

# **Feto-fetales Transfusionssyndrom**

**Kardiale *Follow-Up*-Studie bei Zwillingen 17 Jahre nach intrauteriner  
Therapie**

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

**Stefan Friedrich Nußbaumer**

aus Bielefeld

2018

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Ulrike Herberg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Berg

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.09.2018

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie des Zentrums für Kinderheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1	Feto-fetales Transfusionssyndrom .....	11
1.2	Vorkommen.....	11
1.3	Pathogenese .....	12
1.4	Kardiovaskuläre Folgen.....	15
1.5	Diagnostik und Erkrankungsstadien.....	18
1.6	Therapieoptionen .....	20
1.7	Mortalität und Morbidität.....	22
1.8	Kurzfristige kardiovaskuläre Folgen nach intrauteriner Therapie .....	24
1.9	Langfristige kardiovaskuläre Folgen nach intrauteriner Therapie.....	25
1.10	Zielsetzung der Studie und Fragestellung.....	27
<b>2.</b>	<b>Material und Methode</b> .....	<b>28</b>
2.1	Echokardiographie und MRT.....	28
2.2	Deformitätsanalyse .....	30
2.2.1	Grundlagen der Deformitätsanalyse.....	30
2.2.2	Speckle Tracking Echokardiographie (STE).....	34
2.2.3	Feature Tracking Imaging (FTI).....	41
2.3	Kardiale Dimensionen .....	49
2.3.1	M-Mode-Echokardiographie .....	49
2.3.2	2D-Echokardiographie .....	51
2.3.3	3D-Echokardiographie: Volumetrie .....	54
2.3.4	MRT: Volumetrie .....	57

2.3.5	Körperoberflächen (KOF)-Bezug.....	57
2.4	Herzultraschall: MAPSE und TAPSE, Fluss- und Gewebe-Doppler.....	58
2.4.1	MAPSE und TAPSE.....	58
2.4.2	Fluss-Doppler.....	58
2.4.3	Gewebe-Doppler.....	62
2.5	Blutdruck und Pulswellenanalyse.....	64
2.6	Studienaufbau und Patientenkollektiv.....	67
2.7	Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung.....	70
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>72</b>
3.1	Deformitätsanalyse.....	72
3.1.1	Speckle Tracking Echokardiographie (STE).....	72
3.1.2	Feature Tracking Imaging (FTI).....	76
3.1.3	Vergleich STE mit FTI und Reproduzierbarkeit.....	80
3.2	Kardiale Dimensionen.....	83
3.2.1	M-Mode-Echokardiographie.....	83
3.2.2	2D-Echokardiographie.....	84
3.2.3	3D-Echokardiographie.....	85
3.2.3.1	Vergleich 3D-Echo-Volumina mit Normwerten.....	87
3.2.4	MRT-Volumetrie.....	90
3.2.5	Vergleich 3D-Echokardiographie und MRT-Volumetrie.....	91
3.3	Herzultraschall: MAPSE und TAPSE, Fluss- und Gewebe-Doppler.....	93
3.3.1	MAPSE und TAPSE.....	93
3.3.2	Fluss-Doppler.....	94
3.3.3	Gewebe- Doppler.....	95
3.4	Blutdruck und Pulswellenanalyse.....	97

3.4.1	PWV.....	98
3.4.2	Vergleich Blutdruck mit Normwerten .....	99
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>101</b>
4.1	Rechtsventrikuläre Funktionen.....	104
4.2	Linksventrikuläre Funktion.....	107
4.3	Kardiale Dimensionen .....	111
4.4	Blutdruck- und Pulswellenanalyse.....	113
4.5	Vergleich Echokardiographie mit Kardio-MRT .....	115
4.6	Probleme und Nachteile des Studienaufbaus .....	116
4.7	Schlussfolgerung.....	117
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>118</b>
<b>6.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>119</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>121</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>123</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>143</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A (MV- oder TV-)	Spätdiastolischer Blutfluss über Mitral- oder Trikuspidalklappe
aa-/ av-/ vv- Anastomosen	Arterio-arterielle, arterio-venöse, venös-venöse Anastomosen
AC	Amniozentese
acel (ms)	Akzelerationszeit bis zum Erreichen des maximalen Blutflusses über Aorten- oder Pulmonalklappe
AHA	<i>American Heart Association</i>
Aix-brach. bzw. -Aorta (%)	Augmentationsindex der A. brachialis bzw. der Aorta
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
AoW	Aortenwurzel
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AT (ms)	<i>Acceleration Time</i> ; Zeit bis zur maximalen Gewebegeschwindigkeit während der IVCT
AV	<i>Aortic Valve</i> ; Aortenklappe
AV max (cm/s)	Maximale Geschwindigkeit des Blutflusses über der Aortenklappe
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BP	<i>Biplane</i> -Methode (nach Simpson)
D	Schnittebene
cfPWV	Pulswellengeschwindigkeit (bestimmt an <i>Arteria carotis</i> und <i>Arteria femoralis</i> )
DAI (%)	<i>Diastolic Area Index</i> ; diastolischer Bereichsindex
DBP (mmHg)	<i>Diastolic Brachial Pressure</i> ; brachialer, diastolischer Blutdruck
decel (ms)	Dezelerationszeit vom maximalen, diastolischen Blutfluss (E-Welle) über Mitral- oder Trikuspidalklappe bis Ende der E-Welle
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> (Speicherstandard)
DRA (%)	<i>Diastolic Reflection Area</i> ; diastolischer Reflexionsbereich
DSR (1/s)	Diastolische <i>Strain Rate</i>
DV	<i>Ductus Venosus</i>
E (MV- oder TV-)	Frühdiastolischer Blutfluss über Mitral- oder Trikuspidalklappe
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>
ED (ms)	Ausstoßzeit des linken Ventrikels bzw. systolische Auswurfzeit

EDV (ml)	Enddiastolisches Volumen
EF (%)	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV (ml)	Endsystolisches Volumen
ET (ms)	<i>Ejection Time</i> ; Zeit der Blutauswurfphase
FAC (%)	<i>Fractional Area Change</i>
FETS	Feto-Fetales Transfusionssyndrom
FS (%)	<i>Fractional Shortening</i> ; Verkürzungsfraktion
FTI	<i>Feature Tracking Imaging</i>
GCS	Globaler zirkumferentieller <i>Strain</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HARP	<i>Harmonic Phase</i> (MRT-Analyseverfahren)
HF (/min)	Herzfrequenz
HLA	<i>Horizontal Long Axis</i> ; horizontale, lange Achse
ICR	Interkostalraum
IOV (%)	<i>Intra- und Interobserver-Variabilitätskoeffizient</i>
IUGR	<i>Intrauterine Growth Restriction</i> ; intrauteriner Wachstumsangel
IVA (m/s <sup>2</sup> )	<i>Isovolumic Acceleration</i> ; myokardiale Akzeleration während der IVCT
IVCT (ms)	<i>Isovolumic Contraction Time</i> ; isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT (ms)	<i>Isovolumic Relaxation Time</i> ; isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Interventrikularseptum
IVS d bzw. s (mm)	Durchmesser Interventrikularseptum Diastole bzw. Systole
IVV (m/s)	Maximale Gewebegeschwindigkeit während der IVCT
Jug.-Sym.	Abstand zwischen Jugulum und Symphyse
KI	Konfidenzintervall
KK	Konkordante Zwillinge
KOF (m <sup>2</sup> )	Körperoberfläche
LA	<i>Left Atrium</i> ; linker Vorhof
lat.	Lateral
LC	Laserkoagulation/ Lasertherapie
Ldia	Länge (end)diastolisch; Ausgangslänge für <i>Strain</i> -Berechnung
long.	Longitudinal

LS (%)	Longitudinaler <i>Strain</i>
Lsys	Länge (end)systolisch; Endlänge für <i>Strain</i> -Berechnung
LV	Linker Ventrikel
LVD (mm)	Innendurchmesser linker Ventrikel
LVEDV (ml)	Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikel
LVEF (%)	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
LVESV	Endsystolisches Volumen des linken Ventrikels
LVIDd bzw. s (mm)	Innendurchmesser linker Ventrikel Diastole bzw. Systole
LVPW (mm)	Linksventrikuläre Hinterwand
LVPWd bzw. s (mm)	Durchmesser Linksventrikuläre Hinterwand Diastole bzw. Systole
LVSV (ml)	Schlagvolumen des linken Ventrikels
MAP (mmHg)	<i>Mean Arterial Pressure</i> ; brachialer, mittlerer Blutdruck
MAPSE (mm)	<i>Mitral Annular Plane Systolic Excursion</i> ; systolische Mitralklappenexkursion
MCDA	Monochorial-Diamniote Schwangerschaft
MCO (ms)	<i>Mitral valve Closure-to-Opening time</i> ; Mitralklappenöffnungszeit
med.	Medial
M-Mode	<i>Motion-Mode</i> ; eindimensionales Echokardiographieverfahren
MPI	<i>Myocardial Performance Index</i> ; Synonym des Tei-Index
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	<i>Mitral Valve</i> ; Mitralklappe
P.	Perzentil
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i> (Bildarchivierungssystem)
PP (mmHg)	<i>Pulse Pressure</i> ; Pulsdruck
PV	<i>Pulmonal Valve</i> ; Pulmonalklappe
PV max (cm/s)	Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses über der Pulmonalklappe
PWA	Pulswellenanalyse
PWV (m/s)	<i>Pulse Wave Velocity</i> ; Pulswellengeschwindigkeit der Aorta
RA	<i>Right Atrium</i> ; rechter Vorhof
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert-Koch-Institut



RT (ms)	Rücklaufzeit der Pulswelle
RV	Rechter Ventrikel
RVD L (mm)	Rechter Ventrikel Längsdurchmesser
RVD q basal (mm)	Rechter Ventrikel Querdurchmesser, basal
RVD q mid (mm)	Rechter Ventrikel Querdurchmesser, mittventrikulär
RVEDV (ml)	Enddiastolisches Volumen rechter Ventrikel
RVEF (%)	Ejektionsfraktion rechter Ventrikel
RVESV (ml)	Endsystolisches Volumen rechter Ventrikel
RVIDd (mm)	Innendurchmesser rechter Ventrikels in der Diastole
RVSV (ml)	Schlagvolumen rechter Ventrikel
S (%)	<i>Strain</i>
SAI (%)	<i>Systolic Area Index</i> ; systolischer Bereichsindex
SAX	<i>Short Axis</i> ; kurze Achse
SBP (mmHg)	<i>Systolic Brachial Pressure</i> ; brachialer, systolischer Blutdruck
SBPao (mmHg)	<i>Systolic Blood Pressure of aorta</i> ; zentraler systolischer Blutdruck an Aortenwurzel
SD	<i>Standard Deviation</i> ; Standardabweichung
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SR (1/s)	<i>Strain Rate</i>
SSFP	<i>Steady-State Free Precession</i> (Kardio-MRT-Sequenz)
STE	<i>Speckle Tracking</i> Echokardiographie
SV (ml)	Schlagvolumen
SWW	Schwangerschaftswoche
T	Torsion
TAPS	<i>Twin Anemia Polycythemia Sequence</i>
TAPSE (mm)	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> ; systolische Trikuspidalklappenexkursion
TCO (ms)	<i>Tricuspid valve Closure-to-Opening time</i> ; Trikuspidalklappenöffnungszeit
TE (ms)	<i>Time of Echo</i> ; Echozeit (MRT)
TR (ms)	<i>Time of Repetition</i> ; Wiederholzeit (MRT)
TV	<i>Tricuspidal Valve</i> ; Trikuspidalklappe
UAEDF neg	Negativer enddiastolischer Fluss in der Umbilikalarterie
VLA	Vertikale, lange Achse

zirk.	Zirkumferentiell
$\rho$	Radius
$\emptyset$	Rotation
$\uparrow$	Mehr, höher
$\downarrow$	Weniger, niedriger
$\rightarrow$	Folgepfeil, daraus folgt

## 1. Einleitung

### 1.1 Feto-fetales Transfusionssyndrom

Das feto-fetale Transfusionssyndrom (FFTS) ist eine Komplikation monozygoter monochorial-diamnioter Zwillingsschwangerschaften (MCDA) mit schwerwiegenden kardiovaskulären Belastungen für beide Zwillinge und hohen perinatalen Morbiditäts- und Mortalitätsraten (Crombleholme et al., 2009; Wohlmuth et al., 2016a). Monozygote Zwillinge entstehen durch sekundäre Teilung einer Eizelle, welche von einem Spermatozoon befruchtet wurde. Die Zwillinge sind genetisch identisch. Bei sekundärer Teilung der befruchteten Eizelle am vierten Entwicklungstag (Blastozystenstadium) entstehen monochorial-diamniote Zwillinge. Die sich entwickelnden, eineiigen Zwillinge teilen sich in der Folge eine Plazenta (Chorion), besitzen aber jeweils eine eigene Fruchtwasserhöhle (Amnion). Eine frühere, embryonale Teilung würde zu Zwillingen mit jeweils eigener Plazenta führen (dichorial), eine Teilung nach Tag neun zu Zwillingen mit gemeinsamer Fruchtwasserhöhle (monoamniot) und eine Teilung des Embryos nach Tag 12 würde zu unvollständig geteilten Zwillingen führen (siamesische Zwillinge) (Benirschke, 2009). Bei Zwillingen mit einer Plazenta, aber zwei Fruchtwasserhöhlen (MCDA-Zwillinge), kann sich in Folge eines unausgeglichene Blutflusses über plazentare Anastomosen und zusätzliche hormonelle Faktoren ein feto-fetales Transfusionssyndrom entwickeln (Mahieu-Caputo et al., 2000; Nikkels et al., 2008). Genetisch identische Zwillinge sind hierbei unterschiedlichen kardialen Volumen- und Druckbelastungen im Uterus ausgesetzt.

### 1.2 Vorkommen

Ein Drittel aller Zwillinge ist monozygot (eineiig). Von diesen monozygoten Zwillingsschwangerschaften sind drei Viertel monochorial-diamniot (Simpson, 2013). Bei 8-15 % der monochorial-diamnioten Zwillinge kommt es zum FFTS (Acosta-Rojas et al., 2007; Lewi et al., 2008; Lutfi et al., 2004). Damit liegt die aktuelle Prävalenz des FFTS bei etwa 1-3/10.000 Geburten (Blickstein, 2006). Wahrscheinlich liegt die wahre Inzidenz noch höher, da das FFTS bereits zu Fehlgeburten in der Frühschwangerschaft führen kann, welche nicht diagnostiziert werden (Sebire et al., 1997). Zusätzlich kommt es zu einer Zunahme des FFTS im Rahmen der erhöhten Inzidenz von

Mehrlingsschwangerschaften (Callahan et al., 1994). Die Reproduktionsmedizin, mit Stimulation der Ovarien und assistierter Reproduktion, führt zu einer weiteren Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften (Zollner und Dietl, 2013). Diese Mehrlinge sind jedoch nur in 1,5 % der Fälle monozygot und daher entwickelt sich bei ihnen nur selten ein FFTS (Behrendt und Galan, 2016).

### **1.3 Pathogenese**

Das feto-fetale Transfusionssyndrom entwickelt sich aufgrund von intraplazentaren Gefäßanastomosen, die einen unbalancierten Blutfluss von einem Feten (Donator) zum Zwillingsfeten (Akzeptor) ermöglichen, und aufgrund von hormonellen Faktoren. Es gibt grundsätzlich drei verschiedene intraplazentare Gefäßanastomose-Typen: arterio-venöse (av), arterio-arterielle (aa) und venös-venöse (vv). Dabei verlaufen die aa- und vv-Anastomosen oberflächlich auf der Chorionplatte und ermöglichen je nach Druckgradient zwischen den beiden Kreisläufen einen Blutfluss in beide Richtungen (bidirektional). Av-Anastomosen verlaufen unterhalb der Chorionplatte und haben einen unidirektionalen Blutfluss. Hierbei speist die Arterie des einen Feten die Vene des anderen Feten über ein kapillares Netzwerk im Kotyledon (Nikkels et al., 2008). Intraplazentare Anastomosen bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften sind regelhaft angelegt (De Paepe et al., 2010; Nikkels et al., 2008). Normalerweise sind die unidirektionalen av-Anastomosen jedoch mehrfach angelegt und gleichen sich in der Summe durch gegenläufige Gefäße oder durch aa-Anastomosen aus. Bei Plazenten von FFTS-Feten finden sich jedoch unbalancierte av-Anastomosen ohne kompensierende aa-Anastomosen (Denbow et al., 2000; Diehl et al., 2001; Hack et al., 2008). Der kompensatorische und protektive Effekt von aa-Anastomosen kann durch das deutlich höhere FFTS-Erkrankungsrisiko bei Abwesenheit von aa-Anastomosen gezeigt werden. Das FFTS-Risiko liegt bei Abwesenheit von aa-Anastomosen bei 43-78 % gegenüber 14 % bei Anwesenheit von mindestens einer aa-Anastomose (Denbow et al., 2000; Hack et al., 2008; Lopriore et al., 2008; Taylor et al., 2000). Es zeigt sich sogar ein Überlebensvorteil durch die alleinige Anwesenheit einer aa-Anastomose (Tan et al., 2004a). Als weiteres Indiz für den protektiven Effekt von aa-Anastomosen konnte ein akuter Fall eines FFTS nach Thrombosierung einer aa-Anastomose beschrieben werden (Tan et al., 2004b).

Eine entscheidende Rolle spielen ebenso hormonelle Faktoren. Beim Donator führt der fetale Volumenmangel zur Ausschüttung von Vasopressin (Bajoria et al., 2004) und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Mahieu-Caputo et al., 2000). Durch die Vasokonstriktoren des RAAS versucht der Donator seinen Blutdruck trotz Hypovolämie aufrechtzuerhalten. Als Folge der RAAS-Aktivierung entsteht eine Oligurie, welche zum Oligohydramnion und in schweren Fällen zum Bild des *stuck twin* führt, bei dem das Fruchtwasservolumen so stark abnimmt, dass der Donator an die Eihaut gedrückt wird (Dudenhausen und Maier, 2010). Zusätzlich erhöhen die ausgeschütteten Vasokonstriktoren den placentaren Gefäßwiderstand und können, in Verbindung mit einem kleinen placentaren Territorium, zu einer utero-placentaren Insuffizienz mit intrauteriner Wachstumsretardierung führen (Behrendt und Galan, 2016; Martins et al., 2012).

Der Akzeptor-Fetus erlebt eine Volumenüberladung, welche zur kardialen Vorhof- und Ventrikelüberdehnung führt und damit zur Freisetzung der Hormone ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) und BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) (Bajoria et al., 2002). ANP erhöht die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und vermindert die tubuläre Rückresorption in der Niere. BNP verhindert die Ausschüttung von antidiuretischen Hormonen (ADH). Zusammen mit niedrigen Vasopressin-Spiegeln erzeugen diese Hormone die Polyurie und das Polyhydramnion beim Akzeptor (Bajoria et al., 2004, 2003, 2002, 2001).

Außerdem zeigen sich beim Akzeptor erhöhte Endothelin-1-Level als mögliche Folge einer placentaren Dysfunktion mit konsekutiver Hypoxie (Bajoria et al., 1999). Über die Gefäßanastomosen gelangen die Hormone des Donators in den Blutkreislauf des Akzeptors (Galea et al., 2008; Mahieu-Caputo et al., 2005, 2000). So sorgen die Hormone des RAAS und Endothelin-1 als potente Vasokonstriktoren auch beim Akzeptor für eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Die Volumenüberladung (erhöhte Vorlast) und die Erhöhung des peripheren Widerstandes (erhöhte Nachlast) sorgen beim Akzeptor für eine kardiale Belastung (siehe Kapitel 1.4). Im weiteren Verlauf kann der pathologische Prozess zur generalisierten Flüssigkeitsansammlung (*Hydrops fetalis*) und zum intrauterinem Fruchttod führen (Van den Wijngaard, 2004).

Veränderungen in der Angiogenese scheinen in der Pathogenese des FFTS eine zusätzliche Rolle zu spielen. Die FFTS-Feten zeigen einen Mangel an Angiogenesefaktoren (Kusanovic et al., 2008; Yinon et al., 2014).

Damit ist das FFTS ein faszinierendes Untersuchungsmodell, denn genetisch identische Zwillinge sind unterschiedlichen kardiovaskulären und hormonellen Bedingungen im Uterus ausgesetzt und entwickeln darunter unterschiedliche kardiovaskuläre Phänotypen.

**Tab. 1:** Übersicht der Pathophysiologie des FFTS

RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; ANP= *Atrial Natriuretic Peptide*; BNP= *Brain Natriuretic Peptide*; ADH= antidiuretisches Hormon

	Akzeptor	Donator
Blutfluss	über unbalancierte Anastomosen vom Donator zum Akzeptor	
Volumen	Hypervolämie	Hypovolämie
Hormone: RAAS	↑ RAAS (über plazentare Anastomosen vom Donator) (↓ RAAS in eigener Niere herunterreguliert)	↑ Hochregulation RAAS (aufgrund von Hypovolämie) → Erhöhung peripherer (plazentarer) Widerstand (Angiotensin II) → Oligurie (Aldosteron)
Weitere Hormone	Herzüberdehnung: → ↑ ANP+ BNP-Ausschüttung → ↓ ADH-Ausschüttung → Polyurie/ Polyhydramnion	
	↓ Vasopressin → Polyurie	↑ Vasopressin → Oligurie → Vasokonstriktion
	↑ erhöhte Endothelin-1-Level	
	↓ Angiogenese-Faktoren erniedrigt	
Kardial	starke kardiale Belastung	kardiale Funktionen in konventionellen Echokardiographieparametern normal
Plazenta	relativ große Plazenta	kleine Plazenta & hoher plazentarer Widerstand → uteroplazentare Insuffizienz mit Wachstumsretardierung

#### 1.4 Kardiovaskuläre Folgen

Das FFTS führt, wie bereits angedeutet, insbesondere beim Akzeptor zur kardialen Belastung. Dabei erleben die fetalen Akzeptoren eine Erhöhung der kardialen Vor- (Volumenüberladung über intraplazentare Anastomosen) und Nachlast (Vasokonstriktoren). In der Folge entwickelt sich bei den Akzeptoren eine fetale Hypertension (Mahieu-Caputo et al., 2003; Wohlmuth et al., 2016) und bereits in Frühstadien, oder sogar vor der Diagnosestellung eines FFTS, zeigen sich bei über der Hälfte der Akzeptoren echokardiographische Auffälligkeiten (Habli et al., 2012; Stirnemann et al., 2010).

Durch die Vor- und Nachlasterhöhungen und hormonelle Reize (Endothelin-1) hypertrophiert das Ventrikelmyokard der Akzeptoren und es entwickelt sich eine Kardiomegalie (Barrea et al., 2005; Divanović et al., 2011; Porepa et al., 2002). Als Erstes entsteht bei den Akzeptoren eine diastolische Funktionsstörung, welche sich in Form von abnormen Ventrikelfüllungen (Verhältnis E/A), einer verlängerten Diastole (verlängerte IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit) und veränderten venösen Blutflussprofilen in *Vena cava*, *Ductus venosus* und *Vena umbilicalis* zeigt (Barrea et al., 2005; Herberg et al., 2006). Während der Vorhofkontraktion kann sich der Blutfluss im *Ductus venosus*, ein Parameter für die Vorhoffüllung und für den rechtsventrikulären, enddiastolischen Kammerdruck, sogar umkehren (Barrea et al., 2005; Herberg et al., 2006).

Erst in späteren Krankheitsstadien kommt es bei den Akzeptoren zusätzlich zu einer systolischen Dysfunktion, die bspw. in Form eines reduzierten FS (*fractional shortening*) messbar wird (Barrea et al., 2005; Michelfelder et al., 2007).

Neuere Untersuchungsmethoden der systolischen Deformitätsanalyse (*Speckle Tracking* Echokardiographie, siehe Kapitel 2.2.2) erlauben die Aufdeckung von subtilen systolischen Dysfunktionen bei (noch) normalen globalen Funktionsparametern (bspw. EF oder FS) (Forsey et al., 2014; Kraigher-Krainer et al., 2014; Nakamura et al., 2014; Van der Ende et al., 2013). *Speckle Tracking*-Untersuchungen von fetalen Akzeptoren zeigen biventrikulär erniedrigte Kontraktilitätsparameter ( $\downarrow$  *Strain*) (Rychik et al., 2012; Taylor-Clarke et al., 2013).

Im Unterschied zu Rychik et al. zeigten Taylor-Clarke et al. jedoch nur in höheren Quintero-Stadien (III und IV) einen rechtsventrikulär signifikant erniedrigter *Strain* (Taylor-Clarke et al., 2013).

Im Endstadium des FFTS entwickelt sich eine globale Herzinsuffizienz, die zum *Hydrops fetalis* und intrauterinem Fruchttod führen kann (siehe Quintero-Klassifikation; Tab. 3).

Der rechte Ventrikel ist der fetal dominante Ventrikel und leistet den größten Anteil des kardialen Auswurfs (Mielke und Benda, 2001). Der fetale rechte Ventrikel pumpt sein Blutvolumen in die untere Extremität und Plazenta, wohingegen der linke Ventrikel die obere Extremität und das Gehirn versorgt (Rychik et al., 2012). Bei den Akzeptorfeten ist insbesondere der rechte Ventrikel stärker belastet. So zeigen sich die atrioventrikulären Klappeninsuffizienzen rechtsventrikulär ausgeprägter (Trikuspidalklappe) und der MPI (*Myocardial Performance Index*), als globaler myokardialer Funktionsparameter, ist rechtsventrikulär deutlicher eingeschränkt. Erst bei zunehmender Herzinsuffizienz erfolgt die linksventrikuläre Dekompensation (Barrea et al., 2005).

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass der fetale Donator in der Regel eine global wenig beeinträchtigte Herzfunktion besitzt (Barrea et al., 2006; Fesslova et al., 1998; Michelfelder et al., 2007; Simpson et al., 1998; Stirnemann et al., 2010; Wohlmuth et al., 2016; Zanardini et al., 2014). Eine aktuelle *Speckle Tracking*-Untersuchung deutet jedoch auf subtile ventrikelspezifische Veränderungen der Herzfunktion beim fetalen Donator hin (Rychik et al., 2012). In dieser Studie zeigten die Donatoren im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte linksventrikuläre *Strain Rate* (SR) und eine erniedrigte rechtsventrikuläre diastolische *Strain Rate* (DSR). Die Autoren machen unterschiedliche ventrikuläre Ladebedingungen dafür verantwortlich. Die Hyperdynamik des linken Ventrikels ( $\uparrow$ SR) erklären Rychik et al. über die erniedrigte Vorlast (Hypovolämie) und den Auswurf des linken Ventrikels in einen Niedrigdruckkreislauf (zerebrovaskulärer Kreislauf; Gehirn und obere Extremität). Die Einschränkung der RV-Funktion ( $\downarrow$ DSR) erklären sie über den hohen plazentaren Widerstand, gegen welchen der rechte Ventrikel pumpt (Rychik et al., 2012). Sonographisch lässt sich der erhöhte plazentare Widerstand in einigen Fällen in Form einer Umkehr des Blutflusses in der Umbilikalarterie messen (Herberg et al., 2006). In der Analyse des longitudinalen *Strains*



zeigten sich keine Einschränkung bei den Donatoren (Rychik et al., 2012). Auch in der Studie von Taylor-Clarke et al. zeigten die Donatoren keine Veränderung im *Strain*. *Strain Rate*-Analysen wurden hier nicht durchgeführt (Taylor-Clarke et al., 2013).

Die Prävalenz für kongenitale Herzerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung beträgt 0,5 %. Bei MCDA-Zwillingen ist die Prävalenz um das Neunfache und beim FFTS sogar um das 14-fache erhöht (Bahtiyar et al., 2007). Insbesondere die Akzeptoren leiden in etwa 10 % der Fälle an kongenitalen Herzfehlern (Karatza et al., 2002). So konnten Herberg et al. bei den Akzeptoren mit 7,8 % (4/51) eine erhöhte Prävalenz für Pulmonalstenosen, möglicherweise als Folge der fetalen rechtsventrikulär-betonten Herzbelastung, nachweisen (Herberg et al., 2006). Bei den Donatoren wurde eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Aortenisthmusstenosen beobachtet, die eventuell im Zusammenhang mit dem geringen fetalen Blutfluss über dem Aortenbogen stehen (Manning und Archer, 2016; Van Den Boom et al., 2010).

**Tab. 2:** Übersicht der fetalen, kardiovaskulären Folgen des FFTS

LV SR= *Strain Rate* linker Ventrikel; RV DSR= diastolische *Strain Rate* rechter Ventrikel; MCDA= monochoiral-diamnote Zwillinge

	Akzeptoren	Donatoren
Kardial	auch in frühen Stadien über 50 % mit echokardiographischen Auffälligkeiten.  v.a. rechter Ventrikel betroffen  <u>Sequenz:</u> 1) Diastole 2) Systole 3) <i>Hydrops fetalis</i> 4) Intrauteriner Fruchttod	i.d.R. normale Herzfunktion  <u>subtile Veränderungen:</u> Hypovolämie und geringer Widerstand im LV-Output → ↑ LV SR Hoher plazentarer Widerstand → ↓ RV DSR
Vaskulär	Veränderter Blutfluss in: - <i>Ductus venosus</i> - <i>V. umbilicalis</i> - <i>V. cava</i>	Veränderter Blutfluss in: - <i>A. umbilicalis</i>
Postnatal	Höhere Rate an kongenitalen Herzerkrankungen (MCDA-Zwillinge)	
	Pulmonalstenosen	Aortenisthmusstenosen

## 1.5 Diagnostik und Erkrankungsstadien

Die Diagnose des feto-fetalen Transfusionssyndroms wird aufgrund von zwei Kriterien gestellt. Zum einen muss eine monochorial-diamniote Zwillingsschwangerschaft (MCDA) und zum anderen eine Oligohydramnion-Polyhydramnion-Sequenz vorliegen. Zur Feststellung einer Oligohydramnion-Polyhydramnion-Sequenz muss beim sogenannten Donator ein Fruchtwasserdepot (MVP; *maximal vertical pocket*) von weniger als zwei Zentimetern und beim Akzeptor von mehr als acht Zentimetern vorliegen (Simpson, 2013).

Eine Variante des FFTS ist die *Twin Anemia Polycythemia Sequence* (TAPS), die keine Oligohydramnion-Polyhydramnion-Sequenz aufweist, bei der es aber große Unterschiede im Hämoglobin-Wert zwischen den Zwillingen gibt (Moaddab et al., 2016). Bei der TAPS finden sich sehr schmale (unter 1 mm große) av-Anastomosen. Begleitende aa-Anastomosen fehlen in der Regel oder sind ebenfalls sehr schmal (Lopriore et al., 2008; Zhao et al., 2013). Der Blutfluss über diese kleinen av-Anastomosen ist geringer als beim klassischen FFTS. Somit können Kompensationsmechanismen greifen, welche die Volumeninbalance ausgleichen.

Eine andere wichtige Differenzialdiagnose zum FFTS ist der intrauterine Wachstumsmangel (IUGR). Möglicherweise kommt es sogar in der Hälfte aller Fälle zum gleichzeitigen Vorliegen eines FFTS und eines IUGR (Quintero et al., 2006). Dann ist vor allem der Donator betroffen, der ein verhältnismäßig kleines plazentares Territorium besitzt, in einer zu kleinen Fruchtwasserhöhle schwimmt und sich daher mangelhaft entwickelt. Im Gegensatz zu dieser kombinierten Erkrankung, bei welcher der Zwilling ein Polyhydramnion aufweist, zeigt sich beim reinen IUGR das Fruchtwasservolumen des nicht betroffenen Zwillings unverändert.

Die Einteilung des FFTS in Stadien erfolgt mittels Ultraschall im Mutterleib nach Quintero et al. (Quintero et al., 1999). Beginnend mit einem isolierten Missverhältnis der Fruchtwassermenge (Polyhydramnion/ Oligohydramnion-Sequenz) endet die Einteilung mit dem intrauterinen Fruchttod (siehe Tab. 3).

**Tab. 3:** FFTS-Stadieneinteilung nach Quintero et al. (Quintero et al., 1999)

I	Maximales Fruchtwasserdepot (MVP) Donator <2 cm und Akzeptor >8 cm
II	Fetale Blase des Donators bei 60-minütiger Untersuchung nicht sichtbar
III	<u>Doppler-Kriterien:</u> Umbilikalarterie: enddiastolischer Fluss nicht nachweisbar/ umgekehrt <i>Ductus venosus</i> A-Welle: umgekehrt Umbilikalvene: pulsatil
IV	<i>Hydrops</i> in einem oder beiden Zwillingen
V	Intrauteriner Fruchttod in einem oder beiden Zwillingen

Die Stadien von Quintero korrelieren mit dem Outcome der Zwillinge. So haben FFTS-Feten mit einem niedrigeren Quintero-Stadium ein besseres Outcome als Feten in einem höheren Stadium (Senat et al., 2004; Taylor et al., 2002). Es gibt aber auch Schwächen dieser Einteilung. Zum einen gibt es atypische Fälle bei denen die Blase des Donators noch sichtbar ist, aber es dennoch zu veränderten umbilikalen Blutflüssen kommt. Zum anderen suggeriert die Einteilung einen stadienhaften Prozess der Erkrankung. Leider entwickelt sich das FFTS oft unvorhersehbar. Es kann zu einer schnellen Progression, aber auch zu einer spontanen Regression kommen (Taylor et al., 2002). Daher gibt es zahlreiche Verbesserungsvorschläge für die Stadieneinteilung. Die Anwesenheit von aa-Anastomosen (Tan et al., 2004), Veränderungen des MPI (*Myocardial Performance Index*) (Habli et al., 2012) oder *Strain*-Messungen könnten dabei verbesserte Diagnoseparameter sein. Ein weiterer Vorschlag ist die Unterteilung des dritten Stadiums in eine klassische Form mit fehlender Blase (3a) und in eine atypische Form mit sichtbarer Blase (3b) (Murakoshi et al., 2008). Als alternative Einteilungen sind zuletzt noch der *Cincinatti-Staging-Algorithmus* (Crombleholme et al., 2010), der CHOP- (Rychik et al., 2007) und CVP-Score (Hofstaetter et al., 2006) zu nennen, welche insbesondere die kardialen Veränderungen beim FFTS stärker berücksichtigen, das Quintero-Systems jedoch (noch) nicht ersetzen konnten.

Meist wird FFTS im zweiten oder dritten Trimenon festgestellt. Dabei werden etwa 11 % der Zwillinge im Stadium I, 20 % im Stadium II, 60 % im Stadium III, sechs Prozent in Stadium IV und zwei Prozent in Stadium V gefunden (Gandhi et al., 2012).

Da das FFTS eine dynamische Situation ist, werden regelmäßige Ultraschalluntersuchungen angeraten, um eine mögliche rapide Verschlechterung schnell festzustellen, insbesondere da gute Vorhersage-Parameter fehlen (Lewi et al., 2010; Sueters et al., 2006).

### **1.6 Therapieoptionen**

Für die Behandlung des FFTS gibt es verschiedene Möglichkeiten, die vom Erkrankungsstadium und dem Zeitpunkt der Schwangerschaft abhängen. Die Lasertherapie, welche die Anastomosen zwischen den Zwillingen verschließt, wurde als erstes von De Lia et al. propagiert und bildet einen kausalen Therapieansatz, indem es die zugrunde liegende Pathophysiologie unterbindet (De Lia et al., 1990). Bei der Lasertherapie wird unter Regionalanästhesie und Ultraschallkontrolle perkutan ein Fetoskop in die Fruchtwasserhöhle des Akzeptors eingebracht. Dann können die placentaren Gefäßanastomosen eingesehen und koaguliert werden. Am Ende wird zusätzlich Fruchtwasser abgelassen, so dass das Polyhydramnion des Akzeptors aufgehoben wird (Huber und Hecher, 2004). Ziel der Lasertherapie ist die Beendigung des Blutaustausches von Plazentaanteilen des Donators mit Plazentaanteilen des Akzeptors. Daher wird der Prozess auch Dichorionisierung genannt. Über die letzten 25 Jahre wurde dieses Verfahren ausgearbeitet und bei der aktuellsten Methode, der Solomon-Technik, wird der gesamte vaskuläre Äquator per Laser koaguliert. So wird das Risiko für fortbestehende placentare Anastomosen gesenkt (Slaghekke et al., 2014a).

Die Risiken der Lasertherapie sind insbesondere der vorzeitige Blasensprung mit anschließender Frühgeburt (28 %) (Papanna et al., 2014; Snowise et al., 2017; Yamamoto et al., 2005), die Entstehung eines TAPS (Robyr et al., 2006), die Membran-Ruptur zwischen den Zwillingen (Ortiz et al., 2016), das Wiederauftreten des FFTS (0-16 %) (Walsh und McAuliffe, 2012), in seltenen Fällen als "umgekehrtes" FFTS (Wee et al., 2004) und im schlimmsten Fall der fetale Tod (12 %) (Senat et al., 2004). Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Lasertherapie konnten Risiken wie die Entstehung eines TAPS und das Wiederauftreten des FFTS erfreulicherweise gesenkt werden (Slaghekke et al., 2014b). In der größten monozentrischen Studie mit 1020 Laserbehandlungen von FFTS-Zwillingen zwischen 1995 und 2013 konnte zudem

eine Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Zwillinge von 50 auf 69,5 % gezeigt werden (Diehl et al., 2017).

Bei der Amniozentese wird aus der Fruchtwasserhöhle des Akzeptors Fruchtwasser abgelassen. Durch das Ablassen von Amnionflüssigkeit beim Akzeptor soll der intraamniotische und placentare Druck gesenkt und dadurch die placentare Durchblutung verbessert werden. Meist wird die Prozedur bei einem MVP von über acht Zentimetern durchgeführt mit dem Ziel der Reduktion des MVP auf fünf oder sechs Zentimeter (Simpson, 2013). Durch das Verhindern eines Polyhydramnions wird zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt reduziert. Doch die Amniozentese muss zum Erfolg oft mehrmals durchgeführt werden. So wiederholen sich auch die folgenden Komplikationsrisiken: Blasensprung, vorzeitige Wehen, Plazentaablösung, Infektion und fetaler Tod. Außerdem beeinträchtigt die Amniozentese eine mögliche spätere Lasertherapie (Simpson, 2013).

Die Septostomie, bei der ein Loch durch die beiden Amnionmembranen zwischen den Zwillingen gestochen wird und die so zu einer funktionell monoamnioten Situation führt, hat keinen therapeutischen Vorteil und wird heutzutage nicht mehr angewandt (Simpson, 2013). Der selektive Fetozyd wird nur als *ultima ratio* durchgeführt, wenn ein Zwilling z.B. einen schwerwiegenden Hirnschaden aufweist (Fisk et al., 2009).

Zwillinge mit einem FFTS und einem niedrigen Krankheitsstadium (Quintero I) haben ein geringes Risiko, dass ihre Erkrankung fortschreitet (Bebbington, 2010; Rossi und D'Addario, 2013). Daher behandelt man FFTS-Zwillinge im Stadium I nur dann, wenn es zu körperlichen Symptomen bei der Mutter kommt. Führt das Polyhydramnion des Akzeptors zu respiratorischen Beschwerden, einer vermehrten und verfrühten Wehentätigkeit oder ist das Zervix sehr kurz (unter 25 mm), entschließt man sich zu einer therapeutischen Intervention. Sonst bleibt ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen, sonographischen Kontrollen gerechtfertigt (Molina et al., 2010; Rossi und D'Addario, 2013).

Beim FFTS im Stadium II bis IV wird die Lasertherapie zwischen der 16-26. Schwangerschaftswoche (SSW) empfohlen, obwohl die Studienlage aktuell nicht eindeutig ist. Ab der 26. SSW ist die Amniozentese auch hier Mittel der Wahl, da dem Einsatz des Fetoskops nach der 26. Schwangerschaftswoche technische Grenzen

gesetzt sind. Ein abwartendes Verhalten in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ist mit einer sehr schlechten Überlebensrate von nur 30 % verbunden und daher nicht empfohlen (Berghella und Kaufmann, 2001).

In der Eurofetus-Studie wurde die Lasertherapie mit der Amniozentese beim schweren FFTS randomisiert verglichen (Senat et al., 2004). Die Studie wurde frühzeitig gestoppt, weil sich in einer Zwischenanalyse bereits ein signifikanter Vorteil für die Lasertherapie ergab. Das Überleben von mindestens einem Zwilling nach 28 Tagen und sechs Monaten war in der Lasergruppe signifikant höher als in der Amniozentese-Gruppe und die Rate an neurologischen Komplikationen niedriger. Im Gegensatz dazu konnten Crombleholme et al. beim prospektiven und randomisierten Fünf-Jahres-Vergleich von Amniozentese und selektiver Lasertherapie keine besseren Überlebensraten für die Lasertherapiegruppe zeigen (Crombleholme et al., 2009). Die Akzeptoren, welche mittels Laser behandelt wurden, zeigten sogar die schlechteren Resultate und auch diese Studie wurde frühzeitig abgebrochen.

Die Lasertherapie ist dennoch die Therapie der Wahl (Diehl et al., 2014), indem sie zu einer längeren Schwangerschaft, höheren neonatalen Überlebensraten und einer besseren neurologischen Entwicklung führt (Diehl et al., 2017; Hecher et al., 1999; Quintero et al., 2003; Roberts et al., 2008; Van Klink et al., 2013).

### **1.7 Mortalität und Morbidität**

Der natürliche, unbehandelte Verlauf des FFTS ist verbunden mit hohen Mortalitätsraten und einer Vielzahl an Folgeerkrankungen. Bei unbehandeltem, schwerem FFTS liegen die Mortalitätsraten bei bis zu 90 % (Crombleholme et al., 2009). So ist das FFTS der wichtigste Todesgrund in MCDA-Schwangerschaften (Lewi et al., 2008) und verantwortlich für 10-17 % der perinatalen Gesamtmortalität (Crombleholme et al., 2009). Die Gesamt-Überlebenschancen für FFTS-Zwillinge nach Laserkoagulation liegen bei 62-70 % (Diehl et al., 2017; Middeldorp et al., 2007; Morris et al., 2010). Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Zwillings nach Amniozentese-Behandlung liegt nach 30 Tagen bzw. nach sechs Monaten bei 75 % bzw. 56 % (Crombleholme et al., 2009; Senat et al., 2004). Diehl et al. konnten die Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von dem Krankheitsstadium (Quintero) aufzeigen.

So überleben beiden Zwillinge in 75,9% in Stadium I, in 60,5 % in Stadium II, in 53,8 % in Stadium III und in 50 % in Stadium IV (Diehl et al., 2014).

Neurologische Schäden lassen sich nach erfolgter Lasertherapie bei sechs Prozent der FFTS-Neugeborenen und bei 11 % im Laufe der Kindheit feststellen. Dabei spielt der FFTS-Zwillingsstatus (Donator/ Akzeptor) keine Rolle (Banek et al., 2003; Graef et al., 2006). Wichtiger ist der Zeitpunkt der Geburt. So geht von einer Frühgeburt ein größeres Risiko für neurologische Schäden aus. Die häufigste schwerwiegende neurologische Fehlentwicklung ist die infantile Zerebralparese (Rossi et al., 2011). Das Risiko für neurologische Schäden beim FFTS ist mit dem Risiken von monochorialen (Ortibus et al., 2009) und dichorialen Zwillingen vergleichbar (Lenclen et al., 2009). Nach erfolgreicher Laserbehandlung zeigen ca. 80 % der Kinder mit FFTS eine unauffällige und altersgerechte neurologische Entwicklung (Banek et al., 2003; Graef et al., 2006; Graeve et al., 2012). Das Risiko für langfristige, neurologische Schäden scheint nach alleiniger Amniozentese-Behandlung etwas höher zu liegen (Lenclen et al., 2009).

Beim Donator können der Volumenmangel und die damit verbundene Hypoperfusion zur mangelhaften Entwicklung der Nieren führen (Oberge et al., 1999). Nach erfolgreicher Lasertherapie ist die Inzidenz von renaler Dysfunktion für die Akzeptoren und die Donatoren als Neugeborene niedrig. Ohne Lasertherapie ist die Rate an renaler Dysfunktion erhöht (Verbeek et al., 2017). Im Alter von drei Jahren lassen sich keine Unterschiede mehr in der Nierenfunktion zwischen den Donatoren und Akzeptoren nachweisen. In der *Follow-up*-Studie von Beck et al. zeigten alle untersuchten 18 FFTS-Zwillinge eine normale Nierenfunktion (Beck et al., 2005).

Selten wurden höhere Raten an Körpergliederdeformitäten bei Akzeptoren beobachtet. Kausal werden Gefäßverschlüsse vermutet, z.B. als Folge der Polyzythämie des Akzeptors (Fisk et al., 2009; Lopriore et al., 2008). Bei Untersuchungen des Immunsystems im Alter von 3,5 Jahren zeigten sich keine Unterschiede in der Menge an Immunglobulinen zwischen Donatoren und Akzeptoren nach Lasertherapie (Graef et al., 2007).

Die folgenden beiden Kapitel handeln von den kurz- und langfristigen kardiovaskulären Auswirkungen des FFTS nach intrauteriner Therapie.

### 1.8 Kurzfristige kardiovaskuläre Folgen nach intrauteriner Therapie

Die Amniozentese ist eine Therapie, welche die zugrunde liegende Pathophysiologie nicht aufhebt. Die Entwicklung von strukturellen und funktionellen rechtsventrikulären Ausflusstraktstörungen und sogar ein *Hydrops fetalis* sind daher trotz mehrmaliger Amniozentese möglich. Die systolische Funktion kann sich zunehmend verschlechtern (Barrea et al., 2005; Simpson et al., 1998).

