollektivs und somit einer stärker generalisierten Aussage der Ergebnisse. Zum Zentrumseffekt zählen u.a. die Erfahrung und Qualifikation der Untersuchenden, sowie die Ausstattung und Anzahl der Patienten (Klimm et al. 2012). Die möglicherweise so geschaffenen, unterschiedlichen Voraussetzungen in der Diagnostik und Therapie, können den Blick auf die Ergebnisse verzerren. Die Bedeutung der Erfahrungen der jeweiligen Untersuchenden konnten bedauerlicherweise aufgrund der Pandemie Situation nicht rückwirkend miterfasst werden. Ein weiterer zu nennender Punkt des Zentrumseffekts ist die Akkumulation von schwerwiegenden Fällen in den Zentren der Maximalversorgung, wodurch es zur Verzerrung der Kollektivs kommen kann.

Ein weiterer Faktor, der diese Studie sehr stark eingeschränkt und verkompliziert hat, waren lückenhafte Dokumentationen. Einige der Patienten konnten nicht in die Studie miteinbezogen werden, da pränatal die Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM nicht immer dokumentiert wurden oder die Messung länger als eine Woche vor dem Geburtszeitpunkt zurücklag. Ein weitaus größerer Teil der mo-di Gemini konnte nicht berücksichtigt werden, da postnatal der Hb-Wert der Zwillinge nicht gemessen bzw. nicht dokumentiert wurde. Da die Anzahl der TAPS-Fälle, die in die Studie aufgenommen werden konnten, eher gering war, können diese Ergebnisse lediglich weitere Ansätze bieten. Um eine noch globalere Aussage treffen zu können, wäre ein noch größeres Patientenkollektiv vonnöten. Eine prospektive Studie wäre für eine eindeutige Aussage wünschenswert. Aufgrund des eher seltenen TAPS-Vorkommens, würde dies jedoch einen langen Zeitraum in Anspruch nehmen.

5 Schlussfolgerung

Abschließend stellt sich die Frage, in welcher Form der Patient, das Gesundheitssystem, die Klinik und die Wissenschaft von den neu gewonnenen Ergebnissen profitieren können.

Die Implikation der Ergebnisse ermöglicht bei Integration von $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ in den diagnostischen Alltag von Zwillingsschwangerschaften, dass bereits pränatal deutlich mehr TAPS-Fälle diagnostiziert werden können (82% vs. 33%, Tabelle 8). Dies würde nicht nur eine frühere Diagnosestellung, sondern gegebenenfalls auch eine raschere Intervention begünstigen. Inwiefern sich das Outcome der Zwillinge bei früherer Diagnosestellung durch $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ verbessern kann, muss in weiteren Studien kontrolliert werden. Anhand dieser Studie lässt sich dies nicht hinreichend beurteilen, da die pränatale Diagnose einer TAPS-Erkrankung bei vorliegender $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ in den meisten Fällen durch den Pränataldiagnostiker nicht erkannt wurde. Eine frühere Intervention bei pränataler Diagnosestellung lässt vermuten, dass die Langzeitfolgen dieser Erkrankung reduziert werden können. Für das Gesundheitssystem könnten diese Ergebnisse eine finanzielle Entlastung bedeuten, vor allem dadurch, da keine weiteren Kosten in der pränatalen Diagnostik entstehen würden. Die Kliniken könnten von diesen Ergebnissen durch die verbesserte Diagnostik profitieren, ohne einen pränatal diagnostischen Mehraufwand tragen zu müssen. Denn die Messung der Flussgeschwindigkeit der ACM in den beiden pränatalen Diagnosemethoden unterscheidet sich nicht. Lediglich die Bewertung ist differentiell, da bei einer Diagnostik mittels $\Delta \text{ACM-V}_{\max} > 0,5 \text{ MoM}$ das Augenmerk auf der Differenz der Flussgeschwindigkeit liegt, während es sich bei der aktuell leitliniengemäßen Diagnostik, um die absoluten Werte des jeweiligen Zwillings handelt. Auch die Wissenschaft kann einen Nutzen aus den beschriebenen Ergebnissen ziehen. Zum einen dienen die aus der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse dazu, die bis heute noch nicht bis in Detail erfasste Erkrankung TAPS besser zu verstehen. Dieser Erkenntnisgewinn kann für die künftige Diagnostik und Intervention nur von Vorteil sein. Zum anderen eröffnen sich neue Fragestellungen, deren Antworten helfen könnten, dieses Krankheitsbild besser zu verstehen.

6 Ausblick

Im Verlauf dieser Studie wurde deutlich, dass die postnatale Zusammenarbeit zwischen Pädiater und Pränataldiagnostiker eine essenzielle Grundlage für eine gute Diagnostik und Therapie bei TAPS darstellt. TAPS ist eine Erkrankung, deren Ursprung bereits pränatal liegt und welche bei unzureichender Therapie zu chronischen Langzeitfolgen führen kann.

Außerdem wurde deutlich, wie wichtig die postnatale Hb Diagnostik bei allen mo-di Gemini ist. In keiner der untersuchten Kliniken wurde diese bisher konsequent von den Pädiatern durchgeführt. So fehlten viele postnatale Daten anhand derer eine TAPS-Diagnostik hätte bestätigt oder aufgedeckt werden können.

Um diese Fehlerquelle künftig zu vermeiden, sollte gemeinsam mit beiden Fachbereichen ein verbindliches Protokoll vereinbart werden, in dem sowohl pränatale als auch postnatale Handlungsanweisungen bei mo-di Zwillingen vermerkt sind. Das Ziel hierbei sollte eine bessere Dokumentation und interdisziplinärer Austausch sein, um ein geeignetes Vorgehen besser an einem großen Patientenkollektiv analysieren zu können. Die bestmögliche Diagnostik und Therapie sollte dabei sowohl für die Pädiater, als auch für die Pränataldiagnostiker die Grundlage des gemeinsamen Interesses sein. Daher sollte von beiden Fachbereichen, eine Optimierung in der Dokumentation und der Kommunikation angestrebt werden.

7 Zusammenfassung

7.1 Abstract - deutsch

Hypothese: „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ TAPS stellt eine Komplikation bei monochorialen-diamnioten Zwillingschwangerschaften dar. In dieser Studie wird analysiert, ob die pränatale Diagnose mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM mehr TAPS-Fälle detektiert als die leitliniengemäße Diagnostik durch ACM-Vmax $> 1,5 / < 1,0$ MoM.

Material und Methoden: Diese Datenanalyse wurde retrospektiv durchgeführt. Berücksichtigt wurden monochorial-diamniote Zwillingschwangerschaften von 2010 - 2021. Es wurden ausschließlich lebend-geborene Gemini betrachtet, bei denen pränatal die Messung der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media höchstens eine Woche vor dem Geburtstermin lag und postnatal innerhalb von 24 Stunden ein Hb-Wert gemessen wurde. Die Diagnose TAPS wurde bei einer Hämoglobin-Differenz > 80 g/l gestellt.

Ergebnisse: Die 348 Zwillingspaare wurden pränatal in drei Diagnosegruppen eingeteilt: TAPS-Diagnose durch ACM-Vmax $> 1,5 / < 1,0$ MoM, Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM und eine Kontrollgruppe.

Die Diagnostik durch ACM-Vmax $> 1,5 / < 1,0$ MoM (Cut-off Gruppe) wies eine niedrigere Sensitivität auf als die mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM (Delta-Gruppe) diagnostizierten TAPS (33% CI: 28% - 38% vs. 82% CI: 78% - 86%). Die Spezifität erwies sich mit 97% (CI: 95% - 99%) in der Cut-off Gruppe höher als in der Delta-Gruppe mit 86% (CI: 82% - 90%). Das Risiko, dass pränatal fälschlicherweise ein TAPS nicht erkannt wird, ist in der Cut-off Gruppe größer als in der Delta-Gruppe (52% vs. 18%).

Schlussfolgerung: Es wurde gezeigt, dass mittels Delta ACM-Vmax $> 0,5$ MoM mehr TAPS diagnostiziert wurden, die nach den aktuellen Leitlinien pränatal nicht diagnostiziert worden wären. Zudem zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen Delta ACM-Vmax und postnatalen Hämoglobin-Differenzen.

In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv erwies sich die TAPS-Diagnostik mittels Delta Vmax als robusteres Verfahren. In der klinischen Anwendung sollte es daher verstärkt Berücksichtigung finden und weiter evaluiert werden.

7.2 Abstract – englisch

Hypothesis: „Twin anemia-Polycythemia sequence“ TAPS is a complication in monochorionic-diamniotic twin pregnancies. This study analyzes whether the prenatal diagnosis using delta MCA-PSV $> 0,5$ MoM detects more TAPS cases than the guideline-based diagnosis using MCA-PSV $>1,5/<1,0$ MoM.

