

**Wachstumsentwicklung von Zwillingen in den ersten zwei
Lebensjahren nach intrauteriner Laserablation bei fetofetalem
Transfusionssyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sahra Bektas
aus Köln

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann
2. Gutachter: Frau PD Dr. med. A. Geipel

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.09.2011

Aus der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Mehrlingsschwangerschaften	9
1.1.1 Inzidenz	9
1.1.2 Etiologie	9
1.1.3 Einteilung	10
1.2 Plazenta	12
1.2.1 Aufbau der Plazenta	12
1.2.2 Plazentation	12
1.2.3 Besonderheiten der Plazenta bei Monochorialen Schwangerschaften	13
1.3 Fetofetales Transfusionssyndrom	14
1.3.1 Definition	14
1.3.2 Etiologie	16
1.3.3 Auswirkungen	18
1.3.4 Therapieoptionen	19
1.3.5 Outcome	22
1.4 Ziel der Studie	25
2. Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv	26
2.2 Behandlungsablauf der Laserablation	26
2.3 Retrospektive Datenermittlung	27
2.4 Statistische Auswertung	31
2.4.1 Berechnung des korrigierten Alters	31
2.4.2 Berechnung des Z-Scores	31
2.4.3 Statistische Methoden	32
3. Ergebnisse	33
3.1 Beschreibung der Patientengruppe	33
3.2 Auxologische Untersuchungsergebnisse innerhalb der ersten zwei Lebensjahre	35
3.2.1 Veränderungen des Körpergewichtes	35

3.2.2	Veränderungen der Körperlänge	53
3.2.3	Veränderungen des Kopfumfanges	67
3.3	Weitere Untersuchungsbefunde.....	80
4.	Diskussion.....	83
4.1	Wichtige Einflussfaktoren auf postnatales Wachstum.....	84
4.1.1	Exogene Faktoren.....	84
4.1.2	Endogene Faktoren.....	86
4.2	Ergebnisse unserer Studie im Vergleich.....	87
4.2.1	Geburtsoutcome	87
4.2.2	Extrauterine Wachstumsverzögerung	87
4.2.3	Aufholwachstum	89
4.2.4	Unterschiede zwischen den untersuchten Parametern	92
4.2.5	Veränderung der Diskordanz zwischen Donator und Akzeptor	93
4.2.6	Weitere Untersuchungsbefunde im Vergleich	95
4.3	Probleme und Nachteile des Studienaufbaus	96
4.4	Fazit der Studie.....	98
5.	Zusammenfassung.....	99
6.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	101
7.	Literaturverzeichnis.....	106
8.	Danksagung.....	115

Abkürzungsverzeichnis

AA	arterio-arteriel
AGA	appropriate for gestational age
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AR	Amnioreduktion
ASDII	Atrium Septum Defekt vom Sekundum-Typ
BSID	Bayley Scales of Infant Development
DC	dichorial
DCDA	dichorial diamnial
EDS	Enjoji Developmental Scale
ES	Entwicklungsstörung
EWV	extrauterine Wachstumsverzögerung
FFTS	fetofetales Transfusionssyndrom
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GDS	Griffith`s mental development scales
ICB	intrakranielle Blutung
IUF	intrauteriner Fruchttod
LBW	low birth weight
LT	Lebenstage
MC	monochorial
MCDA	monochorial diamnial
MCMA	monochorial monoamnial
MW	Mittelwert
MZ	monozygot
MZMC	monozygot monochorial
N	Anzahl
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NI	Niereninsuffizienz
p.c.	post conceptionem
PFO	persistierendes Foramen Ovale

PI	Pulsatile-Index
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDS	standard deviation score
SGA	small for gestational age
SON	Snijder-Oomen non-verbaler Intelligenztest
SSW	Schwangerschaftswoche
TAPS	Twin Anemia-Polycythemia Sequenz
TI	Trikuspidalinsuffizienz
VA	veno-arteriell
VLBW	very low birth weight
VSD	Ventrikel Septum Defekt
VV	veno-venös
WHO	World Health Organization
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
YAG	Yttrium-Aluminium-Garnet

1. Einleitung

1.1 Mehrlingsschwangerschaften

1.1.1 Inzidenz

Mit dem vermehrten Einsatz von Techniken der assistierten Reproduktion und ansteigendem mütterlichen Alter ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften in den letzten 30 Jahren stark angestiegen (Tandberg et al., 2007).

Während die Häufigkeit der monozygoten Zwillingschwangerschaften weltweit weitgehend konstant bei 4:1000 Geburten liegt, beobachtet man bei dizygoten Schwangerschaften diesbezüglich eine starke Abhängigkeit von der jeweiligen ethnischen Zugehörigkeit der Mutter. Sie variiert von 3 Mehrlingsschwangerschaften auf 1000 Geburten bei orientalischen Frauen über 8 auf 1000 bei Kaukasierinnen bis hin zu 16 auf 1000 bei Frauen afrikanischer Herkunft. Daraus folgt, dass in Europa in der Regel 30-40% aller Zwillingschwangerschaften monozygot und 60-70% dizygot (Blickstein et al., 2005; Schröder et al., 2001; Nylander et al., 1981) sind.

Unter den monozygoten Zwillingen sind ca.75% monochorial. Dies entspricht einer allgemeinen Inzidenz von einer MZMC-Schwangerschaft unter 400 Schwangerschaften. Die restlichen 25 % der monozygoten Zwillinge sind dichorial (Schröder et al., 2001; Lewi et al., 2003).

1.1.2 Etiologie

Bei der Entstehung unterscheidet man monozygote und dizygoten Zwillinge.

Dizygoten Zwillinge entstammen einer zweifachen Ovulation mit nachfolgender Befruchtung durch zwei verschiedene Spermien. Es handelt sich in diesem Fall um zwei voneinander unabhängige Anlagen, die sich nur zufällig zur gleichen Zeit entwickeln. Die genetische Übereinstimmung der beiden Gameten entspricht somit der von Geschwistern unterschiedlichen Alters, mit unterschiedlichen Erbanlagen von Mutter und Vater.

Verschiedene Studien wiesen darauf hin, dass eine doppelte Ovulation mit einem erhöhten FSH-Spiegel im mütterlichen Blut assoziiert ist (Martin et al., 1984; Nylander et al., 1981).

Bei der Entstehung von eineiigen Zwillingen kommt es zu einer Teilung einer einzelnen zuvor befruchteten Oozyte (Blastozyste) in zwei entwicklungsfähige Anteile. Es entwickeln sich bei diesem Vorgang zwei genetisch identische Anlagen. Möglicherweise ist hierfür die Zeitspanne

zwischen Ovulation und Befruchtung maßgeblich: Je länger diese Zeitspanne dauert, desto eher kommt es zu einer Blastozystenteilung (Blickstein et al., 2005).

1.1.3 Einteilung

Neben der Unterscheidung in monozygot und dizygot werden Zwillinge zusätzlich nach der Beziehung der Plazenta und der Eihäute zueinander eingeteilt.

Bei dizygoten Zwillingen handelt es sich meist um dichorial diamniale (DCDA) Zwillinge. D.h. sie entwickeln sich in zwei voneinander unabhängigen Amnionhöhlen, mit zwei getrennten Plazenten. In seltenen Fällen können die zwei Plazenten fusionieren und die Existenz einer einzelnen Plazenta vortäuschen, sie bleiben aber weiterhin funktionell voneinander getrennt.

Bei monozygoten Zwillingen hingegen finden sich je nach Zeitpunkt der Teilung drei weitere Formen.

Am häufigsten (in 60 – 70 % der Fälle) findet die Teilung der befruchteten Eizelle im Blastozystenstadium - nach dem dritten Tag p.c.- statt. In diesen Fällen entwickeln sich zwei eigenständige Amnionhöhlen, aber nur eine gemeinsame Plazenta (monochorial diamnial, MCDA; *Abb.2*).

Bei einer früheren Trennung - in der Zeit bis zu 120 Stunden p.c. - entwickeln sich dichorial-diamniale (DCDA; *Abb.1*) Zwillinge.

Nur in 1% der Fälle kommen monochorial-monoamniotische (MCMA; *Abb.3*) Zwillinge vor. Sie entstehen bei der Teilung am achten postkonzeptionellen Tag, wenn die Entwicklung der Amnionhöhle abgeschlossen ist.

Findet die Teilung der Zygote in einem noch späteren Stadium statt, so bleiben die Embryonen miteinander verbunden und es entwickeln sich sogenannte Siamesische Zwillinge, mit unter Umständen gemeinsamen Organanlagen (Schröder et al., 2001).

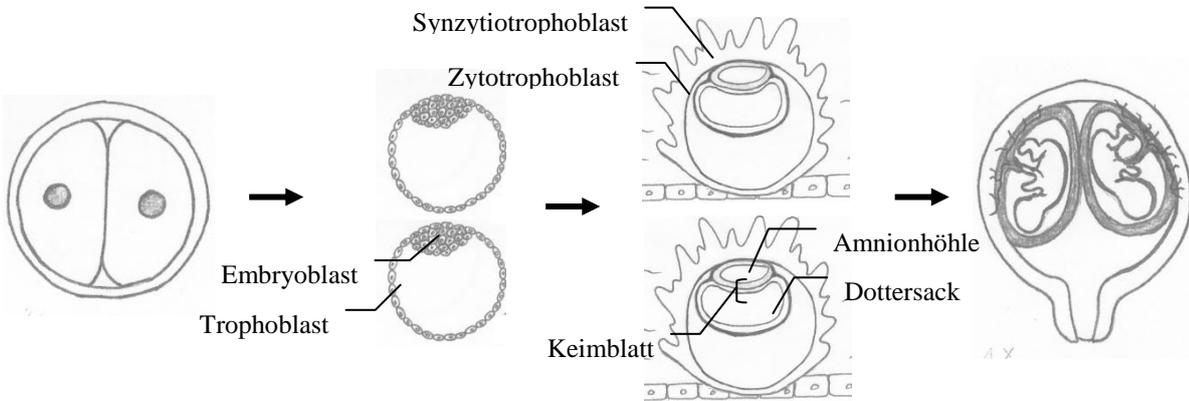


Abb. 1: Entwicklung einer dichorial diamnialen Zwillingsschwangerschaft

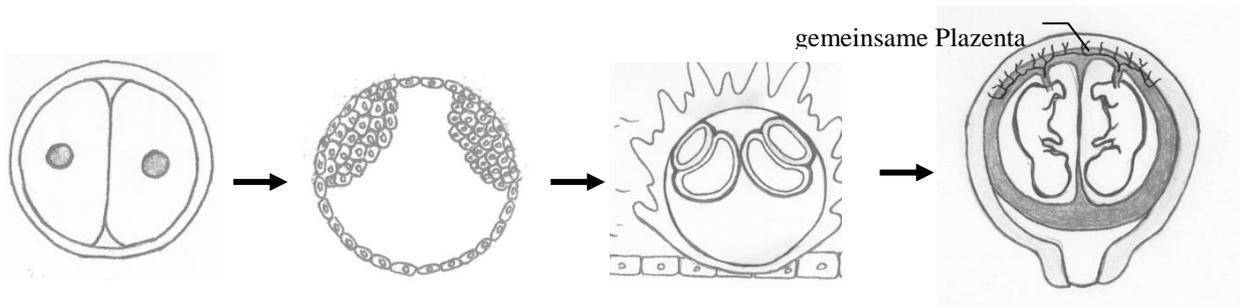


Abb. 2: Entwicklung einer monochorial diamnialen Zwillingsschwangerschaft

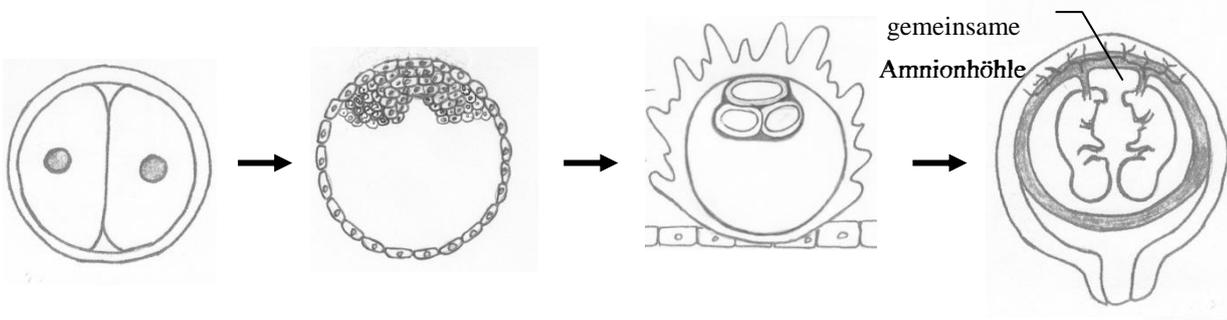


Abb. 3: Entwicklung einer monochorial monoamnialen Zwillingsschwangerschaft

1.2 Plazenta

1.2.1 Aufbau der Plazenta

Die Plazenta teilt sich in einen kindlichen (pars fetalis) und einen mütterlichen (pars materna) Anteil. Der pars fetalis besteht aus der Chorionplatte, die zur kindlichen Seite hin von Amnion überzogen ist und zur mütterlichen Seite hin sogenannte Chorionzotten ausbildet. Die Basalplatte (decidua basalis) stellt den maternalen Anteil der Plazenta dar. Zwischen den beiden Teilen befindet sich der intervillöse Raum, welcher mit maternalem Blut gefüllt ist. Von der decidua basalis ausgehend ragen Septen in den intervillösen Raum und unterteilen die Plazenta in sogenannte Plazentome. Die sich in einem Plazentom befindenden Zotten bilden ein Kotyledon (Sobotta et al., 2003).

1.2.2 Plazentation

Die Bildung der Plazenta beginnt in der zweiten Schwangerschaftswoche mit der Einnistung der Blastozyste (Keimblase, die sich aus der befruchteten Eizelle entwickelt) in das Endometrium. Die äußere Zellschicht der Blastozyste, der Trophoblast, differenziert sich zu einer teilungsaktiven inneren Zellschicht, den Zytotrophoblast und einer äußeren vielkernigen Protoplasma-masse, den Synzitiotrophoblast. Aus letzterem entwickeln sich durch Lakunenbildung und Proliferation die sogenannten Chorionzotten, die in Kontakt mit mütterlichem Blut treten. Am Ende der dritten Schwangerschaftswoche treten in den Chorionzotten die ersten embryonalen Gefäße auf (Sobotta et. al, 2003). Zwischenzeitlich entwickeln sich Allantoidgefäße aus dem Dottersack und breiten sich radiär auf dem Chorion aus. Schließlich kommen diese mit den Zottengefäßen in Kontakt und es bilden sich über einen noch nicht genau geklärten Mechanismus Verbindungen zwischen den beiden Kreislaufanlagen aus. Ab der fünften Woche ist damit eine funktionierende fetoplazentale Zirkulation entstanden (Sebire et al., 2001).

1.2.3 Besonderheiten der Plazenta bei Monochorialen Schwangerschaften

In monochorialen Plazenten kann es bei der radialen Ausbreitung der Allantoidgefäße zu Überlappungen von Gefäßen beider Embryonen kommen. Bei der Kontaktaufnahme zu den Zottengefäßen kann es nun passieren, dass nur ein einzelnes Gefäß des einen Zwillings eine arterielle oder venöse Verbindung zum Zottenbaum herstellt und das gegenläufige Gefäß dem Allantoid des anderen Zwillings entstammt. Auf diese Weise entsteht dann eine interfetale Blutverbindung (Sebire et al., 2001).

In monochorialen Plazenten kommen in annähernd allen Fällen interfetale Gefäßanastomosen vor. Man kann sie unterteilen in tiefe und oberflächliche Anastomosen. Letztere sind vor allem direkte Verbindungen zwischen Choriongefäßen desselben Typs, arterioarteriell (AA; 70%) bzw. venovenös (VV; $\leq 25\%$), welche bidirektionale Blutflüsse ermöglichen. Die in der Tiefe des Chorionparenchym liegenden arteriovenösen (AV; 83%) Verbindungen bestehen aus einer Arterie des einen Zwillings, die ein Kotyledon versorgt, welches von der Vene des Co-Zwillings drainiert wird. So entsteht ein unidirektionaler Bluthunt von einem Zwillling zum anderen (Blickstein et al., 2005; Sebire et al., 2001; Wee et al., 2002).

Diese spezielle Angioarchitektur der gemeinsamen Plazenta ist ursächlich für eine hohe Mortalität und Morbidität bei MC-Schwangerschaften im Vergleich zu DC-Schwangerschaften. Sie kann in bestimmten Fällen zur Ausbildung des fetofetalen Transfusionssyndrom (FFTS) führen (Bajoria et al., 1998; Wee et al., 2002; van den Wijngaard et al., 2007).

1.3 Fetofetales Transfusionssyndrom

1.3.1 Definition

Das fetofetale Transfusionssyndrom (FFTS) ist eine Störung der intrauterinen Blutverteilung zwischen den Feten einer monochorialen Zwillingschwangerschaft. Es kommt zu einem unausgeglichenen Netto-Blutfluss über interfetale Gefäßanastomosen von einem Zwilling (Donator) zum zweiten (Akzeptor). In 96% aller monochorialen Plazenten können Gefäßanastomosen und somit ein interfetaler Blutaustausch nachgewiesen werden. In den meisten Fällen ist dieser Blutfluss bidirektional und ausgeglichen (Bajoria et al. 1995; Denbow et al., 2000; Machin et al. 1996). In bestimmten Fällen kommt es jedoch dazu, dass die Transfusion überwiegend in eine Richtung verläuft (Hecher et al., 1999; Lewi et al., 2003).

Die fetofetale Transfusion kann akut auftreten oder einen chronischen Verlauf nehmen. Zwei Sonderformen stellen der sogenannte Akardius und das TAPS (Twin Anemia-Polycythemia Sequence) dar.

Die chronische Verlaufsform zeigt sich in der Regel zu Beginn des mittleren Trimesters mit der charakteristischen Ausbildung eines schweren Polyhydramnions in der Fruchtblase des Akzeptors und eines Oligohydramnions in der Fruchtblase des Donators. Dabei fallen im Ultraschall eine gut gefüllte Blase beim Akzeptor und eine fast leere Blase beim Donator auf. Hinzu kommt üblicherweise noch eine auffällige Wachstumsdifferenz zwischen den beiden Feten (Hubinont et al., 2000; Quintero et al., 1999).

Das akute FFTS ist ein spontan auftretendes Ereignis, welches zu einer akuten Anämie des Donators und Hypervolämie des Akzeptors führt. Es werden zwei Formen unterschieden: das perinatale und das postmortale FFTS. Ersteres tritt mit Einsatz der Wehen oder während des Geburtsvorganges auf. Hierbei entstehen durch Uteruskontraktionen oder Lageveränderungen der Feten veränderte Druckverhältnisse, die eine interfetale Bluttransfusion auslösen. In schweren Fällen kann es zu einem hypovolämischen Schock des Donators bzw. einer therapiebedürftigen Polyzytämie des Akzeptors kommen. Zum postmortalen FFTS kommt es nach intrauterinem Tod eines Zwillings. Der dadurch veränderte Druckgradient zwischen den beiden Feten führt zu einer fetofetalen Transfusion vom lebenden zum verstorbenen Zwilling und damit zu einer akuten vitalen Bedrohung des überlebenden Zwillings. Anders als beim chronischen FFTS kann das akute FFTS erst postnatal durch den Nachweis erheblicher Hämoglobindifferenzen zwischen

Donator und Akzeptor diagnostiziert werden. Bei einer sehr kurz vor oder während der Geburt auftretenden Transfusion kann durch noch nicht eingesetzte Hämodilution der Hb des Donators jedoch noch im Normalbereich liegen (Galea et al., 1982). Die sonographischen Zeichen wie Wachstumsdiskordanz, Oligohydramnion-Polyhydramnion-Sequenz u.a. fehlen aufgrund des plötzlichen Auftretens und des kurzen Verlaufs (Galea et al., 1982; Sonntag et al., 1997).

Das sogenannte TAPS steht für Twin Anemia-Polycythemia Sequenz. Es umfasst atypische Verläufe des FFTS, bei denen trotz hämatologischer Anzeichen für eine chronische fetofetale Transfusion (Hämoglobindiskordanz zwischen den Feten und hohe Retikulozytenwerte im Blut des Donators) die typischen sonographischen Zeichen eines chronischen FFTS fehlen (Lopriore et al., 2007; Nikkels et al., 2008). Es findet im Mittel in einem höheren Gestationsalter statt als das chronische FFTS (Median: 31,5 SSW bzw. 29,0 SSW (Sonntag et al., 1997)) und die perinatale Morbidität scheint geringer zu sein (Sonntag et al., 1984).

Als schwerste Form der fetofetalen Transfusion ist der Akardius zu nennen. Diese Komplikation tritt bei 1% aller Zwillingschwangerschaften auf. Nach einer zunächst regelrechten embryonalen Entwicklung beider Zwillinge kommt es aus einer noch nicht ausreichend geklärten Ursache zu einem Anstieg des Druckes im arteriellen Kreislaufsystem eines der Zwillinge. Dadurch kommt es über arterioarterielle oder venovenöse Anastomosen in der Plazenta zu einem Blutfluss in Richtung des Co-Zwillings, bei dem sonographisch ein Umkehrfluss in der Aorta erkennbar wird. Das initial noch regelrecht schlagende Herz setzt im weiteren Verlauf der Schwangerschaft aus und es kommt zu einer zunehmenden Degeneration weiterer Organsysteme mit schweren Malformationen. Der überlebende Zwilling (der Donator) versorgt zusätzlich zu seinem eigenen Gefäßsystem auch weiterhin das Gefäßsystem des avitalen Akardius. Hierdurch wird der Donator einer hohen Volumenbelastung ausgesetzt, die zu einer kongestiven Herzdekomensation und schließlich zum Hydrops fetalis und intrauterinen Fruchttod führt. Das zusätzlich entstehende Polyhydramnion gefährdet die Schwangerschaft zusätzlich durch eine mögliche Frühgeburt (Lopriore et al., 2007; Nikkels et al., 2008).

In den folgenden Kapiteln der Arbeit bezieht sich die Bezeichnung FFTS ausschließlich auf die am häufigsten auftretende chronische Verlaufsform der Erkrankung.

1.3.2 Etiologie

Die Etiologie des FFTS ist noch nicht vollständig geklärt. Die Basis der Pathologie bildet sicherlich die Angioarchitektur der Plazenta, im speziellen die interfetalen Gefäßverbindungen. Es kommt nur bei einem Teil der Schwangerschaften zu einem FFTS, obwohl annähernd alle (85% - 96%) MC-Plazenten interfetale Gefäßanastomosen aufweisen (Denbow et al., 2000; Machin et al., 1996; Malone et al., 2000; Robertson et al., 1983). Ein gewisser Grad an interfetaler Transfusion scheint ein normaler Zustand bei MC-Zwillingen zu sein. Erst wenn dieser unausgeglichen ist und sich netto ein unidirektionaler Blutfluss ausbildet, kommt es zu der Ausbildung eines chronischen FFTS (Denbow et al., 2000; Machin et al., 1996; Wee et al., 2002).

1.3.2.1 Angioarchitektur der Plazenta bei FFTS

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Grundvoraussetzung für die Ausbildung einer unausgeglichenen interfetalen Transfusion die Existenz von mindestens einer tiefen AV-Anastomose ist, in Verbindung mit dem Fehlen oberflächlicher Gefäßanastomosen (Bajoria et al., 1995; Bajoria et al., 1998; Denbow et al., 2000; Diehl et al., 2001; Machin et al., 1996).

Über tiefe AV-Anastomosen wird das Blut unidirektional über Arterien des Donators zu Venen des Akzeptors transportiert (Denbow et al., 2000). Sind nicht genügend weitere Anastomosen vorhanden, die eine entgegengesetzte Flussrichtung gewährleisten (z.B. oberflächliche AA/VV oder VA), kommt es zu einer unausgeglichenen Verteilung des Blutvolumens zwischen den zwei Feten (Bajoria et al., 1995; Bajoria et al., 1998; Machin et al., 1996). Ein Fetus, der Donator, befördert dementsprechend kontinuierlich einen Teil seines Blutes in den Kreislauf des zweiten Fetus, dem Akzeptor.

Postnatale Plazenta-Injektionsstudien konnten zeigen, dass ein wichtiger Zusammenhang zwischen dem Fehlen oberflächlicher AA-Anastomosen und der Ausbildung von FFTS besteht (Bajoria et al., 1995; Bajoria et al., 1998; Denbow et al., 2000; Machin et al., 1996). Aus den Ergebnissen dieser Studien und eines mathematischen Modells der Hämodynamik bei FFTS (Umur et al., 2002) wurde geschlossen, dass vor allem AA-Anastomosen dem hämodynamischen Ungleichgewicht entgegenwirken können bzw. das Fehlen derselben ein fetofetales Transfusionsyndrom hervorrufen.

1.3.2.2 Weitere pathophysiologische Faktoren

Obwohl die Gefäßanastomosen die Basis des FFTS bilden, scheinen der Pathophysiologie noch weitere Mechanismen zu Grunde zu liegen.

In unterschiedlichen Studien wurde die Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems im FFTS untersucht. Mit Hilfe von Immunohistochemie und In-situ-Hybridisierung konnte eine signifikant erhöhte Reninaktivität in postmortal untersuchten Donator-Nieren gefunden werden, während diese in den Nieren der untersuchten Akzeptoren stark vermindert bzw. nicht vorhanden war (Kilby et al., 2001; Mahieu-Caputo et al., 2000; Mahieu-Caputo et al., 2005).

Die auf Grund von Volumenmangel und Nierenhypoperfusion gesteigerte Reninproduktion in den Donator-Nieren führt über die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems zu verstärkter Vasokonstriktion und damit zu einer zusätzlichen Abnahme des renalen sowie plazentaren Blutflusses. Es kommt zu einer weiteren Verschlechterung der fetalen Diurese sowie der Wachstumsretardierung (Kline-Fath et al., 2007; Mahieu-Caputo et al., 2000). Das durch den Donator produzierte Renin gelangt über die interfetalen Anastomosen ebenfalls in die Zirkulation des Akzeptors. Zusammen mit einem erhöhten Endothelin-I-Spiegel (Bajoria et al., 1999) ist es wahrscheinlich verantwortlich für die Hypertension und die kardialen Dysfunktion die den Akzeptor gefährden (Mahieu-Caputo et al., 2005).

Es wird weiterhin angenommen, dass ANP, als potentes natriuretisches Hormon, einen wichtigen Anteil an der Entwicklung des Polyhydramnions hat. Erhöhte ANP-Konzentrationen konnten tatsächlich im Blutkreislauf des Akzeptors festgestellt werden (Bajoria et al., 2002; Nageotte et al., 1989). Ursächlich dafür ist vermutlich die Reaktion des Myokards auf die erhöhte Vorlast (Bajoria et al., 2001).

Darüber hinaus wurden in postnatalen Studien im Blut der Donatoren verminderte Konzentrationen sowohl der meisten Aminosäuren (Bajoria et al., 2000) als auch des in fetalem Leben wichtigen Wachstumshormons Leptin gefunden (Sooranna et al., 2001). Beide Veränderungen können zur Wachstumsretardierung des Donators beitragen.

1.3.3 Auswirkungen

Durch das hämodynamische Ungleichgewicht entstehen eine Hypervolämie beim Akzeptor und eine Hypovolämie beim Donator. Das erhöhte bzw. verminderte Blutvolumen im Kreislauf der Feten führt zu einer veränderten Nierenperfusion, wodurch der Akzeptor eine Polyurie und der Donator eine Anurie entwickelt. Dies führt zu dem typischen Bild eines Polyhydramnions in einer Fruchtblase und eines Anhydramnions in der zweiten. Durch das Polyhydramnion kommt es zu einem Anstieg des intraamniotischen Druckes, wodurch die Schwangerschaft akut durch vorzeitigen Blasensprung oder extreme Frühgeburtlichkeit gefährdet ist (Hecher et al., 2000). Doch auch bei Fortbestehen der Schwangerschaft sind die Feten einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko ausgesetzt. Der Akzeptor ist vor allem durch kardiovaskuläre Komplikation gefährdet. Durch das vermehrte Blutvolumen in seinem Kreislauf und eine arterielle Widerstandserhöhung kommt es schnell zu einer kardialen Überbelastung, die sich durch ventrikuläre Hypertrophie (meistens rechts), Trikuspidalinsuffizienz, Ausflusstraktobstruktion (v.a. Pulmonalstenose) zeigen kann. Dies kann schließlich zu kongestivem Herzversagen mit fetalem Hydrops und intrauterinem Fruchttod führen (Lougheed et al., 2001; Nizard et al., 2001; Zosmer et al., 1994).

Die den Donator belastende Hypovolämie führt zu einer chronischen Minderversorgung mit schwerer Wachstumsretardierung und einer stark verminderten Nierenperfusion, die dadurch in ihrer Entwicklung Schaden nimmt (Lopriore et al., 2005). Ein sehr typischer Befund in postmortalen Donator-Nieren sind die tubuläre Dysgenese (Kilby et al., 2001) oder durch Ischämie geschädigte Glomeruli (Mahieu-Caputo et al., 2000).

Beide Feten scheinen ein erhöhtes Risiko für neurologische Folgeschäden mit sich zu tragen. Sonographisch sichtbare zerebrale Veränderungen können in 41-58% (Denbow et al., 1998; Lopriore et al., 2003) von untersuchten Neugeborenen gefunden werden. Zu den Veränderungen zählten erweiterte Ventrikelräume, intraventrikuläre Blutungen, intrazerebrale Zysten, ventrikuläre Leukomalazie und lenticulostriatale Vasculopathie u.a. (Adegbite et al., 2005; Denbow et al., 1998). Besonders gefährdet sind Feten, deren Co-Zwilling intrauterin verstirbt. Ungeachtet ob es sich beim verstorbenen Zwilling um Donator oder Akzeptor handelt, entwickelt der überlebende Zwilling auf Grund der weiterbestehenden interfetalen Anastomosen eine schwere Hypotonie, die zu intrakraniellen Ischämien oder zum Tod führen kann (Hubinont et al., 2000; Kline-Fath et al., 2007).

1.3.4 Therapieoptionen

Es gibt verschiedene Therapieansätze, die in der Vergangenheit angewandt wurden und zu unterschiedlich guten Ergebnissen führten. Dazu gehören medikamentöse Behandlung, selektiver Fetozid, interamniotische Septostomie, Amnioreduktion und die fetoskopische Laserablation der placentalen Gefäßanastomosen. Die beiden Letztgenannten weisen die besten Ergebnisse auf und sind die heutzutage am häufigsten angewandten Techniken (Ierullo et al., 2007; Lia et al., 1990).

1.3.4.1 Amnioreduktion

Amnioreduktion strebt die Behandlung der Symptome an. Durch die Reduktion der Amnionflüssigkeit lässt sich der intraamniotische Druck verringern. Dadurch verbessert sich zum einen die uteroplazentale Perfusion (Bower et al., 1995), zum zweiten vermindert sie das Risiko einer Frühgeburt und der daraus resultierenden erhöhten Morbidität bzw. Mortalität (Hubinont et al., 2000; Senat et al., 2004). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass nach Amnioreduktion die Schwangerschaft länger aufrecht erhalten wurde (Hecher et al., 2000; Ierullo et al., 2007). Sie vermag allerdings nicht die Ursache der Erkrankung zu beheben. Die interfetale Transfusion und die damit verbundenen oben bereits beschriebenen Auswirkungen bleiben weiterhin bestehen (Ierullo et al., 2007; Ville et al., 1996).

Der Eingriff wird in lokaler Anästhesie durchgeführt. Mit Hilfe von Ultraschall wird die Fruchtblase des Akzeptors perkutan punktiert und anschließend so viel Fruchtwasser wie möglich - aggressive Amnioreduktion - abgelassen oder so viel, bis ein normales Maß erreicht ist - serielle Amnioreduktion - (Hubinont et al., 2000; Malone et al., 2000).

Die Komplikationsrate liegt bei etwa 1,5%, darunter fallen vor allem Infektionen und vorzeitiger Blasensprung. In seltenen Fällen kommt es zu einer Plazentaablösung oder zu einer Richtungsänderung des Blutflusses zwischen den Feten (Umkehrung des FFTS). (Hubinont et al., 2000).

Häufig - in 81% der Fälle (Hecher et al., 1999) - kommt es zu einem Wiederauftreten des Polyhydramnion, welches eine erneute Amniotomie notwendig macht.