Im Gegensatz dazu konnten für die Lasertherapie mehrfach schnell einsetzende Erfolge gezeigt werden. Insbesondere die Akzeptoren zeigen nach der Laserbehandlung eine verbesserte kardiovaskuläre Funktion (Barrea et al., 2006; Moon-Grady et al., 2011; Van Mieghem et al., 2013). Van Mieghem et al. (Van Mieghem et al., 2009) konnten bereits vier Wochen nach der Laserbehandlung eine Normalisierung der kardiovaskulären Funktion der Akzeptoren zeigen. Selbst bei Akzeptoren im Stadium IV konnte durch die Lasertherapie eine verbesserte Herzfunktion erreicht werden (Van Mieghem et al., 2013). Bereits am ersten post-OP-Tag konnten bei den Akzeptoren kürzere rechts- und linksventrikuläre IVRT-Zeiten, als Marker für eine Verbesserung der diastolischen Funktion, gezeigt werden (Degenhardt et al., 2015). Zwei Wochen nach der Lasertherapie waren vorher bestehende Unterschiede im *Strain* zwischen Donatoren und Akzeptoren verschwunden (Taylor-Clarke et al., 2013). Als Folge der niedrigeren postoperativen kardialen Volumenbelastung und damit des niedrigeren *Preloads* waren die Herzwände der Akzeptoren fünf Tage nach der Lasertherapie dicker (Habli et al., 2008). Keine kurzfristige Rückbildung konnte bezüglich der Kardiomegalie beim Akzeptor beobachtet werden (Sueters et al., 2008). Und Willruth et al. sahen bei einer kleinen Studiengruppe keinen Unterschied in der Deformitätsanalyse vor und nach Laserbehandlung (Willruth et al., 2013).

Die Donatorherzen erleben nach der Laserbehandlung eine plötzliche, transiente Volumen- und Druckbelastung, da sie ihr Blut nun nicht mehr über die Plazentaanastomosen in den Kreislauf des Akzeptors pumpen, sondern gegen einen hohen placentaren Widerstand arbeiten. In einem Fallbericht konnte der zunehmende placentare Widerstand beim Donator nach Lasertherapie in Form von sich negativ umkehrenden Blutflüssen in der Umbilikalarterie und *Aorta descendens* gezeigt werden. Als Folge des hohen Plazentawiderstandes stieg die Nachlast des rechten Ventrikels



so stark an, dass der rechte Ventrikel nicht mehr vorwärts pumpete und sich ein funktionelle Trikuspidalklappenatresie ausbildete (Hecher et al., 1994). Ebenfalls beschrieben wurden Veränderungen im venösen Blutflussprofil (*Ductus venosus*, Umbilikalvene) sowie Trikuspidalinsuffizienzen, die sich aber spätestens nach vier Wochen wieder normalisierten bzw. zurückbildeten (Gratacós et al., 2002a; Van Mieghem et al., 2009). Bei etwa einem Viertel der Donatoren entwickeln sich in den ersten postoperativen Tagen transiente Flüssigkeitseinlagerungen (*Hydrops*) ohne negative Auswirkungen auf die Mortalität (Gratacós et al., 2002b).

### **1.9 Langfristige kardiovaskuläre Folgen nach intrauteriner Therapie**

Die Barker-Hypothese besagt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen des Erwachsenenalters ihren Ursprung in der fetalen Entwicklung haben können (Barker, 1995; Barker et al., 1989). Daher sind Untersuchungen des FFTS-Kollektivs, bei dem genetisch identische Zwillinge intrauterin ganz unterschiedlichen kardiovaskulären Einflüssen ausgesetzt sind, besonders interessant. Dennoch gibt es bis dato erst wenige Langzeitnachuntersuchungen von FFTS-Zwillingen.

In der Kindheit und frühen Adoleszenz normalisiert sich größtenteils die Herzfunktion. So zeigten in einer Untersuchung von Herberg et al. 88 % der FFTS-Kinder im Alter von zwei Jahren nach erfolgter Lasertherapie eine normwertige Herzfunktion (Herberg et al., 2006). Ein gutes kardiales *Outcome* konnte bei FFTS-Kindern nach Lasertherapie auch im Alter von 4,5 und zehn Jahren bestätigt werden (Halvorsen et al., 2015; Herberg et al., 2014). Bei FFTS-Kindern, welche intrauterin mittels Amniozentese behandelt wurden, zeigten sich im Kindesalter ebenfalls normwertige Herzfunktionen (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2009).

In diesen und weiteren Untersuchungen wurden aber auch interessante subtile Unterschiede zwischen den ehemaligen Akzeptoren und Donatoren nachgewiesen. So konnten in einer Säuglingsstudie von Gardiner et al. mittels Pulswellenanalyse Unterschiede in der Gefäßsteifigkeit zwischen den Donatoren und Akzeptoren nachgewiesen werden. Die Unterschiede zeigten dabei folgendes Muster: bei FFTS-Säuglingen, welche mit Laser behandelt wurden, zeigten die Akzeptoren eine höhere Gefäßsteifigkeit wie bei einem dichorialen Zwillingsvergleichskollektiv. Bei den FFTS-Säuglingen, welche per Amniozentese behandelt wurden, zeigten

wiederum die Donatoren eine höhere Gefäßsteifigkeit (Gardiner et al., 2003). Somit wurden fortbestehende, vaskuläre Effekte der intrauterinen Therapie gezeigt, welche auch in einem FFTS-Kollektiv im Alter von 11 Jahren aufgedeckt werden konnten (Gardiner et al., 2012). In der Studie von Herberg et al. mit FFTS-Kindern im Alter von 21 Monaten zeigte sich eine erhöhte Rate an Herzfehlern, welche insbesondere durch eine erhöhte Rate an Pulmonalstenosen bei den Akzeptoren hervorgerufen wurde (Herberg et al., 2006). Die Akzeptoren zeigten in Studien von Halvorsen et al. und Gardiner et al. zudem eine verminderte diastolische Funktion im Vergleich zu ihrem Donator-Zwilling, sowohl nach Amniozentese- als auch nach Lasertherapie (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009).

Zwei Studien haben sich bisher mit der Deformitätsanalyse (*Speckle Tracking* Echokardiographie) von FFTS-Patienten im Kindesalter befasst. Im Kollektiv vierjähriger FFTS-Kinder nach Lasertherapie von Halvorsen et al. zeigten sich keine *Strain*-Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren. Die Donatoren zeigten lediglich im Vergleich zur Kontrollgruppe einen leicht erniedrigten linksventrikulären *Strain* (Halvorsen et al., 2015). In der Untersuchung von Gardiner et al., in welcher sowohl eine FFTS-Gruppe nach Laser- wie auch nach Amniozentese-therapie untersucht wurde, zeigten sich ebenso keine Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren im *Strain*, jedoch in der Rotation. Die Akzeptoren zeigten eine geringere linksventrikuläre Rotation als die Donatoren in der Amniozentese-Gruppe. Die Laser-Gruppe zeigte insgesamt eine erniedrigte Rotation im Vergleich zum dichorialen Vergleichskollektiv (Gardiner et al., 2014).

Die beschriebenen Studien zeigen, dass viele pathophysiologische Zusammenhänge noch geklärt werden müssen und weitere Langzeituntersuchungen gebraucht werden, um die möglichen kardiovaskulären Langzeitfolgen des FFTS besser zu verstehen. Zudem beleuchten die bisherigen Langzeituntersuchungen die kardiovaskulären Folgen des FFTS nur bis in die frühe Adoleszenz. Studien über mögliche kardiovaskuläre Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter fehlen.

### 1.10 Zielsetzung der Studie und Fragestellung

In dieser Pilotstudie wurden zum ersten Mal junge Erwachsene im mittleren Alter von 17 Jahren untersucht, welche intrauterin unter einem FFTS litten. Bisherige Langzeituntersuchungen endeten mit FFTS-Studienkollektiven im Alter von zehn Jahren (Gardiner et al., 2014; Herberg et al., 2014; Halvorsen et al., 2015). Die kardiovaskulären Langzeitfolgen sind besonders spannend, da die Zwillinge genetisch identisch sind, aber unterschiedlichen kardiovaskulären Bedingungen im Uterus ausgesetzt waren.

Das Pilot-Kollektiv wurde mit sehr sensitiven Methoden wie der *Strain*-Analyse und der echokardiographischen 3D-Volumetrie untersucht. Zur Vervollständigung wurden aber auch klassische, echokardiographische Parameter verwandt. Diese Studie ist die erste Nachuntersuchung eines FFTS-Kollektivs mittels MRT. Dadurch bietet sich hier auch die Möglichkeit die beiden Techniken der Deformitätsanalyse (*Speckle Tracking* Echokardiographie und *Feature Tracking Imaging (MRT)*) und Ergebnisse der Volumetrie (3D-Echokardiographie und MRT) miteinander zu vergleichen. Die vielfältigen Untersuchungsmethoden sollten ein besseres Verständnis für die Langzeitfolgen des FFTS erbringen.

Mittels Echokardiographie, MRT und Pulswellenanalyse sollte überprüft werden, ob es Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren in der kardiovaskulären Funktion im jungen Erwachsenenalter (17 Jahre) gibt.

## 2. Material und Methode

### 2.1 Echokardiographie und MRT

Bei der Echographie werden von Schallköpfen mit piezoelektrischen Kristallen durch Spannungsimpulse Schallwellen erzeugt. Reflektierte Schallwellen können von den Schallköpfen registriert und in Spannungsimpulse umgewandelt werden, welche auf dem Echographie-Bildschirm als Bildpunkte sichtbar werden. Die Reflektionen entstehen an Grenzflächen von Medien mit unterschiedlichen akustischen Eigenschaften (Gassmann, 2007). Auf diese Weise können im Körper liegende Organe und Strukturen bildlich dargestellt werden. Die Echokardiographie ist die Echographie des Herzens.

Die echokardiographischen Untersuchungen in der Studie wurden durch eine erfahrene Untersucherin (PD Dr. Ulrike Herberg) zwischen dem 09.05.2014 und dem 31.08.2014 durchgeführt. Es wurden *M-Mode*-, 2D- und 3D-Echokardiographie, Gewebe-Doppler und Fluss-Doppler bei simultan abgeleitetem EKG aufgenommen.

Für die Aufzeichnungen wurde mit einem Philipps-Ultraschallgerät vom Typ IE 33 (*Philips Medical System*, Best, Niederlande) mit den Sektor-Schallköpfen X5-1 und S5-1 für die 2D-Sektorbildgebung und den (Gewebe-) Doppler und mit X-5 und X-7 Sektor-Schallköpfen für die 3D-Echokardiographie gearbeitet. Die echokardiographischen Bilder samt Messungen wurden auf Festplatten der Ultraschallgeräte und auf DVDs pseudonymisiert archiviert. Alle Messungen wurden nach den aktuellen Empfehlungen der ASE (*American Society of Echocardiography*) durchgeführt (Nagueh et al., 2016, 2009; Rudski et al., 2010; Lang et al., 2015). Idealerweise wurde versucht jede Messung dreimal durchzuführen und dabei jeweils drei Herzzyklen aufzunehmen. Die Messungen über mehr als einen Herzzyklus, am besten über drei Zyklen, sind wegen der Varianz zwischen den Herzschlägen (*interbeat-variability*) wichtig. Die untersuchten Zwillinge befanden sich während der Untersuchung in Rücken- und Seitenlage und bereits seit fünf Minuten in Ruhe.

Beim MRT (Magnetresonanztomographie) werden Protonen entlang eines Magnetfeldes ausgerichtet. Durch Hochfrequenzimpulse wird ihnen Energie übertragen, die sie in Form von elektromagnetischen Wellen abgeben. Diese Wellen können von speziellen Spulen detektiert werden. Hieraus können Bilder errechnet werden (Nassenstein, 2007). Die kardialen MRT-Messungen der Studie wurden mit einem *Ingenia-Scanner* (*Philips Medical System*, Best, Niederlande) bei 1,5 Tesla Feldstärke und mit einer spezifischen Herzspule (Mehrelementoberflächenspule) ohne Kontrastmittel aufgenommen. Die Patienten befanden sich in Rückenlage und die Bilder wurden in endexpiratorischer Atempause generiert.

EKG-getriggerte SSFP-Sequenzen (*steady-state free precession*-Sequenzen) wurden mit dem MRT-Gerät erstellt. Durch das simultan abgeleitete EKG können die Aufnahmen der aktuellen Herzphase zugeordnet werden. So kann die MRT-Datenaufnahme einer Herzphase (z.B. die isovolumetrische Relaxationszeit) über mehrere Herzzyklen erfolgen (Strohm et al., 2006a). Am Ende werden die Informationen aus mehreren Herzschlägen zu einer sich bewegenden Bilderfolge zusammengefügt (Nassenstein, 2007). Für die *Strain*-Analyse und die kardiale Volumetrie wurden Schnittbilddaten in der kurzen Achse (SAX= *Short Axis*) und in der horizontalen langen Achse (HLA= *Horizontal Long Axis*) gebildet. Die typischen, technischen Parameter können der Tabelle 4 entnommen werden.

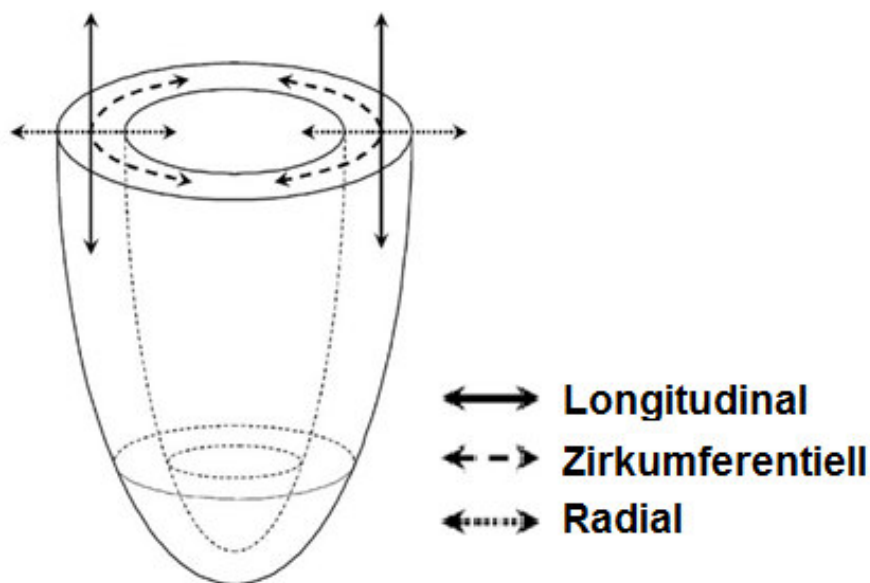
**Tab. 4:** SSFP-Sequenzen in der kardialen MRT-Bildgebung

Parameter	Kurze Achse (SAX)	Lange Achse (HLA)
Bildausschnitt, (mm)	350x 350	350x 350
Echozeit, TE (ms)	1,38	1,56
Wiederholzeit, TR (ms)	2,80	3,12
Anregungswinkel, $\alpha$ (°)	60	60
Größe eines Voxels (mm) aufgenommen und rekonstruiert	1,79x 2x 8 0,99 x 0,99 x 8	1,68x 1,71x 8 0,99 x 0,99 x 8
Aufnahmedauer (s)	84	38
Atempausen (s)	13	13
Herzphasen pro RR-Intervall	40	40

## 2.2 Deformitätsanalyse

### 2.2.1 Grundlagen der Deformitätsanalyse

Während der Systole verkürzen sich die Herzkammern, der Innenradius nimmt ab und die Herzmuskelwand wird dicker. Diese Bewegungen des Herzmuskels lassen sich schematisch entlang einer longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Achse abbilden (siehe Abb. 1).



**Abb. 1:** Kardiale Deformitätsachsen (Leung und Ng, 2010)

Die *Strain*-Analyse dient der Analyse dieser Bewegungen (Mirea et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurden *Strain*-Analysen mittels Echokardiographie (STE= *Speckle Tracking* Echokardiographie) und MRT (FTI= *Feature Tracking Imaging*) durchgeführt.

*Strain* (S) beschreibt eine relative Größenveränderung eines Objektes in Bezug auf ihre Ausgangsgröße. Der kardiale *Strain* beschreibt die Längenveränderung des Herzmuskels zwischen der End-Diastole ( $L_{dia}$ ; hier sehr lang) und End-Systole ( $L_{sys}$ ; maximal verkürzt) und lässt sich mathematisch wie folgt beschreiben:

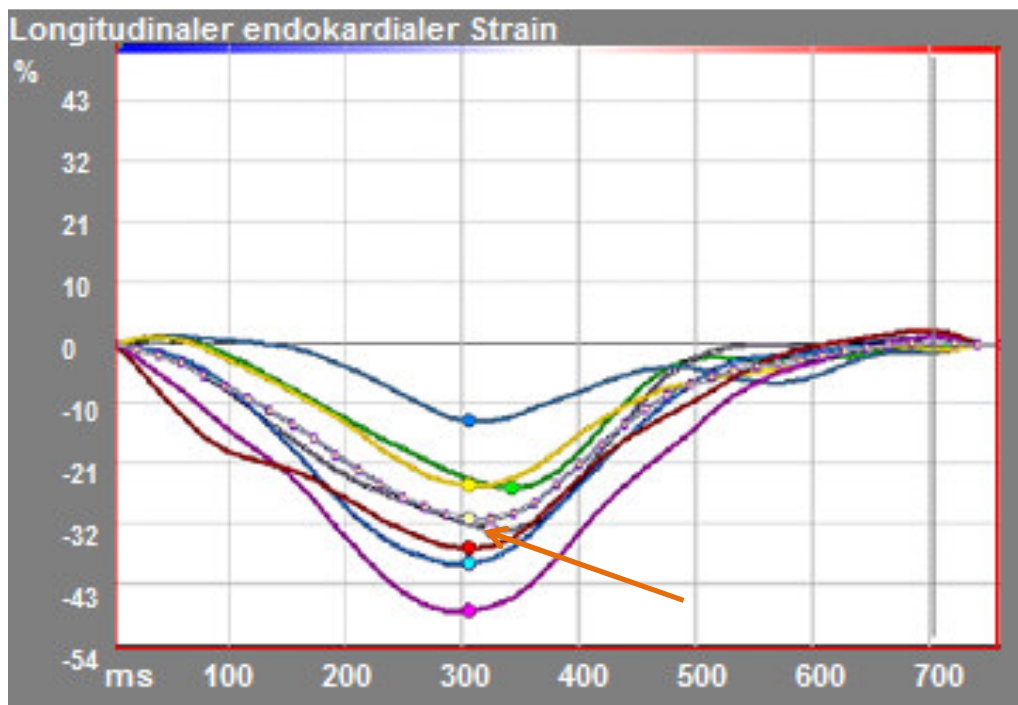
$$S(\%) = (L_{sys} - L_{dia})/L_{dia} \text{ (Lang et al., 2015)}$$

Die Verkürzung des Herzens in der longitudinalen und zirkumferentiellen Achse wird mit negativen Werten beschrieben. Die Zunahme der Herzmuskelwand in der radialen Achse wird mit positiven Werten angegeben.

Die *Strain Rate* (SR) gibt an, wie schnell sich diese Längenveränderung ergibt:

$$SR (1/t) = \frac{dL}{dt} \text{ (Voigt et al., 2015).}$$

Eine typische longitudinale *Strain*-Kurve zeigt Abbildung 2. Während der Systole nimmt der *Strain* bis zu einem Maximum zu (*peak systolic strain*) und nimmt danach zum Ausgangswert hin wieder ab. In der vorliegenden Studie wurde dieser Maximal-*Strain* (*peak systolic strain*) gemessen.

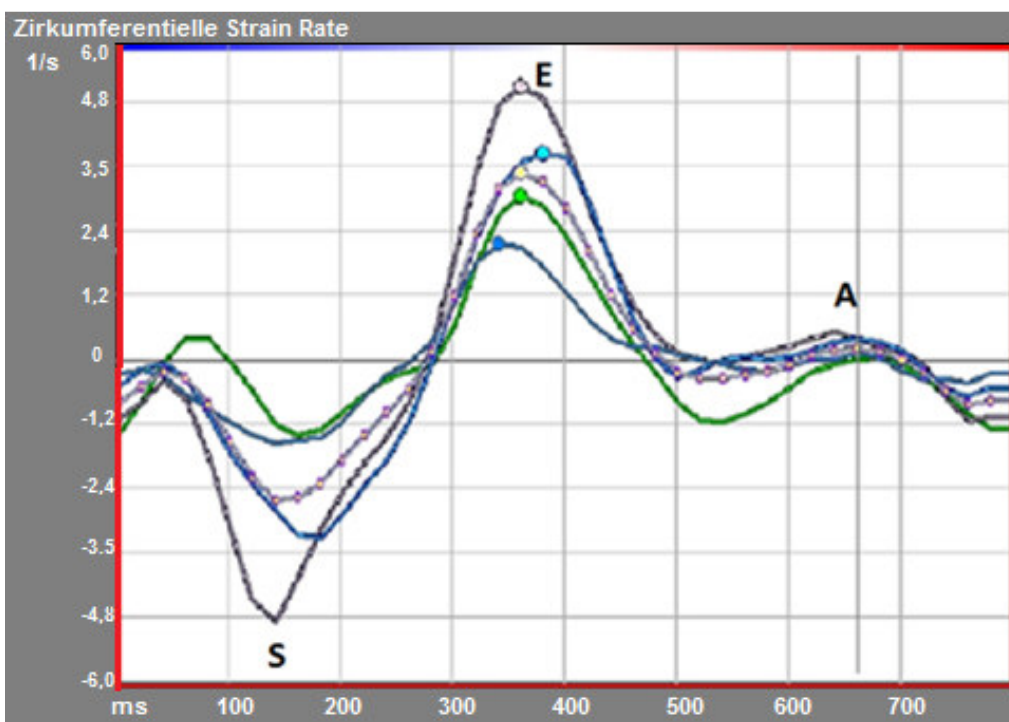


**Abb. 2:** Kurvenverlauf des longitudinalen *Strains*

Der orangene Pfeil markiert den maximalen, systolischen *Strain* (*peak systolic strain*) der weißen Mittelwertkurve. Die anderen Kurven zeigen die *Strain*-Kurven auf Segmentebene an.

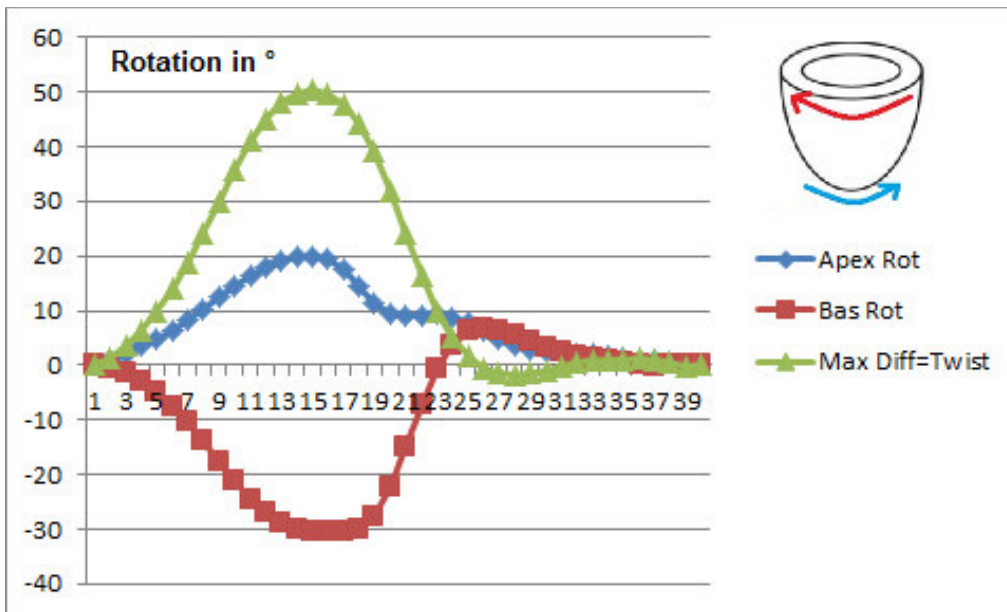
Bei der *Strain Rate* kann idealerweise ein dreiphasiger Kurvenverlauf beobachtet werden (siehe Abb. 3). In dieser Studie wurden die systolische *Strain Rate* und die frühdiastolische *Strain Rate* gemessen.

Zusätzlich zu den genannten Bewegungen führt das Herz eine Wringbewegung durch. Betrachtet man das Herz während der Systole von oben, dreht sich die Herzbasis im Uhrzeigersinn. Die Herzspitze rotiert gegen den Uhrzeigersinn. Diese Bewegungen können graphisch wie in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt werden (Rüssel et al., 2009).



**Abb. 3:** Kurvenverlauf der zirkumferentiellen *Strain Rate*  
Zirkumferentielle *Strain Rate* eines Probanden mit Darstellung der relevanten Parameter S (systolische *Strain Rate*), E (früh-diastolische *Strain Rate*) und A (spät-diastolische *Strain Rate*); Abbildung basierend auf (Moody et al., 2014)



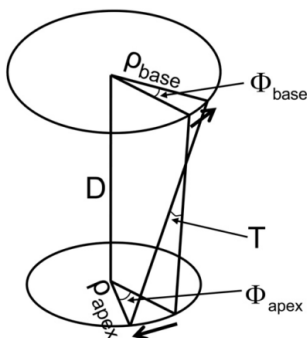


**Abb. 4:** Rotationsparameter

Rotation in apikalen (blau) und basalen (rot) Herzabschnitten und der Zusammenhang zum *Twist* (grün)

Die Differenz der apikalen und basalen Rotationen ergibt den *Twist*. Für die Vergleichbarkeit der Rotationsparameter bei verschiedenen großen Herzen, werden der Radius und die Distanz der beiden Schnittebenen für die Berechnung der Torsion miteinbezogen. Nach Rüssel et al. ergibt sich für die Torsion (T):

$$T = \frac{(\varnothing_{apex} - \varnothing_{base}) * (\rho_{apex} + \rho_{base})}{2D} \quad (\text{Rüssel et al., 2009}).$$



**Abb. 5:** Zusammenhang von Rotation und *Twist*

Rotation  $\varnothing$ , Radius  $\rho$ , Differenz der Schnittebenen D und Torsion T (Rüssel et al., 2009)

Bei der *Strain*-Analyse werden spezifische Muster („Fingerabdrücke“) von der jeweiligen Software erkannt und über den Herzzyklus Bild für Bild verfolgt. Im Folgenden werden

die Messmethoden (STE und FTI) beschrieben, sowie die Stärken und Grenzen der beiden Messmethoden dargestellt.

### **2.2.2 Speckle Tracking Echokardiographie (STE)**

Ultraschallwellen werden am Herzen von den verschiedenen Gewebearten (Muskel, Bindegewebe, Blut) unterschiedlich reflektiert. Die reflektierten Ultraschallwellen werden am Monitor des Ultraschallgerätes in Graustufentönen in B-Mode-Bildern visualisiert. Diese Bilder bestehen aus unzähligen Pixeln, welche zum Teil verfolgbare Strukturen bilden. Mit der *Speckle Tracking* Echokardiographie (STE) können diese Strukturen (*Speckles*) über den Herzzyklus von Bild zu Bild verfolgt werden (Mor-Avi et al., 2011; Voigt et al., 2015).

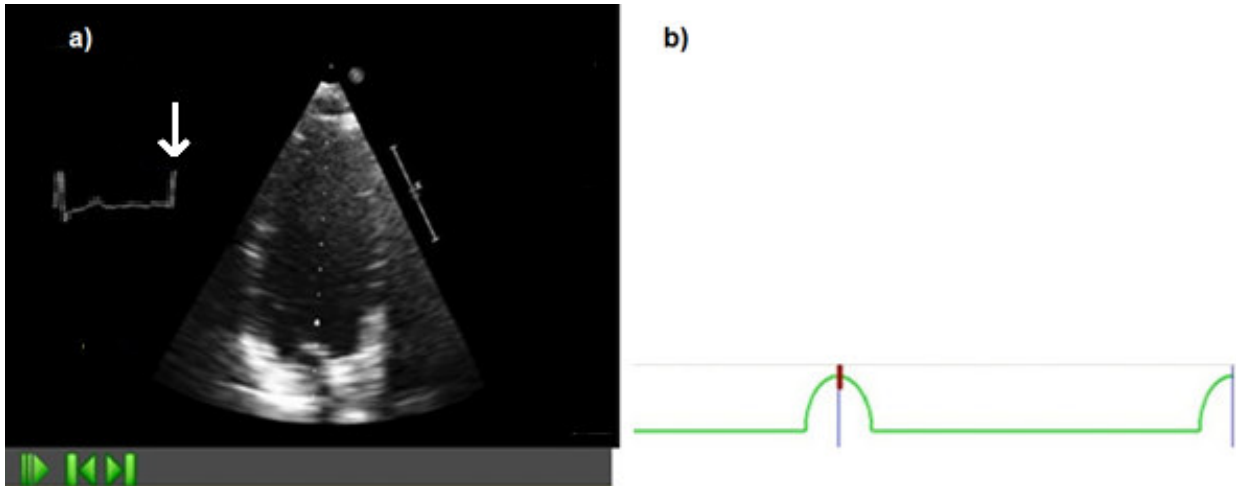
#### **STE-Methode**

Für die *Strain*-Analyse des rechten und linken Herzens im Herzultraschall wurde die *2D-Cardiac Performance Analysis-Software 1.2.3.6* (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland) benutzt.

Für die *Strain*-Analyse eigneten sich Datensätze, bei denen das ganze Herz samt lateraler, freier Herzwand abgebildet war und die Endokard-Kammer-Abgrenzung gut sichtbar war. Für den linken Ventrikel wurden für die longitudinalen Deformitätsparameter Vier-, Drei-, und Zwei-Kammer-Blick-Datensätze ausgewählt und für die radialen und zirkumferentiellen Deformitätsparameter in der kurzen Achse jeweils ein Datensatz auf Höhe der Herzspitze (Apex), ein Datensatz auf Höhe der Papillarmuskeln und ein Datensatz auf Höhe der Mitralklappen (Herzbasis) ausgewertet. Im Unterschied dazu wurde für die longitudinale Achse beim rechten Ventrikel nur ein Vier-Kammer-Blick-Datensatz ausgewertet. Bevorzugt wurden RV-fokussierte Vier-Kammer-Blick-Datensätze ausgewertet. Bei diesen ist der rechte Ventrikel maximal groß abgebildet und die laterale, freie RV-Wand seltener abgeschnitten (Rudski et al., 2010).

In der Folge mussten dem Programm das Segment-Modell des Herzens und die Schnittebene angegeben werden. In der longitudinalen Achse wurde, analog zum MRT, ein 17-Segment-Modell mit Berücksichtigung der apikalen Spitze angenommen und in der kurzen Achse ein 16-Segment-Modell, da die apikale Spitze in der kurzen Achse nicht abgebildet wurde (Modelldarstellung bei Voigt et al., 2015). Die Echo-Aufnahmen

beinhalteten einen bis drei Herzzyklen. Zur korrekten zeitlichen Zuordnung und Abgrenzung der Herzzyklen wurde mit Hilfe des EKG-Signals die End-Diastole auf Höhe der R-Zacke markiert (siehe Abb. 6).

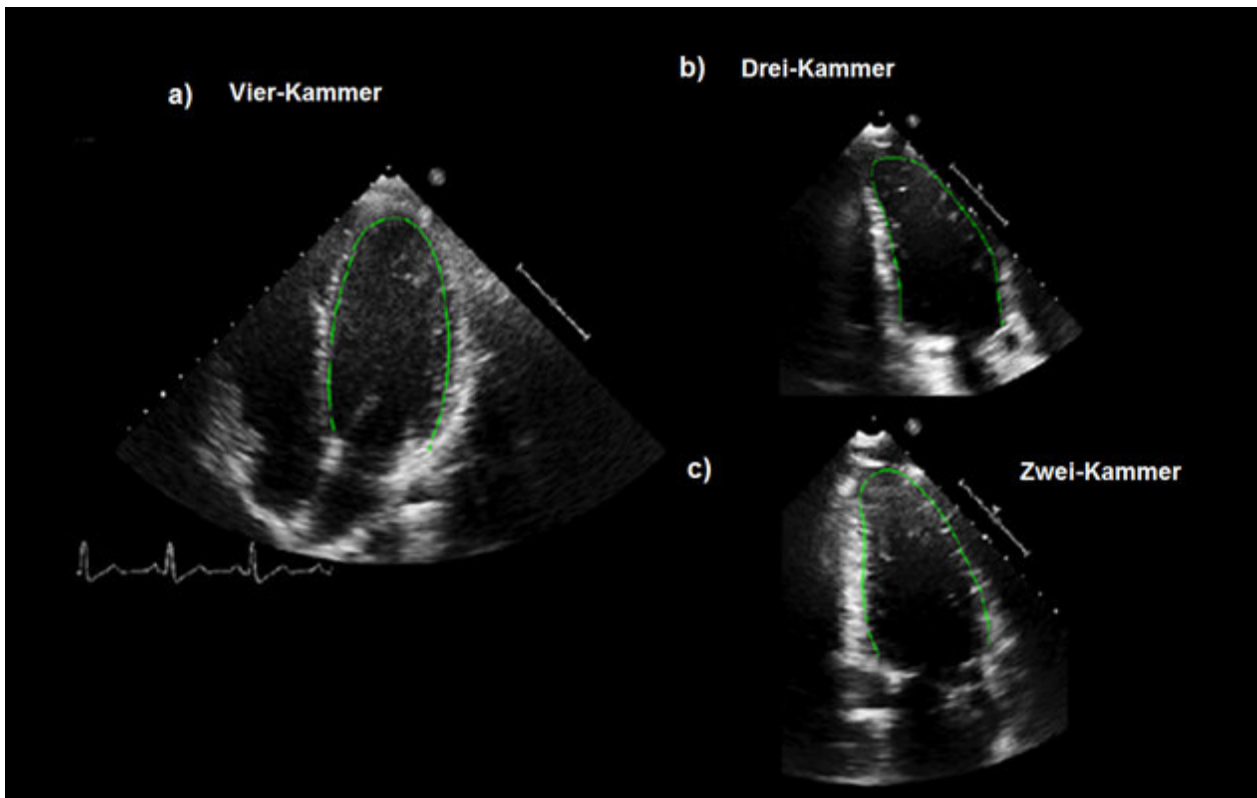


**Abb. 6:** Abgrenzung der Herzzyklen (STE)

Abgrenzung der Herzzyklen durch Markierung der R-Zacken des mitabgeleiteten EKGs (Pfeil auf R-Zacke); a) zweidimensionales Echobild im Zwei-Kammer-Blick; b) Schema der Herzzyklen in *TomTec-Software*

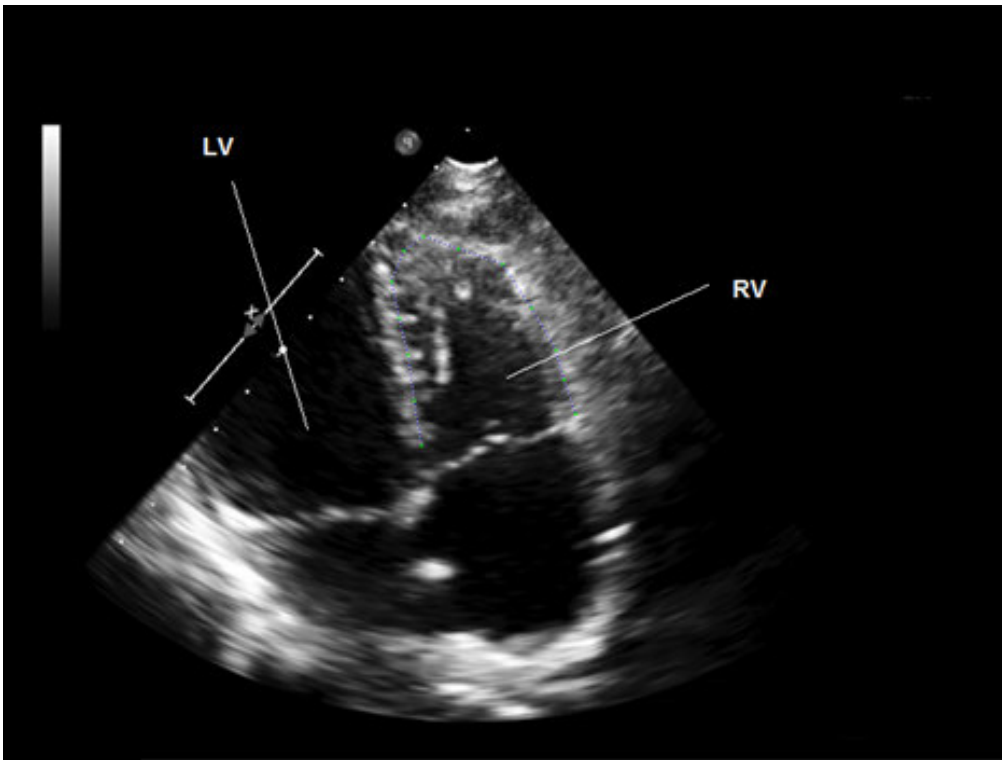
Bei normalem EKG-Verlauf, wie in dieser Untersuchung jeweils der Fall, ist die Bestimmung der End-Diastole mit Hilfe der R-Zacke zulässig (Mada et al., 2015).

Zur Analyse wurde das Endokard zum Zeitpunkt der maximalen Füllung in der Diastole manuell markiert. Im Vier-, Drei- und Zwei-Kammer-Blick wurde mit der Markierung septal in Klappennähe begonnen. Dann wurde das apikale Endokard markiert und am Ende die laterale freie Wand der Kammer umfahren (siehe Abb. 7). Diese Methode wurde für den rechten wie für den linken Ventrikel angewandt.



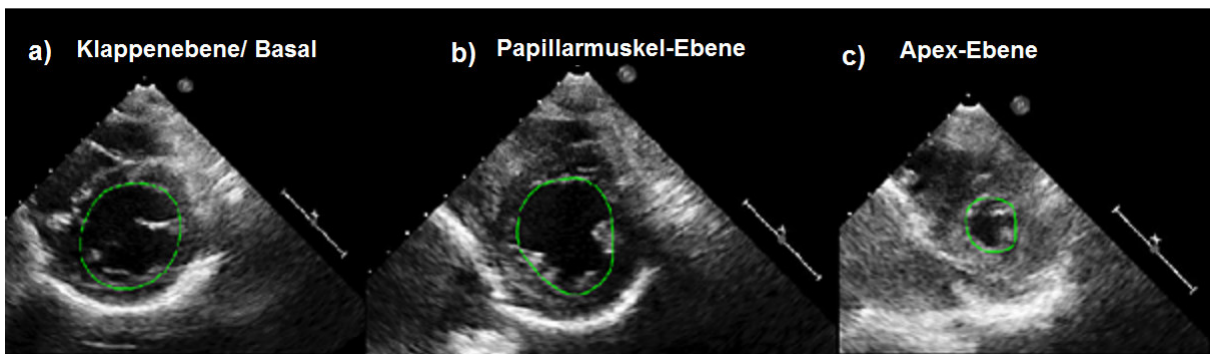
**Abb. 7:** LV-Endokard-Markierung im Vier-, Drei- und Zwei-Kammer-Blick (STE)  
 Endokardiale Markierungen (grün) des linken Ventrikels im  
 a) Vier-, b) Drei- und c) Zwei-Kammer-Blick für die *Strain*-Analyse

Beim rechten Ventrikel wurde vor der Markierung zusätzlich das gesamte Herz gespiegelt (*pictures mirroring*; siehe Abb. 8). Beim *Speckle Tracking* des rechten Ventrikels gibt es zwei Methoden: die *Full-RV* und die *Free wall-RV*-Methode (Levy et al., 2014). Bei ersterer wird die Deformität des gesamten rechten Ventrikels analysiert. Bei der *Free wall*-Methode wird nur die laterale Wand analysiert, da die Deformität des Septums vom muskulöseren, linken Ventrikel stark beeinflusst wird. In dieser Studie wurde die *Full-RV*-Methode angewandt, aber die Ergebnisse für die laterale (*Free wall*) und septale Wand des rechten Ventrikels separat berechnet.



**Abb. 8:** RV-Endokard-Markierung im RV-fokussierten-Blick (STE)  
Endokardial markierter rechter Ventrikel (RV) im gespiegelten Vier-Kammer-Blick mit Fokus auf dem rechten Ventrikel; der linke Ventrikel (LV) ist zum Teil abgeschnitten.

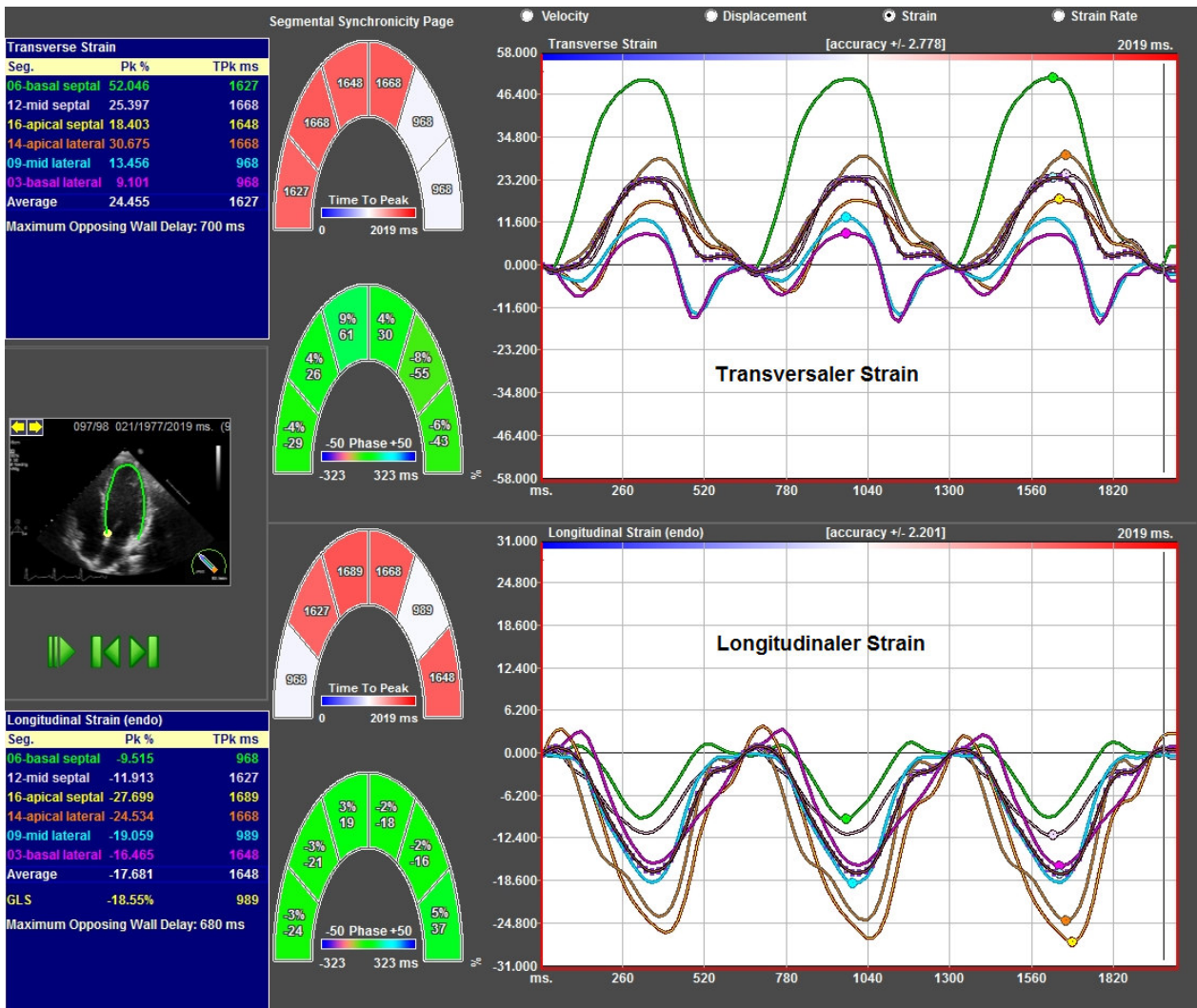
Bei den Bildern der kurzen Achse begann die Markierung antero-septal und beschrieb einen geschlossenen Kreis im Uhrzeigersinn (siehe Abb. 9).



**Abb. 9:** LV-Endokard-Markierungen in der kurzen Achse (STE)  
Markierungen (grün) des Endokards des linken Ventrikels in der kurzen Achse in der a) Klappen-, b) Papillarmuskel- und c) Apex-Ebene

Die Software zieht eine Linie durch die einzelnen Markierungen und sucht diese in den nachfolgenden Bildern des Herzzyklus. Durch diese semi-automatische Analyse

konnten Graphen für die gewünschten Parameter Rotation, *Strain* und *Strain-Rate* bezogen auf die einzelnen Herzsegmente berechnet werden (siehe Abb. 10). Die Plausibilität der Messung konnte visuell anhand dieser Graphen überprüft werden. Idealerweise sollten die Graphen der einzelnen Herzsegmente zusammen steigen und fallen, solange keine Wandbewegungsstörungen vorliegen.



**Abb. 10:** Graphen der *Strain*-Werte (STE) *Strain*-Kurven (oben: zirkumferentieller *Strain*; unten: longitudinaler *Strain*) über drei Herzzyklen im Vier-Kammer-Blick

Lagen keine plausiblen Graphen vor und damit der Verdacht nahe, dass die Software Probleme beim Verfolgen (*Tracking*) der Markierungen hatte, wurden die Markierungen zum Zeitpunkt der maximalen Systole überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Danach wurde die Analyse neu gestartet. Ein inadäquates *Tracking* der Software während des

Herzzyklus wurde beobachtet, wenn die Markierungen von der sichtbaren Endokardgrenze abwichen. Als Letztes wurden die Ergebnisse exportiert und zusätzlich Bilder von den *Strain*- und *Strain-Rate*-Graphen gespeichert, um so auch im Nachhinein die Qualität der Ergebnisse visuell überprüfen zu können.

### **Stärken der Speckle Tracking Echokardiographie**

Die STE wurde von Reisner, Leitman, Friedman und Lysyansky im Jahre 2004 eingeführt (Blessberger und Binder, 2010). Seitdem erlangt sie zunehmende Bedeutung, da sie in unzähligen Studien einen zusätzlichen klinischen Nutzen gegenüber klassischen echokardiographischen Parametern zeigen konnte. Subtile kardiale Veränderungen zeigen sich häufig zunächst in einer veränderten kontraktile Funktion bevor sich globale Parameter, wie die Ejektionsfraktion, verändern (Forsey et al., 2014; Kraigher-Krainer et al., 2014; Nakamura et al., 2014; Van der Ende et al., 2013). Mit Hilfe der STE können zudem Therapieerfolge kontrolliert werden (Hammerstingl et al., 2013; Pizarro et al., 2015). Zusätzlich haben *Strain*-Analysen einen prognostischen Wert (Cameli et al., 2013).

Die STE liefert reproduzierbare Ergebnisse (Farsalinos et al., 2015), misst akkurat (D'hooge et al., 2016) und wurde sowohl invasiv im Tier und Menschen (Amundsen et al., 2006; Cameli et al., 2012), gegenüber dem Gewebe-Doppler (Teske et al., 2008) als auch dem MRT validiert (Amundsen et al., 2006; Focardi et al., 2015).