Material and Methods: This data analysis is carried out retrospectively. Monochorionic-diamniotic twin pregnancies from 2010 to 2021 were taken into account. Only live-born gemini were considered in which the flow velocity of the arteria cerebri media was measured prenatally at most one week before the due date and a hemoglobin-value was measured postnatally within 24 hours. The TAPS diagnosis was ascertained at a hemoglobin difference > 80 g/l.

Results: The 348 twin pairs were divided into three diagnostic groups: TAPS diagnosis through MCA-PSV $>1,5/<1,0$ MoM, delta MCA-PSV $> 0,5$ MoM and a control group. The diagnosis through MCA-PSV $>1,5/<1,0$ MoM (cut-off group) showed a lower sensitivity than the within delta MCA-PSV $> 0,5$ MoM (delta-group) diagnosed TAPS (33% *CI*: 28% - 38% vs. 82% *CI*: 78% - 86%). The specificity proved with 97% (*CI*: 95% - 99%) higher in the cut-off group than in the delta group with 86% (*CI*: 82% - 90%). The risk that a TAPS is mistakenly not recognized prenatally, is higher in the cut-off group than in the delta-group (52% vs. 18%).

Conclusion: It has been shown that more TAPS were diagnosed within delta MCA-PSV $> 0,5$ MoM which would not have been diagnosed prenatally according to the current guidelines. In addition, there was a high correlation between delta MCA-PSV and postnatal hemoglobin differences.

In the collective examined in the present study, TAPS diagnostics using delta MCA-PSV proved to be a more robust method. In clinical use, it should therefore be given greater consideration and further evaluated.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
BMI	Body Mass Index
CI	Konvidenzintervall
CPAP	continuous positive airway pressure
CTG	Kardiotokografie
di-di	dichorial-diamniot
Diff.	Differenz
FFTS	Feto-Fetales Transfusionssyndrom
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
ICSI	Intracytoplasmatische Spermien-Injektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LT	Lebenstag
MDI	Mental Development Index
mo-di	monochorial-diamniot
mo-mo	monochorial-monoamniot
MoM	Multiples of the Median
p.c.	Post Conceptionem
pp.	postpartal
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STV	short tandem variatio
TAPS	Twin Anemia-Polycythemia Sequence
u.a.	unter Anderem
V.a.	Verdacht auf
Vmax	Spitzenflussgeschwindigkeit
z.B.	zum Beispiel

8.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ERSTTRIMESTER-SCREENING. LAMBDA-ZEICHEN BEI DICHORIALEN ZWILLINGEN (A). T-ZEICHEN BEI MONOCHORIALEN ZWILLINGEN (B). (KHALIL ET AL. 2016, JOHN WILEY AND SONS, LIZENZ: 5184350871770).....	3
ABBILDUNG 2: EIHAUT-UND CHORIONVERHÄLTNISSE IN BEZUG AUF DEN TEILUNGSZEITPUNKT, SOWIE DESSEN PROZENTUALES VORKOMMEN (POST CONCEPTIONEM = P.C.). EIGENE DARSTELLUNG.....	5
ABBILDUNG 3: DARSTELLUNG DER PATHOGENESE VON FFTS (EIGENE DARSTELLUNG IN ANLEHNUNG AN TCHIRIKOV 2010)	9
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER FETOSKOPISCHEN LASERKOAGULATION (SAGO ET AL. 2018, JOHN WILEY AND SONS, LIZENZ: 5184411440012).....	14
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SALOMON-TECHNIK BEI FETOSKOPISCHEN LASERKOAGULATION (SAGO ET AL. 2018, JOHN WILEY AND SONS, LIZENZ: 5184411440012).....	15
ABBILDUNG 6: PLAZENTA EINES SPONTAN ENTSTANDENEN TAPS. LINKES BILD: VOR FARBINJEKTION—LINKE SEITE DER PLAZENTA: DONOR-FETEN VERSORGENDER ANTEIL (FAHL), RECHTE SEITE DER PLAZENTA: DER DEN AKZEPTOR VERSORGENDE ANTEIL DER PLAZENTA. RECHTES BILD: NACH FARBINJEKTION - WENIGE DÜNNE ANASTOMOSEN SICHTBAR (SLAGHEKKE ET AL. 2010, KARGER PUBLISHERS LIZENZ: 5184441258333)	16
ABBILDUNG 7: DOPPLERSONOGRAPHIE DER ARTERIA CEREBRI MEDIA OHNE PATHOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN IM 3. TRIMESTER (ANONYMISIERTE ABBILDUNG AUS DEM UKGM GIEßEN)	19
ABBILDUNG 8: VMAX (CM/S) NORMWERTE DER ACM IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWANGERSCHAFTSALTER (WOCHE). (IN ANLEHNUNG UND GENEHMIGUNG VON G. MARI ET AL., NONINVASIVE DIAGNOSIS BY DOPPLER ULTRASONOGRAPHY OF FETAL ANEMIA DUE TO MATERNAL RED-CELL ALLOIMMUNIZATION. COLLABORATIVE GROUP FOR DOPPLER ASSESSMENT OF THE BLOOD VELOCITY IN ANEMIC FETUSES, 2000). COPYRIGHT MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY.	20
ABBILDUNG 9: FLUSSDIAGRAMM - PRÄNATALEN BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN BEI TAPS (EIGENE DARSTELLUNG IN ANLEHNUNG AN TOLLENAAR ET AL. 2016)	23
ABBILDUNG 10: KREISDIAGRAMM - VERTEILUNG DER FÄLLE AUF DIE VERSCHIEDENEN KLINIKEN	34
ABBILDUNG 11: KREISDIAGRAMM - DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER HÄMOGLOBIN-DIFFERENZEN IM UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV	35
ABBILDUNG 12: BALKENDIAGRAMM - DARSTELLUNG DER ABSOLUTEN TAPS-FÄLLE NACH ACM-VMAX >1,5/<1,0 MOM UND NACH ACM-VMAX > 0,5 MOM	37
ABBILDUNG 13: DARSTELLUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN DELTA ACM-VMAX UND DER HB-DIFFERENZ ANHAND EINES STREUDIAGRAMMS	38
ABBILDUNG 14: ZUSAMMENFASSUNG DER PRÄNATALEN TAPS-DIAGNOSE UND POSTPARTALEN TAPS-BESTÄTIGUNG	40
ABBILDUNG 15: DARSTELLUNG DER ANZAHL DER PRÄNATAL DIAGNOSTIZIERTEN TAPS-FÄLLE PRO KLINIK UND DEREN POSTNATALE BESTÄTIGUNG. EIGENE DARSTELLUNG.	53
ABBILDUNG 16: RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC (ROC) KURVE ZUR DETEKTION DES OPTIMALEN DELTA ACM-VMAX CUT-OFF-WERTES.....	58
ABBILDUNG 17: LINKS: TAPS-ZWILLINGE UNMITTELBAR NACH DER GEBURT AUS DEM UKGM GIEßEN. RECHTS: PLAZENTA VON ZWILLINGEN MIT TAPS. MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG DER ELTERN, DIESE BILDER VERWENDEN ZU DÜRFEN.....	85

8.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FFTS- STADIEN NACH QUINTERO (QUINTERO ET AL. 1999).....	9
TABELLE 2: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN BEIM FFTS (BAHLMANN 2009).....	11
TABELLE 3: KREUZTABELLE - DARSTELLUNG DER TAPS-FÄLLE, DIE NACH EINEM FFTS ENTSTANDEN SIND	35
TABELLE 4: KREUZTABELLE - ANALYSE DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN POSTNATALER HB-DIFFERENZ UND PRÄNATALER TAPS-DIAGNOSE MITTELS DELTA ACM-VMAX > 0,5 MOM BZW. ACM-VMAX >1,5/<1,0 MOM	38
TABELLE 5: KREUZTABELLE - POSTPARTALE TAPS-STADIENEINTEILUNG NACH HÄMOGLOBIN-DIFFERENZ	40
TABELLE 6: KREUZTABELLE - VORHERSAGE DER PRÄNATAL DIAGNOSTIZIERTEN TAPS-FÄLLE ANHAND VON DELTA ACM-VMAX > 0,5 MOM UND DEREN ÜBEREINSTIMMUNG MIT DEN POSTNATAL BESTÄTIGTEN TAPS-FÄLLEN ANHAND DER HB-DIFFERENZ > 80G/L.....	41
TABELLE 7: KREUZTABELLE - VORHERSAGE DER PRÄNATAL DIAGNOSTIZIERTEN TAPS-FÄLLE ANHAND VON ACM-VMAX >1,5/<1,0 MOM UND DESSEN ÜBEREINSTIMMUNG MIT DEN POSTNATAL BESTÄTIGTEN TAPS-FÄLLEN ANHAND DER HB-DIFFERENZ > 80 G/L.....	42
TABELLE 8: WERTIGKEIT DER PRÄNATALEN DIAGNOSTIK-METHODEN	43
TABELLE 9: KREUZTABELLE - VERANSCHAULICHUNG DER PRÄNATALEN PATIENTENDOKUMENTATION IN BEZUG AUF DIE BEIDEN PRÄNATALEN DIAGNOSEVERFAHREN.....	45
TABELLE 10: GRUNDCHARAKTERISTIKA VON UNKOMPLIZIERTEN MO-DI GEMINI (KONTROLLGRUPPE) UND TAPS.....	48
TABELLE 11: DARSTELLUNG VERSCHIEDENER FETALER UND NEONATALER CHARAKTERISTIKA BEI TAPS-GEMINI IN BEZUG AUF DIE UNTERSCHIEDLICHEN DIAGNOSEKRITERIEN (DELTA ACM-VMAX > 0,5 MOM VS. ACM-VMAX >1,5/<1,0 MOM)	49
TABELLE 12: KREUZTABELLE - HÄMATOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI MONOCHORIALEN-DIAMNIOTEN ZWILLINGEN	51
TABELLE 13: VERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS AUF DIE KLINIKEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER PRÄNATALDIAGNOSTIK.....	52
TABELLE 14: MODIFIZIERTE PRÄNATALE TAPS-STADIENEINTEILUNG DER UNIVERSITÄT LEIDEN (TOLLENAAR ET AL. 2019A) IM VERGLEICH MIT DEN MOMENTAN GÜLTIGEN TAPS-KRITERIEN (KHALIL ET AL. 2016).....	54
TABELLE 15: KREUZTABELLE - DARSTELLUNG DER STADIENEINTEILUNG VON DELTA ACM-VMAX, VERGlichen MIT DEN PRÄNATALEN DIAGNOSEVERFAHREN (DELTA ACM-VMAX UND ACM VMAX >1,5/<1,0 MOM) ..	56