1.3.4.2 Septostomie

Die Septostomie basiert auf der Beobachtung, dass es in monoamnialen Schwangerschaften seltener zur Ausbildung eines FFTS kommt. Hubinton et al. berichtete im Jahre 2000 ferner von einem Fall, in dem es zur Regression des FFTS nach unbeabsichtigter Septostomie kam.

Bei der Septostomie wird unter Ultraschall-Sicht eine Nadel nahe des Amnionseptums in die Fruchtblase eingeführt. Mit dieser wird das Septum dann vorsichtig punktiert, wodurch sich die Amnionflüssigkeit in beiden Fruchtblasen gleichmäßig verteilen kann (Hubinont et al., 2000; Wee et al., 2002).

Wie die Amnioreduktion ist auch die Septostomie keine kausale Behandlungsform. Ihr Vorteil ist jedoch, dass im Allgemeinen ein einmaliger Eingriff ausreicht (Johnson et al., 2001).

Kritiker befürchten, dass das Amnionseptum nach intentionierter Fenestrierung rupturieren kann und dadurch monoamniale Verhältnisse mit zusätzlichen Risiken entstehen (Malone et al., 2000). Studien bestätigten aber keine erhöhte Rupturgefahr (Moise et al., 2005).

1.3.4.3 Fotokoagulation der Gefäßanastomosen mit YAG-Laser

Das Ziel der Fotokoagulation ist die Unterbrechung der abnormalen Gefäßkommunikation zwischen den Feten in der Chorionplatte, welche somit eine Möglichkeit zur kausalen Behandlung bietet.

Bei der Laserbehandlung unterscheidet man zwischen selektiver und nicht-selektiver Ablation. Bei letzterer werden alle Gefäße, die die interfetale Membran kreuzen, koaguliert. Diese Technik ist assoziiert mit höheren fetalen Sterberaten, da bei ihr auch wichtige Anteile der Blutversorgung des Donators zerstört werden können (Quintero et al., 2000). Bei der selektiven Technik werden alle Gefäße systematisch in ihrem Verlauf begutachtet und nur tatsächliche Anastomosen werden koaguliert (Ierullo et al., 2007; Quintero et al., 2000).

Die Intervention findet statt unter lokaler Anästhesie. Durch eine kleine perkutane Insertion wird ein Fetoskop in die Fruchtblase des Akzeptors eingeführt. Nach Auffinden des interfetalen Amnionseptums werden entlang diesem die Oberfläche der Plazenta und die dort verlaufenden Gefäße systematisch begutachtet. Die vorhandenen interfetalen Anastomosen werden mit Hilfe des zusätzlich eingeführten Yttrium-Aluminium-Garnet (YAG)-Lasers koaguliert. Zum

Abschluss der Behandlung wird zusätzlich noch Fruchtwasser bis auf eine normale Restmenge abgelassen (Hecher et al., 2000).

Neben der Notwendigkeit eines sehr erfahrenen Ärzteteams (Gray et al., 2006) gibt es weitere, den Erfolg der Laserbehandlung limitierende Faktoren: Diese sind sowohl eine schwere Plazentainsuffizienz als auch eine ungleiche Verteilung der venösen Plazentaanteile. Die bei nicht-selektiver Fotokoagulation dokumentierte fetale Todesrate des Donators (42%) (Hecher et al., 1999) ist wahrscheinlich auf ungleiche Plazentaverteilung zurückzuführen. Sie konnte durch selektive Lasertherapie auf 15%-26% reduziert werden (Hecher et al., 1999; Hecher et al., 200; Gray et al., 2006).

Die häufigste Komplikation stellt mit 28% der vorzeitige Blasensprung dar, wobei dieser in lediglich 12% der Fälle in den ersten drei Wochen nach dem Eingriff auftritt (Yamamoto et al., 2005).

1.3.5 Outcome

Unbehandelt liegt die fetale Mortalität des chronischen FETS bei 80-100% (Hecher et al. 2000; Robyr et al., 2006), wobei sie abhängig ist von Schweregrad und Gestationsalter bei Präsentation. So konnten in einigen Fällen auch Überlebensraten von bis zu 50% dokumentiert werden (Berghella et al., 2001).

Größtenteils ist die hohe perinatale Mortalität zurückzuführen auf Komplikationen wie vorzeitiger Blasensprung, Partus praematurus, fetaler Abort und intrauteriner Fruchttod (Hecher et al., 2000).

1.3.5.1 Perinatales Outcome nach Therapie

Die Laserbehandlung scheint der Amnioreduktion in mehrfacher Hinsicht überlegen zu sein. So wurden in randomisierten Studien verbesserte Überlebensraten, eine längere Schwangerschaftsdauer (Gray et al., 2006) und ein höheres Geburtsgewicht beider Zwillinge (Hecher et al., 1999) dokumentiert.

Auch die Mortalität und Morbidität eines überlebenden Zwillings nach Tod seines Co-Zwillings kann durch die erfolgreiche Trennung beider Kreisläufe vermindert werden (Cavicchioni et al., 2006; Hecher et al., 1999). Das bedeutet, dass es insgesamt bei der Laserbehandlung zu einem höheren Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem Überlebenden kommt. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben von zwei Feten ist hingegen bei beiden Therapieformen vergleichbar (Gray et al., 2006; Ierullo et al., 2007; Lopriore et al., 2007; Mari et al., 2000; Robyr et al., 2006; Yamamoto et al., 2005).

In Bezug auf die Ergebnisse nach Therapie durch Septostomie sind nur wenige Daten vorhanden. Die in der Vergangenheit durchgeführten Studien (Hubinont et al., 2000; Johnson et al., 2001) weisen auf im Allgemeinen ähnliche Überlebensraten hin, wie sie auch nach erfolgter Amnioreduktion dokumentiert wurden.

Studie	Anzahl der Schwangerschaften	mittlere Schwangerschaftsdauer in Wochen	Überlebensrate	Schwangerschaften mit mindestens einem Überlebenden	Schwangerschaften mit 2 Überlebenden
Mahony et al. 1990	8		69%		
Pinette et al. 1993	13	33	81%		
Hecher et al. 1999	43	31	51%	60%	
Senat et al. 2004	70	29	39%	51%	26%
Gray et al. 2006	27	28	59%	67%	52%
Lenclen et al. 2007	21	29	52%		
Mittelwerte		29	56%	65%	43%

Tab. 1: Ergebnisse verschiedener Studien zum perinatalen Outcome nach Amnioreduktion

	Anzahl der Schwangerschaften	mittlere Schwangerschaftsdauer in Wochen	Überlebensrate	Schwangerschaften mit mindestens einem Überlebenden	Schwangerschaften mit 2 Überlebenden
Ville et al. 1998	132		55%	73%	36%
Hecher et al. 1999	73	34	61%	79%	42%
Hecher et al. 2000	200	34	65%	81%	50%
Quintero et al. 2001	72	33	57%	78%	36%
Senat et al. 2004	72	33	58%	76%	36%
Gray et al. 2006	31	34	77%	87%	68%
Lenclen et al. 2007	58	30	77%	77%	
Middeldorp et al. 2007	100	33	70%	81%	58%
Mittelwerte		33	70%	80%	54%

Tab. 2: Ergebnisse verschiedener Studien zum perinatalen Outcome nach fetoskopischer Lasertherapie

1.3.5.2 Langzeitentwicklung der betroffenen Kinder

Bei den verbesserten perinatalen Ergebnissen durch die z.Zt. hauptsächlich angewendeten Therapieformen richtet sich das Augenmerk nun besonders auf die Morbidität und Langzeitentwicklung der Kinder. Vor allem die neurologische Entwicklung wurde in verschiedenen Studien nachverfolgt. Tab.3 zeigt einige dieser Ergebnisse.

In einer Studie von Senat et al. aus dem Jahre 2004 und einer Studie von Gray et al. aus dem Jahre 2005 wurde die Morbidität der lebendgeborenen Kinder nach Lasertherapie oder Amnioreduktion untersucht und miteinander verglichen. Den Studien zufolge treten nach Lasertherapie seltener Komplikationen auf. Statistische Signifikanz erreichte vor allem das seltenere Auftreten

von zystischer periventrikulärer Leukomalazie (0-6% vs. 7-14%, und ischämischen Hirnschäden (0% vs. 12,2%) in der Gruppe der mit Lasertherapie behandelten Kinder (Gray et al., 2006; Senat et al., 2004).

Daten zu den Befunden anderer Organsysteme sind z.Zt. noch sehr wenige vorhanden. In den letzten Jahren wurde eine Studie zur Nierenfunktion von Patienten im Alter von ein bis vier Jahren (Beck et al., 2005) und eine prospektive Studie zu echokardiographischen Befunden von Patienten im Alter von 15,5 bis 45 Monaten (Herberg et al., 2005) veröffentlicht. Entgegen den schweren intrauterinen Veränderungen vor dem Lasereingriff wurden bei den untersuchten Kindern keine renalen Langzeitschäden festgestellt. Die kardiale Funktion war bei den meisten Patienten normal (87,6%). Dennoch war bei den untersuchten Akzeptoren die Prävalenz kongenitaler Herzfehler (11,2%); (im Besonderen die der Pulmonalstenose mit 7,8%) im Vergleich zu Donatoren und Nicht-FFTS-Kindern erhöht. Etwas bessere Ergebnisse veröffentlichte Lopriore et al. 2007. Die Rate von kongenitalen Herzfehlern lag bei 5,4% der FFTS-Kinder. Eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes fand sich lediglich bei 4% der Rezipienten.

Halvorsen et al. führten 2009 eine Studie mit 22 FFTS-Kindern im mittleren Alter von 9,6 Jahren durch. Hierbei verglichen sie die Funktion und Struktur des Herzens zwischen Donator und Rezipient. Während sich keine Unterschiede in der Anatomie und der systolischen Funktion zeigten, fand sich eine leicht reduzierte frühdiastolische Funktion bei den Akzeptoren.

	Anzahl untersuchter Kinder	mittleres Alter bei Untersuchung	angewandte Testverfahren	Zerebralparese	leichte ES	schwere ES
<u>Amnioreduktion (AR)</u>						
Cincotta et al. 2000	23	2 Jahre		13%	22%	9%
Lopriore et al. 2003	29	6 Jahre		21%		
Hikino et al. 2007	24	2 Jahre	EDS	4%	15%	0%
		6 Jahre	WISC-R / WPPSI		50%	0%
<u>Lasertherapie</u>						
Banek et al. 2003	89	2 Jahre	SON / GDS		11%	11%
Graef et al. 2006	167	3 Jahre	SON / GDS		7%	6%
Lopriore et al. 2007	115	2 Jahre	BSID II	5%		16%
<u>AR oder Lasertherapie</u>						
Dickinson et al. 2005	44	3 Jahre	BSID / S-B IS	7%	9%	7%

Tab. 3: Ergebnisse verschiedener Studien zur neurologischen Entwicklung von FFTS-Kindern

1.4 Ziel der Studie

Viele Studien konnten der Laserablation bei FFTS gute Ergebnisse bezogen auf Überlebensrate, Schwangerschaftsdauer sowie Geburtsgewicht der Kinder bestätigen. Für den Wachstumsverlauf nach Geburt gibt es jedoch bisher nur sehr wenige Untersuchungen. Hikino et al. fanden in einer Studie von 2007 diesbezüglich heraus, dass sich die FFTS-Kinder vergleichbar mit VLBW-Kindern entwickeln. Beim Wachstum wurde jedoch nicht zwischen Donator und Akzeptor unterschieden. Die vorliegende Studie ist die erste, welche sich mit dem unterschiedlichen Wachstumsmuster von Donatoren und Akzeptoren befasst.

Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung der Daten zu Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang innerhalb der ersten zwei Lebensjahre von 144 FFTS-Kindern.

Unter der Annahme, dass sich für den Akzeptor zum Zeitpunkt der Geburt höhere Messwerte für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang ergeben, wurden die Daten unter der Fragestellung, ob und in welchem Zeitraum der Donator im Laufe der ersten zwei Lebensjahre sich hinsichtlich der genannten auxologischen Größen dem Akzeptor annähert oder ob der Unterschied zwischen den Geschwisterkindern über den untersuchten Zeitraum hinweg bestehen bleibt.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen 22.01.2004 und 16.11.2006 wurden 145 Patientinnen in der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg wegen des während der Schwangerschaft aufgetretenen fetofetalen Transfusionssyndroms mittels endoskopisch durchgeführter Laserkoagulation behandelt. Die Laserbehandlung wurde im Zeitraum zwischen der 16. vollendeten und 26. vollendeten SSW durchgeführt. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 20+5 SSW.

Es handelte sich um 114 Patientinnen aus Deutschland, 12 aus Österreich, 17 aus Norwegen und 2 aus Saudi Arabien, bei denen Gynäkologen das FFTS per Ultraschall festgestellt hatten und sie dann in die Universitätsklinik Hamburg Eppendorf zur Laserbehandlung bei Herrn Professor Hecher überwiesen hatten. In allen Fällen zeigte die Ultraschall-Untersuchung die charakteristischen Eigenschaften des FFTS: gleiches Geschlecht beider Feten, gemeinsame Plazenta, dünne Trennmembran zwischen den zwei Fruchtblasen, und Polyhydramnion in der Fruchtblase des größeren Fetus (Akzeptor), dessen Harnblase vergrößert war, Oligohydramnion in der Fruchtblase des kleineren Fetus, dessen Harnblase kollabiert war. Die mittlere Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt des Eingriffes betrug 20+6 SSW.

2.2 Behandlungsablauf der Laserablation

Alle Patientinnen wurden im Vorfeld über Risiken und Prognose der Therapie aufgeklärt und eine Einverständniserklärung ihrerseits wurde eingeholt.

Am Vortag des Eingriffes wurde eine präoperative Routine-Ultraschall-Untersuchung durchgeführt zur Erfassung biometrischer Daten der Feten, Füllungszustand der Harnblasen, Hydropszeichen (Aszites, Pleuraerguss, Hautödem) beim Akzeptor, sowie zur genauen Lokalisation von Plazenta, Trennmembran zwischen den Fruchtblasen und Nabelschnuransatz.

Prä- und postinterventionell erfolgte eine Farb-Doppler-Untersuchung der Arteria umbilicalis zur Bestimmung des end-diastolischen Blutflusses. Der Eingriff wurde unter lokaler Anästhesie und unter Tokolyse und Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt. Auch postinterventionell fand eine Ultraschall- und Doppler-Untersuchung statt, in der nach Hydrops-Zeichen sowie nach dem Blutfluss der A. umbilicalis (pulsatil-index (PI), diastolischer Blutfluss) des Ductus venosus (PI,

Blutfluss während Vorhofkontraktionen) und der intraabdominellen V. umbilicalis (Flussgeschwindigkeit) geschaut wurde.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt des Eingriffes betrug 20+6 SSW.

Die Eintrittsstelle wurde so ausgewählt, dass eine Verletzung der Plazenta oder der Feten vermieden werden konnte und gleichzeitig ein guter Zugang durch die Amnionhöhle des Akzeptors bis zur Trennmembran zwischen den Fruchthöhlen gegeben war.

Die nachfolgende Schwangerschaftsversorgung und die Geburt wurden anschließend in den jeweiligen lokalen Krankenhäusern der Eltern durchgeführt.

Die Eltern wurden gebeten, dem Klinikum Hamburg-Eppendorf eine Rückmeldung über den Verlauf der weiteren Schwangerschaft sowie über die Geburt zukommen zu lassen.

2.3 Retrospektive Datenermittlung

In Deutschland besteht seit den 1970er Jahren ein Nationales Vorsorgeprogramm zur „Früherkennung von Krankheiten, die eine normale körperliche oder geistige Entwicklung des Kindes in nicht geringfügigem Maße gefährden.“ („Kinder-Richtlinien“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen; zuletzt geändert am 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009; Nr. 132: S. 3 125, in Kraft getreten am 5. September 2009). Rechtsgrundlage hierfür bildet das Krankenversicherungsgesetz vom 21.12.1970; § 26 SGB V.

Die nach diesen Richtlinien durchzuführenden ärztlichen Maßnahmen bestehen inzwischen aus zehn Einzeluntersuchungen, welche innerhalb definierter Altersspannen (s. *Tab.4*) von niedergelassenen Kinderärzten durchgeführt werden. Die Befunde werden im sogenannten „gelben Heft“ dokumentiert.

Zu jeder U-Untersuchung gehören eine eingehende körperliche Untersuchung der Kinder mit Erfassung des Körpergewichtes, der Körperlänge und des Kopfumfanges sowie die Überprüfung einer altersgerechten Entwicklung von Beweglichkeit, Geschicklichkeit, Sprache und Sozialkompetenzen.

Untersuchungsstufen	Altersspanne	Besondere Untersuchungsschwerpunkte
U1	<i>zur Geburt</i>	allgemeiner Zustand (Apgar); Reifebeurteilung; Fehlbildungen/Fehlstellungen;
U2	<i>3.-10. Lebenstag</i>	Anpassungsstörungen, akute Erkrankungen, Geburtsverletzungen, Neugeborenen-Screening mit Hörscreening
U3	<i>4.-6. Lebenswoche</i>	Ernährungsprobleme, Reflexstatus, beginnende psychomotorische Entwicklung ; Hüftscreening
U4	<i>3.-4. Lebensmonat</i>	Fehlhaltungen, Hydrozele/Hodenhochstand; Routineimpfungen
U5	<i>6.-7. Lebensmonat</i>	Reaktion auf Umgebung
U6	<i>10.-12. Lebensmonat</i>	Körperkoordination, Sprachentwicklung
U7 U7a	<i>21.-24. Lebensmonat</i> <i>34.- 36. Lebensmonat</i>	Körperkoordination, Sprachentwicklung Allergie, Zahnstatus, Adipositas, Sozialentwicklung, Sehstörungen
U8	<i>43.-48. Lebensmonat</i>	Sprach- und Sozialentwicklung, Sinnesorgane, Routineimpfungen
U9	<i>60.-64. Lebensmonat</i>	Verhaltensauffälligkeiten, Feinmotorik, Koordination und Sinnesorgane, chronische Erkrankungen, Schulreifeuntersuchung

Tab. 4: Zeitpunkte und Schwerpunkte der Vorsorgeuntersuchung für Kinder

Ein dem deutschen System äquivalentes Vorsorgeprogramm wird auch in Österreich anhand des sogenannten „Mutter-Kind-Pass“ durchgeführt. In diesem Heftchen werden die Ergebnisse von Vorsorgeuntersuchungen sowohl während der Schwangerschaft als auch in den ersten Lebensjahren des Kindes dokumentiert. Auch hierbei sind bestimmte Alterszeitspannen für die Untersuchungen definiert. Die im Mutter-Kind-Pass-Programm vorgesehenen Untersuchungen dienen zur Früherkennung und rechtzeitigen Behandlung von Schwangerschaftskomplikationen sowie zur Kontrolle des Entwicklungsstandes des Kindes.

Für die vorliegende Studie wurden die Eltern der betroffenen Kinder angeschrieben und gebeten, uns die „gelben Hefte“ bzw. den „Mutter-Kind-Pass“ im Original oder als Kopie zuzusenden. Uns interessierten vor allem die auxologischen Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang der Kinder und deren Verlauf in den ersten zwei Lebensjahren bis mindestens zum Zeitpunkt der U6. Neben diesen Daten wurden zusätzlich die in den Unterlagen vermerkte psycho-motorische Entwicklung sowie chronische organische Erkrankungen erfasst, welche in einer Tabelle zusammengefasst wurden.

Die retrospektive Datenerhebung wurde im November 2007 begonnen. Es wurden nur Familien mit einbezogen, von denen bekannt war, dass mindestens eines ihrer Kinder lebend zur Welt gekommen war.

Von den 145 behandelten Schwangerschaften war bei insgesamt 135 das Outcome zur Geburt bekannt. Von diesen 135 Schwangerschaften kam es in 14 der Fälle zu einem IUF beider Zwillinge, in 22 der Fälle überlebte eines der Kinder und in 99 der Fälle beide – unter diesen gab es auch vier Drillingspaare, wobei das dritte Kind nicht von FFTS betroffen war.

Da die Studie anhand der gelben Untersuchungshefte durchgeführt wurde, welche in Norwegen in dieser Form nicht angewandt werden, blieben die 21 norwegischen Familien unberücksichtigt. Insgesamt schrieben wir 100 Familien an. Dies beinhaltete 76 Familien mit Zwillingen, 20 mit Einlingen und 4 mit Drillingen (wobei in unserer Studie in diesen Fällen nur die vom FFTS betroffenen monozygoten Zwillinge berücksichtigt wurden).

War die Familie in der Zwischenzeit an eine nicht bekannte Adresse verzogen, versuchten wir die aktuelle Adresse zunächst über das Einwohnermeldeamt der entsprechenden Region zu ermitteln. In einigen Fällen hatte keine Ummeldung stattgefunden. In diesen Fällen wandten wir uns an den uns bekannten Gynäkologen der Patientinnen.

Für 14 der 100 Familien konnte über keinen der beschriebenen Wege die aktuelle Adresse auffindig gemacht werden. Somit waren letztendlich 86 Familien per Post erreichbar. Zwei der angeschriebenen Familien konnten aufgrund des Verlustes der Untersuchungshefte nicht an der Studie teilnehmen und eine Familie distanzierte sich aus persönlichen Gründen von der Teilnahme.

Die Studie enthält somit die angeforderten Daten von 83 Familien, insgesamt also von 144 Kindern. Es handelte sich um 19 Einlinge, 119 Zwillinge und 6 Drillinge.

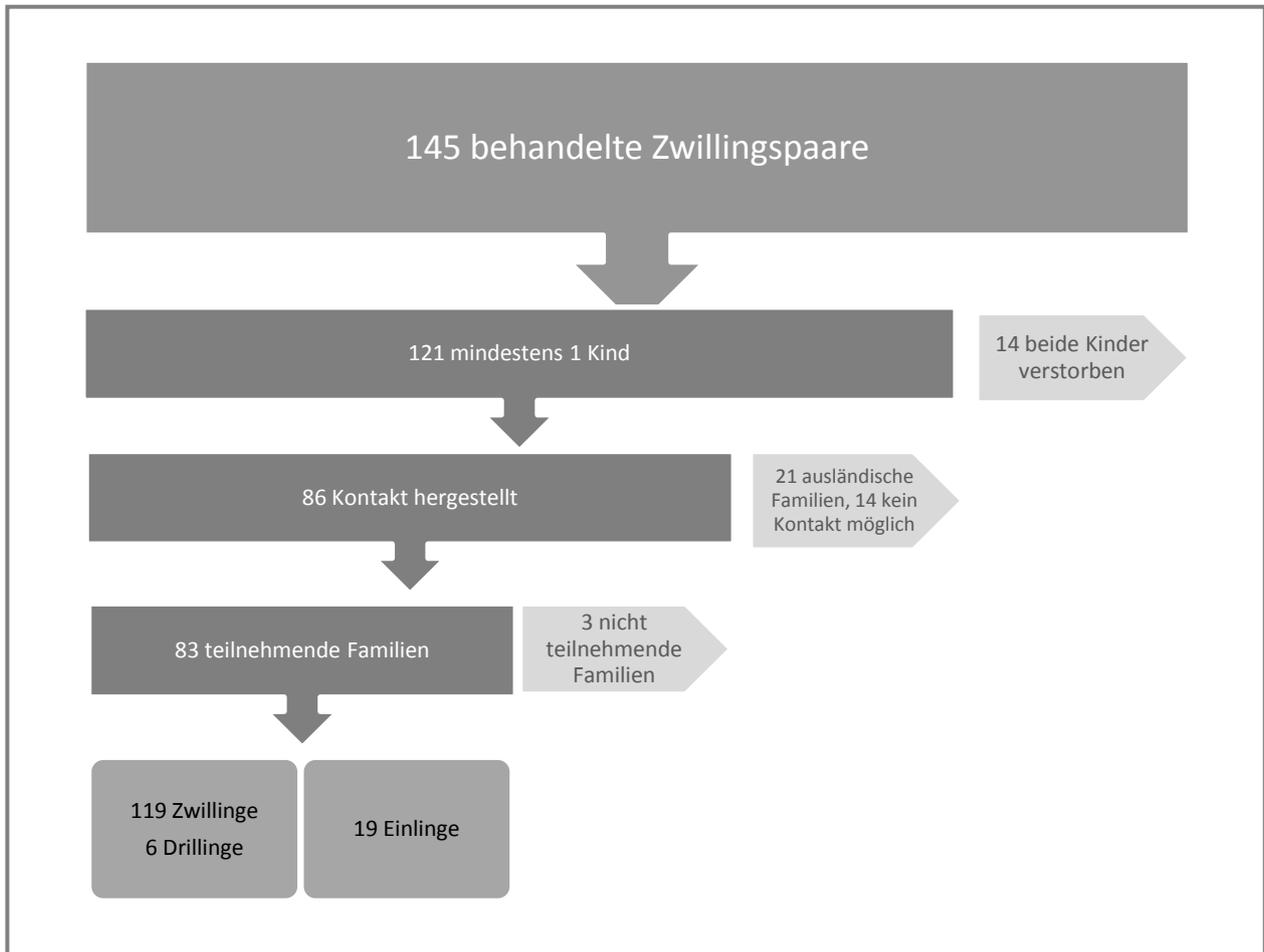


Abb. 4: Retrospektive Ermittlung der auxologischen Daten von FFTS-Kindern nach Durchführung einer Laserablation in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf im Zeitraum zwischen dem 22.01.2004 und 16.11.2006.

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Berechnung des korrigierten Alters

Um die auxologischen Daten der zumeist nicht reifgeborenen Kinder zur Normalpopulation sowie zueinander vergleichbar zu machen, wurde mit dem sogenannten korrigierten Alter gearbeitet, welches sich nicht auf den tatsächlich Geburtstermin sondern auf das in der Schwangerschaft errechnete Geburtsdatum bezieht. Daher werden im Folgenden u.a. negative Werte zur Beschreibung des Lebensalters verwendet.

2.4.2 Berechnung des Z-Scores

Als weitere Maßnahme zum Erhalt vergleichbare Ergebnisse wurden aus den erhobenen Daten die jeweiligen „Z-Scores“ oder auch „standard deviation scores“ (SDS) errechnet.

Diese stellen die erhobenen Daten in Relation zu Referenzdaten einer vergleichbaren Population. In diesem Fall nutzten wir als Referenzwerte die Perzentilenkurven von Voigt. Hier entspricht ein Wert auf Höhe der 97. Perzentile bzw. der 3. Perzentile einer 2-fachen Standardabweichung ($2\sigma_x$).

Folgende Formel wurde zur Berechnung des Z-Scores angewandt:

$$\text{Z-Score} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma_x}$$

x : Einzelmesswert
 \bar{x} : Mittelwert der Population
 σ_x : Standardabweichung

Bei einem Z-Score von 0,0 entspricht der Einzelmesswert des Individuums dem Mittelwert der Population. Bei einem Einzelmesswert oberhalb des Mittelwertes erhält der entsprechende Z-Score nach oben genannter Formel somit ein positives und bei einem Einzelmesswert unterhalb des Mittelwertes ein negatives Vorzeichen.

Die Standardabweichung wurde manuell für jedes Kind einzeln anhand der Perzentilenkurven nach Voigt erhoben. Die in der Studie verwendeten Mittelwerte zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurden aus den ermittelten Einzelwerten berechnet.

2.4.3 Statistische Methoden

Zur Datenauswertung wurden das Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft Excel 2007 für Windows“ sowie das Statistikprogramm „SPSS für Windows“ in der deutschsprachigen Version 17,0 angewandt.

Prüfungen auf Normalverteilung wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Im Falle einer Normalverteilung wurden die Ergebnisse mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben.

Zur Prüfung der erhobenen auxologischen Daten wurden parametrische Tests verwendet. Zur Prüfung von statistisch signifikanten Unterschieden wurde der t-Test für unverbundene bzw. für verbundene Stichproben unter Voraussetzung der Varianzgleichheit durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientengruppe

Von den 145 behandelten Schwangerschaften haben sich 135 Familien nach der Geburt ihrer Kinder / ihres Kindes bei uns zurückgemeldet. Bei 14 der Fälle kam es postinterventionell zu einem nicht näher bekannten Zeitpunkt zum intrauterinen Fruchttod beider Zwillinge, in 22 Fällen überlebte eines der Kinder und in 99 Fällen beide. Die Mortalität betrug damit 18,52% (50/270).

Unter allen 145 behandelten Schwangerschaften waren vier Drillingsschwangerschaften, bei welchen der dritte Fet nicht von FFTS betroffen war und daher nicht in die Studie mit aufgenommen wurde. In einem Fall starben beide von FFTS betroffenen Feten kurz nach der Laserbehandlung. In den weiteren drei Fällen überlebten beide. In unserer Studie werden diese in der Gruppe der Zwillinge geführt.

Von den 220 Kindern wurden 144 in die Studie eingeschlossen. Unter ihnen befanden sich 91 Mädchen (63,2%) und 53 Jungen (36,8%). 19 kamen nach intrauterinem Fruchttod des Geschwisterkindes als Einling, 6 als Drilling (in *Tab. 5* unter Zwillinge) und 119 als Zwilling zur Welt. Das Geschwisterkind eines der Zwillingengeborenen (ein Donator) verstarb perinatal an Herzversagen. Unter den Einlingen gibt es 2 Donatoren und 17 Akzeptoren. Insgesamt umfasste unsere Studie somit die Daten von 64 Donatoren (44%) und 80 Akzeptoren (55%).

		N	Anteil an Subgruppe (%)	Anteil an Gesamtgruppe (%)
Einling	♂	9	47,4%	6,3%
	♀	10	52,6%	6,9%
	Gesamt	19	100,0%	13,2%
Zwilling	♂	45	36,6%	31,3%
	♀	80	63,4%	55,6%
	Gesamt	125	100,0%	86,8%

Tab. 5: Anzahl der an der Studie teilnehmenden Kinder; unterteilt in Einlings- und Zwillingengeborene und nach Geschlecht

Das Gestationsalter bei Geburt lag im Mittel bei 33+5 Schwangerschaftswochen (SSW). Die reifsten Kinder kamen nach Vollendung von 39 SSW zur Welt, die unreifsten mit einem Gestationsalter von 24+0 SSW. 85,4% der Geburten fanden <37 SSW statt.

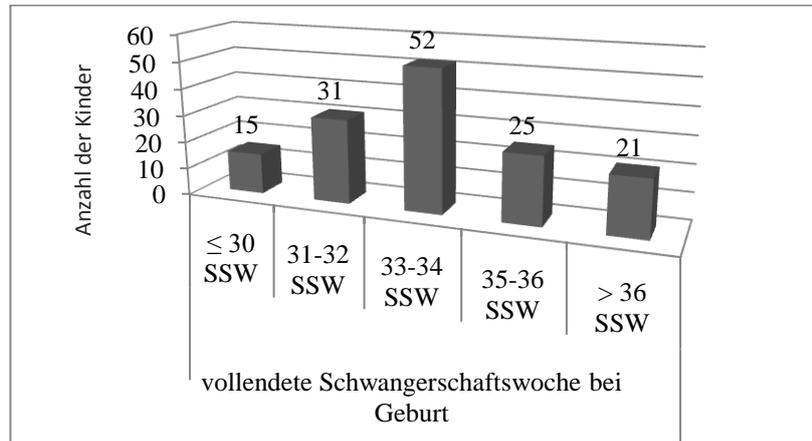


Abb. 5: Gestationsalter der an der Studie teilnehmenden Kinder zum Zeitpunkt der Geburt

Unsere Studie bezieht sich auf die gemessenen auxologischen Daten zu den sogenannten U-Untersuchungen U1, U2, U3, U5, U6 und U7 (soweit diese zum Zeitpunkt der Datenaufnahme schon stattgefunden hatten, was in 69 Fällen zutraf). Der folgenden *Tab. 6* sind die Altersdurchschnitte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zu entnehmen. Das chronologische Alter bezieht sich auf den Tag der Geburt und das korrigierte Alter auf den errechneten Geburtstermin, d.h. auf den Tag der Vollendung der 40. SSW. Zur Berechnung der Z-Scores wurde ausschließlich das korrigierte Alter verwendet.

	U1		U2		U3		U5		U6		U7	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Chronologisches Alter (d)	0	0	8	8	39	10	205	40	362	28	735	34
Korrigiertes Alter (d)	-44	19	-36	19	-4	19	161	38	312	56	691	37

Tab. 6: Altersdurchschnitt der teilnehmenden Kinder zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung

3.2 Auxologische Untersuchungsergebnisse innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

3.2.1 Veränderungen des Körpergewichtes

3.2.1.1 Körpergewicht der Zwillinge bezogen auf Z-Scores und Perzentilenkurven

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Ergebnisse der als Zwillinge zur Welt gekommenen Kinder. Die Ergebnisse der Einlinge werden im Kapitel 3.2.1.3 „Körpergewicht im Vergleich zwischen Einlingen und Zwillingen“ näher erläutert.