Bei der alternativen Methode der kardialen Deformitätsanalyse, dem Gewebe-Doppler, werden nur Bewegungen in Richtung oder weg vom Sensor aufgenommen (Mor-Avi et al., 2011). Im Vergleich dazu ist das STE weniger winkelabhängig, da es Bewegungen in jede Richtung innerhalb der Bildebene messen kann. Gegenüber dem MRT ist das STE verfügbarer und weniger zeit- und kostenaufwendig (Blessberger und Binder, 2010).

**Tab. 5:** *Speckle Tracking* Echokardiographie: Stärken und Grenzen

<b>Speckle Tracking Echokardiographie</b>	
<b>Stärken und Vorteile</b>	<b>Grenzen und Fehlerquellen</b>
<p><b>zusätzliche klinische Informationen</b> der kontraktiven Funktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- subtile Veränderungen besser nachweisbar als mit EF</li> <li>- frühe beobachtbare Antwort auf Therapie</li> <li>- prognostischer Wert</li> </ul> <p><b>reproduzierbar, akkurat, vielfach validiert</b></p> <p>im Vergleich zum Gewebe-Doppler: <b>weniger winkelabhängig</b></p> <p>im Vergleich zu MRT: <b>kosteneffektiv, weniger zeitaufwendig, verfügbar</b></p>	<p><b>Bildqualitätsmängel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Visualisierung der gesamten Herzkammer auf einem Schnittbild schwierig (vor allem im RV)</li> <li>- Ultraschall-Artefakte wie Reverberationen, akustische Störsignale</li> <li>- Grenzen der zeitlichen und räumlichen Auflösung</li> <li>- Bewegungen aus der Bildebene</li> </ul> <p>Einzeichnung der zu verfolgenden Herzstrukturen ist <b>benutzerabhängig</b></p> <p><b>physiologische Faktoren:</b> Ladebedingungen, HF, Blutdruck, Ventrikelvolumen</p> <p><b>technische Faktoren:</b> Analyse-Software, Ultraschallgerät (Hardware): Frame Rate, Frequenz</p> <p><b>keine klaren pathologischen Grenzwerte</b></p>

### **Grenzen der Speckle Tracking Echokardiographie**

Die STE ist abhängig von der Qualität der aufgenommenen Ultraschallbilder und artefaktanfällig (Lang et al., 2015). Das Einzeichnen und Erkennen der zu verfolgenden Strukturen ist benutzerabhängig und unterschiedlich definierte Messbereiche beeinflussen die *Strain*-Amplitude (Blessberger und Binder, 2010). Ebenso anspruchsvoll kann es sein, die komplette linke oder rechte Herzkammer in einer Bildebene zu visualisieren (Blessberger und Binder, 2010). Die STE geht davon aus, dass *Speckle*-Bewegungen in der Bildebene wirklichen Bewegungen des Herzmuskels entsprechen. Problematisch sind daher *Speckle*-Bewegungen, die sich aus der Schnittebene herausbewegen oder sich in die Schnittebene hineinbewegen (Voigt et al., 2015).



Einen Einfluss auf die *Strain*-Analyse haben zudem physiologische und technische Faktoren. Eine Erhöhung der kardialen Vor- oder Nachlast korreliert insbesondere mit einer Erhöhung des longitudinalen *Strains* (Yotti et al., 2014). Zudem übt der Blutdruck Einfluss auf den *Strain* aus (Yingchoncharoen et al., 2013) und hohe enddiastolische Volumina können den *Strain* erniedrigen (Jashari et al., 2015).

Technische Größen wie *Frame Rate*, Probenfrequenz, die zeitliche und räumliche Auflösung und nicht zuletzt die Analyse-Software beeinflussen das Ergebnis (Farsalinos et al., 2015; Mor-Avi et al., 2011; Nagata et al., 2015; Voigt et al., 2015). In einem gemeinsamen Projekt der echokardiographischen Forschungsgesellschaften EACVI und ASE zusammen mit der Industrie wird daher an einer Standardisierung der *Strain*-Analyse gearbeitet (Voigt et al., 2015). Trotz zunehmender Referenzwerte (Jashari et al., 2015; Levy et al., 2014, 2016; Sugimoto et al., 2017; Yingchoncharoen et al., 2013) fehlen weiterhin klare Grenzen, ab denen *Strain*-Werte pathologisch sind (Lang et al., 2015).

### **2.2.3 Feature Tracking Imaging (FTI)**

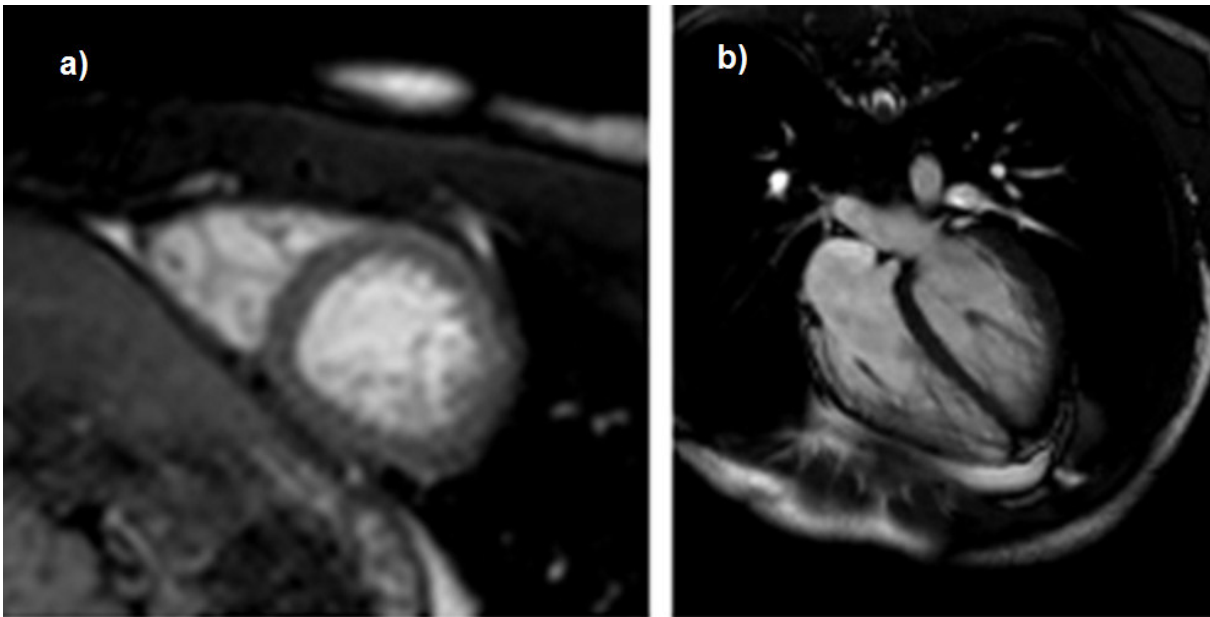
#### **Deformitätsanalyse im MRT**

Das kardiale MRT ist der Goldstandard für die Beurteilung der Morphologie und Funktion des rechten und linken Ventrikels (Scatteia et al., 2017; Shehata et al., 2009; Tadic, 2015). Zur Deformitätsanalyse stehen im MRT verschiedene Verfahren zur Verfügung: PVM, SENC, DENSE, *Tagging* und *Feature Tracking Imaging* (FTI) (Scatteia et al., 2017). Beim *Tagging* wird ein Gittermuster auf das Herz projiziert und die Deformation des erstellten Gittermusters während des Herzzyklus analysiert (Götte et al., 2006). Noch ist das *Tagging* der Goldstandard für die MRT-Deformitätsanalyse (Wu et al., 2014). Das FTI ist aber aus verschiedenen Gründen das oft bevorzugte Verfahren (Scatteia et al., 2017).

#### **FTI-Methode**

Zur Beurteilung der kardialen Deformität im MRT wurde die *Feature Tracking Software 2D Cardiac Performance Analysis MR*© (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland) benutzt. Mit dieser Methode können, analog zur STE, manuell definierte Merkmale (*Features*) semiautomatisch über den Herzzyklus verfolgt werden.

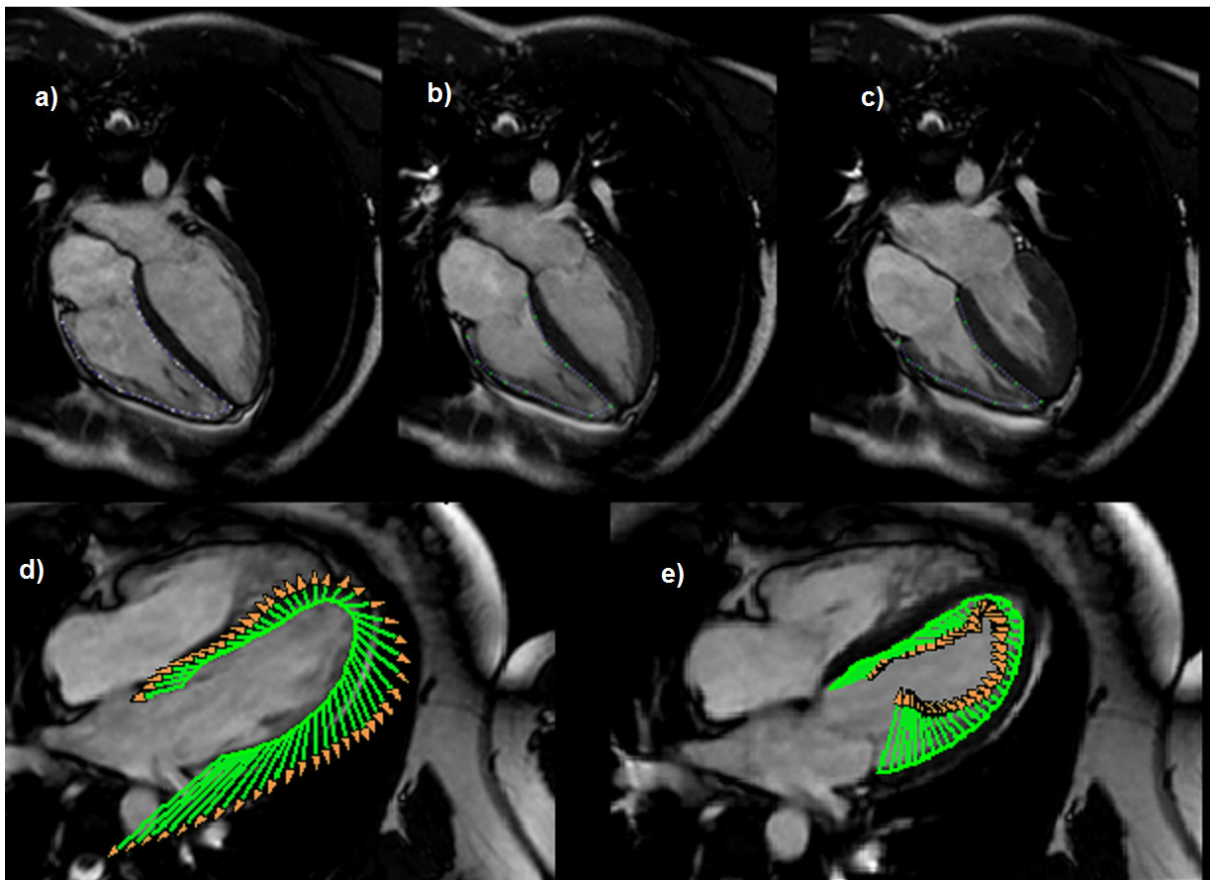
Aus den Informationen generiert die Software die zirkumferentiellen und longitudinalen Deformitätsparameter (*Velocity*, *Displacement*, *Strain* und *Strain Rate*). Die zu analysierenden SSFP-Sequenzen aus der langen und kurzen Achse (HLA und SAX) wurden aus dem PACS (*Picture Archiving and Communication System*) in eine DICOM-Datei exportiert.



**Abb. 11:** MRT-Beispielsequenzen (FTI)  
Beispiele für in der *2D Cardiac Performance Analysis MR-Software* analysierte Sequenzen eines Probanden; a) kurze Achse (SAX), b) lange Achse (HLA)

Die Berechnung des longitudinalen *Strains* erfolgte in der langen Achse in der HLA-Sequenz mit der besten Endokard-Herzhöhlen-Abgrenzbarkeit. Die Berechnung des zirkumferentiellen *Strains* erfolgte in der kurzen Achse (SAX-Sequenzen). Das am weitesten apikal gelegene Schnittbild der kurzen Achse, bei dem während des gesamten Herzzyklus das Myokard sichtbar war, wurde für die Beurteilung der Deformität des Apex ausgesucht. Für die Beurteilung der Deformität der Herzbasis wurde analog dazu das am weitesten basal gelegene Schnittbild ausgesucht, bei welchem während des gesamten Herzzyklus das Myokard gesehen werden konnte. In der Schnittebene zwischen Apex und Basis wurde die Deformität des mittventrikulären Myokards analysiert. Bei ungeraden Bildabständen zwischen Apex und Basis wurde die näher zur Basis gelegene Schnittebene gewählt.

Nach Auswahl der Herzachse (Vier-Kammer-Blick, kurze Achse, Apex usw.) und der Anzahl der Herzsegmente, die berechnet werden sollten (16 oder 17; entsprechend dem AHA-Modell und analog zum Vorgehen beim STE (Cerqueira et al., 2002)), wurde mit der Analyse begonnen. Für die Analyse wurde das Endokard in dem *Frame* manuell nachgezeichnet, in welchem das Herz maximal mit Blut gefüllt war (maximale Füllungsphase in der Diastole). In der HLA-Sequenz (Vier-Kammer-Blick) wurde mit der Markierung septal in Klappennähe begonnen, dann wurde der Apex markiert und am Ende die laterale freie Wand der Kammer.

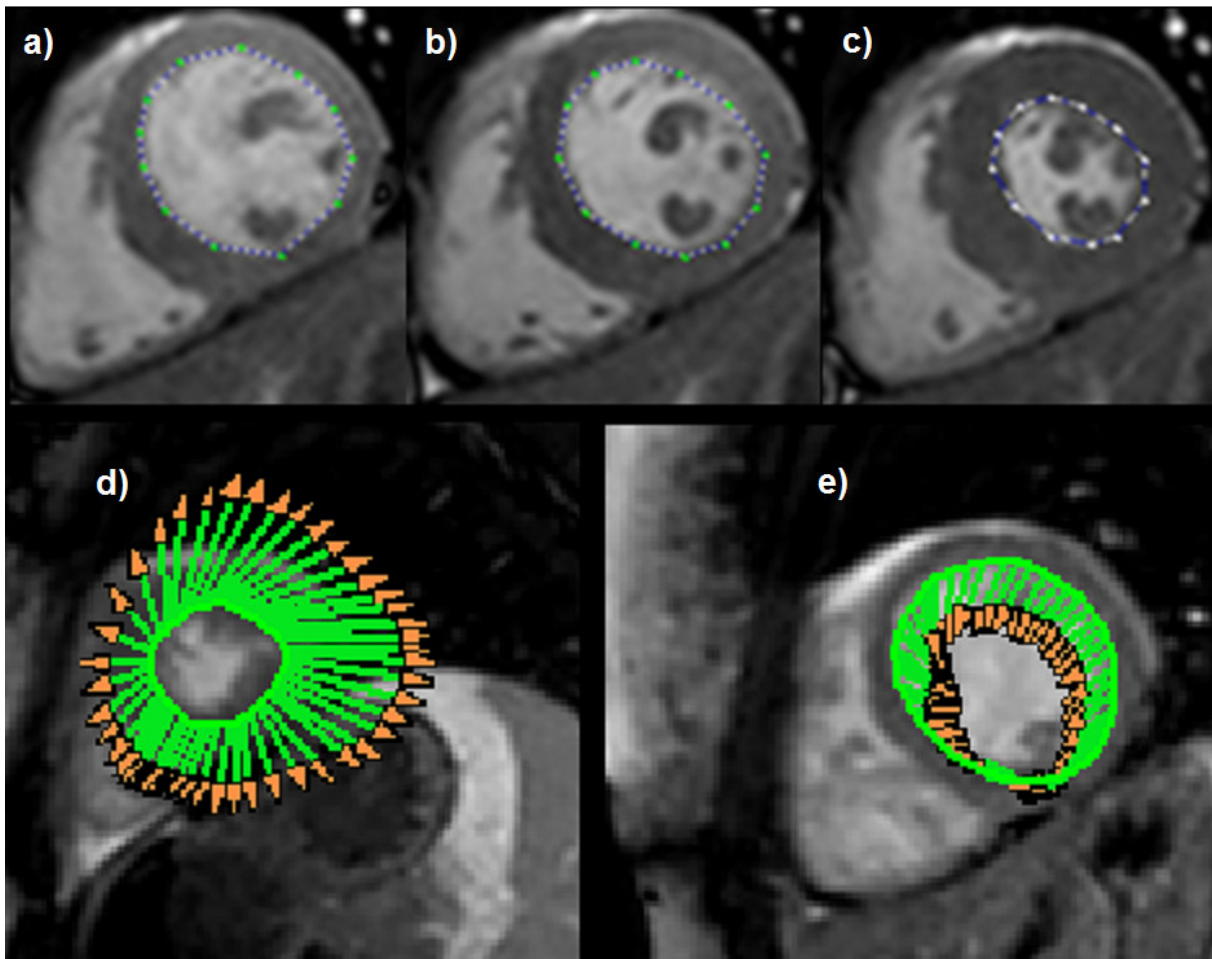


**Abb. 12:** RV-Strain-Analyse (FTI; lange Achse)

Oben: a) Markierung des rechten Ventrikels in einer diastolischen HLA-Sequenz und Bewegung dieser *Features* bis zur Systole (c); unten: d) Deformitätsbewegungen (grüne Pfeile mit orangener Spitze) während der Diastole und e) Systole des linken Ventrikels

Dieses Verfahren wurde für den rechten wie für den linken Ventrikel angewandt. Beim rechten Ventrikel wurde vor der Markierung zusätzlich das Herz gespiegelt (*pictures mirroring*). So behandelt die Software den eigentlich rechten wie einen linken Ventrikel.

Bei den Bildern der kurzen Achse (SAX) begann die Markierung antero-septal und beschrieb einen geschlossenen Kreis im Uhrzeigersinn.

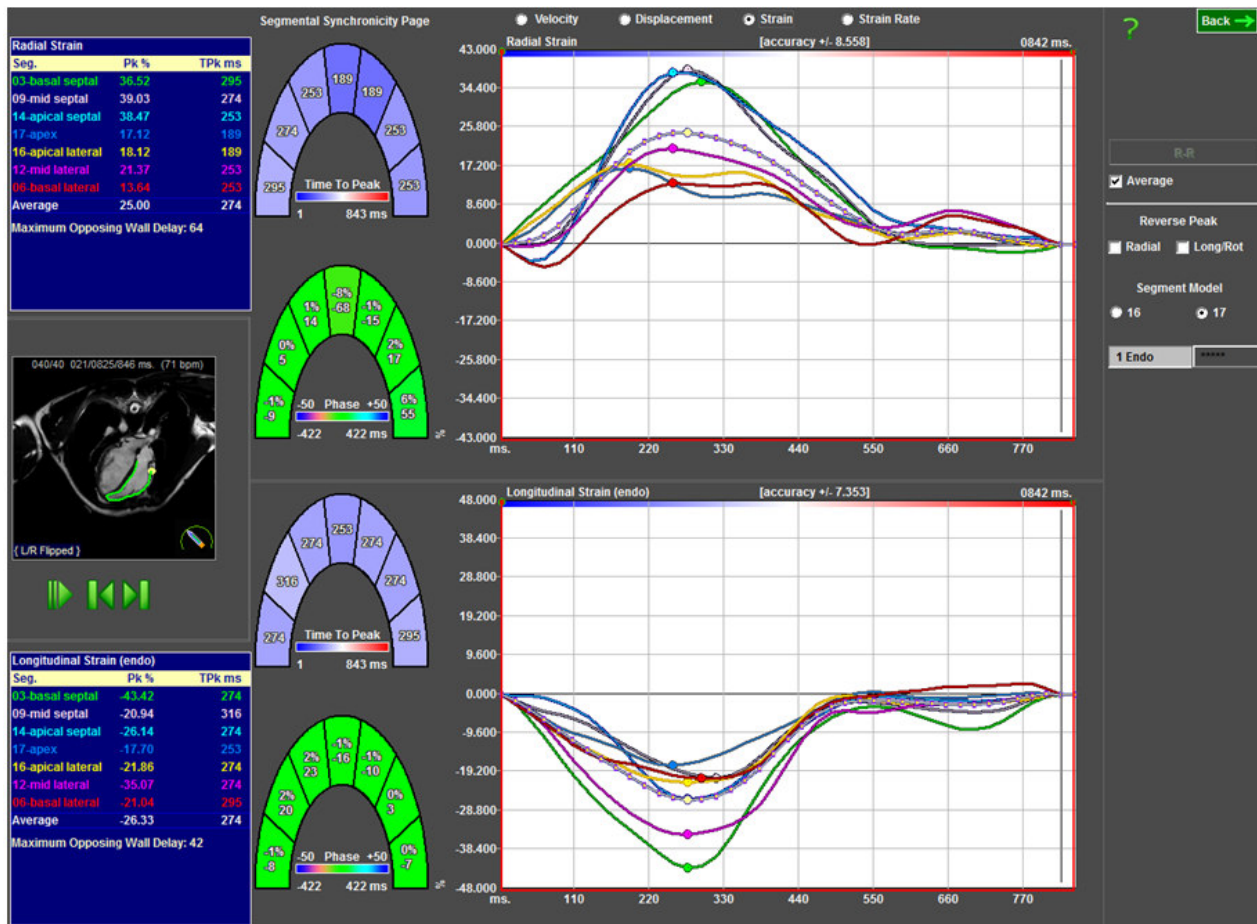


**Abb. 13:** LV-Strain-Analyse (FTI; kurze Achse)

Oben: a) Markierung des Endokards während maximaler Füllung und automatische Verfolgung dieser Markierungen (*Features*) bis zur Systole (c);  
unten: Deformitätsbewegungen (grüne Pfeile mit orangener Spitze) während der Diastole (d) und Systole (e)

Die Software sucht die eingezeichneten Markierungen in den nachfolgenden Herzphasen des Herzzyklus auf und berechnet aus den gewonnenen Informationen die Deformitätsparameter (*Velocity*, *Displacement*, *Strain* und *Strain-Rate*), welche graphisch dargestellt werden (siehe Abb. 14). Auf diese Weise kann die Plausibilität der Messung zusätzlich visuell überprüft werden. Idealerweise sollten die Graphen der einzelnen Herzsegmente zusammen steigen und fallen. Auch in den Werten sollte es keine großen Ausreißer geben, solange keine Wandbewegungsstörungen vorliegen.

Bei der Hälfte der Probanden wurden die Markierungen zum Zeitpunkt der maximalen Systole korrigiert, da die Software Probleme beim Verfolgen (*Tracking*) der Markierungen hatte. Dann wurde die Analyse erneut gestartet.



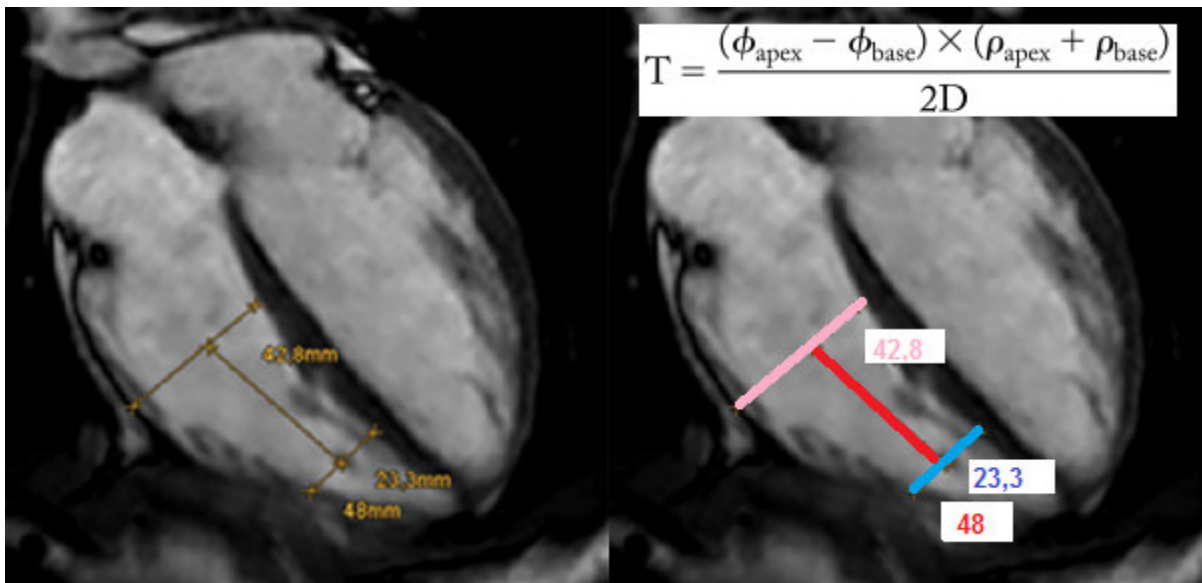
**Abb. 14:** Graphen der *Strain*-Werte (FTI)

*Strain*-Kurven (oben: radialer *Strain*; unten: longitudinaler *Strain*) in der langen Achse des rechten Ventrikels

Abschließend wurden die Ergebnisse exportiert und zusätzlich Bilder von den *Strain*- und *Strain-Rate* Graphen gespeichert, um so auch im Nachhinein die Qualität der Ergebnisse visuell überprüfen zu können.

Für die Berechnung der linksventrikulären Torsion nach Rüssel (Rüssel et al., 2009) wurden die Innendurchmesser der apikalen und basalen Schnittebene und die Distanz zwischen diesen beiden Schnittebenen bestimmt. Aus dem jeweiligen Innendurchmesser wurde der Radius berechnet.





**Abb. 15:** LV-Torsion (FTI)

Messung der Innendurchmesser (rosa Linie=basal und blaue Linie=apikal; Angaben in Millimetern ) und der Distanz zwischen den Schnittebenen (rote Linie) für die Bestimmung der linksventrikulären Torsion eines Patienten; oben rechts: Formel zur Berechnung der Torsion (Rüssel et al., 2009)

### Stärken des FTI

Ein praktischer Vorteil des FTI gegenüber dem *Tagging* ist, dass keine zusätzlichen Sequenzen benötigt werden. Kardiale MRT-Standardsequenzen (SSFP-Sequenzen) reichen aus, wodurch die MRT-Aufnahmedauer verkürzt wird (Hor et al., 2010; Rahman et al., 2017). Das FTI liefert gut reproduzierbare Ergebnisse (Schmidt et al., 2017). Insbesondere für den globalen zirkumferentiellen und longitudinalen *Strain* liefert das FTI reproduzierbare Ergebnisse mit einer geringen *Intra- und Inter-Observer-Variabilität* (Andre et al., 2015; Augustine et al., 2013; Taylor et al., 2015). Auch globale diastolische *Strain*-Parameter werden vom FTI zuverlässig erkannt (Kuetting et al., 2015).

Das FTI ist von den Feldstärken (1,5 oder 3 Tesla) der MRT-Geräte unabhängig (Schuster et al., 2013). Zudem wurde das FTI-Verfahren vielfach erfolgreich validiert (Rahman et al., 2017). Hor et al. stellten in einer Studie mit 233 Duchenne-Erkrankten eine hohe Übereinstimmung des zirkumferentiellen *Strains* zwischen der FTI- und der HARP (*Harmonic Phase Post-Processing*)-Methode fest (Hor et al., 2010). Augustine et al. zeigten die Übereinstimmung zwischen der FTI- und der *Tagging*-Methode im zirkumferentiellen *Strain* (Augustine et al., 2013). Auch gegenüber der *Speckle Tracking*

Echokardiographie (STE) liegen Validierungsstudien vor, die die höchste Übereinstimmung für den GLS und GCS zeigen (Augustine et al., 2012; Padiyath et al., 2013; Pedrizzetti et al., 2016). Gegenüber dem STE kann das FTI mehr Herzsegmente erfolgreich analysieren. So konnten in einer großen FTI-Studie 90 % der Segmente von der Software verfolgt und analysiert werden (Augustine et al., 2013). Bei der STE sind dagegen 20 % nicht auswertbare Segmente bekannt (Marwick et al., 2009). Dies ist ursächlich auf die bessere Bildqualität im MRT zurückzuführen, die eine bessere Konturabgrenzung in allen Herzabschnitten ermöglicht. Der hohe klinische Wert des FTI konnte ebenso bereits mehrfach belegt werden. Mit Hilfe von FTI-*Strain*-Analysen können, wie beim *Speckle Tracking*, subtile kardiale Veränderungen festgestellt werden, welche sich nicht in einer Veränderung globaler Funktionsparameter, wie der EF, wiederfinden. So konnten beispielsweise veränderte zirkumferentielle *Strain*-Werte und gleichzeitig normwertige EF bei einer Gruppe von Kindern mit univentrikulären Herzen gezeigt werden (Moore et al., 2013). Bei einem Kollektiv von Kindern zehn Jahre nach Therapie ihrer Aortenisthmusstenose legte das FTI ebenso systolische Funktionsverluste trotz erhaltener EF offen (Kutty et al., 2013). Zusätzlich besitzen *Strain*-Analysen mittels FTI einen prognostischen Wert für kardiale Ereignisse (Yang et al. 2017).

### **Grenzen des FTI**

Das FTI besitzt eine schlechtere zeitlichen Auflösung als das *Speckle Tracking* (Augustine et al., 2012; Schuster et al., 2016). Zudem wird die maximale räumliche Auflösung durch die zu verfolgenden Strukturen begrenzt (hier: *Features*; etwa 8x8 Pixel). Bewegungen unterhalb der *Feature*-Größe werden nicht registriert (Pedrizzetti et al., 2016). Ebenso wie beim STE können Bewegungen, die aus der Bildebene herausgehen, nicht aufgenommen werden und Bewegungen, welche in die Bildebene ziehen, führen zu Artefakten (Pedrizzetti et al., 2016). Weitere Artefakte können durch Blutflüsse an der Endokardgrenze entstehen, da das kardiale MRT auch ohne Kontrastmittel dazu in der Lage ist Blutsignale aufzunehmen (Pedrizzetti et al., 2016). Unterschiede zwischen den verschiedenen Software-Anbietern und eine fehlende Standardisierung des Analysevorganges sind eine weitere Varianzquelle (Schuster et al., 2015). Auf segmentaler Ebene, im radialen *Strain* und in

apikalen Herzsegmenten ist die Reproduzierbarkeit des FTI schwächer (Augustine et al., 2013; Morton et al., 2012; Taylor et al., 2015). Zudem ist die Analyse der Rotationsparameter im FTI der *Tagging*-Methode unterlegen (Kuetting et al., 2015). Wie beim *Speckle Tracking* fehlen auch im FTI klare pathologische *Strain*-Grenzwerte. Für den rechten Ventrikel fehlen bis heute sogar Normwertstudien.

**Tab. 6:** *Feature Tracking Imaging*: Stärken und Grenzen

<b>Feature Tracking Imaging</b>	
<b>Stärken und Vorteile</b>	<b>Grenzen und Fehlerquellen</b>
<p><b>Benötigt keine gesonderten Sequenzen</b>, sondern analysiert Standard-SSFP-Sequenzen: kürzere MRT-Aufnahmedauer; schnellere Analyse als <i>Tagging</i></p> <p><b>Hohe Reproduzierbarkeit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Feldstärken (1,5 oder 3 Tesla)-unabhängig</li> <li>- Geringe <i>Intra- und Inter-Observer</i>-Varianz</li> <li>- LV GCS und GLS (globale Parameter) sehr reproduzierbar</li> </ul> <p><b>Vielfache Validierung:</b> gute Korrelation mit <i>Tagging</i>, HARP und <i>Speckle Tracking</i> (Ultraschall)</p> <p><b>Robuster Algorithmus:</b> erkennt mehr Herzsegmente als Ultraschall</p> <p><b>Detektiert subtile kardiale Dysfunktion</b> vor Veränderung globaler Parameter wie der EF</p> <p><b>Prognostischer Wert</b> für kardiale Ereignisse von FTI-<i>Strain</i>-Analysen</p>	<p><b>Zeitliche Auflösung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- geringer als beim <i>Speckle Tracking</i></li> </ul> <p><b>Räumliche Auflösung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewegungen unterhalb der Pixelgröße werden nicht registriert</li> <li>- Bewegungen aus der Bildebene</li> </ul> <p><b>Artefakte durch Blutfluss</b></p> <p><b>Software-Unterschiede</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende Standardisierung der Kontureinzeichnung, Analyse-Algorithmen, Anzeiger der <i>Tracking</i>-Qualität</li> </ul> <p><b>Ausgeprägte Varianz auf:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- segmentaler Ebene, beim radialen <i>Strain</i> und apikal</li> </ul> <p>Geringere Sensitivität für Rotationsparameter als <i>Tagging</i></p>



## 2.3 Kardiale Dimensionen

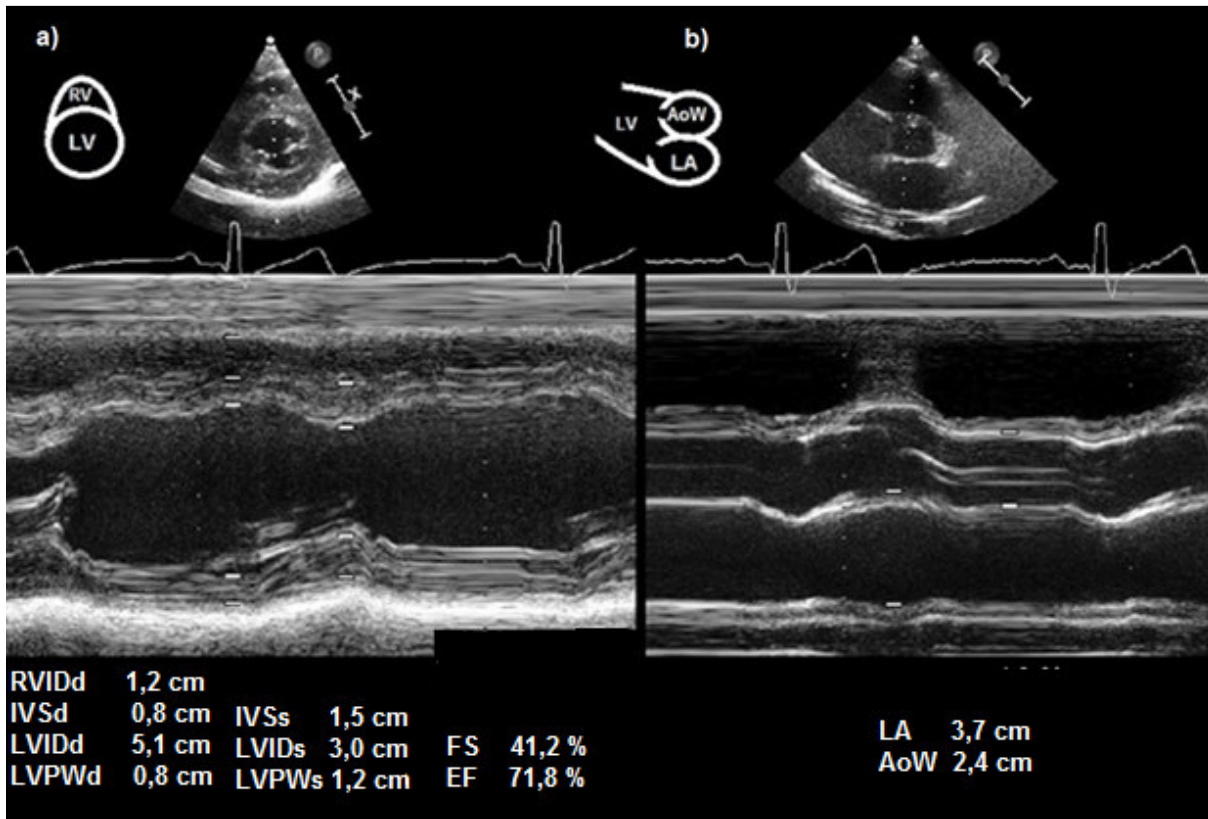
### 2.3.1 M-Mode-Echokardiographie

Die *M-Mode*-Echokardiographie (*M-Mode*) ist ein eindimensionales, echokardiographisches Verfahren. Mit ihr lassen sich senkrecht zum Schallstrahl liegende dynamische Veränderungen von Herzabschnitten über die Zeit darstellen. Dabei dient ein simultan abgeleitetes EKG dazu, die *M-Mode*-Darstellung zu den einzelnen Herzphasen zuordenbar zu machen. Kardiale Dimensionen und Bewegungsmuster sind mittels *M-Mode* durch den Herzzyklus hindurch ausmessbar. Die zeitliche Auflösung ist dabei hoch (Buck, 2007a).

Zur Orientierung ist oberhalb des *M-Modus* ein 2D-Sektorbild mit der aktuellen *M-Mode*-Bildlinie mitabgebildet, so dass der Schallstrahl des *M-Modus* optimal positioniert werden kann (siehe Abb. 16). Gemessen wurden mit dem *M-Mode* vier verschiedene Herzabschnitte. Für die ersten zwei Messungen, wurde eine parasternal lange Achse des linken Ventrikels aufgenommen. In der ersten Anlotung wurden die Durchmesser des linken Vorhofs und der Aortenwurzel ausgemessen, während der Schallstrahl vor der Aortenklappe lag. Durch Schwenken des Schallstrahls hinter die Mitralklappe in der gleichen parasternalen langen Achse wurden die Durchmesser des rechten Ventrikels in der Diastole (RVDd) und die Durchmesser des Interventrikularseptums (IVS), des Innendurchmessers des linken Ventrikels (LVD) und der linksventrikulären Hinterwand (LVPW) in Diastole und Systole aufgenommen. Die Voreinstellungen wurden in der parasternal langen Achse gemacht. Für die Messungen wurde der Schallkopf in die kurze Achse gedreht. Die Durchmesser wurden dabei jeweils von der Vorderkante der einen Struktur zur Vorderkante der nächstfolgenden Struktur gemessen.

Zur zeitlichen Zuordnung der Herzphasen wurden die Q-Zacken der QRS-Komplexe als Diastole mit maximal weiten Ventrikeln und der Zeitpunkt mit dem geringsten Ventrikeldurchmesser als Systole definiert. Aus den linksventrikulären Durchmessern in der Systole und der Diastole wurden automatisch vom dem Ultraschallprogramm die Ejektionsfraktion (EF) und die Verkürzungsfraktion (FS) nach Teichholz errechnet (Teichholz et al., 1976).

Die Berechnung der EF aus eindimensionalen Messungen ist allerdings sehr fehlerbehaftet, weil sie nur für Ventrikel mit physiologischer Geometrie zuverlässig misst (Lang et al., 2015). Im Gegensatz dazu kann die Verkürzungsfraction als orientierende Messung weiter sinnvoll sein (Lang et al., 2015).



**Abb. 16:** *M-Mode*

a) Durchmesser von Herzkammern und –wänden in der parasternalen kurzen Achse mit typischen Veränderungen während der Herzphasen; b) Durchmesser der Aortenwurzel (AoW) und des linken Vorhofs (LA); oben: jeweils 2D-Sektorbild mit anatomischer Skizze (LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel)

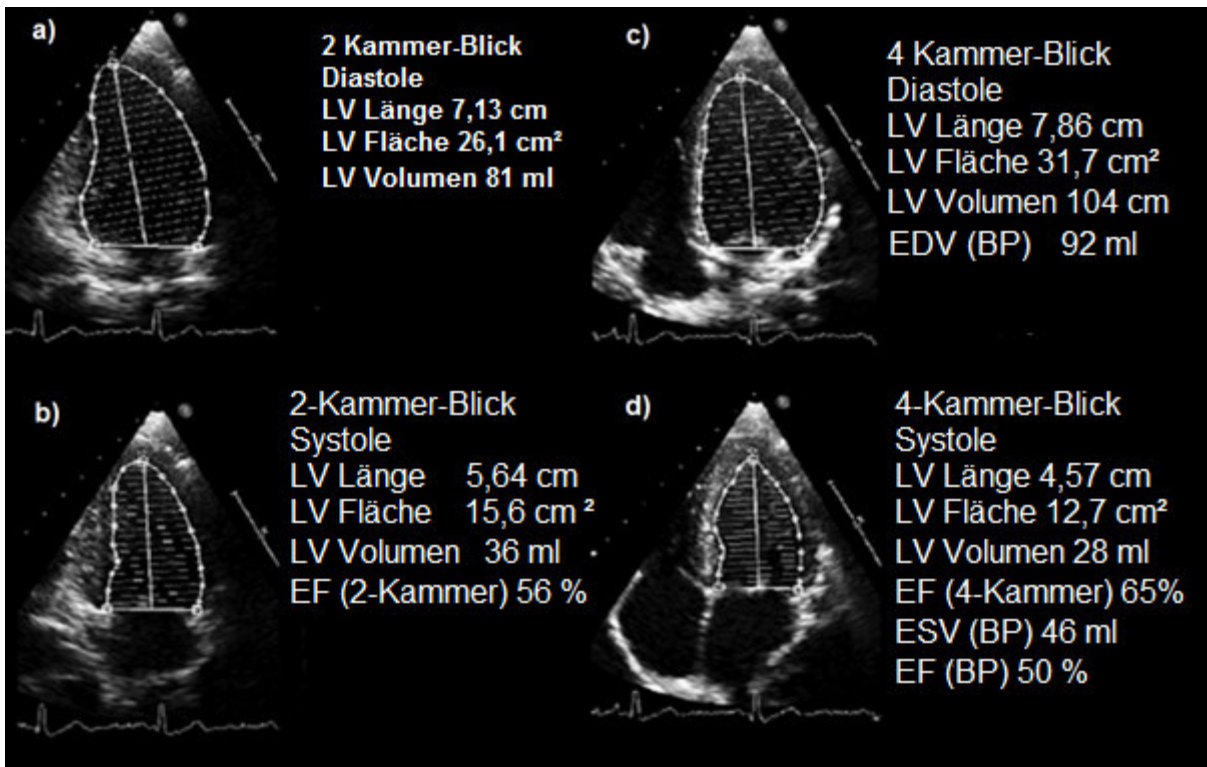
Zur Vergleichbarkeit der gemessenen Durchmesser aus dem *M-Mode* wurden *Z-Scores* gebildet. *Z-Scores* helfen bei der Fragestellung, ob ein Messwert im Vergleich zu einer Referenzgruppe normal oder abnormal ist. Ein *Z-Score* beschreibt, wie viele Standardabweichungen über oder unter der Referenzgruppe ein gemessener Wert liegt. Bei einem Kind mit Klappeninsuffizienz können steigende *Z-Scores* beispielsweise anzeigen, dass eine Herzkammer über die normalen Maße in dem Wachstum des Kindes hinaus dilatiert (Chubb und Simpson, 2012). Dies veranschaulicht den großen Nutzen von *Z-Scores* in der Kinderkardiologie.

Ein positiver *Z-Score* bedeutet, dass das Ergebnis über dem mittleren Wert der Referenzgruppe liegt. Ein negativer *Z-Score* bedeutet, dass das Ergebnis darunter liegt. Ein *Z-Score* von eins bedeutet, dass der gemessene Wert um eine Standardabweichung von der Referenzgruppe abweicht. Wenn sich das FFTS-Studienkollektiv nicht von der gesunden Referenzgruppe unterscheidet, sollten 95 % der Messwerte der FFTS-Zwillinge einen *Z-Score* von -2 bis 2 haben. Die oben genannten *M-Mode*-Messungen wurden mit den Referenzwerten der Studie von Kampmann et al. verglichen (Kampmann et al., 2000). In dieser Studie wurden 2036 herzgesunde, mitteleuropäische Neugeborene und Kinder im Alter von 0 bis 18 Jahren untersucht. Aus den erhobenen Messungen wurden körperflächen- und altersadaptierte Erwartungswerte mit Standardabweichung formuliert. Für RVIDd, IVSd, LVIDd, LVIDs, LVPWd und LA wurde der Online-Kalkulator Parameter(z) genutzt (<http://parameterz.blogspot.de/2008/09/m-mode-z-scores.html>; Zugriffsdatum: 27.10.2015). Für IVSs und LVPWs wurde der Online-Kalkulator Ped(z) genutzt (<https://www.pedz.de/de/herz.html>; Zugriffsdatum: 27.10.2015). So wurden körperoberflächenadaptierte *Z-Scores* berechnet. Als Einschränkung gilt anzumerken, dass diese Kalkulatoren entweder das Alter oder die Körperoberfläche berücksichtigen können, nicht jedoch beide Variablen gleichzeitig berücksichtigen.

### 2.3.2 2D-Echokardiographie

In der zweidimensionalen Echokardiographie lässt sich ein guter Eindruck von kardialen Morphologien und Volumina gewinnen. Zur zweidimensionalen Volumetrie des linken Ventrikels wurde die *Biplane*-Methode der Scheibchensummation nach Simpson angewandt (siehe Abb. 17). Sie beruht auf der Summation von Scheibchen gleicher Höhe und stellt die aktuell empfohlene 2D-Volumetrie-Methode der Wahl dar (Lang et al., 2015). Bei dieser Methode wird in zwei Ebenen, hier dem Vier- und Zwei-Kammer-Blick, die Endokard-Blut-Grenze von der Klappenebene bis zum Apex markiert. Die Kontur wird durch die Verbindung der sich gegenüberliegenden Bereiche des Mitralsrings mit einer Linie geschlossen. Dann werden automatisch gleich hohe Scheibchen gebildet. Durch Auswertung von zwei Bildebenen mit je einem systolischen und diastolischen Bild errechnen sich die ESV (BP) und EDV (BP) mit zugehöriger EF (BP).

Durch die Berechnung der Volumina aus zwei Ebenen basieren die Ergebnisse auf weniger geometrischen Annahmen als die Volumen-Berechnungen, insbesondere die EF, aus der eindimensionalen *M-Mode*-Echokardiographie. Aber auch die *Biplane*-Methode übersieht abnorme Anatomien, die im Zwei- und Vier-Kammer-Blick nicht sichtbar sind (Lang et al., 2015).