8.4 Literaturverzeichnis

- Adegbite, Adedayo L., Shirley Castille, Stuart Ward, and Rekha Bajoria. 2004. 'Neuromorbidity in Preterm Twins in Relation to Chorionicity and Discordant Birth Weight'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190 (1): 156–63. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.07.004>.
- Bahlmann, F. 2004. 'Fetofetales Transfusionssyndrom: Überwachung und Therapie'. *Der Gynäkologe* 37 (8). <https://doi.org/10.1007/s00129-004-1567-y>.
- . 2009. 'Die monochoriale Zwillingsgravidität und ihre Problematik'. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 213 (06): 234–37. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241808>.
- Bald, Rainer. 2013. 'Intrauterine fetale Transfusionen Intrauterine Transfusion von Erythrozyten'. https://www.drk-haemotherapie.de/suche?alle_ausgaben=&autor_suche=&autoren%5B%5D=rainer-bald&beitrag_suche=&pro_seite=.
- Barrea, Catherine, Fawaz Alkazaleh, Greg Ryan, Brian W. McCrindle, Anita Roberts, Jean-Luc Bigras, Jon Barrett, Gareth P. Seaward, Jeffrey F. Smallhorn, and Lisa K. Hornberger. 2005. 'Prenatal Cardiovascular Manifestations in the Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Recipients and the Impact of Therapeutic Amnioreduction'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192 (3): 892–902. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.015>.
- Barrett, Jon F.R., Mary E. Hannah, Eileen K. Hutton, Andrew R. Willan, Alexander C. Allen, B. Anthony Armson, Amiram Gafni, et al. 2013. 'A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy'. *New England Journal of Medicine* 369 (14): 1295–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214939>.
- Baud, David, Rory Windrim, Johannes Keunen, Edmond N. Kelly, Prakesh Shah, Tim van Mieghem, P. Gareth R. Seaward, and Greg Ryan. 2013. 'Fetoscopic Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome before 17 and after 26 Weeks' Gestation'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 208 (3): 197.e1-197.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.027>.
- Beckmann, Charles R. B., and American College of Obstetricians and Gynecologists, eds. 2010. *Obstetrics and Gynecology*. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- Benirschke, K., and C. K. Kim. 1973. 'Multiple Pregnancy. 1'. *The New England Journal of Medicine* 288 (24): 1276–84. <https://doi.org/10.1056/NEJM197306142882406>.
- Bonferroni, C. 1936. *Teoria Statistica Delle Classi e Calcolo Delle Probabilità*. Florenz, Italien.
- Cheong-See, Fiona, Ewoud Schuit, David Arroyo-Manzano, Asma Khalil, Jon Barrett, K S Joseph, Elizabeth Asztalos, et al. 2016. 'Prospective Risk of Stillbirth and Neonatal Complications in Twin Pregnancies: Systematic Review and Meta-Analysis'. *BMJ*, September, i4353. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4353>.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and Society for Maternal–Fetal Medicine. 2016. 'Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies'. *Obstetrics and Gynecology* 128 (4): e131-146. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001709>.
- De Lia, J. E., D. P. Cruikshank, and W. R. Keye. 1990. 'Fetoscopic Neodymium:YAG Laser Occlusion of Placental Vessels in Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *Obstetrics and Gynecology* 75 (6): 1046–53.
- Denbow, Mark L., Philip Cox, Myles Taylor, Donna M. Hammal, and Nicholas M.

Fisk. 2000. 'Placental Angioarchitecture in Monochorionic Twin Pregnancies: Relationship to Fetal Growth, Fetofetal Transfusion Syndrome, and Pregnancy Outcome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (2): 417–26. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70233-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70233-X).

Di Mascio, D., A. Khalil, A. D'Amico, D. Buca, P. Benedetti Panici, M. E. Flacco, L. Manzoli, et al. 2020. 'Outcome of Twin–Twin Transfusion Syndrome According to Quintero Stage of Disease: Systematic Review and Meta-analysis'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56 (6): 811–20. <https://doi.org/10.1002/uog.22054>.

Diehl, W., and K. Hecher. 2018. 'Mehrlingsschwangerschaft'. In *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*, edited by Ulrich Gembruch, Kurt Hecher, and Horst Steiner, 567–91. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-53662-9_21.

Evans, M. I., J. D. Goldberg, J. Horenstein, R. J. Wapner, M. A. Ayoub, J. Stone, S. Lipitz, et al. 1999. 'Selective Termination for Structural, Chromosomal, and Mendelian Anomalies: International Experience'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 181 (4): 893–97. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70321-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70321-2).

Faber, R., Kai-Sven Heling, Horst Steiner, and Ulrich Gembruch. 2019. 'Doppler Sonography during Pregnancy – DEGUM Quality Standards and Clinical Applications (Part 1)'. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 40 (03): 319–25. <https://doi.org/10.1055/a-0800-8596>.

Fichera, A., C. Ambrosi, F. Taddei, R. Gasparotti, and T. Frusca. 2009. 'Severe Brain Damage from Twin-Twin Transfusion Syndrome Treated with Serial Amnioreductions after 26 Weeks: A Case to Reconsider the Gestational Age Limits of Laser Therapy'. *Fetal Diagnosis and Therapy* 25 (2): 203–5. <https://doi.org/10.1159/000212593>.

Fishel-Bartal, M., B. Weisz, S. Mazaki-Tovi, E. Ashwal, B. Chayen, S. Lipitz, and Y. Yinon. 2016. 'Can Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Predict Polycythemia in Monochorionic-Diamniotic Twins? Evidence from a Prospective Cohort Study: MCA and Polycythemia in MCDA Twins'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 48 (4): 470–75. <https://doi.org/10.1002/uog.15838>.

Fisk, N. M., G. J. Duncombe, and M. H. F. Sullivan. 2009. 'The Basic and Clinical Science of Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *Placenta* 30 (5): 379–90. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.005>.

Fox, Caroline, Mark D. Kilby, and Khalid S. Khan. 2005. 'Contemporary Treatments for Twin–Twin Transfusion Syndrome'. *Obstetrics & Gynecology* 105 (6): 1469–77. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000161322.92539.23>.

Gembuch, U., K. Hecher, and H. Steiner. 2018. 'Ultraschalldiagnostik in Der Geburtshilfe Und Gynäkologie'. In , 568–89. Springer-Verlag.

Genova, L., F. Slaghekke, F. J. Klumper, J. M. Middeldorp, S. J. Steggerda, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2013. 'Management of Twin Anemia-Polycythemia Sequence Using Intrauterine Blood Transfusion for the Donor and Partial Exchange Transfusion for the Recipient'. *Fetal Diagnosis and Therapy* 34 (2): 121–26. <https://doi.org/10.1159/000346413>.

Greenhalgh, Trisha. 2019. *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine and Healthcare*. Sixth edition. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell.

Grenzel-Boroviczény, O., and R. Roos. 2015. 'Neonatologie'. In *Neonatologie*, 116–22. Thieme Verlag.

Grubinger, E., and M. Scheier. 2011. 'Gynäkologische Endokrinologie - Mehrlingsschwangerschaften-Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität', 2, . <https://www.kup.at/kup/pdf/9907.pdf>.