Tab. 7 und Tab. 8 stellen die Mittelwerte des Körpergewichtes bzw. der entsprechenden Z-Scores von Donatoren und Akzeptoren zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dar. Die dazugehörige graphische Darstellung zeigt Abb. 6.

Die statistische Analyse bezieht sich im Weiteren ausschließlich auf die standardisierten Z-Scores.

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	1,77	(0,51)	1,90	(0,51)	2,77	(0,54)	6,78	(0,80)	8,73	(0,86)	9	11,33	(1,52)
	Akzeptor	23	2,06	(0,47)	2,11	(0,48)	3,03	(0,55)	7,22	(0,78)	9,13	(0,83)	10	11,85	(1,16)
♀	Donator	40	1,72	(0,47)	1,71	(0,50)	2,74	(0,66)	6,53	(0,87)	8,22	(1,05)	25	10,81	(1,35)
	Akzeptor	40	1,93	(0,47)	1,91	(0,52)	2,78	(0,75)	6,77	(0,88)	8,57	(0,90)	25	11,17	(1,18)
Gesamt	Donator	62	1,74	(0,49)	1,77	(0,50)	2,75	(0,62)	6,62	(0,85)	8,40	(1,01)	34	10,95	(1,39)
	Akzeptor	63	1,98	(0,47)	1,98	(0,52)	2,87	(0,69)	6,92	(0,87)	8,77	(0,91)	35	11,35	(1,21)

Tab. 7: Mittelwerte des Körpergewichtes in kg zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	-0,91	(0,9)	-2,01	(0,6)	-1,62	(1,0)	-0,75	(0,9)	-0,97	(0,8)	9	-0,8	(1,1)
	Akzeptor	23	-0,04	(1,0)	-1,28	(0,7)	-0,97	(0,9)	-0,2	(0,9)	-0,58	(0,7)	10	-0,41	(0,8)
♀	Donator	40	-0,94	(0,9)	-1,81	(0,8)	-1,39	(1,1)	-0,51	(1,1)	-0,91	(1,0)	25	-0,8	(1,1)
	Akzeptor	40	-0,32	(0,8)	-1,32	(0,7)	-1,23	(1,2)	-0,19	(1,1)	-0,54	(0,9)	25	-0,52	(0,9)
Gesamt	Donator	62	-0,93	(0,9)	-1,88	(0,7)	-1,47	(1,0)	-0,59	(1,0)	-0,93	(1,0)	34	-0,8	(1,0)
	Akzeptor	63	-0,22	(0,9)	-1,31	(0,7)	-1,13	(1,1)	-0,19	(1,0)	-0,55	(0,8)	35	-0,49	(0,9)

Tab. 8: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

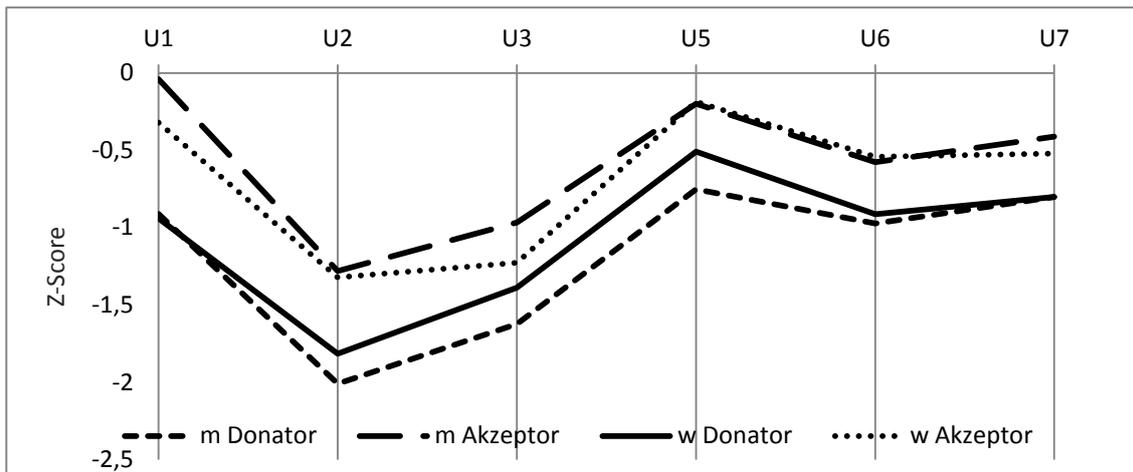


Abb. 6: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zu den entsprechenden U-Untersuchungen, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

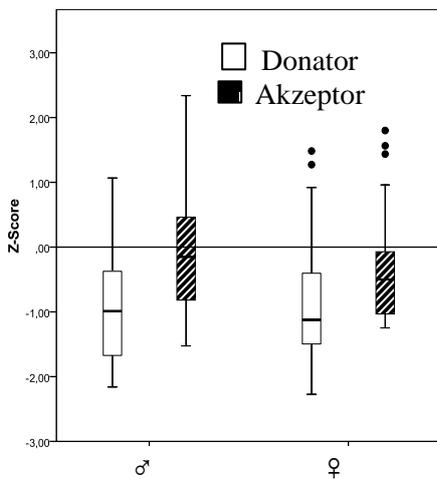


Abb. 7: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

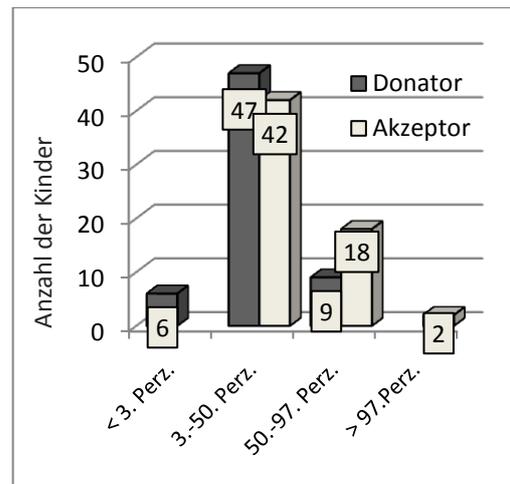


Abb. 8: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U1

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass sowohl Akzeptoren als auch Donatoren bei Geburt unter dem Durchschnitt der Perzentilenkurve nach Voigt liegen. Der Mittelwert des Kollektivs unabhängig vom Geschlecht liegt bei 1767 g in der Gruppe der Donatoren und 2063 g

in der Gruppe der Akzeptoren. In Z-Scores ausgedrückt (s. Methoden) liegen diese Werte bei -0,88 bzw. -0,21. Dieser Unterschied zwischen den Donatoren und Akzeptoren erreicht Signifikanzniveau ($p < 0,001$).

Der Donator mit dem niedrigsten Z-Score bei Geburt (-2,27) wog 1380 g bei einem Gestationsalter von 34+0. Der Donator mit dem höchsten Z-Score bei Geburt (1,48) wog im Alter von 31+1 SSW 2045g. Unter den Rezipienten kam das schwerste Kind mit 30+4 SSW und 1870g zur Welt (Z-Score:2,27), das leichteste wog bei Geburt nach 34 SSW, 1690g (Z-Score:-1,65).

Insgesamt liegen 2 (9,1%) der 22 männlichen Donatoren unterhalb der 3. Perzentile (dies entspricht einem Z-Score von $< -2,0$). 16 (72,7%) Kinder der Gruppe liegen unterhalb der 50. Perzentile und 4 (18,2%) oberhalb der 50. Perzentile. Keines der Kinder aus genannter Gruppe liegt mit seinem Körpergewicht oberhalb der 97. Perzentile (Z-Score: 2,0). Bei den Mädchen liegt das Gewicht von 4 (10,0%) der Donatoren unterhalb der 3. Perzentile, das von 31 (77,5%) Mädchen liegt zwischen 3. und 50. Perzentile. Die restlichen neun weiblichen Donatoren liegen oberhalb der 50. Perzentile aber unterhalb der 97. Perzentile.

Sowohl die weiblichen als auch die männlichen Akzeptoren weisen im Vergleich zu den Donatoren einen deutlich geringeren Anteil an Mangelgeborenen auf. Nur ein Junge und ein Mädchen liegen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Keines der Kinder liegt unterhalb der 3. Perzentile. Die deutlich größte Anzahl der weiblichen Rezipienten liegt mit 30 (76,9%) im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile. Der zweitgrößte Anteil (23,1%) hat ein Körpergewicht zwischen der 50. und 97. Perzentile. Auch bei den Jungen ist die Mehrheit in diesen zwei Bereichen mit einer Anzahl von 12 (52,2%) vertreten. Nur zwei Jungen aber kein Mädchen liegen mit ihrem Geburtsgewicht oberhalb der 97. Perzentile.

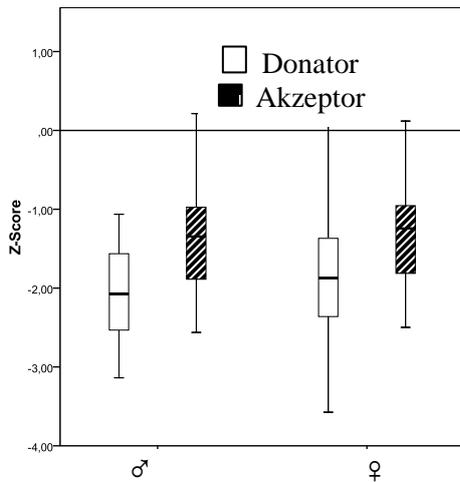


Abb. 9: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

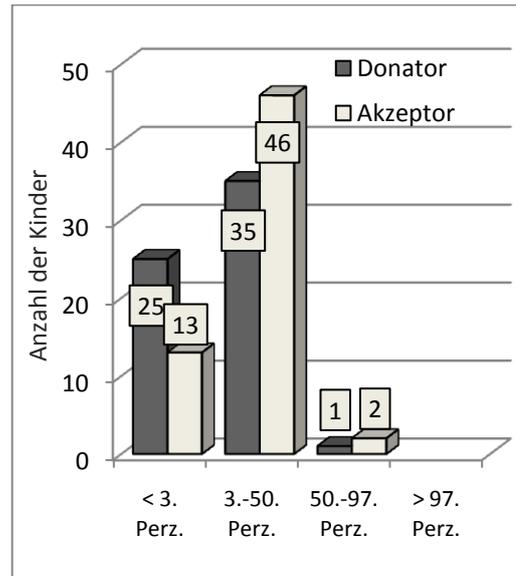


Abb. 10: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U2

Zum Zeitpunkt der U2, welche durchschnittlich acht Tage nach Geburt stattfand, sind nun die Werte noch weiter vermindert, so dass ein deutlich niedrigerer Wert auf der Perzentilenskala zu verzeichnen ist. Die Kinder sind im Mittel mehr als eine Standardabweichung leichter als noch zur Geburt. Wobei sich der Z-Score der Donatoren im Mittel um 0,95 Punkte verringert und der Z-Score der Akzeptoren um durchschnittlich 1,09 Punkte. In beiden Fällen erreicht dieses Ergebnis Signifikanzniveau ($p < 0,001$). Das leichteste Kind, ein weiblicher Donator, kommt auf einen Z-Score von -3,75 (546 g bei einem korrigierten Alter von -9 Tagen). Das in Bezug zum korrigierten Alter schwerste Kind ist ein männlicher Akzeptor. Es liegt mit einem Z-Score von 0,21 (1718g bei einem korrigierten Alter von -60) oberhalb der 50. Perzentile. In keiner der Untergruppen befindet sich ein besonders schweres Kind mit einem Körpergewicht oberhalb der 97. Perzentile (entsprechend eines Z-Scores von 2,0). In der Gruppe der männlichen Donatoren haben alle 21 untersuchten Kinder ein Körpergewicht unterhalb der 50. Perzentile, 6 (30,0%) liegen sogar unterhalb der 3. Perzentile. Bei den Mädchen liegt eines (2,5%) der Donatoren im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Alle anderen liegen ebenfalls darunter, 13 (33,3%) unter ihnen haben ein Gewicht unterhalb der 3. Perzentile. Unter den Akzeptoren gibt es sowohl einen (4,8%) Jungen als auch ein (2,5%) Mädchen im Bereich über der 50. Perzentile. 4 (18,2%) Jungen und 7 (17,9%) Mädchen liegen unterhalb der 3. Perzentile. Die restlichen Kinder liegen im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile.

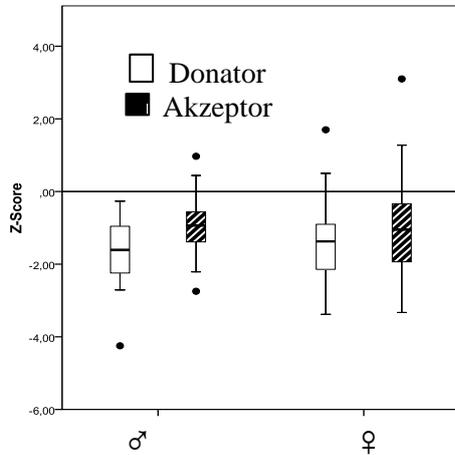


Abb. 11: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

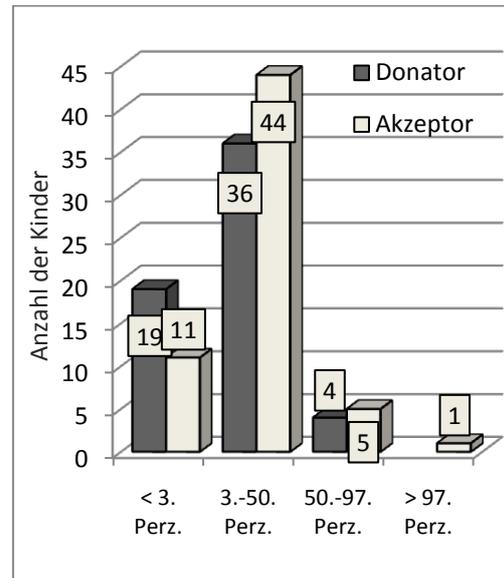


Abb. 12: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U3

Innerhalb der nächsten Lebenswochen gewinnen die Kinder langsam wieder etwas an Körpergewicht hinzu. Bis zum Zeitpunkt der U3 gedeihen die Donatoren etwas besser als die Akzeptoren. So erhöht sich der mittlere Z-Score der männlichen Donatoren um 0,39 Punkte, im Gegensatz zu 0,31 Punkten bei den Akzeptoren. Ein noch größerer Unterschied zeigt sich in der Gruppe der Mädchen in der der mittlere Z-Score der Donatoren nun um 0,43 Punkte höher liegt als noch zum Zeitpunkt der U2. Bei den Akzeptoren sind es hingegen nur 0,09 und diese erreichen im Gegensatz zu den anderen drei Gruppen kein Signifikanzniveau.

Weiterhin bleiben die Akzeptoren die signifikant schwerere Gruppe ($p < 0,001$), die Differenz zu den Donatoren hat sich allerdings seit dem Geburtszeitpunkt um 0,36 Punkte vermindert.

Das Kind mit dem höchsten Z-Score ist auch in dieser Untersuchung ein Akzeptor. Im Gegensatz zu den zwei vorherigen Untersuchungen U1 und U2 handelt es sich jedoch um ein Mädchen. Es wiegt nach 42 Lebenstagen und bei einem korrigierten Alter von 26 Tagen 4840 g und liegt somit drei Standardabweichungen oberhalb der 50. Perzentile. Das kleinste Kind ist ein männlicher Donator und wiegt mit 62 Lebenstagen und einem korrigierten Alter von -4 Tagen 1862 g, was einem Z-Score von -4,25 entspricht.

Auch in der Verteilung innerhalb der Perzentilenkurve ist diese Tendenz zur Gewichtszunahme nachzuvollziehen. In allen Untergruppen hat sich die Anzahl der Kinder mit einem Gewicht unterhalb der 3. Perzentile verringert. Insgesamt befinden sich nur 19 (32,2%) Donatoren und 11 (18,0%) Akzeptoren in diesem Perzentilenbereich. 66,7% aller Kinder haben ein Gewicht im Bereich der 3. und 50. Perzentile. In der Gruppe der männlichen Akzeptoren sind es mit 16 Kindern sogar 72,7%. Unter den Jungen gibt es desweiteren noch 2 (9,1%) Akzeptoren, die mit ihrem Gewicht oberhalb der 50. Perzentile liegen. Unter den Mädchen liegen in diesem Bereich 3 (7,7%) Akzeptoren und sogar (10,3%) Donatoren oberhalb der 97. Perzentile liegt lediglich ein weiblicher Akzeptor.

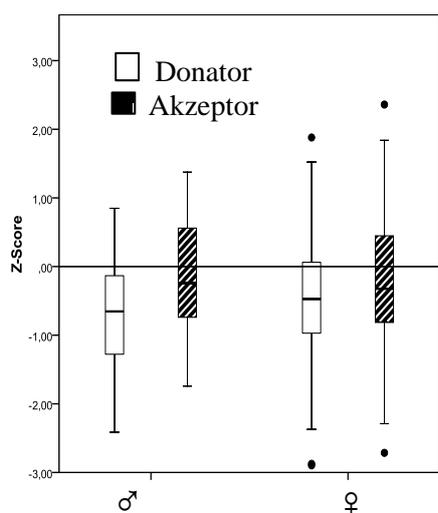


Abb. 13: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

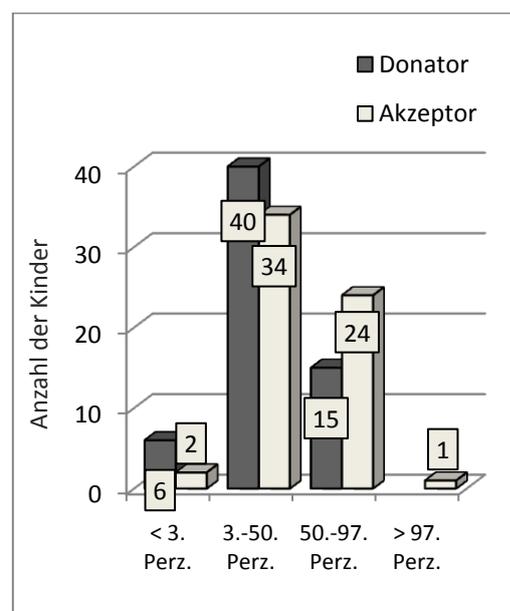


Abb. 14: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U5

Innerhalb des ersten halben Jahres nähert sich das Gewicht der Kinder wieder den Werten der Normalbevölkerung an, so dass bei der Untersuchung U5 im durchschnittlichen Alter von 204 Lebenstagen (SD: 39) die Werte der Z-Scores wieder denen zum Zeitpunkt der Geburt ähneln. Mit Ausnahme der Gruppe der männlichen Akzeptoren übersteigen sie diese sogar leicht. Für beide Donatorengruppen ist dieses Ergebnis signifikant ($p=0,001$). Am meisten an Z-Score-Punkten hinzugewonnen haben mit 0,43 die weiblichen Donatoren. Sie kommen nun im Mittel

auf einen Z-Score von -0,51 und liegen damit über denen der männlichen Donatoren, deren Werte von -0,91 auf -0,75 gestiegen sind. Der mittlere Z-Score der weiblichen Akzeptoren liegt um 0,13 höher, der Z-Score der männlichen Akzeptoren um 0,16 Punkte niedriger als noch zum Geburtszeitpunkt. Beide Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

Dass besonders die Donatoren mit ihrem Körpergewicht gut aufgeholt haben, ist auch aus den Perzentilenkurven abzulesen. Unterhalb der 3. Perzentile liegen nun nur noch 6 Donatoren. Die Anzahl entspricht nun wieder der zum Zeitpunkt der Geburt. Dahingegen hat sich die Anzahl der Akzeptoren in diesem Bereich von 0 auf 2 erhöht. Weiterhin liegen mehr als die Hälfte aller Kinder (insgesamt 74) mit ihrem Gewicht zwischen 3. und 50. Perzentile. Bei den Jungen sind dies 14 (66,7%) Donatoren und 13 (61,9%) Akzeptoren. Bei den Mädchen zeigt sich ein größerer Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren. Letztere sind mit 26 Kindern zu 65,0% in genannter Perzentilengruppe vertreten, die Akzeptoren mit 21 Kindern zu 52,5%. Der zweitgrößte Anteil sowohl in der Gruppe der Donatoren als auch in der Gruppe der Akzeptoren liegt zum jetzigen Zeitpunkt im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile, insgesamt befinden sich 12 Kinder mehr als noch zum Zeitpunkt der Geburt in diesem Bereich. Vor allem die Mädchen tragen zu dieser Veränderung bei. Es liegen 7 weibliche Akzeptoren und 5 weibliche Donatoren zusätzlich in dem beschriebenen Perzentilenbereich. Insgesamt liegen nun also 8 Jungen (38,1%) und 16 Mädchen (40,0%) der Akzeptoren, sowie 5 Jungen (23,8%) und 10 Mädchen (25,0%) der Donatoren im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Oberhalb der 97. Perzentile liegt nur ein weiblicher Akzeptor, im Gegensatz zum Geburtszeitpunkt aber kein Kind mehr aus der Gruppe der Jungen.

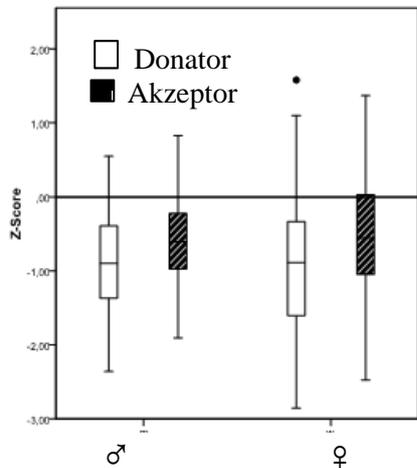


Abb. 15: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

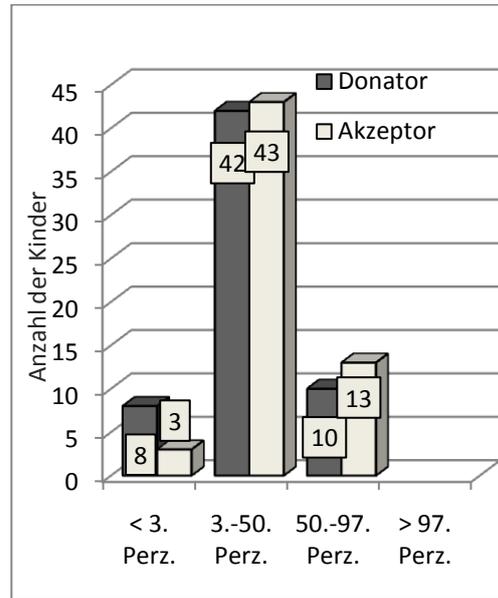


Abb.16: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U6

Die folgende Untersuchung U6 fand durchschnittlich nach 362 Lebenstagen statt (SD: 28), d.h. ungefähr zur Vollendung des ersten Lebensjahres. Zu diesem Zeitpunkt ist wieder ein leichter Abfall der Z-Scores zu erkennen. Es zeigt sich ein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. In der Gruppe der Mädchen sinken die Z-Scores in beiden Gruppen im Vergleich zur U5 um ein signifikantes Maß ab ($p > 0,001$), in der Gruppe der Donatoren mit 0,41 stärker als in der Gruppe der Akzeptoren mit 0,35. Dieser Unterschied im Ausmaß der Veränderung ist jedoch nicht signifikant. Ein anderer Fall liegt in der Gruppe der Jungen vor. Während die Donatoren mit einem Abfall des Z-Scores um 0,22 Punkte keinen signifikant niedrigeren Wert als noch zur U5 erreichen, fallen die Akzeptoren um 0,38 Punkte auf einen signifikant niedrigeren Wert von -0,58 ($p = 0,011$).

Im Vergleich zum Geburtszeitpunkt haben sich insbesondere die Akzeptoren weiter vom Median der Normalpopulation entfernt. Am meisten davon betroffen sind die männlichen Akzeptoren mit einer Abnahme von 0,54, die weiblichen Akzeptoren folgen mit einer Abnahme um 0,22. Insgesamt haben die Akzeptoren somit 0,31 Punkte niedrigere Werte als zu ihrer Geburt ($p = 0,02$).

Ein annähernd gleichbleibender Wert im Vergleich zum Geburtszeitpunkt zeigt sich bei den weiblichen Donatoren (nicht signifikante Zunahme um 0,03) und eine nur sehr geringe, nicht signifikante Abnahme weist die Gruppe der männlichen Donatoren mit 0,06 auf. Dennoch zeigt sich in den Z-Scores zum gegenwärtigen Zeitpunkt nach wie vor ein höherer Wert für die Akzeptoren. Unter den Jungen stehen sich die Werte von -0,58 bei den Akzeptoren und -0,97 bei den Donatoren gegenüber. Bei den Mädchen sind es die ähnlichen Werte von -0,54 bei den Akzeptoren und -0,91 bei den Donatoren. Das ergibt eine Differenz der Mittelwerte von 0,39 bei den Jungen und 0,37 bei den Mädchen, im Gegensatz zu 0,87 bzw. 0,62 zum Zeitpunkt der Geburt. Auch in der Verteilung innerhalb der Perzentilengruppen ist der leichte Abfall der Z-Scores zu erkennen. Die gesamte Gruppe hat sich etwas in Richtung der niedrigeren Perzentilen verlagert. In allen vier Gruppen bleibt der größte Anteil zwischen 3. und 50. Perzentile. Allerdings befinden sich in der Gruppe der Jungen nur noch 2 (9,5%) Donatoren und 3 (14,3%) Akzeptoren im Bereich über der 50. Perzentile (3 Donatoren und 5 Akzeptoren weniger als noch zum Zeitpunkt der U5). Auch in der Gruppe der Mädchen befinden sich weniger Kinder oberhalb der 50. Perzentile. Vor allem bei den Akzeptoren hat sich die Anzahl von 16 auf 10 stark reduziert. Desweiteren findet sich nun auch in der weiblichen Gruppe kein Kind mehr oberhalb der 97. Perzentile, dafür aber zwei Donatoren und ein Akzeptor mehr unterhalb der 3. Perzentile.

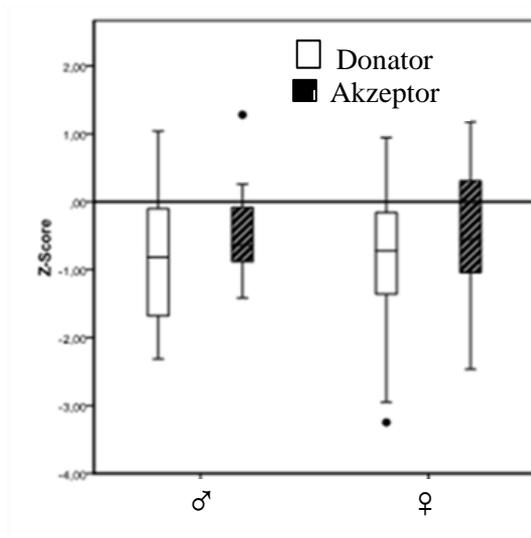


Abb. 17: Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

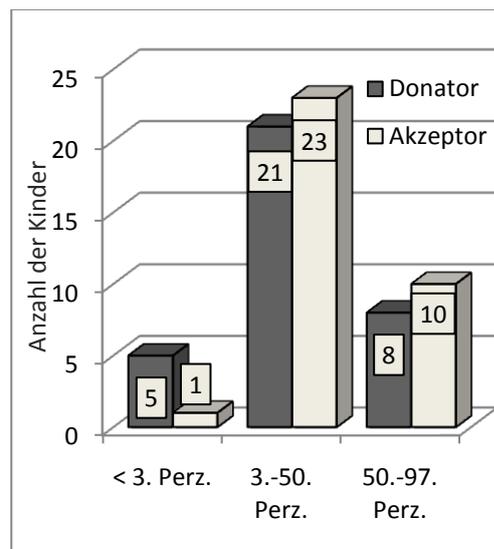


Abb. 18: Perzentilen (Perz.) des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U7

Die abschließende U7-Untersuchung fand durchschnittlich nach 24 ½ Lebensmonaten statt (735 Lebensstage, SD: 34,4). Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht alle Kinder der Studie schon dieses Alter erreicht hatten, beziehen sich unsere Daten ausschließlich auf 69 Kinder, darunter 19 Jungen (9 Donatoren, 10 Akzeptoren) und 50 Mädchen (25 Donatoren, 25 Akzeptoren).

Das schwerste Kind in Relation zu seinem korrigierten Alter (25 Monate) war zum Zeitpunkt der U7 ein männlicher Akzeptor mit einem Gewicht von 14300 g (Z-Score: 1,28). Das leichteste Kind, ein weiblicher Donator, mit einem korrigierten Alter von 24 Monaten, wog 7800 g (Z-Score: -3,25).

Der Mittelwert liegt bei den männlichen Akzeptoren bei -0,41, bei den weiblichen Akzeptoren bei -0,52 und bei männlichen und weiblichen Donatoren bei je -0,8. Im Vergleich zur U6 ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Z-Scores. Auch die weiblichen Akzeptoren weisen keine signifikante Veränderung zur U6 auf. Bei den weiblichen Donatoren hingegen hat sich der Z-Score signifikant um 0,11 Punkte auf -0,8 erhöht.

Auch bei der veränderten Verteilung innerhalb der Perzentilengruppen zeigt sich ein leichter Unterschied zwischen Donatoren und Akzeptoren. In *Abb. 18* ist die absolute Anzahl der Kinder in den unterschiedlichen Bereichen zu sehen. In prozentuale Anteile umgerechnet zeigt sich ein leichter Zugewinn um 6,8% auf 23,5% bei den Donatoren und um 7,4% auf 29,4% bei den

Akzeptoren im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Hingegen hat sich der Anteil mit einem Körpergewicht zwischen 3. und 50. Perzentile in der Gruppe der Donatoren um 8,2% auf 61,8% und in der Gruppe der Akzeptoren um 5,3% auf 67,6% verringert. Während nun der Anteil der Donatoren unterhalb der 3. Perzentile mit 14,7% annähernd dem zum Zeitpunkt der U6 entspricht, hat sich der Anteil in der Gruppe der Akzeptoren in diesem Bereich um 2,2 % auf 2,9% verringert. Im Hinblick auf das Geburtsgewicht zeigt sich für die Donatoren eine Abnahme des Anteils im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile um 14%. Dafür nahmen die Anteile im Perzentilenbereich unterhalb der 3. Perzentile um 5% zu und im Bereich 50. bis 97. Perzentile um 9% zu. In der Gruppe der Akzeptoren zeigt sich kaum eine Veränderung im Vergleich zur U1.

3.2.1.2 Veränderung der Körpergewicht-Diskordanz zwischen Donator und Akzeptor

Im folgenden Abschnitt wird genauer betrachtet, ob sich die bei Geburt bestehende Körpergewicht-Diskordanz der Zwillingspaare im Laufe der Zeit verändert hat. Dafür wurde das Körpergewicht des Akzeptors auf 100% gesetzt und der entsprechende Anteil des Körpergewichtes des Donators daraus berechnet. Die Diskordanz berechnet sich aus der Differenz des berechneten Wertes von 100%.

Die 20 Einlinge des Kollektives konnten demzufolge nicht in diese Untersuchung mit einbezogen werden. In *Tab.9* sind die entsprechenden Mittelwerte der prozentualen Diskordanz zwischen den Geschwisterkindern zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. *Abb. 19* zeigt die mittlere Differenz der Z-Scores zwischen den Geschwisterkindern.

	U1	U2	U3	U5	U6	U7
	MW (%)	MW (%)	MW (%)	MW (%)	MW (%)	MW (%)
♂	14,4	11,9	7,0	5,7	4,2	4,3
♀	11,2	10,3	2,3	3,1	4,3	3,2
Gesamt	12,4	10,8	4,0	4,0	4,2	3,5

Tab. 9: Mittelwerte der Körpergewicht-Diskordanz in Prozent zwischen Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchungen

	U1	U2	U3	U5	U6	U7
	MW	MW	MW	MW	MW	MW
♂	0,87	0,73	0,60	0,55	0,40	0,39
♀	0,63	0,49	0,36	0,32	0,38	0,27
Gesamt	0,71	0,58	0,44	0,40	0,39	0,30

Tab. 10: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Körpergewichtes (Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchungen

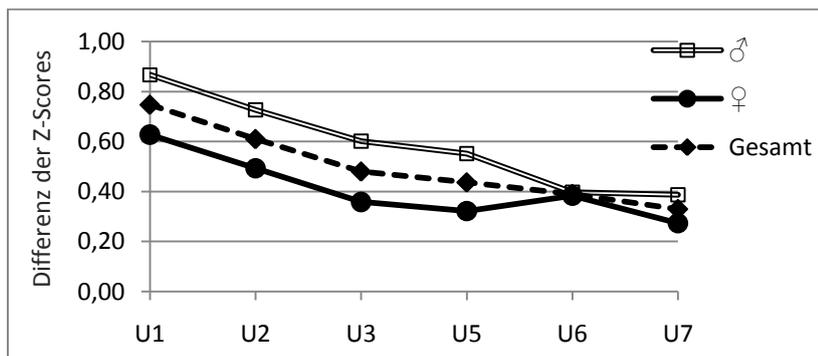


Abb. 19: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Körpergewichtes (Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor

In dieser Aufstellung zeigt sich eine schnell abnehmende Diskordanz zwischen den Geschwisterkindern innerhalb der ersten Lebenswochen. Während die Donatoren bei Geburt im Mittel lediglich 87,62% des Körpergewichtes der Akzeptoren erreichen, liegt dieser Anteil zum Zeitpunkt der U3 bei 96,05%. D.h. die Diskordanz ist um 8,4% von 12,38% auf 3,95% gesunken. In den folgenden Monaten bleibt dieser Wert weitestgehend konstant.

Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich auch bei Betrachtung der Differenzen zwischen den Z-Scores der Geschwisterkinder. Die Differenz der Werte zueinander nimmt schon innerhalb der ersten Lebensmonate um ein signifikantes Maß ab. Bis zum Zeitpunkt der U2 ist sie um 0,13 auf einen Wert von 0,58 gefallen ($p=0,024$). Bis zum Zeitpunkt der U3 beträgt die Differenz schließlich nur noch 0,44. Im Mittel hat sich damit die Differenz zwischen Donator und Akzeptor zwischen Geburt und U3 um 0,22 Punkte verringert ($p=0,004$).

Aufgrund des zum Geburtszeitpunkt bestehenden Differenzunterschiedes in den zwei Gruppen sind auch zu diesen Zeitpunkten die Differenzen in der Gruppe der Jungen mit 0,73 bzw. 0,6 höher als die in der Gruppe der Mädchen (0,49 bzw. 0,36). Dieser Unterschied erreicht jedoch zu keinem der Untersuchungszeitpunkte Signifikanzniveau. In den nachfolgenden Untersuchungen haben die Werte in der Gesamtpopulation weiterhin eine abnehmende Tendenz, jedoch in einem weniger starken Ausmaß.

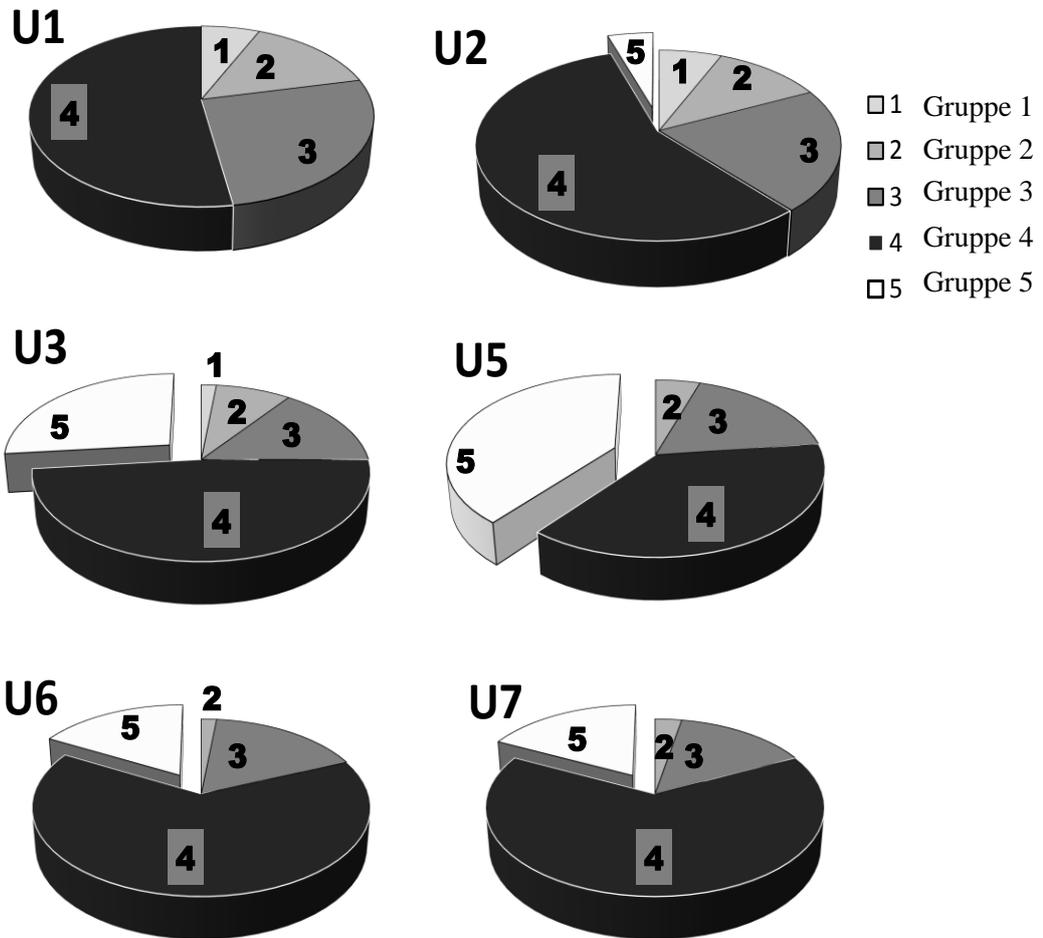


Abb. 20: Einteilung der Kinder nach Schweregrad der Körpergewicht-Diskordanz; Gruppe 1: Donator wiegt mindestens 30% weniger als Akzeptor; Gruppe 2: Donator wiegt 20-29,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 3: Donator wiegt 10-19,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 4: Donator wiegt höchstens 9,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 5: Donator wiegt mehr als Akzeptor

	U1		U2		U3		U5		U6		U7	
	N	(%)										
Gruppe1:	4	(6,6%)	4	(6,5%)	1	(1,7%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
Gruppe2:	9	(14,8%)	7	(11,3%)	5	(8,3%)	3	(4,9%)	1	(1,7%)	1	(2,9%)
Gruppe3:	16	(26,2%)	13	(21,0%)	9	(15,0%)	11	(18,0%)	10	(16,9%)	5	(14,7%)
Gruppe4:	32	(52,5%)	35	(56,5%)	29	(48,3%)	23	(37,7%)	38	(64,4%)	22	(64,7%)
Gruppe 5:	0	(0%)	3	(4,8%)	16	(26,7%)	24	(39,3%)	10	(16,9%)	6	(17,6%)

Tab. 11: Einteilung der Kinder nach Schweregrad der Körpergewicht-Diskordanz; Gruppe 1: Donator wiegt mindestens 30% weniger als Akzeptor; Gruppe 2: Donator wiegt 20-29,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 3: Donator wiegt 10-19,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 4: Donator wiegt höchstens 9,9% weniger als Akzeptor; Gruppe 5: Donator wiegt mehr als Akzeptor

Tab.11 und *Abb.20* zeigen die Ergebnisse nach Einteilung der Kinder in fünf verschiedene Gruppe, bezogen auf die Ausprägung der Diskordanz. Es wurden folgende Einteilungen gewählt: Gruppe 1: Diskordanz beträgt mindestens 30%; Gruppe 2: Diskordanz liegt zwischen 20 und 29,9%; Gruppe 3: Diskordanz liegt zwischen 10 und 19,9%, Gruppe 4: Diskordanz beträgt höchstens 9,9%. In der Gruppe 5 befinden sich alle Paare, bei denen sich das Gewichtsverhältnis umgekehrt hat, d.h. bei denen der Donator im Laufe der Zeit den Akzeptor mit seinem Körpergewicht „überholt“ hat.

Aus den obigen Abbildungen ist zu entnehmen, dass sich die Diskordanz zwischen den Geschwisterkindern innerhalb des ersten Lebensjahres (bis zur Untersuchung U5) in einer hohen Anzahl der Fälle umkehrt. Die Donatoren scheinen in dieser Zeitspanne schneller an Gewicht zu gewinnen als der dazugehörige Akzeptor. In der darauffolgenden Zeit holen die Akzeptoren jedoch zwischen der U5 und U6 zum Großteil in ihrem Wachstum erneut auf.

Zum Zeitpunkt der Geburt findet sich bei 16 (72,7 %) männlichen Geschwisterpaaren eine Gewichtsdiskordanz von weniger als 20%. Nur bei einem der Zwillingspaare liegt eine schwergradige Diskordanz von über 30% vor. In der Gruppe der Mädchen weisen 32 (82%) Zwillingspaare eine Diskordanz zwischen 0 und 20% auf, wobei 24 davon eine Diskordanz kleiner als 10% aufweisen. Weitere 4 (10,3%) weibliche Zwillingspaare befinden sich im Bereich von 20-30%. Bei drei der Paare (7,7%) erreichen die Donatoren weniger als 70% des Akzeptorgewichtes, d.h. es liegt eine schwergradige Diskordanz vor. Zum Zeitpunkt der U2 sind die Werte noch sehr ähnlich, wobei nun das Gewicht eines (4,5%) männlichen Donators das seines Bruders und das Gewicht zweier (5%) weiblicher Donatoren das ihrer jeweiligen Schwester übersteigt. Dieses Phänomen, dass der Donator schwerer wiegt als sein Geschwisterkind, nimmt in den folgenden Lebensmonaten stark zu, während der Anteil der Zwillinge mit einer Diskordanz von über 20% stetig abnimmt und zum Zeitpunkt der U6 nur noch ein männliches Paar in diese Gruppe einzuordnen ist.

Bei der U3 sind 6 (28,6%) männliche Donatoren und 10 (25,6%) weibliche Donatoren schwerer als ihr Geschwisterkind. Diese Anzahl erhöht sich bis zur U5 weiter auf 8 Jungen (38,1%) und 16 Mädchen (40%). 22 Mädchenpaare (56%) haben zum Zeitpunkt der U3 eine Diskordanz von weniger als 10%. Unter den Jungen sind es hingegen nur 7 (33,3%) mit einer solchen Diskordanz. Weitere 5 (23,8%) weisen eine Diskordanz im Bereich von 10-20% auf. Bei den Untersuchungen zur U5 ändern sich die Werte in diesem Bereich nur geringfügig.

Nach einem Jahr ergibt sich erneut ein anderes Bild. Die Anzahl der Donatoren, welche mehr wiegen als ihre Geschwisterkinder, hat sich zu diesem Zeitpunkt stark vermindert. Bei den Jungen hat sich die Anzahl von 8 auf 5 (23,8%) und bei den Mädchen sogar von 16 auf 5 (13,2%) reduziert. Die Mehrzahl der Kinder befindet sich zu diesem Zeitpunkt im Bereich der Gruppe 4 mit einer Diskordanz von weniger als 10%, 12 Jungen (57,1%) und 26 Mädchen (68,4%). Ähnliche Werte bei geringerem Gesamtkollektiv finden sich auch bei der U7.

3.2.1.3 Körpergewicht im Vergleich zwischen Einlingen und Zwillingen

Die geringe Anzahl der Einlinge macht es schwierig, sie mit den Zwillingen zu vergleichen. Dennoch lässt sich eine gewisse Tendenz in der Gruppe der Akzeptoren erkennen, welche immerhin aus 10 Mädchen und 7 Jungen besteht. Da es insgesamt nur zwei Donatoren unter den Einlingen gibt (je ein Mädchen und ein Junge) werden ihre Daten nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen und in *Tab. 13*, *Tab.18* und *Tab. 24* nur kurz im Einzelnen aufgelistet.

Überlebende Akzeptoren	N	U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	N	MW	SD	
Einlinge	♂	7	0,25	(0,9)	-0,40	(1,1)	0,68	(1,4)	0,31	(1,0)	0,06	(0,7)	3	0,24	(0,9)
	♀	10	-0,29	(1,2)	-1,31	(1,0)	-0,21	(1,7)	-0,06	(1,7)	-0,25	(0,8)	6	0,53	(0,7)
	Gesamt	17	-0,02	(1,1)	-0,85	(1,1)	0,24	(1,6)	0,12	(1,4)	-0,09	(0,8)	9	0,43	(0,7)
Zwillinge	♂	23	-0,04	(1,0)	-1,37	(0,7)	-0,97	(0,8)	-0,20	(0,9)	-0,58	(0,7)	10	0,41	(0,8)
	♀	40	-0,32	(0,8)	-1,32	(0,7)	-1,00	(1,2)	-0,19	(1,0)	-0,54	(0,9)	25	0,52	(0,9)
	Gesamt	63	-0,22	(0,9)	-1,34	(0,7)	-0,98	(1,1)	-0,19	(1,0)	-0,55	(0,8)	35	0,49	(0,9)

Tab. 12: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

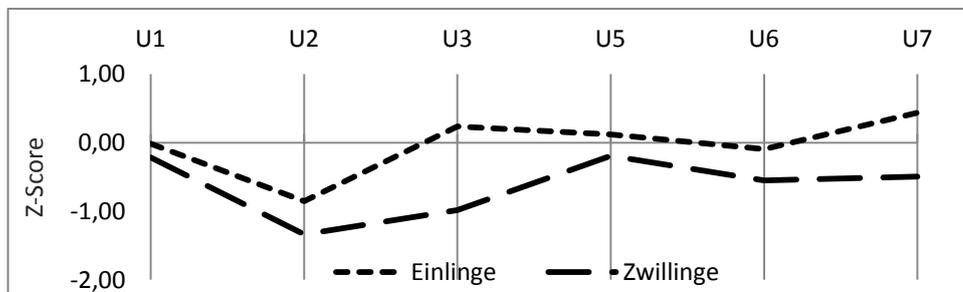


Abb. 21: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Überlebende Donatoren	U1	U2	U3	U5	U6	U7
♂	-0,55	-2,98	-3,06	-1,69	-1,35	-1,10
♀	-1,24	-1,74	-2,29	-0,57	-1,47	-2,19

Tab. 13: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zu den entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Tab. 13 enthält die Mittelwerte der Z-Scores zu den unterschiedlichen Zeitpunkten unterteilt nach Geschlecht und Anzahl der überlebenden Kinder (Einling/Zwilling). In *Abb. 21* sind die Werte gegen die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte aufgetragen. Da sich schon im vorangehenden Kapitel zeigte, dass sich die Werte der männlichen und weiblichen Zwillinge annähernd gleichen, wurde zur besseren Übersichtlichkeit in diesem Diagramm nur der Gesamtwert unabhängig vom Geschlecht aufgetragen. Die 19 Einlinge sind durchschnittlich mit 34 SSW (SD: 4) und damit eine SSW später zur Welt gekommen als die Zwillingkinder (33 SSW, SD: 2). Das älteste Kind zum Zeitpunkt der Geburt kam nach 39 SSW zur Welt, das jüngste nach 24 SSW. In der Gruppe der Zwillinge wurden die reifsten Kinder nach Vollendung der 37. SSW und die unreifsten Kinder nach Vollendung der 26. SSW geboren. Zum Geburtszeitpunkt liegen die Z-Scores der Einlinge tendenziell näher an der 50. Perzentile als die der Zwillinge. Zu diesem Zeitpunkt erreicht dieser Unterschied allerdings noch keine statistische Signifikanz. Erst mit zunehmender Diskrepanz zum Untersuchungszeitpunkt der U3 lässt sich für die Einlinge ein signifikant höherer Z-Score feststellen ($p=0,013$).

Auch in der Gruppe der Einlinge nimmt der mittlere Z-Score innerhalb der ersten Lebensstage zunächst ab. Zwischen den Untersuchungen U1 und U2 fällt er um 0,83 Punkte auf -0,85 ab. Wie auch in *Abb. 21* zu sehen ist, holen die Einlinge diese Gewichtsdiskrepanz zur Normalpopulation bis zur nächsten Untersuchung U3 vollständig wieder auf und erreichen einen Wert oberhalb der 50. Perzentile (Z-Score: 0,24). Das mittlere Gewicht der Einlinge beträgt zu diesem Zeitpunkt 3410 g bei den Jungen und 3262 g bei den Mädchen. Unter den Zwillingen erreichen die Jungen ein mittleres Gewicht von 3034 g und die Mädchen 2869 g.

In den nachfolgenden Untersuchungen U5 und U6 fallen die Ergebnisse leicht ab, so dass sie zum Zeitpunkt der U6 durchschnittlich wieder leicht unterhalb der 50. Perzentile liegen. Das mittlere Gewicht beträgt zu diesem Zeitpunkt 9,6 kg in der Gruppe der Jungen und 8,9 kg in der Gruppe der Mädchen, im Gegensatz zu 9,1 kg bzw. 8,6 kg in der Gruppe der Zwillinge.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten 9 der 17 Einlinge das Alter der U7 erreicht. In der Tendenz sind diese 9 Kinder wieder mit den Z-Scores angestiegen. Ihr durchschnittliches Gewicht beträgt zur U7: 12,7 kg (Jungen) bzw. 12,5 kg (Mädchen). Die Zwillinge wiegen zur U7 im Mittel 11,9 kg (Jungen) und 11,2 kg (Mädchen) und liegen im Gegensatz zu den Einlingen weiterhin unterhalb der 50. Perzentile.

3.2.2 Veränderungen der Körperlänge

3.2.2.1 Körperlänge der Zwillinge bezogen auf Z-Scores und Perzentilenkurven

Tab. 14. und Tab. 15. stellen die Mittelwerte der Körperlänge bzw. der entsprechenden Z-Scores von Donatoren und Akzeptoren zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dar. Die dazugehörige graphische Darstellung zeigt Abb. 22.

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	42,5	4,0	43,5	3,9	47,7	3,6	65,3	3,3	74,0	2,8	9	84,8	2,6
	Akzeptor	23	44,6	4,0	45,2	3,6	48,9	3,2	66,6	3,1	75,3	2,8	10	85,0	2,0
♀	Donator	40	42,1	3,8	42,6	3,6	47,3	3,9	63,9	3,2	72,1	3,6	25	84,4	3,4
	Akzeptor	40	43,8	3,9	43,7	3,8	48,0	4,1	64,7	2,8	72,9	3,1	25	85,1	3,1
Gesamt	Donator	62	42,2	3,9	42,9	3,7	47,5	3,8	64,4	3,2	72,8	3,5	34	84,5	3,2
	Akzeptor	63	44,1	3,9	44,2	3,8	48,3	3,8	65,4	3,0	73,7	3,2	35	85,1	2,8

Tab. 14: Mittelwerte der Körperlänge in cm zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	-0,87	1,0	-1,81	0,9	-1,9	1,4	-0,69	1,2	-0,62	1,1	9	-0,85	0,9
	Akzeptor	23	0,02	1,1	-0,98	1,0	-1,26	1,1	-0,23	1,0	-0,15	1,1	10	-0,8	0,8
♀	Donator	40	-1,02	1,0	-1,52	1,0	-1,6	1,1	-0,84	1,1	-0,78	1,2	25	-0,68	1,1
	Akzeptor	40	-0,3	0,8	-1,09	0,8	-1,23	1,2	-0,51	0,9	-0,51	1,0	25	-0,49	0,9
Gesamt	Donator	62	-0,96	1,0	-1,63	1,0	-1,71	1,2	-0,79	1,1	-0,72	1,1	34	-0,72	1,0
	Akzeptor	63	-0,17	0,9	-1,05	0,9	-1,24	1,2	-0,41	0,9	-0,38	1,1	35	-0,57	0,9

Tab. 15: Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

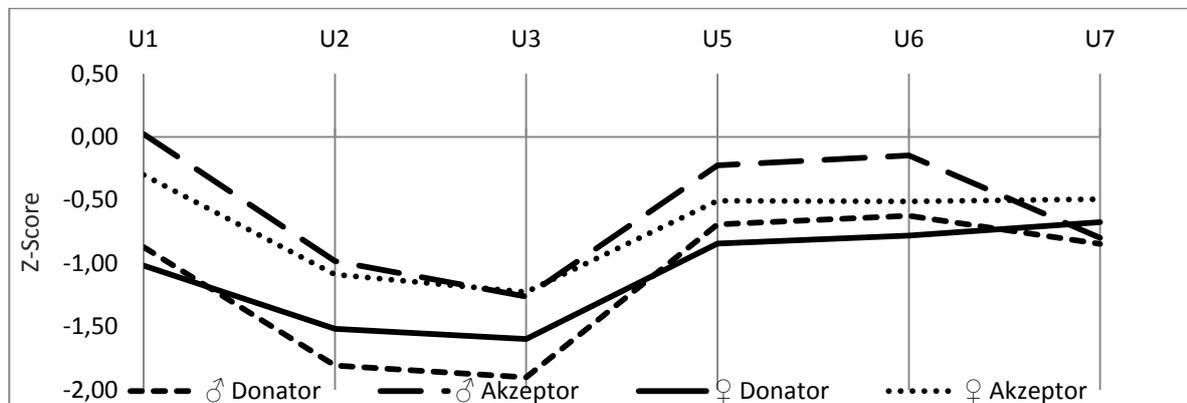


Abb. 22: Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

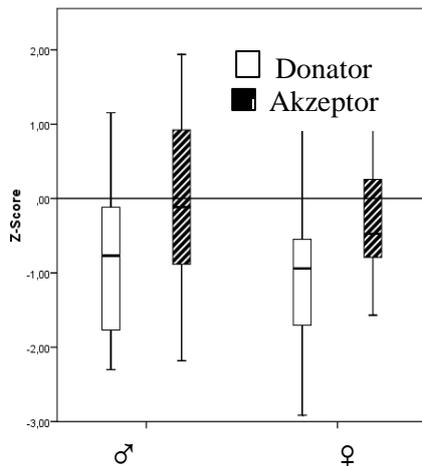


Abb. 23: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

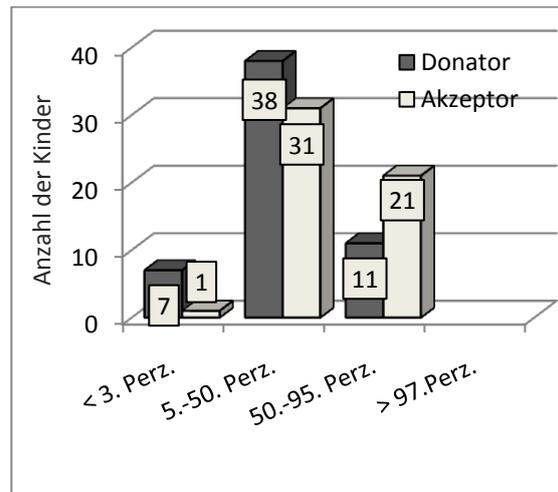


Abb. 24: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U1

Wie auch schon beim Körpergewicht der Kinder beschrieben, liegen bei der Geburt die Mittelwerte der Z-Scores der Körperlänge unterhalb der 50. Perzentile nach Voigt. Nur die Gruppe der männlichen Akzeptoren bildet hier mit einem Z-Score von 0,02 eine Ausnahme.

Im gesamten Kollektiv liegt die mittlere Größe der Donatoren bei 42 cm und die der Akzeptoren bei 44 cm. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt betrug 33 + 5 SSW. Bei Betrachtung der Z-Scores zeigt sich sowohl in der Gruppe der Mädchen mit den Werten -1,02 für die Donatoren und -0,3 für die Akzeptoren, als auch in der Gruppe der Jungen, welche die durchschnittlichen Z-Scores von -0,87 (Donatoren) und +0,02 (Akzeptoren) aufweisen: Ein signifikant kleinerer Wert bei den Donatoren ($p < 0,001$).

Wie auch im Bereich des Körpergewichtes handelt es sich bei dem kleinsten Kind um einen weiblichen Donator und bei dem größten um einen männlichen Akzeptor. Auch in diesem Fall besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen. Der weibliche Donator misst 43 cm bei einer Schwangerschaftsdauer von 37+3 SSW. Das ergibt einen Z-Score von -2,91. Der Akzeptor misst 47 cm bei seiner Geburt nach Vollendung der 31. SSW. Er hat damit einen Z-Score von 1,94.

Insgesamt liegen 3 (14,3%) von 21 gemessenen männlichen Donatoren unterhalb der 3. Perzentile. 13 Donatoren (61,9%) liegen über der 3. Perzentile, aber unterhalb der 50. Perzentile und 5 (23,8%) liegen im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Keines der Kinder aus genannter

Gruppe liegt mit seiner Körperlänge oberhalb der 97. Perzentile. Bei den Mädchen liegt die Länge von 4 (11,4%) Donatoren unterhalb der 3. Perzentile und 25 (71,4%) liegen unterhalb der 50. Perzentile. 6 (17,1%) der weiblichen Donatoren liegen oberhalb der 50. Perzentile, aber keiner davon oberhalb der 97. Perzentile.

Die Verteilung in den verschiedenen Perzentilen-Bereichen ist im Vergleich zu den Donatoren sowohl bei den weiblichen, als auch bei den männlichen Akzeptoren zu Gunsten höherer Werte verschoben. Nur ein (4,8%) Akzeptor-Junge und keines der Mädchen liegt mit der Geburtslänge unterhalb der 3. Perzentile. Die deutlich größte Anzahl der weiblichen Rezeptoren liegt, wie auch in der Gruppe der Donatoren, mit 21 (65,6%) im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile. Der zweitgrößte Anteil (34,4%) hat eine Körperlänge zwischen der 50. und 97. Perzentile. Bei den Jungen sind die Akzeptoren mit der identischen Anzahl von 10 (47,6%) Kindern in diesen zwei Bereichen vertreten. Keines der Kinder liegt mit seiner Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile.

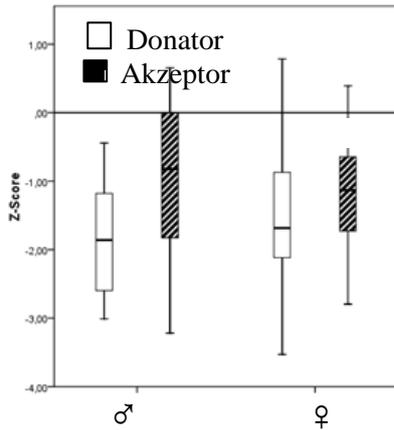


Abb. 26: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

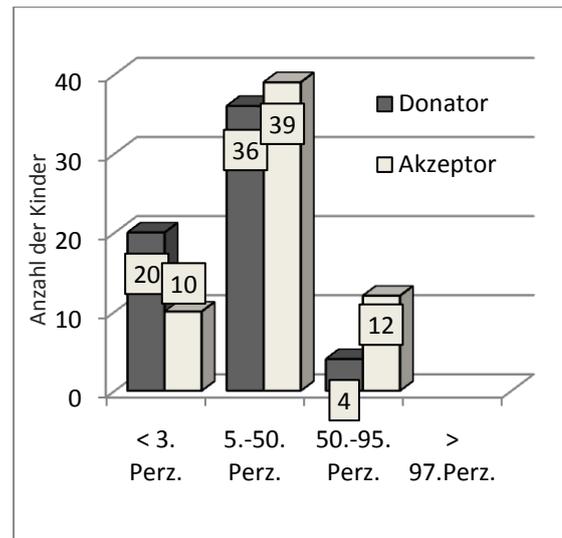


Abb. 25: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U2

Zum Zeitpunkt der U2 sind dann die Werte, wie auch schon beim Körpergewicht beobachtet, statistisch signifikant abgefallen ($p < 0,001$). Die männlichen Akzeptoren sind nun eine Standardabweichung kleiner als noch zum Geburtszeitpunkt. Eine ähnliche starke Abnahme weisen auch die Donatoren mit einer Abnahme von -0,94 Punkten auf. In der Gruppe der Mädchen reduzierten sich die mittleren Z-Scores um 0,79 bei den Akzeptoren und 0,5 bei den Donatoren. Das Ausmaß dieser Veränderung ist in den vier Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Das Kind mit dem niedrigsten Z-Score, auch diesmal ein weiblicher Donator, kommt auf einen Wert von -3,53 bei einer Größe von 39 cm nach 10 Lebenstagen (korrigiertes Alter: -32 Tage). Das verhältnismäßig größte Kind ist ebenfalls ein weiblicher Donator mit einem Z-Score von 0,78 (44 cm nach 7 LT; korrigiertes Alter -55 Tage). Der größte Akzeptor kommt mit 45 cm nur auf einen Wert von 0,65 nach 9 Lebenstagen (korrigiertes Alter -75 Tage). Somit findet sich in keiner der Untergruppen ein besonders großes Kind mit einer Körperlänge oberhalb der 97. Perzentile (entsprechend einem Z-Scores von 2,0).

In der Gruppe der männlichen Donatoren haben alle 22 untersuchten Kinder eine Körperlänge unterhalb der 50. Perzentile, 10 von ihnen (45,5%) liegen sogar unterhalb der 3. Perzentile. Bei den Mädchen liegen 4 (10,5) Donatoren im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Alle anderen liegen ebenfalls darunter. 10 Mädchen (26,3%) liegen sogar unterhalb der 3. Perzentile. Unter den Akzeptoren gibt es je 6 (27,3%) Jungen und 6 (15,4%) Mädchen im Bereich über der 50. Perzentile. Unterhalb der 3. Perzentile liegen 5 (22,7%) männliche Akzeptoren und 5 (12,8%) weibliche Akzeptoren.

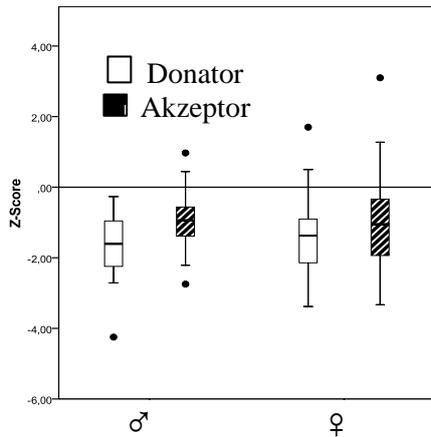


Abb. 27: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

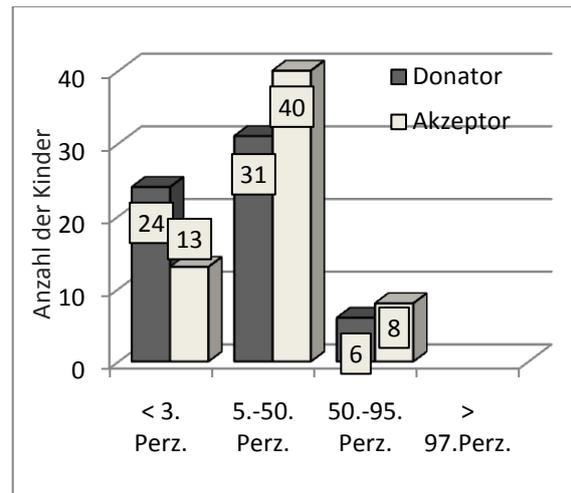


Abb. 28: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U3

Innerhalb der nächsten Lebenswochen nimmt der mittlere Z-Score der Kinder unserer Studie weiterhin leicht ab. Diese Veränderung bleibt jedoch unterhalb eines Signifikanzniveaus von 95%.

Das Kind mit dem höchsten Z-Score ist in dieser Untersuchung ein weiblicher Akzeptor. Es misst 47 cm im korrigierten Alter von 17 Tagen (chronologisches Alter: 1 ½ Lebensmonate) und hat somit einen Z-Score von 1,93. Das kleinste Kind ist ein männlicher Donator. Er ist 42 cm groß bei einem korrigierten Alter von -4, was einem Z-Score von -4,95 entspricht.

Bei Betrachtung der Differenz zum Z-Score bei Geburt fand der größte Abfall in der Gruppe der männlichen Akzeptoren statt. Sie messen 1,2 Z-Score-Punkte weniger als zum Zeitpunkt der Geburt. Es folgen die männlichen Donatoren mit einem Verlust von durchschnittlich einer Standardabweichung (1,0 Punkte). Der stärkere Abfall der Akzeptoren ist auch in der Gruppe der Mädchen zu erkennen. Hier liegen die Werte bei 0,77 (Akzeptoren) bzw. 0,52 (Donatoren). Der Unterschied zwischen Donatoren und Akzeptoren ist statistisch nicht signifikant. Anders hingegen beim Vergleich zwischen Jungen und Mädchen, dort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,03$).