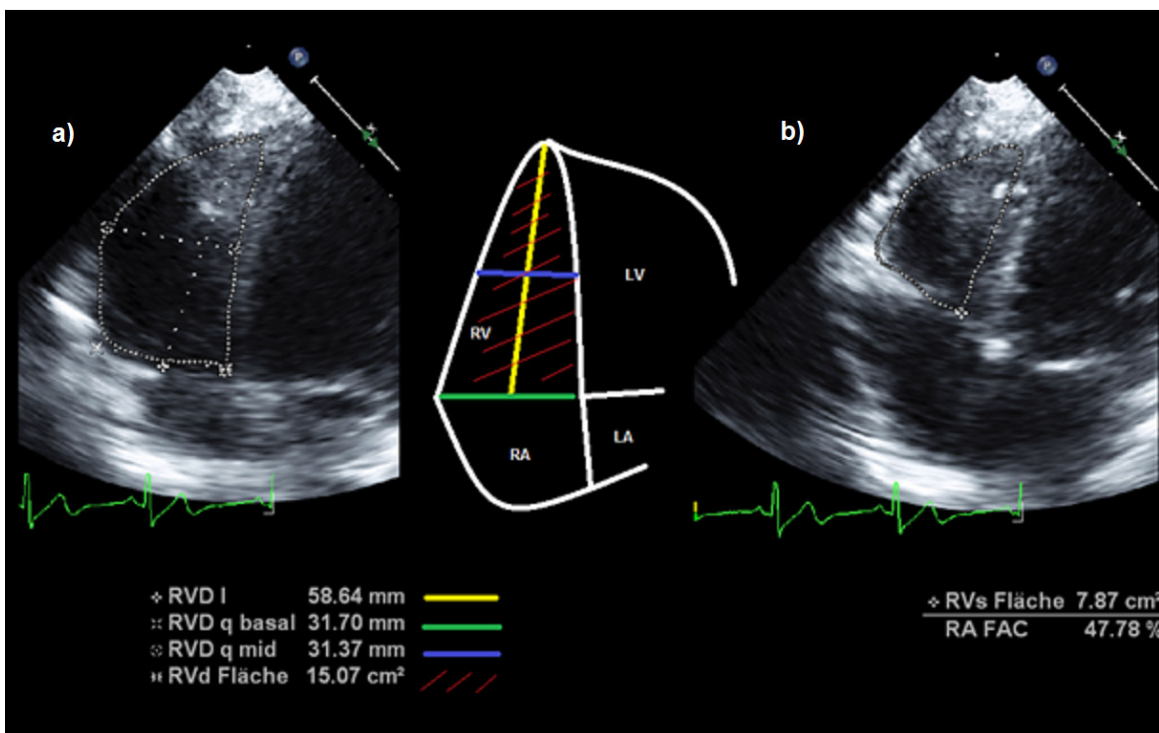
**Abb. 17:** LV-2D-Volumetrie (*Biplane*-Methode)

Links: Zwei-Kammer-Blick in Diastole (a) und Systole (b); rechts: Vier-Kammer-Blick in Diastole (c) und Systole (d)

Für den rechten Ventrikel wurden in der 2D-Echokardiographie Durchmesser und Flächen aus dem rechtsventrikulär-fokussierten Vier-Kammer-Blick berechnet. Wegen fehlender Referenzpunkte ist es schwer den rechten Ventrikel optimal einzustellen (Rudski et al., 2010). Beim rechtsventrikulär-fokussierten Vier-Kammer-Blick sollte der Schallkopf so gedreht werden, dass maximale Durchmesser im rechten Ventrikel erreicht werden. Dabei sollte sich der Schallkopf aber weiter über der Herzspitze befinden und die Schallebene sollte die Mitte der linken Herzkammer durchschneiden (Rudski et al., 2010).

Nach der Bildeinstellung konnten zudem der basale, der mittventrikuläre und der longitudinale RV-Durchmesser (von der Trikuspidalklappenebene bis zur Herzspitze) ausgemessen werden. Der basale RV-Durchmesser ist per Definition der längste Durchmesser der kurzen Achse im basalen Herzdrittel (Rudski et al., 2010). Vor allem die Messung des basalen RV-Durchmessers wird von der ASE empfohlen (Rudski et al., 2010).

In der gleichen Bildeinstellung wurde außerdem die FAC (*Fractional Area Change*) berechnet. Dabei wurde die Endokard-Blut-Grenze des rechten Ventrikels nachgezeichnet. Trabekel und Sehnen wurden in die Kammer-Volumina eingeschlossen. Die FAC wird von der ASE als Parameter zur quantitativen Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion empfohlen (Rudski et al., 2010). Die FAC berechnet sich aus den Flächen der End-Diastole und End-Systole wie folgt:  $FAC = 100 * (EDV - ESV)/EDV$  (Rudski et al., 2010).



**Abb. 18:** Fractional Area Change (FAC) und RV-Durchmesser  
RV-fokussierter 4-Kammer-Blick in a) Diastole und b) Systole; mittig: Skizze der RV-Durchmesser und anatomischer Herzstrukturen

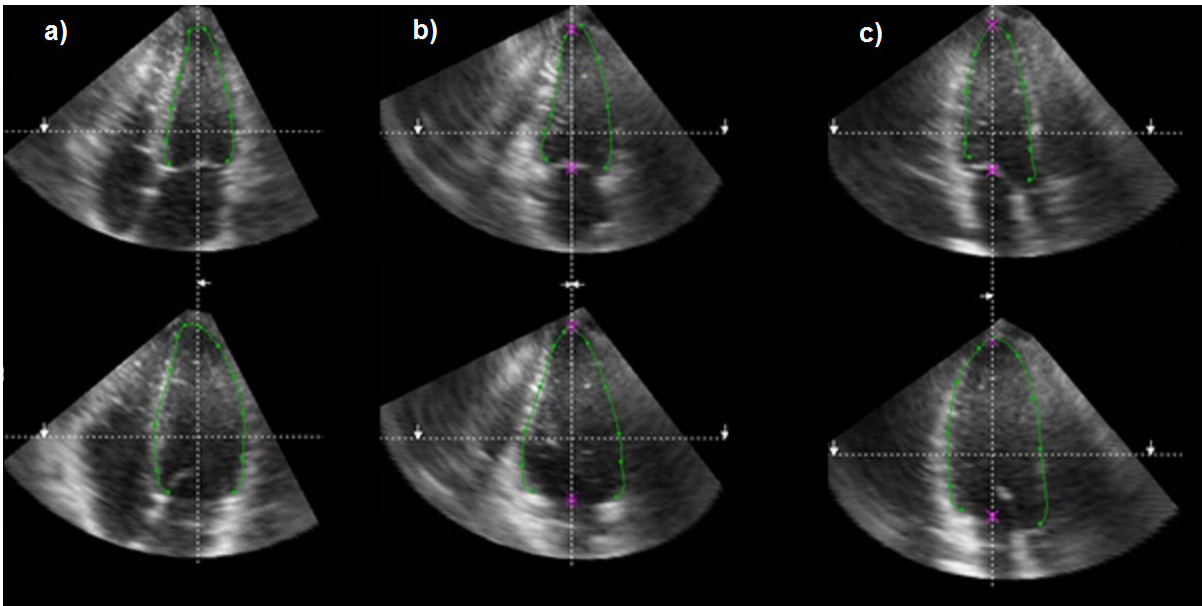
### 2.3.3 3D-Echokardiographie: Volumetrie

Zur Volumen-Ausmessung der Herzkammern wurden die 3D-Datensätze mit der Software *4D LV Analysis 2.7 bzw. 4D RV Function 1.1.3* (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland) ausgewertet. Die Konturen-Erkennung bei beiden Kammern wurde auf 30 festgesetzt, um eine gute Endokardabgrenzung zu ermöglichen (Laser et al., 2010). Als erster Schritt der Auswertung wurde ein möglichst guter Datensatz ausgewählt. Kriterien für eine hohe Qualität des Datensatzes waren eine gute Abgrenzbarkeit von Endokard zur Herzhöhle und die möglichst vollständige Abbildung der Herzkammer. Daher mussten einige Datensätze von der Auswertung ausgeschlossen werden (siehe 3.2.3 Ergebnisse: 3D-Echokardiographie).

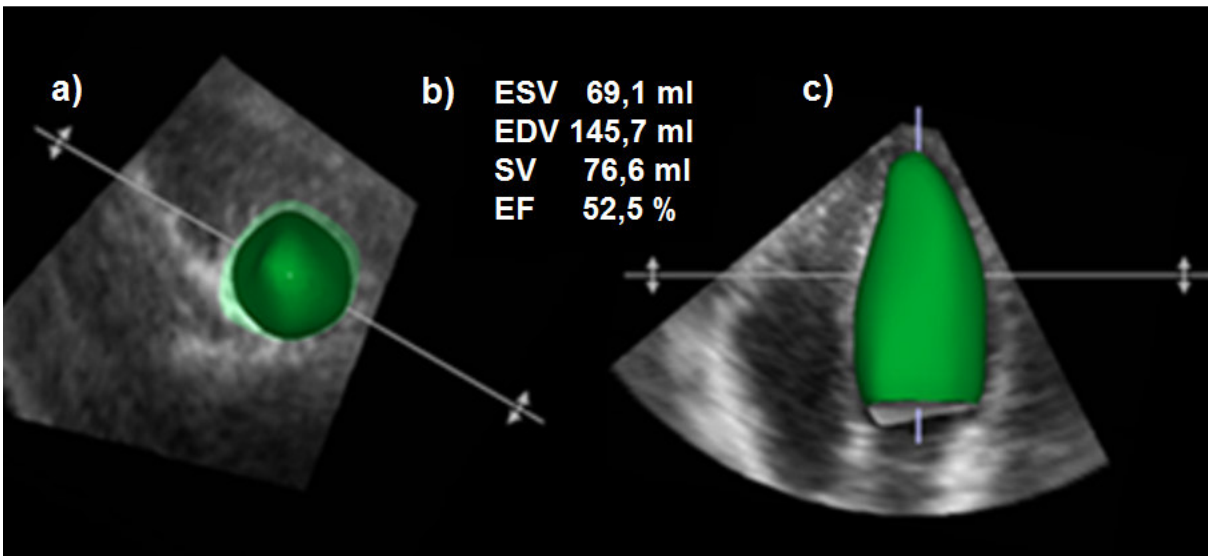
Beim linken Ventrikel mussten die Achsen der verschiedenen Bildebenen so ausgerichtet werden, dass die Längsachse den Apex und die Mitte der Mitralklappenebene schnitt. Außerdem mussten der endsystolische und enddiastolische Zeitpunkt definiert werden. Der *Frame* am QRS-Komplex mit dem größten Durchmesser wurde als enddiastolischer Zeitpunkt festgesetzt und der letzte *Frame* vor Öffnung der Mitralklappe als endsystolischer Zeitpunkt. Bei letzterem Zeitpunkt ist die Herzkammer maximal zusammengezogen. Nachfolgend wurde jeweils ein echokardiographisches Bild der Systole und eines der Diastole im Vier-, Drei- und Zwei-Kammer-Blick angezeigt und die Endokard-Blutgrenze markiert (siehe Abb. 19). Vor allem mittventrikulär zeigten die linken Herzkammern durch die Papillarmuskeln eine unscharfe Abgrenzung des Endokards von der Herzhöhle. In diesen Fällen wurde die Markierung mittig durch diese trabekulären Strukturen gewählt. Ansonsten wurden die Trabekel, wie empfohlen, ins Volumen eingeschlossen (Lang et al., 2015).

Nach den Markierungen konnten mittels *4D-Analyse-Software* die Berechnungen gestartet werden und auf einem Blick waren Volumina und EF samt 3D-Modell sichtbar (siehe Abb. 20). Falls eine fehlerhafte Ausmessung erkannt wurde, beispielsweise durch eine Ausbeulung in der kurzen Achse, welche das Interventrikularseptum überschreitet, wurden die vorangegangenen Schritte wiederholt.





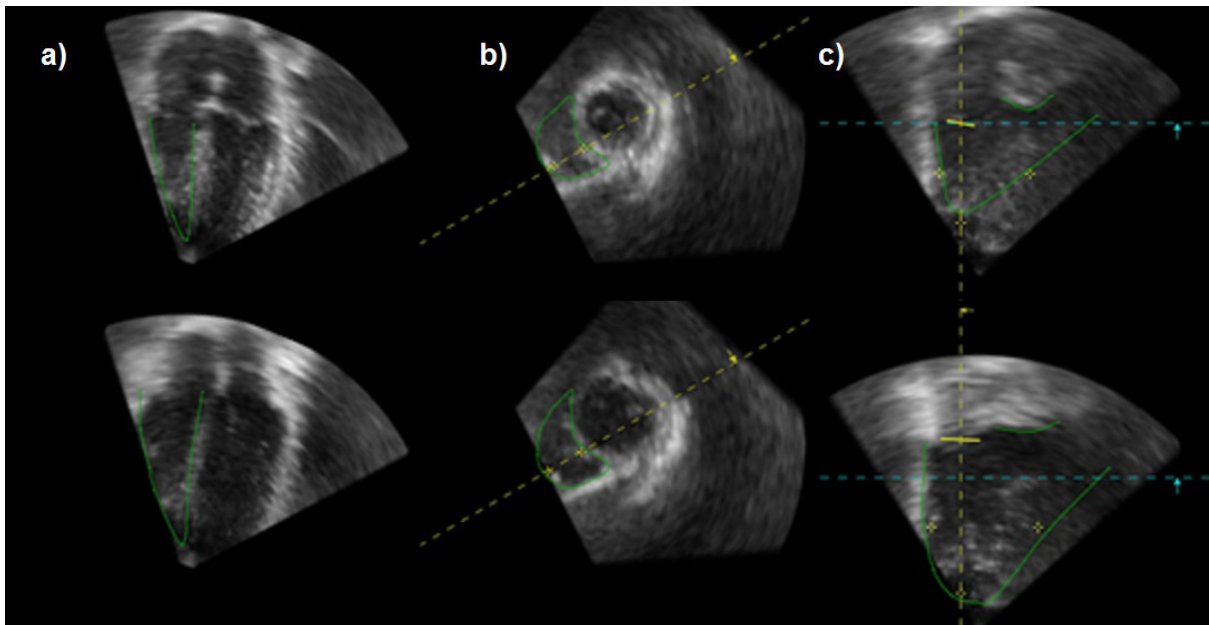
**Abb. 19:** LV-3D-Volumetrie (Endokardmarkierungen)  
 Markierungen (grün) der systolischen (oben) und diastolischen (unten) Datensätze der linken Herzkammer im a) Vier-, b) Zwei- und c) Drei-Kammer-Blick



**Abb. 20:** LV-3D-Volumetrie (Ergebnis)  
 Ergebnis-Dialogfeld der 3D-Volumetrie mit 3D-Modell der linken Herzkammer in der kurzen (a) und langen Achse (c) und den globalen Volumina (b)

Beim rechten Ventrikel wurden nach der Achsen-Einstellung die Trikuspidal- und Mitralklappe sowie der Apex des linken Ventrikels mittig eingezeichnet.

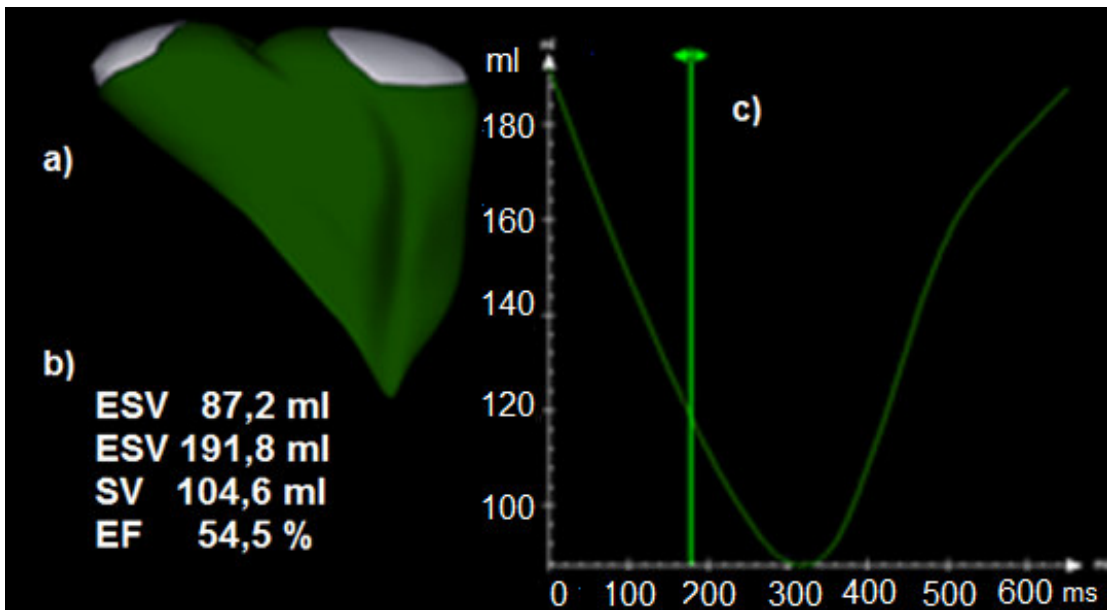
Dabei wurde die jeweilige Schnittebene (zunächst basal auf Klappenebene, dann apikal) im Vier-Kammer-Blick ausgewählt und die Strukturen in der kurzen Achse markiert. Endsystole und Enddiastole wurden analog zum linken Ventrikel bestimmt. Schließlich wurden die Endokard-Konturen zunächst im Vier-Kammer-Blick im endsystolischen und enddiastolischen *Frame* nachgezeichnet. Danach wurden die Endokard-Konturen im koronaren und sagittalen Anschnitt nachgezeichnet (siehe Abb. 21). Zuletzt wurden auch bei der Software für den rechten Ventrikel auf einem Blick Volumina und EF samt 3D-Modell sichtbar (siehe Abb. 22). Die Volumetrie des rechten Ventrikels stellte sich als äußerst anspruchsvoll dar. Anteile des rechten Ventrikels waren oftmals von der Echo-Aufnahme nicht voll erfasst und die Endokard-Kammer-Abgrenzung meist nur schemenhaft zu erkennen.



**Abb. 21:** RV-3D-Volumetrie (Endokardmarkierungen)

Markierungen (grün) der systolischen (oben) und diastolischen (unten) Datensätze der rechten Herzkammer im a) Vier-Kammer-Blick, in b) koronarer und c) sagittaler Schnittebene (von links nach rechts)





**Abb. 22:** RV-3D-Volumetrie (Ergebnis)

Ergebnis-Dialogfeld der 3D-Volumetrie mit a) 3D-Modell des rechten Ventrikels, b) den globalen Volumen-Parametern und c) einer Volumen-Zeit-Kurve

### 2.3.4 MRT: Volumetrie

Die kardialen Volumenmessungen im MRT wurden von einem erfahrenen Radiologen (Dr. Jonas Dörner) durchgeführt. Dazu wurde die „Scheibchen-Summations-Methode“ nach Simpson benutzt. Hierbei wurde in jeder Schicht ( $n=12$ ) der kurzen Achse das Endokard zum Zeitpunkt der Endsystole und Enddiastole nachgezeichnet. Die Papillartrabekel wurden dabei ins intraventrikuläre Volumen eingeschlossen. Aus Kenntnis der Flächen und Multiplikation mit der jeweiligen Schichtdicke wurden endsystolische und enddiastolische Volumina (ESV und EDV) für die „Scheibchen“ errechnet. Durch Summation der „Scheibchen“ konnte das Volumen der untersuchten Herzkammer (RV oder LV) bestimmt werden (Strohm et al., 2006b).

### 2.3.5 Körperoberflächen (KOF)-Bezug

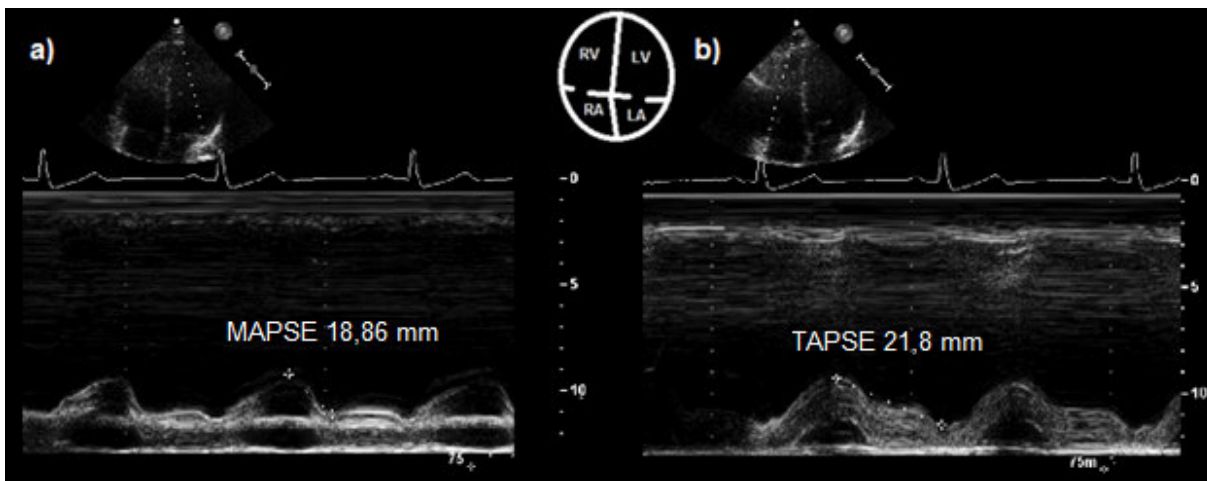
Alle kardialen Volumen-Parameter wurden zur besseren Vergleichbarkeit von Zwillingen mit unterschiedlichen Körpergrößen durch die jeweilige Körperoberfläche (KOF) des Patienten dividiert. Die Körperoberflächenparameter wurden nach Haycock berechnet (Haycock et al., 1978).

$$KOF (m^2) = 0,024265 * (Körpergröße cm)^{0,3964} * (Körpergewicht kg)^{0,5378}$$

## 2.4 Herzultraschall: MAPSE und TAPSE, Fluss- und Gewebe-Doppler

### 2.4.1 MAPSE und TAPSE

Die MAPSE (*Mitral Annular Plane Systolic Excursion*; systolische Mitralklappenexkursion) und TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*; systolische Trikuspidalklappenexkursion) wurden im Vier-Kammer-Blick gemessen. Der *M-Mode*-Bildstrahl wurde dabei jeweils am lateralen Klappenring positioniert. Gemessen wurden die maximalen Bewegungen der Klappen in Richtung Herzspitze während der Systole. MAPSE und TAPSE sind Parameter für die longitudinale systolische Funktion (Koestenberger et al., 2012; Lang et al., 2015).



**Abb. 23:** *M-Mode*: MAPSE und TAPSE

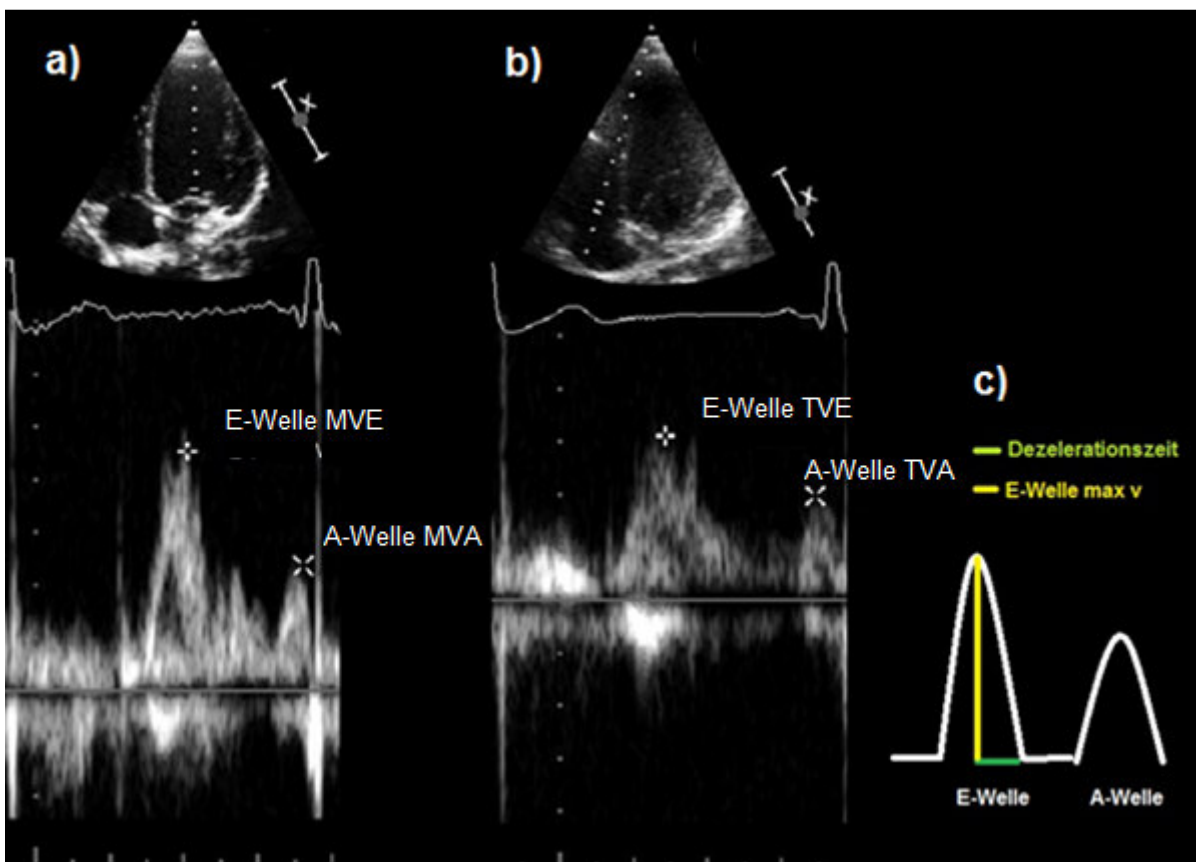
a) MAPSE und b) TAPSE im Vier-Kammer-Blick (2D-Sektorbild und anatomische Orientierungsskizze oben): die systolischen Klappenbewegung in Richtung Herzspitze

Die Ergebnisse der MAPSE und TAPSE wurden mit den Referenzwerten der Studien von Koestenberger et al. (Koestenberger et al., 2012, 2009) verglichen. Mit Hilfe des Online-Kalkulators Ped(z) (<https://www.pedz.de/de/herz.html>; Zugriffsdatum: 27.10.2015) wurden altersadaptierte Z-Scores erstellt.

### 2.4.2 Fluss-Doppler

Mit der Doppler-Methode, beruhend auf Christian Dopplers astronomischen Beobachtungen (Doppler, 1842), können Geschwindigkeiten bestimmt werden. Sender von Licht- oder Schallwellen, die sich auf den Empfänger zubewegen, haben eine höhere Frequenz als Sender, die sich vom Empfänger wegbewegen.

Dieses Phänomen nennt man Doppler-Effekt. Für die Doppler-Echokardiographie wird die Phasen-Verschiebung der Ultraschallwellen von den sich bewegenden roten Blutkörperchen genutzt. Beim Fluss-Doppler ist eine örtliche Zuordnung der Doppler-Geschwindigkeiten möglich, indem Schallsignale nach einem bestimmten definierten Zeitpunkt registriert werden. Dieser Empfangszeitpunkt entspricht der Zeit, die die Ultraschallwellen bis zum festgelegten Punkt hin und zurück benötigen (Buck, 2007b). Für die Beurteilung der ventrikulären Füllung wurden im apikalen Vier-Kammer-Blick Blutströmungsgeschwindigkeiten gemessen (siehe Abb. 24).



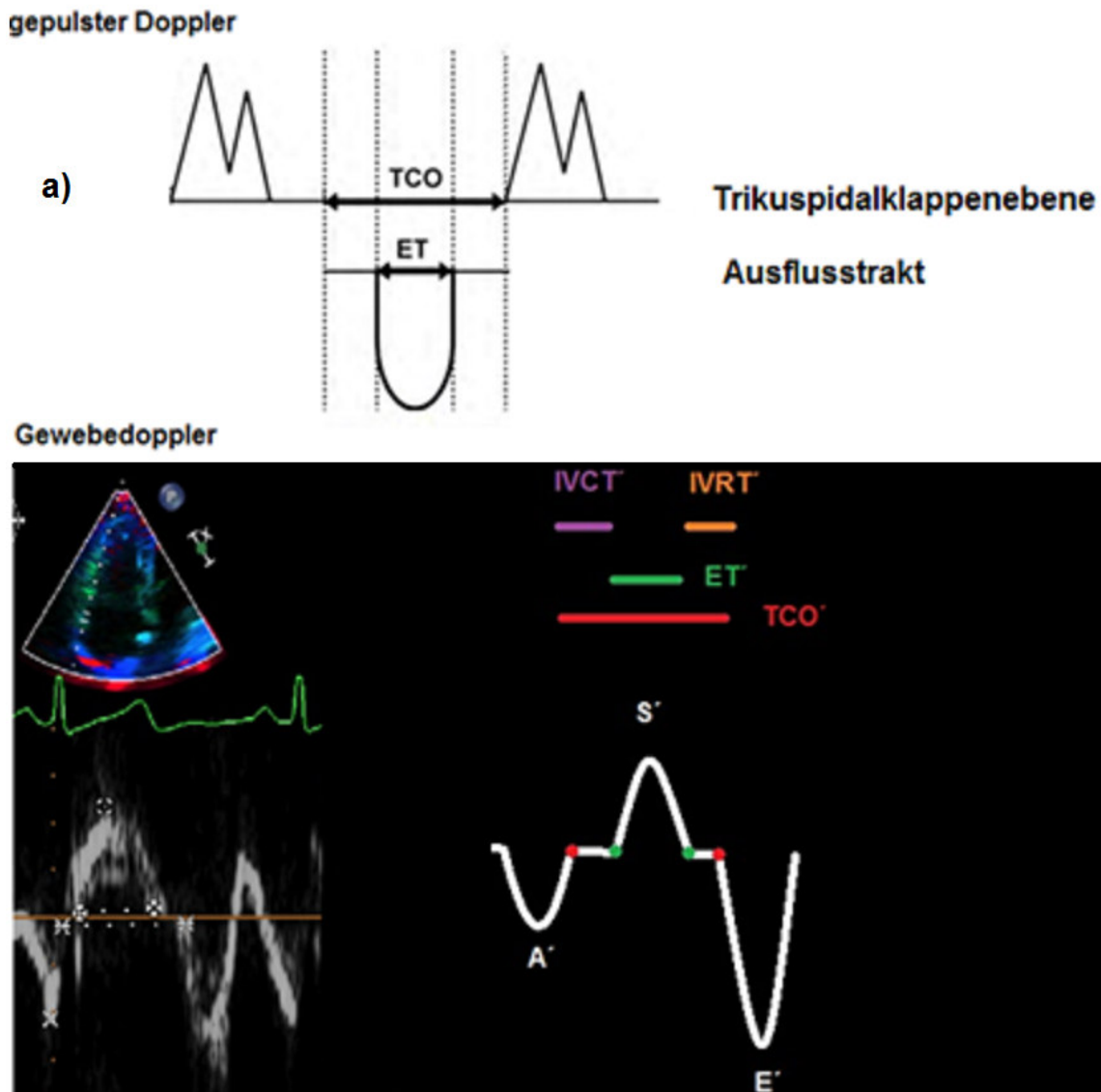
**Abb. 24:** Fluss-Doppler mit Geschwindigkeitsprofilen (E- und A-Wellen) des Bluteinstroms vom Vorhof in die Herzkammer  
a) Linkes und b) rechtes Herz; c) Schema zur Darstellung der Dezelerationszeit

Für den linken Ventrikel wurden die Blutströmungsgeschwindigkeiten über der Mitralklappe und für den rechten Ventrikel über der Trikuspidalklappe gemessen. Der Messbereich lag dabei in Höhe der jeweiligen Segelklappenspitze. In der frühdiaastolischen Phase kommt es zu einem passiven Einstrom von Blut aus dem Vorhof in die Kammer (E-Welle). In der Spätdiastole strömt durch die Vorhofkontraktion

erneut Blut in die Kammer ein (A-Welle). Aus beiden Messungen lässt sich der diastolische Funktionsmarker E/A bilden, der bei normaler diastolischer Funktion über 0,8 liegt (Nagueh et al., 2016). Außerdem kann über der Mitralklappe in der gleichen Aufnahme auch die Dezelerationszeit (MV decel) bestimmt werden. Sie beschreibt die Zeit zwischen der Spitzengeschwindigkeit und dem Ende der E-Welle (siehe Abb. 24) und gibt damit weitere Informationen über die diastolische Ventrikelfüllung. So ist die Dezelerationszeit bei einer restriktiven Ventrikelfüllung typischerweise verkürzt (Nagueh et al., 2016). Als weitere Parameter für die Herzfunktion wurden zeitliche Abstände gemessen. Zum einen wurden die Mitralklappen-Öffnungszeit (MCO) bzw. die Trikuspidalklappen-Öffnungszeit (TCO) im Vier-Kammer-Blick gemessen, welche sich vom Ende der A-Welle bis zum Beginn der nächsten E-Welle erstrecken. Zum anderen wurden die Ejektionszeiten (ET) im jeweiligen Herzausflusstrakt gemessen. Die Aortenklappe wurde dafür im apikalen Fünf-Kammer-Blick und die Pulmonalklappe in der parasternalen kurzen Achse im vierten oder fünften ICR dargestellt.

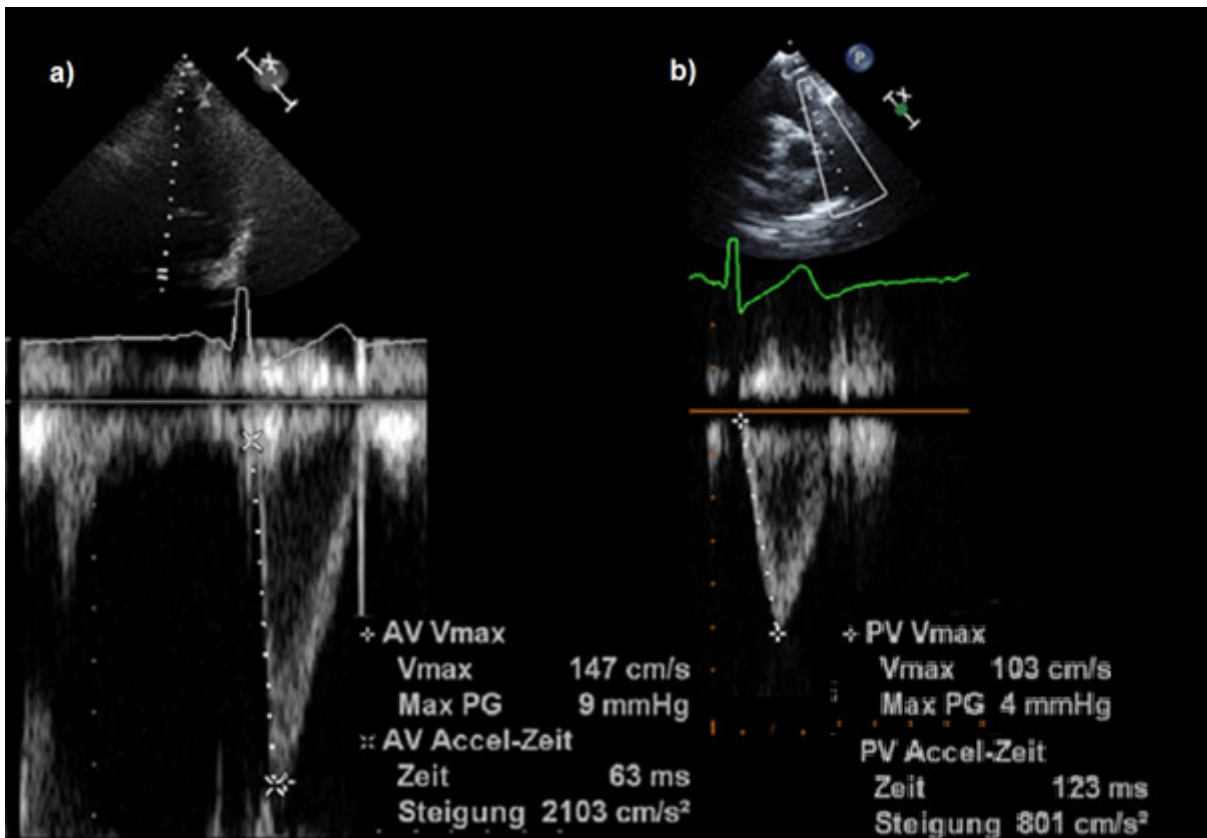
Aus der ET und der MCO bzw. der TCO lässt sich der *Myocardial Performance Index* (MPI) berechnen, ein globaler Herzparameter. Er wird auch zurückgehend auf seinen Erstbeschreiber Tei-Index genannt (Tei et al., 1995). Der MPI spiegelt sowohl die systolische wie auch die diastolische Herzfunktionen wieder, indem er Auswurf- und Nicht-Auswurf-Phase in ein Verhältnis setzt. Ursprünglich wurde der MPI wie folgt berechnet:  $MPI = \frac{[IVRT+IVCT]}{ET}$ .

Durch Subtraktion der Ejektionszeit von der Trikuspidalklappenöffnungszeit ergibt sich allerdings auch die Summe von IVRT und IVCT (isovolumetrische Relaxations- bzw. Kontraktionszeit). Daher gilt vereinfacht:  $MPI = \frac{[TCO \text{ bzw. } MCO - ET]}{ET}$  (Rudski et al., 2010; siehe Abb. 25). Durch Errechnung des MPI aus nur zwei auszumessenden Variablen (ET und MCO bzw. TCO) erhöht sich die Genauigkeit der MPI-Bestimmung. Für die korrekte Berechnung sollten die Herzfrequenzen bei beiden Messungen gleich sein.



**Abb. 25:** RV-MPI im (gepulsten) Fluss- und Gewebe-Doppler  
 Oben: MPI-Bestimmung mittels (gepulstem) Fluss-Doppler; unten: MPI-Bestimmung mittels Gewebe-Doppler. Es wird vor allem beim Schema des Gewebe-Dopplers erkenntlich, dass  $TCO' - ET' = IVCT' + IVRT'$ . Schema nach (Rudski et al., 2010)

An der Aortenklappe bzw. der Pulmonalklappe wurden jeweils die Geschwindigkeiten des Blutausstroms und die Akzelerationszeit bestimmt (siehe Abb. 26). Die Akzelerationszeit ist die Zeit vom Beginn des ventrikulären Auswurfs bis zur maximalen Auswurfgeschwindigkeit. Eine verkürzte Pulmonalklappen-Akzelerationszeit dient beispielsweise als Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie (Granstam et al., 2013).



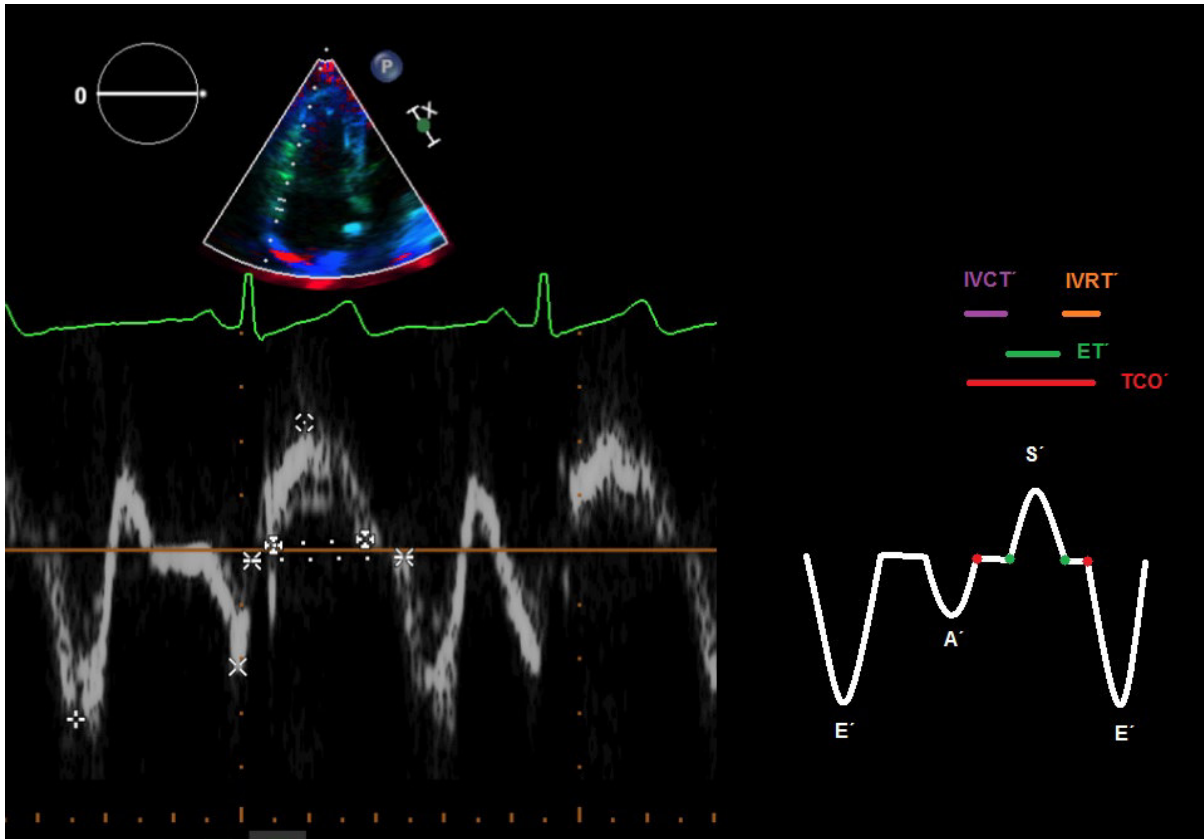
**Abb. 26:** Blutstrom über Herzausflusstrakt  
Ausflussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe (a) und der Pulmonalklappe (b) mit Bestimmung der Akzelerationszeit bis zur maximalen Geschwindigkeit

### 2.4.3 Gewebe-Doppler

Mit dem Gewebe-Doppler können regionale Geschwindigkeiten von Herzstrukturen erfasst werden. Auch hier kann die Fluss-Doppler-Technik verwendet werden. Da die Signalstärke von Geweben allerdings größer ist, die Gewebegeschwindigkeiten aber deutlich kleiner, müssen Einstellungen verändert werden. So wird z.B. der *High-Pass*-Filter des Fluss-Dopplers deaktiviert (Buck, 2007c).

Es wurden Gewebe-Doppler-Messungen des linken Ventrikels an seiner lateralen, freien Wand und am medialen Septum, sowie von der freien Wand des rechten Ventrikels aufgenommen. Die gemessenen Parameter waren jeweils E' und A' für die diastolische Funktion und S' für die systolische Funktion. Zusätzlich wurden die Ejektionszeit (ET'), die Klappenöffnungszeit (MCO' oder TCO'), und die isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit (IVCT' und IVRT') registriert (siehe Abb. 27).

Aus der Klappenöffnungszeit und der Ejektionszeit ließ sich abermals der MPI berechnen. Die Werte für den MPI mit dem Gewebe-Doppler und dem Fluss-Doppler korrelieren miteinander, sind jedoch nicht austauschbar (Rudski et al., 2010).



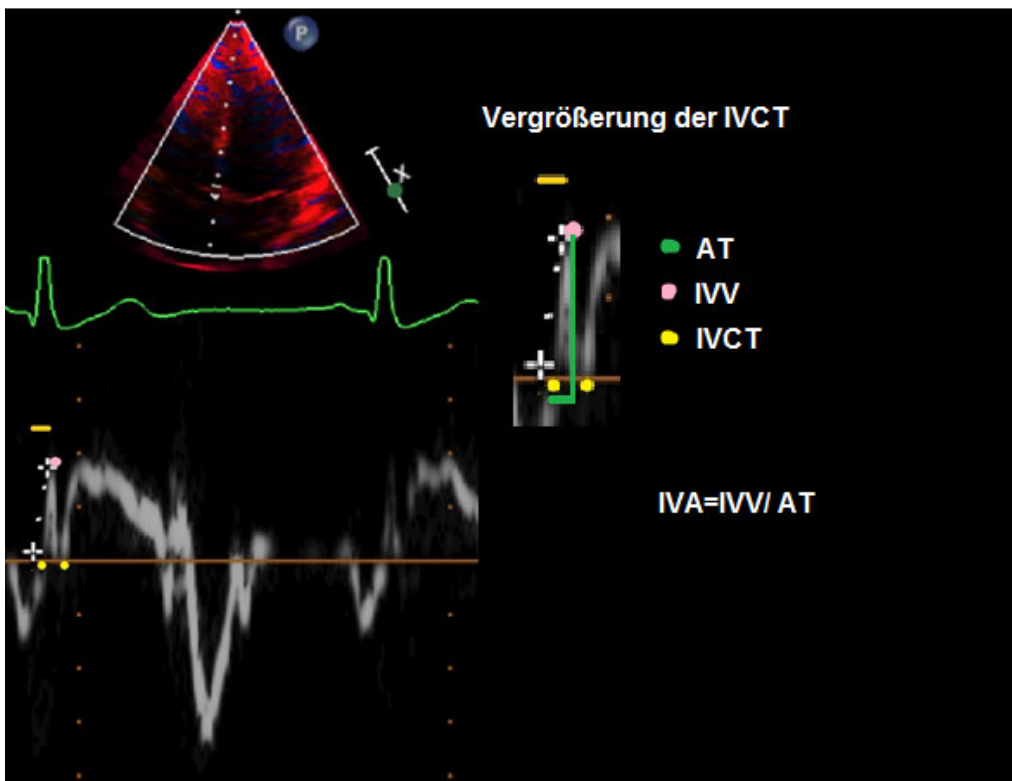
**Abb. 27:** RV-Gewebe-Doppler

Gewebe-Doppler an der lateralen Wand des rechten Ventrikels: originaler Echo-Gewebe-Doppler links und idealisiertes Schema rechts mit den E'- und A'-Wellen in der Diastole und der S'-Welle in der Systole sowie den zeitlichen Messungen für die Klappenöffnungsfläche (TCO') und Ejektionszeit (ET') sowie die isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeiten (IVCT' und IVRT')

Außerdem wurde die myokardiale Akzeleration während der isovolumetrischen Kontraktion, kurz IVA', berechnet. Sie berechnet sich wie folgt:  $IVA' = IVV' / AT'$  (Rudski et al., 2010). Die IVV' ist die maximale Gewebegeschwindigkeit während der IVCT' und die AT' ist die Zeit bis zu dieser maximalen Geschwindigkeit vom Ende der A-Welle (siehe Abb. 28). Die IVA' ist ein systolischer Funktionsparameter, der weniger ladeabhängig ist als die EF (Rudski et al., 2010).