Hammer, Gaël P., Jean-Baptist du Prel, and Maria Blettner. 2009. 'Avoiding Bias in

Observational Studies'. *Deutsches Aerzteblatt Online*, October. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0664>.

Hecher, Kurt, Hanno Plath, Thomas Bregenzer, Manfred Hansmann, and Bernhard J. Hackelöer. 1999. 'Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amniocenteses in the Treatment of Severe Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (3): 717–24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70278-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70278-4).

Heinemann, Markus K. 2016. *How Not to Write a Medical Paper: A Practical Guide*. Dehli Stuttgart New York: Thieme.

Hellin, Dionys. 1895. *Die Ursache der Multiparität der uniparen Tiere überhaupt und der Zwillingschwangerschaft beim Menschen insbesondere*. München: Seitz & Schauer.

Herway, C., A. Johnson, K. Moise, and K. J. Moise. 2009. 'Fetal Intraperitoneal Transfusion for Iatrogenic Twin Anemia-Polycythemia Sequence after Laser Therapy'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 33 (5): 592–94. <https://doi.org/10.1002/uog.6334>.

Huber, Agnes, and Kurt Hecher. 2004. 'How Can We Diagnose and Manage Twin-Twin Transfusion Syndrome?' *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 18 (4): 543–56. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.04.006>.

Juni, P. 2001. 'Systematic Reviews in Health Care: Assessing the Quality of Controlled Clinical Trials'. *BMJ* 323 (7303): 42–46. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.42>.

Kaisenberg, CS von, P Klaritsch, N Ochsenbein-Kölble, M Hodel, M Nothacker, and K Hecher. 2020. 'AWMF LL 015-087 S24 Überwachung Und Betreuung von Zwillingschwangerschaften'. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-087l_S2e_Ueberwachung-Betreuung-Zwillingschwangerschaften_2020-05.pdf.

Khalil, A., S. Gordijn, W. Ganzevoort, B. Thilaganathan, A. Johnson, A. A. Baschat, K. Hecher, et al. 2020. 'Consensus Diagnostic Criteria and Monitoring of Twin Anemia–Polycythemia Sequence: Delphi Procedure'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 56 (3): 388–94. <https://doi.org/10.1002/uog.21882>.

Khalil, A., M. Rodgers, A. Baschat, A. Bhide, E. Gratacos, K. Hecher, M. D. Kilby, et al. 2016. 'ISUOG Practice Guidelines: Role of Ultrasound in Twin Pregnancy: ISUOG Guidelines'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 47 (2): 247–63. <https://doi.org/10.1002/uog.15821>.

Klimm, Beate, Corinne Brillant, Nicole Skoetz, Horst Müller, Andreas Engert, and Peter Borchmann. 2012. 'The Effect of Specialized Cancer Treatment Centers on Treatment Efficacy in Hodgkin's Lymphoma'. *Deutsches Aerzteblatt Online*, December. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0893>.

Krampl-Bettelheim, E. 2011. 'Mehrlinge'. In *Die Geburtshilfe*, by Henning Schneider, Peter-Wolf Husslein, and Karl Theo Maria Schneider, 4th ed., 923–40. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12974-2>.

Krause, Michael, ed. 2008. *Mehrlingsschwangerschaften: prä- und perinatales Management*. 1. Auflage. München Jena: Elsevier, Urban & Fischer.

Lewi, Liesbeth, Leonardo Gucciardo, Tim Van Mieghem, Philippe de Koninck, Veronika Beck, Helga Medek, Dominique Van Schoubroeck, Roland Devlieger, Luc De Catte, and Jan Deprest. 2010. 'Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification'. *Fetal Diagnosis and Therapy* 27 (3): 121–33. <https://doi.org/10.1159/000313300>.

Liley, A. W. 1963. 'Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease'. *BMJ* 2 (5365): 1107–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5365.1107>.

Liu, Becky, Erkan Kalafat, Amar Bhide, Basky Thilaganathan, and Asma Khalil. 2020. 'Performance of Antenatal Diagnostic Criteria of Twin-Anemia-Polycythemia Sequence'. *Journal of Clinical Medicine* 9 (9): 2754. <https://doi.org/10.3390/jcm9092754>.

Lopriore, E., J. Deprest, F. Slaghekke, D. Oepkes, J. M. Middeldorp, F. P. H. A. Vandenbussche, and L. Lewi. 2008. 'Placental Characteristics in Monochorionic Twins with and without Twin Anemia-Polycythemia Sequence'. *Obstetrics and Gynecology* 112 (4): 753–58. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318187e1ff>.

Lopriore, E., J. M. Middeldorp, D. Oepkes, H. H. Kanhai, F. J. Walther, and F. P. H. A. Vandenbussche. 2007. 'Twin Anemia-Polycythemia Sequence in Two Monochorionic Twin Pairs without Oligo-Polyhydramnios Sequence'. *Placenta* 28 (1): 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.01.010>.

Lopriore, E., F. Slaghekke, K. J. Kersbergen, L. S. de Vries, A. P. Drogtop, J. M. Middeldorp, D. Oepkes, and M. J. Benders. 2013. 'Severe Cerebral Injury in a Recipient with Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Cerebral Injury in TAPS'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 41 (6): 702–6. <https://doi.org/10.1002/uog.12337>.

Lopriore, E., F. Slaghekke, D. Oepkes, J. M. Middeldorp, F. P. H. A. Vandenbussche, and F. J. Walther. 2010. 'Hematological Characteristics in Neonates with Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS): HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS IN TAPS'. *Prenatal Diagnosis* 30 (3): 251–55. <https://doi.org/10.1002/pd.2453>.

'Lucid.App'. n.d. <https://lucid.app/documents#/dashboard>.

Mackenzie, Tippi C., Timothy M. Crombleholme, Mark P. Johnson, Louise Schnauffer, Alan W. Flake, Holly L. Hedrick, Lori J. Howell, and N. Scott Adzick. 2002. 'The Natural History of Prenatally Diagnosed Conjoined Twins'. *Journal of Pediatric Surgery* 37 (3): 303–9. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30830>.

Mari, G., R. L. Deter, R. L. Carpenter, F. Rahman, R. Zimmerman, K. J. Moise, K. F. Dorman, et al. 2000. 'Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses'. *The New England Journal of Medicine* 342 (1): 9–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420102>.

Mari, Giancarlo, Roland Zimmermann, Kenneth J. Moise, and Russell L. Deter. 2005. 'Correlation between Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity and Fetal Hemoglobin after 2 Previous Intrauterine Transfusions'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (3): 1117–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.078>.

Maruotti, G. M., G. Saccone, M. Morlando, and P. Martinelli. 2016. 'First-Trimester Ultrasound Determination of Chorionicity in Twin Gestations Using the Lambda Sign: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 202 (July): 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.023>.

Michelfelder, E., W. Gottliebson, W. Border, M. Kinsel, W. Polzin, J. Livingston, P. Khoury, and T. Crombleholme. 2007. 'Early Manifestations and Spectrum of Recipient Twin Cardiomyopathy in Twin–Twin Transfusion Syndrome: Relation to Quintero Stage'. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 30 (7): 965–71. <https://doi.org/10.1002/uog.5211>.

Middeldorp, Jm, E Lopriore, M Sueters, Fjcm Klumper, Hhh Kanhai, Fpha Vandenbussche, and D Oepkes. 2007. 'Twin-to-Twin Transfusion Syndrome after 26 Weeks of Gestation: Is There a Role for Fetoscopic Laser Surgery?' *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 114 (6): 694–98. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01337.x>.

Monod, Cécile, and Thierry Girard. 2020. 'Mehrlingsschwangerschaften'. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 55 (11/12): 702–12. <https://doi.org/10.1055/a-1070-6858>.

Moosbrugger, Helfried, and Augustin Kelava. 2012. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. 2., Aktualisierte und überarbeitete Auflage. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). 2011. *Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period*. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: RCOG Press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83105/>.

Paladini, D, S K Chita, and L D Allan. 1990. 'Prenatal Measurement of Cardiothoracic Ratio in Evaluation of Heart Disease.' *Archives of Disease in Childhood* 65 (1 Spec No): 20–23. https://doi.org/10.1136/ad.65.1_Spec_No.20.

Pflieger, Verena. 2014. 'Bestimmtheitsmaß R^2 - Teil 2: Was ist das eigentlich, ein R^2 ?', June. https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Bestimmtheitsmass_R2-Teil2.html.

Quintero, Rubén A., Jan E. Dickinson, Walter J. Morales, Patricia W. Bornick, Carlos Bermúdez, Robert Cincotta, Fung Yee Chan, and Mary H. Allen. 2003. 'Stage-Based Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188 (5): 1333–40. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.292>.

Quintero, Rubén A, Walter J Morales, Mary H Allen, Patricia W Bornick, Patricia K Johnson, and Michael Kruger. 1999. 'Staging of Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *Journal of Perinatology* 19 (8): 550–55. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200292>.