Bei der Einteilung in die unterschiedlichen Perzentilenbereiche zeigt sich bei den männlichen Donatoren kaum eine Veränderung. Ein Donator weniger befindet sich nun im Bereich unterhalb der 3. Perzentile. Einer mehr befindet sich hingegen zwischen der 50. und 97. Perzentile. Zwischen der 3. und 50. Perzentile liegen weiterhin 12 männliche Donatoren (54,5%). In der

Gruppe der Mädchen hat sich die Anzahl in den beiden unteren Perzentilenbereichen (unterhalb der 3. Perzentile und 3. bis 50. Perzentile) einander angenähert. So befinden sich nun 15 Mädchen (38,5%) unterhalb der 3. Perzentile und nur noch 19 (48,7%) zwischen der 3. und 50. Perzentile.

In der Gruppe der männlichen Akzeptoren hat sich die Zahl der Kinder im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile noch weiter auf 14 erhöht (63,6%), während sie sich im Bereich der 50. bis 97. Perzentile auf 2 (9,1%) vermindert hat. In der Gruppe der Mädchen ist der Anteil der Kinder zwischen der 50. und 97. Perzentile mit 15,4% gleich geblieben. Verändert haben sich die Anteile in den unteren zwei Perzentilenbereichen; während 2 Mädchen mehr im Bereich unterhalb der 3. Perzentile einzuordnen sind (insgesamt 7 Mädchen; 17,9%) als noch zum Zeitpunkt der U2, sind es folglich im Bereich zwischen der 50. und 97. Perzentile zwei Kinder weniger (insgesamt 26 Mädchen; 66,7%).

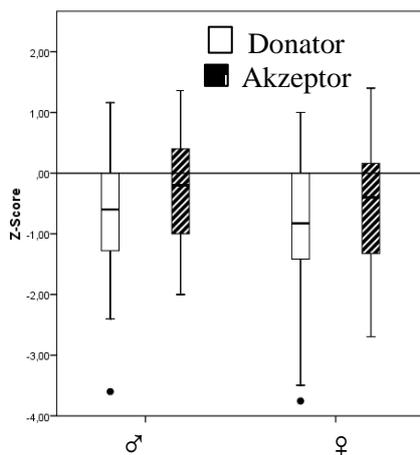


Abb. 29: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

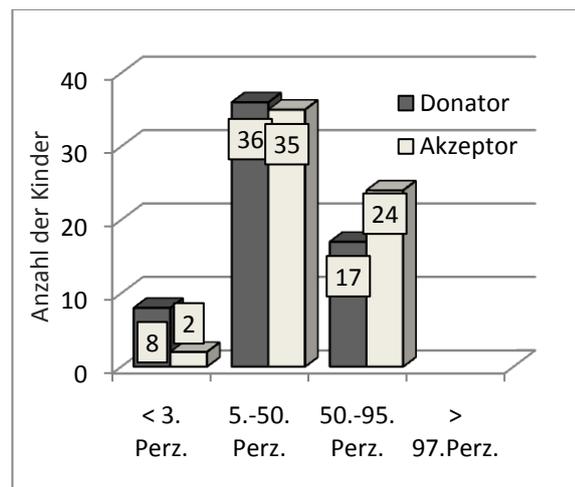


Abb. 30: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U5

Innerhalb des ersten halben Jahres nähert sich die Länge der Kinder wieder den Werten zum Zeitpunkt der Geburt und damit den Werten der Normalpopulation an. So erhöhen sich bei der Untersuchung U5, im durchschnittlichen Alter von 204 Lebenstagen (SD: 39), die Werte der Z-Scores der Mädchen im Mittel um 0,76 (Donatoren) und 0,72 (Akzeptoren). Der mittlere Z-Score liegt nun bei -0,8 bzw. -0,5 und weist keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Werten zum Zeitpunkt der Geburt auf. In der Gruppe der Jungen liegen die Werte in beiden Gruppen eine Standardabweichung oberhalb des Wertes zum Zeitpunkt der U3. Ihre mittleren Z-Scores betragen nun -0,69 (Donatoren) und -0,23 (Akzeptoren) und weisen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Werten zum Zeitpunkt der Geburt auf.

In der Verteilung innerhalb der Perzentilengruppen zeigt sich im Gegensatz zur U3 eine Zunahme im Bereich zwischen der 50. und 97. Perzentile sowie eine Abnahme im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile. Mit Ausnahme der Gruppe der männlichen Akzeptoren sind in allen anderen Untergruppen mehr als die Hälfte der Kinder im Bereich 3. bis 50. Perzentile einzuordnen. In der Gruppe der männlichen Akzeptoren befindet sich ein identisch großer Anteil von 47,6% sowohl im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile als auch im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile. Bei den Donatoren finden sich je 2 (9,5%) Jungen und 6 (15,0%) Mädchen mit ihrer Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile. 6 (28,6%) Donatoren-Jungen bzw. 11 (27,5%) Donatoren-Mädchen haben eine Körperlänge oberhalb der 50. Perzentile.

Von den Akzeptoren befindet sich nur ein Junge (4,8%) und ein (2,5%) Mädchen unterhalb der 3. Perzentile. Dafür 10 (47,6%) Jungen und 14 (35,0%) Mädchen oberhalb der 50. Perzentile.

Keines der Kinder liegt oberhalb der 97. Perzentile. Insgesamt hat sich die Verteilung wieder den Verhältnissen zum Zeitpunkt der Geburt angenähert.

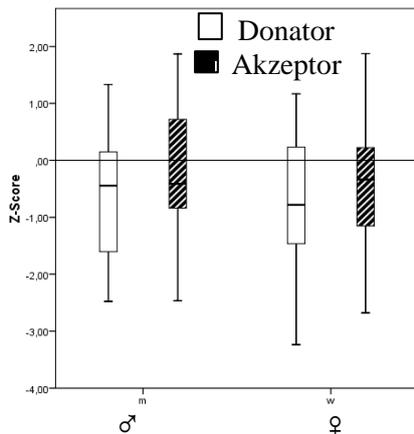


Abb. 31: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

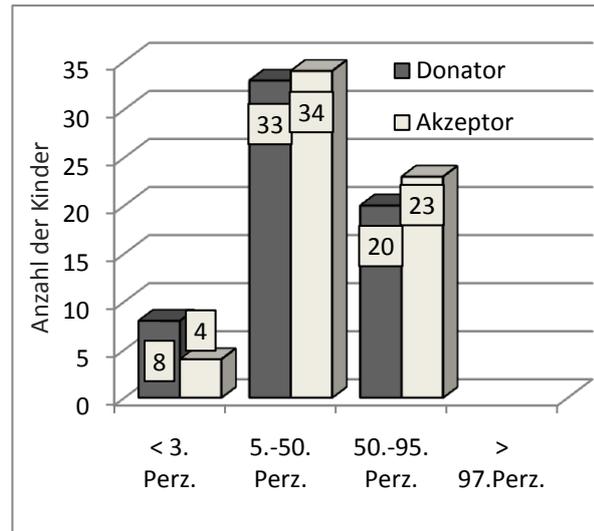


Abb. 32: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U6

Innerhalb des nächsten halben Jahres kommt es zu keiner signifikanten Veränderung in Bezug auf die Z-Scores der Kinder. Zum Zeitpunkt der U6 liegt der mittlere Z-Score der männlichen Donatoren bei -0,62 und damit weiterhin deutlich unterhalb des Wertes der männlichen Akzeptoren, die auf einen Z-Score von -0,15 kommen. In der Gruppe der Mädchen zeigt sich ein ähnliches Bild mit den Werten -0,79 für die Donatoren und -0,51 für die Akzeptoren.

Bei Betrachtung der Einteilung in die Perzentilen zeigt sich kaum eine Veränderung im Vergleich zur U5. In allen vier Gruppen bleibt der größte Anteil zwischen der 3. und 50. Perzentile. Der zweitgrößte Anteil befindet sich weiterhin zwischen der 50. und 97. Perzentile. Unter den Donatoren befinden sich 8 Jungen (36,4%) und 12 (30,8%) Mädchen in diesem Bereich. Unter den Akzeptoren ergibt sich eine ähnliche Verteilung mit 9 (40,9%) Jungen und 14 (35,9%) Mädchen. Im Vergleich zum Geburtszeitpunkt hat sich somit vor allem in der Gruppe der Donatoren die Verteilung innerhalb der Perzentilengruppen zu Gunsten höherer Werte verschoben.

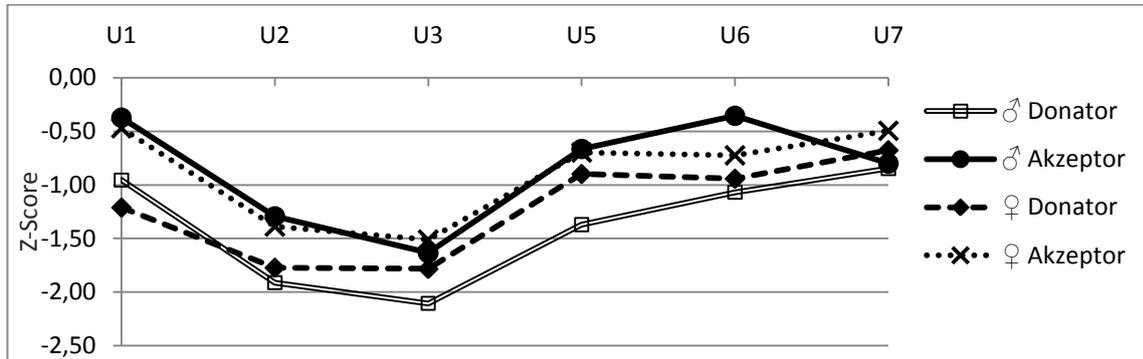


Abb. 33: Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

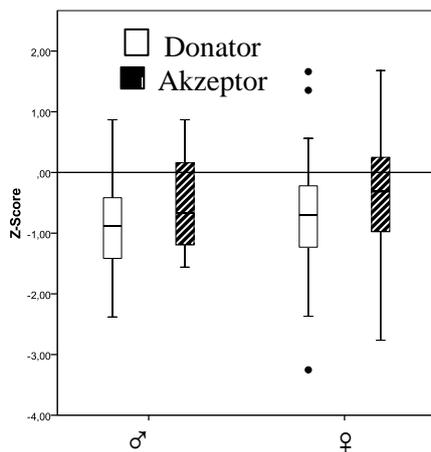


Abb. 34: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

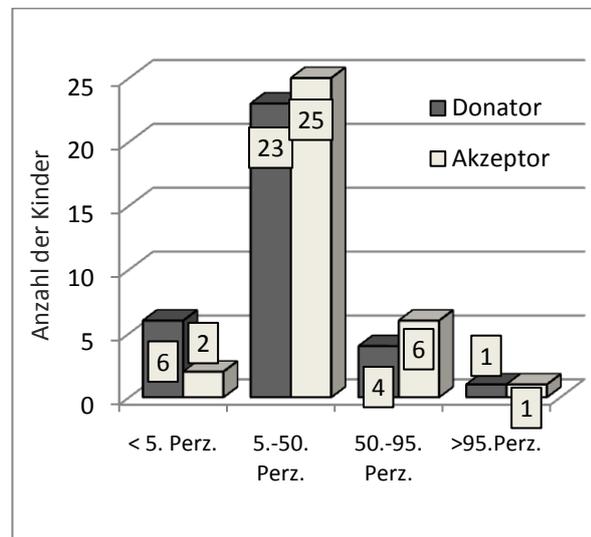


Abb.35: Perzentilen (Perz.) der Körperlänge zum Zeitpunkt der U7

Die abschließende U7-Untersuchung fand durchschnittlich nach $24 \frac{1}{2}$ Lebensmonaten statt (735 Lebenstage, SD: 34,4). Wie auch im vorherigen Kapitel erwähnt, beziehen sich unsere Daten der U7 ausschließlich auf 69 Kinder, darunter 19 Jungen (9 Donatoren, 10 Akzeptoren) und 50 Mädchen (25 Donatoren, 25 Akzeptoren). Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Kinder, bei denen die U7 schon durchgeführt wurde, in allen Untersuchungen tendenziell niedrigere Werte aufwiesen, wobei der Unterschied in der Gruppe der Akzeptoren eine statistische Signifikanz erreicht ($p < 0,026$). Das bedeutet, dass die Werte der U7 separat und nicht

im Gesamtkollektiv zu betrachten sind. *Abb. 33* zeigt daher den Z-Score-Verlauf ausschließlich der 69 ältesten Kinder.

Die zwei größten Kinder in Relation zu ihrem korrigierten Alter waren zum Zeitpunkt der U7 ein identisch großes Geschwisterpaar in der Gruppe der Mädchen je ein weiblicher Donator und ein weiblicher Akzeptor mit dem identischen Z-Score von 1,66. Sie waren zu diesem Zeitpunkt 24 Monate alt (korrigiertes Alter von 683 Tagen) und 92 cm groß. Das kleinste Kind, ein weiblicher Donator, maß zum Zeitpunkt der U7-Untersuchung 75 cm. Es war 23 ½ Monate alt (korrigiertes Alter von 637 Tagen). Die durchschnittlichen Werte liegen bei -0,85 in der Gruppe der männlichen Donatoren und bei -0,68 bei den weiblichen Donatoren. Die männlichen Akzeptoren haben einen durchschnittlichen Wert von -0,8 und die weiblichen Akzeptoren kommen auf einen Wert von -0,49.

Der Mittelwert der Z-Scores ist in allen Gruppen, mit Ausnahme der männlichen Akzeptoren, tendenziell weiter angestiegen. Diese Veränderung erreicht jedoch kein Signifikanzniveau. Auch die Abnahme des Wertes der männlichen Akzeptoren von 0,38 auf -0,80 ist bei statistischer Auswertung nicht signifikant. Auffallend ist zudem, dass auch die Z-Scores von Donatoren und Akzeptoren das erste Mal keinen signifikanten Unterschied untereinander mehr aufweisen.

Bei Betrachtung der Einteilung in die Perzentilen fällt auf, dass sich der Anteil der Kinder im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile noch weiter erhöht hat. In allen vier Gruppen befindet sich in diesem Bereich weit mehr als die Hälfte aller Kinder. Der Anteil der Donatoren hat sich in der Gruppe der Jungen von 54,5% auf 77,8% und in der Gruppe der Mädchen von 53,8% auf 76,0% erhöht. Die weiblichen Akzeptoren sind zu 72,0% dort vertreten (zum Zeitpunkt der U6 waren es 56,4%) und die männlichen Akzeptoren zu 88,9% (im Gegensatz zu 54,5% zum Zeitpunkt der U6). Verringert hat sich hingegen der Anteil der Kinder mit einer Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile. Er fiel in der Gruppe der Donatoren von 13,1% auf 8,8% und in der Gruppe der Akzeptoren von 6,6% auf 2,9%.

3.2.2.2 Veränderung der Körperlängen-Diskordanz zwischen Donator und Akzeptor

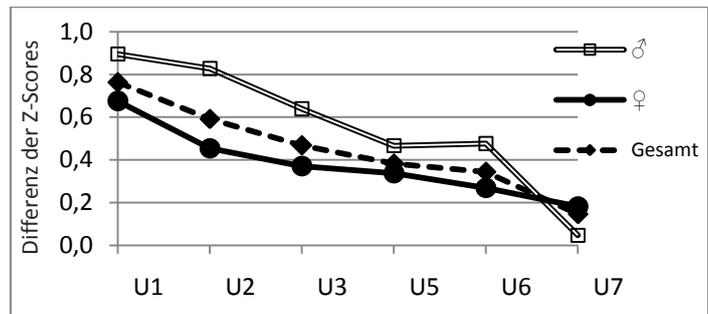
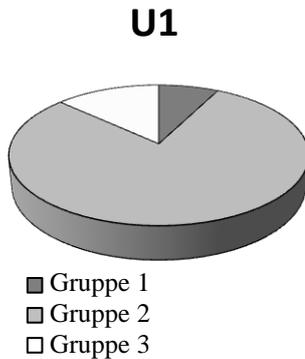


Abb. 37: Körperlängen-Diskordanz in Prozent zum Zeitpunkt der Geburt; Gruppe 1: Donator ist mindestens 10% kleiner als Akzeptor; Gruppe 2: Donator ist 0-9,9% kleiner als Akzeptor; Gruppe 3: Donator ist größer als Akzeptor

Abb. 36: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores der Körperlänge (Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor

	U1	U2	U3	U5	U6	U7
	MW	MW	MW	MW	MW	MW
♂	0,90	0,83	0,64	0,47	0,48	0,05
♀	0,68	0,45	0,37	0,34	0,27	0,18
Gesamt	0,76	0,59	0,47	0,38	0,34	0,15

Tab. 16: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores der Körperlänge (Abweichung des Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchungen

Abb. 37 zeigt die Diskordanz der Körperlänge zwischen den Geschwisterkindern zum Zeitpunkt der Geburt. Sie ist mit nur vier Paaren mit einer Diskordanz von über 10% nur sehr gering ausgeprägt. Das Maximum des Schweregrades in unserem Kollektiv liegt bei 16,3%. Es handelt sich dabei um ein weibliches Geschwisterpaar, welches mit 31+4 SSW zur Welt kam. Der Donator ist um 7 cm kleiner als der Akzeptor. Der größte Anteil der Kinder (79%) weist jedoch lediglich eine Diskordanz zwischen 0 und 10% auf. Tab. 16 und Abb. 36 zeigen die mittlere Differenz der Z-Scores zwischen den Geschwisterkindern zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.

Im Mittel ist der Donator um 2,17 cm (Jungen) bzw. um 1,64 cm (Mädchen) kleiner. In Z-Scores ausgedrückt liegt die Differenz zur Geburt bei 0,9 (Jungen) bzw. 0,68 (Mädchen). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht signifikant.

In dieser Aufstellung zeigt sich, dass die Differenz zwischen Donator und Akzeptor innerhalb der untersuchten Zeitspanne stetig abnimmt. Nach einem halben Jahr, zum Zeitpunkt der U5, hat sich die Differenz in beiden Gruppen signifikant verändert ($p=0,032$). Die männlichen Zwillingspaare weisen eine um 0,43 Punkte geringere Differenz von 0,47 auf. In der Gruppe der weiblichen Paare sinkt die Differenz auf 0,34. Zum Zeitpunkt der U7 haben sich die Längen der Geschwister soweit angenähert, dass kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen ist.

3.2.2.3 Körperlänge von Einlingen und Zwillingen im Vergleich

Die mittleren Z-Scores, aufgeteilt in Einlinge und Zwillinge, sind in *Tab. 17* aufgelistet. *Abb. 38* zeigt die graphische Darstellung zu den Gesamt-Werten der *Tab. 17*. *Tab. 18* zeigt die Einzelwerte der zwei als Einlinge geborenen Donatoren.

Überlebende Akzeptoren	N	U1		U2		U3		U5		U6		U7	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	N	MW
Einlinge ♂	7	-0,19		-0,19		-0,58		0,07		0,18		4	0,26
	10	0,11		-0,52		-0,3		-0,12		-0,43		5	0,13
	Gesamt	17	-0,02		-0,38		-0,41		-0,04		-0,18		9
Zwillinge ♂	23	0,02		-0,98		-1,26		-0,23		-0,15		9	-0,8
	40	-0,3		-1,09		-1,23		-0,51		-0,51		25	0,49
	Gesamt	62	-0,17		-1,05		-1,24		-0,41		-0,38		34

Tab. 17: Mittlere Abweichung der Körperlänge der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

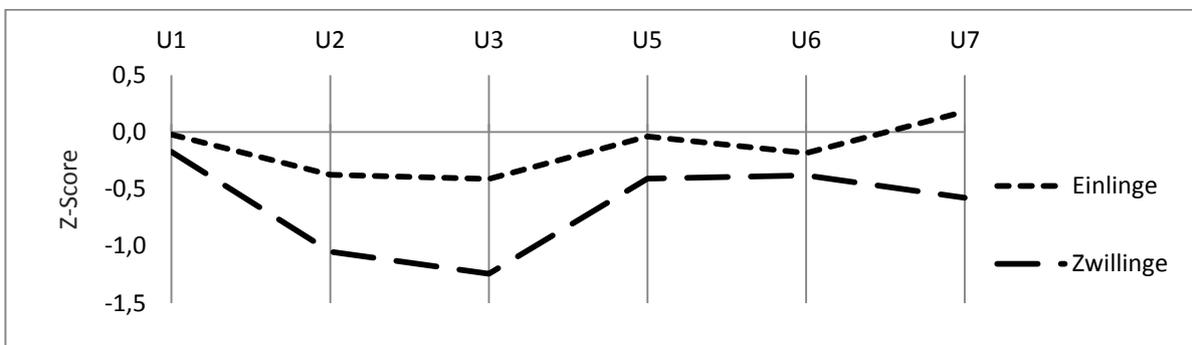


Abb. 38: Mittlere Abweichung der Körperlänge der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Überlebende Donatoren	U1	U2	U3	U5	U6	U7
♂		-2,44	-2,45	-1,58	-0,91	-1,42
♀	-1,93	-1,94	-0,93	-1,01	-1,30	-1,50

Tab. 18: Mittlere Abweichung der Körperlänge der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Zum Geburtszeitpunkt gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Einlingen und Zwillingen. Die Mittelwerte liegen in beiden Gruppen mit $-0,02$ (Einlinge) und $-0,17$ (Zwillinge) nahe der 50. Perzentile. Innerhalb der ersten Lebensstage nimmt der Z-Score in beiden Gruppen ab. In der Gruppe der Einlinge liegt er nun bei $-0,38$ und in der Gruppe der Zwillinge bei $-1,05$. Der Abfall des Mittelwertes in der Zwillingensgruppe ist somit stärker ausgeprägt, so dass zum Zeitpunkt der U2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht ($p=0,019$). Auch zur U3-Untersuchung zeigt sich ein ähnliches Bild ($p=0,036$). Während der Mittelwert der Einlinge mit $-0,41$ annähernd gleich geblieben ist, hat sich der Mittelwert der Zwillinge weiter auf $-1,24$ vermindert.

Bis zur folgenden Untersuchung (U5) holen die Zwillinge mit ihrem Körperwachstum soweit auf, dass sie mit ihrem Mittelwert von $-0,41$ den Mittelwert der Einlinge von $-0,04$ zwar immer noch unterbieten; dies erreicht aber bei statistischer Auswertung kein Signifikanzniveau mehr.

Innerhalb der nächsten sechs Monate bleiben die Verhältnisse weitestgehend die gleichen. Der Mittelwert der Einlinge beträgt im durchschnittlichen Lebensalter von 12 Monaten $-0,18$, der Mittelwert der Zwillinge beträgt zu diesem Zeitpunkt $-0,38$. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei Betrachtung der 9 Einlinge und 33 Zwillinge, deren U7-Untersuchungsdaten uns vorlagen, zeigt sich beim Vergleich der Mittelwerte innerhalb der Untergruppen keine signifikante Veränderung zwischen den Untersuchungen U6 und U7. Es kommt zu einem tendenziellen Abfall des Mittelwertes auf $-0,57$ bei den Zwillingen und einem Anstieg des Mittelwertes auf $0,18$ bei den Einlingen. Beim Vergleich der Zwillinge mit den Einlingen zeigt sich im Gegensatz zu den vorherigen zwei Untersuchungen eine statistische Signifikanz ($p=0,045$).

3.2.3 Veränderungen des Kopfumfanges

3.2.3.1 Kopfumfang der Zwillinge bezogen auf Z-Scores und Perzentilenkurven

In *Tab. 19* und *Tab. 20* sind die entsprechenden Mittelwerte der Körperlänge bzw. die entsprechenden Z-Scores von Donatoren und Akzeptoren zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Die dazugehörige graphische Darstellung zeigt *Abb. 39*.

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	30,7	2,5	31,1	2,4	34,7	2,2	43,0	1,7	46,0	1,3	9	48,4	1,4
	Akzeptor	23	31,5	2,5	31,6	2,4	35,0	2,0	43,1	1,4	46,0	1,7	10	48,7	1,1
♀	Donator	40	31,1	2,6	31,3	2,6	33,9	2,3	43,0	1,4	46,0	1,4	25	48,6	1,7
	Akzeptor	40	30,2	2,3	30,4	2,1	33,8	2,4	42,2	1,4	45,0	1,3	25	47,4	1,5
Gesamt	Donator	62	30,9	2,5	30,9	2,5	33,8	2,3	42,4	1,6	45,2	1,4	34	47,7	1,7
	Akzeptor	63	30,6	2,3	30,6	2,2	33,8	2,4	42,3	1,4	45,1	1,5	35	47,6	1,5

Tab. 19: Mittelwerte des Kopfumfanges in cm zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchungen

		U1		U2		U3		U5		U6		U7			
		N	MW	SD	N	MW	SD								
♂	Donator	22	-0,23	1,1	-1,27	1,1	-0,41	0,9	-0,53	1,1	-0,68	0,9	9	-0,95	1,0
	Akzeptor	23	0,30	1,2	-0,81	1,0	-0,12	1,1	-0,28	1,0	-0,67	1,2	10	-0,79	0,8
♀	Donator	40	-0,58	1,1	-1,13	1,1	-0,4	0,9	-0,27	1,3	-0,41	1,3	25	-0,63	1,6
	Akzeptor	40	0,00	0,9	-0,74	0,9	-0,46	1,1	0,05	1,2	-0,27	1,2	25	-0,33	1,4
Gesamt	Donator	62	-0,44	1,1	-1,18	1,1	-0,4	1,8	-0,27	1,3	-0,51	1,2	34	-0,72	1,4
	Akzeptor	63	0,12	1,0	-0,76	0,9	-0,34	1,8	-0,01	1,2	-0,42	1,2	35	-0,46	1,3

Tab. 20: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

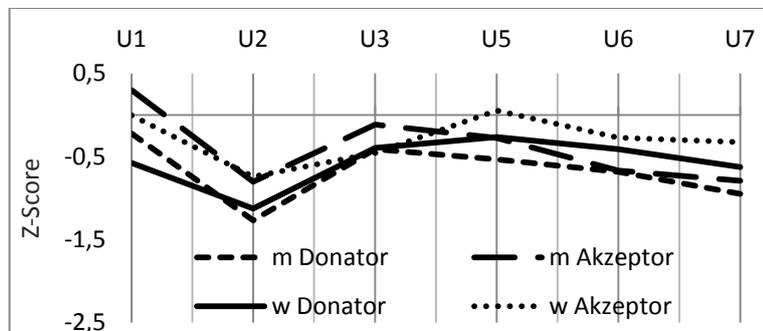


Abb. 39: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

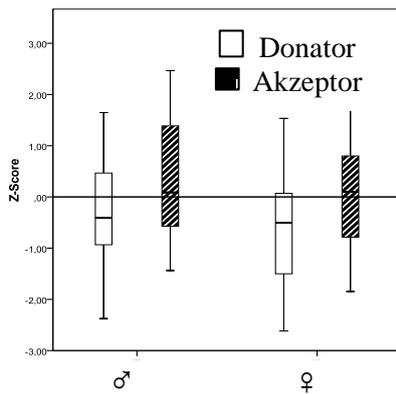


Abb. 41: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

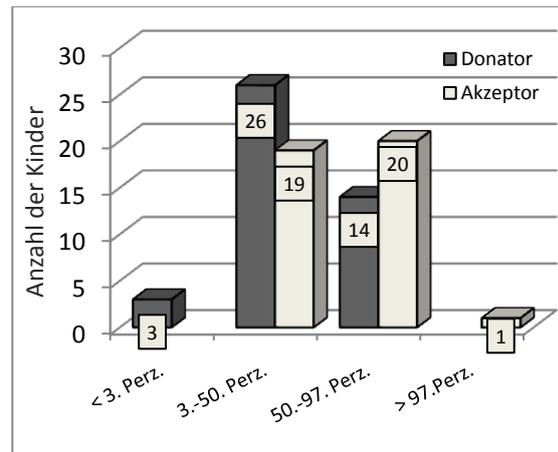


Abb. 40: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U1

Insgesamt liegen die mittleren Z-Scores nahe am Median der Normalpopulation. Während der mittlere Z-Score der männlichen Akzeptoren mit 0,27 knapp darüber liegt, liegen die Werte der Donatoren mit -0,23 in der Gruppe der Jungen und -0,60 in der Gruppe der Mädchen leicht unter dem Median der Perzentilenkurve.

Im gesamten Kollektiv liegt der mittlere Kopfumfang der Akzeptoren bei 31,2 cm und der Donatoren bei 30,5. Der niedrigste Z-Score bei Geburt beträgt -2,62. Es handelt sich um einen weiblichen Donator welcher mit Vollendung der 36 SSW zur Welt kam. Der Kopfumfang des Mädchens beträgt 30,0 cm. Den höchsten Z-Score erreicht ein männlicher Akzeptor mit 2,47. Sein Kopfumfang misst 31,0 cm bei seiner Geburt nach 30+4 SSW.

Wie auch in den Untersuchungen des Körpergewichtes und der Körperlänge, findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Z-Scores zwischen Donator und Akzeptor ($p < 0,001$), nicht jedoch zwischen den Geschlechtergruppen.

Unterhalb der 3. Perzentile liegen insgesamt drei Kinder. Darunter ein männlicher Donator (5,9%) und zwei weibliche Donatoren. Der größte Anteil in allen vier Untergruppen liegt im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile und besteht aus 10 männlichen Donatoren (58,8%), 8 männlichen Akzeptoren (50,0%) sowie 16 weiblichen Donatoren (61,5%) und 11 weiblichen Akzeptoren (54,0%). Ein ähnlich hoher Anteil unter den Akzeptoren, der sich zusammensetzt aus 7 Jungen und 13 Mädchen, befindet sich im Bereich oberhalb der 50. Perzentile. In der Gruppe der Donatoren weisen 6 Jungen (35,3%) und 8 Mädchen (30,8%) einen Z-Score zwischen 0 und 2 auf (50. bis 97. Perzentile).

Nur ein männlicher Akzeptor (6,3%) überschreitet mit seinem Kopfumfang die 97. Perzentile.

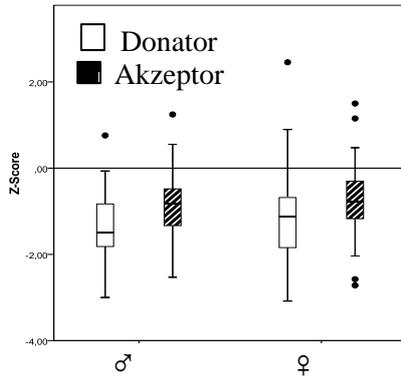


Abb. 42 Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

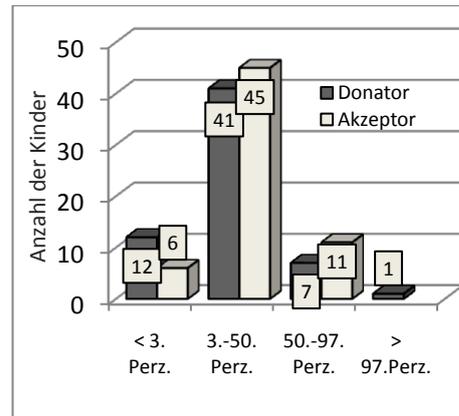


Abb. 43: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U2

Zum Zeitpunkt der U2 sind nun die Werte statistisch signifikant abgefallen ($p < 0,001$). Die männlichen Akzeptoren sind jetzt eine Standardabweichung kleiner als noch zum Geburtszeitpunkt. Eine ähnliche starke Abnahme weisen auch die Donatoren mit einer Abnahme von -0,99 Punkten auf. In der Gruppe der Mädchen reduzierten sich die mittleren Z-Scores um 0,83 bei den Akzeptoren und 0,73 bei den Donatoren. Das Ausmaß dieser Veränderung ist im Vergleich zueinander in den vier Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Das Kind mit dem niedrigsten Z-Score, auch diesmal ein weiblicher Donator, kommt auf einen Wert von -3,10. Der Kopfumfang beträgt 31cm nach drei Lebenstagen (korrigiertes Alter: -54 Tage). Das Kind mit dem höchsten Z-Score ist ebenfalls ein weiblicher Donator mit einem Z-Score von 2,46 (36,1 cm nach 11 LT; korrigiertes Alter -45 Tage). Unter den weiblichen Akzeptoren hingegen findet sich kein Kind mit einem Z-Score größer als 1,65 (entsprechend der 95. Perzentile). Somit befinden sich zum Zeitpunkt der U2 nur noch insgesamt drei Kinder in diesem Bereich: ein weiblicher Donator (2,6%) und je ein Donator und ein Akzeptor in der Gruppe der Jungen (je 4,5%).

Weiterhin liegen die Maße der Kopfumfänge in allen vier Gruppen vor allem im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile. Unter den Jungen gilt dies für 15 Donatoren (68,2%) und 16 Akzeptoren (72,7%). In der Gruppe der Mädchen liegen die Z-Scores von 26 Donatoren (66,7%) und 29 Akzeptoren (72,5%) in diesem Bereich.