Zur Unterscheidung der Ergebnisse vom Gewebe-Doppler und normalem Fluss-Doppler sind die Gewebe-Doppler Ergebnisse mit einem Strich (´) versehen.



**Abb. 28:** IVA´

IVA´ (=myokardiale Akzeleration während der isovolumetrischen Kontraktion) im Gewebe-Doppler im Bereich des Herzseptums (AT= Akzelerationszeit; IVV=maximale Gewebegeschwindigkeit während der IVCT; IVCT=isovolumetrische Kontraktionszeit)

## 2.5 Blutdruck und Pulswellenanalyse

Für die Blutdruckmessungen und die arteriellen Pulswellenanalyse wurde das oszillometrische Verfahren *Arteriograph™ TL2* (*TensioMed*, Budapest, Ungarn) verwandt. Die Pulswellenanalyse dient dazu Informationen über Druckverhältnisse, inklusive des zentral wirksamen Blutdrucks, und über die Gefäßsteifigkeit zu erlangen.

Das nicht-invasive Verfahren *Arteriograph* benötigt lediglich eine Armmanschette und einen damit verbundenen Computer. Das Prinzip der Messmethode von *Arteriograph* wurde bereits gegenüber invasiven Messmethoden und im Vergleich zu Konkurrenzprodukten validiert (Baulmann et al., 2008; Horváth et al., 2010). Dabei zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, eine geringer Untersucherabhängigkeit und geringe Zeitkosten (Baulmann et al., 2008).



Bei den Untersuchungen wurden die Expertenempfehlungen von van Bortel et al. zur Pulswellenanalyse möglichst eingehalten (Van Bortel et al., 2012). Die Patienten hatten zwei Stunden vorher nichts gegessen, befanden sich in halbliegender Position und hatten vor der Untersuchung eine Pause eingehalten. Die Umgebung war ruhig und während der Untersuchung wurde nicht gesprochen. Für die Aufzeichnung wurde die Manschette an den rechten Oberarm des Patienten angelegt und zunächst der systolische und diastolische Blutdruck bestimmt. Für die Pulswellenanalyse wurde ein suprasystolischer Druck von über 35 mmHg über der *A. brachialis* aufgebaut und das Gefäß damit verschlossen. Ein Sensor in der Manschette konnte in der Folge periodische Druckschwankungen aus der Arterie aufnehmen. Die zusätzliche Messung des Jugulum-Symphysen-Abstandes, als Maß für die geschätzte Länge der Aorta, diente der Bestimmung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (s. Tab. 7 für die Formel). Die aufgezeichneten Pulswellen konnten am Bildschirm direkt verfolgt und automatisch ausgewertet werden (siehe Abb. 29). Eine visuelle Qualitätskontrolle in Bezug auf Störfaktoren wie z.B. Tremor, Arrhythmie oder Bewegungsartefakte, konnte gleichzeitig am Bildschirm stattfinden.

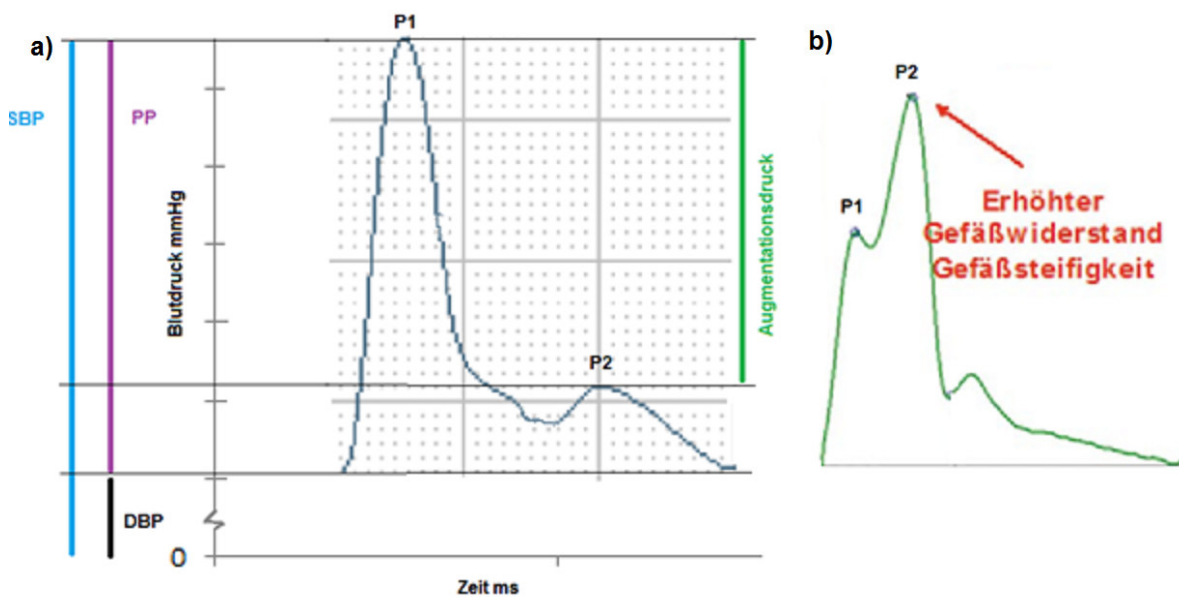
Eine weitere Qualitätskontrolle lieferte die mitaufgezeichnete Standardabweichung der Pulswellengeschwindigkeit (SD PWV). Eine SD PWV über 1,0 m/s sprach für eine schlechte Messung. In diesem Fall wurden die Ergebnisse verworfen. Eine Übersicht und Erklärung aller gemessenen Parameter findet sich in Tabelle 7.

Die erste aufgenommene Druckspitze (P1) entspricht dem systolischen Blutdruck und die zweite Druckkurve (P2) entsteht durch Reflektion dieser ersten Druckwelle in der Peripherie, insbesondere an der Aortenbifurkation. Die Zeit zwischen erster und zweiter Druckwelle entspricht der Zeit, welche die Druckwelle braucht, um die Distanz von der Aortenwurzel bis zur Iliakalbifurkation hin und zurück zu passieren. Aus dieser Distanz (Jugulum-Symphysen-Abstand bzw. Aortenlänge) und der dafür benötigten Zeit lässt sich die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) berechnen. Die PWV ist ein Maß für die arterielle Steifigkeit und mit ihrer Hilfe lässt sich sogar das Gefäßalter schätzen, da elastische Fasern mit dem Alterungsprozess untergehen und durch Kollagen, Muskelzellen und Kalzifizierungen ersetzt werden, welche die PWV erhöhen (Mengden et al., 2016).

**Tab. 7:** Übersicht aller gemessenen Parameter mittels Arteriograph (basierend auf Arteriograph-Bedienungsanleitung):

<b>Parameter der Blutdruck- und Pulswellenanalyse</b>	
<b>SBP (mmHg)</b>	Brachialer, systolischer Blutdruck
<b>DBP (mmHg)</b>	Brachialer, diastolischer Blutdruck
<b>MAP (mmHg)</b>	Brachialer, mittlerer Blutdruck, $MAP = DBP + \left(\frac{SBP-DBP}{3}\right)$
<b>HF (/min)</b>	Herzfrequenz
<b>PP (mmHg)</b>	Pulsdruck, $PP = SBP - DBP$
<b>Jug-Sym (cm)</b>	Abstand zwischen Jugulum und Symphyse
<b>PWVao (m/s)</b>	Pulswellengeschwindigkeit der Aorta $PWV = \frac{(Jug-Sym-Abstand*2)}{Zeitabstand P2-P1}$
<b>SD</b>	Standardabweichung der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta
<b>Aix brach und Aorta- (%)</b>	Augmentationsindex der A. brachialis bzw. der Aorta; aortaler Aix wird über Korrelation zu brachialen Aix berechnet $Aix = 100 * \frac{(P2-P1)}{PP}$
<b>ED (ms)</b>	Ausstoßzeit des linken Ventrikels bzw. systolische Auswurfzeit
<b>RT (ms)</b>	Rücklaufzeit der Pulswelle: Aortenwurzel→Iliakalbifurkation→Aortenwurzel
<b>SBPao (mmHg)</b>	Zentraler, systolischer Blutdruck an Aortenwurzel
<b>DRA</b>	Diastolischer Reflexionsbereich; Index für Koronarperfusion
<b>SAI (%)</b>	Systolischer Bereichsindex
<b>DAI (%)</b>	Diastolischer Bereichsindex

Aus der Pulswelle errechnet die Software zusätzlich automatisch den zentralen (aortalen) Blutdruck (SBPao). Dieses Verfahren wurde bereits mit guter Übereinstimmung gegenüber dem invasiv gemessenen, zentralen Blutdruck validiert (Horváth et al., 2010). Der zentrale Blutdruck ist der am Herzen wirksame Blutdruck (Baulmann et al., 2008) und ein stärkerer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse als der periphere Blutdruck (Roman et al., 2007).



**Abb. 29:** Pulswellenanalyse

a) Beispiel für Pulswellenanalyse eines Probanden mit schematischer Einzeichnung wichtiger Parameter: Druckspitzen (P1 und P2), systolischer und diastolischer Blutdruck (SBP bzw. DBP), Pulsdruck (PP) und Augmentationsdruck aus welchem der Augmentationsindex bestimmt wird (hier negativ, da P2 kleiner als P1);

b) Beispiel für pathologische Gefäßsteifigkeit mit konsekutiver Erhöhung der reflektierten Pulswelle (P2) (Middeke, 2012)

## 2.6 Studienaufbau und Patientenkollektiv

Mit Hilfe eines kleinen Studienkollektives im Rahmen einer Pilotstudie wurden die möglichen Langzeitfolgen des FFTS prospektiv untersucht. Eventuell soll die Studienpopulation in einem separaten Projekt in der Zukunft erweitert werden.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden FFTS-Patienten, bei denen sowohl der Akzeptor als auch der Donator überlebt haben, welche in Deutschland lebten und zirka 18 Jahre alt waren. Ein Teil der Patienten war im Alter von zwei Jahren bereits kardial nachuntersucht worden (Herberg et al., 2006). Als Ausschlusskriterien dienten schwere neurokognitive Erkrankungen, welche die Kooperationsfähigkeit für das MRT und die Ultraschalluntersuchungen eingeschränkt hätten und bereits bekannte Herzfehler, welche in der kleinen Untersuchungsgruppe zu starken Verzerrungen geführt hätten.

Insgesamt wurden 24 Patienten aus 12 FFTS-Zwillingspaaren im Alter von durchschnittlich 17 (16-19) Jahren untersucht. Die 12 Zwillingspaare bestanden jeweils aus einem Akzeptor und dem zugehörigen Donator.

Unter den 24 Patienten befanden sich 14 Jungen und zehn Mädchen. Acht Zwillingspaare wurden intrauterin mittels Lasertherapie behandelt und wurden aus dem Studienkollektiv von Hecher et al. inkludiert (Hecher et al., 2000). Vier Zwillingspaare erhielten intrauterin eine wiederholte, symptomatische Therapie mittels Amniozentese und teilweise zusätzlicher Digitalisgabe. Diese beiden Behandlungsgruppen (Laser-, Amniozentesetherapie) bilden Subgruppen in der vorliegenden Studie. Die Behandlungen wurden im Zeitraum vom Juni 1995 bis Januar 1998 am Universitätsklinikum Bonn und am Universitätsklinikum Hamburg durchgeführt.

Als FFTS-Diagnosekriterien wurden im fetalen Ultraschall ein gleiches Geschlecht bei beiden Feten, eine gemeinsame (monochoriale) Plazenta, eine dünne Trennmembran zwischen den beiden Fruchtblasen und ein Polyhydramnion beim Akzeptor sowie ein Oligohydramnion beim Donator festgestellt (Hecher et al., 2000).

Von allen Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt volljährig waren, wurde eine Einverständniserklärung eingeholt. Bei Zwillingen, die noch nicht 18 Jahre alt waren, wurde die Einverständniserklärung für die Untersuchung von den Eltern eingeholt. Alle Untersuchungen wurden nach der aktuellen Deklaration von Helsinki durchgeführt (Weltärztebund, 2013). Die Studie stellt eine Erweiterung der durch die Ethikkommission der Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn genehmigten Studie (Nr.268/08) dar.

Eine Übersicht über das aktuelle und fetale Patientenkollektiv kann der Tabelle 8 entnommen werden. Die Körperoberfläche wurde, wie in der gesamten Studie, nach Haycock berechnet (Haycock et al., 1978). Zur genaueren Differenzierung können die Zwillingspaare in konkordant schwere und diskordant schwere Zwillinge eingeteilt werden. Unterscheiden sich Zwillinge in ihrem Geburtsgewicht um mehr als eine Standardabweichung, gelten sie als diskordant. Zur Berechnung müssen zunächst die Perzentilen der Geburtsgewichte eingetragen werden und Z-Scores gebildet werden (s. Kapitel 2.3.1). In dem FFTS-Kollektiv befanden sich vier diskordant schwere Zwillingspaare (SD bzw. Z-Score über 1). Die acht (verbleibenden) konkordanten Zwillingspaare bilden eine weitere Subgruppe des Studienkollektivs. Von diesen acht Zwillingspaaren waren vier Paare klassisch konkordant (beide Zwillinge zwischen dem 10.-90. Perzentil). Vier Zwillingspaare waren klein konkordant (mindestens ein Zwilling unter dem 10. Perzentil).

Insgesamt lagen bei sieben von 24 FFTS-Patienten die Geburtsgewichte unter der 10. Perzentile. Damit erfüllen sie das Kriterium für intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) bzw. *small for gestational age* (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).

**Tab. 8:** Patientenkollektiv

Beschreibung des aktuellen und fetalen Patientenkollektivs mit Unterteilung in Donatoren und Akzeptoren; Angabe von Median und *Range*

<b>Aktuelles Patientenkollektiv</b>		
	Akzeptoren	Donatoren
<b>Alter (Jahre)</b>	17 (16;19)	
<b>Größe (cm)</b>	174,5 (151-191)	172 (156-192)
<b>Gewicht (kg)</b>	67 (46,5-84,2)	59,7 (46,2-76,8)
<b>KOF (m<sup>2</sup>)</b>	1,77 (1,39-1,98)	1,70 (1,41-2,10)
<b>Fetales Patientenkollektiv</b>		
	Akzeptoren	Donatoren
<b>SWW (+d) bei Geburt</b>	34 (30+2-37+1)	
<b>Frühgeboren</b>	22/24 Patienten	
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	2190 (1400-2675)	1880 (1230-2330)
<b>IUGR</b>	2/12	5/12
<b>Geburtslänge (cm)</b>	45,5 (37-49)	44,5 (36-48)
<b>KOF bei Geburt (m<sup>2</sup>)</b>	0,17 (0,12-0,19)	0,15 (0,11-0,18)

Die Befunde der fetalen, echographischen Untersuchungen der FFTS-Zwillinge können der Tabelle 9 entnommen werden. Die fetalen Akzeptoren zeigen auch in dem Pilot-Kollektiv mehr echographische Auffälligkeiten als die Donatoren.

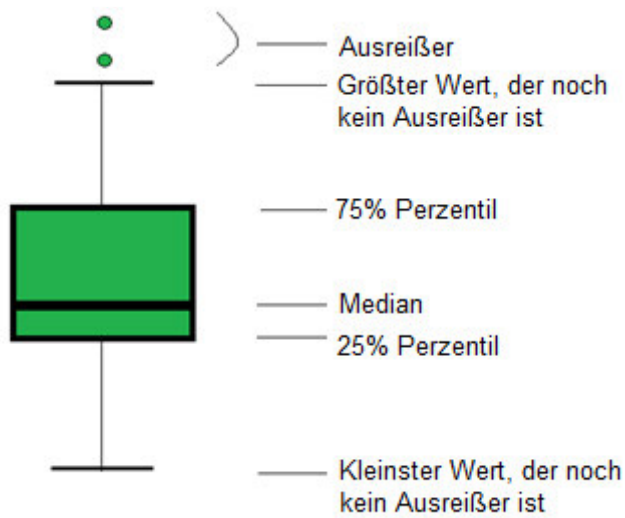
**Tab. 9:** Übersicht über fetale echographische Auffälligkeiten  
 DV neg= negativer Fluss im *Ductus venosus*,  
 UAEDF neg= negativer enddiastolischer Fluss in der Umbilikalarterie

<b>Fetale echographische Auffälligkeiten</b>	
Akzeptoren (n=12)	
<b>Hydrops 2/12</b>	<b>abnormer Pulmonalarterienfluss 2/12</b>
<b>DV neg 4/12</b>	1 Pendelfluß 1 reverser Fluß
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz 6/12</b> 1 frühsystolisch 3 holosystolisch 2 unklar	<b>Mitralklappeninsuffizienz 2/12</b> 1 frühsystolisch 1 holosystolisch
Donatoren (n=12)	
<b>UAEDF neg 2/12</b>	

## 2.7 Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung

Die Ergebnisse der Messungen sind in den Ergebnistabellen als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Für den Mittelwertvergleich der kardiovaskulären Messgrößen von Akzeptoren und Donatoren wurden die 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwertdifferenzen angegeben.

Bei normalverteilten Variablen wurde der gepaarte t-Test angewandt. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test benutzt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Bei ungepaarten Mittelwertvergleichen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Ein P-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Als statistische Analyse-Software diente SPSS Version 22 (IBM, Chicago, USA). Nicht normalverteilte Größen wurden in den Ergebnistabellen mit einem Stern (\*) versehen. Zusätzlich verwendete Boxplot-Diagramme veranschaulichen die Ergebnisse wie in Abbildung 30 zu sehen. Die Diagramm-Balken der Akzeptoren wurden blau, die Balken der Donatoren grün gewählt.



**Abb. 30:** Boxplot-Diagramm

Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Median, 25 und 75 % Perzentil, Streuung und Ausreißern (Brosius, 2014)

Zur Übersichtlichkeit wurden die Ergebnistabellen des Kapitels 3 farblich gegliedert. Parameter des linken Ventrikels wurden rot und Parameter des rechten Ventrikels blau hinterlegt (siehe Tab. 10).

**Tab. 10:** Farbenlegende der Ergebnistabellen

Linker Ventrikel (LV)		
Rechter Ventrikel (RV)		
LV Deformitätsanalyse	Strain	
	(Diastolische) Strain Rate	
RV Deformitätsanalyse	Strain	
	(Diastolische) Strain Rate	
Signifikanter Mittelwertunterschied	z.B. <b>0,038</b>	

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deformitätsanalyse

##### 3.1.1 Speckle Tracking Echokardiographie (STE)

Die STE war im linken Ventrikel bei 87,5 % der Patienten für alle Herzsegmente in allen Schnittebenen durchführbar. Im rechten Ventrikel konnten *Strain*-Ergebnisse von neun Zwillingspaaren verglichen werden. Bei drei Patienten war die *RV-Strain*-Analyse nicht durchführbar aufgrund von Ultraschallartefakten und der unvollständigen Darstellung der freien RV-Wand. Alle Herzsegmente waren im RV-fokussierten Vier-Kammer-Blick nur in 20,8 % der Fälle auswertbar.

Mit der *Speckle Tracking* Echokardiographie lassen sich in zwei Parametern signifikante Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren zeigen (siehe Tab. 11 bis 13 und Abb. 31). Im zirkumferentiellen *Strain* und im longitudinalen *Strain* des linken Ventrikels im Vier-Kammer-Blick haben die Akzeptoren einen höheren *Strain* als die Donatoren (LS 4-Kammer: -17,97 zu -16,64 %, p 0,038; GCS: -29,11 zu -26,30 %, p 0,032). Im Drei- und Zwei-Kammer-Blick lässt sich kein Unterschied im longitudinalen *Strain* feststellen. Auch in den weiteren zirkumferentiellen Deformitätsparametern zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Im rechten Ventrikel zeigen sich ebenso keine Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren.



**Tab. 11:** Longitudinale LV-Deformitätsparameter (STE)

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für longitudinale Deformitätsparameter des linken Ventrikels in der STE; *Strain* in (%) und *Strain Rate* in (1/s)

STE: Linker Ventrikel: longitudinaler <i>Strain</i> (n= 12 Paare)	Akzeptor	Donator	95%- Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
LS 4 Kammer	-17,97 ± 3,14	-16,64 ± 3,13	0,09	2,57	<b>0,038</b>
LS 3 Kammer	-18,93 ± 2,46	-18,12 ± 2,12	-2,24	0,62	,24
LS 2 Kammer	-19,43 ± 2,39	-18,59 ± 3,66	-3,18	2,73	,87
Septaler <i>Strain</i>	-19,24 ± 3,99	-18,20 ± 4,41	-1,33	3,40	,36
Lateraler <i>Strain</i>	-16,58 ± 4,24	-16,58 ± 5,43	-3,43	3,43	,99
<i>Strain Rate</i> 4 Kammer	-1,07 ± 0,17	-1,08 ± 0,23	-0,17	0,14	,87
Septale <i>Strain Rate</i>	-1,24 ± 0,31	-1,32 ± 0,27	-0,23	0,07	,26
Laterale <i>Strain Rate</i>	-1,09 ± 0,29	-1,28 ± 0,43	-0,45	0,08	,14
Diastolische <i>Strain Rate</i>	1,60 ± 0,23	1,61 ± 0,15	-0,15	0,16	,94

**Tab. 12:** Zirkumferentielle LV-Deformitätsparameter (STE)

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für zirkumferentielle Deformitätsparameter des linken Ventrikels (STE); *Strain* in (%) und *Strain Rate* in (1/s);

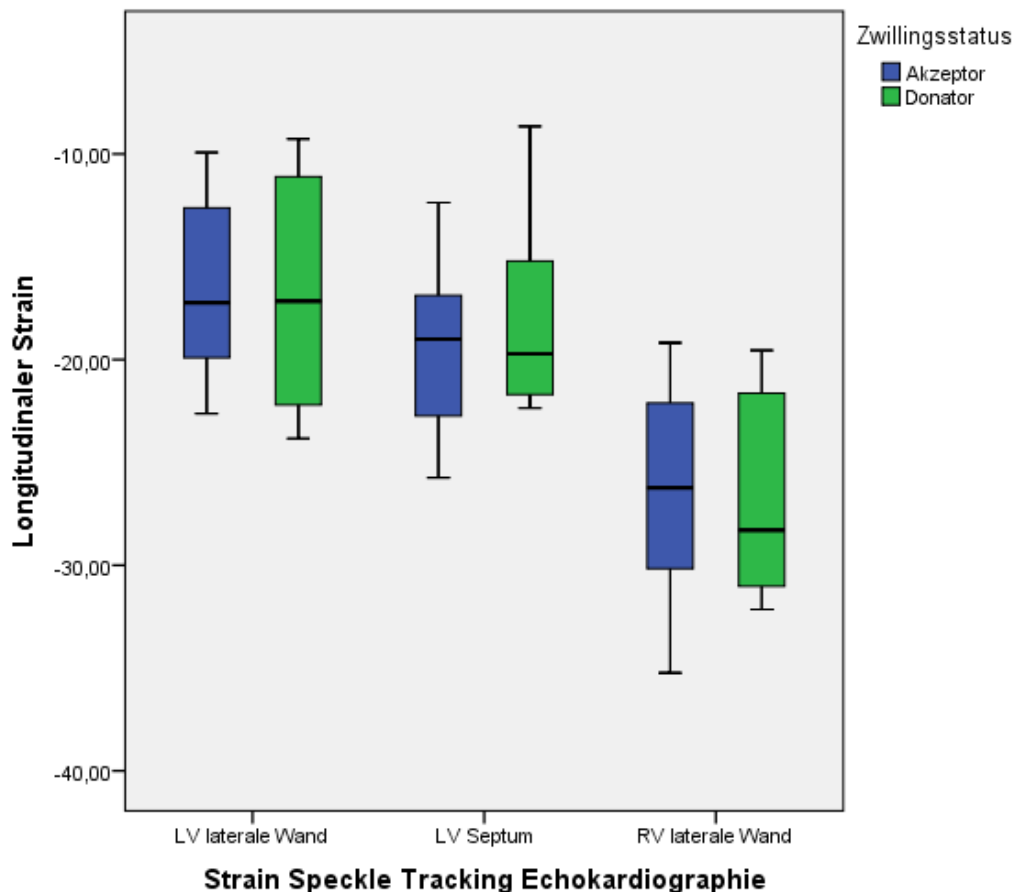
\* = nicht normalverteilte Größe

STE: Linker Ventrikel: zirkumferentieller <i>Strain</i> (n= 12 Paare)	Akzeptor	Donator	95%- Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
<i>Strain</i> (GCS)	-29,11 ± 4,28	-26,30 ± 3,63	0,29	5,33	<b>0,032</b>
Apex	-32,58 ± 9,99	-30,17 ± 6,40	-3,01	7,54	,36
Mittventrikulär	-28,18 ± 4,34	-24,72 ± 4,52	-0,24	7,15	,06
Basal	-26,43 ± 4,32	-24,00 ± 3,44	-1,25	6,12	,17
<i>Strain Rate</i>	-1,92 ± 0,46	-1,79 ± 0,49	-0,22	0,48	,43
Apex	-2,29 ± 0,89	-2,18 ± 0,72	-0,46	0,68	,68
Mittventrikulär	-1,73 ± 0,35	-1,58 ± 0,49	-0,25	0,54	,43
Basal	-1,76 ± 0,42	-1,58 ± 0,32	-0,18	0,55	,29
Diastolische <i>Strain Rate</i>	2,84 ± 0,81	2,57 ± 0,70	-0,79	0,24	,27
Apex	3,62 ± 1,63	3,26 ± 1,23	-1,44	0,71	,47
Mittventrikulär	2,36 ± 0,70	2,19 ± 0,72	-0,59	0,25	,40
Basal	2,53 ± 0,51	2,10 ± 0,77	-1,09	0,24	,20*

**Tab. 13:** Longitudinale RV-Deformitätsparameter (STE)

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für longitudinale Deformitätsparameter des rechten Ventrikels in der STE; *Strain* in (%) und (D)SR in (1/s)

STE: Rechter Ventrikel: longitudinaler <i>Strain</i> (n= maximal 9 Paare)	Akzeptor	Donator	95%- Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
LS	-21,03 ± 6,12	-22,06 ± 4,99	-7,54	8,04	,94
Septaler <i>Strain</i>	-19,92 ± 3,92	-21,43 ± 5,64	-7,04	5,96	,85
Lateraler <i>Strain</i> (n=5)	-26,52 ± 5,90	-26,70 ± 5,04	-12,68	11,98	,94
<i>Strain Rate</i>	-1,83 ± 0,71	-1,86 ± 0,62	-0,53	0,89	,57
Septale SR	-1,62 ± 0,55	-1,63 ± 0,58	-0,57	0,84	,68
Laterale SR (n=6)	-2,24 ± 0,89	-2,37 ± 0,68	-1,19	1,04	,87
DSR (n=3)	1,93 ± 0,68	1,63 ± 0,41	-3,24	2,37	,58

**Abb. 31:** Longitudinaler *Strain* (STE): Boxplot-Diagramme

Boxplot-Diagramme des longitudinalen *Strains* im Vergleich Akzeptor zu Donator in der STE (links nach rechts: LV laterale Wand, Septum und RV laterale Wand); *Strain* in %

Für die Ergebnisse der *Strain*-Analyse wurden Subgruppen gebildet. So konnte überprüft werden, ob die *Strain*-Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren im linken Ventrikel bestehen bleiben, wenn nur die Ergebnisse der FFTS-Zwillinge nach Lasertherapie bzw. die Ergebnisse der konkordanten FFTS-Zwillinge verglichen werden (siehe Tab. 14 und 15). Es zeigen sich in dieser Subgruppenanalyse weiterhin signifikante Unterschiede im longitudinalen *Strain* des Vier-Kammer-Blicks zwischen den Donatoren und Akzeptoren. Im zirkumferentiellen *Strain* zeigen sich, mit Ausnahme des mittventrikulären zirkumferentiellen *Strains* in der Gruppe der Laserkoagulierten, keine Unterschiede mehr.

**Tab. 14:** Subpopulation Lasertherapierte (STE)  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich, STE (Linker Ventrikel); *Strain* in %

Subpopulation Laserkoagulation (n=8) (Linker Ventrikel)	Akzeptor	Donator	95%-Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
<b>LONGITUDINAL</b>					
LS 4 Kammer	-19,38 ± 2,40	-17,36 ± 3,37	0,34	3,71	<b>0,025</b>
Septaler <i>Strain</i>	-19,55 ± 4,35	-19,06 ± 4,68	-2,22	3,20	0,68
Lateraler <i>Strain</i>	-18,38 ± 3,70	-17,64 ± 5,63	-3,67	5,15	0,70
<b>ZIRKUMFERENTIELL</b>					
GCS	-28,40 ± 4,10	-26,38 ± 3,05	-1,35	5,39	0,20
Apex	-30,79 ± 8,00	-31,06 ± 3,86	-7,62	6,10	0,80
Mittventrikulär	-27,79 ± 4,36	-23,63 ± 2,46	0,54	7,76	<b>0,030</b>
Basal	-26,61 ± 4,74	-24,70 ± 4,25	-4,55	7,90	0,52

**Tab. 15:** Subpopulation Konkordante (STE)  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich, STE (Linker Ventrikel); *Strain* in %

Subpopulation Konkordante (n=8) (Linker Ventrikel)	Akzeptor	Donator	95%-Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
<b>LONGITUDINAL</b>					
LS 4 Kammer	-18,27 ± 2,80	-16,68 ± 2,97	0,17	3,03	<b>0,034</b>
Septaler <i>Strain</i>	-19,39 ± 2,62	-20,20 ± 2,14	-2,84	1,22	0,38
Lateraler <i>Strain</i>	-17,33 ± 3,85	-14,59 ± 4,92	-0,37	5,83	0,08
<b>ZIRKUMFERENTIELL</b>					
GCS	-33,12 ± 9,44	-26,91 ± 3,70	-1,63	5,21	0,26
Apex	-27,42 ± 4,93	-31,00 ± 6,68	-2,21	6,44	0,29
Mittventrikulär	-25,56 ± 3,95	-25,31 ± 3,51	-3,05	7,27	0,37
Basal	-28,70 ± 4,23	-23,88 ± 4,09	-2,59	7,21	0,29

### 3.1.2 Feature Tracking Imaging (FTI)

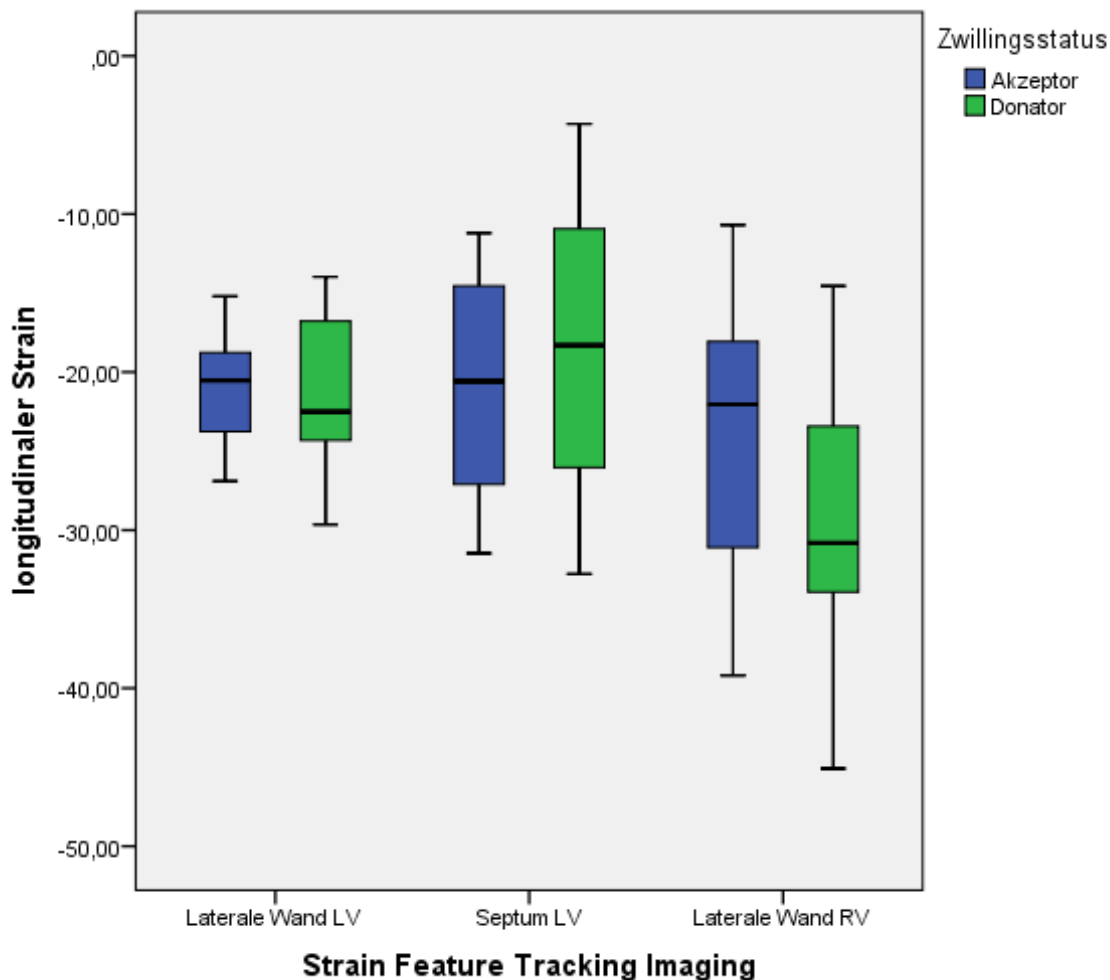
Das FTI war im linken Ventrikel bei allen Patienten für alle Herzsegmente in allen Schnittebenen durchführbar. Im rechten Ventrikel lag die Durchführbarkeit bei 98 %.

Bei Analyse des linken Ventrikels zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Akzeptoren und Donatoren im FTI (siehe Tab. 16).

**Tab. 16:** Longitudinale und zirkumferentielle LV-Deformitätsparameter (FTI)  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für longitudinale und zirkumferentielle Deformitätsparameter des linken Ventrikels in der FTI; *Strain* in % und *Strain Rate* in 1/s; \* = nicht normalverteilte Größe

L o n g i t u d i n a l	FTI: Linker Ventrikel: (n= 12 Paare)	Akzeptor	Donator	95%- Konfidenzintervall der Differenz		p	
				Unterer	Oberer		
L o n g i t u d i n a l	LS	-21,2 ± 3,78	-20,16 ± 3,43	-1,69	3,95	0,40	
	Septaler <i>Strain</i>	-20,66 ± 7,03	-18,57 ± 9,03	-5,12	9,31	0,54	
	Lateraler <i>Strain</i>	-21,12 ± 3,45	-21,75 ± 5,00	-3,87	2,62	0,68	
	<i>Strain Rate</i>	-1,25 ± 0,39	-1,29 ± 0,31	-0,36	0,28	0,79	
	Septale <i>Strain Rate</i>	-1,39 ± 0,66	-1,49 ± 0,79	-0,80	0,61	0,77	
	Laterale <i>Strain Rate</i>	-1,29 ± 0,46	-1,46 ± 0,38	-0,42	0,08	0,16	
	Diastolische <i>Strain Rate</i>	2,13 ± 0,67	1,86 ± 0,65	-0,64	0,10	0,13	
	Z i r k u m f e r e n t i e l	<i>Strain</i> (GCS)	-29,18 ± 2,84	-27,85 ± 4,62	-1,46	4,11	0,24*
		Apex	-36,75 ± 5,00	-33,88 ± 8,95	-1,26	6,98	0,16
		Mittventrikulär	-24,91 ± 2,95	-23,69 ± 3,72	-2,14	4,58	0,44
Basal		-25,88 ± 3,73	-25,99 ± 4,49	-2,80	2,59	0,93	
<i>Strain Rate</i>		-1,93 ± 0,34	-2,03 ± 0,43	-0,34	0,14	0,38	
Apex		-2,37 ± 0,49	-2,41 ± 0,75	-0,33	0,25	0,78	
Mittventrikulär		-1,72 ± 0,44	-1,67 ± 0,40	-0,27	0,37	0,43*	
Basal		-1,70 ± 0,39	-2,01 ± 0,64	-0,78	0,15	0,18*	
Diastolische <i>Strain Rate</i>		2,38 ± 0,46	2,38 ± 0,26	-0,21	0,31	0,69	
Apex		3,36 ± 0,93	3,55 ± 1,60	-0,40	0,77	0,77	
Mittventrikulär	1,69 ± 0,23	1,73 ± 0,42	-0,21	0,30	0,30		
Basal	1,94 ± 0,59	1,85 ± 0,44	-0,45	0,26	0,26		

Bei der *Strain*-Analyse mit dem FTI zeigen sich signifikante Unterschiede im rechten Ventrikel. Hier haben die Akzeptoren einen erniedrigten longitudinalen *Strain* im Vergleich zu den Donatoren (RV LS: -22,91 zu -26,23 %; p 0,023; siehe Tab. 17). Dieser Unterschied zeigt sich auch bei ausschließlicher Betrachtung des *Strains* der rechtsventrikulären lateralen Wand (p 0,038) und damit unter Ausschluss des Septums, welches vorwiegend aus dem linken Ventrikelmyokard gebildet wird. In der RV-*Strain Rate* der freien Wand ist der Unterschied fast signifikant (p 0,052). Die longitudinale DSR ist bei den Akzeptoren erhöht (RV DSR long: 2,27 zu 1,86/s; p 0,02). Zudem zeigen sich Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren in basalen Herzabschnitten des rechten Ventrikels.



**Abb. 32:** Longitudinaler *Strain* (FTI): Boxplot-Diagramme

Boxplot-Diagramme des longitudinalen *Strains* im Vergleich Akzeptor zu Donator in der FTI (links nach rechts: LV laterale Wand, Septum und RV laterale Wand); *Strain* in %

**Tab. 17:** Longitudinale und zirkumferentielle RV-Deformitätsparameter (FTI)  
 Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für longitudinale und zirkumferentielle  
 Deformitätsparameter des rechten Ventrikels in der FTI; *Strain* in % und  
*Strain Rate* in 1/s; \* = nicht normalverteilte Größe

L o n g i t u d i n a l	FTI: Rechter Ventrikel: (n= 12 Paare)	Akzeptor	Donator	95%- Konfidenzintervall der Differenz		p
				Unterer	Oberer	
L o n g i t u d i n a l	LS	-22,91 ± 2,96	-26,23 ± 4,21	-6,09	-0,54	<b>0,023</b>
	Septaler <i>Strain</i>	-25,73 ± 8,75	-26,40 ± 8,40	-5,46	4,11	0,76
	Lateraler <i>Strain</i>	-24,02 ± 9,11	-29,42 ± 6,72	-10,44	-0,35	<b>0,038</b>
	<i>Strain Rate</i>	-1,35 ± 0,29	-1,54 ± 0,39	-0,47	0,07	0,18*
	Septale <i>Strain Rate</i>	-1,81 ± 0,76	-1,71 ± 0,63	-0,40	0,60	0,66
	Laterale <i>Strain Rate</i>	-1,50 ± 0,64	-1,91 ± 0,61	-0,84	0,01	0,052
	Diastolische <i>Strain Rate</i>	2,27 ± 0,48	1,86 ± 0,29	-0,74	-0,07	<b>0,021</b>
Z i r k u m f e r e n t i e l	<i>Strain</i> (GCS)	-12,87 ± 4,56	-13,65 ± 4,00	-3,15	1,58	0,48
	Apex	-15,65 ± 5,19	-15,65 ± 5,64	-3,59	3,60	0,99
	Mittventrikulär	-11,55 ± 4,94	-12,69 ± 4,68	-4,39	2,10	0,45
	Basal	-10,76 ± 4,47	-12,56 ± 3,88	-3,40	-0,21	<b>0,031</b>
	<i>Strain Rate</i>	-0,93 ± 0,38	-0,99 ± 0,47	-0,25	0,12	0,46
	Apex	-1,19 ± 0,55	-1,29 ± 0,70	-0,41	0,21	0,50
	Mittventrikulär	-0,85 ± 0,33	-0,30 ± 0,42	-0,23	0,14	0,62
	Basal	-0,72 ± 0,37	-0,81 ± 0,36	-0,23	0,46	0,17
	Diastolische <i>Strain Rate</i>	1,04 ± 0,43	1,00 ± 0,41	-0,27	0,21	0,78
	Apex	1,41 ± 0,58	1,24 ± 0,81	-0,33	0,68	0,46*
Mittventrikulär	0,95 ± 0,48	0,85 ± 0,32	-0,43	0,23	0,53	
Basal	0,91 ± 0,44	0,70 ± 0,28	-0,39	-0,02	<b>0,036</b>	

Bei den Rotationsparametern Rotation, *Twist* und Torsion zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren im linken Ventrikel. Auch die Auftrennung nach intrauterin erhaltener Therapie (Amniozentese- oder Lasertherapie) legt keine Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren offen (siehe Tab. 18).

**Tab. 18:** LV-Rotationsparameter (FTI)

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für Rotationsparameter des linken Ventrikels und Auftrennung in Subpopulationen nach intrauteriner Therapie (LC=Lasertherapie, AC=Amniozentese); Rotationsparameter in (°)

FTI: Rotations-Parameter (LV)	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-Konfidenzintervall der Differenz		p
				Unterer	Oberer	
Rotation Apex	11,51 ± 6,85	9,62 ± 6,97	12	-8,70	4,91	0,55
LC	10,97 ± 6,02	9,84 ± 6,45	8	-7,93	10,18	0,78
AC	12,60 ± 9,23	9,18 ± 8,97	4	-15,56	22,41	0,61
Rotation Basal	-11,18 ± 7,67	-8,27 ± 8,68	12	-4,02	9,84	0,38
LC	-12,14 ± 9,04	-6,73 ± 10,39	8	-15,61	4,79	0,25
AC	-9,25 ± 4,17	-11,35 ± 2,34	4	-7,84	12,03	0,55
<i>Twist</i>	22,69 ± 12,61	17,89 ± 8,18	12	-4,13	13,73	0,26
LC	23,11 ± 13,68	16,57 ± 7,50	8	-4,01	17,08	0,19
AC	21,86 ± 12,06	20,52 ± 10,00	4	-27,53	30,20	0,89
Torsion	8,14 ± 5,66	6,47 ± 3,49	12	-1,85	5,73	0,28
LC	8,50 ± 6,05	6,06 ± 3,60	8	-2,61	7,50	0,29
AC	8,23 ± 5,66	7,30 ± 3,62	4	-9,51	11,39	0,29

**Tab. 19:** Subpopulation Lasertherapierte (FTI)

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich, FTI; *Strain* in % und (D)SR in 1/s

Subpopulation nur Laserkoagulation (n=8) (Linker Ventrikel)	Akzeptor	Donator	95%-Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
LV LS	-20,52 ± 3,68	-21,94 ± 4,24	-2,82	5,65	0,45
RV LS	-23,66 ± 2,77	-27,32 ± 3,48	-6,34	-0,98	<b>0,014</b>
RV SR long.	-1,36 ± 0,33	-1,60 ± 0,36	-0,57	0,09	0,13
RV DSR long.	2,31 ± 0,49	1,92 ± 0,24	0,28	0,38	<b>0,031</b>
RV <i>Strain</i> zirk. basal (n=7)	-11,15 ± 5,04	-13,14 ± 4,10	-4,46	0,48	0,10
RV DSR zirk. basal.	0,98 ± 0,51	0,74 ± 0,33	-0,54	0,07	0,11

**Tab. 20:** Subpopulation Konkordante (FTI)Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich, FTI; *Strain* in % und (D)SR in 1/s

Subpopulation nur Konkordante (n=8) (Linker Ventrikel)	Akzeptor	Donator	95%-Konfidenzintervall der Differenz		p
			Unterer	Oberer	
LV LS	-21,74 ± 4,47	-20,74 ± 3,50	-3,42	5,43	0,61
RV LS	-23,19 ± 3,58	-27,52 ± 3,85	-7,51	-1,17	<b>0,014</b>
RV SR long.	-1,34 ± 0,30	-1,71 ± 0,37	-0,66	-0,08	<b>0,018</b>
RV DSR long.	2,40 ± 0,45	1,85 ± 0,35	-0,98	-0,11	<b>0,021</b>
RV <i>Strain</i> zirk. basal	-12,22 ± 4,82	-12,92 ± 5,07	-2,40	1,00	0,36
RV DSR zirk. basal.	1,02 ± 0,50	0,83 ± 0,27	-0,51	0,12	0,19

Auch für die *Strain*-Analyse des FTI wurden die gleichen Subgruppen wie beim STE gebildet (siehe Tab. 19 und 20). Für ausgewählte Parameter wurde überprüft, ob die *Strain*-Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren im rechten Ventrikel bestehen bleiben, wenn nur die FFTS-Zwillinge nach intrauteriner Lasertherapie bzw. die konkordanten FFTS-Zwillinge verglichen werden. Die Unterschiede im longitudinalen *Strain* des rechten Ventrikels zeigen sich bei Betrachtung dieser Subgruppen sogar noch deutlicher (bis zum Signifikanzniveau von p 0,01).

### 3.1.3 Vergleich STE mit FTI und Reproduzierbarkeit

**Tab. 21:** Methodenvergleich STE und FTI für den linken Ventrikel

STE vs. FTI	LV LS	LV SR long	LV DSR long	LV GCS	LV SR zirk	LV DSR zirk
<i>Bias</i> FTI – STE (absolut)	-3,43	-0,19	0,39	-0,81	-0,13	-0,35
<i>Bias</i> MRT-Echo (%)	16,5	15,0	20,0	2,8	6,6	14,9
95%-KI (ml)	-5,62 bis -1,24	-0,35 bis -0,03	0,16 bis 0,62	-2,31 bis 0,69	-0,32 bis 0,06	-0,61 bis -0,09
p-Wert	<b>0,004</b>	<b>0,022</b>	<b>0,002</b>	0,28	0,18	<b>0,011</b>



Die FTI-Methode misst erkennbar größere linksventrikuläre Deformitätswerte als die STE-Methode. Bei den Parametern LS, der longitudinalen SR und der longitudinalen sowie zirkumferentiellen DSR ist der Unterschied im Mittelwertvergleich signifikant ( $p < 0,05$ ) bis hoch signifikant ( $p < 0,005$ ).