Rizzo, G., K. H. Nicolaides, D. Arduini, and S. Campbell. 1990. 'Effects of Intravascular Fetal Blood Transfusion on Fetal Intracardiac Doppler Velocity Waveforms'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 163 (4 Pt 1): 1231–38. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90696-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90696-5).

Robyr, Romaine, Liesbeth Lewi, Laurent J. Salomon, Masami Yamamoto, Jean-Pierre Bernard, Jan Deprest, and Yves Ville. 2006. 'Prevalence and Management of Late Fetal Complications Following Successful Selective Laser Coagulation of Chorionic Plate Anastomoses in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 (3): 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.069>.

Rodeck, C. H., J. R. Kemp, C. A. Holman, D. N. Whitmore, J. Karnicki, and M. A. Austin. 1981. 'Direct Intravascular Fetal Blood Transfusion by Fetoscopy in Severe Rhesus Isoimmunisation'. *Lancet (London, England)* 1 (8221): 625–27. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91549-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91549-x).

Rossi, A. Cristina, and Federico Prefumo. 2014. 'Perinatal Outcomes of Twin Anemia–Polycythemia Sequence: A Systematic Review'. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 36 (8): 701–7. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30512-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30512-0).

Salomon, L. J., Z. Alfrevic, C. M. Bilardo, G. E. Chalouhi, T. Ghi, K. O. Kagan, T. K. Lau, et al. 2013. 'ISUOG Practice Guidelines: Performance of First-Trimester Fetal Ultrasound Scan'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 41 (1): 102–13. <https://doi.org/10.1002/uog.12342>.

Scheier, M., E. Hernandez-Andrade, A. Carmo, V. Dezerega, and K. H. Nicolaides. 2004. 'Prediction of Fetal Anemia in Rhesus Disease by Measurement of Fetal Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 23 (5): 432–36. <https://doi.org/10.1002/uog.1010>.

Sebire, N. J., A. Souka, H. Skentou, L. Geerts, and K. H. Nicolaides. 2000a. 'First

Trimester Diagnosis of Monoamniotic Twin Pregnancies'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16 (3): 223–25. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00229.x>.

Sebire, N.J., A. Souka, H. Skentou, L. Geerts, and K.H. Nicolaides. 2000b. 'Early Prediction of Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome'. *Human Reproduction* 15 (9): 2008–10. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.2008>.

Senat, Marie-Victoire, Jan Deprest, Michel Boulvain, Alain Paupe, Norbert Winer, and Yves Ville. 2004. 'Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome'. *The New England Journal of Medicine* 351 (2): 136–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032597>.

Simpson, Lynn L. 2013. 'Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 208 (1): 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>.

Slaghekke, F., R. Favre, S. H. P. Peeters, J. M. Middeldorp, A. S. Weingertner, E. W. van Zwet, F. J. Klumper, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2014. 'Laser Surgery as a Management Option for Twin Anemia-Polycythemia Sequence'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 44 (3): 304–10. <https://doi.org/10.1002/uog.13382>.

Slaghekke, F., W. J. Kist, D. Oepkes, S. A. Pasman, J. M. Middeldorp, F. J. Klumper, F. J. Walther, F. P. H. A. Vandenbussche, and E. Lopriore. 2010. 'Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Diagnostic Criteria, Classification, Perinatal Management and Outcome'. *Fetal Diagnosis and Therapy* 27 (4): 181–90. <https://doi.org/10.1159/000304512>.

Slaghekke, F., J. M. M. van Klink, H. M. Koopman, J. M. Middeldorp, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2014. 'Neurodevelopmental Outcome in Twin Anemia-Polycythemia Sequence after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 44 (3): 316–21. <https://doi.org/10.1002/uog.13387>.

Slaghekke, F., Enrico Lopriore, Liesbeth Lewi, Johanna M Middeldorp, Erik W van Zwet, Anne-Sophie Weingertner, Frans J Klumper, et al. 2014. 'Fetoscopic Laser Coagulation of the Vascular Equator versus Selective Coagulation for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: An Open-Label Randomised Controlled Trial'. *The Lancet* 383 (9935): 2144–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62419-8).

Slaghekke, F., S. Pasman, M. Veujoz, J. M. Middeldorp, L. Lewi, R. Devlieger, R. Favre, E. Lopriore, and D. Oepkes. 2015. 'Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity to Predict Fetal Hemoglobin Levels in Twin Anemia-Polycythemia Sequence'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 46 (4): 432–36. <https://doi.org/10.1002/uog.14925>.

Slaghekke, F., J. P. H. M. van den Wijngaard, J. Akkermans, M. J. C. van Gemert, J. M. Middeldorp, F. J. Klumper, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2015. 'Intrauterine Transfusion Combined with Partial Exchange Transfusion for Twin Anemia Polycythemia Sequence: Modeling a Novel Technique'. *Placenta* 36 (5): 599–602. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.01.194>.

Snowise, S., L. K. Mann, K. J. Moise, A. Johnson, M. W. Bebbington, and R. Papanna. 2017. 'Preterm Prelabor Rupture of Membranes after Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome: PPRM after FLS for TTTS'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 49 (5): 607–11. <https://doi.org/10.1002/uog.15958>.

Sperling, L., C. Kiil, L. U. Larsen, V. Brocks, K. R. Wojdemann, I. Qvist, M. Schwartz, et al. 2007. 'Detection of Chromosomal Abnormalities, Congenital Abnormalities and Transfusion Syndrome in Twins'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29 (5): 517–26. <https://doi.org/10.1002/uog.3918>.

Sueters, Marieke, Johanna M. Middeldorp, Dick Oepkes, Enrico Lopriore, and Frank P.H.A. Vandenbussche. 2005. 'Twin-to-Twin Transfusion Syndrome at 11 Weeks of Gestation'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193 (3): 887–88. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.095>.

Tavares de Sousa, M., A. Fonseca, and K. Hecher. 2019. 'Role of Fetal Intertwin Difference in Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in Predicting Neonatal Twin Anemia-Polycythemia Sequence'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 53 (6): 794–97. <https://doi.org/10.1002/uog.20116>.

Tchirikov, M. 2010. 'Intrauterine fetale Chirurgie'. *Frauenheilkunde up2date* 4 (03): 163–78. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247378>.

Tollenaar, L., E. Lopriore, J. M. Middeldorp, M. C. Haak, F. J. Klumper, D. Oepkes, and F. Slaghekke. 2019a. 'Improved Prediction of Twin Anemia-Polycythemia Sequence by Delta Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity: New Antenatal Classification System'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 53 (6): 788–93. <https://doi.org/10.1002/uog.20096>.

Tollenaar, L., E. Lopriore, J.M. Middeldorp, M.C. Haak, F.J. Klumper, D. Oepkes, and F. Slaghekke. 2019b. 'Improved Prediction of Twin-Aemia-Polycythemia Sequence by Delta Middle Cerebral Atery Peak Systolic Victory: New Antenatal Classification System'. In *Ultrasound Obstet Gynecol*, 788–93.

Tollenaar, L., E. Lopriore, F. Slaghekke, D. Oepkes, J. M. Middeldorp, M. C. Haak, F. J. C. M. Klumper, R. N. G. B. Tan, M. Rijken, and J. M. M. Van Klink. 2020. 'High Risk of Long-Term Neurodevelopmental Impairment in Donor Twins with Spontaneous Twin Anemia-Polycythemia Sequence'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 55 (1): 39–46. <https://doi.org/10.1002/uog.20846>.

Tollenaar, L., F. Slaghekke, L. Lewi, Y. Ville, M. Lanna, A. Weingertner, G. Ryan, et al. 2020. 'Treatment and Outcome of 370 Cases with Spontaneous or Post-Laser Twin Anemia-Polycythemia Sequence Managed in 17 Fetal Therapy Centers'. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 56 (3): 378–87. <https://doi.org/10.1002/uog.22042>.

Tollenaar, L., Femke Slaghekke, Johanna M. Middeldorp, Frans J. Klumper, Monique C. Haak, Dick Oepkes, and Enrico Lopriore. 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 (3): 222–33. <https://doi.org/10.1017/thg.2016.18>.

Valsky, Dan V., Elisenda Eixarch, Josep M. Martinez-Crespo, Emilia-Ruthy Acosta, Liesbeth Lewi, Jan Deprest, and Eduard Gratacós. 2012. 'Fetoscopic Laser Surgery for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome after 26 Weeks of Gestation'. *Fetal Diagnosis and Therapy* 31 (1): 30–34. <https://doi.org/10.1159/000330369>.

Villiers, S.F. de, F. Slaghekke, J.M. Middeldorp, F.J. Walther, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2012. 'Arterio-Arterial Vascular Anastomoses in Monochorionic Placentas

with and without Twin–Twin Transfusion Syndrome’. *Placenta* 33 (8): 652–54.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.05.003>.