Der Anteil der Kinder in der Gruppe zwischen der 50. und 97. Perzentile hat sich seit dem Geburtszeitpunkt reduziert. Nur noch 5 Jungen (2 Donatoren (9,1%) und 3 Akzeptoren (13,6%)) und 13 Mädchen (5 Donatoren (12,8%) und 8 Akzeptoren (20,0%)) haben einen Z-Score zwischen 0 und 2.

Hingegen hat sich der Anteil im Perzentilenbereich unterhalb der 3. Perzentile stark erhöht. Während bei Geburt lediglich drei Donatoren in diesen Bereich fielen, sind es zum Zeitpunkt der U2 insgesamt 12: 5 männliche Donatoren (22,7%) und 7 weibliche Donatoren (17,9%).

Unter den Akzeptoren lag zum Geburtszeitpunkt keines der Kinder mit dem Kopfumfang unter der 3. Perzentile. Zum hiesigen Untersuchungszeitpunkt sind es je 3 weibliche (7,5%) und 3 männliche Akzeptoren (13,6%). Oberhalb der 97. Perzentile ist ausschließlich ein weiblicher Donator (2,6%) einzuordnen.

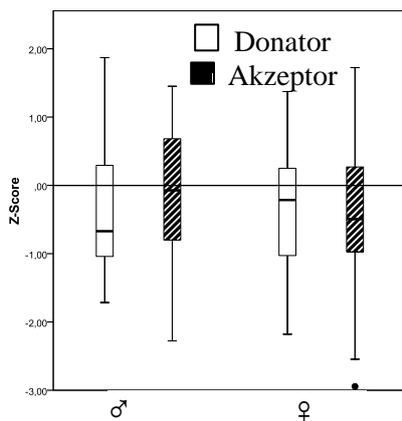


Abb. 44: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

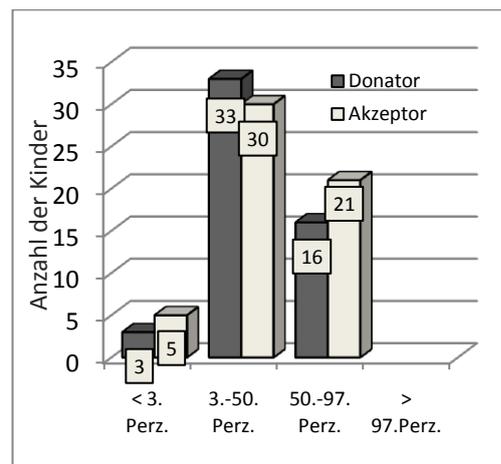


Abb. 45: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U3

Innerhalb der nächsten Lebenswochen nimmt der mittlere Z-Score des Kopfumfanges der Kinder unserer Studie wieder soweit zu, dass nur noch ein kleiner, jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Z-Scores zum Geburtszeitpunkt besteht.

Die Mittelwerte der Z-Scores reichen von -0,46 (weibliche Akzeptoren) bis -0,12 (männliche Akzeptoren). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erreichen im Gegensatz zu den Werten bei Geburt zum Zeitpunkt der U3 kein Signifikanzniveau mehr.

Die Spannweite der Z-Scores liegt zwischen -2,94 und 1,87. Das Kind mit dem höchsten Z-Score (1,87) ist in dieser Untersuchung ein männlicher Donator. Sein Kopfumfang beträgt 38 cm nach ca. einem Lebensmonat (korrigiertes Alter von -28 Tage). Sein Geschwisterkind hat einen Kopfumfang von 37,5 cm (Z-Score:1,45) und erreicht damit den höchsten Wert unter den Akzeptoren. Das Kind mit dem niedrigsten Z-Score (-2,94) hat einen Kopfumfang von 30 cm nach 41 Lebenstagen und bei einem korrigierten Alter von -15 Tagen. Es handelt sich um einen weiblichen Akzeptor.

Bei der Einteilung in die unterschiedlichen Perzentilenbereiche zeigt sich vor allem unter den Mädchen kaum noch ein Unterschied zwischen Donator und Akzeptor. Wie auch in den vorherigen Untersuchungen befindet sich ein großer Anteil im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile, 42 Mädchen (je 21 Donatoren (60,0%) und 21 Akzeptoren (58,3%)) und 21 Jungen (12 Donatoren (70,6%) und 9 Akzeptoren (45,0%)). Weitere 22 Mädchen (je 11 Donatoren (31,4%) und 11 Akzeptoren (30,6%)) und 15 Jungen (5 Donatoren (29,4%) und 10 Akzeptoren (50,0%)) liegen im Bereich zwischen 50. und 97. Perzentile.

Keines der Kinder liegt oberhalb der 97. Perzentile. Unterhalb der 3. Perzentile liegen ein männlicher Akzeptor (5,0%), 3 weibliche Donatoren (8,6%) und 4 weibliche Akzeptoren (11,1%).

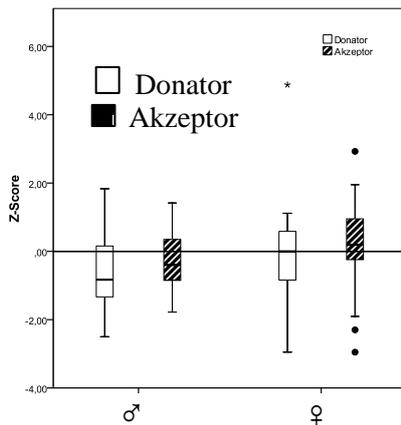


Abb. 46: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

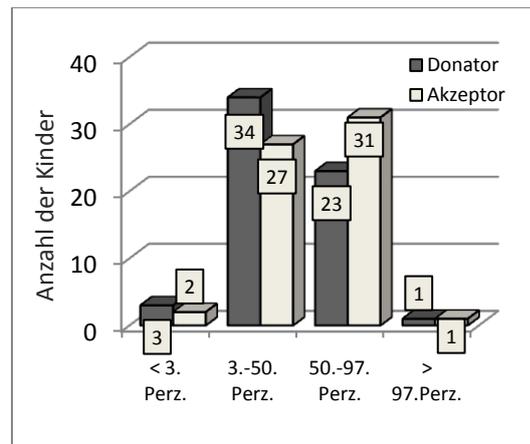


Abb. 47: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U5

Bis zum Zeitpunkt der U5-Untersuchung findet in keiner der Gruppen eine statistisch signifikante Veränderung bezüglich der Z-Scores statt. Es zeigt sich jedoch vor allem bei den weiblichen Akzeptoren eine deutliche Tendenz zu höheren Werten, so dass der Mittelwert dieser Gruppe von -0,46 auf 0,05 gefallen ist und sich damit noch weiter dem Geburtsmittelwert von 0,0 angeglichen hat. Kaum verändert haben sich sowohl die Werte der weiblichen Donatoren, sie stiegen von -0,35 auf -0,72, als auch die Werte der männlichen Akzeptoren. Letztere erreichen im Mittel einen Wert von -0,28. Tendenziell abgefallen ist der Mittelwert der männlichen Akzeptoren. Dieser erreicht nur noch einen Wert von -0,53 im Gegensatz zu -0,34 beim Zeitpunkt der U2 und -0,23 bei Geburt.

Die Spannweite der Z-Scores reicht von 4,88 (weiblicher Donator) bis -2,59 (je ein weiblicher Donator und ein weiblicher Akzeptor). Das Mädchen, dessen Z-Score 4,88 erreichte, wurde im Alter von 6 ½ Monaten (korrigiertes Alter: 173 Tage) gemessen und hatte einen Kopfumfang von 46,9 cm. Bei den Kindern mit dem kleinsten Z-Score von -2,59 handelt es sich um ein Geschwisterpaar. Bei der Messung waren sie 6,8 Monate alt (korrigiertes Alter: 148 Tage) und hatten einen Kopfumfang von je 40 cm.

In der Verteilung innerhalb der Perzentilengruppen weisen vor allem die Jungen nur noch einen sehr geringen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Der größte Anteil liegt mit 14 Donatoren (66,7%) und 13 Akzeptoren (61,9%) nach wie vor zwischen der 3. und 50. Perzentile. 6 Donatoren (28,6%) und 8 Akzeptoren (38,1%) befinden sich zum Zeitpunkt der U5 mit ihren

Kopfumfängen zwischen der 50. und 97. Perzentile. Unter den Mädchen haben sich die Werte vor allem der Akzeptoren in Richtung höherer Perzentilenbereiche verschoben. In der Gruppe der Akzeptoren befindet sich der größte Anteil (24 Mädchen (60,0%)) nun im Bereich oberhalb der 50. Perzentile, eines sogar oberhalb der 97. Perzentile. Im Gegensatz dazu liegen 14 Mädchen (35,0%) mit ihrem Kopfumfang im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile. Die weiblichen Donatoren liegen weiterhin in der Mehrzahl der Fälle (20 Mädchen (50,0%)) im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile. 18 weibliche Donatoren (45,0%) liegen oberhalb der 50. Perzentile und einer davon oberhalb der 97. Perzentile.

Unterhalb der 3. Perzentile liegen insgesamt 5 Kinder, darunter 1 männlicher Donator (4,8%), und je 2 weibliche Akzeptoren (5,0%) sowie 2 weibliche Donatoren (5,0%).

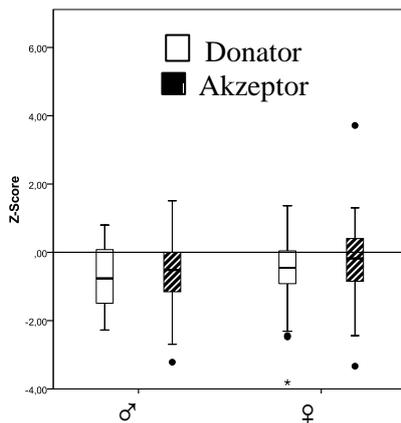


Abb. 48: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

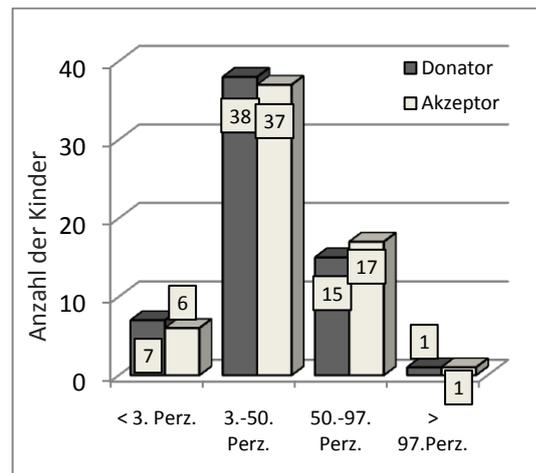


Abb. 49: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U6

Zum Zeitpunkt der U6 sind die Z-Scores weiterhin leicht abgefallen. Die Veränderung erreicht Signifikanzniveau. Die niedrigsten Werte erreichen beide Jungengruppen mit 0,68 (Donatoren) bzw. 0,67 (Akzeptoren). Die Z-Scores der Mädchen liegen bei -0,27 (Donatoren) bzw. 0,05 (Akzeptoren). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donatoren und Akzeptoren.

Ein Geschwisterpaar liegt mit seinem jeweiligen Kopfumfang oberhalb der 97. Perzentile und zählte auch schon zum Zeitpunkt der U5 zu den zwei Kindern mit den insgesamt größten

Z-Scores. Auch diesmal hat der Donator mit 4,10 einen höheren Wert als der Akzeptor mit 3,71. Gemessen wurden beide im Alter von 13,8 Monaten (korrigiertes Alter: 12,8 Monate). Ihr Kopfumfang betrug 49,1 cm bzw. 49,5 cm. Bei den Kindern mit dem niedrigsten Z-Score handelt es sich ebenfalls um ein Geschwisterpaar. Der weibliche Donator mit dem Z-Score -3,81 zählte auch schon zum Zeitpunkt der U5 als Kind mit dem niedrigsten Z-Score. Sein Geschwisterkind (der Akzeptor) kommt auf einen Z-Score von -3,33. Die Messung wurde durchgeführt nach 12,4 Lebensmonaten (korrigiertes Alter: 10,5 Lebensmonate). Der Kopfumfang zu genanntem Zeitpunkt betrug 42,0 cm bzw. 42,5 cm.

Die niedrigeren Z-Scores spiegeln sich auch in der Verteilung in die vier Perzentilengruppen wieder. Es fällt auf, dass im Gegensatz zur Untersuchung U5 nun auch in der Gruppe der weiblichen Akzeptoren der größte Anteil wieder im Bereich zwischen der 3. und 50. Perzentile liegt. Dies gilt für 24 Donatoren (61,5%) und 22 Akzeptoren (56,4%). Hingegen befinden sich lediglich 9 Donatoren (23,1%) und 12 Akzeptoren (30,8%) im Bereich der 50. bis 97. Perzentile. Darüber liegen je ein Donator und ein Akzeptor, bei denen es sich im Übrigen um Geschwister handelt. In der Gruppe der Jungen befindet sich weiterhin kein Kind oberhalb der 97. Perzentile.

Wie auch schon in der U5-Untersuchung hat die größte Anzahl der Jungen einen Z-Score zwischen -2 und 0. Darunter fallen 14 Donatoren (63,6%) und 15 Akzeptoren (68,2%). 6 weitere Donatoren (27,34%) und 5 weitere Akzeptoren (22,7%) liegen mit ihrem Z-Score im positiven Bereich, d.h. oberhalb der 50. Perzentile. Insgesamt fallen zum Zeitpunkt der U6 nun je 4 Akzeptoren und 4 Donatoren mehr in den Bereich unterhalb der 3. Perzentile als noch zum Zeitpunkt der U5. Es befinden sich somit 2 Akzeptoren (9,1%) und 2 Donatoren (9,1%) aus der Gruppe der Jungen sowie 4 Akzeptoren (10,3%) und 5 Donatoren (12,8%) aus der Gruppe der Mädchen in genanntem Bereich.

			U1	U2	U3	U5	U6	U7
		N	MW	MW	MW	MW	MW	MW
♂	Donator	9	-0,61	-1,35	-0,84	-0,48	-0,70	-0,95
	Akzeptor	9	-0,24	-1,04	-0,68	-0,47	-0,96	-0,79
♀	Donator	24	-0,58	-1,16	-0,54	-0,26	-0,53	-0,63
	Akzeptor	24	0,14	-0,85	-0,82	-0,18	-0,47	-0,33
Gesamt	Donator	33	-0,59	-1,21	-0,62	-0,32	-0,58	-0,72
	Akzeptor	33	-0,01	-0,90	-0,78	-0,26	-0,60	-0,46

Tab. 21: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

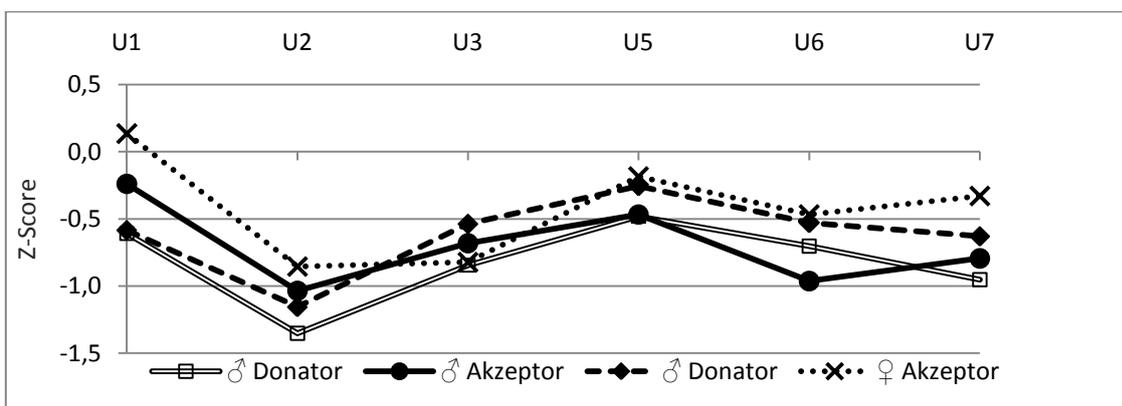


Abb. 50 Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

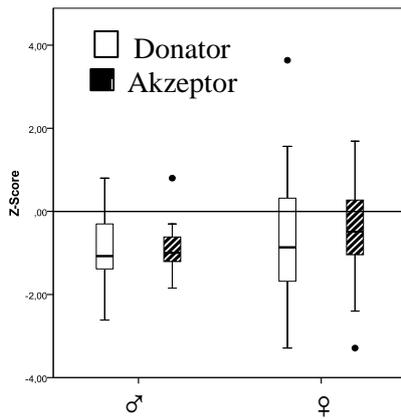


Abb. 51: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

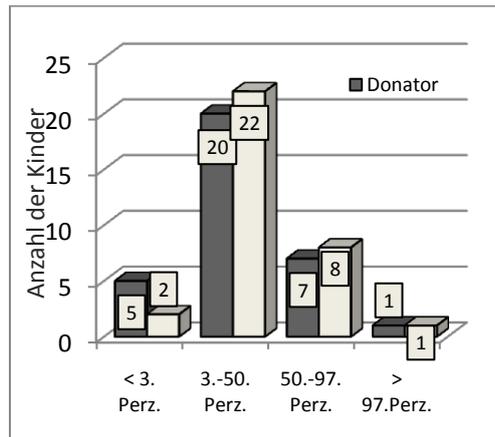


Abb. 52: Perzentilen (Perz.) des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U7

Abb. 51 und *Abb. 52* zeigen die Z-Scores bzw. Einteilung in die Perzentilen der 69 ältesten Kinder, deren Untersuchungsbefunde der U7 uns zum Zeitpunkt der Datenerhebung schon vorlagen. Bei Betrachtung der Werte in *Tab. 20* fällt eine weitere Abnahme der Z-Scores zur U7-Untersuchung auf. Diese Veränderung ist jedoch statistisch nicht signifikant. Bei ausschließlicher Betrachtung der Kinder, deren Daten zur U7 uns vorlagen, ist dieser Abfall nicht mehr zu sehen (*Tab. 21* und *Abb. 50*). Es fällt auf, dass die Kinder dieser Gruppe auch bei allen anderen Untersuchungszeitpunkten tendenziell niedrigere Werte aufweisen als die restlichen, zu einem späteren Zeitpunkt geborenen Kinder.

Die Verteilung in den unterschiedlichen Perzentilenbereichen ähnelt der zum Zeitpunkt der U6. In der Gruppe der Donatoren hat sich der Anteil im Bereich unterhalb der 3. Perzentile leicht von 11,5% auf 15,2% erhöht. Unter den Akzeptoren zeigt sich zwischen der 3. und 50. Perzentile ein leichter Zugewinn von 60,7 auf 66,7%. Die Anteile in den angrenzenden Bereichen haben sich dementsprechend gegensätzlich verhalten.

3.2.3.2 Veränderung der Diskordanz der Kopfumfänge zwischen Donator und Akzeptor

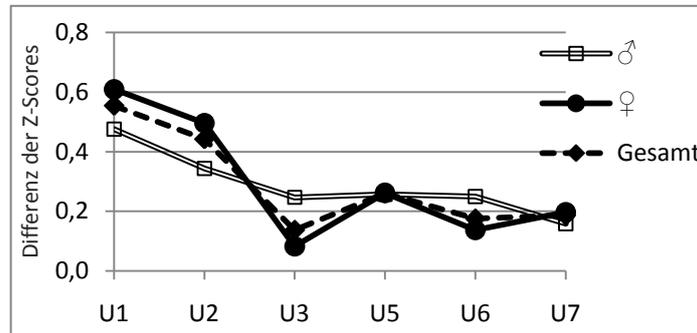


Abb. 53: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Kopfumfang (Abweichung des Kopfumfang vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor

	U1	U2	U3	U5	U6	U7
	MW	MW	MW	MW	MW	MW
♂	0,48	0,34	-0,05	0,26	0,25	0,16
♀	0,61	0,50	0,11	0,26	0,14	0,20
Gesamt	0,55	0,44	0,05	0,26	0,18	0,19

Tab. 22: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Kopfumfang (Abweichung des Kopfumfang vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation) von Donator und Akzeptor

Zum Zeitpunkt der Geburt weisen neun Paare einen identischen Kopfumfang auf, bei 25 Paaren erreicht der Akzeptor einen höheren Wert und in fünf Fällen misst der Kopfumfang des Donators mehr. Die größte Differenz von 3,9 cm (entsprechend einer Differenz des Z-Scores von 2,79) weist ein weibliches Geschwisterpaar auf. Es kam mit 31+4 SSW zur Welt. Es ist das gleiche Paar, welches auch im vorherigen Kapitel die größte Diskordanz bei der Körperlänge aufwies. Im Mittel misst der Kopfumfang des Donators 0,72 cm (Jungen) bzw. 0,85 cm (Mädchen) weniger als der des Akzeptors. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht signifikant.

Tab. 22 und *Abb. 53* zeigen die mittlere Differenz der Z-Scores zwischen den Geschwisterkindern zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. In dieser Aufstellung zeigt sich, dass die Differenz zwischen Donator und Akzeptor innerhalb der untersuchten Zeitspanne vor allem während des ersten Lebensmonats stark abnimmt. So ergibt sich, dass zum Zeitpunkt der U3 und später kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen Donatoren und Akzeptoren besteht.

3.2.3.3 Kopfumfang im Vergleich zwischen Einlingen und Zwillingen

Tab. 23 enthält die Mittelwerte der Z-Scores zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, unterteilt nach Geschlecht und Anzahl der überlebenden Kinder (Einling/Zwilling). In Abb. 54 sind die Werte gegen die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte aufgetragen. Wie schon in den vorhergehenden Kapiteln der Untersuchungsbefunde Körpergewicht und Körperlänge, habe ich auch diesmal zur besseren Übersichtlichkeit in diesem Diagramm nur den Gesamtwert unabhängig vom Geschlecht aufgetragen. Die Daten der als Einlinge geborenen Donatoren sind im Einzelnen in Tab. 24 aufgelistet.

Überlebende Akzeptoren		N	U1		U2		U3		U5		U6		U7		
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	N	MW	SD
Einlinge	♂	7	0,21	0,8	-0,05	0,8	1,00	0,1	-0,27	1,6	-0,03	0,5	3	-0,73	0,6
	♀	10	0,17	0,6	-0,76	0,8	0,40	0,9	0,36	1,4	0,63	0,9	6	0,03	1,4
	Gesamt	17	0,19	0,7	-0,45	0,8	0,58	0,8	0,09	1,6	0,36	0,8	9	-0,22	1,2
Zwillinge	♂	23	0,30	1,2	-0,81	1,0	-0,12	1,1	-0,28	1,0	-0,67	1,2	9	-0,79	0,8
	♀	40	0,00	0,9	-0,74	0,9	-0,46	1,1	0,05	1,2	-0,27	1,2	24	-0,33	1,4
	Gesamt	62	0,12	1,0	-0,76	0,9	-0,34	1,1	-0,01	1,2	-0,42	1,2	33	-0,46	1,3

Tab. 23: Mittlere Abweichung des Kopfumfang der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

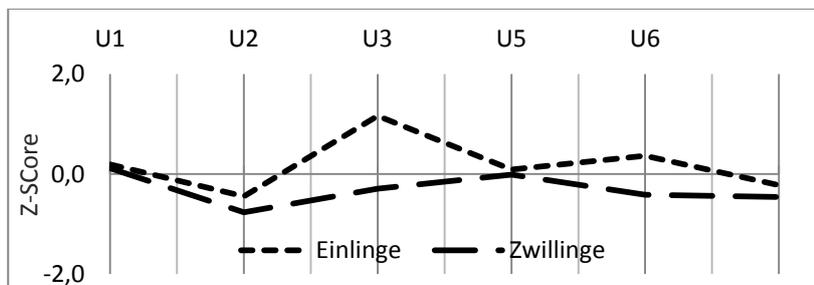


Abb. 54: Mittlere Abweichung des Kopfumfang der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Überlebende Donatoren	U1	U2	U3	U5	U6	U7
♂		-2,13	-2,69	-2,55	-2,32	-2,85
♀	-1,08	-1,06	-0,96	-2,15	-2,00	-1,60

Tab. 24: Mittlere Abweichung des Kopfumfang der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung, ausgedrückt als Vielfaches der Standardabweichung (Z-Score)

Zum Geburtszeitpunkt gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Einlingen und Zwillingen. Die Mittelwerte liegen in beiden Gruppen mit 0,19 (Einlinge) und 0,12 (Zwillinge) nahe der 50. Perzentile. Innerhalb der ersten Lebensstage nimmt der Z-Score in beiden Gruppen deutlich ab, wobei der Abfall des Mittelwertes in der Zwillingengruppe etwas stärker ausgeprägt ist. Doch auch zu diesem Zeitpunkt zeigt sich bei der statistischen Auswertung noch kein eindeutiger Unterschied. Bis zur nächsten Untersuchung (U3) nimmt der Z-Score in der Gruppe der Einlinge jedoch stärker zu als in der Gruppe der Zwillinge. Sie erreichen im Mittel also einen deutlich höheren Z-Score als die Zwillingengeborenen ($p=0,012$).

Während bei den Zwillingen in der nachfolgenden Untersuchung U5 die Ergebnisse weiterhin zugenommen haben, sind sie in der Gruppe der Zwillinge wieder deutlich abgefallen. Das bedeutet: Nach einem durchschnittlichen Lebensalter von 6,8 Monaten weisen Zwillinge und Einlinge keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen ihren Kopfumfängen auf.

Zum Zeitpunkt der U6 sind die Mittelwerte wieder statistisch signifikant auseinandergewichen ($p=0,023$). Der Mittelwert der Einlinge ist von 0,09 auf 0,63 gestiegen, während der Mittelwert der Zwillinge von -0,01 auf -0,42 gesunken ist.

Die Daten der U7 liegen in unserer Studie von 9 Einlingen und 33 Zwillingen vor. Bei abschließlicher Betrachtung dieser 9 Einlinge zeigt sich zwischen den Zeitpunkten der U6 und der U7 erneut ein signifikanter Abfall der Mittelwerte ($p=0,017$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Einlingen und Zwillingen ist im durchschnittlichen Alter von 2 Jahren (24,5 Monate; korrigiertes Alter: 23,0 Monate) nicht festzustellen.

3.3 Weitere Untersuchungsbefunde

Anhand der Einträge in die Untersuchungshefte sowie nach telefonischer Nachfrage bei den entsprechenden Kinderärzten in unklaren Fällen ermittelten wir die Anzahl der Kinder mit neurologischen Defiziten. Wir definierten folgende drei Gruppen: Gruppe 1: leichtgradige neurologische Störung, Gruppe 2: mittelgradige neurologische Störung, Gruppe 3: schwergradige neurologische Störung (s. Tab. 25).

Sechs der 144 Kinder wiesen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung (U6 bzw. U7) eine leichte statomotorische Verzögerung auf. Es handelte sich um je drei Akzeptoren und drei Donatoren. Zwei der Kinder waren Geschwister und zwei Kinder kamen als Einlinge zur Welt. Weitere vier Kinder, bei denen es sich um zwei Geschwisterpaare handelte, waren in ihrer Entwicklung generell verzögert (Gruppe 2).

In Gruppe 3 teilten wir schließlich drei Kinder ein. Einen männlichen Akzeptor mit einer hochgradigen neuromotorischen sowie geistigen Entwicklungsstörung, einen weiblichen Donator mit genereller Entwicklungsverzögerung sowie einer zentralen Sehstörung und einen männlichen Donator mit schwergradiger Hörminderung.

In Tab.26 und Tab. 27 sind die einzelnen Fälle mit Gestationsalter bei Geburt und den auxologischen Daten zur Geburt aufgelistet.

	<i>N</i>	leichtgradige neurologische Störungen	mittelgradige neurologische Störungen	schwergradige neurologische Störungen
Donator	64	3 (4,7%)	1 (1,6%)	2 (3,1%)
Akzeptor	80	3 (3,8%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)

Tab. 25: Anzahl der Kinder mit neurologischen Defiziten

Fallnummer	Geschlecht	SSW bei Geburt	Gewicht bei Geburt	Kopfumfang bei Geburt	Länge bei Geburt	Schweregrad
Donatoren						
16	♀	31	995g	29,0 cm	43,0 cm	<i>leicht</i>
96	♂	36	1825g	33,0 cm	50,0 cm	<i>leicht</i>
120	♂	31	1055g		37,0 cm	<i>leicht</i>
108	♀	31	1490g	28,0 cm	39,5 cm	<i>mittel</i>
119	♀	36	2270g	30,0 cm	45,0 cm	<i>schwer</i>
133	♂	34	1810g	31,0 cm	42,0 cm	<i>schwer</i>

Tab. 26: Fallliste der Donatoren mit neurologischen Defiziten

Fallnummer	Geschlecht	SSW bei Geburt	Gewicht bei Geburt	Kopfumfang bei Geburt	Länge bei Geburt	Schweregrad
Akzeptoren						
70 (Einling)	♀	36	2445g	34,0 cm	48,0 cm	<i>leicht</i>
97 (Einling)	♀	24	475g	20,0 cm	31,0 cm	<i>leicht</i>
120	♂	31	1410g		41,0 cm	<i>leicht</i>
56	♀	33	1950g			<i>mittel</i>
108	♀	31	1530g	27,0 cm	40,5 cm	<i>mittel</i>
7	♂	30	1870g	31,0 cm	41,0 cm	<i>schwer</i>

Tab. 27: Fallliste der Akzeptoren mit neurologischen Defiziten

Weitere einzelne Untersuchungsbefunde finden sich in *Tab. 28*, wobei insbesondere Herzfehler unterschiedlicher Art bei den gelisteten Kindern auftraten.

Darunter waren fünf Zwillinge (drei Donatoren und zwei Akzeptoren) mit persistierendem Foramen Ovale oder Atrium-Septum-Defekt vom Sekundum-Typ. Bei einem weiteren Akzeptor fiel zur U2 eine Trikuspidalinsuffizienz (TI) Grad I. auf. Ein Einling (Akzeptor) wurde mit einem Ventrikel-Septum-Defekt geboren; bei einer Ultraschalluntersuchung des Harntraktes wurde desweiteren eine Nierenabgangsstenose bei ihm festgestellt, deren nächste Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ausstand.

Ein weiterer Einling (Akzeptor) wies eine Aortenisthmusstenose auf. Bei einem Zwilling (Donator) musste eine Pulmonalstenosen-Sprengung durchgeführt werden. Er hatte zudem eine TI Grad I sowie eine subtotale Ileumatresie, die zu einer Darmperforation führte und chirurgisch saniert werden musste. Ein weiterer Zwilling, ebenfalls ein Akzeptor, kam mit einer nicht lebensfähigen Kardiopathie auf die Welt und wurde anschließend über ein Jahr lang intensivmedizinisch betreut. Im Alter von zehn Monaten wurde eine erfolgreiche Herztransplantation durchgeführt. Bei zwei weiteren Akzeptoren waren in den Untersuchungsheften nicht näher beschriebene Herzfehler vermerkt. Ein Donator leidet unter einer chronischen Niereninsuffizienz und bei einem weiteren trat ein Hydrozephalus bei Z.n. intraventrikulärer Blutung Grad I auf, welcher mit Hilfe eines permanenten Shunts abgeleitet werden musste.

Fallnummer	Geschlecht	SSW bei Geburt	Gewicht bei Geburt	Länge bei Geburt	Untersuchungsbefund
Donatoren					
10	♂	33	1685g		<i>chronische NI</i>
45	♀	32	1420g	40,0 cm	<i>ASD II</i>
67	♀	29	1480g	38,5 cm	<i>Shunt-versorgter Hydrozephalus bei Z.n. ICB I*</i>
90	♀	34	2235g		<i>ASD II</i>
Akzeptoren					
8	♀		1260g	40,0 cm	<i>Aortenisthmusstenose</i>
11	♂	34	1930g	44,0 cm	<i>TI I*</i>
39	♀	36	2420g	46,0 cm	<i>nicht näher beschriebener Herzfehler</i>
45	♀	32	1950g	44,0 cm	
56	♂	33	1950g	42,0 cm	<i>TI I*, Pulmonalisstenose; subtotale Ileumatresie</i>
81	♀	31	1367g	28,0 cm	<i>nicht lebensfähige Kardiopathie</i>
89	♀	35	2460g	48,0 cm	<i>VSD</i>
94	♀	32	1450g	40,0 cm	<i>PFO</i>
104	♂	35	2540g	49,0 cm	<i>ASD II; Nierenbeckenabgangsstenose</i>

Tab. 28: Fallliste der Kinder mit pathologischen Untersuchungsbefunden

4. Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einem Kollektiv von monozygot monochorialen Zwillingen, bei denen während der Schwangerschaft aufgrund des FFTS unterschiedliche intrauterine Wachstumsbedingungen zu verzeichnen waren. Dementsprechend wiesen sie trotz identischen Genoms eine z.T. schwere Diskordanz der auxologischen Maße auf, wobei vor allem der Donator unter intrauteriner Wachstumshemmung zu leiden hatte.