**Tab. 22:** Methodenvergleich STE und FTI für den rechten Ventrikel

<b>STE vs. FTI</b>	<b>RV LS (n=20)</b>	<b>RV SR long (n=20)</b>	<b>RV DSR long (n=13)</b>	<b>RV GCS</b>	<b>RV SR zirk</b>	<b>RV DSR zirk</b>
<i>Bias</i> FTI – STE (absolut)	-3,08	0,42	0,18	-	-	-
<i>Bias</i> MRT-Echo (%)	12,5	29,4	9,2	-	-	-
95%-KI (ml)	-6,28 bis 0,13	0,09 bis 0,74	-0,29 bis 0,65	-	-	-
p-Wert	0,06	<b>0,015</b>	0,43	-	-	-

Im rechten Ventrikel lassen sich nur die longitudinalen Parameter vergleichen, da die *Strain*-Analyse mittels STE in der kurzen Achse des rechten Ventrikels nicht möglich ist. Bei den longitudinalen, rechtsventrikulären Parametern zeigen sich keine so deutlichen Unterschiede wie beim linken Ventrikel. In der longitudinalen SR misst das STE signifikant größere Deformitätswerte.

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurden *Intra- und Inter-Observer*- Variabilitätskoeffizienten (IOV) berechnet. Für die *Intra-Observer*-Variabilität wurden zehn Patientenherzen von demselben Untersucher (Stefan Nußbaumer) nach einem Zeitabstand von mindestens zehn Tagen erneut vermessen. Für die *Inter-Observer*-Variabilität wurden zehn Patientenherzen bei der STE zusätzlich von der Kinderkardiologin PD Dr. Ulrike Herberg gemessen.

Der *Intra-/Inter-Observer*-Variabilitätskoeffizient (IOV) berechnet sich nach folgender Formel:  $IOV = (\text{Standardabweichung} / \text{Mittelwert beider Messungen})$ .

**Tab. 23:** *Intra-Observer-Variabilitätskoeffizienten* für STE und FTI

<b>Linker Ventrikel</b>	STE	FTI	<b>Rechter Ventrikel</b>	STE	FTI
LS	8	8	LS	13	4
SR long.	9	10	SR long.	15	9
DSR long.	14	9	DSR long.	11	6
GCS	8	5	GCS	-	6
SR zirk.	9	6	SR zirk.	-	6
DSR zirk.	16	5	DSR zirk.	-	9

**Tab. 24:** *Inter-Observer-Variabilitätskoeffizienten* für STE

<b>Linker Ventrikel</b>	STE	<b>Rechter Ventrikel</b>	STE
LS	6	LS	7
SR long.	6	SR long.	14
DSR long.	10	DSR long.	15
GCS	6	GCS	-
SR zirk.	6	SR zirk.	-
DSR zirk.	13	DSR zirk.	-

Die Reproduzierbarkeit für STE und FTI ist durchgehend gut (überall  $\leq 15\%$ ; bis auf DSR zirk.). Im Vergleich der *Intra-Observer-Variabilitätskoeffizienten* fallen niedrigere Variationskoeffizienten bei der FTI-Methode im Vergleich zur STE-Methode auf.

## 3.2 Kardiale Dimensionen

### 3.2.1 M-Mode-Echokardiographie

**Tab. 25:** Ergebnisse: kardiale Dimensionen im *M-Mode*  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für kardialen Dimensionen mit *M-Mode*-Echokardiographie

<i>M-Mode</i>	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
RVIDd (mm)	13,38 ± 2,99	13,05 ± 3,92	11	-2,96	3,85	0,78
RVIDd, Z-Score	-0,91 ± 1,04	-0,97 ± 1,32		-1,14	1,35	0,86
IVSd (mm)	9,95 ± 1,64	8,72 ± 2,09	11	-0,52	3,03	0,15
IVSd, Z-Score	1,88 ± 1,68	1,09 ± 1,93		-0,66	2,31	0,24
LVIDd (mm)	46,48 ± 4,09	45,25 ± 4,11	11	-1,68	2,98	0,55
LVIDd, Z-score	-0,19 ± 1,03	-0,14 ± 1,09		-0,95	0,56	0,57
LVPWd (mm)	7,48 ± 0,95	7,41 ± 1,23	11	-0,65	0,85	0,78
LVPWd, Z-Score	-0,27 ± 0,57	-0,27 ± 0,82		-0,52	0,56	0,93
IVSs (mm)	14,50 ± 1,72	12,79 ± 2,57	10	-1,12	4,64	0,20
IVSs, Z-Score	2,56 ± 1,0	1,41 ± 1,17	7	-0,22	3,44	0,07
LVIDs (mm)	27,16 ± 5,17	27,22 ± 3,27	11	-5,51	3,18	0,51
LVIDs, Z-Score	-1,03 ± 1,57	-0,41 ± 0,97	11	-1,97	0,72	0,29
LVPWs (mm)	7,48 ± 0,95	7,41 ± 1,23	11	-0,31	2,22	0,13
LVPWs, Z-Score	-0,003 ± 0,82	0,006 ± 0,63	8	-0,62	0,71	0,88
Linker Vorhof (mm)	28,87 ± 2,50	30,03 ± 5,22	9	-2,86	2,51	0,88
Linker Vorhof, Z-Score	-0,43 ± 0,63	-0,02 ± 1,54		-0,83	0,63	0,84
Aorta Sinus (mm)	23,37 ± 2,51	24,35 ± 4,40	10	-4,36	3,86	0,89
Linker Vorhof/ Aorta	1,25 ± 0,17	1,27 ± 0,29	9	-0,31	0,27	0,88
FS (%)	43,85 ± 6,53	39,85 ± 4,19	10	-1,24	10,26	0,11
EF (%)	75,08 ± 6,54	70,28 ± 5,08	10	-0,32	11,21	0,06

Beim Vergleich von Akzeptoren und Donatoren im *M-Mode* zeigen sich weder bei den absoluten Werten (mm) noch bei den *Z-Scores* signifikanten Unterschiede. Die Akzeptoren haben ein tendenziell größeres, systolisches Interventrikularseptum (IVSs) im *Z-Score* (IVSs: 2,56 zu 1,41; p 0,07). Im Mittelwert liegen die Werte für das IVSs bei den Akzeptoren über 2 und sind damit größer als das Referenzkollektiv (Kampmann et al., 2000).

### 3.2.2 2D-Echokardiographie

**Tab. 26:** Ergebnisse: 2D-Echokardiographie  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für 2D-Echokardiographie; Volumina und Flächen KOF-adaptiert; \* = nicht normalverteilte Größe

2D-Echokardiographie	Akzeptor	Donator	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	27,91 ± 7,21	25,31 ± 5,24	12	-0,47	5,66	0,09
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	70,74 ± 13,72	63,06 ± 9,63	12	-0,84	16,21	0,07
LVEF (%)	60,40 ± 8,37	59,95 ± 5,37	12	-0,05	0,06	0,86
RVD L (mm)	70,68 ± 8,96	65,52 ± 9,83	12	0,15	10,17	<b>0,045</b>
RVD q mid (mm)	29,18 ± 4,02	29,50 ± 5,46	12	-5,26	4,63	0,61
RVD q basal (mm)	36,67 ± 4,21	35,60 ± 5,35	12	-3,45	5,59	0,89
RV Sphärizitätsindex (RV D L/ RVD q basal)	1,95 ± 0,37	1,86 ± 0,29	12	-0,38	0,19	0,49
Systole (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	5,48 ± 1,44	5,05 ± 1,11	12	-0,51	1,37	0,39 *
Diastole (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	11,02 ± 2,65	9,96 ± 1,77	12	-0,90	3,03	0,31*
FAC (%)	50,01 ± 8,71	49,38 ± 6,79	12	-0,04	0,05	0,77

Beim Vergleich der kardialen Dimensionen in der 2D-Echokardiographie zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Donatoren und Akzeptoren. Der RV-Längsdurchmesser (RVD L) der Akzeptoren ist größer (RVD L: 70,68 zu 65,52 mm; p 0,045).

Die Akzeptoren haben zusätzlich im linken Ventrikel tendenziell größere Herzkammern (LVESV: 27,9 zu 25,3 ml/m<sup>2</sup>, p 0,09 und LVEDV: 70,7 zu 63,1 ml/m<sup>2</sup>, p 0,07). Für die weiteren Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.3 3D-Echokardiographie

Bei der 3D-Volumetrie im Herzultraschall wurden die Datensätze eines Patienten von zwei verschiedenen Untersuchern, der medizinischen Fachangestellten Ute Baur und Stefan Nußbaumer, ausgewertet. Wegen Ultraschallartefakten, einer schlechten Endokardabgrenzung oder einer unvollständigen Abbildung der ganzen Herzkammer durch Abschneiden der freien Wand durch das Schallfenster mussten Datensätze von der Auswertung ausgeschlossen werden. So konnten in zwei Dritteln aller Fälle drei qualitativ hochwertige Datensätze eines linken Ventrikels gefunden werden. Beim rechten Ventrikel mit seiner komplexen Anatomie konnten nur bei einem Zwilling drei gute Datensätze ausgewertet werden. Eine Übersicht über die Anzahl an ausgewerteten Datensätzen pro Patient gibt Tabelle 27.

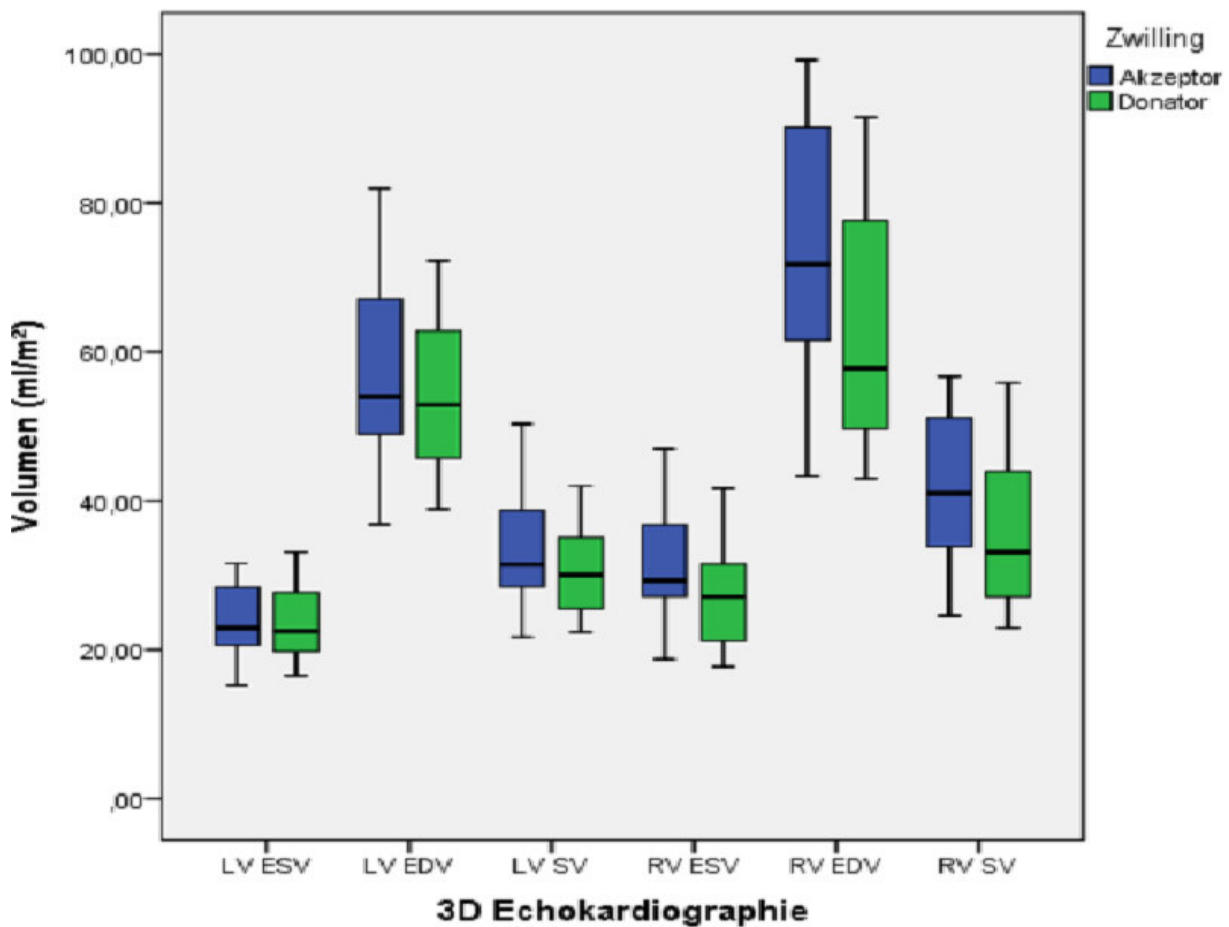
**Tab. 27:** 3D-Volumetrie: Datensätze  
Anzahl ausgewerteter Datensätze pro Patient in der 3D-Echokardiographie

3D-Volumetrie	Anzahl ausgewerteter Datensätze pro Patient			
	3 Datensätze	2 Datensätze	1 Datensatz	Kein Datensatz
LV	15	8	1	0
RV	1	14	8	1

**Tab. 28:** Ergebnisse: 3D-Volumetrie  
 Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für 3D-Echokardiographie;  
 Volumina KOF-adaptiert; \* = nicht normalverteilte Größe

3D- Echokardiographie	Akzeptor	Donator	n	95%-KI-Differenz		p
				Unterer	Oberer	
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	23,85 ± 4,75	23,68 ± 4,98	12	-2,77	3,12	0,90
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	57,36 ± 12,52	54,28 ± 11,01	12	-3,16	9,34	0,30
LVSV (ml/m <sup>2</sup> )	33,52 ± 7,94	30,61 ± 6,35	12	-0,61	6,42	0,10
LVEF (%)	57,88 ± 2,18	56,70 ± 1,96	12	-0,42	2,80	0,13
RVESV (ml/m <sup>2</sup> )	31,65 ± 8,54	27,53 ± 7,68	11	-3,33	11,57	0,25
RVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	73,81 ± 18,98	63,91 ± 17,79	11	-6,37	26,17	0,21
RVSV (ml/m <sup>2</sup> )	42,17 ± 11,05	36,32 ± 11,02	11	-4,02	15,71	0,22
RVEF (%)	56,96 ± 2,68	56,68 ± 3,88	11	-3,40	4,21	0,72*

Beim Vergleich der kardialen LV- und RV-Volumina in der 3D-Echokardiographie zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Akzeptoren und Donatoren (siehe Tab. 28 und Boxplot-Diagramm in Abb. 33).

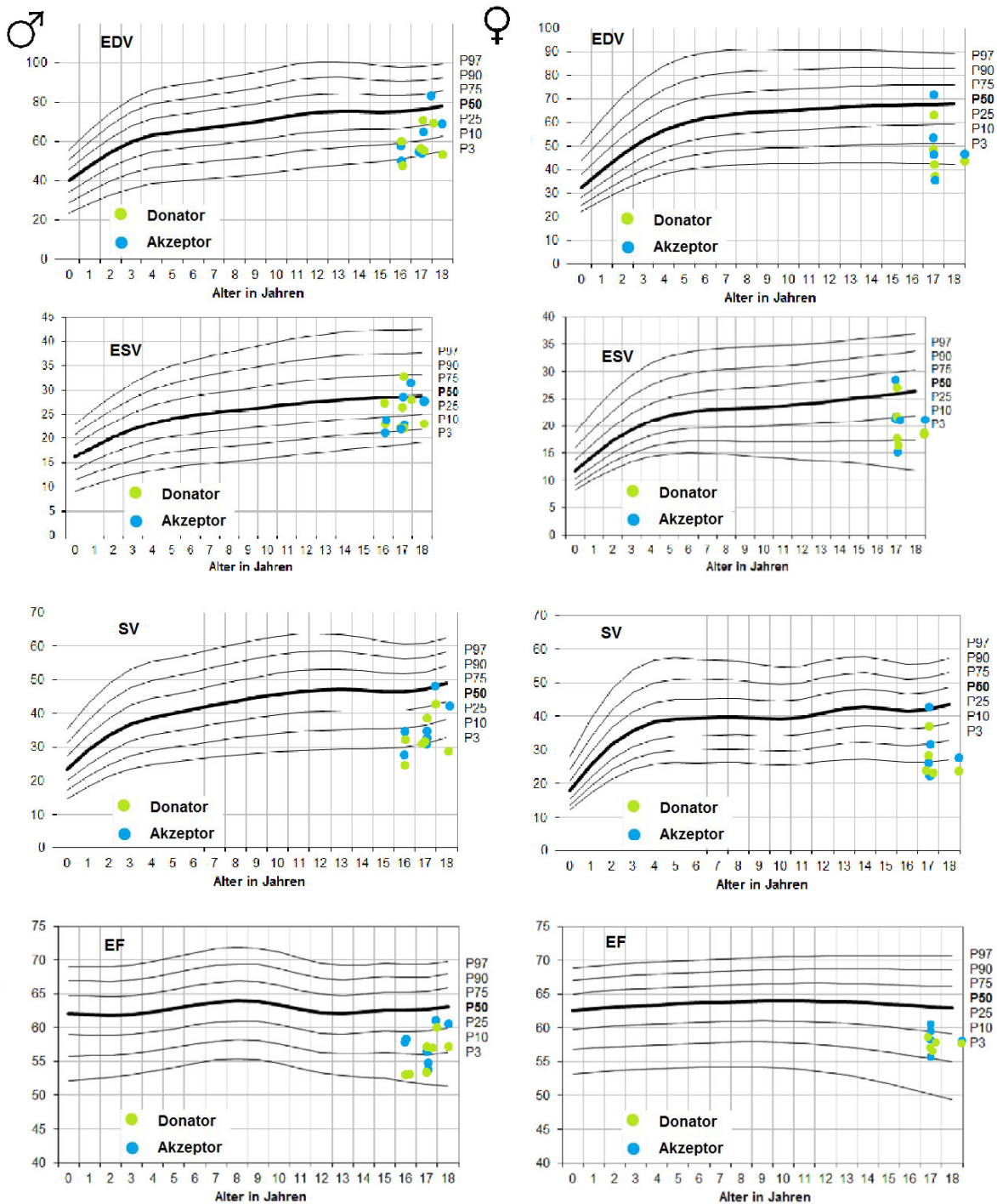


**Abb. 33:** 3D-Echokardiographie: Boxplot-Diagramme  
Boxplot-Diagramme für Volumina des rechten und linken Ventrikels im 3D-Echo;  
Volumen (ml/m<sup>2</sup>)

### 3.2.3.1 Vergleich 3D-Echo-Volumina mit Normwerten

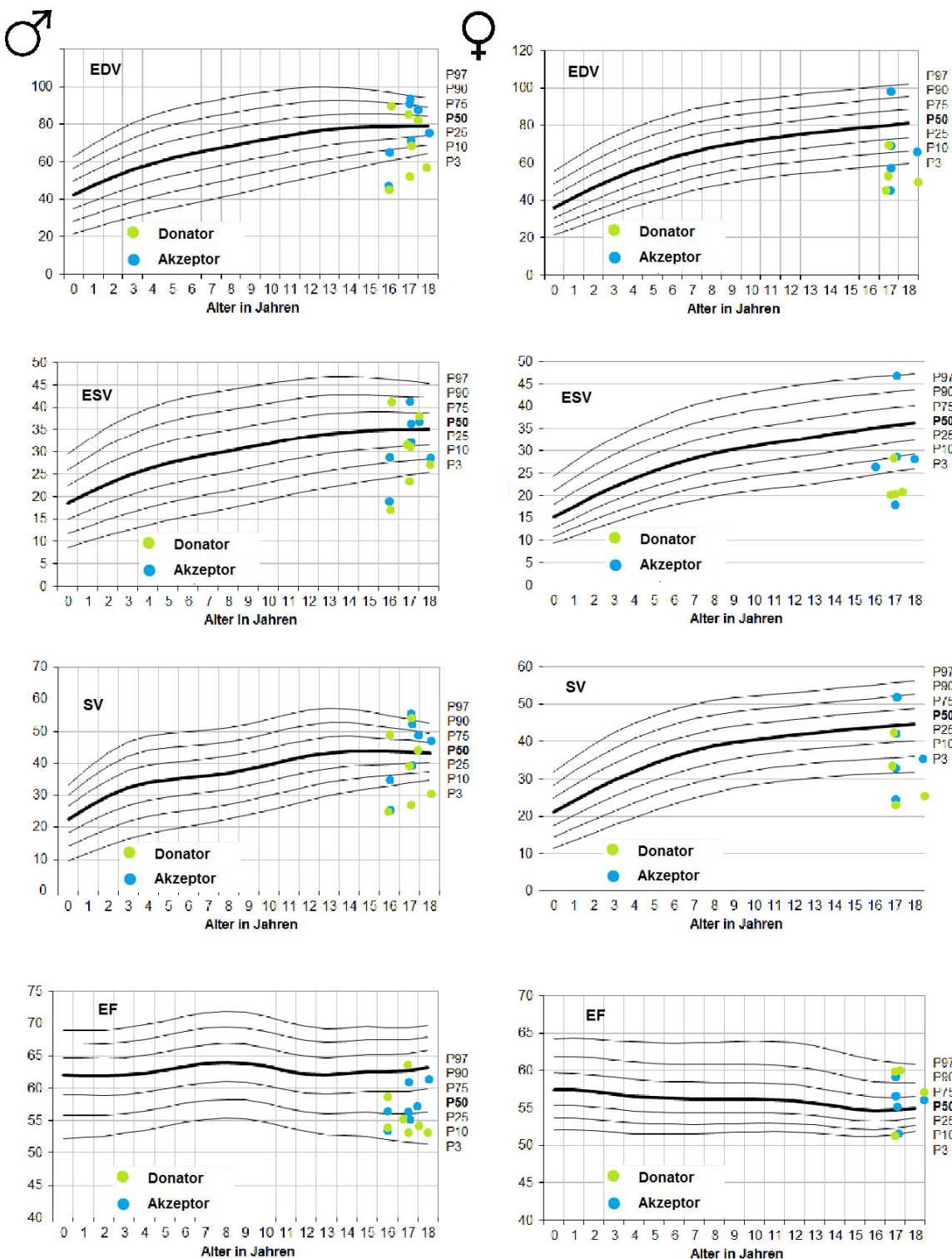
Die Volumetrie-Ergebnisse der 3D-Echokardiographie der FFTS-Patienten konnten mit passenden Normwerten verglichen werden (Herberg et al., 2016). Diese Normwerte wurden bei einer *Multicenter*-Untersuchung von 634 gesunden Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren mit der gleichen Software erstellt, die auch in der vorliegenden Studie benutzt wurde (*4D LV Analysis 2.7* bzw. *4D RV Function* ©, TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland; Bildkonturierungseinstellung: 30). Die Normwerte wurden alters- sowie geschlechtsabhängig angegeben.

Das FFTS-Kollektiv liegt bei dem Vergleich mit dem Referenzperzentilen im unteren Normbereich, zum Teil aber sogar unter der 3. Perzentile, insbesondere im rechten Ventrikel (siehe Abb. 34 und 35).



**Abb. 34:** Linker Ventrikel: 3D-Volumina/Vergleich mit Referenzperzentilen  
3D-Echo-Volumina für männliche (linke Spalte) und weibliche (rechte Spalte)  
Zwillingspaare; EDV, ESV, SV (ml/m<sup>2</sup>) und EF (%) im Vergleich zu Referenzperzentilen  
(oberste Linie P97, dicke schwarze Linie P50, untere Linie P3); grüne Punkte für  
Donatoren und blaue Punkte für Akzeptoren





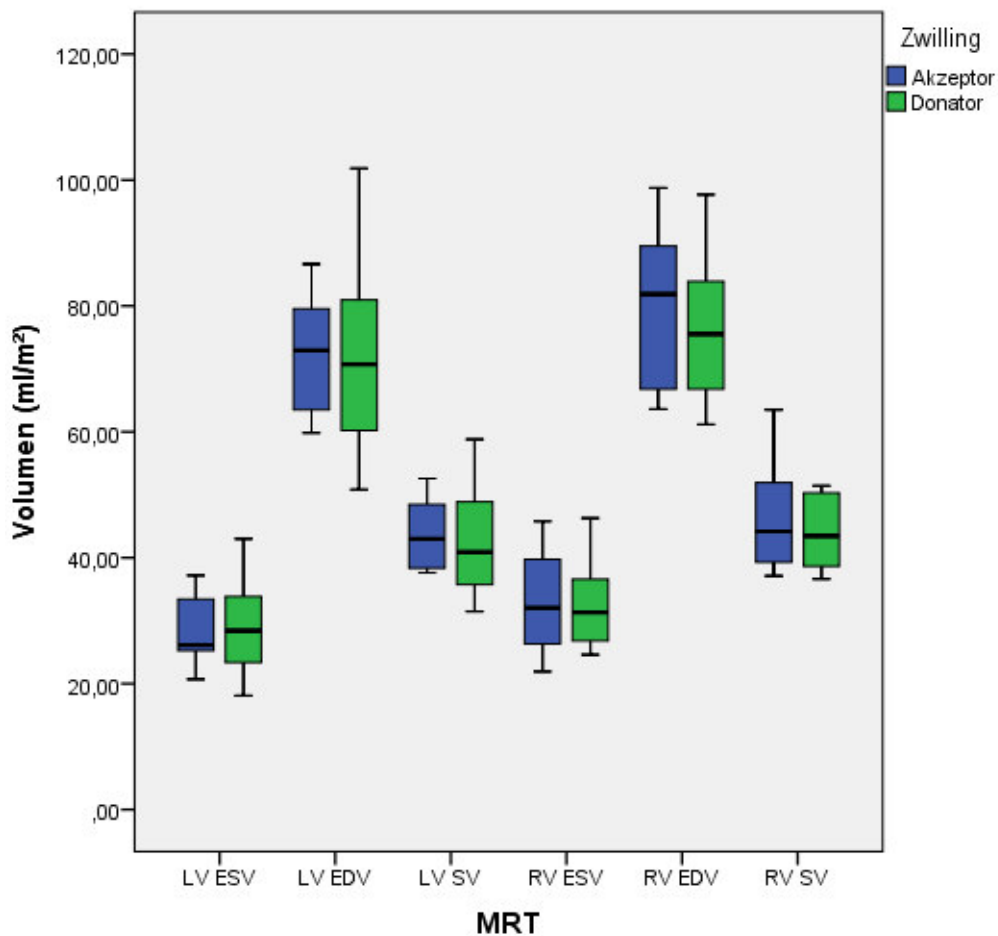
**Abb. 35:** Rechter Ventrikel: 3D-Volumina/Vergleich mit Referenzperzentilen  
3D-Echo-Volumina für männliche (linke Spalte) und weibliche (rechte Spalte)  
Zwillingspaare; EDV, ESV, SV (ml/m<sup>2</sup>) und EF (%) im Vergleich zu Referenzperzentilen  
(oberste Linie P97, dicke schwarze Linie P50, untere Linie P3); grüne Punkte für  
Donatoren und blaue Punkte für Akzeptoren

### 3.2.4 MRT-Volumetrie

**Tab. 29:** Ergebnisse: MRT-Volumetrie  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für MRT-Volumetrie;  
Volumina KOF-adaptiert; \* = nicht normalverteilte Größe

MRT-Volumetrie	Akzeptor	Donator	n	95%- KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	28,58 ± 5,53	28,84 ± 7,50	12	-2,77	3,12	0,53*
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	71,89 ± 8,77	71,45 ± 14,46	12	-8,91	9,80	0,92
LVSV (ml/m <sup>2</sup> )	43,33 ± 5,40	42,60 ± 8,31	12	-5,43	6,88	0,80
LVEF (%)	61,14 ± 5,17	59,96 ± 4,73	12	-1,25	3,61	0,31
RVESV (ml/m <sup>2</sup> )	32,91 ± 7,84	32,68 ± 7,04	12	-4,41	4,86	0,92
RVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	79,16 ± 13,09	76,92 ± 11,34	12	-6,62	11,11	0,59
RVSV (ml/m <sup>2</sup> )	46,24 ± 8,29	44,22 ± 5,81	12	-3,54	7,54	0,44
RVEF (%)	58,22 ± 5,76	57,79 ± 4,04	12	-2,54	3,39	0,76

Beim Vergleich der kardialen LV- und RV-Volumina von Akzeptoren und Donatoren im MRT zeigen sich keine Unterschiede (siehe Tab. 29 und Abb. 36). Die Volumina sind in den meisten Parametern fast gleich groß (LV ESV: 28,58 zu 28,84 ml/m<sup>2</sup>).



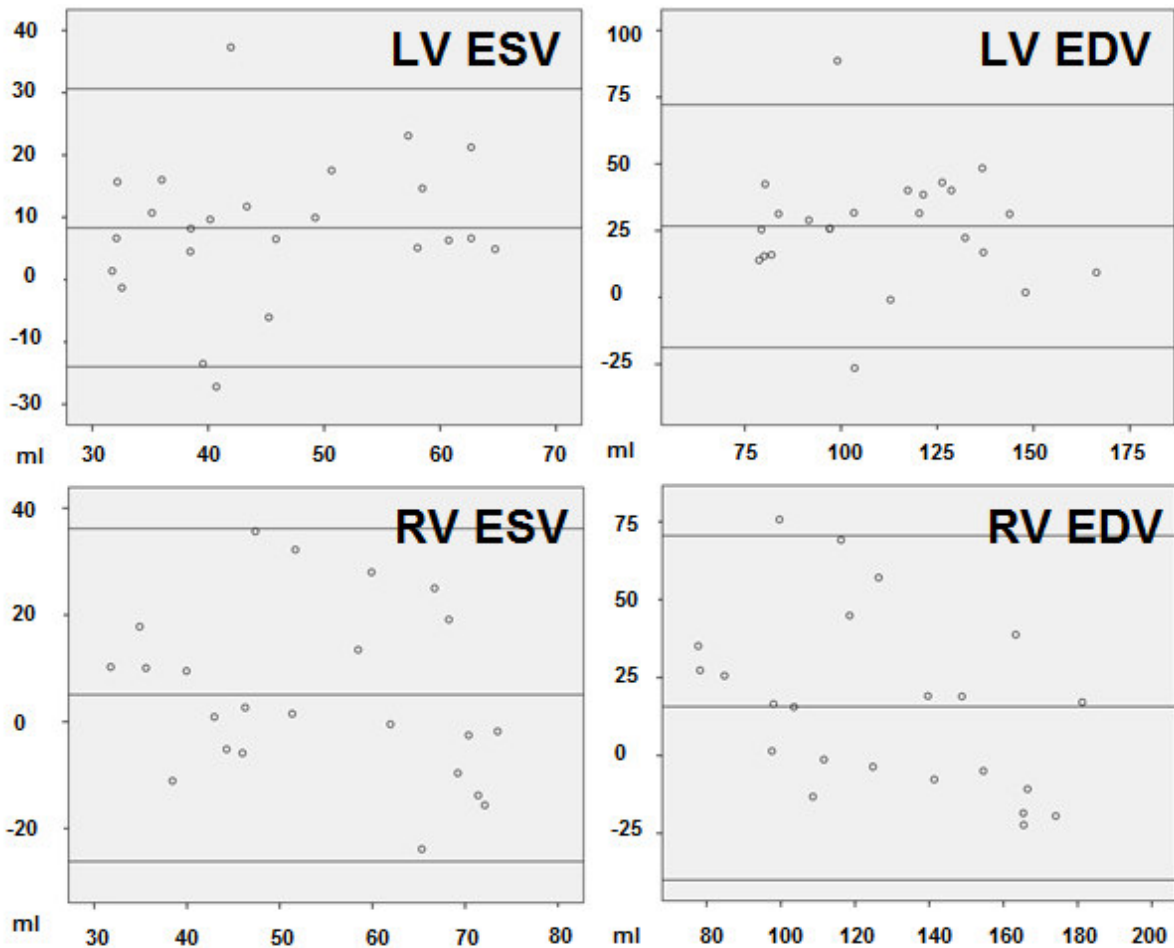
**Abb. 36:** MRT-Volumetrie: Boxplot-Diagramme  
 Boxplot-Diagramme für Volumina des rechten und linken Ventrikels im MRT;  
 Volumen (ml/m<sup>2</sup>)

### 3.2.5 Vergleich 3D-Echokardiographie und MRT-Volumetrie

**Tab. 30:** Methodenvergleich 3D-Echokardiographie und MRT-Volumetrie

3D Echo vs. MRT	LV ESV (n=24)	LV EDV (n=24)	LV SV (n=24)	LV EF (%) (n=24)	RV ESV (n=23)	RV EDV (n=23)	RV SV (n=23)	RV EF (%) (n=23)
Bias MRT-Echo (ml)	8,32	26,72	18,39	3,29	5,08	15,67	10,64	1,29
Bias MRT-Echo (%)	16,6	21,5	24,7	5,4	8,9	11,6	13,5	2,2
95%-KI (ml)	3,49 bis 13,15	17,72 bis 35,72	12,75 bis 24,02	0,95 bis 5,63	-1,84 bis 11,95	3,49 bis 27,84	3,25 bis 18,04	-1,33 bis 3,90
p-Wert	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,008</b>	0,14	<b>0,014</b>	<b>0,007</b>	0,32

Die mit dem MRT gemessenen Herzvolumina sind größer als die Herzvolumina in der 3D-Echokardiographie. Für den linken Ventrikel misst das MRT 8 bis 27 ml größere Volumina (ESV bzw. EDV). Für den rechten Ventrikel beträgt die Differenz in der Systole 5 ml und in der Diastole 11 ml. Prozentual beträgt der Bias im linken Ventrikel bis zu 25 % und im rechten Ventrikel bis zu 14 %.



**Abb. 37:** Bland-Altman-Diagramm für den Volumetrie-Methodenvergleich zwischen MRT und 3D-Echokardiographie

LV ESV, LV EDV, RV ESV und RV EDV (von oben links nach unten rechts); y-Achse: Differenz aus MRT und 3D-Echo-Messung, x-Achse: Mittelwert beider Messmethoden; Hilfslinien für die y-Achse (von oben nach unten): oberes Sicherheitsintervall, Mittelwert der Differenz zwischen MRT und Echo-Messung und unteres Sicherheitsintervall. Der Bereich zwischen dem oberem und unteren Sicherheitsintervall ist das 95 %-Konfidenzintervall (=Übereinstimmungsbereich).

Zur graphischen Darstellung systematischer Fehler im Vergleich der beiden Messmethoden wurden Bland-Altman-Diagramme generiert (Bland und Altman, 1986). In den Bland-Altman-Diagrammen (Abb. 37) zeigt sich eine systematische Abweichung zwischen den Volumina, die im MRT gemessen wurden und den Volumina, welche mittels 3D-Echokardiographie gemessen wurden. Das MRT misst größere kardiale Volumina. Für das systolische und diastolische Volumen im linken Ventrikel liegen 22 der 24 Messwertpaare (92 %) im 95 % Konfidenzintervall (Übereinstimmungsbereich). Beim rechten Ventrikel liegt nur ein Messwertpaar knapp über dem 95 %-Konfidenzintervall. Der Übereinstimmungsbereich ist für die diastolischen Volumina deutlich größer.

### 3.3 Herzultraschall: MAPSE und TAPSE, Fluss- und Gewebe-Doppler

#### 3.3.1 MAPSE und TAPSE

**Tab. 31:** Ergebnisse: MAPSE und TAPSE  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für MAPSE und TAPSE

<b>M-Mode</b>	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
MAPSE (cm)	1,69 ± 0,22	1,62 ± 0,29	9	-0,18	0,38	0,44
MAPSE, Z-Score	0,34 ± 1,43	-0,07 ± 2,07	8	-1,43	2,71	0,49
TAPSE (cm)	2,62 ± 0,74	2,18 ± 0,44	10	-0,05	1,08	0,07
TAPSE, Z-Score	0,85 ± 3,86	-1,17 ± 2,15	9	-0,75	5,39	0,12

Für MAPSE und TAPSE ergaben sich in der statistischen Analyse keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren.

### 3.3.2 Fluss-Doppler

**Tab. 32:** Ergebnisse: Fluss-Doppler

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für Fluss-Doppler;

\* = nicht normalverteilte Größe

Fluss-Doppler	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
MVE (cm/s)	94,88 ± 12,49	99,38 ± 15,39	12	-17,54	8,55	0,46
MVA (cm/s)	56,60 ± 15,59	60,76 ± 19,85	12	-22,20	13,90	0,88*
MV E/A	1,77 ± 0,46	1,72 ± 0,37	12	-0,37	0,48	0,79
MV decel (ms)	140,72 ± 33,37	150,40 ± 29,67	12	-37,31	17,96	0,46
LV ET (ms)	393,41 ± 38,19	372,95 ± 45,54	12	-4,92	45,85	0,10
LV MCO (ms)	286,28 ± 20,31	268,02 ± 32,67	12	-0,66	37,18	0,06
LV MPI	0,27 ± 0,08	0,28 ± 0,08	12	-0,07	0,05	0,70
AV max (cm/s)	123,81 ± 17,26	107,22 ± 27,40	12	-2,59	35,76	0,08
Av acel (ms)	76,50 ± 24,26	94,90 ± 47,31	12	-47,95	11,14	0,26*
TVE (cm/s)	71,52 ± 13,80	70,19 ± 16,22	11	-6,00	6,21	0,97
TVA (cm/s)	44,84 ± 10,19	42,12 ± 9,62	11	-5,93	13,04	0,29*
TV E/A	1,64 ± 0,38	1,72 ± 0,49	11	-0,43	0,17	0,42*
RV ET (ms)	298,60 ± 18,43	292,63 ± 49,99	11	-18,56	31,71	0,57
RV TCO (ms)	403,88 ± 52,43	398,42 ± 68,70	12	-36,21	47,13	0,78
RV MPI	0,25 ± 0,08	0,26 ± 0,06	11	-0,09	0,05	0,55
PV max (cm/s)	99,87 ± 13,44	98,40 ± 20,31	10	-16,09	12,30	0,77
PV acel (ms)	119,32 ± 32,20	141,09 ± 24,57	10	-55,05	13,45	0,20

Bei Untersuchung des FFTS-Kollektivs mit dem Fluss-Doppler zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Akzeptoren und Donatoren in der statistischen Analyse.

### 3.3.3 Gewebe-Doppler

**Tab. 33:** Ergebnisse: Gewebe-Doppler des linken Ventrikels  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für Gewebe-Doppler des linken Ventrikels, Subpopulationen (LC=Lasertherapie und KK=Konkordant) bei med E' und E/medE';  
\* = nicht normalverteilte Größe

Gewebe-Doppler	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
lat E' (cm/s)	19,93 ± 4,26	19,14 ± 2,54	12	-1,44	3,02	0,45
lat A' (cm/s)	6,53 ± 2,26	7,67 ± 3,37	12	-3,34	1,06	0,28
E/lat E'	4,97 ± 1,24	5,27 ± 1,09	12	-1,12	0,52	0,43
lat E'/A'	3,27 ± 0,91	2,90 ± 4,65	12	-0,30	1,04	0,25
lat S' (cm/s)	10,98 ± 2,88	10,37 ± 4,65	12	-2,60	3,81	0,68
lat IVCT (ms)	67,41 ± 16,55	77,48 ± 22,88	11	-28,59	1,46	0,07
lat IVRT (ms)	79,29 ± 17,89	75,21 ± 14,66	11	-8,60	17,78	0,95*
lat IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,21 ± 0,08	0,18 ± 0,08	11	-0,03	0,09	0,29*
lat MVCO (ms)	415,77 ± 37,99	402,22 ± 64,54	12	-15,55	42,64	0,33
lat ET (ms)	262,21 ± 26,80	268,78 ± 44,98	12	-32,78	19,66	0,59
lat MPI	0,37 ± 0,08	0,33 ± 0,06	12	-0,01	0,08	0,10
med E' (cm/s)	14,24 ± 2,53	12,34 ± 1,71	11	0,47	2,66	<b>0,010</b>
med E' LC	14,35 ± 2,79	12,08 ± 1,96	7	0,50	3,43	<b>0,017</b>
med E' KK	14,42 ± 2,84	12,32 ± 1,81	7	0,77	3,43	<b>0,007</b>
med A' (cm/s)	6,05 ± 1,25	5,82 ± 0,79	11	-0,62	1,07	0,57
E/medE'	6,76 ± 0,92	8,14 ± 1,40	11	-2,22	-0,36	<b>0,011</b>
E/medE' LC	6,90 ± 1,01	8,05 ± 1,04	7	-2,05	-0,11	<b>0,034</b>
E/medE' KK	6,91 ± 0,94	8,19 ± 1,60	7	-2,63	0,06	0,06
med E'/A'	2,44 ± 0,65	2,15 ± 0,39	11	-0,12	0,62	0,16
med S' (cm/s)	8,41 ± 1,35	8,30 ± 1,53	11	-1,05	0,95	0,79*
med IVCT (ms)	65,95 ± 8,80	71,96 ± 11,68	11	-7,95	0,86	0,10
med IVRT (ms)	67,86 ± 17,80	72,50 ± 15,75	11	-15,83	6,56	0,38
med IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,13 ± 0,04	0,14 ± 0,04	11	-0,04	0,03	0,89
med MCO (ms)	373,14 ± 1,71	406,73 ± 53,54	12	-116,72	49,54	0,81*
med ET (ms)	251,38 ± 0,79	270,07 ± 36,48	12	-75,79	38,41	0,88*
med MPI	0,30 ± 0,11	0,36 ± 0,11	12	-0,16	0,03	0,21*
$\frac{E}{(E'_{lat} + E'_{med})/2}$	5,56 ± 1,16	6,31 ± 0,99	12	-0,05	1,56	0,062

**Tab. 34:** Ergebnisse: Gewebe-Doppler des rechten Ventrikels  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für Gewebe-Doppler des rechten Ventrikels

Gewebe-Doppler	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-KI Differenz		p
				Unterer	Oberer	
RV E' (cm/s)	15,25 ± 2,38	15,95 ± 3,39	11	-3,45	2,06	0,59
RV A' (cm/s)	10,21 ± 2,61	9,16 ± 2,77	11	-0,75	3,50	0,18
E/RV E'	4,77 ± 1,07	4,46 ± 1,15	10	-0,61	1,39	0,40
RV E'/A'	1,56 ± 0,40	1,86 ± 0,66	11	-0,76	0,04	0,07
RV S' (cm/s)	13,25 ± 2,80	13,39 ± 3,11	11	-2,16	2,48	0,88
RV IVCT (ms)	70,89 ± 13,12	65,20 ± 11,65	8	-6,80	26,05	0,21
RV IVRT (ms)	84,28 ± 13,38	76,15 ± 14,99	8	-8,43	30,43	0,22
RV IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,15 ± 0,08	0,21 ± 0,11	10	-0,12	0,03	0,22
RV TCO (ms)	404,09 ± 25,29	395,15 ± 35,56	11	-10,73	28,15	0,34
RV ET (ms)	253,04 ± 18,24	252,98 ± 35,33	11	-30,31	22,66	0,75
RV MPI	0,37 ± 0,06	0,36 ± 0,06	11	-0,03	0,07	0,40

Beim Vergleich der Messungen zwischen Donatoren und Akzeptoren im Gewebe-Doppler zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Die Donatoren zeigen eine erniedrigte med E' im linken Ventrikel im Vergleich zu den Akzeptoren (med E': 12,67 zu 14,24 cm/s; p 0,010). Dieser Unterschied besteht auch in der Subgruppenbetrachtung der lasertherapierten (LC) und der konkordanten (KK) Zwillingspaare. Durch die erniedrigte Geschwindigkeit von med E' erhöht sich im Vergleich der Quotient aus frühdiastolischer Blutfüllung E und med E' (E/med E': 8,05 zu 6,76; p 0,011).

Im lateralen E' und im E' des rechten Ventrikels gibt es keine Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren (lat E': 19,93 zu 19,14 cm/s bzw. RV E': 15,25 zu 15,95 cm/s). Und beim standardisierten Quotienten aus E/E' für den gesamten linken Ventrikel zeigt sich auch kein signifikanter Mittelwertunterschied mehr. Genauso wenig zeigen sich Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren bei den weiteren Parametern im Gewebe-Doppler.



### 3.4 Blutdruck und Pulswellenanalyse

**Tab. 35:** Ergebnisse: Blutdruck und Pulswellenanalyse

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für Blutdruck und Pulswellenanalyse, Subpopulationen (LC=Lasertherapie und KK=Konkordant) bei Jugulum-Symphysen-Abstand; \* = nicht normalverteilte Größe

Blutdruck/ PWA	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-Ki Differenz		p
				Unterer	Oberer	
SBP (mmHg)	127,68 ± 12,77	131,35 ± 12,95	12	-15,17	7,84	0,50
DBP (mmHg)	70,24 ± 9,99	66,31 ± 11,93	12	-4,96	12,82	0,35
MAP (mmHg)	89,38 ± 9,58	88,08 ± 11,66	12	-7,30	9,88	0,75
HF (1/min)	62,97 ± 10,25	69,90 ± 16,05	12	-16,23	2,37	0,13
PP (mmHg)	57,44 ± 11,58	65,04 ± 7,98	12	-17,75	2,37	0,13
Jug-Sym (cm)	55,50 ± 3,90	53,42 ± 4,54	12	0,44	3,72	<b>0,017</b>
Jug-Sym LC	55,88 ± 3,80	53,63 ± 5,55	8	0,07	4,43	<b>0,045</b>
Jug- Sym KK	54,38 ± 3,54	53,00 ± 4,21	8	-0,72	3,47	0,14
SD PWVao	0,32 ± 0,18	0,27 ± 0,18	12	-0,10	0,18	0,18*
Aix-brach (%)	-67,39 ± 12,02	-62,10 ± 22,53	12	-15,59	5,01	0,28
Aorta Aix (%)	3,52 ± 6,10	6,21 ± 11,41	12	-7,90	2,52	0,28
ED (ms)	305,90 ± 17,57	300,35 ± 24,69	12	-9,39	20,50	0,43
RT (ms)	173,76 ± 18,13	175,13 ± 27,25	12	-21,38	18,66	0,88
SBPao (mmHg)	109,64 ± 10,17	114,54 ± 13,28	12	-14,81	5,01	0,30
DRA	82,67 ± 21,54	110,05 ± 49,31	12	-55,59	0,83	0,08*
SAI (%)	46,35 ± 3,77	49,45 ± 14,01	12	-11,71	5,50	0,53*
DAI (%)	53,65 ± 3,77	50,55 ± 14,10	12	-5,50	11,71	0,53*

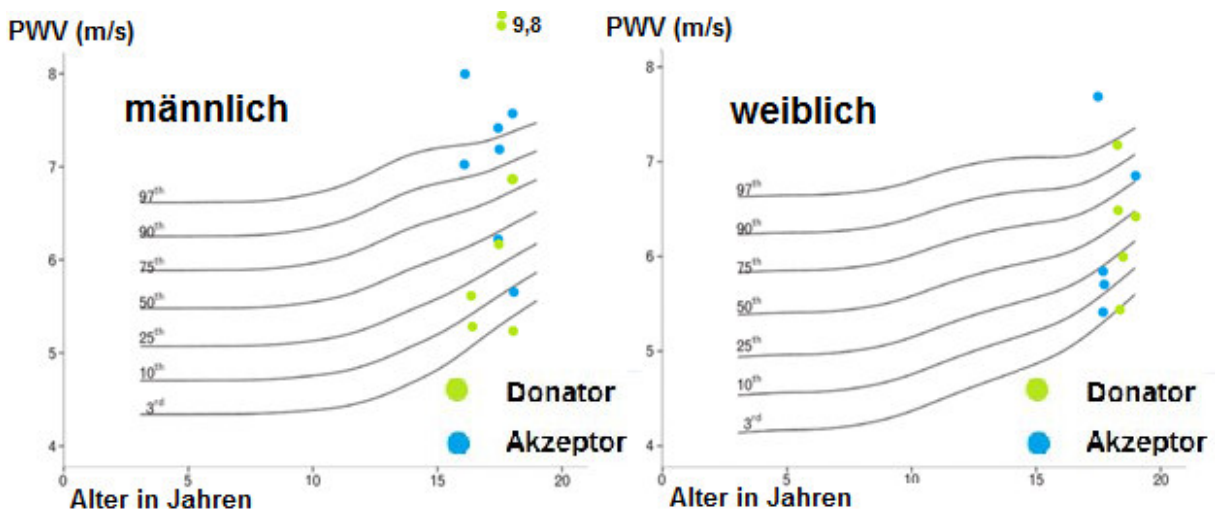
Mittels Blutdruckmessung und detaillierter Pulswellenanalyse lassen sich keine Unterschiede im kardiovaskulären System zwischen den Donatoren und Akzeptoren zeigen. Lediglich der Abstand zwischen Jugulum und Symphyse ist bei den Akzeptoren signifikant größer (Jug-Sym: 55,5 zu 53,4 cm; p 0,017).