Voitenko, S.G., M.V. Chycherska, Martenchuk, Yu.V. Tovkach, and Yu.M. Vepriuk. 2019. ‘LASER COAGULATION OF VASCULAR PLACENTAL ANASTOMOSES AT FETAL FATAL TRANSFUSION SYNDROME’, March.
<https://doi.org/DOI:10.19221/201938>.

Wenstrom, K. D., C. H. Syrop, D. G. Hammitt, and B. J. Van Voorhis. 1993. ‘Increased Risk of Monochorionic Twinning Associated with Assisted Reproduction’. *Fertility and Sterility* 60 (3): 510–14. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56169-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56169-x).

Wübbenhorst, Klaus, Günter W. Maier, and Regina Nissen. 2018. ‘Wirtschaftslexikon.Gabler.de/Definition/Delphi-Technik’.
<https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/delphi-technik-29614/version-253215>.

Zhao, D. P., S. F. de Villiers, F. Slaghekke, F. J. Walther, J. M. Middeldorp, D. Oepkes, and E. Lopriore. 2013. ‘Prevalence, Size, Number and Localization of Vascular Anastomoses in Monochorionic Placentas’. *Placenta* 34 (7): 589–93.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.04.005>.

8.5 Klinischer Fall

Zur Veranschaulichung der pränatalen Diagnostik und postnatalen Nachsorge bei monochorialen-diamnioten Zwillingen mit der Diagnose TAPS, wird im Folgenden ein klinischer Fall aus dem Klinikum Gießen erläutert. Der Fall stammt aus dem Jahr 2014. Es wurde kein aktueller Fall gewählt, da bei einem etwas länger zurückliegenden Fall die postnatale Entwicklung über mehrere Jahre besser dargelegt und analysiert werden kann.

Mutter:

Frau E. war zum Zeitpunkt der Zwillingschwangerschaft 31 Jahre alt. Es war Ihre 1. Schwangerschaft (Gravidität/Para: 1/1). Es handelte sich in diesem Fall um eine spontan entstandene Konzeption. Zu Beginn der Schwangerschaft lag der BMI von Frau E. bei 36. Außer einer Hypothyreose lagen keine weiteren Vorerkrankungen vor.

Pränatale Diagnostik/Behandlung:

Stationäre Aufnahme von Frau E. in der 20+3 SSW bei monochorialer-diamnioter Zwillingschwangerschaft mit Vorliegen eines feto-fetalen Transfusionssyndrom (FFTS) im Stadium III nach Quintero.

Pränatale Diagnostik:

- **20 + 3 SSW:** Tag der Laserablation bei FFTS.
 - Zwillings I: Donor
 - Anhydramnie (Stuck-Twin), keine Harnblasenfüllung darstellbar.
 - Doppler Ultraschall ACM: 35 cm/s
 - Zwillings II: Akzeptor
 - Polyhydramnie, Harnblase prall, lebhaftes Kindsbewegung.
 - Doppler Ultraschall ACM: 26 cm/s
- **20 + 4 SSW:** 1. Tag nach der Laserablation bei FFTS.
 - Zwillings 1: Ehemaliger Donor
 - Harnblasenfüllung und geringe Fruchtwassermenge
 - Doppler Ultraschall ACM: 20 cm/s
 - Zwillings 2: Ehemaliger Akzeptor
 - Normalisierte Fruchtwassermenge nach Amniondrainage
 - Doppler Ultraschall ACM: 28 cm/s

- Weitere Diagnostik heimatnah in Würzburg

- **26 + 3 SSW:**
 - Verdacht auf **TAPS**, Stationäre Aufnahme → engmaschige Überwachung mit täglicher Doppler-Kontrolle
 - Lungenreifeinduktion
 - Zwilling 1: Ehemaliger Donor
 - Gutes fetales Wachstum, normale Fruchtwassermenge
 - Doppler Ultraschall ACM: 58 cm/s
 - Zwilling 2: Ehemaliger Akzeptor
 - Gutes fetales Wachstum, normale Fruchtwassermenge
 - Doppler Ultraschall ACM: 21 cm/s

- **27 + 1 SSW:**
 - Zwilling 1: Ehemaliger Donor
 - Weiterhin normale Fruchtwassermenge
 - Doppler Ultraschall ACM: 62 cm/s
 - Zwilling 2: Ehemaliger Akzeptor
 - Myokardhypertrophie
 - Doppler Ultraschall ACM: 16 cm/s

- **27 + 3 SSW:**
 - Subjektiv abnehmende Kindsbewegung
 - Im CTG sinkende STV (short term variatio) der fetalen Herzfrequenz
 - Notfall Sectio!

Postnatales Erscheinungsbild:



Abbildung 17: links: TAPS-Zwillinge unmittelbar nach der Geburt aus dem UKGM Gießen. Rechts: Plazenta von Zwillingen mit TAPS. Mit freundlicher Genehmigung der Eltern, diese Bilder verwenden zu dürfen.

Abbildung 17 zeigt auf der linken Bildseite männliche TAPS-Zwillinge aus dem UKGM Gießen, unmittelbar nach Ihrer Geburt. Es ist das stark rote Erscheinungsbild des Akzeptor-Zwillings (vorne im Bild) im Gegensatz zu dem blass und fahl erscheinenden Donor-Zwilling deutlich zu erkennen. Wie bei TAPS üblich, sind keine ausgeprägten Unterschiede in Größe und Gewicht auszumachen.

Die rechte Bildseite von Abbildung 17 zeigt die Plazenta von TAPS Zwillingen. Das äußere Erscheinungsbild der Zwillinge spiegelt sich auch in der Darstellung der Plazenta wider. Die, den Donor versorgende Plazentaseite zeigt eine blassrote Struktur, wohingegen die, den Akzeptor versorgende Seite, aufgrund der übermäßigen Blutzufuhr vom Donor zum Akzeptor ein tiefrotes Erscheinungsbild aufzeigt.

Der Donor-Zwilling wurde mit einem Geburtsgewicht von 800 g geboren und brauchte nach der Geburt einige Minuten um einen stabilen Zustand aufzuweisen (APGAR: 2,6,8). Der Akzeptor-Zwilling wies ein Geburtsgewicht von 950 g auf und zeigte postnatal eine schnellere respiratorische Anpassung (APGAR: 8,9,10). Der Hb-Wert unmittelbar nach der Geburt betrug beim Donor-Zwilling 50 g/l und erforderte am 1., 5. und 11. Tag nach der Geburt ein Erythrozytenkonzentrat. Der Akzeptor-Zwilling wies eine ausgeprägte Polyzythämie mit 252 g/l auf. Somit zeigten die Zwillinge eine Hb-Differenz von 202 g/l und fielen somit dadurch in das postnatale TAPS-Stadium 3 (Hb-Differenz >140 g/l).

Postnatale Diagnostik/Behandlung:

Nach der Geburt blieben die frühgeborenen Kinder für 11 Wochen stationär.

<u>Donor</u>	<u>Akzeptor</u>
<i>Diagnosen</i>	
<u>Komplikationen bedingt durch geringes Reifestadium:</u> ○ Atemnotsyndrom, Grad III → Intubation und Surfactant Gabe am 1. LT. Am 2. LT Extubation und Versorgung mit CPAP (continuous positive airway pressure). Nach 5 Wochen Umstellung auf Highflow, anschließend komplikationslose Entwöhnung von der Atemhilfe. ○ Hyperbilirubinämie ○ Trinkschwäche ○ Temperaturregulationsstörung ○ Neugeboreneninfektion 1.-5. LT ○ Retinopathia praematurorum beidseits ○ Persistierender Ductus arteriosus → nicht hämodynamisch relevant	<u>Komplikationen bedingt durch geringes Reifestadium:</u> ○ Atemnotsyndrom, Grad II ○ Hyperbilirubinämie ○ Trinkschwäche ○ Temperaturregulationsstörung ○ Neugeboreneninfektion am 12. LT ○ Retinopathia praematurorum beidseits Stadium I in Zone III ○ Fokale intestinale Perforation bei Mekoniumpfropf-Syndrom → Laparotomie mit End-zu-End-Anastomose am 6. LT ○ Pneumothorax rechts 3.-6. LT ○ Hernie inguinalis bilateralis → Retromuskuläre Bruchsackfixation ○ Persistierender Ductus arteriosus → Medikamentöser Verschluss am 4. LT ○ Intraventriculäre Hämorrhagie Grad II, links ○ Hydrocele testis beidseits
<u>Komplikationen bedingt durch TAPS:</u> ○ Anämie → Erythrozytenkonzentrat 1., 2., 11. LT ○ Myokardhyertrophie ○ Valvuläre Pulmonalstenose	<u>Komplikationen bedingt durch TAPS:</u> ○ Fetale Polyglobulie → Hämodilution am 1. LT ○ Periphere Pulmonalstenose

Wiedervorstellungen: Im Alter von...