Mit dem Einsatz der Lasertherapie und damit einer Trennung der beiden fetalen Kreisläufe wird es möglich, die Wachstumsbedingungen der beiden Feten so zu verändern, dass sich die Diskordanz im weiteren Verlauf der Schwangerschaft deutlich reduziert. Moreira de Sa et al. im Jahre 2005 und Chmait et al. im Jahre 2008 konnten eine Reduktion der Diskordanz von 26,6 bzw. 28,5% vor der Laserbehandlung auf 18,4 bzw. 18,6% bei Geburt nachweisen. In vorliegender Studie lag die durchschnittliche Diskordanz der Kinder zur Geburt sogar nur bei 12,4%, mit einem tendenziell geringeren Ausmaß der Diskordanz bei Zwillingen des weiblichen Geschlechts.

Mit der Geburt ändern sich die Wachstumsbedingungen der Neugeborenen in erheblichem Maße. Bei Zwillingen ähnelt sich im Normalfall das äußere Umfeld. Daraus resultiert ein besonders starker Einfluss der genetischen Faktoren, welche im Falle von MZ-Zwillingen identisch sind.

Somit stellt sich die Frage, inwieweit sich die intrauterinen Unterschiede auch im postnatalen Leben auszuwirken scheinen und wie sich die FFTS-Kinder nach ihrer Geburt unter weitestgehend gleichen Umweltbedingungen und im gleichen sozialen Umfeld entwickeln. Können die Donatoren auch nach der Geburt das erlittene Wachstumsdefizit aufholen?

Wenn es also Mechanismen gibt, die pränatalen Einschränkungen auch postnatal zu kompensieren und es somit zu einer Erholung des Wachstumsdefizites kommen kann, würde das für unser Kollektiv bedeuten, dass sich die Diskordanz im zeitlichen Verlauf verkleinert.

4.1 Wichtige Einflussfaktoren auf postnatales Wachstum

Das Wachstum in der frühen Kindheit hängt von vielen unterschiedlichen exogenen und endogenen Faktoren ab. Exogene Faktoren können pränatal, perinatal und zu jedem weiteren Zeitpunkt der Entwicklung des Kindes Einfluss nehmen.

Einige wichtige Faktoren, welche bei vorliegendem Studienkollektiv eine besonders große Rolle spielen, werden im Folgenden kurz diskutiert.

4.1.1. Exogene Faktoren

Schon pränatal können viele Faktoren auf das postnatale Wachstum Einfluss nehmen, indem sie sich auf das intrauterine Wachstum auswirken und zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion führen. Es wurde in vielen Studien bestätigt, dass das Geburtsgewicht eine große Rolle im weiteren Wachstumsverlauf von Neugeborenen und Kleinkindern einnimmt (Bertino et al., 2006; Casey et al., 2008; Coverston et al., 2008; Ijzeman et al., 2001; Knops et al., 2005). Das gleiche gilt auch für das Gestationsalter bei Geburt (Coverston et al., 2008; Euser et al., 2008;). Trotz der ausgeprägten Tendenz, ein pränatales Wachstumsdefizit nach der Geburt aufzuholen, haben vor allem sehr kleine Frühgeborene ein hohes Risiko für permanente und irreversible Wachstumsdefizite (Clark et al., 2003; Itabashi et al., 2007).

Die vorliegende Studie untersucht eineiige Zwillingengeborene. Es ist bekannt, dass sich das fetale Wachstum von Zwillingen und Einlingen im letzten Trimenon leicht unterscheidet. Physiologische Grenzen führen dazu, dass in der Fetalperiode ein im Vergleich zu Einlingen verzögertes Wachstum der Zwillinge auftritt. Zwillinge sind deshalb regelhaft kleiner und leichter bei Geburt als Einlingsgeborene bei gleichem Gestationsalter (Björö et al., 1985; Grumbach et al., 1986; Luke et al., 1991).

Eine weitere Besonderheit tritt bei MZ-Zwillingen durch die Blutversorgung über eine einzige gemeinsame Plazenta auf. Hierbei kann es zu einer Ungleichverteilung des Blutes zwischen den zwei Feten kommen, welche sich im Extremfall, wie auch beim Studienkollektiv, im Auftreten des FFTS äußert. Es kommt dann zu einem diskordanten Zwillingswachstum mit mindestens einem wachstumsretardierten Kind. Trotz der guten Ergebnisse nach Laserablation (die verbesserte Überlebensrate, eine längere durchschnittliche Schwangerschaftsdauer und ein erhöhtes Geburtsgewicht beider Zwillinge (Gray et al., 2006; Hecher et al.1999)) bleibt das

fetofetale Transfusionssyndrom weiterhin eine Ursache für intrauterine Wachstumsretardierung mit auffälliger Wachstumsdiskordanz zwischen beiden Feten (Chmait et al., 2008; Moreira et al., 2005).

In der Literatur und im klinischen Alltag werden Neugeborene je nach Geburtsgewicht in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Dies gilt sowohl für den absoluten Wert des Gewichtes als auch für die Höhe der Z-Scores zur Geburt. Für die absoluten Werte teilt man die Kinder in VLBW („very low birth weight“; <1500g), LBW („low birth weight“; 1500g bis 2500g) und normalgewichtig (>2500g) ein, wobei mit steigendem Geburtsgewicht das Risiko eines permanenten Wachstumsdefizites abnimmt. VLBW-Kinder sind somit wesentlich häufiger von Wachstumsretardierungen betroffen als normalgewichtige Kinder. In vorliegender Studie fallen in die VLBW-Gruppe 37% der Donatoren und 17% der Akzeptoren; 54% der Donatoren und 63% der Akzeptoren sind LBW-Kinder.

Da aber die absoluten Werte stark abhängig von Gestationsalter bei Geburt sind und nichts darüber aussagen, ob die Kinder intrauterin eine Wachstumsverzögerung aufzeigten, bestimmt man zusätzlich noch den Z-Score. Danach können die Kinder in SGA („small for gestational age“) und AGA („appropriate for gestational age“) unterteilt werden. Der Grenzwert für diese beiden Gruppen wird in der Literatur nicht ganz einheitlich geführt. Neben der 10. Perzentile als unterem Grenzwert werden Neugeborene mit einem Z-Score <-2 in die SGA-Gruppe eingeteilt; für sie gibt es ein besonders hohes Risiko für permanente Wachstumsdefizite. Hierunter fielen in unserer Studie ausschließlich sechs Donatoren.

Wie bereits erwähnt, ist neben dem Geburtsgewicht auch die Schwangerschaftsdauer ein wichtiger Faktor für das postnatale Wachstum. Aufgrund der limitierten Platzverhältnisse im Uterus sowie des hohen Nährstoffbedarfs bei zwei Feten findet die Geburt häufig zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt statt, so dass es sich bei Zwillingen oft um Frühgeborene handelt (Fick et al., 2006; Lewi et al., 2008). Bei FFTS-Kindern liegt das mittlere Gestationsalter zur Geburt häufig noch niedriger (Cordero et al., 2005). Nach der WHO gilt ein Neugeborenes unterhalb einem Gestationsalter von 37 SSW als Frühgeborenes. Weitere Einteilungen sind „sehr Frühgeborenes“ <32 SSW und „extrem Frühgeborenes“ <28 SSW. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt lag in vorliegendem Zwillingsskollektiv bei 33 vollendeten SSW. Die Einlingsgeborenen kamen im Mittel nach der Vollendung von 34 SSW zur Welt. 24% der Zwillinge kamen vor 32 SSW zur Welt.

4.1.2. Endogene Faktoren

In der Erforschung von Wachstumsverläufen bei Kindern bieten Zwillinge die einzigartige Möglichkeit, den Einfluss von genetischen und intrauterinen Faktoren auf die postnatale Entwicklung differenziert zu betrachten. Im Normalfall gleichen sich die Umweltbedingungen von Zwillingkindern nach der Geburt, so dass vor allem der Einfluss genetischer Faktoren besondere Bedeutung erhält. Dommelen et al. konnten 2004 mit ihrer vergleichenden Studie zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren darauf hinweisen, dass ein großer genetischer Einfluss vor allem auf die Körpergröße in den ersten zwei Lebensjahren sowie auf die Geschwindigkeit der Körpergewichtszunahme besteht, und dass der Einfluss des Geburtsgewichtes auf diese Parameter geringer war. Auch Spiegler et al. konnten 2008 einen hohen genetischen Einfluss auf die frühe neonatale Gewichtszunahme nachweisen.

Natürlich spielt beim Wachstumsmuster auch das Geschlecht eine große Rolle. Durch die Anwendung von unterschiedlichen Z-Scores für Jungen und Mädchen kann der Einfluss des Geschlechtes auf das physiologische Wachstum herausgefiltert werden. Dennoch ist es vorstellbar, dass Jungen und Mädchen in unterschiedlicher Weise auf intrauterine Wachstumsverzögerungen „reagieren“ und eine voneinander abweichende Veränderung im Wachstumsverlauf zeigen (Buckler et al., 2004; Silventoinen et al., 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass das Wachstum von Jungen stärker auf negative Umwelteinflüsse reagiert als das Wachstum von Mädchen (Clark et al., 2003; Rudolf et al., 1990), was ein Zeichen dafür sein könnte, dass weibliche Kinder eine höhere Kapazität haben, schlechte Umweltbedingungen auszugleichen. Andererseits wird diese Hypothese in einer Studie von Karri Silventoinen (2001) in Frage gestellt. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass bei den weiblichen Probanden die Körpergröße in höherem Maße von Umweltfaktoren beeinflusst wird als bei den männlichen Probanden, deren Wachstum stärker von genetischen Faktoren abhängig zu sein scheint. In vorliegender Studie konnte zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden werden. Dennoch ergaben sich in der Gruppe der männlichen Donatoren stets tendenziell niedrigere Z-Scores als in der Gruppe der weiblichen Donatoren, in Bezug auf Körpergewicht und Körperlänge innerhalb des ersten Lebensjahres. Dies ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass bei den weiblichen Kindern eine tendenziell höhere Kapazität besteht, die intrauterinen Defizite auszugleichen. Für eine abschließende Beurteilung der geschlechtsspezifischen Wachstumsmuster reichten die Daten dieser Studie jedoch nicht aus.

4.2 Ergebnisse unserer Studie im Vergleich

4.2.1 Geburtsoutcome

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Geburt lag in vorliegender Studie bei 33+5. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in anderen Studien zur Lasertherapie bei FFTS, in denen Schwangerschaftsdauern zwischen 30 bis 34 Wochen angegeben wurden (s. *Tab 2*). Für FFTS-Schwangerschaften, welche nicht mit Laser behandelt werden, beträgt das mittlere Gestationsalter bei Geburt in verschiedenen Studien zwischen 28 und 33 SSW (s. *Tab.1*).

Auch das Geburtsgewicht der Kinder kann durch die Lasertherapie deutlich angehoben werden (Hecher et al. 1999; Ierullo et al., 2007; Lenclen et al., 2007). In vorliegender Studie kamen 26% der Kinder mit einem Gewicht von weniger als 1500g auf die Welt. Darunter fielen 18% der Akzeptoren und 37% der Donatoren. 59% der Kinder (63% der Akzeptoren und 54% der Donatoren) hatten ein Gewicht zwischen 1500g und 2500g und die restlichen 15% (19% der Akzeptoren und 9% der Donatoren) hatten ein Geburtsgewicht über 2500g. Dieses Ergebnis ist durchaus vergleichbar mit der Gesamtheit von Zwillingsschwangerschaften. 48 bis 69% aller Zwillingskinder (ungeachtet der Chorionizität und Art der Konzeption) kommen mit einem Geburtsgewicht <2500g (LBW) auf die Welt. Der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g liegt in verschiedenen Studien zwischen 17 und 28% (Ochsenkühn et al., 2003; Prapas et al., 2006).

4.2.2 Extrauterine Wachstumsverzögerung

Wie beschrieben, lagen die Z-Scores der Kinder in allen drei Messwerten zur Geburt im Mittel unterhalb des Referenzwertes von Null (Mittelwert). Die Donatoren wiesen signifikant niedrigere Werte auf als die dazugehörigen Akzeptoren.

Im Verlauf kam es dann zu einer weiteren deutlichen Abnahme der Z-Scores. Dieses Phänomen der sogenannten extrauterinen Wachstumsverzögerung (EWV) ist in hohem Maße darauf zurückzuführen, dass die meisten der untersuchten Kinder als Frühgeborene vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen.

Mit der Geburt verändert sich das Nährstoffangebot sowie die Art und Weise ihrer Aufnahme grundsätzlich. Dadurch entstehen für Frühgeborene Ernährungsdefizite, welche trotz stetig verbesserter intensivmedizinischer Versorgung von Frühgeborenen ein noch immer nicht ausreichend gelöstes Problem bleiben (Coverston et al., 2003).

In mehreren Studien wurde eine negative Korrelation zwischen Geburtsgewicht, Schweregrad und Dauer der EWV festgestellt (Bertino et al., 2006; Euser et al., 2008). Vor allem Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (VLBW = very low birth weight) haben ein erhöhtes Risiko für EWV. In vorliegender Studie traf dies auf 37,1% der Donatoren und 19% der Akzeptoren zu. Trotz der höheren Anzahl an VLBW-Kindern in der Gruppe der Donatoren gab es keinen bedeutenden Unterschied im Ausmaß des Z-Score-Abfalls zwischen Donatoren und Akzeptoren. Dennoch konnte im Gesamtkollektiv der Studie eine starke negative Korrelation von $-4,89$ ($p < 0,001$) zwischen dem absoluten Geburtsgewicht und dem Ausmaß des Z-Score-Abfall (des Körpergewichtes) bis zum Zeitpunkt der U3 festgestellt werden.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf das postnatale Wachstum und ein Risikofaktor für extrauterine Wachstumsverzögerung ist die bei Frühgeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht erhöhte neonatale Morbidität (z.B. NEC, intraventrikuläre Blutungen, bronchopulmonale Dysplasie u.w.). Auch die sich daraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen (assistierte Ventilation, Steroidverabreichung) können eine Wachstumsstörung hervorrufen (Clark et al., 2003; Ehrenkranz et al., 1999).

In einer Publikation von Clark et al. im Jahr 2003 wurde die Hypothese aufgestellt, dass vor allem männliche Frühgeborene eine deutliche EWV aufweisen. In vorliegender Studie war das Ausmaß des Z-Score-Abfalls für Gewicht und Kopfumfang in den Geschlechtergruppen nicht signifikant unterschiedlich, dennoch konnte tendenziell ein stärkerer Abfall in der männlichen Gruppe gefunden werden. Dies galt gleichermaßen für Donatoren und Akzeptoren. Für die Körpergröße konnte zwischen U1 und U3 ($p=0,03$) dagegen tatsächlich ein signifikant größerer Abfall der Z-Scores für die männlichen Kinder gefunden werden.

4.2.3 Aufholwachstum

Nach dem initialen Abfall der Z-Scores kam es im weiteren Verlauf in allen Gruppen zu einem sogenannten Aufholwachstum. Dieser Term beschreibt ein gegenüber der Normalpopulation beschleunigtes Wachstum, welches dazu führt, dass sich ein vorhandenes Defizit im Laufe der Zeit deutlich vermindert.

Aufholwachstum nach einer initialen Wachstumsverzögerung wird immer wieder bei untergewichtigen oder frühgeborenen Kindern beobachtet und findet meist innerhalb der ersten Monate bis zum zweiten Lebensjahr statt. Ein nur ungenügendes oder spätes/langsames Aufholwachstum scheint vor allem bei extrem kleinen Frühgeborenen vorzukommen. (Euser et al., 2008; Casey et al., 2008; Ford et al., 2000; Knops et al., 2005).

Dieses Aufholwachstum drückt sich aus in einer Zunahme der Z-Scores der jeweiligen Messgrößen. In vorliegender Studie konnte eine solche Zunahme der Z-Scores in allen drei Messgrößen (Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang) spätestens zum Zeitpunkt der U5 bestätigt werden. Auffällig war jedoch, dass es zwar zu einem Aufholwachstum kam, dieses aber innerhalb der ersten drei Lebensjahre nicht zu einem vollständigen Angleichen an die Referenzpopulation führte.

Dies kann damit zusammenhängen, dass sich die in der Studie angewandten Z-Scores auf eine Referenzpopulation von Einlingen bezog. Einige Autoren plädieren für den Einsatz von speziellen Perzentilen für Zwillingengeborene. In vielen Studien wurde ein im Vergleich zu Einlingen unterschiedliches Wachstum bei Zwillingen gefunden. Es ist bekannt, dass Zwillinge ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht aufweisen als Einlinge (Björo et al., 1985; Buckler et al., 2004; Grumbach et al., 1986; Luke et al., 1991). Auch in den ersten Lebensjahren bleiben die Werte vor allem für Gewicht und Körperlänge unterhalb denen für gleichaltrige Einlinge. Van Dommelen führte daher 2008 eine Studie mit mehreren tausend holländischen monozygoten und dizygoten Zwillingen durch und stellte anhand der Ergebnisse Referenzwerte für das Wachstum von Zwillingen in den ersten zweieinhalb Lebensjahren auf. Ihre Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. Initial wiesen die Zwillingenkinder Z-Scores des Körpergewichtes und der Körperlänge unterhalb einer Standardabweichung auf, doch schon innerhalb des ersten Lebenshalbjahres kam es zu einem deutlichen Aufholwachstum. So dass schließlich der durchschnittlichen Z-Score der Körperlänge bei $-0,6$ lag.

In genannter Studie wurden die Geschwister nicht voneinander unterschieden, d.h. in den Mittelwert wurden sowohl der zur Geburt kleinere als auch der größere Zwillinge mit einbezogen. Diese Mittelwerte liegen durchgehend zwischen den Mittelwerten von Donator und Akzeptor der vorliegenden Studie. Da auch bei komplikationslosen MZ-Zwillingschwangerschaften diskordante Zwillinge geboren werden, kann man davon ausgehen, dass die kleineren Geschwister ein mit den Donatoren und ihre größeren Geschwister ein mit den Akzeptoren vergleichbares Gewicht aufweisen.

Eine Studie von Buckler et al. aus dem Jahre 2004 verglich ebenfalls das Wachstum von Zwillingen und Einlingen und es ließ sich auch hier ein unterschiedliches Wachstumsmuster in den beiden Gruppen erkennen. Es zeigte sich ein niedrigeres Geburtsgewicht in der Gruppe der Zwillinge, sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen. Während die Mädchen durchgehend leichter waren als die Einlinge, konnten sich die Jungen innerhalb des ersten Jahres dem Gewicht der Einlinge nähern. Mit zweieinhalb Jahren jedoch kam es erneut zu einem Abfall des Gewichtes bei den Zwillingenjungen. Bezogen auf die Körperlänge zeigten beide Gruppen (Jungen und Mädchen) innerhalb des ersten Jahres ein gutes Aufholwachstum und erreichten eine ähnliche Größe wie Einlinge. Die Zwillingmädchen waren im Alter von vier Jahren sogar etwas größer als die Einlinge der Kontrollgruppe.

Andererseits ist es nicht von der Hand zu weisen, dass dieses Wachstumsmuster von Zwillingkindern unter anderem durch die Frühgeburtlichkeit, sowie die intrauterinen Wachstumsrestriktionen bedingt sind.

Eine Studie von (Hikino 2007) welche sich mit Wachstum und Entwicklung in den ersten sechs Lebensjahren von FFTS-Kindern beschäftigte, verglich 33 FFTS-Kinder mit einer Kontrollgruppe, die nach Geburtsgewicht (Matched-pair-Technik) zugeordnet wurden und ausschließlich Einlinge mit Geburtsgewicht unterhalb von 1500 g (VLBW) beinhaltete. Es konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Dementsprechend gibt es auch viele Studien mit VLBW-Kindern oder Frühgeborenen, die zwar ein Aufholwachstum zeigen, sich jedoch, wie in vorliegender Studie, in der frühen Kindheit nicht vollständig der Normalpopulation angleichen können (Datar et al., 2009; Itabashi et al. 2007).

Ob nun Zwillinggeborene tatsächlich ein anderes Wachstumsmuster als Einlinge mit gleichem Geburtsgewicht und gleicher Gestationsdauer aufweisen und dieses anhand eigener Perzentilen-

kurven zu beurteilen ist, bleibt demnach fraglich. In vorliegende Studie können jedoch zwei wichtige Dinge festgestellt werden. Zum einen lassen die Ergebnisse sich gut aus den Geburtswerten erklären; d.h. sowohl bezogen auf das eher niedrige Gestationsalter zu Geburt als auch auf das niedrige Geburtsgewicht. Zum zweiten ist kein deutlicher Unterschied zwischen dem Wachstum des Studienkollektives der vorliegenden Arbeit und anderen Publikationen mit monozygoten Zwillingen zu erkennen.

Ein Sonderfall liegt jedoch bei Betrachtung der Untersuchung U7 vor. Hier lagen die Werte der holländischen Studie (van Dommelen et al., 2008) deutlich über denen unserer Studie, sowohl bei den Donatoren als auch bei den Akzeptoren. Hierbei ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur etwa bei der Hälfte der Kinder des gesamten Studienkollektivs die U7-Untersuchung schon stattgefunden hatte; die restlichen Kinder hatten das erforderliche Alter noch nicht erreicht. Dies bedeutet, dass eine geringere Datenmenge für diesen Zeitpunkt vorlag, wodurch sich mögliche Ausreißer stärker auswirken können. Gleichzeitig darf noch ein weiterer Aspekt nicht vergessen werden: Da es sich bei den Kindern, deren Daten zur U7 uns vorlagen, um die ältesten Kinder handelt, lagen folglich deren Geburt und Schwangerschaft länger zurück und somit auch die Laserablation. Da die Erfahrung des Therapeuten beim Laserverfahren einen wichtigen Stellenwert einnimmt (Gray et al., 2006), ist es möglich, dass sich die von Behandlung zu Behandlung zunehmende Erfahrung positiv auf die postinterventionelle Entwicklung auswirkte. Dies würde den später behandelten jüngeren Kinder gegenüber den älteren Kindern einen Vorteil (besseres Gedeihen) verschaffen. Für die Körperlänge konnte tatsächlich ein solcher Unterschied festgestellt werden, wobei die jüngeren Kinder durchweg einen signifikant höheren Z-Score aufwiesen ($p < 0,02$).

4.2.4 Unterschiede zwischen den untersuchten Parametern (Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang)

Zwischen den drei Parametern Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang sind vor allem im ersten Lebenshalbjahr deutliche Unterschiede zu verzeichnen.

Bekanntermaßen sind schon in der Fetalperiode gewisse Unterschiede zwischen dem Wachstum von Einlingen und Zwillingen beschrieben. Björo et al. fanden in einer Studie 1985, dass vor allem die Werte von Körpergewicht und Körperlänge von Zwillingen von einem intrauterinen Wachstumsdefizit betroffen sind. Demgegenüber fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wachstum der Kopfumfänge bei Zwillingen und Einlingen. Diese geringere Auswirkung der intrauterinen Bedingungen auf den Kopfumfang ließ sich auch in vorliegender Studie erkennen. Die Werte der Kopfumfänge zu Geburt lagen deutlich höher als die Werte von Körpergewicht und -länge, welche untereinander vergleichbare Z-Scores aufwiesen.

Nach dem beschriebenen extrauterinen Wachstumsdefizit fand für alle drei Parameter ein deutliches Aufholwachstum im ersten halben Jahr statt, zeigte im Verlauf aber Unterschiede. Am raschesten konnten sich die Z-Scores des Kopfumfanges erholen. Diese hatten schon nach durchschnittlich einem Lebensmonat (zum Zeitpunkt der U3) die Geburtswerte wieder erreicht; also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Werte des Körpergewichtes zwar schon eine leichte Erholung aufwiesen, jedoch nach wie vor deutlich unterhalb der Geburtswerte lagen. Eine vollständige Erholung des Körpergewichtes war erst im 6. Lebensmonat (zum Zeitpunkt der U5) zu erkennen.

Auch die Werte der Körperlänge haben sich bis zur U5 wieder vollständig erholt, jedoch scheint das Aufholwachstum, bezogen auf die Körperlänge, später zu beginnen, da zum Zeitpunkt der U3 noch keine Erholung, sondern ein weiterer leichter Abfall der Z-Scores zu verzeichnen war.

Wie schon beschrieben, kam es in allen Parametern ausschließlich zur Wiedererreichung der Geburtswerte. Im Vergleich zur Normalpopulation blieben die Werte leicht unterhalb der Norm, wobei das Körpergewicht die niedrigsten und der Kopfumfang die höchsten Z-Scores aufwiesen.

Ähnliche Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten wurden auch in anderen Studien gefunden. In einer Studie von Willson et al. 1979 mit 900 Zwillingskindern zeigte sich bei den Neugeborenen ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht als bei Einlingen, was sich innerhalb der ersten drei Monate aber schnell wieder erholte. Im Gegensatz dazu war das Defizit der Körper-

größe zur Geburt zwar weniger stark ausgeprägt, benötigte aber dafür mehr Zeit zur Erholung innerhalb des ersten Lebensjahres. Beim Vergleich von normalgroßen Frühgeborenen mit normalgroßen Reifgeborenen fand Brandt et al. 1985 nach einem initialen Wachstumsdefizit eine Regenerierung des Körpergewichtes in den ersten zwei Monaten und eine Normalisierung der Körperlänge erst innerhalb von ca. 21 Monaten.

Bezogen auf den Kopfumfang wurde eine gleichlaufende Entwicklung bei frühgeborenen sowie reifgeborenen Kindern beobachtet. Chamberlain fand 1975 im Vergleich zwischen Zwillingen und einer Vergleichsgruppe mit Einlingen und Zwillingen, dass die Werte des Kopfumfanges im Alter von 22 Monaten denen der Vergleichsgruppe entsprachen; Körperlänge und Körpergewicht waren etwas vermindert. Nach einer Publikation von Buckler et al. nahm jedoch der Kopfumfang im Verlauf leicht ab, nachdem die Werte initial zur Geburt den Einlingen sehr ähnlich waren. Somit waren Kopfumfänge in den Lebensjahren 1 bis 4 bei Mädchen und Jungen tendenziell kleiner als die der Einlinge (Buckler et al., 2003).

4.2.5 Veränderung der Diskordanz zwischen Donator und Akzeptor

Etwa 25% aller Zwillinge (ungeachtet ihrer Chorionizität) weisen eine Diskordanz von mindestens 10% auf, wobei in 5% der Fälle sogar eine schwere Diskordanz von 35% zu finden ist. Diskordanz ist ein Risikofaktor für neonatale Komplikationen und erhöht sowohl die Mortalität als auch Morbidität. Die Höhe der Diskordanz, ab welcher ein besonders schlechtes Outcome zu erwarten ist, schwankt in der Literatur zwischen 15 bis 30% (Cheung et al., 1995; Ananth et al., 2003; Tan et al., 2005).

Beim FFTS gehört der deutliche Wachstumsunterschied der Feten zu den typischen Zeichen der Erkrankung und liegt bei Diagnosestellung meist deutlich über 20%. Durch den Einsatz der Lasertherapie kann sie jedoch erheblich reduziert werden (Chmait et al., 2008; Lenclen et al., 2007; Moreira de Sa et al., 2005). In einer Studie von Lenclen et al. 2007 wurden 79 FFTS-Schwangerschaften und 130 unkomplizierte dichoriale Schwangerschaften verglichen. Davon wurden 21 mit Amnioreduktion und 58 mit Laser behandelt. Während in ersterer Gruppe mehr als 37% eine Geburtsgewichtsdiskordanz von mehr als 20% bei Geburt aufwiesen, lag dieser Anteil in der Lasertherapie-Gruppe lediglich bei 14%.

In vorliegender Studie hatten 21% eine Körpergewichtsdiskordanz zur Geburt von mehr als 20%, 7% hatten eine Diskordanz von mehr als 30%. Die mittlere Körpergewichtsdiskordanz lag bei 12,4%. Bei Betrachtung der Geschlechter konnte passend zu einer Studie von Luke et al. aus dem Jahr 1995 eine leicht höhere Diskordanz bei den Jungen zur Geburt gefunden werden.

Es zeigt sich, dass mit der Zeit die Messwerte konkordanter wurden, was typisch für monozygote Zwillinge ist (Akerman et al., 1992; Wilson et al. 1978). Entsprechend den Ergebnissen einer Studie von Keet et al. aus dem Jahr 1986 glichen sich zunächst der Kopfumfang und später die Körperlänge an, so dass zum Zeitpunkt der U3 bzw. U7 kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Donatoren und Akzeptoren auffiel. Der Unterschied im Gewicht blieb auch im Alter von zwei Jahren (U7) noch signifikant. Kopfumfang und Länge der Donatoren waren zu diesem Zeitpunkt lediglich tendenziell etwas niedriger als die Werte der Akzeptoren.

Besonders bemerkenswert waren diese Ergebnisse, da die Gruppe der Donatoren einen höheren Anteil an VLBW-Kindern beinhaltete und somit, wie oben beschrieben, auch ein höheres Risiko für ein mangelndes Aufholwachstum trugen. Die abnehmende Diskordanz zeigt dennoch eine gegenteilige Entwicklung. Trotz leichteren Geburtsgewichtes schienen die Donatoren ein schnelleres Aufholwachstum zu zeigen. Besonders auffällig waren die Ergebnisse des Körpergewichtes: Während die Donatoren zum Zeitpunkt der U5 und U6 wieder annähernd gleiche Z-Score-Werte wie zum Geburtszeitpunkt aufwiesen, kam es in der Gruppe der Akzeptoren nicht zur Wiedererreichung des Geburtswertes. Sie waren signifikant leichter zum Zeitpunkt der U6.

Diese zunehmende Konkordanz ist möglicherweise ein Zeichen dafür, dass die Kinder einer gemeinsamen genetisch vorgegebenen Endgröße entgegenstreben. Die Kapazität der Donatoren, das intrauterin erlittene Wachstumsdefizit auszugleichen, wird daraus ersichtlich.

Eine Studie von Keet et al. aus dem Jahre 1986 beschäftigte sich mit dem Wachstum von 14 monozygoten Zwillingspaaren mit diskordantem Geburtsgewicht von 11% bis 48% (Median: 28%). Es zeigte sich ein rasches Aufholwachstum der kleinen Zwillinge, vor allem in den ersten Lebensjahren, so dass im Mittel nach 30 Lebensmonaten bei keinem der drei Messwerte (Körperlänge, Kopfumfang, Körpergewicht) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschwisterkindern festzustellen war.

4.2.6 Weitere Untersuchungsbefunde im Vergleich

In den vergangenen Jahren wurden einige Langzeitstudien über die neurologische Entwicklung von FFTS-Kindern durchgeführt. Zur Beurteilung neurologischer Defizite stehen den verschiedenen Altersstufen angepasste standardisierte Testverfahren zur Verfügung, anhand welcher schon leichte körperliche und oder geistige Störungen aufgedeckt werden können. Zu den wichtigsten international anerkannten Entwicklungstestverfahren zählen z.B. der Griffiths' Developmental Test für Kinder bis zu zwei Jahren und die Baley-Scale's of Infant Development für Kinder bis zu fünf Jahren.

Zur Beurteilung der Entwicklung von FFTS-Kindern bis zum 3. Lebensjahr wurden 2003 von Banek et al. sowie 2006 von Graef et al. Untersuchungen mit den Griffiths' Developmental Test Scales sowie dem Snijder-Oomen Non-Verbal-Intelligence Test (für Kinder zwischen 2 und 7 Jahren) durchgeführt. Hierbei zeigten sich schwere neurologische Defizite in 11% (Banek et al., 2003) bzw. in 6% der Fälle (Graef et al., 2006). Eine normale Entwicklung wurde in 78% (Banek et al., 2003) bzw. 87% der Fälle (Graef et al., 2006) festgestellt.

In vorliegender Studie beziehen sich die Ergebnisse lediglich auf die Eintragungen des niedergelassenen Pädiaters im „gelben Heft“. Diesen liegen somit keine standardisierten Tests zu Grunde. Dennoch kann der Kinderarzt durch eine aufmerksame Beobachtung des Verhaltens des Kindes sowie eine ausführliche Befragung der Eltern wichtige Rückschlüsse auf die Entwicklung des Kindes ziehen. Eine Studie von Maschke et al. aus dem Jahr 2009 zeigte, dass die U-Untersuchungen im Rahmen des nationalen Screeningprogramms eine für Studienzwecke ausreichende Aussagekraft zu haben scheinen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf eine sehr gute Langzeitentwicklung der Kinder hin. Bei 93% der Kinder wurden von den niedergelassenen Pädiatern keine Auffälligkeiten festgestellt. Lediglich 2% der Kinder (2 Donatoren, 1 Akzeptor) hatten schwerstgradige neurologische Defizite. Ein signifikanter Unterschied zwischen Donator und Akzeptor konnte nicht festgestellt werden.