### 3.4.1 PWV

**Tab. 36:** Ergebnis: aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWV)  
Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich für aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWV); \* = nicht normalverteilte Größe

PWV	Akzeptoren	Donatoren	n	95%-Ki Differenz		p
				Unterer	Oberer	
PWV (m/s)	6,49 ± 0,98	6,28 ± 1,38	12	-0,66	1,10	0,39*

In der PWV lassen sich keine Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren zeigen (siehe Tab. 36). Im Vergleich mit altersadaptierten Perzentilenkurven (Hidvégi et al., 2012) befinden sich 17 von 24 FFTS-Patienten im Bereich zwischen der 3. und 97. Perzentile. Sechs von 24 FFTS-Patienten liegen über der 97. Perzentile. Ein FFTS-Patient befindet sich unter der 3. Perzentile (siehe Abb. 38). Zwei von 35 auswertbaren Messungen mussten wegen einer zu hohen Standardabweichung der PWV verworfen werden (SD über 1,0).



**Abb. 38:** PWV: Vergleich mit Normwerten  
Vergleich des Patientenkollektivs (Donator: grüner Punkt; Akzeptor: blauer Punkt) mit altersadaptierten Normwerten (Hidvégi et al., 2012)

Für den Parameter PWV wurden erneut Subgruppen gebildet. Unterschieden wurde nach Art der intrauterinen Therapie (Laser- oder Amniozentese-therapie) oder nach Vorliegen einer Wachstumsretardierung bei Geburt (SGA; *small for gestational age*). FFTS-Neugeborene, die im Gewicht oder in der Größe bei Geburt unter der

10. Perzentile lagen, wurden der Gruppe SGA zugeteilt und mit dem restlichen Kollektiv (Norm) verglichen, welches in beiden Parametern bei Geburt über der 10. Perzentile lag. Es zeigten sich hierbei keine Unterschiede zwischen der SGA-Gruppe und der Normgruppe. Ebenso konnten keine Unterschiede in der PWV nach Differenzierung der intrauterinen Therapie entdeckt werden (siehe Tab. 37).

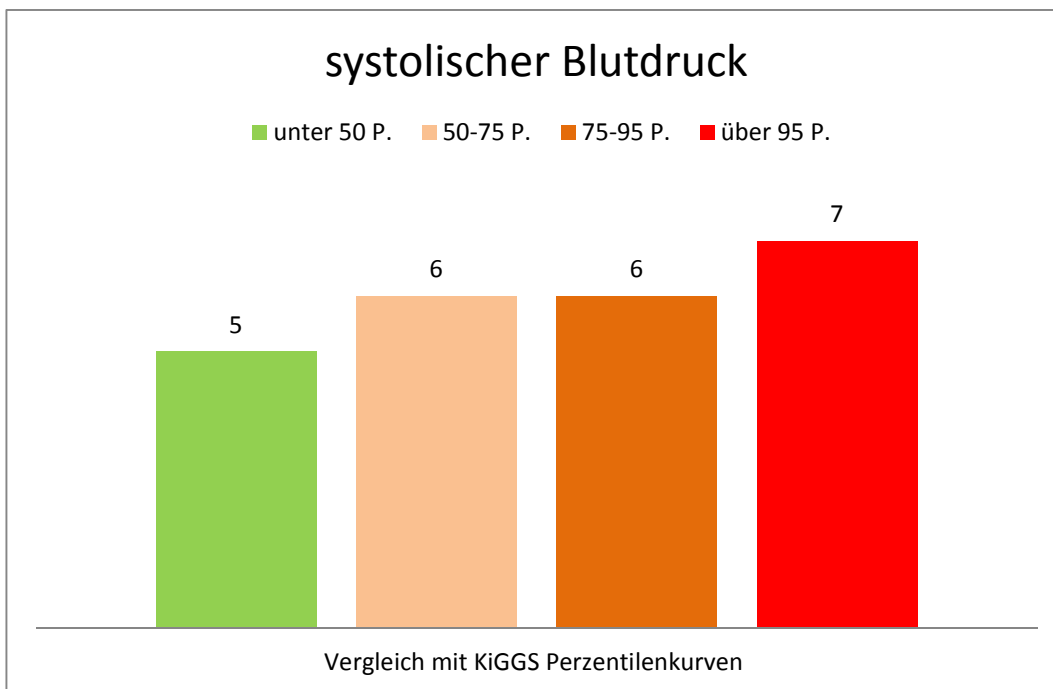
**Tab. 37:** Subgruppenanalyse PWV

Deskriptive Statistik und Mittelwertvergleich, PWV (m/s); SGA=*small for gestational age*; Norm=Geburtsgewicht und –größe über der 10.Perzentile; LC=Lasertherapie; AC=Amniozentese-therapie

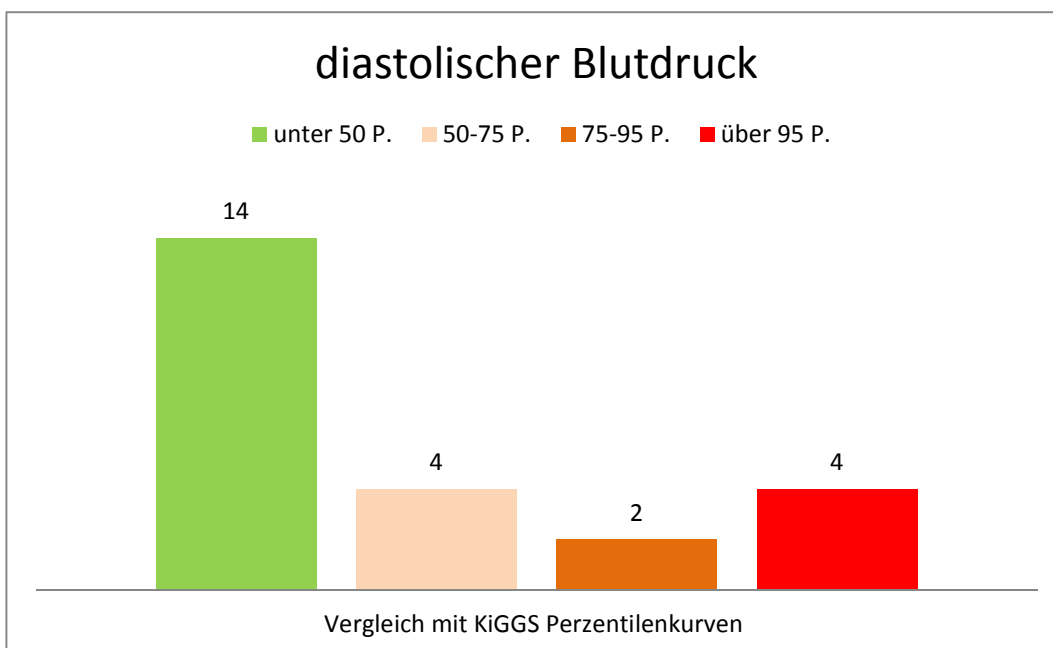
PWV	Mittelwert+ SD	n	95%-Ki Differenz		p
			Unterer	Oberer	
PWV SGA	6,46 ± 1,35	11	-1,18	0,85	0,74
PWV Norm	6,30 ± 0,99	13			
PWV LC	6,47 ± 1,38	16	-0,84	1,31	0,65
PWV AC	6,23 ± 0,65	8			

### 3.4.2 Vergleich Blutdruck mit Normwerten

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren bei den gemessenen Blutdruckparametern (siehe Tab. 35). Beim Vergleich der Blutdruck-Ergebnisse mit alters- und größenadaptierten Perzentilenkurven des Robert-Koch-Institutes (Neuhauser et al., 2013) fallen jedoch deutlich erhöhte Blutdruckwerte auf (siehe Abb. 39 und 40). Bei sieben von 24 FFTS-Patienten (29 %) liegt der systolische Blutdruck über der 95. Perzentile. Bei vier von 24 FFTS-Patienten liegt der diastolische Blutdruck über der 95. Perzentile. Nur in einem Fall zeigen beide Zwillinge (Akzeptor und Donator) einen Blutdruck, der über der 95. Perzentile liegt. In den anderen Fällen ist nur einer von beiden Zwillingen betroffen. Bei sechs von 24 FFTS-Patienten ist ein familiärer Hypertonus bekannt.



**Abb. 39:** Systolischer Blutdruck: Vergleich mit Normwerten des RKI (Neuhauser et al., 2013); Einteilung in Perzentilengruppen; (Anzahl n=)



**Abb. 40:** Diastolischer Blutdruck: Vergleich mit Normwerten des RKI (Neuhauser et al., 2013); Einteilung in Perzentilengruppen; (Anzahl n=)

## 4. Diskussion

Beim feto-fetalen Transfusionssyndrom (FFTS) sind genetisch identische Zwillinge unterschiedlichen, kardialen Volumen- und Druckbelastungen im Uterus ausgesetzt.

Die fetalen Akzeptoren erleben eine progressive, kardiale Belastung durch Erhöhung der kardialen Vor- (Volumenüberladung über intraplazentare Anastomosen) und Nachlast (hormonelle Einflüsse; vermehrte Vasokonstriktoren) (Denbow et al., 2000; Galea et al., 2008; Stirnemann et al., 2010). Bei den Akzeptoren entwickelt sich daraufhin eine fetale Hypertension (Mahieu-Caputo et al., 2003; Wohlmuth et al., 2016b) und eine Hypertrophie des Ventrikelmyokards (Barrea et al., 2005).

Als Erstes entsteht bei den fetalen Herzen der Akzeptoren eine diastolische Funktionsstörung, welche sich in Form von abnormen Ventrikelfüllungen (Verhältnis E/A), einer verlängerten Diastole (verlängerte IVRT, isovolumetrische Relaxationszeit) und veränderten venösen Blutflussprofilen zeigt (Barrea et al., 2005; Herberg et al., 2006).

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es bei den Akzeptoren zusätzlich zu einer systolischen Dysfunktion, z.B. in Form einer reduzierten FS (*fractional shortening*) des rechten Ventrikels oder in Form von biventrikulär reduzierten Deformitätsparametern (Barrea et al., 2005; Michelfelder et al., 2007; Rychik et al., 2012; Taylor-Clarke et al., 2013). Im Endstadium des FFTS entwickelt sich eine globale Herzinsuffizienz, die zum *Hydrops fetalis* und intrauterinem Fruchttod führen kann.

Bei den Akzeptorfeten ist insbesondere der rechte Ventrikel stärker belastet. So zeigen sich die atrioventrikulären Klappeninsuffizienzen rechtsventrikulär (Trikuspidalklappe) ausgeprägter und der MPI (*Myocardial Performance Index*), als globaler myokardialer Funktionsparameter, ist rechtsventrikulär deutlicher eingeschränkt (Barrea et al., 2005). Als mögliche assoziierte Spätfolge der RV-fokussierten fetalen Belastung der Akzeptoren wurde eine erhöhte Rate an kongenitalen, rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Obstruktionen beschrieben (Herberg et al., 2006; Loughheed et al., 2001).

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass der fetale Donator in der Regel eine global wenig beeinträchtigte Herzfunktion besitzt (Barrea et al., 2006; Fesslova et al., 1998; Michelfelder et al., 2007; Simpson et al., 1998; Stirnemann et al., 2010; Wohlmuth et al., 2016a; Zanardini et al., 2014).

Subtile ventrikelspezifische Veränderungen der Herzfunktion konnten allerdings auch beim fetalen Donator beschrieben werden (Rychik et al., 2012). Zusätzlich leidet die Hälfte der Donatoren an einem intrauterinen Wachstumsmangel, welcher mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert zu sein scheint (Chmait et al., 2011; Crispi et al., 2010; Sarvari et al., 2017).

Intrauterin können Zwillinge, welche am FFTS leiden, mit einer Lasertherapie oder einer Amniozentesetherapie behandelt werden. Die Lasertherapie verodet die verantwortlichen intraplazentaren Anastomosen und führt zu einer schnellen Besserung der kardialen Funktion der Akzeptoren (Barrea et al., 2006; Degenhardt et al., 2015; Taylor-Clarke et al., 2013; Van Mieghem et al., 2013, 2009). Die Donatoren erleben nach der Lasertherapie eine vorübergehende, rechtskardial betonte Überlastung aufgrund von relativer Volumenüberladung und Nachlasterrhöhung (Gratacós et al., 2002b; Van Mieghem et al., 2009). Die Amniozentesetherapie reduziert symptomatisch die Volumenüberlastung des Akzeptorfeten. Zudem kann durch die Entlastung eine Frühgeburt wegen Überdehnung des Uterus verhindert werden (Simpson, 2013). Die kardiale Belastung kann jedoch trotz Amniozentesetherapie fortschreiten (Barrea et al., 2005; Simpson et al., 1998).

In dieser Studie wurden erstmals die bleibenden Auswirkungen des FFTS nach erfolgreicher intrauteriner Behandlung auf die kardiovaskuläre Funktion im frühen Erwachsenenalter (mittleres Alter: 17 Jahre) untersucht. In dem Pilot-Kollektiv befinden sich sowohl Patienten, welche intrauterin mit Laser behandelt wurden, als auch Patienten nach Amniozentesetherapie. Zudem wurden erstmals die Langzeitauswirkungen des FFTS mittels Kardio-MRT untersucht, dem Goldstandard der kardialen Funktionsdiagnostik (Scatteia et al., 2017; Shehata et al., 2009; Tadic, 2015). Zudem wurde die Herzfunktion mit weiteren multiplen, sensitiven Parametern analysiert. Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 38.

**Tab. 38:** Übersicht über Gesamtergebnisse

(LS= longitudinaler *Strain*; FTI= *Feature Tracking Imaging*; DSR long= longitudinale, diastolische *Strain Rate*; RVL D= rechtsventrikulärer Längsdurchmesser; IVSs= systolisches Interventrikularseptum; STE= *Speckle Tracking* Echokardiographie; GCS= globaler zirkumferentieller *Strain*; PWV= Pulswellengeschwindigkeit)

**Hauptergebnisse:****Kardiale *Follow-Up*-Studie bei Zwillingen 17 Jahre nach intrauteriner Therapie**

- ein erniedrigter longitudinaler *Strain* bei gleichzeitig erhöhter diastolischer *Strain Rate* der Akzeptoren im rechten Ventrikel (FTI-Methode, MRT)
- ein erniedrigter longitudinaler (Vier-Kammer-Blick) und zirkumferentieller *Strain* der Donatoren im linken Ventrikel (STE-Methode, Echokardiographie)
- eine erniedrigte septale E'-Welle und ein erhöhter Quotient aus E/med E' der Donatoren im Gewebe-Doppler
  - keine weiteren Unterschiede im Gewebe- und Fluss-Doppler
- ein verkürzter RV-Längsdurchmesser der Donatoren und ein verdicktes Interventrikularseptum der Akzeptoren im Vergleich zum Referenzkollektiv
  - keine weiteren Unterschiede in kardialen Dimensionen
- keine Unterschiede im Blutdruck und in der Pulswellenanalyse
- ein erhöhter Blutdruck, eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit (PWV) und kleinere Ventrikel im FFTS-Kollektiv im Vergleich zu Referenzkollektiven

	<b>Akzeptoren</b>	<b>Donatoren</b>
<b>RV-Funktion</b>	↓LS (FTI, MRT) ↑DSR long (FTI, MRT)	
<b>LV-Funktion</b>		↓LS 4-Kammer (STE, Echo) ↓GCS (STE, Echo) ↓E' med-Welle (↑E/med E')
<b>Kardiale Dimensionen</b>	↑ IVSs (Akzeptor) im Vergleich zum Referenzkollektiv	↓RVL D
	↓RV- und LV-Volumina (3D-Echo) im Vergleich zum Referenzkollektiv	
<b>RR</b>	↑ RR und PWV im Vergleich zum Referenzkollektiv	

#### 4.1 Rechtsventrikuläre Funktionen

Trotz der unterschiedlichen, intrauterinen Herzbelastung, welche besonders den rechten Ventrikel der Akzeptorfeten betrifft (Barrea et al., 2006, 2005; Rychik et al., 2007), zeigen sich in der kardiovaskulären Langzeit-Studie von FFTS-Zwillingen im mittleren Alter von 17 Jahren keine Unterschiede zwischen den ehemaligen Akzeptoren und Donatoren in den konventionellen rechtsventrikulären Funktionsparametern.

Sowohl in den von den Fachgesellschaften (Lang et al., 2015; Rudski et al., 2010) empfohlenen systolischen Funktionsparametern (Ejektionsfraktion, gemessen mit 3D-Echokardiographie und MRT; FAC; TAPSE; FS;  $RV S'$ ), als auch in den diastolischen Funktionsparametern ( $TV E$  und  $A$ , Quotient aus  $TV E/A$ ,  $RV E'$  und  $RV E'/E$ ) zeigen sich in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren. Das spricht für die Reversibilität der schweren intrauterinen kardiovaskulären Dysfunktion in Folge einer erfolgreichen intrauterinen Therapie (hier: Laser- und Amniozentese-therapie) und passt zu den bisher veröffentlichten Studien über die kardialen Langzeitfolgen des FFTS, in denen ein gutes kardiovaskuläres *Outcome* beschrieben wird (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009; Herberg et al., 2014, 2006).

Subtile Unterschiede zwischen den ehemaligen Akzeptoren und Donatoren lassen sich jedoch mit der *Strain*-Analyse aufdecken. Die *Strain*-Analyse ist bekanntermaßen in der Lage dazu sehr subtile kardiale Dysfunktionen aufzudecken, die sich nicht in veränderten globalen Herzparametern wie der EF widerspiegeln (Forsey et al., 2014; Kraigher-Krainer et al., 2014; Nakamura et al., 2014; Van der Ende et al., 2013).

Die rechten Ventrikel der Akzeptoren weisen in der *Strain*-Analyse im MRT (*Feature Tracking Imaging*) erniedrigte longitudinale *Strain*-Werte im Vergleich zu den Donatoren auf ( $RV LS$ : -22,91 zu -26,23 %;  $p$  0,023). Die Unterschiede zeigen sich auch bei ausschließlicher Betrachtung der freien (lateralen) Herzwand des rechten Ventrikels und damit unter Ausschluss des Septums, welches zu großen Teilen aus dem Myokard des linken Ventrikels gebildet wird. Damit sind die gefundenen *Strain*-Unterschiede auf eine veränderte rechtsventrikuläre Funktion zurückzuführen.

In der basalen Schnittebene des rechten Ventrikels zeigen die Akzeptoren im zirkumferentiellen *Strain* ebenso erniedrigte Werte in der MRT-*Strain*-Analyse.



Diese Unterschiede verschwinden allerdings in der Subgruppenanalyse mit kleinen Kollektiven (nur Konkordante bzw. Lasertherapierte). Zudem beruht die Funktion des rechten Ventrikels v.a. auf longitudinal ausgerichteten Herzmuskelfasern. *Strain*-Analysen in der kurzen Achse des rechten Ventrikels sind daher unüblich. Zirkumferentiell verlaufende Fasern spielen im normalen rechten Ventrikel keine Rolle (Haddad et al., 2008). Inwieweit durch die intrauterine RV-Belastung bei überlebenden Akzeptoren eine andere Myokardfaserstruktur vorliegt als beim normalen Kind, bleibt spekulativ.

Der reduzierte longitudinale RV-*Strain* der Akzeptoren passt zu Beobachtungen aus der bisher einzigen Langzeituntersuchung eines FFTS-Kollektivs, bei welcher rechtsventrikuläre *Strain*-Messungen vorgenommen wurden (Halvorsen et al., 2015). In der Studie von Halvorsen et al. wurden 19 FFTS-Zwillingspaare im Alter von 4,5 Jahren nach intrauteriner Lasertherapie untersucht. In der echokardiographischen *Strain*-Analyse (STE) zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren, jedoch zeigten die Akzeptoren im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls einen erniedrigten RV-*Strain* (RV GLS: -20,3 zu -24,6 %; p 0,05).

Hypothetisch könnten diskordant große und schwere FFTS-Zwillinge stärker kardial belastet sein und daher die Unterschiede verursachen. Allerdings bleiben die Unterschiede im longitudinalen RV-*Strain* auch nach Ausschluss der diskordanten Zwillingspaare und damit nach alleiniger Betrachtung konkordanter FFTS-Zwillingspaare (n=8) bestehen.

Als weiterer wichtiger Einflussfaktor kommt die intrauterin erfolgte Therapie in Frage. Amniozentesebehandlungen vermindern zwar die Volumenüberladung des Akzeptors, ändern jedoch nicht die zugrunde liegende Pathologie der placentaren Anastomosen im Gegensatz zur Lasertherapie. Daher lassen sich fortschreitende Krankheitsverläufe trotz erfolgter Amniozentesebehandlungen beobachten (Barrea et al., 2005; Simpson et al., 1998). Vorstellbar wäre somit, dass die Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren im rechten Ventrikel durch Zwillinge mit einem schlechteren *Outcome* nach Amniozenteseherapie zustande kommen. Die Unterschiede bleiben jedoch auch signifikant, wenn nur die Zwillingspaare nach Lasertherapie (n=8)

verglichen werden. Das deutet darauf hin, dass es bereits vor der Lasertherapie zu frühen Veränderungen der Ventrikelfunktion (*remodeling*) kommt, die nach der Lasertherapie fortbestehen.

Trotz intrauterin erfolgreicher LC-Therapie, zeigen die Akzeptoren eine erhöhte Rate an postnatalen RV-Ausflusstrakt-Obstruktionen (Herberg et al., 2006; Loughheed et al., 2001). FFTS-Zwillinge mit Herzfehlern wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Dennoch lässt sich eine RV-Minderfunktion der Akzeptoren in Form von erniedrigten longitudinalen *Strain*-Werten finden, die als fortbestehende kardiale Veränderung der fetalen Pathologie trotz intrauterin erfolgreicher LC- oder AC-Therapie interpretiert werden kann.

22 von 24 FFTS-Zwillingen des Studienkollektivs sind zu früh geboren (mittlere SSW: 34, *Range*: 30+2-37+1). Frühgeburtlichkeit ist mit einer Reduzierung der RV-Funktion ( $\downarrow$ *Strain*, in 20 % sogar  $\downarrow$ EF) im Erwachsenenalter assoziiert (Lewandowski et al., 2013). Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren, welche gleichermaßen von Frühgeburtlichkeit betroffen sind, lassen sich dadurch aber nicht erklären und sind eher als spezielle Folge des FFTS zu verstehen.

Bedingt durch technische Limitationen der Echokardiographie können die Ergebnisse aus dem FTI (MRT) nicht auch in der *Speckle Tracking* Echokardiographie gezeigt werden, da der rechte Ventrikel hier oftmals nicht vollständig abgebildet war und Ultraschallartefakte die Abgrenzung des Endokards erschwerten. Mutmaßlich zeigen sich die RV-*Strain*-Unterschiede der FFTS-Zwillinge wegen der besseren Darstellbarkeit und Durchführbarkeit nur im Kardio-MRT.

Halvorsen et al. konnten bei Langzeituntersuchungen von FFTS-Zwillingen eine reduzierte diastolische RV-Funktion der Akzeptoren nach Amniozentese- und Lasertherapie aufzeigen, indem sie reduzierte frühdiastolische Blutflussgeschwindigkeiten über der Trikuspidalklappe (TV E) messen konnten (Halvorsen et al., 2015, 2009). In der vorliegenden Studie zeigen sich keine Unterschiede in der rechtsventrikulären Ventrikelfüllung (TV E und A, E/A im Fluss-Doppler, RV E' und A', RV E'/A' im Gewebe-Doppler). Damit werden die Ergebnisse von Gardiner et al. bestätigt, welche bei Untersuchungen von zehn Jahre alten

FFTS-Zwillingen nach Laser- und Amniozentesetherapie ebenfalls keine Unterschiede in der RV-Ventrikelfüllung zeigten (Gardiner et al., 2014).

In der RV-*Strain*-Analyse mit dem MRT kann eine größere longitudinale diastolische *Strain Rate* (DSR) der Akzeptoren nachgewiesen werden (RV DSR long: 2,27 zu 1,86/s; p 0,021). Die größere DSR spricht für eine verbesserte frühdiastolische RV-Funktion der Akzeptoren (Moody et al., 2014) und widerspricht damit den bereits erwähnten Ergebnissen von Halvorsen et al., welche eine bleibende frühdiastolische RV-Dysfunktion der Akzeptoren beschrieben (Halvorsen et al., 2015, 2009).

#### **4.2 Linksventrikuläre Funktion**

In dem wichtigsten Parameter zur Einschätzung der systolischen LV-Funktion, der Ejektionsfraktion (Lang et al., 2015), unterscheiden sich die Akzeptoren nicht von den Donatoren, unabhängig von der Untersuchungsmethode (MRT, 3D- und 2D-Echokardiographie und *M-Mode*). Auch die systolischen LV-Parameter MAPSE und S' unterscheiden sich nicht zwischen Akzeptoren und Donatoren. Erniedrigte MAPSE-Werte konnten im Gegensatz dazu selbst 22 Jahre nach erfolgreicher (operativer) Therapie bei Kindern mit Fallotscher Tetralogie in einer anderen Langzeituntersuchung noch nachgewiesen werden (Koestenberger et al., 2013).

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie werden veröffentlichte Langzeituntersuchungen bestätigt, welche ebenfalls keine Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren in der globalen, systolischen LV-Funktion zeigen (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009; Herberg et al., 2014, 2006).

Analog zum rechten Ventrikel lassen sich mit der *Strain*-Analyse auch im linken Ventrikel subtile Funktionsunterschiede nachweisen. So zeigen die Donatoren in der echokardiographischen *Strain*-Analyse einen erniedrigten longitudinalen *Strain* im Vier-Kammer-Blick (LV LS 4 Kammer: -16,64 zu -17,97 %; p 0,038) und einen erniedrigten globalen zirkumferentiellen *Strain* in der kurzen Achse (LV GCS: -26,30 zu -29,11 %; p 0,032).

Der erniedrigte longitudinale LV-*Strain* der Donatoren passt, wie die rechtsventrikulären *Strain*-Ergebnisse, zu Beobachtungen aus der Langzeituntersuchung von Halvorsen et al. mit 19 FFTS-Zwillingspaaren im Alter von 4,5 Jahren nach intrauteriner

Lasertherapie. In dieser Studie zeigten sich zwar keine Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren, jedoch zeigten die Donatoren im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erniedrigten LV-*Strain* (LV GLS: -17,6 zu -20,8 %;  $p = 0,03$ ; Halvorsen et al., 2015).

Gardiner et al. zeigten im Gegensatz dazu in einem zehn Jahre alten FFTS-Kollektiv von Laser- und Amniozentese-Therapierten keine Unterschiede in LV-*Strain* oder *Strain-Rate* (Gardiner et al., 2014). Und auch Herberg et al. zeigten zehn Jahre nach erfolgreicher Lasertherapie keine LV-*Strain*-Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren (Herberg et al., 2010).

Hypothetisch könnte das FFTS bei den Donatoren im Rahmen der fetalen Hypovolämie über eine Zentralisierung des Blutvolumens zu einer Minderfunktion der LV-Funktion geführt haben, die in Form eines reduzierten LV-*Strain* bis ins frühe Erwachsenenalters bestehen bleibt.

Ein weiterer Einflussfaktor für eine LV-Dysfunktion der Donatoren könnte von dem intrauterinen Wachstumsangel (IUGR; Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) ausgehen, welchen fünf von 12 Donatoren des Studienkollektivs besitzen. Neben Veränderungen der kardialen Morphologie kann der IUGR auch Deformitätsparameter verändern (Crispi et al., 2010; Rodriguez-Lopez et al., 2016; Sarvari et al., 2017). So konnten Sarvari et al. bei 8-12 Jahre alten Kindern mit IUGR zeigen, dass der longitudinale *Strain* ab- und der zirkumferentielle *Strain* zunimmt (GLS ↓, GCS ↑) (Sarvari et al., 2017). In der vorliegenden Studie zeigen die Donatoren im linken Ventrikel sowohl für den longitudinalen wie für den zirkumferentiellen *Strain* niedrigere Werte als die Akzeptoren. Im rechten Ventrikel sind beide Deformitätsrichtungen vergleichsweise erhöht. Die Deformitätsmuster der vorliegenden FFTS-Studie und der publizierten *Strain*-Veränderungen nach IUGR sind damit nicht identisch. Möglicherweise sind andere Mechanismen für die beobachteten *Strain*-Veränderungen verantwortlich.

Die longitudinalen LV-*Strain*-Werte der Donatoren im Drei- und Zwei-Kammer-Blick unterscheiden sich nicht von den Akzeptoren und in den weiteren longitudinalen und zirkumferentiellen Deformitätsparametern zeigen sich ebenfalls keine Unterschiede. Es lässt sich also kein generell erniedrigter LV-*Strain* der Donatoren zeigen.

Die Ergebnisse aus der *Speckle Tracking* Echokardiographie (STE) lassen sich mit dem *Feature Tracking Imaging* (FTI) im MRT nicht bestätigen. Die *Strain*-Messungen unterscheiden sich vor allem bei den longitudinalen Parametern signifikant zwischen diesen beiden Methoden. Möglicherweise führt die bessere zeitliche Auflösung des STE dazu, dass Unterschiede in der LV-*Strain*-Funktion des FFTS-Kollektivs nur im STE offengelegt werden können (Schuster et al., 2016).

Bei den linksventrikulären Rotationsparametern des MRT zeigen sich keine Unterschiede zwischen Donatoren und Akzeptoren. Die bisher einzige Forschungsgruppe, die Rotationsparameter von 19 FFTS-Zwillingspaaren im Alter von zehn Jahren untersucht hat, beschrieb erniedrigte Rotationsparameter bei den ehemaligen Akzeptoren, die mittels Amniozentese-therapie (AC) behandelt wurden (Gardiner et al., 2014). Auch nach Subgruppenanalyse der AC-Therapierten lassen sich keine Unterschiede zwischen den ehemaligen Donatoren und Akzeptoren feststellen. Die Anzahl an FFTS-Zwillingen nach AC-Therapie (n=4) in der vorliegenden Pilotstudie ist zur Beurteilung dieser Frage jedoch noch kleiner als in der Studie von Gardiner et al. (n=9) (Gardiner et al., 2014). Zudem zeigte sich, dass die Rotationsparameter wenig valide gemessen werden konnten und eine schlechte Reproduzierbarkeit hatten.

Aus den bisherigen Studien zu Langzeitfolgen des FFTS im Kindesalter ist bekannt, dass Akzeptoren trotz intrauteriner Amniozentese- oder Lasertherapie als Residuum der fetalen Pathologie eine geringere frühdiastolische Funktion (geringere frühdiastolische Blutflussgeschwindigkeiten über den atrioventrikulären (AV-) Klappen; kleinere MV- und TV E-Welle) aufweisen können (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009). Herberg et al. konnten dieses Ergebnis in einer Untersuchung von 62 FFTS-Kindern im Alter von zehn Jahren nach LC-Therapie nicht gänzlich bestätigen. Zwar zeigten sich in dieser Studie bei Gewebe-Dopplermessungen kleinere E'-Wellen der Akzeptoren im Bereich des Septums. In den anderen Herzabschnitten und mit dem Fluss-Doppler zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der E-Welle (Herberg et al., 2014). Zusätzlich konnte in dieser Studie eine kleinere TV A-Welle der Donatoren gesehen werden. Beide Unterschiede verschwanden nach Ausschluss von Akzeptoren mit Pulmonalstenose (Herberg et al., 2014).

Im Gegensatz zu den bisherigen Studien zeigt sich in der vorliegenden Studie eine erniedrigte E'-Welle bei den Donatoren im Bereich des Septums mit dem Gewebe-Doppler. Als Folge lässt sich dort auch ein unterschiedlichen Quotienten aus  $\text{med E}'/E$  beobachten. Die Unterschiede bestehen auch in der Subgruppenanalyse und damit bei ausschließlicher Betrachtung von konkordanten und lasertherapierten FFTS-Zwillingen. Gewebe-Dopplermessungen sind winkelabhängig und zeigen im Bereich des Septums eine geringere Varianz als in lateralen Herzabschnitten. Auch die räumliche Auflösung ist bedingt durch physikalische Eigenschaften des Ultraschalls im Bereich des Septums höher. Das unterstreicht die Bedeutung des gefundenen Unterschiedes in der  $\text{med E}'$ -Welle zwischen Akzeptoren und Donatoren.

Allerdings zeigt sich kein Unterschied bei dem standardisierten Quotienten von  $E'(\text{lat}+\text{med}/2)/E$ . Ebenso wenig unterscheiden sich die weiteren gemessenen frühdiastolischen Blutflussgeschwindigkeiten über den AV-Klappen (MVE, TVE,  $\text{lat E}'$ ,  $\text{RV E}'$ ). Es konnten also nicht generell niedrigere E-Wellen bei den Donatoren gefunden werden, was auch den meisten bisherigen Langzeituntersuchungen widersprochen hätte (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009).

Die niedrigere  $\text{med E}'$ -Welle der Donatoren im Gewebe-Doppler passt also nicht zu den bisher veröffentlichten Langzeitfolgen des FFTS. Sie lässt sich jedoch in Einklang bringen mit einer Studie über die kardiovaskulären Langzeitfolgen der intrauterinen Wachstumshemmung (Crispi et al., 2010), worunter, wie bereits erwähnt, fünf von 12 Donatoren des Studienkollektivs litten. In dieser Studie zeigen die ehemals wachstumsretardierten Feten im Alter von fünf Jahren ebenfalls eine reduzierte diastolische Funktion mit verringerten E'-Wellen. In dieser Studie zeigte sich die diastolische Funktion im Gewebe-Doppler allerdings in allen Herzbereichen erniedrigt und zusätzlich waren auch systolische Funktionsparameter (MAPSE, TASPE, S') betroffen.

Möglichweise wird die gefundene reduzierte E'-Welle der Donatoren im Bereich des Herzseptums durch die fetale Wachstumsretardierung bedingt. Eventuell kommt das Ergebnis aber auch durch die kleine Patientengruppe und die hohe Anzahl an untersuchten Parametern statistisch als Fehler 1. Art zustande. In jedem Fall kann keine geringere frühdiastolische Funktion bei den Akzeptoren gezeigt werden,

wie sie in den bisher veröffentlichten Studien über die Langzeitfolgen des FFTS meistens beschrieben wird (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009).

In der vorliegenden Studie zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in der diastolischen Funktion zwischen Donatoren und Akzeptoren.

### **4.3 Kardiale Dimensionen**

In dem Kollektiv von FFTS-Zwillingen im mittleren Alter von 17 Jahren unterscheiden sich die Herzvolumina (ESV, EDV, SV) der Akzeptoren und Donatoren nicht. Weder in der echokardiographischen Volumetrie (2D und 3D-Volumetrie) noch im MRT zeigen sich signifikante kardiale Volumenunterschiede.

Damit werden die Ergebnisse aus den bisherigen Langzeituntersuchungen bestätigt. Vor der Lasertherapie zeigt die Hälfte der Akzeptorfeten eine Kardiomegalie und hypertrophierte Herzwände (Barrea et al., 2005; Michelfelder et al., 2007; Rychik et al., 2007). Nach erfolgreicher Therapie scheinen jedoch keine Folgen für die kardialen Volumina im Kindesalter bestehen zu bleiben (Halvorsen et al., 2015, 2009; Herberg et al., 2014, 2006). Selbst FFTS-Patienten nach Amniozentesetherapie zeigen im Kindesalter gleich große Herzen (Halvorsen et al., 2009).

Zusätzlich zu den bisherigen Studien wurden in dieser Studie das erste Mal die Herzvolumina eines FFTS-Kollektivs mit dem MRT untersucht. Das MRT hat sich in der kardialen Volumetrie als Referenzmethode etabliert (Ponikowski et al., 2016). Daher ist es besonders interessant, dass auch mit der MRT-Volumetrie keine Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren nachgewiesen werden konnten. Weiterhin zeigt sich zum ersten Mal, dass im frühen Erwachsenenalter keine kardialen Volumenunterschiede des FFTS nach erfolgreicher Therapie bestehen bleiben. In dem untersuchten Kollektiv befinden sich auch FFTS-Patienten nach Amniozentesetherapie. Obwohl diese Therapie die Pathologie nicht akut unterbricht und daher oft die schlechtere Therapiealternative ist, zeigen sich keine Volumenunterschiede zwischen den Zwillingen.

Bei den Herzen der FFTS-Zwillinge der vorliegenden Studie finden sich jedoch zwei Auffälligkeiten in den weiteren Parametern, welche kardiale Dimensionen beschreiben.

Zum einen ist das Interventrikularseptum der Akzeptoren während der Systole (IVSs) im Vergleich zum Referenzkollektiv (Kampmann et al., 2000) signifikant dicker (Z-Score: 2,56) und zum anderen ist der RV-Längsdurchmesser der Donatoren im Vergleich mit den Akzeptoren kleiner (RVD L 65,52 zu 70,68 mm; p 0,045).

Das im Vergleich zum Referenzkollektiv breitere Septum der Akzeptoren (IVSs) passt zu dem durch Volumen- und Druckbelastung fetal hypertrophierten Ventrikelmyokard der Akzeptoren (Barrea et al., 2005; Michelfelder et al., 2007; Rychik et al., 2007). In den bisherigen Langzeitstudien findet sich jedoch kein Unterschied mehr in der Septumdicke zwischen Akzeptoren und Kontrollkindern (Halvorsen et al., 2015; Herberg et al., 2014). Weiterführende, sensitive Untersuchungen (bspw. LV-Masse) wären hier für zukünftige Langzeitstudien interessant.

Die echokardiographischen 3D-Volumina des FFTS-Kollektivs liegen im unteren Bereich des Referenzkollektivs und zum Teil sogar unter der 3. Perzentile (Herberg et al., 2016). Interessanterweise haben Langzeituntersuchungen gezeigt, dass intrauterine Wachstumshemmung und Frühgeburtlichkeit zu kleineren Ventrikelvolumina im Kindesalter führen können (Crispi et al., 2010; Lewandowski, 2013; Sarvari et al., 2017).

Auch in dem vorliegenden Studienkollektiv erfüllen sieben von 22 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile das Kriterium der intrauterinen Wachstumshemmung und bis auf ein Zwillingsspaar sind alle FFTS-Zwillinge zu früh geboren (mittlere SSW: 34; *Range*: 30+2-37+1). Möglichweise erklären diese Kofaktoren die kleineren Ventrikelvolumina des FFTS-Kollektivs. Insbesondere für die intrauterine Wachstumshemmung (IUGR) wurde gezeigt, dass diese fetale Belastung zu einer ganz speziellen postnatalen Herzmorphologie führen kann. Die Herzen von Kindern mit IUGR sind kugeliger und zeigen daher einen reduzierten Längsdurchmesser und einen verbreiterten Querdurchmesser (Crispi et al., 2010; Sarvari et al., 2017). Diese Beobachtung passt zu dem Ergebnis des reduzierten RV-Längsdurchmessers der Donatoren, welche besonders unter einer intrauterinen Wachstumshemmung litten. Insgesamt sind die rechten Ventrikel der Donatoren in der vorliegenden Studie aber nicht kugeliger. So zeigt sich kein Unterschied im Sphärizitätsindex (Länge/Breite) zwischen Akzeptoren und Donatoren.



#### 4.4 Blutdruck- und Pulswellenanalyse

Mit den Blutdruckmessungen und der Pulswellenanalyse unter Anwendung der nicht-invasiven Arteriograph-Methode konnten keine Unterschiede zwischen den ehemaligen Donatoren und Akzeptoren im mittleren Alter von 17 Jahren festgestellt werden. Dabei hatten schon Cheung et al. in einer kleinen Studienpopulation mit sechs FFTS-Zwillingspaaren gezeigt, dass die Donatoren im Säuglingsalter eine höhere arterielle Steifigkeit (PWV) besitzen können und damit die Theorie untermauert, dass ein verminderter Blutfluss arterielle Strukturen dauerhaft verändern kann (Cheung et al., 2000).

Zusätzlich gaben Untersuchungen von FFTS-Kollektiven im Alter von 11 Monaten und 11 Jahren Hinweise darauf, dass die intrauterine Therapie bleibende Auswirkungen auf das vaskuläre System haben kann. So zeigten die Akzeptoren in diesen beiden Studien nach Lasertherapie eine höhere arterielle Steifigkeit als die Donatoren. Nach Amniozentesetherapie besaßen die Donatoren die höhere arterielle Steifigkeit (Gardiner et al., 2012, 2003). Im Gegensatz dazu zeigten Herberg et al. in Langzeituntersuchungen von lasertherapierten FFTS-Zwillingen im Alter von zehn Jahren keine Unterschiede zwischen den Akzeptoren und Donatoren bei Blutdruck und Gefäßsteifigkeit (Herberg et al., 2014, 2009).

Mit der vorliegenden Studie können die Vorstudien aus der gleichen Arbeitsgruppe bestätigt werden (Herberg et al., 2014, 2009). Auch nach gezielter Subgruppen-Analyse zeigen sich keine bleibenden Auswirkungen der intrauterinen Therapie auf den Blutdruck und die Gefäßsteifigkeit der FFTS-Zwillinge im frühen Erwachsenenalter. Sechs von 24 FFTS-Patienten (25 %; vier Akzeptoren, zwei Donatoren) lagen bei den Messungen der Pulswellengeschwindigkeit allerdings über der altersadaptierten 97. Perzentile (Hidvégi et al., 2012). Laut der europäischen Gesellschaft für Hypertonie sind Pulswellengeschwindigkeiten über der 95. Perzentile ein Marker für einen Hypertonie-induzierten Organschaden (Lurbe et al., 2016). Diese Beobachtung sollte in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden und unterstreicht die Bedeutung von klinischen Langzeituntersuchungen.

Beim Vergleich der gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte mit dem Normkollektiv des RKI fallen hohe Blutdruckwerte auf (Neuhauser et al., 2013).

Fast ein Drittel des untersuchten Kollektivs zeigte einen systolischen Blutdruck über der 95. Perzentile. Eine Untersuchung von FFTS-Kindern im Alter von zwei Jahren konnte bereits auf ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck bei FFTS-Kindern hinweisen. Hier zeigten 60 % der Kinder erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte (über 95 P.). Ehemalige Donatoren und Akzeptoren waren gleichermaßen betroffen (Pruetz et al., 2015). Eine mögliche Ursache für den hohen Blutdruck könnte in der von einigen FFTS-Patienten zusätzlich erlittenen intrauterinen Wachstumshemmung liegen, da diese zu höheren Blutdrücken und einer erhöhten Gefäßsteifigkeit führen kann (Cheung et al., 2004; Crispi et al., 2010). Jedoch zeigen sich in der vorliegenden Studie keine Unterschiede in der Gefäßsteifigkeit oder dem Blutdruck von FFTS-Patienten mit fetaler Wachstumshemmung im Vergleich zu ehemals normal großen und schweren Neugeborenen mit FFTS. Zudem zeigt eine andere Langzeituntersuchung von FFTS-Kindern im Alter von zehn Jahren keine Blutdruckunterschiede zwischen den lasertherapierten FFTS-Zwillingen und einem gleichaltrigen Kontrollkollektiv (Herberg et al., 2014).

Zusammenfassend zeigt sich mit der Blutdruck- und Pulswellenanalyse in der vorliegenden Studie, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren im mittleren Alter von 17 Jahren nachweisbar sind. Im Verhältnis zu Referenzkollektiven sind die gemessenen Blutdruckwerte und die Werte für die Gefäßsteifigkeit jedoch auffallend hoch.

Zu Bedenken gilt, dass die brachiale Pulswellenanalyse mit dem Arteriograph nicht dem aktuellen Goldstandard entspricht und ihr prädiktiver Wert für kardiovaskuläre Ereignisse noch nicht in Langzeitstudien bewiesen wurde. Der aktuelle Goldstandard ist die aufwendigere gleichzeitige Messung der Pulswellen an *Arteria carotis* und *Arteria femoralis* (cfPWV) (Laurent und Cockcroft, 2006; Mengden et al., 2016). Aus vorherigen Studien in der Kinderklinik des Uniklinikums Bonn konnte zudem die Erfahrung gemacht werden, dass mittels Arteriograph gemessene Blutdruckwerte systematisch höher liegen als konventionell erhobene Blutdruckwerte nach dem Riva-Rocci-Prinzip (Herberg et al., 2009). Zudem könnte der Blutdruck durch äußere Umstände, bspw. den „Weißkitteleffekt“, fälschlicherweise erhöht worden sein.