6,5 Monaten, korrigiert 3,5 Monate:

Aktuelle körperliche Untersuchung:

- Gewicht: 5850g (P50-75); Länge: 64,7cm (P97); Kopfumfang 42,2cm (P3-10)
- Monitorüberwachung zur Nacht

Neurologische Entwicklung:

- Motorisch und Psycho-sozial entwicklungsverzögert → auf dem Stand eines 4/5 Monate alten Kindes
- Hören und Sprechen ebenfalls verzögert → auf dem Stand eines 5 Monate alten Kindes

6,5 Monaten, korrigiert 3,5 Monate:

Aktuelle körperliche Untersuchung:

- Gewicht: 5480g (P50-75); Länge: 61,6cm (P50); Kopfumfang 39cm (<P3)
- Monitorüberwachung zur Nacht

Neurologische Entwicklung:

- Motorisch und Psycho-sozial entwicklungsverzögert → auf dem Stand eines 4/5 Monate alten Kindes
- Muskeltonus an Armen und Beinen normoton, Rumpf leicht hypoton
- Hören und Sprechen ebenfalls verzögert → auf dem Stand eines 5 Monate alten Kindes

10 Monaten, korrigiert 7 Monate:

Aktuelle körperliche Untersuchung:

- Gewicht: 7170g (P3-10); Länge: 68,7cm (P50); Kopfumfang 40cm (P25-50)
- Einknicken der Gewichtsentwicklung wurde wahrgenommen, allerdings wurde aufgrund des guten Appetits nicht interveniert, sondern weiter beobachtet.
- Monitorüberwachung konnte beendet werden
- Stuhlgang nur nach Stimulation mit Fieberthermometer möglich
→ Therapeutische Empfehlung: Milchzucker

Neuropsychologische Entwicklung:

- Haltungs-und Bewegungssteuerung, Feinmotorik, visuelle Wahrnehmung

10 Monaten, korrigiert 7 Monate:

Aktuelle körperliche Untersuchung:

- Gewicht: 6790g (P3-10); Länge: 68,3cm (P25-50); Kopfumfang 40,9cm (1cm <P3)
- Hydrocele links
- Deutlich schlechtere Nahrungsaufnahme als sein Bruder.
- Aufgrund des Einknicks der Gewichtsentwicklung wurde zur Nacht Infatrini anstatt der Milchmahlzeit empfohlen
- Stuhlgang nur nach Stimulation mit Fieberthermometer möglich.
- Therapeutische Empfehlung: Milchzucker

Neuropsychologische Entwicklung:

- Haltungs-und Bewegungssteuerung, Feinmotorik, visuelle Wahrnehmung

und kognitive Leistung dem Alter entsprechend voll ausgebildet	und kognitive Leistung dem Alter entsprechend voll ausgebildet
2 Jahren, korrigiert 1 Jahr, 9 Monate: <u>Aktuelle körperliche Untersuchung:</u> ➤ Gewicht: 11 kg (P10-25); Länge: 90 cm (P90-95); Kopfumfang 47,3 cm (P3-10) ○ Körperliche Untersuchung ohne Auffälligkeiten ○ Stuhlgang jetzt ohne Probleme ○ Keine Medikation <u>Neuropsychologische Entwicklung:</u> ○ Haltungs- und Bewegungsmotorik altersentsprechend ○ Visuomotorik eingeschränkt (1/3 Punkten) ○ Kognitive Leistung leicht eingeschränkt (2/3 Punkten) ○ Rezeptive Sprachentwicklung altersentsprechend, expressive Sprachentwicklung nicht ausgebildet (0/3 Punkten) → Aufgrund der eingeschränkten Sprache Logopädie und Frühförderung	2 Jahren, korrigiert 1 Jahr, 9 Monate: <u>Aktuelle körperliche Untersuchung:</u> ➤ Gewicht: 10,9 kg (P10-25); Länge: 89 cm (P75); Kopfumfang 46 cm (<P3) ○ Körperliche Untersuchung ohne Auffälligkeiten ○ Keine Medikation <u>Neuropsychologische Entwicklung:</u> ○ Haltungs- und Bewegungsmotorik altersentsprechend ○ Starke Defizite bei der Sprache sowie in der kognitiven und visuellen Leistung <u>Physiotherapeutische Diagnostik:</u> ○ keine Auffälligkeiten des Gelenkstatus, der Wirbelsäule und des Muskeltonus → Aufgrund der eingeschränkten Sprache Logopädie und Frühförderung
2 Jahren und 8 Monaten, korrigiert 2 Jahre, 1 Monat: letzte Untersuchung im UKGM Gießen <u>Aktuelle körperliche Untersuchung:</u> ➤ Gewicht: 11,4 kg; Länge: 90,7 cm; Kopfumfang 47,5 cm ○ Keine Seh-oder Hörstörungen mehr zu beobachten <u>Neuropsychologische Entwicklung:</u> ○ Kognitives Entwicklungsalter 24 Monate	2 Jahren und 8 Monaten, korrigiert 2 Jahre, 1 Monat: letzte Untersuchung im UKGM Gießen <u>Aktuelle körperliche Untersuchung:</u> ➤ Gewicht: 11,4 kg; Länge: 90,7 cm; Kopfumfang 47,5 cm ○ Keine Seh-oder Hörstörungen mehr zu beobachten <u>Neuropsychologische Entwicklung:</u> ○ Kognitives Entwicklungsalter 24 Monate

○ Mental Development Index (MDI): 94 (Median 100, Standardabweichung 16) ○ Motorisch: → Sehr lebhaft und motorisch aktiv → Psychomotor Development Index bei korrigiertem Alter: 92	○ Mental Development Index (MDI): 94 (Median 100, Standardabweichung 16) ○ Motorisch: → Sehr lebhaft und motorisch aktiv → Psychomotor Development Index bei korrigiertem Alter: 92
--	--

Beurteilung des Falls und des Vorgehens:

Die oben beschriebenen Zwillinge wurden erstmals in der 20+3 SSW im UKGM Gießen in der Pränataldiagnostik vorstellig. Der behandelnde Arzt in der Heimatstadt vermutete ein FFTS bei den Zwillingen und riet zur Laserkoagulation im UKGM Gießen. Am gleichen Tag wurden im UKGM Gießen die sonographische Diagnostik durchgeführt und die typischen Merkmale eines FFTS diagnostiziert. Der Donor-Zwilling wies eine Anhydramie ohne darstellbare Harnblase auf. Dieses Phänomen ist auf die Hypovolämie durch die unidirektional fließende Anastomose vom Donor zum Akzeptor Zwilling zu erklären (genaue Pathophysiologie siehe Abbildung 3). Der Akzeptor-Zwilling unterlag einer Hypervolämie und zeigte sich in der Sonographie durch ein Polyhydramnion und eine prall gefüllte Harnblase. Die Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) wies zu diesem Zeitpunkt keine relevanten Unterschiede zwischen den Zwillingen auf (Delta ACM-Vmax 0,3 MoM), wodurch die Diagnose FFTS bestärkt wurde und zunächst keine Anzeichen eines TAPS zu erkennen waren.

Die Laserkoagulation wurde am Tag der Aufnahme im UKGM Gießen durchgeführt. Große Anastomosen auf der Plazentaoberfläche wurden koaguliert und zunächst zwei getrennte Blutkreisläufe bei den Feten geschaffen. In den folgenden Tagen normalisierte sich das sonographische Bild, das Fruchtwasser wies keine relevanten Mengenunterschiede auf, es war eine lebhafte Kindsbewegung zu vernehmen und auch die Harnblase des Donor-Zwillings füllte sich wieder. Am 2. Tag nach der Laserbehandlung wurde die Schwangere aus dem UKGM Gießen entlassen und in die ambulante Behandlung in der Heimatstadt Würzburg übergeben.

In der 26+3 SSW erfolgte die Wiederaufnahme der Patientin mit Verdacht auf TAPS bei ihren Zwillingen. Im UKGM Gießen konnten in der Sonographie ein gleichmäßiges Wachstum und eine rege Kindsbewegung der Feten dargestellt werden. Auch das Fruchtwasser wies weiterhin keine Mengenunterschiede auf. Allerdings erwiesen sich in der Doppler-Sonographie große Unterschiede in der Flussgeschwindigkeit der ACM der

Zwillinge (Delta ACM-Vmax 1,1 MoM). Diese Symptomkonstellation mit einer unauffälligen sonographischen Diagnostik und einer starken Diskrepanz der Flussgeschwindigkeit der ACM in der Doppler-Sonographie, lenkte den Verdacht auf das Vorliegen einer TAPS. Der Entstehung dieses Krankheitsbildes lag wahrscheinlich die Tatsache zu Grunde, dass kleinste Anastomosen in der Tiefe der Plazenta nicht miterfasst wurden. 2014 wurde die Laserkoagulation im UKGM noch nicht routinemäßig nach dem „Salomon-Verfahren“ durchgeführt, so wie es heute (2021) der Fall ist (siehe Abbildung 5). Bei der Laserkoagulation, bei der die Anastomosen punktuell koaguliert wurden, kam es gehäuft zu dem Phänomen, dass die minimalen Anastomosen in der Plazenta der monochorialen Zwillinge nicht miterfasst wurden und somit nach der FFTS-Behandlung ein TAPS folgte. Die kleinen Anastomosen ließen nur noch einen minimalen, aber kontinuierlichen, unidirektionalen Blutfluss vom Donor zum Akzeptor zu. Das führte zu einem geringer ausgeprägten Symptomkomplex im Vergleich zum FFTS. Dies hatte zum Nachteil, dass die Diagnostik pränatal erschwert war und sich rein auf die Dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten stützte.