Ein ähnlich gutes Ergebnis erreichte eine Studie von Lenclen et al. aus dem Jahre 2009. 88% der mit Laserbehandelten FFTS-Kindern waren normal entwickelt. Eine leichte Retardierung fand sich in 7% und ein schweres neurologisches Defizit in 5% der Fälle. Bei Untersuchungen von Lopriore et al. aus dem Jahr 2007 fand sich mit 17% ein deutlich höherer Anteil von Kindern mit

neurologischen Defiziten. In 11% handelte es sich hierbei jedoch um milde Fälle von psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen. 6% wiesen hingegen eine schwere Zerebralparese auf.

Auffällig war bei vorliegenden Ergebnissen ein deutlich höherer Anteil an kongenitalen Herzfehlern in der Gruppe der untersuchten Akzeptoren (11,2%) im Gegensatz zu der Gruppe der Donatoren (3%). Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer Untersuchungsreihe von Herberg et al. (2005), in der trotz einer in den meisten Fällen normalen kardialen Funktion eine hohe Prävalenz von kongenitalen Herzfehlern (11,2%) bei den Akzeptoren festgestellt werden konnte. Bessere Ergebnisse veröffentlichte Lopriore et al. im Jahre 2007. Die Rate von kongenitalen Herzfehlern lag bei 5,4%.

4.3 Probleme und Nachteile des Studienaufbaus

Um die Messwerte der Kinder mit der Gesamtpopulation vergleichbar zu machen, wurde anhand der Perzentilenkurven nach Voigt der Z-Score für jeden Messwert bestimmt. Dass es sich beim Studienkollektiv um Zwillingenkinder handelt, wurde dabei nicht berücksichtigt. Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Studien muss berücksichtigt werden, dass evtl. andere Perzentilenkurven verwandt wurden und aus diesem Grund leichte Unterschiede möglich sind. Diese Aspekte geben Anlass für eine weiterführende Longitudinal-Studie, in der die Ergebnisse der FFTS-Kinder mit einer Kontrollgruppe von monozygoten Zwillingen nach komplikationsloser Schwangerschaft verglichen werden sollten.

Das Problem einer retrospektiv durchgeführten Studie liegt darin, dass einige Informationen nicht vollständig rückverfolgt werden können. So konnten in vorliegender Studie, aufgrund teilweise unvollständiger Daten, einige Einflussfaktoren (wie z.B. sonstige Komplikationen während der Schwangerschaft, neonatale Erkrankungen und die darauffolgenden therapeutischen Maßnahmen u.a.) nicht berücksichtigt werden.

Desweiteren wurden die Untersuchungsbefunde von unterschiedlichen Kinderärzten erhoben. Deshalb konnten bei den Messungen keine standardisierten Verfahren angewandt werden, so dass Messfehler nicht auszuschließen sind. Durch die mangelnde Mitarbeit von Kleinkindern bei der Untersuchung ist vor allem das Messen der Körperlänge stark anfällig für Messfehler. Die

Empfehlung, die Messungen dreimal durchzuführen und den Mittelwert daraus zu bestimmen, kann aufgrund des hohen Zeitaufwandes im klinischen Alltag kaum umgesetzt werden.

Weitere wichtige Faktoren, welche sich auf das frühkindliche Wachstum auswirken können, sind unter anderem sozioökonomischer Status, Ernährungsgewohnheiten oder chronische Erkrankungen. In dieser Studie wurde darauf nicht weiter eingegangen, was zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse führen kann. Zu beachten ist aber, dass es sich bei den teilnehmenden Familien um eine sehr heterogene Gruppe aus dem gesamten Bundesgebiet handelte. Man kann also durchaus davon ausgehen, dass die Risikofaktoren in ihrer Häufigkeit denen der Normalbevölkerung ähneln und somit im Gesamtkollektiv den Wachstumsverlauf der Zwillinge nicht in besonderem Maße verändern sollten. Beim Vergleich der Geschwisterkinder untereinander (zwischen Donator und Akzeptor) konnten diese Aspekte ebenfalls außer Acht gelassen werden, da beide Kinder im gleichen familiären Umfeld aufwuchsen und man somit von identischen Umweltbedingungen ausgehen kann; dennoch sind unterschiedliche Bedingungen nicht auszuschließen. Ebenso wurde die Ernährung der Kinder nicht weiter berücksichtigt. Studien belegen, dass zwischen ausschließlich gestillten und zugefütterten Kindern Unterschiede bestehen (Hanicar et al., 2009; Nommsen-Rivers et al., 2009). Zudem ist es möglich, dass innerfamiliär unbewusst ein besonderes Augenmerk auf das kleinere Geschwisterkind gelegt wurde, um diesem ebenfalls ein gutes Gedeihen zu ermöglichen.

Die Einteilung der Kinder in Donatoren und Akzeptoren bezog sich auf das Körpergewicht, da man davon ausgehen kann, dass auch noch zur Geburt der Akzeptor der schwerere der beiden Neugeborenen sein wird. Desweiteren ist das Körpergewicht der am sichersten zu beurteilende Messwert, während die Messung von Kopfumfang und Körperlänge besonders stark von der Vorgehensweise des Untersuchers abhängt und somit störanfälliger für Messfehler ist. Dennoch sind auch hier Fehler nicht auszuschließen. Die einzige Möglichkeit, nach Geburt sicher zwischen Donator und Akzeptor zu unterscheiden, bestünde in einer Markierung der Plazentagefäße. Auf diese Weise könnten die Anteile der Plazenta dem jeweiligen Zwillingskind zugeordnet werden. Die Unterscheidung von Akzeptor und Donator erfolgt dann anhand der sichtbaren Lasernarben, welche ausschließlich im Amnion des Akzeptoren zu finden sind. Dieses aufwändige Verfahren wäre jedoch nur bei prospektiver und unizentrischer Studienplanung möglich.

4.4 Fazit der Studie

Viele Studien konnten der Laserablation bei FFTS gute Ergebnisse bezogen auf Überlebensrate, Schwangerschaftsdauer sowie Geburtsgewicht der Kinder bestätigen. Für den Wachstumsverlauf nach Geburt gibt es jedoch bisher nur sehr wenige Untersuchungen, weswegen sich vorliegende Studie diesem Thema gewidmet hat.

Auch in vorliegender Studie zeigen sich im Vergleich zu nicht mit Laserablation behandelten Fällen ein günstiges Geburtsoutcome bezüglich der durchschnittlichen auxologischen Maße der Neugeborenen sowie der durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer. Dennoch bleibt der Anteil an zu früh und zu leicht geborenen Kindern hoch. Dementsprechend zeigten auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie die für Frühchen und VLBW-Kinder typischen Merkmale der extrauterinen Wachstumsverzögerung mit anschließendem Aufholwachstum.

Im Allgemeinen sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie gut vereinbar mit Ergebnissen anderer Studien über das postnatale Wachstum monochorialer Zwillinge. Es scheint somit kein deutlicher Nachteil für FFTS-Kinder, bezogen auf das postnatale Wachstum in den ersten zwei Lebensjahren, zu bestehen. Dies gilt sowohl für Donatoren als auch für Akzeptoren. Zurückzuführen ist dies sicherlich auf einen bei einer erfolgreichen Laserablation zu erwartenden günstigen Schwangerschaftsausgang, so dass durch die Laserablation das Risiko für einen retardierten Wachstumsverlauf deutlich reduziert werden kann. Um dies allerdings genauer vergleichen zu können, müsste dieses Ergebnis sicherlich noch anhand einer weiteren Studie mit zusätzlicher Kontrollgruppe bestärkt werden. Auch im Hinblick darauf, Risikogruppen mit geringem Aufholpotential zu erkennen und besonders zu therapieren, wäre eine zusätzliche Studie sinnvoll.

Die Ergebnisse deuten also darauf hin, dass FFTS-Kinder nicht generell ein Risiko für postnatale Wachstumsstörungen haben. Wichtiger scheinen die zusätzlichen Parameter wie Frühgeburtlichkeit oder niedriges Geburtsgewicht zu sein. Für die Klinik bedeutet dies, dass vor allem bei Vorliegen genannter Risikofaktoren regelmäßige Kontrolluntersuchungen von besonderer Bedeutung sind, um frühzeitig eventuelle Entwicklungsstörungen zu erkennen und eventuell therapeutisch angehen zu können.

5. Zusammenfassung

Monochoriale Zwillinge haben aufgrund der in 96% der Fälle bestehenden placentaren Gefäßanastomosen ein erhöhtes Risiko für perinatale Mortalität und Morbidität. Bei 15% von ihnen entwickelt sich ein fetofetales Transfusionssyndrom, welches einen großen Anteil an der hohen Morbidität und Mortalität von monochorialen Zwillingen hat. Die fetoskopische Laserablation bietet die einzige therapeutische Möglichkeit, die Ursache des FFTS zu behandeln und erzielt im Vergleich zu alternativen Therapiemethoden die besten Ergebnisse bezogen auf Überlebensrate, Schwangerschaftsdauer sowie Geburtsgewicht der Kinder. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Wachstumsverlauf betroffener Kinder innerhalb der ersten zwei Lebensjahre sowie mit dem Entwicklungsstatus der Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung der Daten zu Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang innerhalb der ersten zwei Lebensjahre von 144 Kindern, bei denen während der Schwangerschaft ein fetofetales Transfusionssyndrom festgestellt wurde. In allen Fällen wurde das FFTS im Zeitraum zwischen Januar 2004 und November 2006 mit fetoskopischer Laserablation in der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg behandelt.

Das Studienkollektiv bestand aus 64 Donatoren (44%) und 80 Akzeptoren (55%). Das Gestationsalter bei Geburt lag im Mittel bei 33+5 SSW. 26% der Kinder kamen mit einem Gewicht von weniger als 1500 g auf die Welt. 59% der Kinder hatten ein Gewicht zwischen 1500g und 2500g und die restlichen 15% hatten ein Geburtsgewicht über 2500g. Die mittleren Z-Scores des Körpergewichtes bei Geburt lagen bei -0,93 bei den Donatoren und -0,22 bei den Akzeptoren; der Unterschied erreichte Signifikanzniveau ($p < 0,001$). Ähnliche Werte ergaben auch die Z-Scores der Körperlänge. Hierbei erreichten die Donatoren im Mittel einen Wert von -0,96 und die Akzeptoren -0,17.

Initial kam es in allen Parametern zu einer deutlichen Wachstumsverzögerung bis zum Untersuchungszeitpunkt der U2 (mittleres chronologisches Alter: 8 Tage), mit einem durchschnittlichen Abfall des Z-Scores um eine Standardabweichung. Im weiteren Verlauf kam es zu einem raschen Aufholwachstum innerhalb der ersten sechs Lebensmonate, wobei sich zunächst der Kopfumfang, dann das Körpergewicht und als letztes die Körperlänge erholen konnte.

Die Diskordanz zwischen dem Körpergewicht von Donator und Akzeptoren hatte sich zu dem Zeitpunkt signifikant verringert. Ebenso die Diskordanz der Körperlänge von Donator und Akzeptor. Die Z-Scores des Kopfumfanges wiesen schon zum Zeitpunkt der U3 (mittleres chronologisches Alter von 39 Lebenstagen) keinen signifikanten Unterschied mehr auf im Vergleich zu den Werten bei Geburt. Zwischen den Untersuchungen U5 und U6 kam es in allen Gruppen erneut zu einem leichten signifikanten Z-Score-Abfall.

Im Vergleich zwischen 17 Akzeptor-Einlingen und 62 Akzeptor-Zwillingen zeigte sich ein unterschiedlicher Wachstumsverlauf vor allem in den ersten sechs Lebensmonaten. Einlinge wiesen über den gesamten Zeitraum hinweg ein tendenziell höheres Gewicht auf als Zwillinge, welches aber nur zum Untersuchungszeitpunkt der U3 statistische Signifikanz erreichte.

Der neurologische Entwicklungsstatus der Kinder wurde anhand von Aufzeichnungen der niedergelassenen Pädiater der Kinder erfasst. Hierbei zeigten sich im Vergleich zu früheren Studien sehr gute Ergebnisse. Bei 93% der Kinder wurde von den niedergelassenen Pädiatern keine Auffälligkeiten festgestellt. Lediglich 2% der Kinder hatten schwerstgradige neurologische Defizite.

Bezogen auf Gestationsalter bei Geburt sowie auf die auxologischen Maße der Neugeborenen fielen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich zu Studien zu nicht mit Laserablation behandelten Fällen deutlich günstiger aus. Der Anteil an zu früh und zu leicht geborenen Kindern blieb jedoch weiterhin höher als im Vergleich zu unkomplizierten Einlingsschwangerschaften. Dementsprechend spiegelten auch die vorliegenden Studienergebnisse die für Frühgeborene und VLBW-Kinder typischen Merkmale der extrauterinen Wachstumsverzögerung mit anschließendem Aufholwachstum wieder. Im Vergleich zu anderen Studien über das postnatale Wachstum monochorialer Zwillinge waren jedoch keine deutlichen Unterschiede festzustellen. Man kann also davon ausgehen, dass kein nennenswerter Nachteil für die FFTS-Kinder der Studie, bezogen auf das postnatale Wachstum in den ersten zwei Lebensjahren, bestand. Dies gilt gleichermaßen für Donatoren und Akzeptoren.

Da ein günstiger Schwangerschaftsausgang, welcher bei einer erfolgreichen Laserablation zu erwarten ist, auch das postnatale Wachstum von Kindern positiv beeinflusst wird, kann mit Hilfe der Laserablation das Risiko für einen retardierten Wachstumsverlauf deutlich reduziert werden.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb.1:	Entwicklung einer dichorial diamnialen Zwillingsschwangerschaft	11
Abb.2:	Entwicklung einer monochorial diamnialen Zwillingsschwangerschaft	11
Abb.3:	Entwicklung einer monochorial monoamnialen Zwillingsschwangerschaft	11
Abb.4:	Retrospektive Ermittlung der auxologischen Daten von FFTS-Kindern nach Durchführung einer Laserablation in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf im Zeitraum zwischen dem 22.01.2004 und 16.11.2006	30
Abb.5:	Gestationsalter der an der Studie teilnehmenden Kinder zum Zeitpunkt der Geburt	34
Abb.6:	Mittlere Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zu den entsprechenden U-Untersuchungen	36
Abb.7:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1	36
Abb.8:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U1	36
Abb.9:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2	38
Abb.10:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U2	38
Abb.11:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3	39
Abb.12:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U3	39
Abb.13:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5	40
Abb.14:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U5	40
Abb.15:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6	42
Abb.16:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U6	42
Abb.17:	Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7	44
Abb.18:	Perzentilen des Körpergewichtes zum Zeitpunkt der U7	44
Abb.19:	Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Körpergewichtes von Donator und Akzeptor	46
Abb.20:	Einteilung der Kinder nach Schweregrad der Körpergewicht-Diskordanz	48

Abb.21: Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	51
Abb.22: Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	53
Abb.23: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1	54
Abb.24: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U1	54
Abb.25: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2	56
Abb.26: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U2	56
Abb.27: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3	57
Abb.28: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U3	57
Abb.29: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5	59
Abb.30: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U5	59
Abb.31: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6	60
Abb.32: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U6	60
Abb.33: Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder	61
Abb.34: Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7	61
Abb.35: Perzentilen der Körperlänge zum Zeitpunkt der U7	61
Abb.36: Körperlängen-Diskordanz in Prozent zum Zeitpunkt der Geburt	63
Abb.37: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores der Körperlänge von Donator und Akzeptor	63
Abb.38: Mittlere Abweichung der Körperlänge der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	65

Abb.39: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	67
Abb.40: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U1	68
Abb.41: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U1	68
Abb.42: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U2	69
Abb.43: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U2	69
Abb.44: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U3	70
Abb.45: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U3	70
Abb.46: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U5	72
Abb.47: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U5	72
Abb.48: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U6	73
Abb.49: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U6	73
Abb.50: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder	75
Abb.51: Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der U7	76
Abb.52: Perzentilen des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der U7	76
Abb.53: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Kopfumfanges zwischen Donator und Akzeptor	77
Abb.54: Mittlere Abweichung des Kopfumfang der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	78

Tab.1:	Ergebnisse verschiedener Studien zum perinatalen Outcome nach Amnioreduktion	23
Tab.2:	Ergebnisse verschiedener Studien zum perinatalen Outcome nach fetoskopischer Lasertherapie	23
Tab.3:	Ergebnisse verschiedener Studien zur neurologische Entwicklung von FFTS-Kindern	24
Tab.4:	Zeitpunkte und Schwerpunkte der Vorsorgeuntersuchung für Kinder	28
Tab.5:	Anzahl der an der Studie teilnehmenden Kinder; unterteilt in Einlings- und Zwillingengeborene und nach Geschlecht	33
Tab.6:	Altersdurchschnitt der teilnehmenden Kinder zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	34
Tab.7:	Mittelwerte des Körpergewichtes in kg zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	35
Tab. 8:	Mittlere Abweichung des Körpergewichtes vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	35
Tab. 9:	Mittelwerte der Körpergewicht-Diskordanz zwischen Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	46
Tab. 10:	Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Körpergewichtes von Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	46
Tab. 11:	Einteilung der Kinder nach Schweregrade der Körpergewicht-Diskordanz	48
Tab. 12:	Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	51
Tab. 13:	Mittlere Abweichung des Körpergewichtes der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	51
Tab. 14:	Mittelwerte der Körperlänge in cm zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	53
Tab. 15:	Mittlere Abweichung der Körperlänge vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	53
Tab. 16:	Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores der Körperlänge von Donator und Akzeptor zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	63

Tab. 17: Mittlere Abweichung der Körperlänge der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normapopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	65
Tab. 18: Mittlere Abweichung der Körperlänge der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	65
Tab. 19: Mittelwerte des Kopfumfanges in cm zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchungen	67
Tab. 20: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	67
Tab. 21: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation der zum Zeitpunkt der U7 untersuchten Kinder	75
Tab. 22: Mittlere Differenz zwischen den Z-Scores des Kopfumfanges von Donator und Akzeptor	77
Tab. 23: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges der überlebenden Akzeptoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	78
Tab. 24: Mittlere Abweichung des Kopfumfanges der als Einlinge geborenen Donatoren vom Mittelwert der altersentsprechenden Normalpopulation zum Zeitpunkt der entsprechenden U-Untersuchung	78
Tab. 25: Anzahl der Kinder mit neurologischen Defiziten	80
Tab. 26: Fallliste der Donatoren mit neurologischen Defiziten	80
Tab. 27: Fallliste der Akzeptoren mit neurologischen Defiziten	81
Tab. 28: Fallliste der Kinder mit pathologischen Untersuchungsbefunden	82

7. Literaturverzeichnis

Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 47–55

Akerman BA, Fischbein S. Within-pair similarity in MZ and DZ twins from birth to eighteen years of age. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992; 41: 155–164

Ananth CV, Demissie K, Hanley ML. Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: the effect of placental abruption. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 954–960

Anderson BL, Sherman FS, Mancini F, Simhan HN. Fetal echocardiographic findings are not predictive of death in twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 455–459

Bajoria R. Vascular anatomy of monochorionic placenta in relation to discordant growth and amniotic fluid volume. *Hum Reprod* 1998; 13: 2933–2940

Bajoria R, Hancock M, Ward S, D'Souza SW, Sooranna SR. Discordant amino acid profiles in monochorionic twins with twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Res* 2000; 48: 821–828

Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1614–1618

Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22: 716–724

Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Erythropoietin in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 574–580

Bajoria R, Ward S, Chatterjee R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 121–127

Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 856–863

Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 876–880

Beck M, Gräf C, Ellenrieder B, Bökenkamp A, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1657–1659

Berger HM, Waard F de, Molenaar Y. A case of twin-to-twin transfusion in 1617. *Lancet* 2000; 356: 847–848

Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001; 46: 480–484

- Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, Spada E, Milani S. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: 349-356
- Björö K Jr, Björö K. Disturbed intrauterine growth in twins: etiological aspects. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1985; 34: 73-79
- Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: Epidemiology, gestation & perinatal outcome. London: Taylor & Francis, 2005
- Bower SJ, Flack NJ, Sepulveda W, Talbert DG, Fisk NM. Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 502-507
- Brandt I. Growth dynamics of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1985; 319: 38-47
- Buckler JM, Green M. A comparison of the early growth of twins and singletons. *Ann Hum Biol* 2004; 31: 311-332
- Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. *Semin Perinatol* 2008; 32: 20-27
- Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr R, Takahashi Y, Ville Y. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Bjog* 2006; 113: 590-594
- Chamberlain R, Davey A. Physical growth in twins, postmature and small-for-dates children. *Arch Dis Child* 1975; 50: 437-442
- Cheung VY, Bocking AD, Dasilva OP. Preterm discordant twins: what birth weight difference is significant? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 955-959
- Chmait RH, Korst LM, Bornick PW, Allen MH, Quintero RA. Fetal growth after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 47e1-47e6
- Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 171-176
- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 986-990
- Cordero L, Franco A, Joy SD, O'shaughnessy RW. Monochorionic diamniotic infants without twin-to-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 2005; 25: 753-758
- Coverston CR, Schwartz R. Extrauterine growth restriction: a continuing problem in the NICU. *MCN. The American journal of maternal child nursing* 2003; 30:101-106
- Datar A, Jackowitz A. Birth weight effects on children's mental, motor, and physical development: evidence from twins data. *Matern Child Health J* 2009; 13: 780-794
- De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR Jr. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1046-1053
- De Paepe ME, De Koninck P, Friedman RM. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2005; 26: 471-475

- Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD, Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 479–483
- Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417–426
- Denbow ML, Welsh AW, Taylor MJ, Blomley MJ, Cosgrove DO, Fisk NM. Twin fetuses: intravascular microbubble US contrast agent administration--early experience. *Radiology* 2000; 214: 724–728
- Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, French NP, Hagan R. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *Bjog* 2005; 112: 63–68
- Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22: 876–881
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 280–289
- Euser AM, Wit CC de, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res* 2008; 70: 319–328
- Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 178–183
- Fisk NM, Borrell A, Hubinont C, Tannirandom Y, Nicolini U, Rodeck CH. Fetofetal transfusion syndrome: do the neonatal criteria apply in utero? *Arch Dis Child* 1990; 65: 657–661
- Ford GW, Doyle LW, Davis NM, Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 778–784
- Galea P, Scott JM, Goel KM. Feto-fetal transfusion syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 781–783
- Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackelöer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303–308
- Gray PH, Cincotta R, Chan FY, Soong B. Perinatal outcomes with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 438–443
- Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Gabbe SV, Mennuti MT. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986; 158: 237–241
- Halvorsen CP, Bilock SL, Pilo C, Sonesson S, Norman M. Childhood cardiac function after twin-to-twin transfusion syndrome--a 10-year follow up. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1468–1474

- Hanicar B, Mandić Z, Pavić R. Exclusive breastfeeding and growth in Croatian infants--comparison to the WHO child growth standards and to the NCHS growth references. *Coll Antropol* 2009; 33: 735–741
- Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 135–139
- Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717–724
- Hecher K, Ville Y, Nicolaides KH. Color Doppler ultrasonography in the identification of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 37–40
- Herberg U, Goldberg H, Breuer J. Three- and four-dimensional freehand fetal echocardiography: a feasibility study using a hand-held Doppler probe for cardiac gating. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 362–371
- Hikino S, Ohga S, Kanda T, Nakashima T, Yamamoto J, Nakayama H, Nakano H, Hara T. Long-term outcome of infants with twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 68–74
- Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 48–52
- Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 333–337
- Hubinont C, Bernard P, Pirot N, Biard J, Donnez J. Twin-to-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 141–144
- Ierullo AM, Papageorghiou AT, Bhide A, Fratelli N, Thilaganathan B. Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator. *Bjog* 2007; 114: 689–693
- Ijzerman RG, Stehouwer CD, van Weissenbruch MM, Geus EJ de, Boomsma DI. Intra-uterine and genetic influences on the relationship between size at birth and height in later life: analysis in twins. *Twin Res* 2001; 4: 337–343
- Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev* 2007; 83: 327–333
- Johnson JR, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW. Amnioreduction versus septostomy in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1044–1047
- Keet MP, Jaroszewicz AM, Lombard CJ. Follow-up study of physical growth of monozygous twins with discordant within-pair birth weights. *Pediatrics* 1986; 77: 336–344

- Kilby MD, Platt C, Whittle MJ, Oxley J, Lindop GB. Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 175–179
- Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA, O'Hara SM, Crombleholme TM, Racadio JM. Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 47–56
- Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, Hille ET, den Ouden AL, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr* 2005; 5: 26
- Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 291-295
- Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, Couderc S, Castela F, Ortqvist L, Villes Y. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 450e1-450e7
- Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, van Mieghem T, Doné E, Boes A-S, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514e1-514e8
- Lewi L, Jani J, Cannie M, Robyr R, Ville Y, Hecher K, Gratacos E, Vandecruys H, Vandecaveye V, Dymarkowski S, Deprest J. Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 790–795
- Lewi L, van Schoubroeck D, Gratacos E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 177–194
- Lopriore E, Oepkes D. Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 231–238
- Lopriore E, Bökenkamp R, Rijlaarsdam M, Sueters M, Vandenbussche FP, Walther FJ. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 38–43
- Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 231e1-231e4
- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* 2007; 28: 47–51
- Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Neonatal outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser occlusion of vascular anastomoses. *J Pediatr* 2005; 147: 597–602

- Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Haemoglobin differences at birth in monochorionic twins without chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 844–850
- Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1314–1319
- Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, Hornberger LK. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1533–1538
- Luke B, Leurgans S, Keith L, Keith D. The childhood growth of twin children. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1995; 44: 169–178
- Luke B, Witter FR, Abbey H, Feng T, Namnoum AB, Paige DM, Johnson, TR. Gestational age-specific birthweights of twins versus singletons. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1991; 40: 69–76
- Machin G, Still K, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet* 1996; 61: 229–236
- Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, Jolly D, Gonzales M, Dumez Y, Gubler MC. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2000; 156: 629–636
- Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, Gubler MC, Delezoide AL, Muller F, Madelenat P, Fisk NM, Dommergues M. Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res* 2005; 58: 685–688
- Mahony BS, Petty CN, Nyberg DA, Luthy DA, Hickok DE, Hirsch JH. The "stuck twin" phenomenon: ultrasonographic findings, pregnancy outcome, and management with serial amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1513–1522
- Malone FD, D'Alton ME. Anomalies peculiar to multiple gestations. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1033-1046
- Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 211–217
- Martin NG, El Beaini JL, Olsen ME, Bhatnagar AS, Macourt D. Gonadotropin levels in mothers who have had two sets of DZ twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984; 33: 131–139
- Maschke C, Ellenrieder B, Hecher K, Bartmann P. National screening program vs. standardized neurodevelopmental follow-up. *J Perinat Med* 2009; 37: 87–90
- Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Devlieger R, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 190–194
- Moise KJ Jr, Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, Wilson RD, Gagnon A, Belfort MA, O'Shaughnessy RO, Chitkara U, Hassan SS, Johnson A, Sciscione A, Skupski D. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 701–707

- Moreira de Sa RA, Salomon LJ, Takahashi Y, Yamamoto M, Ville Y. Analysis of fetal growth after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1213-1219
- Nageotte MP, Hurwitz SR, Kaupke CJ, Vaziri ND, Pandian MR. Atriopeptin in the twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 867-870
- Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1247-1253
- Nizard J, Bonnet D, Fermont L, Ville Y. Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 669-672
- Nommsen-Rivers LA, Dewey KG. Growth of breastfed infants. *Breastfeed Med* 2009; 4: 45-49
- Nylander PP. The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1981; 30:189-202
- O'Brien PJ, Hay DA. Birthweight differences, the transfusion syndrome and the cognitive development of monozygotic twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1987; 36(2):181-196
- Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, Hillemanns P. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 256-261
- Pinette MG, Pan Y, Pinette SG, Stubblefield PG. Treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 841-846
- Prapas N, Kalogiannidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos G. Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 293-297
- Quintero RA, Bornick PW, Allen MH, Johnson PK. Selective laser photocoagulation of communicating vessels in severe twin-twin transfusion syndrome in women with an anterior placenta. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 477-481
- Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 230-236
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-555
- Robertson EG, Neer KJ. Placental injection studies in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 170-174
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 796-803
- Rudolf MC, Hochberg Z. Are boys more vulnerable to psychosocial growth retardation? *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 1022-1025

- Schröder W, Bielfeld P. Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt: Ein Leitfaden für die Praxis; Stuttgart: Thieme; 2001
- Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM. Twin-to-twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta* 2001; 22: 383–391
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136–144
- Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Viken RJ, Rose RJ. Sex differences in genetic and environmental factors contributing to body-height. *Twin Res* 2001; 4: 25–29
- Sobotta J, Welsch U, Sobotta-Welsch. Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie; München: Elsevier Urban & Fischer; 2003
- Sooranna SR, Ward S, Bajoria R. Discordant fetal leptin levels in monochorionic twins with chronic midtrimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22: 392–398
- Spiegler J, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Nikischin W, von der Wense A, Gebauer C, Herting E, Göpel W. Very low birth weight infants as a model to study genetic influences on neonatal weight gain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 113–136
- Stauber M, Weyerstahl T, Beham A. Gynäkologie und Geburtshilfe; Stuttgart: Thieme; 2005
- Suzuki S, Kaneko K, Shin S, Araki T. Incidence of intrauterine complications in monoamniotic twin gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 57–59
- Tan H, Wen SW, Fung Kee Fung K, Walker M, Demissie K. The distribution of intra-twin birth weight discordance and its association with total twin birth weight, gestational age, and neonatal mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 27–33
- Tandberg A, Bjørge T, Børdahl PE, Skjaerven R. Increasing twinning rates in Norway, 1967–2004: the influence of maternal age and assisted reproductive technology (ART). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 833–839
- Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. *Placenta* 2002; 23: 201–209
- van den Wijngaard JP, Lopriore E, van der Salm SM, Schaap AH, Vandenbussche FP, Deruiter MC, van Gemert MJ. Deep-hidden anastomoses in monochorionic twin placentae are harmless. *Prenat Diagn* 2007; 27: 233–239
- van Dommelen P, de Gunst MC, van der Vaart AW, van Buuren S, Boomsma DI. Growth references for height, weight and body mass index of twins aged 0–2.5 years. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1099–1104
- van Dommelen P, Gunst MC de, van der Vaart AW, Boomsma DI. Genetic study of the height and weight process during infancy. *Twin Res* 2004; 7: 607–616
- van Gemert MJ, Major AL, Scherjon SA. Placental anatomy, fetal demise and therapeutic intervention in monochorionic twins and the transfusion syndrome: new hypotheses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 53–62

- Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 446–453
- Ville Y, Sideris I, Nicolaides KH. Amniotic fluid pressure in twin-to-twin transfusion syndrome: an objective prognostic factor. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 176–180
- Wee LY, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002; 7: 187–202
- Wee LY, Taylor M, Watkins N, Franke V, Parker K, Fisk NM. Characterisation of deep arterio-venous anastomoses within monochorionic placentae by vascular casting. *Placenta* 2005; 26: 19–24
- Wilson RS. Twin growth: initial deficit, recovery, and trends in concordance from birth to nine years. *Ann Hum Biol* 1979; 6: 205–220
- Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1110–1116
- Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72: 74–79

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denen bedanken, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich natürlich ganz besonders bei allen Familien bedanken, die mir freundlicherweise alle für die Erstellung der Arbeit notwendigen Daten überlassen haben. Ohne Sie hätte diese Arbeit nicht zustande kommen können!

Desweiteren gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann für die jederzeit engagierte, umfangreiche und kritische Unterstützung während meiner Dissertation.

Bei Herrn Prof. Dr. Hecher möchte ich mich für die freundliche Überlassung der Thematik sowie der Ermöglichung ihrer Bearbeitung bedanken. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank auch Frau Dr. Anke Diemert, die mir stets als hilfsbereite Ansprechpartnerin zur Seite stand.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich auch an Frau Anke Josefus richten, die mir bei organisatorischen Problemen gerne zur Seite stand und mit ihrem freundlichen Wesen eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre schaffte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Kommilitoninnen Charlotte Prinz und Pauline Gräve für die gute gemeinsame Zusammenarbeit bei der Erstellung der Literaturdatenbank.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Bruder Deniz ganz besonders für ihre moralische und tatkräftige Unterstützung sowohl während meiner Dissertation als auch im Verlauf meines gesamten Studiums.