#### 4.5 Vergleich Echokardiographie mit Kardio-MRT

Zusätzlich zu dem Vergleich der kardiovaskulären Funktion der FFTS-Zwillinge konnten die Methoden der Echokardiographie und des Kardio-MRT miteinander verglichen werden.

In der Deformitätsanalyse konnte eine bessere Durchführbarkeit für die Kardio-MRT-Methode (*Feature Tracking Imaging*; FTI) im Vergleich zur *Speckle Tracking* Echokardiographie (STE) gezeigt werden (LV: 100 versus 87,5 %; RV: 98 versus 20,8 %). Insbesondere im rechten Ventrikel war die echokardiographische *Strain*-Analyse sehr herausfordernd, da RV-Herzabschnitte oftmals durch das Bildfenster abgeschnitten waren und Ultraschallartefakte die Abgrenzung des Endokards behinderten. Mutmaßlich zeigen sich die RV-*Strain*-Unterschiede der FFTS-Zwillinge wegen der besseren Darstellbarkeit und Durchführbarkeit nur im Kardio-MRT.

Mit den Ergebnissen lassen sich Studien bestätigen, die ebenfalls eine bessere Durchführbarkeit der *Strain*-Analyse mit dem *Feature Tracking Imaging* des MRT zeigen (Obokata et al., 2016; Orwat et al., 2014) und eine bessere Bildqualität, im Sinne eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses, für das Kardio-MRT postulieren (Pedrizzetti et al., 2016). Im linken Ventrikel lassen sich signifikant unterschiedliche *Strain*-Werte zwischen STE und FTI messen. Insbesondere longitudinale *Strain*-Parameter sind im MRT größer. Damit werden bereits veröffentlichte Studien bestätigt, die zeigen, dass *Strain*-Messungen zwischen MRT und Echokardiographie nicht austauschbar sind (Aurich et al., 2016; Obokata et al., 2016; Onishi et al., 2015). Die STE hat eine bessere zeitliche Auflösung als das FTI (STE: 12,5-25 ms.; FTI: 25-35 ms., abhängig von der Herzfrequenz; Schuster et al., 2016). Diese bessere zeitliche Auflösung des STE führt möglicherweise dazu, dass Unterschiede in der LV-*Strain*-Funktion des FFTS-Kollektivs nur im STE offengelegt werden können. Die bessere zeitliche Auflösung der Echokardiographie liegt darin begründet, dass hier im Gegensatz zum Kardio-MRT Echtzeit-Aufnahmen angefertigt werden. Im Kardio-MRT werden die Herzphasen aus verschiedenen Herzzyklen zusammengesetzt (Aurich et al., 2016; Pedrizzetti et al., 2016). Für beide Methoden war die Reproduzierbarkeit gut (IOV  $\leq 15$  %). Die *Strain*-Messungen im FTI waren insgesamt reproduzierbarer, wie bereits beim Methodenvergleich von Obokata et al. publiziert (Obokata et al., 2016).

In der Volumetrie wurden im linken Ventrikel 8-27 ml und im rechten Ventrikel 5-11 ml größere Volumina mit dem Kardio-MRT gemessen. Das passt zu Meta-Analysen, die ebenfalls eine beidseitige Volumen-Unterschätzung für die 3D-Echokardiographie im Vergleich mit dem MRT zeigen konnten (Shimada et al., 2010; Dorosz et al., 2012; Simpson et al., 2017). Ursächlich ist insbesondere die schlechtere Abgrenzbarkeit des Endokards in der Echokardiographie, weshalb trabekelartige Herzstrukturen (insbesondere im RV) mit dem Myokard visuell verschmelzen und nicht in die Volumenmessung miteinbezogen werden (Mor-Avi et al., 2008). Die Unterschiede nehmen mit guter Bildqualität des Herzultraschalls ab und ähneln dann den Messungen aus dem MRT (Miller et al., 2012).

#### **4.6 Probleme und Nachteile des Studienaufbaus**

Da nur Zwillingspaare untersucht wurden, bei denen beide Zwillinge überlebt haben und bei denen keine schweren neurokognitiven Einschränkungen und keine bekannten Herzfehler vorlagen, liegt ein Selektions-*Bias* in Richtung milderer Fälle des FFTS vor. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Zwillinge liegt in der FFTS-Gesamtpopulation nur bei 50-70 % (Diehl et al., 2017). Zudem führt die relativ kleine Studienpopulation (n=24) dazu, dass nur Mittelwertunterschiede von  $\geq 0,88$  Standardabweichungen aufgedeckt werden können. Die Untersuchung von über 200 Parametern erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von scheinbar statistisch signifikanten Ergebnissen, die zufällig entstanden sind und nicht auf einem systematischen Unterschied beruhen (Fehler 1. Art). Zudem fehlt in der Pilotstudie ein gesundes Kontrollkollektiv. Im Herzvolumen, *M-Mode*, Blutdruck und Gefäßsteifigkeit wurden die Ergebnisse mit Referenzkollektiven verglichen. Unterschiede in der Methodik und Auswertung können dabei nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

#### 4.7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Pilotstudie wurden das erste Mal die kardiovaskulären Langzeitwirkungen des FFTS mit dem MRT untersucht, dem Goldstandard der kardiovaskulären Diagnostik. Zudem wurden ebenso das erste Mal die kardiovaskulären Langzeitfolgen des FFTS bei einem Kollektiv an der Schwelle zum Erwachsenenalter beobachtet.

Trotz der fetal unterschiedlichen kardialen Belastungen lassen sich nach erfolgreicher, intrauteriner Therapie (hier Laser- und Amniozentese-therapie) in dieser Studie kaum Unterschiede zwischen den ehemaligen Donatoren und Akzeptoren nachweisen. In den wichtigen systolischen und diastolischen LV- und RV-Funktionen (LV und RV EF sowie MV- und TV- E, A, E/A) unterscheiden sich die Akzeptoren nicht von den Donatoren. Zudem zeigen die Akzeptoren und Donatoren im Langzeitverlauf gleich große Herzen und keine Unterschiede in Blutdruck und Gefäßsteifigkeit.

Die kardiovaskuläre Funktion scheint nach erfolgreicher intrauteriner Therapie nicht langfristig beeinträchtigt zu sein. Damit werden bisher veröffentlichte Langzeituntersuchungen bestätigt, die ein gutes *Outcome* für FFTS-Zwillinge nach intrauteriner Amniozentese- und Lasertherapie beschreiben (Gardiner et al., 2014; Halvorsen et al., 2015, 2009; Herberg et al., 2014, 2006).

Als mögliche Folge der fetalen Pathologie zeigen sich subtile Unterschiede zwischen den ehemaligen Akzeptoren und Donatoren in der Deformität. Die Akzeptoren zeigen einen reduzierten longitudinalen RV-*Strain* und die Donatoren zeigen einen reduzierten longitudinalen und zirkumferentiellen LV-*Strain*.

Im Vergleich zu Referenzkollektiven fallen erhöhte Blutdruckwerte, eine erhöhte Gefäßsteifigkeit und kleinere Ventrikelvolumina auf (Herberg et al., 2016; Hidvégi et al., 2012; Neuhauser et al., 2013).

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das feto-fetale Transfusionssyndrom (FFTS) ist eine schwere Erkrankung von monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften, bei welcher genetisch identische Zwillinge ganz unterschiedlichen intrauterinen kardiovaskulären Belastungen ausgesetzt sind. Das FFTS kann zu relevanten fetalen und postnatalen Unterschieden in der kardiovaskulären Funktion von Donatoren und Akzeptoren führen.

**Fragestellung:** Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Unterschiede in der kardiovaskulären Funktion zwischen den ehemaligen Akzeptoren und Donatoren im frühen Erwachsenenalter, trotz intrauteriner Therapie, fortbestehen. Zudem sollte überprüft werden, ob intrauterine kardiovaskuläre Belastungen Ursache für kardiovaskuläre Risiken im Erwachsenenalter sein können (Barker-Hypothese).

**Methode:** In dieser Pilotstudie wurden 12 Zwillingspaare – acht nach Laser- und vier nach Amniozentesetherapie – im mittleren Alter von 17 (16-19) Jahren mit detaillierter Echokardiographie, Kardio-MRT (inklusive *Strain*-Analyse) sowie Blutdruck- und Pulswellenanalyse untersucht.

**Ergebnis:** Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Donatoren und Akzeptoren im *M-Mode*, Fluss-Doppler, Herzvolumen, Ejektionsfraktion, Blutdruck und in der Gefäßsteifigkeit. In der *Strain*-Analyse zeigten sich ventrikelspezifische Unterschiede: im *Feature Tracking Imaging* (MRT) zeigten die Akzeptoren eine reduzierte systolische RV-Funktion (RV Longitudinaler Strain (LS);  $p < 0,05$ ) und in der *Speckle Tracking* Echokardiographie zeigten die Donatoren eine reduzierte systolische LV-Funktion (LV LS;  $p < 0,05$  und LV Globaler Zirkumferentieller Strain (GCS);  $p < 0,05$ ). Im Vergleich mit Referenzkollektiven wiesen Teile des untersuchten FFTS-Kollektivs erhöhte systolische Blutdruckwerte (7/24), eine hohe Gefäßsteifigkeit (6/24) und biventrikulär kleine Herzkammern (4/24) auf, unabhängig vom Donator- und Akzeptorstatus.

**Fazit:** Trotz der fetal unterschiedlichen kardiovaskulären Belastungen zeigten sich bei dem Studienkollektiv im Alter von 17 Jahren nur subtile Unterschiede in der Herzfunktion zwischen den ehemaligen Donatoren und Akzeptoren. Dies spricht für ein gutes kardiovaskuläres Langzeit-*Outcome* des FFTS.

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Pathophysiologie des FFTS .....	14
Tabelle 2: Übersicht der fetalen, kardiovaskulären Folgen des FFTS.....	17
Tabelle 3: FFTS-Stadieneinteilung nach Quintero et al.....	19
Tabelle 4: SSFP-Sequenzen in der kardialen MRT-Bildgebung .....	29
Tabelle 5: Speckle Tracking Echokardiographie: Stärken und Grenzen .....	40
Tabelle 6: Feature Tracking Imaging: Stärken und Grenzen.....	48
Tabelle 7: Übersicht aller gemessenen Parameter mittels Arteriograph .....	66
Tabelle 8: Patientenkollektiv .....	69
Tabelle 9: Übersicht über fetale echokardiographische Auffälligkeiten .....	70
Tabelle 10: Farbenlegende der Ergebnistabellen .....	71
Tabelle 11: Longitudinale LV-Deformitätsparameter (STE).....	73
Tabelle 12: Zirkumferentielle LV-Deformitätsparameter (STE) .....	73
Tabelle 13: Longitudinale RV-Deformitätsparameter (STE).....	74
Tabelle 14: Subpopulation Lasertherapierte (STE) .....	75
Tabelle 15: Subpopulation Konkordante (STE).....	75
Tabelle 16: Longitudinale und zirkumferentielle LV-Deformitätsparameter (FTI) .....	76
Tabelle 17: Longitudinale und zirkumferentielle RV-Deformitätsparameter (FTI).....	78
Tabelle 18: LV-Rotationsparameter (FTI).....	79
Tabelle 19: Subpopulation Lasertherapierte (FTI).....	79
Tabelle 20: Subpopulation Konkordante (FTI) .....	80
Tabelle 21: Methodenvergleich STE und FTI für den linken Ventrikel.....	80
Tabelle 22: Methodenvergleich STE und FTI für den rechten Ventrikel .....	81
Tabelle 23: Intraobserver-Variabilitätskoeffizienten für STE und FTI .....	82
Tabelle 24: Interobserver-Variabilitätskoeffizienten für STE .....	82
Tabelle 25: Ergebnisse: kardiale Dimensionen im M-Mode .....	83
Tabelle 26: Ergebnisse: 2D-Echokardiographie .....	84
Tabelle 27: 3D-Volumetrie: Datensätze .....	85
Tabelle 28: Ergebnisse: 3D-Volumetrie.....	86
Tabelle 29: Ergebnisse: MRT-Volumetrie .....	90
Tabelle 30: Methodenvergleich 3D-Echokardiographie und MRT .....	91
Tabelle 31: Ergebnisse: MAPSE und TAPSE .....	93

Tabelle 32: Ergebnisse: Fluss-Doppler .....	94
Tabelle 33: Ergebnisse: Gewebe-Doppler des linken Ventrikels.....	95
Tabelle 34: Ergebnisse: Gewebe-Doppler des rechten Ventrikels .....	96
Tabelle 35: Ergebnisse: Blutdruck und Pulswellenanalyse .....	97
Tabelle 36: Ergebnis: aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWV) .....	98
Tabelle 37: Subgruppenanalyse PWV .....	99
Tabelle 38: Übersicht über Gesamtergebnisse .....	103



## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kardiale Deformitätsachsen .....	30
Abbildung 2: Kurvenverlauf des longitudinalen Strains .....	31
Abbildung 3: Kurvenverlauf der zirkumferentiellen Strain.....	32
Abbildung 4: Rotationsparameter .....	33
Abbildung 5: Zusammenhang von Rotation und Twist .....	33
Abbildung 6: Abgrenzung der Herzzyklen (STE).....	35
Abbildung 7: LV-Endokard-Markierungen im 4-,3- und 2-Kammer-Blick (STE) .....	36
Abbildung 8: RV-Endokard-Markierungen im RV-fokussierten-Blick (STE). .....	37
Abbildung 9: LV-Endokard-Markierungen in der kurzen Achse (STE) .....	37
Abbildung 10: Graphen der Strain-Werte (STE).....	38
Abbildung 11: MRT-Beispielsequenzen (FTI) .....	42
Abbildung 12: RV-Strain-Analyse (FTI; lange Achse) .....	43
Abbildung 13: LV-Strain-Analyse (FTI; kurze Achse).....	44
Abbildung 14: Graphen der Strain-Werte (FTI) .....	45
Abbildung 15: LV-Torsion (FTI).....	46
Abbildung 16: M-Mode .....	50
Abbildung 17: LV-2D-Volumetrie (Biplan-Methode) .....	52
Abbildung 18: Fractional Area Change (FAC) und RV-Durchmesser .....	53
Abbildung 19: LV-3D-Volumetrie (Endokardmarkierungen) .....	55
Abbildung 20: LV-3D-Volumetrie (Ergebnis) .....	55
Abbildung 21: RV-3D-Volumetrie (Endokardmarkierungen).....	56
Abbildung 22: RV-3D-Volumetrie (Ergebnis).....	57
Abbildung 23: M-Mode: MAPSE und TAPSE .....	58
Abbildung 24: Fluss-Doppler mit Geschwindigkeitsprofilen (E- und A-Wellen) des Bluteinstroms vom Vorhof in die Herzkammer.....	59
Abbildung 25: RV-MPI im (gepulsten) Fluss- und Gewebe-Doppler .....	61
Abbildung 26: Blutstrom über Herzausflusstrakt .....	62
Abbildung 27: RV-Gewebe-Doppler .....	63
Abbildung 28: IVA´ .....	64
Abbildung 29: Pulswellenanalyse.....	67
Abbildung 30: Boxplot-Diagramm.....	71

Abbildung 31: Longitudinaler Strain (STE): Boxplot-Diagramme.....	74
Abbildung 32: Longitudinaler Strain (FTI): Boxplot-Diagramme .....	77
Abbildung 33: 3D-Echokardiographie: Boxplot-Diagramme .....	87
Abbildung 34: Linker Ventrikel: 3D-Volumina/ Vergleich mit Referenzperzentilen .....	88
Abbildung 35: Rechter Ventrikel: 3D-Volumina/ Vergleich mit Referenzperzentilen.....	89
Abbildung 36: MRT-Volumetrie: Boxplot-Diagramme.....	91
Abbildung 37: Bland-Altman-Diagramm für den Volumetrie-Methodenvergleich zwischen MRT und 3D-Echokardiographie .....	92
Abbildung 38: PWV: Vergleich mit Normwerten .....	98
Abbildung 39: Systolischer Blutdruck: Vergleich mit Normwerten des RKI .....	100
Abbildung 40: Diastolischer Blutdruck: Vergleich mit Normwerten des RKI .....	100

## 8. Literaturverzeichnis

Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 98–102

American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal Growth Restriction. Practice Bulletin No. 134. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1122–1133

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slørdahl, SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789–793

Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17:1–14

Augustine D, Suttie JJ, Cox P, Lewandowski AJ, Holloway C, Petersen SE, Myerson S, Neubauer S, Leeson P. CMR right ventricular strain assessment using feature tracking cine images: agreement with echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 244

Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, Noble A, Becher H, Neubauer S, Petersen SE, Leeson, P. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 8

Aurich M, Keller M, Greiner S, Steen H, aus dem Siepen F, Riffel J, Katus HA, Buss SJ, Mereles D. Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1370–1378

Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1491–1498

- Bajoria R, Sullivan M, M.Fisk N. 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, 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, Ward S, Chatterjee R. Brain natriuretic peptide and endothelin-1 in the pathogenesis of polyhydramnios-oligohydramnios in monochorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 189–194
- Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios- polyhydramnios in monochorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 49–55
- 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
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171–174
- Barker DJ, Barker DJ, Osmond C, Osmond C, Golding J, Golding J, Kuh D, Kuh D, Wadsworth ME, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564–7
- Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, McCrindle BW, Roberts A, Bigras JL, Barrett J, Seaward GP, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 892–902
- Barrea C, Hornberger LK, Alkazaleh F, McCrindle BW, Roberts A, Berezovska O, Windrim R, Seaward PG, Smallhorn JF, Ryan G. Impact of selective laser ablation of placental anastomoses on the cardiovascular pathology of the recipient twin in severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1388–1395
- Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziraki A, Nickenig G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26: 523–528
- Bebbington M. Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 15–20
- 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
- Behrendt N, Galan HL. Twin–twin transfusion and laser therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28: 79–85
- Benirschke K. The Monozygotic Twinning Process, the Twin-twin Transfusion Syndrome and Acardiac Twins. *Placenta* 2009; 30: 923–928

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

Bland MJ, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet* 1986; 327: 307–310

Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96:716–722

Blickstein I. Monochorionicity in perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 235–238

Brosius F. Kennzahlen und Grafiken für einen ersten Blick. In: Brosius F, Hrsg. *SPSS 22 für Dummies*, Weinheim: Wiley, 2014: 184–187

Buck T. Echokardiographische Verfahren. In: Bartel T, Müller S Hrsg. *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*, München: Elsevier, 2007a: 13–17

Buck T. Echokardiographische Verfahren. In: Bartel T, Müller S Hrsg. *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*, München: Elsevier, 2007b: 29–35

Buck T. Echokardiographische Verfahren. In: Bartel T, Müller S Hrsg. *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*, München: Elsevier, 2007c: 43–46

Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994; 331: 244–249

Cameli M, Bernazzali S, Lisi M, Tsioulpas C, Crocchia MG, Lisi G, MacCherini M, Mondillo S. Right ventricular longitudinal strain and right ventricular stroke work index in patients with severe heart failure: Left ventricular assist device suitability for transplant candidates. *Transplant Proc* 2012; 44: 2013–2015

Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, Padeletti M, Cameli P, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Sani G, Henein M, Mondillo S. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1778–1784

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger J a., Ryan TJ, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002; 4: 203–210

Cheung YF, Taylor MJ, Fisk NM, Redington a N, Gardiner HM. Fetal origins of reduced arterial distensibility in the donor twin in twin-twin transfusion syndrome. *Lancet* 2000; 355: 1157–1158

Cheung YF, Wong KY, Lam BCC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004; 89: 217–21

- Chmait RH, Kontopoulos E V., Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twintwin transfusion syndrome treated with laser surgery: The USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 393.e1- 393.e6
- Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol* 2012; 5: 179–184
- Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacós E. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121: 2427–2436
- Crombleholme T, Shera D, Lee H, Johnson M, D’Alton M, Porter F, Chyu J, Silver R, Abuhamad A, Saade G, Shields L, Kauffman D, Stone J, Albanese CT, Bahado-Singh R, Ball RH, Bilaniuk L, Coleman B, Farmer D, Feldstein V, Harrison MR, Hedrick H, Livingston J, Lorenz RP, Miller DA, Norton ME, Polzin WJ, Robinson JN, Rychik J, Sandberg PL, Seri I, Simon E, Simpson LL, Yedigiarova L, Wilson RD, Young B. A prospective randomized multicenter trial of amnioreduction versus selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 197: 396.e1–396.e9
- Crombleholme TM, Lim F, Habli M, Polzin W. Improved recipient survival with maternal nifedipine in twin-twin transfusion syndrome complicated by TTTS cardiomyopathy undergoing selective fetoscopic laser photocoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 397.e1-397.e9
- D’hooge J, Barbosa D, Gao H, Claus P, Prater D, Hamilton J, Lysyansky P, Abe Y, Ito Y, Houle H, Pedri S, Baumann R, Thomas J, Badano L. Two-dimensional speckle tracking echocardiography: Standardization efforts based on synthetic ultrasound data. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 693–701
- Degenhardt J, Reinold M, Enzensberger C, Wolter A, Kawecki A, Kohl T, Graupner O, Willruth A, Gembruch U, Bahlmann F, Steinhard J, Axt-Fliedner R. Short-Time Impact of Laser Ablation of Placental Anastomoses on Myocardial Function in Monochorionic Twins with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Ultraschall in Med* 2017; 38: 403-410
- De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 75:1046–1053
- 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
- De Paepe ME, Shapiro S, Greco D, Luks VL, Abellar RG, Luks CH, Luks FI. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses. *Placenta* 2010; 31: 269–276

- Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackeler BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22 :876–881
- Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin–twin transfusion syndrome: Treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 227–238
- Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-to-twin transfusion syndrome demonstrates improvement of double survival rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 138: 1328–1336
- Divanović A, Cnota J, Ittenbach R, Tan X, Border W, Crombleholme T, Michelfelder E. Characterization of Diastolic Dysfunction in Twin-Twin Transfusion Syndrome: Association between Doppler Findings and Ventricular Hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 834–840
- Doppler J. Über das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlungen der Königlichen Böhmischen Gesellschaft der Wissenschaften* 1842. 1: 465-482
- Doros JLM, Lezotte DCP, Weitzenkamp DAP, Allen, Larry A. MD M, Salcedo EEM. Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 29: 1799–1808
- Dudenhausen JW, Maier RF. Perinatal problems in multiple births. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 663–668
- Dyar D. 2017. Parameter(z). <http://parameterz.blogspot.de/2008/09/m-mode-z-scores.html> (Zugriffsdatum: 27.10.2015)
- Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1171-1181
- Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1056–1062
- Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF. The Basic and Clinical Science of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Placenta* 2009; 30: 379–390
- Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 47–52
- Forsey J, Benson L, Rozenblyum E, Friedberg MK, Mertens L. Early Changes in Apical Rotation in Genotype Positive Children with Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations without Hypertrophic Changes on Two-Dimensional Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 215–221
- Galea P, Barigye O, Wee L, Jain V, Sullivan M, Fisk NM. The Placenta Contributes to Activation of the Renin Angiotensin System in Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Placenta* 2008; 29: 734–742
- Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ. Suspected Twin-Twin Transfusion Syndrome. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 941–945

- Gardiner, Barlas A, Matsui H, Diemert A, Taylor MJ, Preece J, Gordon F, Greenwald SE, Hecher K. Vascular programming in twins: the effects of chorionicity and fetal therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *J Dev Orig Health Dis* 2012; 3: 182–189
- Gardiner, Matsui H, Roughton M, Greenwald SE, Diemert A, Taylor MJO, Hecher K. Cardiac function in 10-year-old twins following different fetal therapies for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 652–657
- Gardiner HM, Taylor MJO, Karatza A, Vanderheyden T, Huber A, Greenwald SE, Fisk NM, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: The influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1906–1911
- Gassmann B. Physikalische und technische Grundlagen. In: Bartel T, Müller S Hrsg. *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*. München: Elsevier, 2007: 1–3
- Götte MJW, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJM, Marcus JT, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ. Myocardial Strain and Torsion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Tagging. *Studies in Normal and Impaired Left Ventricular Function*. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2002–2011
- Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer 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
- Graef C, Ellenrieder B, Bogdanow M, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Immune functions after severe twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 243–244
- Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1200–1205
- Gräfe D. 2016. *Ped(z)*. <https://www.pedz.de/de/herz.html> (Zugriffsdatum: 27.10.2015)
- Granstam S-O, Björklund E, Wikström G, Roos MW. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound* 2013; 11: 7
- Gratacós E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, Deprest J. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002a; 20: 125–130
- Gratacós E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, Deprest J. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: Incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002b; 19: 449–453
- Habli M, Michelfelder E, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Polzin W, Crombleholme T. Acute effects of selective fetoscopic laser photocoagulation on recipient cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 412.e1-412.e6
- Habli M, Michelfelder E, Cnota J, Wall D, Polzin W, Lewis D, Lim FY, Crombleholme TM. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 63–68



Hack KEA, Nikkels PGJ, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, van Gemert MJC, Visser GHA. Placental Characteristics of Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies in Relation to Perinatal Outcome. *Placenta* 2008; 29: 976–981

Haddad F, Hunt S a., Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436–1448

Halvorsen CP, Bilock SL, Pilo C, Sonesson S-E, Norman M. Childhood cardiac function after twin-to-twin transfusion syndrome--a 10-year follow up. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1468–1474

Halvorsen CP, Mohlkert L-A, Norman M, Sonesson S-E. Childhood cardiac outcome after intrauterine laser treatment of twin-twin transfusion syndrome is favourable. *Acta Paediatr* 2015; 104: 252–258

Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978; 93: 62–66

Hecher K, Sullivan ID, Nicolaides KH. Temporary iatrogenic fetal tricuspid valve atresia in a case of twin to twin transfusion syndrome. *Heart* 1994; 72: 457–460

Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer 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, 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

Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: 380-385

Herberg U, DallaPozza R, Peters B, Breuer J, Kececioğlu D, Laser KT. Real-Time 3D-Echocardiography of the Left Ventricle - Pediatric reference-values for left ventricular volumes using knowledge based reconstruction. Moderated Poster MP4-10 at the 50th Annual Meeting of the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology, AEPC; 2016 Jun 1-4; Rom, Italien

Herberg U, Hornung A, Maschke C, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Kardiovaskulärer Long-Term-Follow-up bei Kindern mit intrauterin behandeltem Feto-Fetalen Transfusionssyndrom: Blutdruck, arterielle Steifigkeit, Intimadicke und Myokardfunktion. *Ultraschall in Med* 2010; 31: V1\_01

Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92: 95–100

Herberg U, Saleh Y, Maschke C, Prinz C, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Kardiovaskulärer Langzeitverlauf bei Kindern mit intrauterin behandeltem Feto-Fetalen Transfusionssyndrom – Gefäßstatus, Blutdruck- und Myokardfunktion. Poster 54 auf der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2009 Okt 3-6; Weimar, Deutschland

Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Z, Molnár FT, Cziráki A. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens* 2012. 30: 2314–2321

Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 407–413

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 144–151

Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010; 28: 2068–2075

Huber A, Hecher K. How can we diagnose and manage twin-twin transfusion syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 543–556

Jashari H, Rydberg A, Ibrahimi P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, Henein MY. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc ultrasound* 2015; 13: 37

- Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; 83: 667–672
- Karatzas AA, Wolfenden JL, Taylor MJO, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monozygotic twin pregnancies. *Heart* 2002. 88: 271–277
- Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, Cvirn G, Boysen A, Fandl A, Nagel B. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 715–719
- Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, Fandl A, Rehak T, Gamillscheg A. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Heart J* 2012; 164: 125–31
- Koestenberger M, Ravekes W, Nagel B, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, Sorantin E, Cvirn G, Rehak T, Gamillscheg A. Longitudinal systolic ventricular interaction in pediatric and young adult patients with TOF: A cardiac magnetic resonance and M-mode echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1707–1715
- Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ V, Solomon SD. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 447–456
- Kuetting D, Sprinkart AM, Doerner J, Schild H, Thomas D. Comparison of magnetic resonance feature tracking with harmonic phase imaging analysis (CSPAMM) for assessment of global and regional diastolic function. *Eur J Radiol* 2015; 84: 100–107
- Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Nien Jk, Kim Cj, Mittal P, Edwin S, Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Than NG, Soto E, Camacho N, Gomez R, Quintero R, Hassan S. 2008. Twin-to-twin transfusion syndrome: an anti-angiogenic state? *Am J Obstet Gynecol* 198: 382.e1-382.e8
- Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 141–150
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf F a., Foster E, Goldstein S a., Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski Lawrence, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39

Laser KT, Bunge M, Hauffe P, Argueta JRP, Kelter-Klöppling A, Barth P, Sarikouch S, Burchert W, Kececioğlu D, Körperich H. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescents: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 138–48

Laurent S, Cockcroft J. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605

Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussières 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.e1-291.e5

Leung DY, Ng ACT. Emerging Clinical Role of Strain Imaging in Echocardiography. *Heart Lung Circ* 2010; 19: 161–174

Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 549–60

Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh, GK. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 209–225

Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, McCormick K, Wilkinson AR, Singhal A, Lucas A, Smith NP, Neubauer S, Leeson P. Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013; 127: 197–206

Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, Lucas A, Neubauer S, McCormick K, Leeson P. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation* 2013; 128: 713–720

Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, 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: 514-516

Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, De Koninck P, Beck V, Medek H, Van Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. 2010. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: Natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 121–133

Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FPHA, Lewi L. Placental Characteristics in Monochorionic Twins With and Without Twin Anemia – Polycythemia Sequence. *Obstet Gynecol* 2008a; 112: 753–758

Lopriore E, Lewi L, Oepkes D, Debeer A, Vandenbussche FP, Deprest J, Walther FJ. In utero acquired limb ischemia in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2008b; 28: 800–804

- 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
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rachser W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb, NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-1920
- Lutfi S, Allen VM, Fahey J, O’Connell CM, Vincer MJ. 2004. Twin–Twin Transfusion Syndrome: A Population-Based Study. *Obstetrics & Gynecology* 104(6):1289–1297
- Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt J-U. How to Define End-Diastole and End-Systole? *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 148–157
- 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, Salomon LJ, Le Bidois J, Fermont L, Brunhes A, Jouvet P, Dumez Y, Dommergues M. Fetal hypertension: An insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2003; 23: 640–645
- 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
- Manning N, Archer N. Cardiac Manifestations of Twin–to–Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19: 246–254
- Martins Y, Silva S, Matias A, Blickstein I. Cardiac morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *J Perinat Med* 2012; 40:107–114
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 80–84
- Mengden T, Hausberg M, Heiss C, Mitchell A, Nixdorff U, Ott C, Schmidt-Trucksäss A, Wassertheurer S. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Kardiologie* 2016; 10: 38–46
- Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: Relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 965–971
- Middeke M. Zentraler Blutdruck und Gefäßsteifigkeit: Pulswellen-Analyse deckt das Alter der gefäße auf. *MMW Fortschr Med* 2012; 154: 61–63

- Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJCM, Oepkes D, Devlieger R, Kanhai HHH, Vandenbussche FPHA. Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 190–194
- Mielke G, Benda N. Cardiac Output and Central Distribution of Blood Flow in the Human Fetus. *Circulation* 2001. 103:1662–1668
- Miller CA, Pearce K, Jordan P, Argyle R, Clark D, Stout M, Ray SG, Schmitt M. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography with cardiovascular magnetic resonance for left ventricular volumetric assessment in unselected patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 187–195
- Mirea O, Duchenne J, Voigt J-U. Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res* 2016; 5: 787
- Moaddab A, Nassr AA, Espinoza J, Ruano R, Bateni ZH, Shamshirsaz AA, Mandy GT, Welty SE, Erfani H, Popek EJ, Belfort MA, Shamshirsaz AA. Twin anemia polycythemia sequence: a single center experience and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 158–164
- Molina S, Papanna R, Moise KJ, Johnson A. Management of stage I twin-to-twin transfusion syndrome: An international survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 42–47
- Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, Chue CD, Umar F, Taylor TJ, Ferro CJ, Young A a., Townend JN, Leyva F, Steeds RP. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 41: 1000–1012
- Moon-Grady AJ, Rand L, Lemley B, Gosnell K, Hornberger LK, Lee H. Effect of selective fetoscopic laser photocoagulation therapy for twin-twin transfusion syndrome on pulmonary valve pathology in recipient twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 27–33
- Moore RA, Taylor M, Mazur W, Hor KN. Assessment of strain and mechanical dyssynchrony indices in single ventricle populations by cardiac magnetic resonance feature-tracking techniques. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 71–72
- Mor-Avi V, Jenkins C, Kühl HP, Nesser HJ, Marwick T, Franke A, Ebner C, Freed BH, Steringer-Mascherbauer R, Pollard H, Weinert L, Niel J, Sugeng L, Lang RM. Real-Time 3-Dimensional Echocardiographic Quantification of Left Ventricular Volumes. Multicenter Study for Validation With Magnetic Resonance Imaging and Investigation of Sources of Error. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 413–423
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Miguel Cardim N, eve Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 277–313

Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WL, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: Factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG* 2010; 117: 1350–1357

Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kuty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 43

Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Murotsuki J, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. Validation of quintero stage III sub-classification for twin-twin transfusion syndrome based on visibility of donor bladder: Characteristic differences in pathophysiology and prognosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 813–818

Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VC-C, Lin F-C, Negishi K, Nakatani S, Otsuji Y. Intervendor Variability of Two-Dimensional Strain Using Vendor-Specific and Vendor-Independent Software. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28: 630-641

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107–133

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314

Nakamura A, Horigome H, Seo Y, Ishizu T, Sumazaki R. Right Ventricular Remodeling Due to Pulmonary Regurgitation Is Associated With Reduced Left Ventricular Free Wall Strain in Surgically Repaired Tetralogy of Fallot. *Circ J* 2014; 78: 1960–1966

Nassenstein K. Magnetresonanztomographie Untersuchungsplanung. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J Hrsg. *Bildgebende Kardiagnostik: Mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. Stuttgart: Thieme, 2007: 91–97

Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), Robert-Koch-Institut 2013; 2: 100-112

Nikkels PGJ, Hack KE a, van Gemert MJC. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol* 2008. 61: 1247–1253

Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L, Hawkins EP. Renal tubular dysgenesis in twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 25–32

- Obokata M, Nagata Y, Wu VCC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M. Direct comparison of cardiacmagnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 525–532
- Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J. Global Longitudinal Strain and Global Circumferential Strain by Speckle-Tracking Echocardiography and Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 587–596
- Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, Hecher K, Lagae L, De Cock P, Lewi PJ, Lewi L. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of mono chorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 494.e1-494.e8
- Ortiz JU, Eixarch E, Peguero A, Lobmaier SM, Bennasar M, Martinez JM, Gratacós E. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopy in mono chorionic twin pregnancy: Incidence and impact on perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 345–349
- Orwat S, Kempny A, Diller G-P, Bauerschmitz P, Bunck AC, Maintz D, Radke RM, Baumgartner H. Nowa metoda pomiaru odkształcenia mięśnia sercowego na podstawie techniki śledzenia cech obrazów ruchomych CMR. Porównanie z echokardiograficzną metodą śledzenia markerów akustycznych u zdrowych ochotników i u chorych z przerostem lewej komory. *Kardiologia Pol* 2014; 72: 363–371
- Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S. Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance-Based Feature Tracking in the Assessment of Myocardial Mechanics in Tetralogy of Fallot: An Intermodality Comparison. *Echocardiography* 2013; 30: 203–210
- Papanna R, Block-Abraham D, Mann LK, Buhimschi IA, Bebbington M, Garcia E, Kahlek N, Harman C, Johnson A, Baschat A, Moise KJ. Risk factors associated with preterm delivery after fetoscopic laser ablation for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 43: 48–53
- Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 51
- Pizarro C, Schueler R, Hammerstingl C, Tuleta I, Nickenig G, Skowasch D. Impact of Endoscopic Lung Volume Reduction on Right Ventricular Myocardial Function. *PLoS One* 2015; 10: e0121377
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 37: 2129–2200



Porepa L, Barrea C, Singhroy S, Hornberger LK. Cellular insights into the role of endothelin-1 in the cardiovascular pathology of twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 415

Pruetz JD, Schrage SM, Wang T V, Llanes A, Chmait RH, Vanderbilt DL. Blood pressure evaluation in children treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome at 2-year follow-up Presented in oral format at the 35th annual meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, San Diego, CA, Feb. 2-7, 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 417e1-417e7

Quintero R, Kontopoulos E, Bornick P. Intrauterine growth retardation in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 205

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550–505

Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333–1340

Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmud M, Schoondyke J, Albalbissi K. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol* 2017; 9: 312-319

Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: A Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701–711

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

Rodriguez-Lopez M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, Garcia-Otero L, Sitges M, Bijnens B, Gratacos E, Crispi F. Fetal growth restriction induces different prenatal phenotypes of cardiac remodeling. *J Am Soc Echocardiogr* 2016. 29: B6

Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard B V. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203

Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: A systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30: 5–10

Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental Outcomes After Laser Therapy for Twin–Twin Transfusion Syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1145–1150

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713

Rüssel IK, Götte MJW, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. Left Ventricular Torsion. An Expanding Role in the Analysis of Myocardial Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 648–655

Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson RD, Johnson MP. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 392.e1-392.e8

Rychik J, Zeng S, Bebbington M, Szwaast A, Quartermain M, Natarajan S, Johnson M, Tian Z. Speckle tracking-derived myocardial tissue deformation imaging in twin-twin transfusion syndrome: Differences in strain and strain rate between donor and recipient twins. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 131–137

Sarvari SI, Rodriguez-Lopez M, Nuñez-Garcia M, Sitges M, Sepulveda-Martinez A, Camara O, Butakoff C, Gratacos E, Bijnens B, Crispi F. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents with Fetal Growth Restriction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005270

Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. 2017. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev* 2017; 22: 465–476

Schmidt B, Dick A, Treutlein M, Schiller P, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B. Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol* 2017; 89: 97–105

Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P, Nagel E. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 2013; 82: 296–301

Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM, Bigalke B, Ritter C, Hasenfuß G, Beerbaum P, Lotz J. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 2015; 70: 989–998

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1–10

Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997; 104: 1203–1207

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

Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JAC. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11: 55

Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: A meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 943–953

- Simpson J, Lopez L, Acar P, Friedberg MK, Khoo NS, Ko HH, Marek J, Marx G, McGhie JS, Meijboom F, Roberson D, Van den Bosch A, Miller O, Shirali G. Three-dimensional Echocardiography in Congenital Heart Disease: An Expert Consensus Document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 1–27
- Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 3–18
- Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective longitudinal study. *Obst Gynecol* 1998; 92:557–562
- Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, Weingertner AS, Klumper FJ, Dekoninck P, Devlieger R, Lanna MM, Deprest J, Favre R, Oepkes D, Lopriore E. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: The Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014a; 211: 285.e1-285.e7
- Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, Zwet EW Van, Weingertner A, Klumper FJ, Dekoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome : an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014b; 383: 2144–2151
- Snowise S, Mann LK, Moise KJ, Johnson A, Bebbington MW, Papanna R. Preterm premature rupture of membranes after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 607-611
- Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, Ville Y. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 19–27
- Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T. Messung der Herzfunktion. In: Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T Hrsg. *Kardiovaskuläre MRT in der Praxis Anleitungen und Fallbeispiele*. München: Elsevier, 2006a: 72–76
- Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T. Messung der Herzfunktion. In: Strohm O, Bernhardt P, Niendorf T Hrsg. *Kardiovaskuläre MRT in der Praxis Anleitungen und Fallbeispiele*. München: Elsevier, 2006b: 21-26
- Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HHH, Vandenbussche FPHA. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultr Obstet Gynecol* 2006; 28 :659–664
- Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FPH a, Teunissen K a., Lopriore E, Kanhai HHH, Cessie SLE, Oepkes D. The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome. *Ultr Obstet Gynecol* 2008; 31: 158–163

- Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 833-840
- Tadic M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol* 2015; 38: 770–776
- Tan TYT, Denbow ML, Cox PM, Talbert D, Fisk NM. Occlusion of arterio-arterial anastomosis manifesting as acute twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2004a; 25: 238–242
- Tan TYT, Taylor MJO, Wee LY, Vanderheyden T, Wimalasundera R, Fisk NM. Doppler for artery-artery anastomosis and stage-independent survival in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol* 2004b; 103: 1174–80
- Taylor-Clarke MC, Matsui H, Roughton M, Wimalasundera RC, Gardiner HM. Ventricular strain changes in monozygotic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 462.e1-462.e6
- Taylor MJO, Denbow ML, Tanawattanachoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM. Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monozygotic twins: feasibility and clinical application. *Hum Reprod* 2000; 15: 1632–1636
- Taylor MJO, Govender L, Jolly M, Wee L, Fisk NM. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1257–1265
- Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W, Levya F. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: Normal values. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 871–881
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman M V, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7–11
- Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PAF, Cramer MJ. Echocardiographic Assessment of Regional Right Ventricular Function: A Head-to-head Comparison Between 2-Dimensional and Tissue Doppler-derived Strain Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 275–283
- Van Den Boom J, Battin M, Hornung T. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: A case series report. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 76–79

- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk PJ, Cruickshank JK, De Backer TL, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FUS, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch SJ, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445–448
- Van den Wijngaard JP, Umur A, Krediet RT, Ross MG, van Gemert MJ. Modeling a hydropic recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R799-814
- Van der Ende J, Vásquez Antona CA, Erdmenger Orellana J, Romero Cárdenas Á, Roldan FJ, Vargas Barrón J. Left Ventricular Longitudinal Strain Measured by Speckle Tracking as a Predictor of the Decrease in Left Ventricular Deformation in Children with Congenital Stenosis of the Aorta or Coarctation of the Aorta. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1207–1214
- Van Klink JMM, Koopman HM, Van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 81–89
- Van Mieghem T, Klaritsch P, Doné E, Gucciardo L, Lewi P, Verhaeghe J, Lewi L, Deprest J. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 400.e1-400.e7
- Van Mieghem T, Martin AM, Weber R, Barrea C, Windrim R, Hornberger LK, Jaeggi E, Ryan G. Fetal cardiac function in recipient twins undergoing fetoscopic laser ablation of placental anastomoses for Stage IV twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 64–69
- Verbeek L, Joemmanbaks FA, Quak JME, Sukhai RN, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Renal function in neonates with twin-twin transfusion syndrome treated with or without fetoscopic laser surgery. *Eur J Pediatr* 2017; 176:1209–1215
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolia TJ, D'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 183–193
- Walsh CA, McAuliffe FM. Recurrent twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: A systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 506–512
- Wee LY, Taylor MJO, Vanderheyden T, Wimalasundera R, Gardiner HM, Fisk NM. Reversal of twin-twin transfusion syndrome: Frequency, vascular anatomy, associated anomalies and outcome. *Prenatal Diagn* 2004; 24: 104–110
- Weltärztebund. WMA Deklaration von Helsinki- Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. WMA-Generalversammlung 2013; 35: 1–10

- Willruth A, Geipel A, Berg C, Fimmers R, Gembruch U. Assessment of Cardiac Function in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Before and After Fetoscopic Laser Photocoagulation Using Speckle Tracking. *Ultraschall in Med* 2013; 34:162–168
- Wohlmuth C, Gardiner HM, Diehl W, Hecher K. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016a; 95: 664–671
- Wohlmuth C, Osei FA, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, Gardiner HM. Aortic distensibility as a surrogate for intertwin pulse pressure differences in monochorionic pregnancies with and without twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016b; 48: 193–199
- Wu L, Germans T, Güçlü A, Heymans MW, Allaart CP, Van Rossum AC. Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Res* 2014; 16: 1–11
- 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: 1110–1106
- Yang LT, Yamashita E, Nagata Y, Kado Y, Oshima S, Otsuji Y, Takeuchi M. Prognostic value of biventricular mechanical parameters assessed using cardiac magnetic resonance feature-tracking analysis to predict future cardiac events. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017; 45: 1034–1045
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 185–191
- Yinon Y, Ben Meir E, Berezowsky A, Weisz B, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Lipitz S. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 141.e1-141.e7
- Yotti R, Bermejo J, Benito Y, Sanz R, Ripoli C, Martínez-Legazpi PM, Pérez del Villar C, Elízga J, González-Mansilla A, Barrio A. Validation of Noninvasive Indices Of Global Systolic Function in Patients with Normal and Abnormal Loading Conditions: A Simultaneous Echocardiography Pressure-Volume Catheterization Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 164–172
- Zanardini C, Prefumo F, Fichera A, Botteri E, Frusca T. Fetal cardiac parameters for prediction of twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstetrics Gynecol* 2014; 44: 434–440
- Zhao DP, De Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* 2013; 34: 589–593
- Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. *J Perinat Med* 2013; 41: 17–2

## 9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich ganz besonders Frau PD Dr. Ulrike Herberg danken, die mir das Thema für mein Promotionsvorhaben zur Verfügung stellte. Durch ihre kontinuierliche und persönliche, wissenschaftliche Unterstützung, während meines gesamten Promotionsvorhabens, und durch schnelle Antworten und unzählige Treffen, in denen ich inhaltliche Denkanstöße und Zuspruch bekam, verhalf sie sehr zum Gelingen der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt meinem radiologischen Betreuer Herrn Dr. Jonas Dörner für die Einführung in das Kardio-MRT und die konstruktiven Treffen zur Bildauswertung.

Ich danke der medizinischen Fachangestellten Frau Ute Baur für die Zusammenarbeit und Unterstützung bei der 3D-Echokardiographie.

Ich möchte mich auch bei Herrn Dr. Julian Lützens bedanken, der mir uneigennützig die Auswertung der MRT-Daten ermöglichte und mir auch inhaltlich mit Rat zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christoph Hammerstingl, Frau Dr. Katharina Linden und Frau Dr. Ruth Lagies für die wissenschaftliche Unterstützung bei der Echokardiographie-Analyse bedanken. Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Herrn Dr. Rolf Fimmers und Herrn Tobias Höller.

Für die gegenseitige alltägliche Hilfe und Aufmunterung möchte ich mich auch bei den Doktoranden Frau Franziska Goldschmidt und Herrn Christian Winkler bedanken.

Ein riesen Dank gebührt meinen Eltern, Klaudia und Hans-Peter Nußbaumer, und Hong Le Dao für die fortwährende Unterstützung und meinem Onkel, Dr. Bernhard Nußbaumer, für das akribische Korrekturlesen.

Zuletzt möchte ich aus tiefstem Herzen meiner Freundin Susanne Ngo danken, die mich über das gesamte Promotionsvorhaben hinweg begleitet und gestärkt hat.