Die Schwangere wurde stationär aufgenommen, um eine engmaschige Untersuchung und Kontrolle zu gewährleisten. In den folgenden Tagen kam es zu einer immer stärkeren Ausprägung des TAPS. In der 27+1 SSW stieg der Delta ACM-Vmax Wert auf 1,2 MoM. Zudem war bei dem Akzeptor-Zwilling eine Myokardhypertrophie in erster Linie am rechten Ventrikel, in geringeren Maßen am Septum, sowie am linken Ventrikel festzustellen.

Zusammen mit den Eltern beschlossen die behandelnden Ärzte konservativ vorzugehen und bei Fortschreiten der Symptomatik mit einer Sectio zu intervenieren. Eine erneute Laserbehandlung oder eine intrauterine Transfusion in diesem bereits fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadium beinhaltet die Gefahr, die Geburt durch diesen Eingriff auszulösen. Aus diesem Grund wurde zu diesem Zeitpunkt davon abgesehen.

Zwei Tage später (27+3 SSW) berichtete die Mutter über subjektiv abnehmende Kindsbewegungen. Zudem zeigte das CTG eine sinkende „short tandem variatio“ (STV) der Herzfrequenz, weshalb umgehend eine Sectio eingeleitet wurde.

Der Donor-Zwilling zeigte nach der Geburt im Gegensatz zum Akzeptor-Zwilling größere Anpassungsschwierigkeiten (APGAR 2,6,8 vs. 8,9,10) und wurde zunächst auf die Kinder-Intensivstation verlegt, bevor beide Kinder auf der Frühgeborenen-Station weiterversorgt wurden. Es folgte eine 11-wöchige Behandlung im UKGM Gießen.

Neben den für Frühgeborene häufigen Symptomen (siehe oben), zeigten sich bei den Zwillingen auch die für TAPS typischen Symptome nach der Geburt. Zur Induktion der Lungenreife erhielten beide Kinder noch am Tag der Geburt Surfactant, um das Atemnotsyndrom zu lindern. Der Donor-Zwilling zeigte, wie zu erwarten, eine ausgeprägte Anämie mit einem Hämoglobin-Wert von 50 g/l, wohingegen der Akzeptor-Zwilling durch die chronische Hypervolämie im Mutterleib auch nach der Geburt noch eine Polyglobulie (252 g/l) aufwies. Noch am Tag der Geburt, sowie am 1. Lebenstag erhielt der Donor-Zwilling jeweils eine Blutkonserve, wodurch die Anämie gelindert werden konnte. Der Akzeptor erhielt am 1. Lebenstag eine Hämodilution, um das Blutvolumen und dessen Viskosität zu reduzieren. Die bereits im Mutterleib diagnostizierte Myokardhypertrophie des Donor-Zwillings ist vermutlich Folge der valvulären Pulmonalstenose und der dadurch entstandenen Druckbelastung des Herzens. Der Akzeptor-Zwilling wies ebenso eine valvuläre Pulmonalstenose auf, jedoch in geringerer Ausprägung und ohne hämodynamische Relevanz.

In der ersten Untersuchung nach der Geburt (U1) zeigten sich beide Kinder vital und wiesen, außer dem ersichtlichen Unterschied des Hautkolorits aufgrund der intrauterinen hämodynamischen Unterschiede, keine äußeren Auffälligkeiten auf.

Die Kinder wurden mit 6,5 Monaten (korrigiertes Alter aufgrund der Frühgeburtlichkeit 3,5 Monate) zur Kontrolle im UKGM Gießen vorgestellt. In der entwicklungsneurologischen Diagnostik zeigten die Kinder sowohl motorisch, psychosozial, als auch in Bezug auf die sprachliche Entwicklung eine, dem korrigierten Alter entsprechende Entwicklung.

Die Vorsorge Untersuchung 7 (U7) wird im Alter zwischen 21-24 Monaten durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die Zwillinge keinerlei Defizite in der Haltungs- und Bewegungsmotorik, sowie in rezeptiver Sprache aufwiesen. Bei der expressiven Sprache hingegen zeigten beide Kinder noch große Schwächen und erreichten 1 von 3 Punkten. Ebenso war die kognitive Entwicklung und die Visuomotorik zu diesem Zeitpunkt noch nicht altersentsprechend entwickelt. Die kognitive Entwicklung des Donor-Zwillings erwies sich, trotz Defizite, als geringfügig besser als beim Akzeptor-Zwilling.

Zu beobachten war, dass während der gesamten Nachbetreuung über knapp 3 Jahre, der geringe Gewichtsunterschied der Zwillinge, der bei Geburt bereits bestand, auch weiterhin bestehen blieb und es zu keinem postnatalen Ausgleich kam.

Schlussfolgerung des klinischen Falls

Aufgrund der bereits pränatal getroffenen Diagnose konnte die Therapie postnatal umgehend eingeleitet, sowie eine bestmögliche Behandlung den beiden Kindern geboten werden. Trotz der ausgeprägten TAPS-Form und der Frühgeburtlichkeit entwickelten sich die Kinder nach anfänglicher, intensiver Betreuung und Therapie, sowie weiterführender Förderung, zu gesunden Kindern.

Um den TAPS-Zwillingen eine frühe postnatale Intervention, wie z.B. Hämodilution oder Transfusion zu ermöglichen und somit eine optimale Entwicklung zu gewährleisten, ist es von Bedeutung, dass die Diagnose TAPS frühestmöglich im Mutterleib gestellt wird. Dies ermöglicht, dass in einem jüngeren Entwicklungsstadium Therapien, wie eine intrauterine Transfusion oder erneute Laserkoagulation angewendet werden, welche im fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter nur unter einem erhöhten Komplikationsrisiko durchgeführt werden können. Bei einer bereits fortgeschrittenen Form des TAPS bei Erstdiagnose, wie in dem oben beschriebenen Fall, ist die Frühgeburt in vielen Fällen die einzige mögliche, kurative Therapie. Die Frühgeburt allein beinhaltet viele Risiken und Komplikationen, die zum Tod führen können. Aus diesem Grund gilt es, die Risiken für eine Frühgeburt zu minimieren. Die frühestmögliche, pränatale TAPS-Diagnose und dessen Therapie stellen eine Risikominimierung dar.

8.6 Standard Operating Procedure



Bei **monochorialen Gemini** bitte immer Folgendes beherzigen:

1. Direkt nach der Geburt (max. nach 24h):

- Abnahme eines EDTA-Röhrchens bei beiden Zwillingen zur

Bestimmung von:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Retikulozytenzahl

2. JEDE Plazenta monochorialer Zwillinge muss histologisch auf das Vorliegen von Anastomosen untersucht werden; eine entsprechende Dokumentation sollte erfolgen!

9 Publikation

MDPI - Journal of Clinical Medicine: Update on Prenatal Diagnosis and Maternal Fetal Medicine - “The value of delta middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of Twin Anemia-Polycythemia Sequence – Analysis of a heterogenous cohort of mono-chorionic twins”.

- Authors: Anthea DE SAINTE FARE (Corresponding Author), Ivonne Alexandra BEDEI (Co-author), Aline WOLTER (Co-author), Johanna SCHENK (Co-author), Brigitte STRIZEK Co-author), Ellydda WIDRANI (Co-author), Corinna KEIL (Co-author), Siegmund KÖHLER (Co-author), Franz BAHLMANN (Co-author), Ulrich GEMBRUCH (Co-author), Christoph BERG (Co-author), Roland AXT-FLIEDNER (Corresponding author).
- Published on: 19.12.2022
- https://mdpi-res.com/d_attachment/jcm/jcm-11-07541/article_deploy/jcm-11-07541.pdf?version=1671464902
- Impact factor: 4.964

10 Präsentation

1. Präsentation bei dem **ISUOG Virtual World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, 15.-17. Oktober 2021.
2. Posterpräsentation **DGPM Kongress**, 24. November 2021.
3. Präsentation beim 4. Kongress **”di Feto-Neonatologia medica e chirurgica“** in Rom, 10.-11. November 2022. (Präsentiert von Herrn Prof. Axt-Flidner)
4. Präsentation beim **”Symposium für Pränatalmedizin und Fetale Therapie“** in Gießen, 23.-25. März 2023.

11 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift