

**Prospektiv longitudinale echokardiographische
Verlaufskontrolle von Feten mit fetofetalem
Transfusionssyndrom:
Tei-Index als prognostischer Marker vor und nach
intrauteriner Laserkoagulation?**

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

**Tülin Knipp, geb. Bürücüoğlu
aus Köln
2019**

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Berg

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2019

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde
Abteilung für Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. J. Breuer

Meiner Mutter, meinem Bruder und meinem Mann gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Der Tei Index (Myocardial performance Index).....	10
1.2 Das Flußprofil des Ductus venosus	12
1.3 Das Flußprofil der Vena umbilicalis	12
1.4 Das Flußprofil der Arteria umbilicalis	13
1.5 Das Flußprofil der Arteria cerebri media	13
2. Material und Methoden	13
2.1 Untersuchungszeitraum und Patientengut.....	13
2.2 Das Studiendesign	14
2.3 Die Laserkoagulation	15
2.4 Durchführung der Auswertung	17
2.4.1 Die Regressionsanalyse	17
2.4.2 Z-Scores	17
2.4.3 Referenzwerte für den Tei Index.....	18
2.4.4 Referenzwerte für die Arteria cerebri media.....	19
2.4.5 Referenzwerte für die Arteria umbilicalis.....	19
3. Ergebnisse	19
3.1 Auswertung.....	19
3.1.1 Verteilung der Tei Indices im Kollektiv	22
3.1.2 Tei Indices der verschiedenen Kollektive und Erstellung von Referenzwerten	23

3.1.3	Tei Indices bei Feten mit fetofetalem Transfusionssyndrom vor und nach Laserkoagulation im Längsschnitt im Vergleich zu den Referenzwerten	24
3.1.4	Vergleich der Tei Indices der Akzeptoren und Donatoren mit dem Referenzkollektiv.....	25
3.1.5	Vergleich der Tei Indices Akzeptoren versus Donatoren	25
3.2	Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Tei Index und dem Outcome	26
3.2.1	Outcome	26
3.2.3	Das Outcome der Donatoren	36
3.3	Die Suche nach potentiellen präinterventionellen prognostischen Markern bezüglich des Outcomes	50
3.3.1	Die Doppler der Arteria umbilicalis.....	51
3.3.2	Pulsationen der Vena Umbilicalis.....	61
3.3.3	Der Ductus venosus.....	63
3.3.4	Die A. cerebri media.....	73
4.	Diskussion.....	83
4.1	Der Tei-Index.....	83
4.2	Die Suche nach weiteren potentiellen Markern für das Outcome	88
4.3	Grenzen dieser Studie.....	89
5.	Zusammenfassung.....	90
6.	Abbildungsverzeichnis	91
7.	Tabellenverzeichnis	97
8.	Literaturverzeichnis	98
9.	Anhang.....	103
10.	Danksagung	108

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
A	Arteria
Abb	Abbildung
ARED	absent or reversed enddiastolic flow
ET	Ejektionszeit
ICT	isovolumic contraction time
ID	Identität
IRT	isovolumic relaxation time
LC	Laserkoagulation
LV	linker Ventrikel
PI	Pulsatilitäts-Index
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RI	Resistenz-Index
RV	rechter Ventrikel
SPSS	Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab	Tabelle

1. Einleitung

Bei einer eineiigen Zwillingsschwangerschaft kann durch Ausbildung pathologischer placentarer Gefäßverbindungen (Anastomosen) ein fetofetales Transfusionssyndrom entstehen. Meistens sind Schwangerschaften mit der Versorgung über eine einzelne Plazenta (monochorial), aber zwei getrennte Fruchthöhlen betroffen (diamniot). Die Inzidenz, dass sich bei einer monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaft ein fetofetales Transfusionssyndrom ausbildet, beträgt 12-15 %. Die Inzidenz bezogen auf alle Zwillingsschwangerschaften wird mit 3-4 % angegeben (Burkhardt, 2003). Pränatal besteht bei diesen Zwillingen eine unterschiedliche Hämodynamik. Es besteht eine fetofetale Kreislaufkommunikation über die arterioarteriellen, venovenösen oder arteriovenösen Anastomosen und eine quantitative unidirektionale Bluttransfusion von einem Feten zu dem anderen, so dass ein Zwilling eine Donatorfunktion und der andere eine Akzeptorfunktion übernimmt. Dieses Ungleichgewicht entsteht, wenn ausgleichende Anastomosen ineffektiv sind oder es eine Blutdruckdifferenz zwischen den beiden Feten gibt (Burkhardt, 2003). Es ist bekannt, dass durch dieses Perfusionsungleichgewicht ernsthafte Entwicklungsprobleme und ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko entstehen. Die Erkrankung fällt meistens bei der Ultraschallkontrolle durch die unterschiedliche Verteilung des Fruchtwassers und die Größendiskrepanz der Zwillinge auf. Der Akzeptor ist primär volumenbelastet, was unter anderem eine Dilatation der Herzventrikel, Klappenfehler, einen hyperdynamischen Kreislauf mit Polyhydramnion und Polyurie verursachen kann. Dadurch werden beim Akzeptor vermehrt Myokardhypertrophie und Herzinsuffizienz beobachtet. Der Donator ist gekennzeichnet durch eine verzögerte Entwicklung, Hypovolämie, Anämie, Oligohydramnion beziehungsweise sogar Anhydramnion. Kardial ist keine Belastung beim Donator vorbeschrieben.

Tab. 1: Die Einteilung der Schweregrade des fetofetalen Transfusionssyndroms erfolgt nach Quintero

Stage I	Isolierte Oligohydramnion-Sequenz
Stage II	Blase beim Donator nicht sichtbar
Stage III	Absent/ reversed enddiastolischer arterieller Fluss in der Nabelarterie oder reverse Fluss während der Vorhofkontraktion im Ductus Venosus
Stage IV	Hydrops bei einem Feten

In dieser Studie wurden die Quintero Kriterien, wie in Tabelle 1 aufgeführt, (Quintero et al., 1999), eine sonographisch vermehrte Fruchtwassermenge und die Größendiskrepanz zwischen den Zwillingen als Diagnosekriterien für das fetofetale Transfusionssyndrom herangezogen. Ohne eine interventionelle Therapie beträgt die Letalität des fetofetalen Transfusionssyndroms bis zu 90 %. (Stirnemann et al., 2010). Um die Blutverhältnisse zwischen Donator und Akzeptor wieder auszugleichen beziehungsweise um den pathologischen Transfusionskreislauf zu beenden, erfolgt bei geeigneter Schwangerschaftssituation eine Laserkoagulation der plazentaren Anastomosen (Roberts et al., 2008).

Das Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer prospektiven Verlaufskontrolle zu überprüfen, welchen Einfluss die Laserkoagulation auf die Hämodynamik, die Herzfunktion und das generelle Outcome der Zwillinge hat. In dieser Arbeit wurde ein besonderer Schwerpunkt darauf gelegt, zu überprüfen, ob bestimmte echokardiographische Parameter, insbesondere der Tei Index (auch myocardial performance Index) als Maß für die systolische und diastolische Funktion der Ventrikel vor der Intervention einen prognostischen Wert in Bezug auf die Überlebensrate oder den Grad der Morbidität der Zwillinge hat. Der Tei Index wurde gewählt, da zum Zeitpunkt des Beginns der Studie in Publikationen an einer kleinen Gruppe von Feten mit fetofetalem Transfusionssyndrom der Tei Index als prädiktiver Faktor für den Verlauf des fetofetalen Transfusionssyndroms gesehen wurde (Habli et al., 2008; Inamura, 2005). Anhand regelmäßiger Verlaufskontrollen zu festgelegten Gestationszeitpunkten sollte vor allem die Aussagekraft des Tei Index in Bezug auf die Zwillinge mit dem fetofetalen Transfusionssyndrom überprüft werden. Zu-

dem wurden in dieser case- control Studie die verschiedenen Kollektive auch unter folgenden Fragestellungen miteinander verglichen: Welche Unterschiede gibt es zwischen den Zwillingen mit fetofetalem Transfusionssyndrom gegenüber den gesunden Einlingen, welche Unterschiede gibt es gegenüber gesunden Zwillingen und inwiefern gibt es Differenzen zwischen Akzeptor und Donator. Die wichtigsten Messwerte und ihre Relevanz werden im folgenden Abschnitt erläutert.

1.1 Der Tei Index (Myocardial performance Index)

Der Tei Index ist ein Maß für die systolische und diastolische Funktion der Ventrikel. Er ist unabhängig von der Herzfrequenz, der Ventrikelgeometrie und des Gestationsalters (Ichizuka et al., 2005). Die Messung erfolgt noninvasiv mit Hilfe eines pulsed wave Signal über allen Herzklappen. Die Messung des Tei Index des linken Ventrikels erfordert eine simultane Ableitung der PW-Doppler Signale vom linksventrikulären Ausflusstrakt und der Mitralklappe im 5-Kammerblick. Die Ableitung soll über 3-5 Herzzyklen ohne Winkelkorrektur mit einem Ableitwinkel $<30^\circ$ erfolgen bei einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 100mm/sec. Für die Ermittlung des Tei Index des rechten Ventrikels erfolgt eine getrennte Erfassung des Dopplersignals der Trikuspidalklappe an der Spitze im Vierkammerblick und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes unterhalb der Pulmonalklappe. Die Ableitung wird über 3 Herzzyklen bei gleicher Herzfrequenz erfasst (Hernandez-Andrade et al., 2012). Die Berechnung des Tei Indexes in Abbildung 1 aufgeführt.

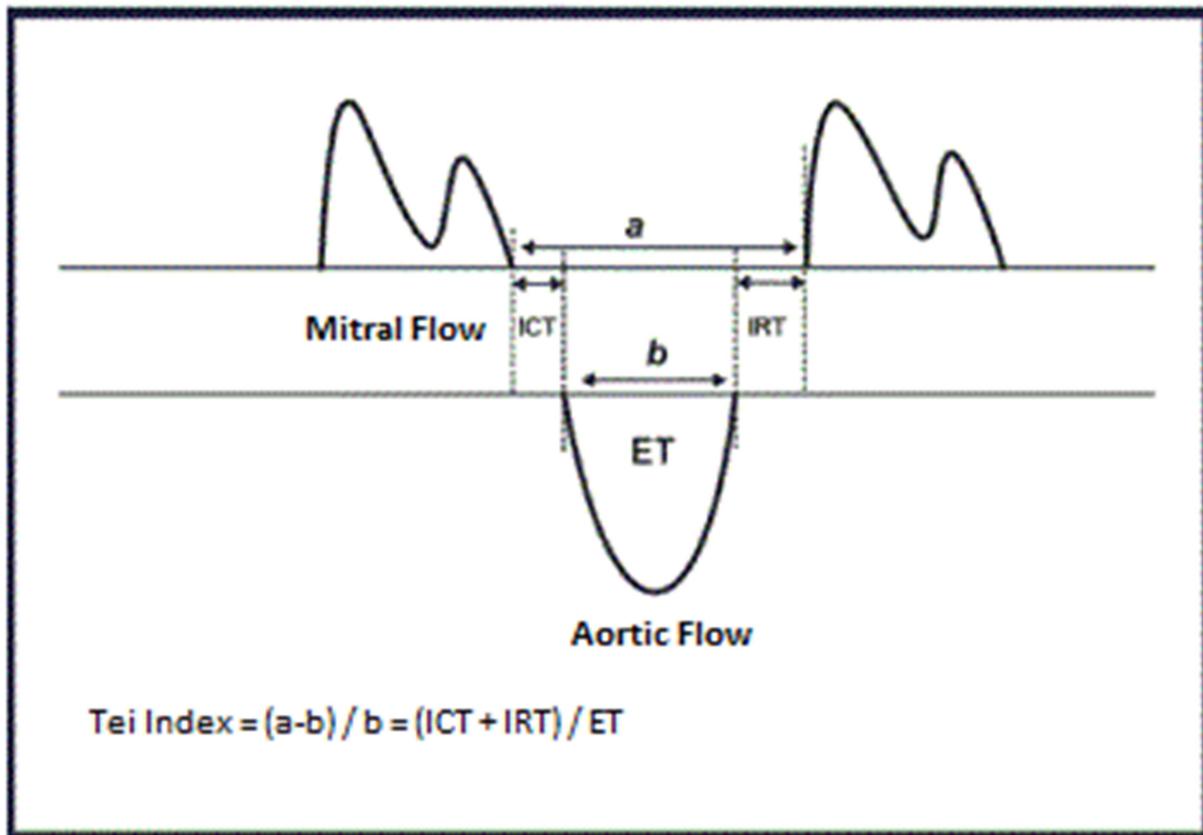


Abb. 1: Tei Index des linken Ventrikels

(Quelle der Abbildung: Arq. Bras. Cardiol. vol.89 no.6 São Paulo Dec. 2007, Online version ISSN 1678-4170)

Berechnung des Tei-Index: $(a-b)/b$

a = Ende der A-Welle bis zum Beginn einer neuen E-Welle b = Ejektionszeit

anders: (Isovolumic relaxation time (IRT) + isovolumic contraction time (ICT)) / Ejektionszeit (ET)

A-Welle: Venenpulswelle durch Kontraktion der Vorhöfe. Die A-Welle ist die maximale Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die AV-Klappe (Klappe zwischen Atrium und Ventrikel) in der Kontraktion des Atriums.

E-Welle: Die E-Welle ist die maximale Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die AV-Klappe in der Relaxation des Atriums.

1.2 Das Flußprofil des Ductus venosus

Der Ductus venosus stellt eine fetale Kurzschlussverbindung zwischen der Leberpfortader und der Vena cava inferior her. Vor der Geburt wird ein Teil des Nabelvenenbluts unter Umgehung des Leberkreislaufs direkt in die Hohlvene geleitet. Anhand des Strömungsprofils im Ductus venosus kann die kardiale Vorlast beurteilt werden (Heyna, 2004). Das typische Flussprofil im Ductus venosus ist biphasisch, mit einem systolischen und diastolischen Gipfel sowie einem Vorwärtsfluss während der Vorhofkontraktion (Kiserud et al., 1991). Dieses Muster entsteht durch den Druckgradienten zwischen dem Ductus venosus und dem rechten Vorhof (Hecher et al., 1994). Erhöhte Pulsatilitätsindizes des Ductus venosus sind Zeichen einer insuffizienten Kompensation über die linksventrikuläre Steigerung des Schlagvolumens und reflektieren daher die erhöhte Gefahr für die Entwicklung eines Hydrops fetales (Kremer, 2006). Dies gilt für Feten ohne strukturellen Rechtsherzfehler. Unauffällige Flussgeschwindigkeitsprofile des Ductus venosus zeigen einen normalen venösen Druck und somit eine funktionelle Anpassung des Gesamtherzens an. Dopplersonografisch zeigt sich beim fetofetalen Transfusionsyndrom beim Akzeptor eine Abnahme der a-Welle im Ductus venosus. Als Zeichen der Herzinsuffizienz verzeichnet man hier einen Null beziehungsweise Rückwärtsfluss (Berg et al., 2006).

1.3 Das Flußprofil der Vena umbilicalis

Physiologisch sind Pulsationen bis zum Ende des 1. Trimenons (Heyna, 2004). Herzschlagsynchrone Pulsationen im 2. oder 3. Trimenon weisen entweder auf kardiale Funktionsstörungen hin oder sind häufig mit einem absent oder reversed enddiastolischer Fluss (ARED) an der Nabelarterie in der A.umbilicalis assoziiert (Arduini et al., 1993). Pathologische Dopplerflüsse korrelieren mit einer hohen Rate an fetaler Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose. Beim fetofetalen Transfusionssyndrom lassen sich bei Vor- und Nachlaststeigerung Pulsationen in der Nabelvene darstellen (Sohn, 2012).

1.4 Das Flußprofil der Arteria umbilicalis

Bei einem normalen Schwangerschaftsverlauf erfolgt mit einer vermehrten Zottenreifung die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dadurch nimmt die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit in Relation zur systolischen Strömungsgeschwindigkeit zu (Trudinger et al., 1987). Dies ist messbar durch die im Laufe der Schwangerschaft abnehmenden Widerstandindices Pulsatilitäts-Index (PI) und Resistenz-Index (RI). Pathologische Flowmuster in der A.umbilicalis korrelieren mit der Entwicklung einer Präeklampsie und/ oder fetalen Wachstumsretardierung (Hecher et al., 1994). Sie geben einen Hinweis auf eine drohende fetale Gefährdung und haben eine Korrelation zu einer erhöhten Rate an perinatalen Komplikationen (Arduini et al., 1993).

1.5 Das Flußprofil der Arteria cerebri media

Bei der A.cerebri media ist ein niedriger enddiastolischer Fluss bis zur 36. Schwangerschaftswoche physiologisch. Erst dann steigt der enddiastolische Fluss an. Wenn der Gefäßwiderstand vor der 36. Schwangerschaftswoche sinkt, deutet dies auf einen möglichen Kompensationsmechanismus hin, wobei es zu einer Umverteilung des Blutes zugunsten des Gehirns bei einer uteroplazentaren Insuffizienz kommt. Dies ist der so genannte ‚brain-sparing effect‘ (Heyna, 2004). Beim Dopplerflussprofil fällt in diesem Falle ein Anstieg der diastolischen Perfusion auf, welche durch eine Gefäßweitstellung bedingt ist. Unter hypoxischen Bedingungen kommt es durch Kreislaufzentralisation mit kompensatorischer Vasodilatation der fetalen Hirngefäße zur zerebralen Mehrdurchblutung und damit zur Erniedrigung des Pulsatilitätsindex in der A.cerebri media.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungszeitraum und Patientengut

An der longitudinalen prospektiven Studie beteiligten sich 16 Patientinnen mit einer monochorialen-diamnioten Schwangerschaft mit Diagnose eines fetofetalen Transfusionsyndroms, als Kontrollgruppe 27 Patientinnen mit einer gesunden Einlingsschwangerschaft und 3 Patientinnen mit einer gesunden monochorialen diamnioten Zwillingschwangerschaft. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum zwischen dem 05.04.2006

bis zum 11.04.2008 statt. Das Gestationsalter der Feten bei den Untersuchungen umfasste eine Spannbreite von 14,87 bis 37,40 Schwangerschaftswochen. Der Untersuchungszeitraum umfasste sowohl die pränatale Diagnostik ab der 15. Schwangerschaftswoche bis hin zu postnatalen Kontrollen. Der Schwerpunkt der Untersuchungen wurde auf den Zeitraum vor und nach der Laserkoagulation gelegt, so dass hier eine echokardiographische Verlaufskontrolle im Längsschnitt erfolgte mit dem Ziel, durch eine prospektive Studie die relevanten Untersuchungsparameter herausfiltern zu können, die einen Aussagewert über das Outcome haben. Jeder Patientin wurde zur Anonymitätswahrung der privaten Daten eine Identitätsnummer zugeteilt (Pseudonymisierung). Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse tabellarisch per SPSS 17.0 erfasst. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Die Nummer des Ethikantrages lautete 012/06. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Die fehlende Einverständniserklärung galt als Ausschlusskriterium. Die Untersuchungen der Probanden erfolgten in der Abteilung für Kinderkardiologie der Universitätskinderklinik Bonn und in der Abteilung für pränatale Diagnostik und Geburtshilfe der Universitäts-Frauenklinik Bonn

2.2 Das Studiendesign

Der Schwerpunkt der Untersuchung wurde auf folgende Zeitpunkte gelegt:

- 1.Tag (Basisuntersuchung) und unmittelbar vor der Laserkoagulation
- unmittelbar nach der Laserkoagulation
- 3.Tag nach der Laserkoagulation
- postinterventionelle Verlaufskontrollen sollten nach 2, 6 und 10 Wochen erfolgen und eine postnatale Untersuchung am 2. Lebenstag und im 6. Lebensmonat.

Die Untersuchungen basierten auf echokardiographischen 2D Aufnahmen. Die fetale Echokardiographie erfolgte gemäß den internationalen Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin. Hierbei wurde der Fokus der Untersuchungen besonders auf die kardialen Messwerte, den Tei-Index des linken und rechten Ventrikels und die standardmäßige fetale Untersuchung (Ductus venosus, Widerstands-und Pulsatilitätsindex der Nabelarterie und-Vene und der A.cerebri media) gelegt. Darüber hinaus

wurde der cardio-thoracic Index ermittelt und es erfolgt eine Beurteilung bezüglich Aszites, Perikarderguß und Hydrops bei den Feten. Der cardio-thoracic Index oder Herz-Thorax Index diene der Ermittlung der Herzgröße. Er errechnet sich aus dem Verhältnis des maximalen transversalen Durchmessers der Herzsilhouette in Relation zum maximalen transversalen Innendurchmesser des knöchernen Thorax (König, 2000). Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten durch Frau Dr.med. Ulrike Herberg, Prof. Dr.med. Thomas Kohl, Prof. Dr. med. Annegret Geipel und Prof. Dr. med. Gembuch. Die erhobenen Daten wurden zunächst in einer Tabelle per SSPS gesammelt und im Anschluss nach entsprechender Fragestellung ausgewertet.

2.3 Die Laserkoagulation

Die fetoskopisch kontrollierte Laserkoagulation von Gefäßanastomosen hat sich als Therapieoption beim fetofetalen Transfusionssyndrom etabliert. Durch sie wird bei diesem Krankheitsbild mit praktisch infauster Prognose eine Überlebensrate von bis zu 70 Prozent erreicht (Kainer, 2002). Bei dieser Therapiemöglichkeit, die kausal in die Pathophysiologie des fetofetalen Transfusionssyndrom eingreift, wird mit Hilfe eines Fetoskops zunächst die Plazentaoberfläche auf Gefäßverbindungen abgesucht. Nach dem Aufsuchen der Gefäßverbindungen erfolgt die Koagulation mit einem fetoskopisch gesteuertem Neodymium:Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser. Als Prophylaxe eines vorzeitigen Blasensprungs und einer vorzeitigen Wehentätigkeit kann der Laserkoagulation eine Amniondrainage folgen. Zudem erhalten die Mütter als Infektprophylaxe kurzzeitig ein Antibiotikum, Magnesium als Tokolytikum und Indomethacin (Banek, 2003).

Tab. 2: Schwangerschaftswoche bei Laserkoagulation

ID der Mutter	SSW bei Laserkoagulation
25455	15+2
21467	20+3 & 21+0
23026	22+1
21407	21+0
24371	15+6
21475	20+1 & 20+5
24363	19+5
22462	17+6
22080	22+2
24659	25+4
21340	17+4
24155	20+4
22959	24+2
1932	17+4
21954	25+3
25434	22+2

Durchschnittlich erfolgte die Laserkoagulation in der 20 + 4. Schwangerschaftswoche.

2.4 Durchführung der Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 17.0. Die relevanten Parameter wurden mit den in der Literatur beschriebenen Normwerten, mit dem Kontrollkollektiv aus 27 gesunden Einlinge und 3 gesunden monochorialen diamnioten Zwillingsschwangerschaften verglichen. Prä- und postinterventionell wurden die Werte verschiedener Parameter hinsichtlich ihres Vorhersagewertes für das Outcome überprüft. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Verwendung des Tei-Index, und der gesonderten Betrachtung von Indices des Ductus venosus, Arteria und Vena umbilicalis und der A. cerebri media. Die statistische Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Der Vergleich zwischen dem Kontroll-Kollektiv und dem fetofetalen Transfusionssyndromskollektiv wurde mittels eines ungepaarten T-Tests bei normalverteilten Daten durchgeführt. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Für die statistischen Tests gilt als relevanter Signifikanzwert die Grenze $p=0,05$. Bei einem p-Wert von kleiner oder gleich 0,05 galt das Ergebnis als signifikant.

2.4.1 Die Regressionsanalyse

Dieser statistische Test überprüft, ob es einen linearen Zusammenhang zwischen einer unabhängigen und abhängigen Variablen gibt. Hierbei wird ein gerichteter linearer Zusammenhang vorausgesetzt, wodurch es eine abhängige und eine unabhängige Variable gibt. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) gibt an, wie präzise die Regressionsgrade den Zusammenhang zwischen unabhängiger und abhängiger Variable darstellt. Es zeigt auf, welcher Anteil der abhängigen Variable sich durch die Regressionsgerade erklären lässt. R^2 liegt zwischen 0 und 1, wobei $R^2= 1$ bedeutet, dass jeder Messwert direkt auf der Regressionsgeraden liegt.

2.4.2 Z-Scores

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte die Erstellung von Z-Scores, um die unterschiedlich verteilten Ergebnisse standardisieren zu können und damit miteinander vergleichbar zu machen. Das Prinzip ist die Transformation einer Zufallsvariablen, so dass die resultierende Zufallsvariable den Erwartungswert Null und die Varianz Eins be-

sitzt. Die Standardabweichung entspricht der Wurzel der Varianz und ist somit auch gleich Eins. Die Transformation der Werte in Z-Scores erfolgte mit SPSS. Z-transformierte Werte werden vor allem dadurch vergleichbar, dass die Stichprobenwerte nach der Transformation nicht mehr in den Originalmaßeinheiten gemessen werden sondern in Vielfachen der Standardabweichung der Stichprobe. Mathematisch berechnet sich der Z-Score mit folgender Formel:

$$Z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

Z_i = z-transformierte Stichprobenwerte

x_i = Originalwerte der Stichprobe

\bar{x} = Mittelwert der Stichprobe

s = Standardabweichung der Stichprobe

Die z-Transformation wird auch als Standardisierung oder Autoskalierung bezeichnet. Außerdem ist der Mittelwert von z-Werten immer null. Falls die Originalwerte normalverteilt sind, sind die z-Werte standardnormalverteilt (Lohinger, 2013).

2.4.3 Referenzwerte für den Tei Index

Da es für den Tei Index in der Literatur zu dem Zeitpunkt der Durchführung der Studie keine Normwerte an größeren Kollektiven gab, weil der Tei Index zum Zeitpunkt des Studienbeginns in nur wenigen Untersuchungen an Feten eingesetzt worden war (z.B. Ischizuka, 2005; Raboisson, 2004), wurde die Abhängigkeit zu Gestationsalter und geschätztem Geburtsgewicht in dem gesunden Kollektiv überprüft, um interne Referenzwerte zu erstellen. Für das fetofetale Transfusionssyndromsollektiv wurde keine globale Untersuchung bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Tei Index und Gestationsalter und Tei Index und Gewichtseinschätzung durchgeführt, da die Intervention eine Veränderung der Tei Indices bewirkt und somit eine globale Betrachtung keinen Aussagewert hatte oder möglicherweise eine Scheinkorrelation zwischen dem Tei Index und dem Gestationsalter herstellen könnte.

2.4.4 Referenzwerte für die Arteria cerebri media

Für die Berechnung der Z-Scores wurden die Normwerte (Gembruch, 1991) als Referenz für die 19. bis 40. Schwangerschaftswoche herangezogen. Für die Schwangerschaftswochen vor der 19. Woche galt für den Pulsatilitätsindex: A.cerebri PI= $\text{Exp} (-1,837 + 0,178 \text{SSW} - 0,003 \text{SSW}^2)$ und für den Resistenzindex lautete die Formel: A.cerebri media RI= $\text{Exp} (-0,869 + 0,053\text{SSW} - 0,001\text{SSW}^2)$.

2.4.5 Referenzwerte für die Arteria umbilicalis

Für die Erstellung der Z-Scores wurden die Normwerte (Gembruch, 1991) als Referenz für die 19. bis 40. Schwangerschaftswoche herangezogen. Für die Schwangerschaftswochen vor der 19. Woche galt für den Pulsatilitätsindex: A.umbilicalis PI= $1,828 - 0,024 \times \text{SSW}$ und für den Resistenzindex: A.umbilicalis RI= $0,958 - 0,009 \times \text{SSW}$. Die jeweiligen Messwerte wurden mittels der Formel : $\text{Z-Score} = \frac{(\text{Messwert} - \text{Mittelwert})}{\text{Standardabweichung}}$ berechnet. Für den Resistenzindex betrug eine Standardabweichung 0,067 und für den Pulsatilitätsindex 0,178.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung

Im folgenden Abschnitt wurde differenziert untersucht, ob es zwischen den Parametern „Gestationsalter“ und „Tei Index“ einen Zusammenhang gibt und ob sich die Aussagen der Literatur (Falkensammer et al., 2001; Ichizuka, 2005) bestätigen lassen, dass der Tei Index vom Gestationsalter unabhängig ist. Hierfür wurde das Referenzkollektiv beobachtet und anschließend wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt.

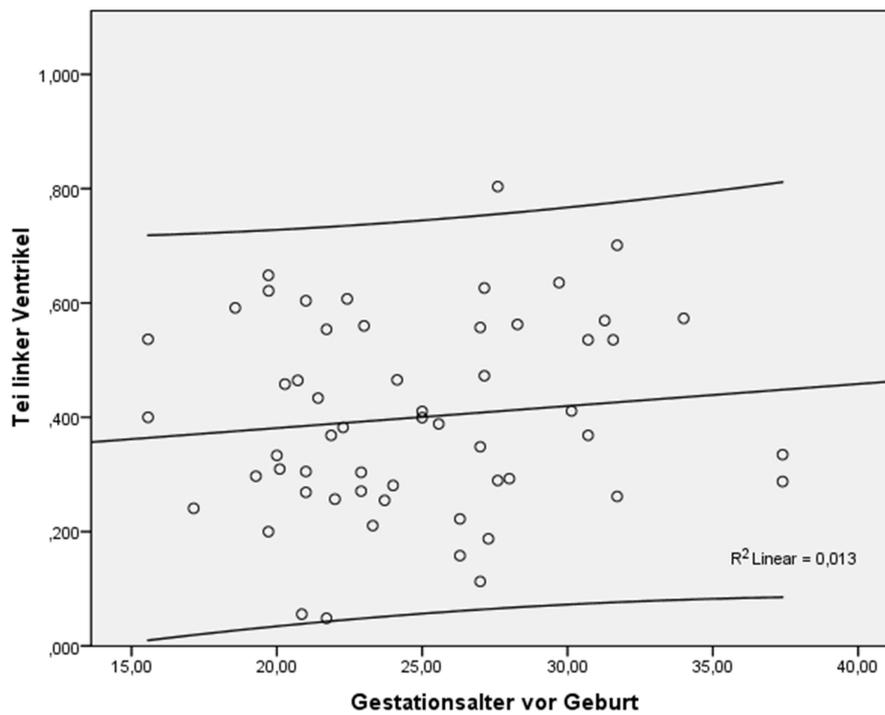


Abb. 2: fehlende Abhängigkeit des Tei Index des linken Ventrikels von dem Gestationsalter im Referenzkollektiv bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen

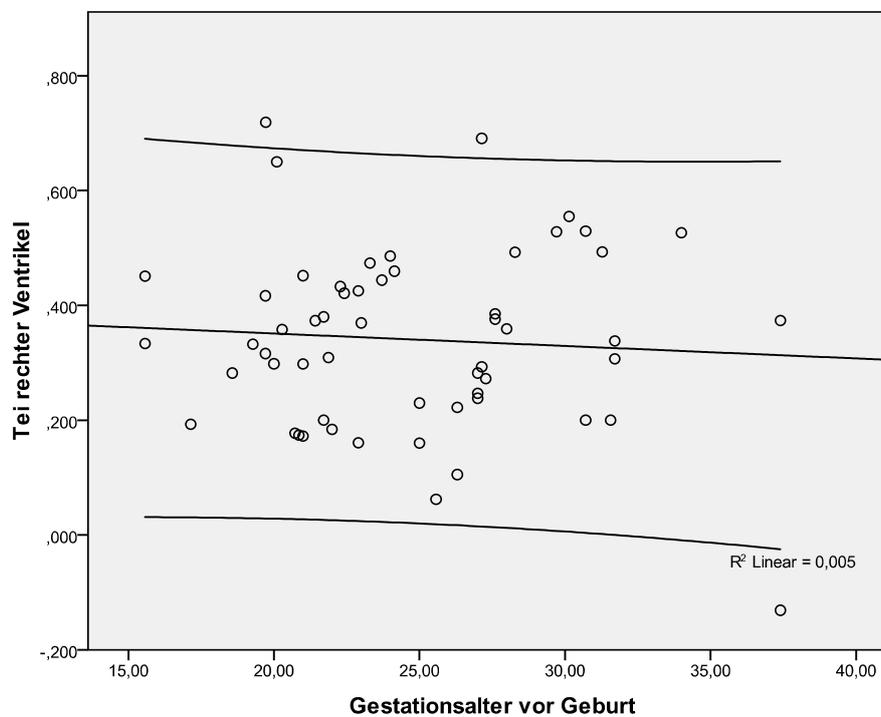


Abb. 3: fehlende Abhängigkeit des Tei Index des rechten Ventrikels von dem Gestationsalter im Referenzkollektiv bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen

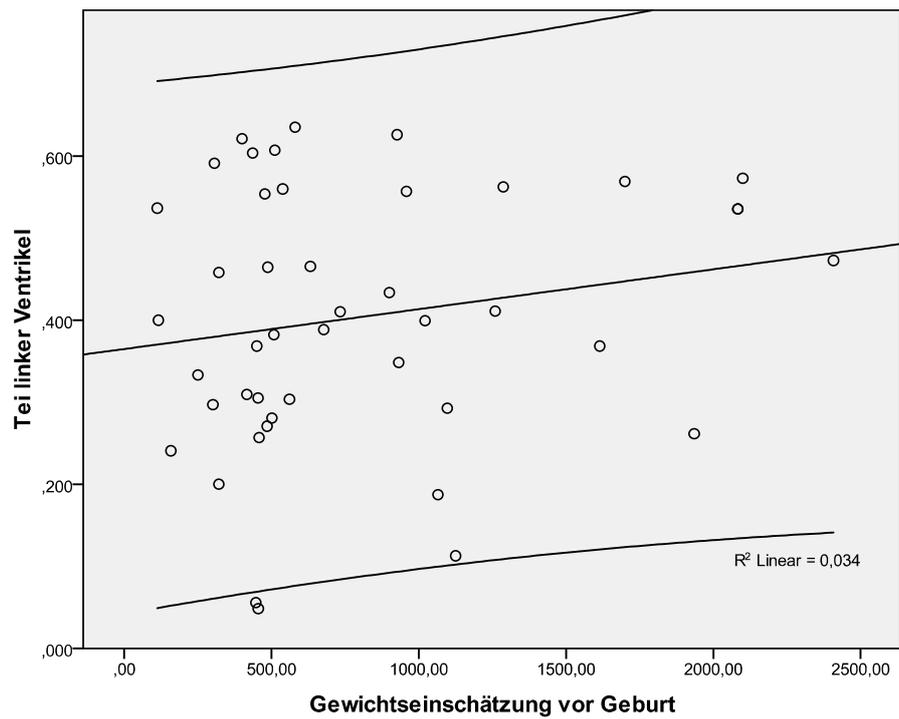


Abb. 4: fehlende Abhängigkeit des Tei Index des linken Ventrikels von dem fetalen geschätztem Geburtsgewicht bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen

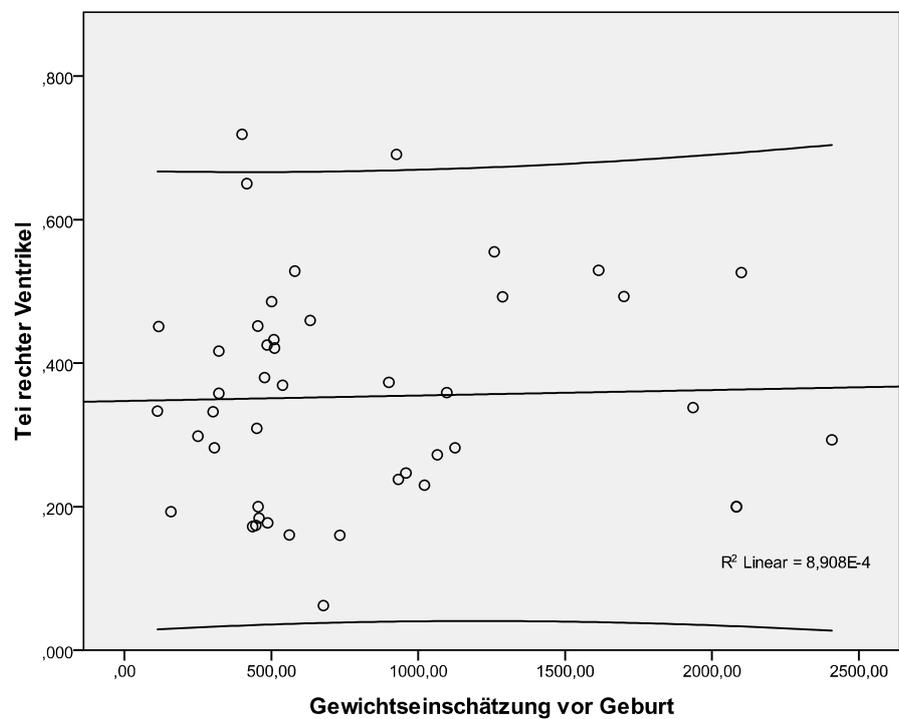


Abb. 5: fehlende Abhängigkeit des Tei Index des rechten Ventrikels von dem fetalen geschätztem Geburtsgewicht bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen

Tab. 3: Regressionsanalyse der Abhängigkeit des Tei Indes von Gestationsalter und Gewichtseinschätzung im Referenzkollektiv

Parameter		R ²	P
Gestationsalter	Tei LV	0,013	0,404
Gestationsalter	Tei RV	0,005	0,613
Gewichtseinschätzung	Tei LV	0,034	0,223
Gewichtseinschätzung	Tei RV	0,001	0.846

Beim Referenzkollektiv wurde, wie in den Abbildungen 2 bis 5 aufgeführt, deutlich, dass der Tei-Index sowohl für den linken als auch für den rechten Ventrikel unabhängig von dem Gestationsalter und dem Gewicht des Feten war. Daher wurde im weiteren Verlauf den Parametern „Gestationsalter“ und „Gewicht“ bezüglich des Tei Index kein Wert beigemessen.

3.1.1 Verteilung der Tei Indices im Kollektiv

Betrachtete man das gesamte untersuchte Kollektiv, ohne zwischen den Zwillingen mit fetofetalem Transfusionssyndrom und dem Referenzkollektiv zu differenzieren, ergab sich zwar eine Normalverteilung für den Tei Index des linken Ventrikel ($P = 0,202$), aber nicht für den rechten Ventrikel ($P = 0,018$). Daher wurden im weiteren Verlauf nichtparametrische Tests verwendet. Verwendete man den Kolmogorov-Smirnov Test nur auf das Referenzkollektiv, so wurde deutlich, dass hierbei die Werte für die Tei Indices beider Ventrikel normalverteilt waren. $P = 0,507$ für den Tei Index des linken Ventrikels und $P = 0,935$ für den Tei Index des rechten Ventrikels.

3.1.2 Tei Indices der verschiedenen Kollektive und Erstellung von Referenzwerten

Tab. 4: Referenzwerte für die Tei Indices im gesunden Referenzkollektiv

	Untere Normgrenze	Mittelwert	Obere Normgrenze
Tei linker Ventrikel gesundes Kollektiv	0,060	0,400	0,739
Tei rechter Ventrikel gesundes Kollektiv	0,026	0,341	0,655
Tei linker Ventrikel gesunde Einlinge	0,093	0,417	0,740
Tei rechter Ventrikel gesunde Einlinge	0,068	0,364	0,660
Tei linker Ventrikel gesunde Zwillinge	-0,04	0,337	0,716
Tei rechter Ventrikel gesunde Zwillinge	-0,077	0,255	0,587

Der Normwert wurde festgelegt, indem die Messwerte für das gesunde Einlingskollektiv und das gesunde Zwillingeskollektiv gewichtet gemittelt wurden. Es wurde berücksichtigt, dass es 44 Messwerte für die Einlinge, jedoch nur 12 Messwerte für die Zwillinge gab.

Tab. 5: Referenzwerte für die Tei Indices der Akzeptoren und Donatoren

	Akzeptor/ Donator	n	Mittelwert+/- Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwerts
Tei LV	Akzeptor	43	0,46 +/- 0,19	0,03
Tei LV	Donator	35	0,35 +/- 0,17	0,03
Tei RV	Akzeptor	44	0,51 +/- 0,38	0,06
Tei RV	Donator	37	0,32 +/- 0,19	0,03

3.1.3 Tei Indices bei Feten mit fetofetalem Transfusionssyndrom vor und nach Laserkoagulation im Längsschnitt im Vergleich zu den Referenzwerten

Im folgenden Abschnitt wird betrachtet, ob es signifikante Unterschiede zwischen dem Tei Index des Kollektivs mit fetofetalem Transfusionssyndrom und den internen Referenzwerten gibt. Hierbei wurde zunächst eine globale Übersicht hergestellt, die sich auf die gesamte Schwangerschaft bezieht und anschließend wurde detaillierter untersucht, ob sich das Verhältnis zwischen den Kollektiven prä- und postinterventionell veränderte.

Tab. 6: Vergleich der Tei Indices verschiedener Kollektive

Vergleich	Tei LV global p-Wert	Tei RV global p-Wert	Tei LV prä-LC p-Wert	Tei RV prä-LC p-Wert	Tei LV post LC p-Wert	Tei RV post - LC p-Wert
Gesunde Einlinge vs gesunde Zwillinge	0,149	0,032				
Akzeptoren vs Referenzkollektiv	0,201	a) 0,056 b) 0,037	0,418	a) 0,028 b) 0,086	0,241	0,257
Donatoren vs Referenzkollektiv	0,215	0,149	0,701	0,269	0,182	0,240
Akzeptoren vs Donatoren	0,034	0,012	0,471	a) 0,041 b) 0,086	a) 0,050 b) 0,033	0,132

a) Mann-Whitney Test

b) Kolmogorov-Smirnov Test

global= alle Messwerte im Längsschnitt

prä-LC= vor der Laserkoagulation

post-LC= nach der Laserkoagulation

Anzahl der Messwerte:

Akzeptoren Tei Index linker Ventrikel global : 43, prä-LC: 15, post-LC: 28

Akzeptoren Tei Index rechter Ventrikel global: 44 , prä-LC: 14, post-LC: 30

Donatoren Tei Index linker Ventrikel global:35, prä-LC:16, post-LC: 25

Donatoren Tei Index rechter Ventrikel global:37, prä-LC:13, post-LC:24

Referenzkollektiv: für jeden Ventrikel jeweils 56 Tei Indices vorhanden.

Es zeigte sich, dass im Referenzkollektiv zwischen gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen ein signifikanter Unterschied für den Tei Index des rechten Ventrikels, aber nicht bezüglich des linken Ventrikels bestand ($p = 0,149$ LV, $p = 0,032$ RV). Die gesunden Zwillinge hatten einen statistisch signifikant kleineren Tei Index für den rechten Ventrikel als das gesunde Einlingskollektiv.

3.1.4 Vergleich der Tei Indices der Akzeptoren und Donatoren mit dem Referenzkollektiv

Der Vergleich zwischen den Tei Indices der Akzeptoren und dem Referenzkollektiv bezogen auf die Gesamtschwangerschaft zeigte beim Tei Index des linken Ventrikels keinen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,201. Der P-Wert für den Tei Index des rechten Ventrikels lag mit 0,056 nur knapp über der Signifikanzgrenze von 0,05. Die selektive Betrachtung der präinterventionellen Tei Indices der Akzeptoren im Vergleich zum Referenzkollektiv zeigte beim linken Ventrikel keinen signifikanten Unterschied, aber beim rechten Ventrikel bestand mit $p = 0,028$ ein signifikanter Unterschied. Bei der Untersuchung der postinterventionellen Tei Indices zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tei Indices der Akzeptoren im Vergleich zum Referenzkollektiv. Bei der statistischen Untersuchungen der Tei Indices der Donatoren im Vergleich zum Referenzkollektiv gab es sowohl global, präinterventionell als auch postinterventionell keinen signifikanten Unterschied.

3.1.5 Vergleich der Tei Indices Akzeptoren versus Donatoren

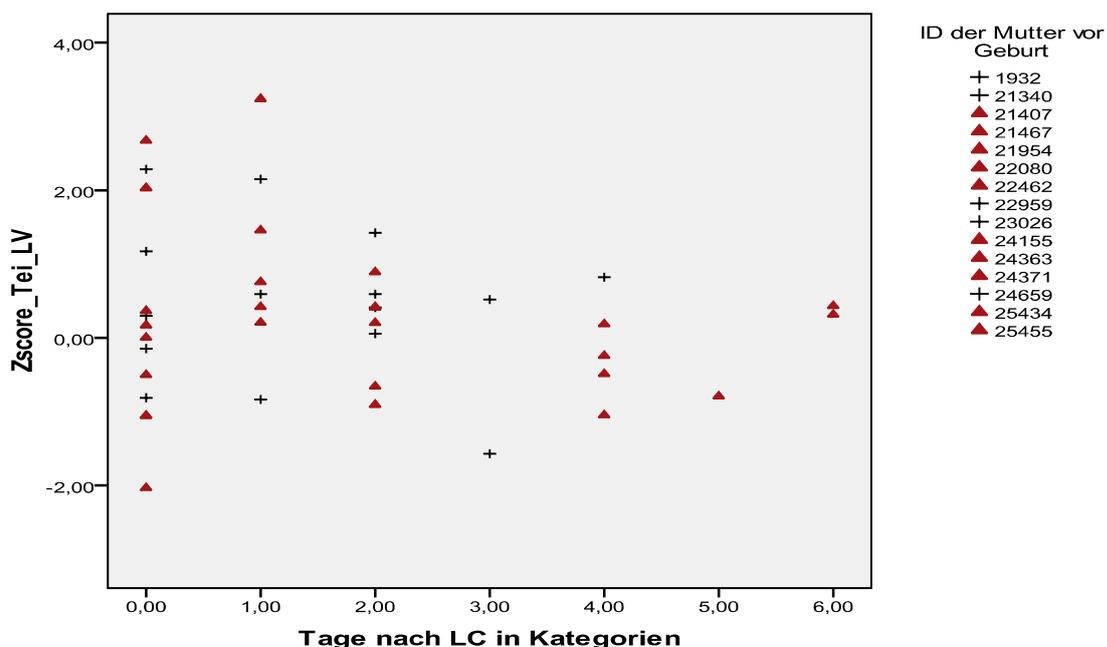
Der Vergleich zwischen Akzeptoren und Donatoren bezogen auf die gesamte Schwangerschaft wies einen signifikanten Unterschied in den Tei Indices beider Ventrikel auf. Bei dem Vergleich der präinterventionellen Tei Indices bestand für den rechten Ventrikel mit einem p-Wert von 0,041 ein signifikanter Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren, beim linken Ventrikel war der Unterschied nicht signifikant. Die postinterventionellen Tei Indices des Kollektivs mit fetofetalem Transfusionssyndrom zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des rechten Ventrikels. Beim Tei Index des linken Ventrikels bestand mit einem p-Wert beim Mann-Whitney Test von 0,050 ein signifikanter Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren.

3.2 Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Tei Index und dem Outcome

3.2.1 Outcome

Das Outcome der Feten zeigte sich wie folgt: 3 Outcomes blieben unbekannt, da die Patientinnen zu den Folgeterminen nicht mehr erschienen und auch leider nicht mehr erreichbar waren. 6 Zwillingspärchen überlebten, in 3 Schwangerschaften verstarben sowohl der Akzeptor als auch der Donator, 2 Donatoren verstarben intrauterin, 1 Akzeptor verstarb ca. 3 Wochen nach der Laserkoagulation. 1 Akzeptor verstarb 3 Tage nach der Geburt.

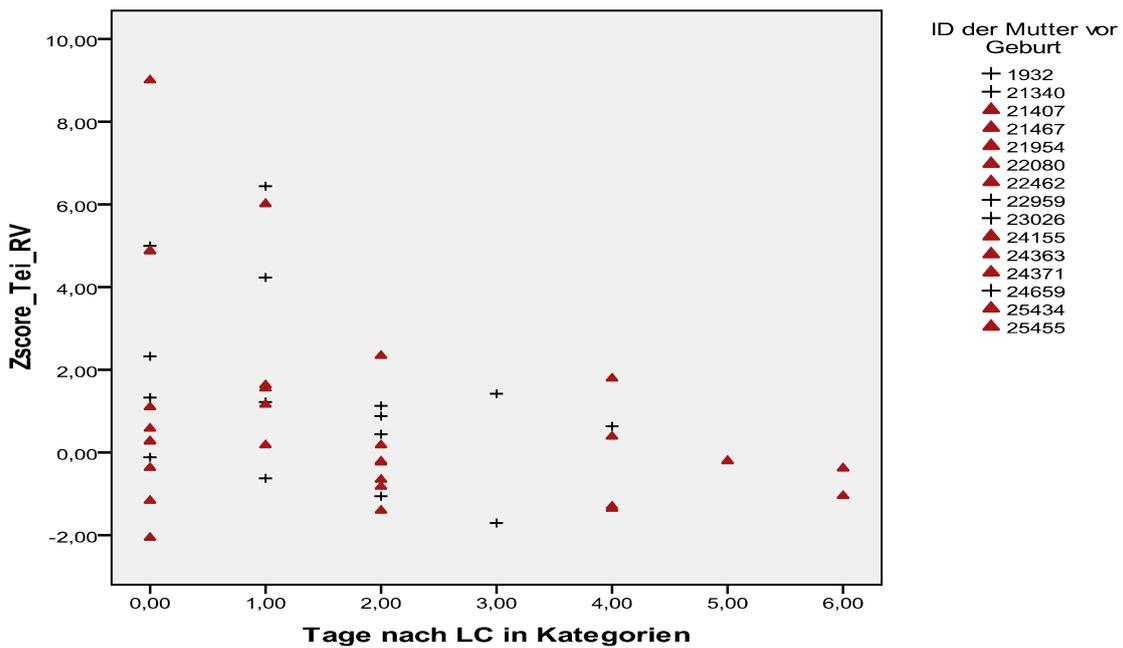
3.2.2 Das Outcome der Akzeptoren



+ markiert die verstorbenen Feten

Kategorien: 0= Basiswerte, 1= 1 Tag nach LC, 2= 2 Tage nach LC, 3= 1 Woche nach LC, 4=2-4 Wochen nach LC, 5= 4-6 Wochen nach LC, 6=7-12 Wochen nach LC

Abb. 6: Verlauf der Tei Indices des linken und rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (LC) in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



+ markiert die verstorbenen Feten

Kategorien: 0= Basiswerte, 1= 1 Tag nach LC, 2= 2 Tage nach LC, 3= 1 Woche nach LC, 4=2-4 Wochen nach LC, 5= 4-6 Wochen nach LC, 6=7-12 Wochen nach LC

Abb. 7: Verlauf der Tei Indices des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (LC) in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)

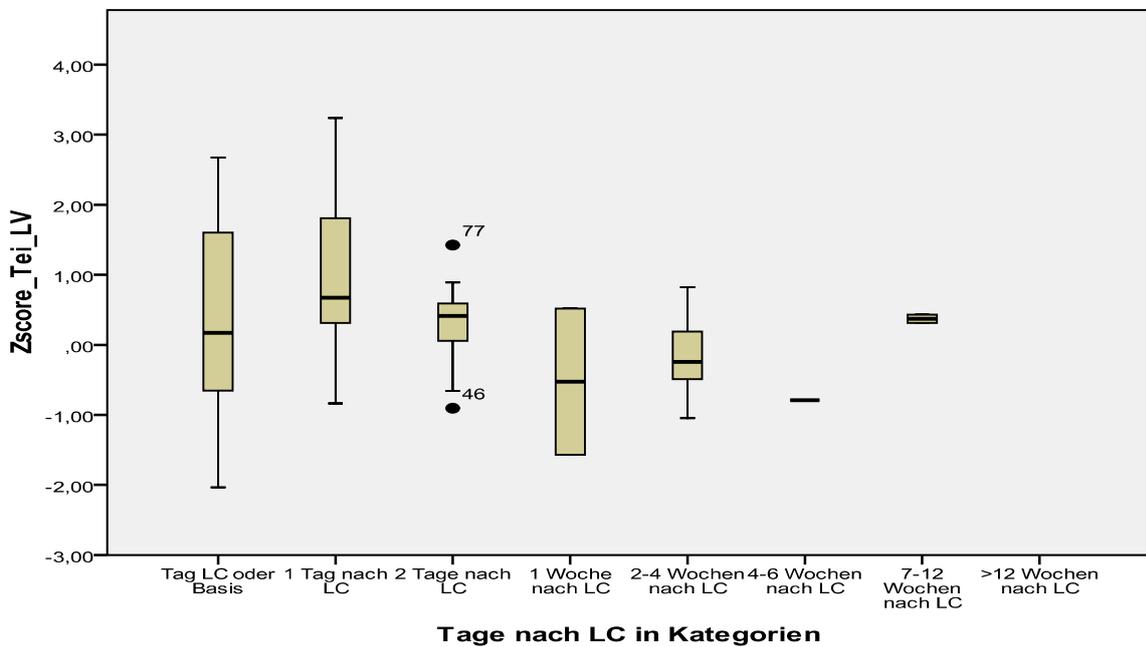
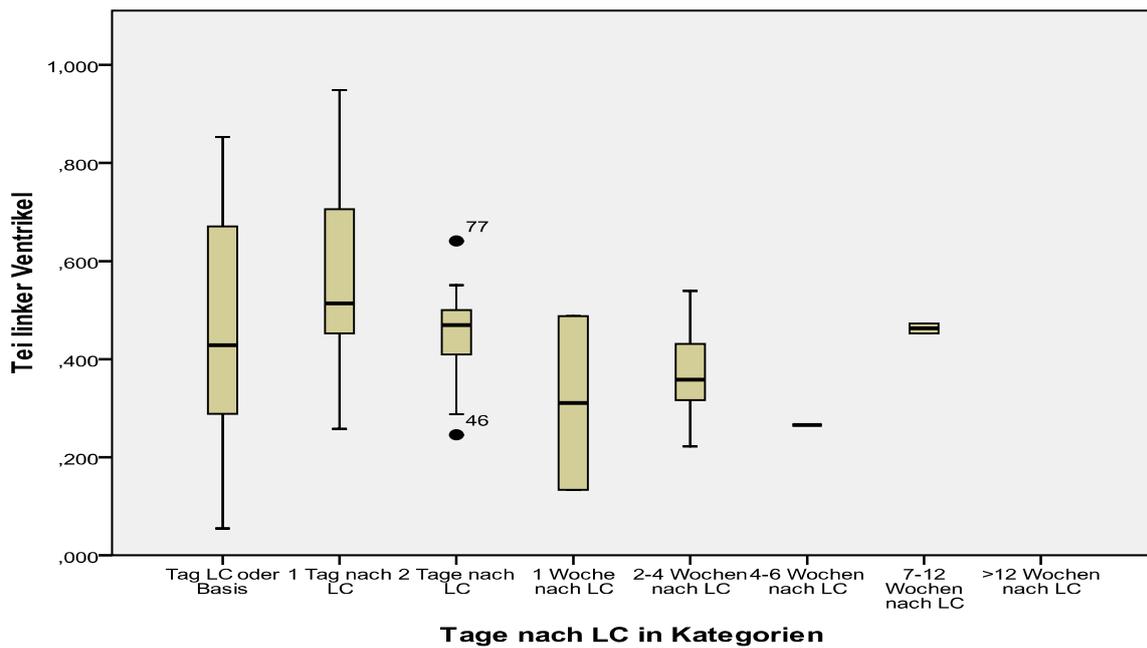


Abb. 8: Verlauf der Tei Indices des linken Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte:

Kategorie 0 (Basiswerte): 15, Kategorie 1 (1 Tag nach LC): 8, Kategorie 2 (2 Tage nach LC): 10, Kategorie 3 (1 Woche nach LC): 2, Kategorie 4 (2-4 Wochen nach LC): 5, Kategorie 5 (4-6 Wochen nach LC): 1, Kategorie 6 (7-12 Wochen nach LC): 2

Abb. 9: Verlauf der Tei Indices des linken Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (absolute Werte, Boxplots)

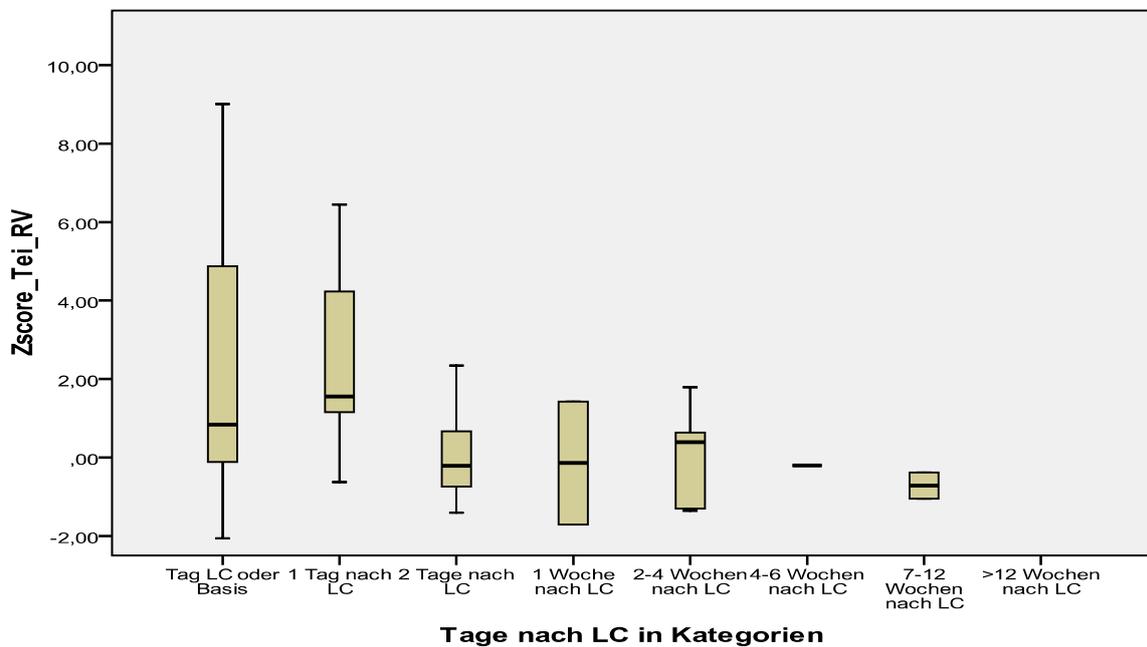
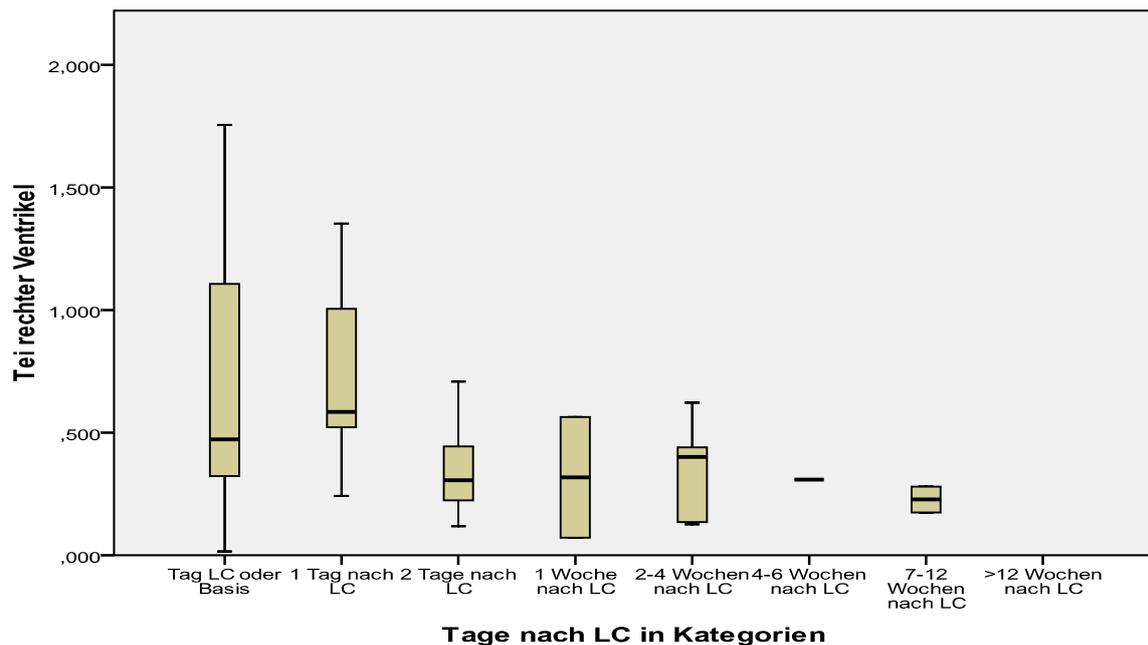


Abb. 10: Verlauf der Tei Indes des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (Z-Scores, Boxplots)

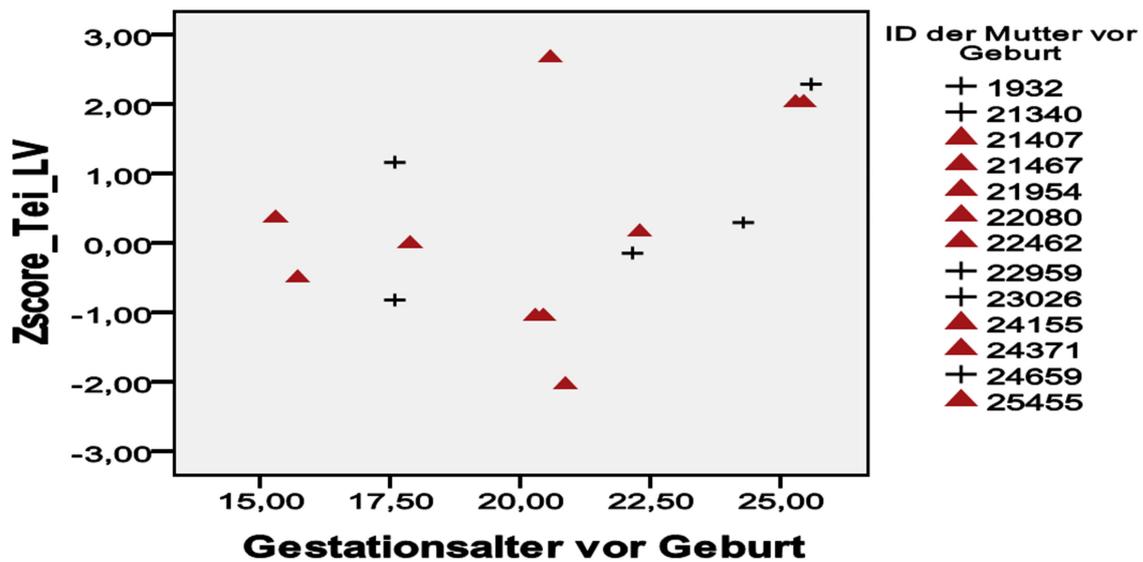


Anzahl der Messwerte:

Kategorie 0 (Basiswerte): 14, Kategorie 1 (1 Tag nach LC): 9, Kategorie 2 (2 Tage nach LC): 1, Kategorie 3 (1 Woche nach LC): 2, Kategorie 4 (2-4 Wochen nach LC): 5, Kategorie 5 (4-6 Wochen nach LC): 1, Kategorie 6 (7-12 Wochen nach LC): 2

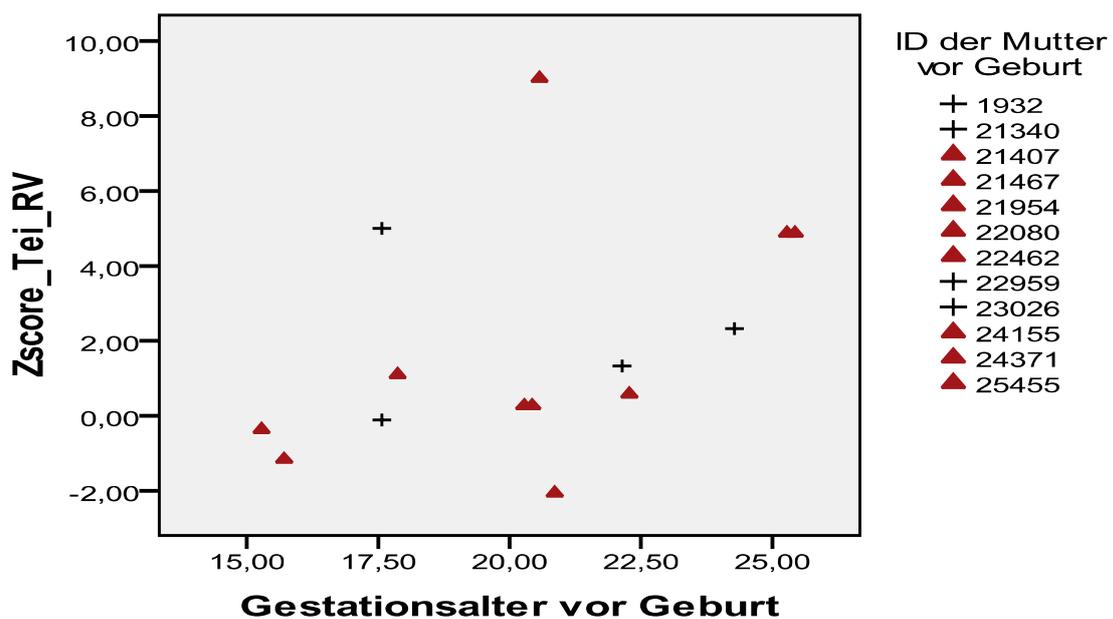
Abb. 11: Verlauf der Tei Indes des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (absolute Werte, Boxplots)

Betrachtete man den Verlauf des Tei Index bei den Akzeptoren, dieser ist in den Abbildungen 6 bis 11 aufgeführt, so fiel auf, dass es präinterventionell viele Basismesswerte gab, die den Normbereich weit überschritten, insbesondere galt dies für den rechten Ventrikel. Es zeigte sich, dass es eine eindeutige Tendenz zur Normalisierung der Tei Indices im Verlauf der Schwangerschaft nach der Laserkoagulation gab. Aufgrund dieser normalen Messwerte im Verlauf, fiel die Zuordnung der Tei Indices der Zwillinge mit fetofetalem Transfusionssyndrom in Bezug auf die Gesamtschwangerschaft ebenfalls in den Normbereich. Die Erklärung hierfür war, dass für die generelle Einteilung der Mittelwert der gesamten Werte zur Einordnung genutzt wurde, und sich somit die hohen Messwerte addiert mit den Verlaufswerten relativierten. Das Verhältnis zwischen Outcome und Tei Index wurde detaillierter untersucht, indem der Einfluss der Laserkoagulation auf die Höhe des Tei Index betrachtet wurde. Hierfür wurden zunächst ausschließlich die Basiswerte betrachtet. Anschließend wurde der Verlauf vom 1 Tag bis einschließlich 1 Woche nach der Laserkoagulation untersucht und dann der Langzeitverlauf bis 12 Wochen nach der Intervention dargestellt.



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 12: Basiswerte der Akzeptoren des Tei Indices des linken Ventrikels nach Gestationsalter (Z-Scores)

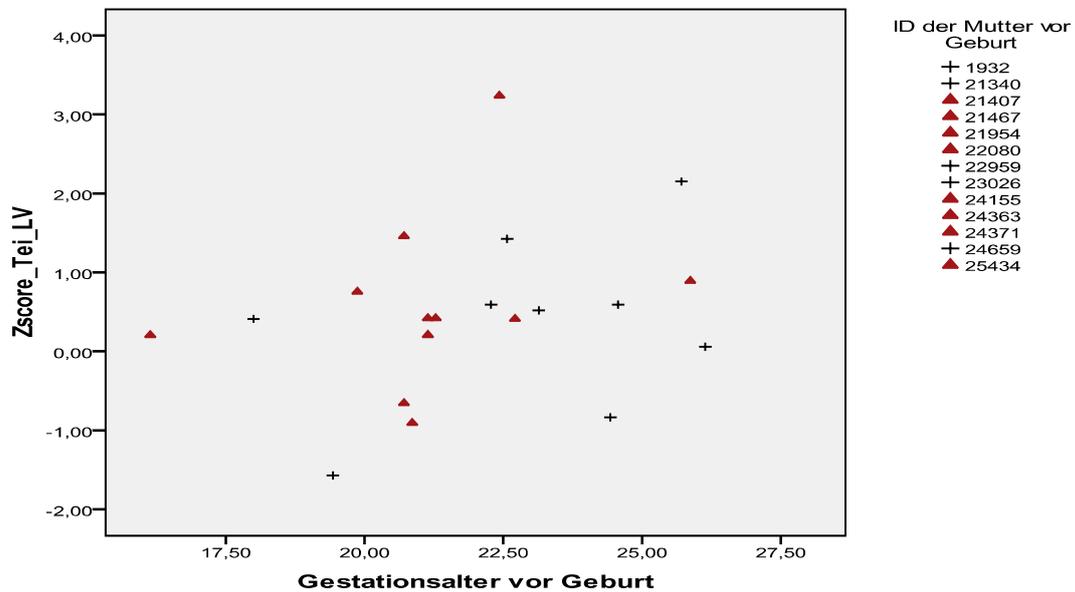


+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 13: Basiswerte der Akzeptoren des Tei Indices des rechten Ventrikels nach Gestationsalter (Z-Scores)

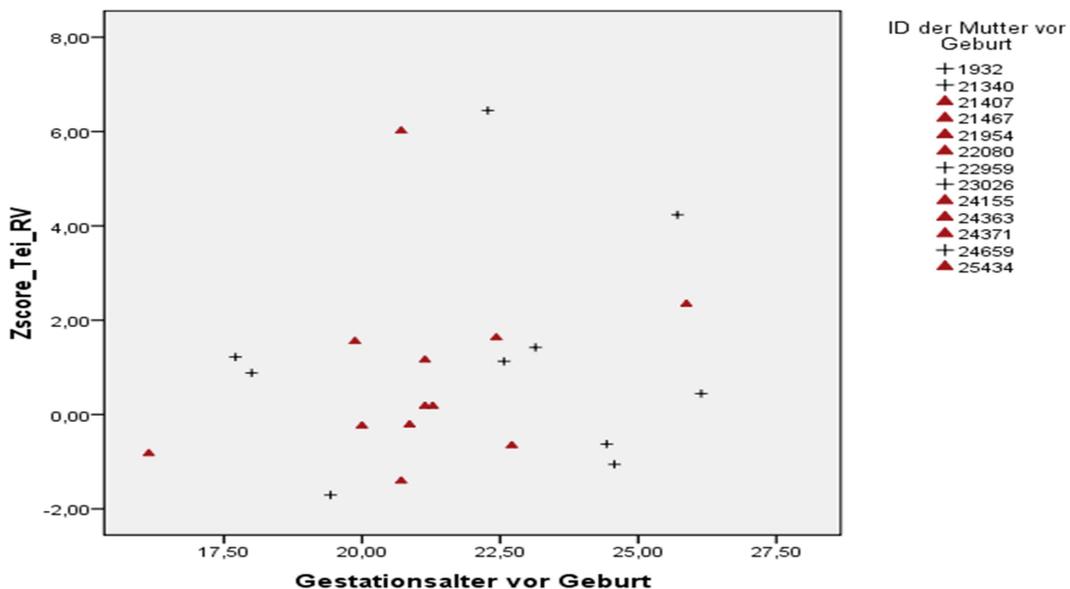
Abbildung 13 verdeutlicht, dass die Abweichungen vom Referenzbereich bei den Akzeptoren besonders den Tei Index des rechten Ventrikels betraf. Abbildung 12 zeigt, dass die Basiswerte der Akzeptoren des linken Ventrikels keine weiten Abweichungen vom

Referenzbereich hatten. Allerdings war keine Zuordnung von hohen Ausgangswerten und späterem Versterben der Akzeptoren ersichtlich. In unserem Kollektiv korrelierte die Höhe des präinterventionellen Tei Index nicht mit dem Outcome.



+ markiert die verstorbenen Feten

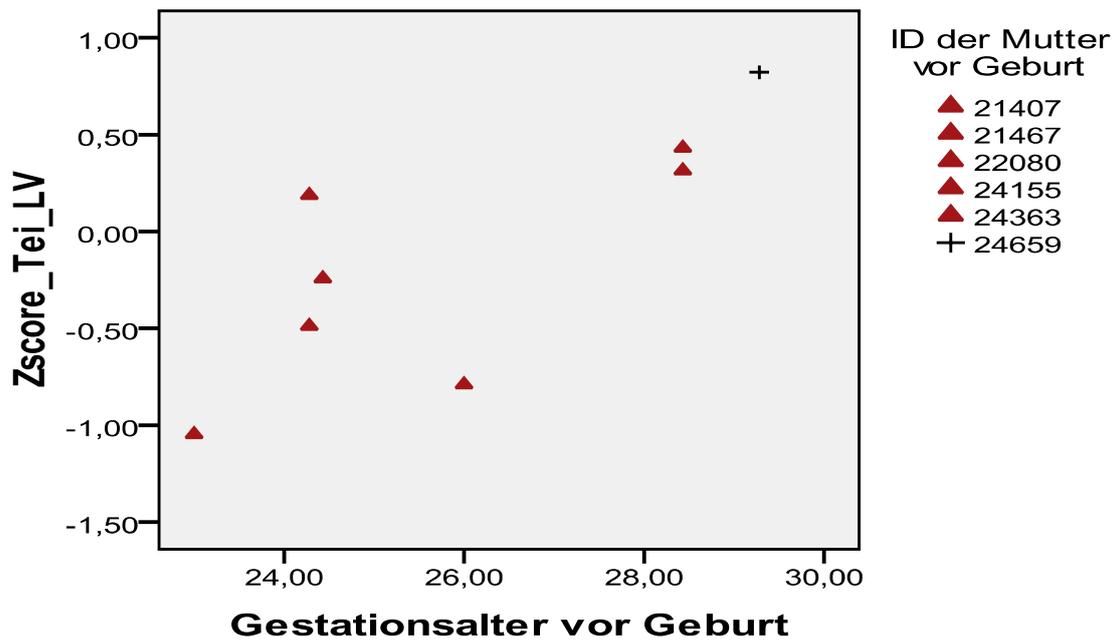
Abb. 14: Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren eingeteilt nach dem Zeitraum 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)



+ markiert die verstorbenen Feten

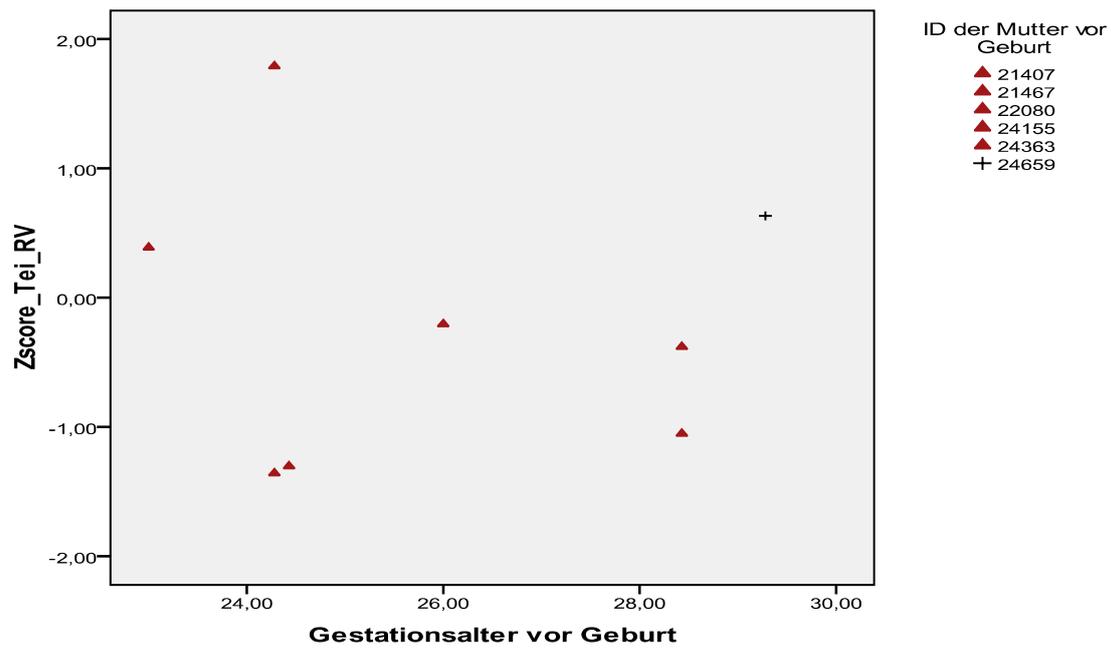
Abb. 15: Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren eingeteilt nach dem Zeitraum 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)

Nach einschließlich 1 Woche nach der Laserkoagulation, gab es immer noch vereinzelt hohe Abweichung vom Referenzbereich insbesondere beim rechten Ventrikel. Dies kann Abbildung 15 entnommen werden. Abbildung 14 zeigt geringfügige Abweichungen bezüglich des Tei Index des linken Ventrikels. Allerdings zeigte die Markierung der verstorbenen Feten, dass die Höhe des Z-Scores für den Tei Index nicht als Marker für einen schlechten Outcome galt, da die verstorbenen Feten normale bis sogar niedrig normale Tei Indices aufwiesen.



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 16: Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 17: Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)

Die Tei Indices, die im Langzeitverlauf gemessen wurden, lagen alle im Referenzbereich. Dies zeigen Abbildungen 16 und 17. Von den Akzeptoren, die im Verlauf verstorben waren, gab es hier nur einen einzelnen Akzeptor mit einem Messwert im Verlauf. Beim Tei Index des linken und des rechten Ventrikels lag dieser Wert im Normbereich.

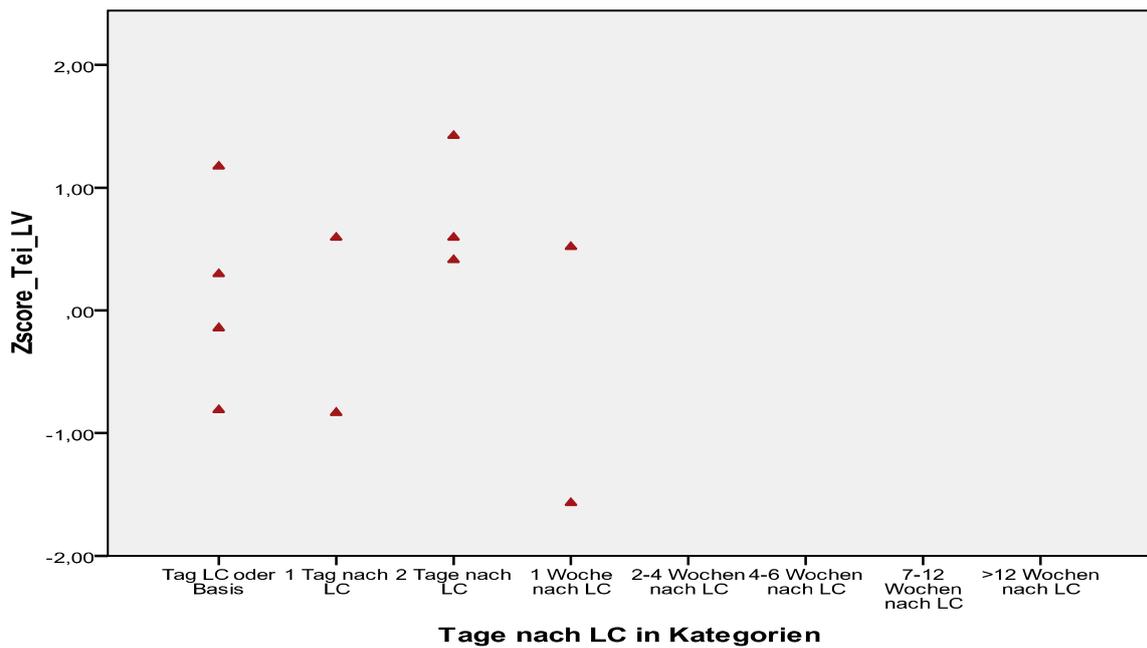


Abb. 18: Tei Indices des linken Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)

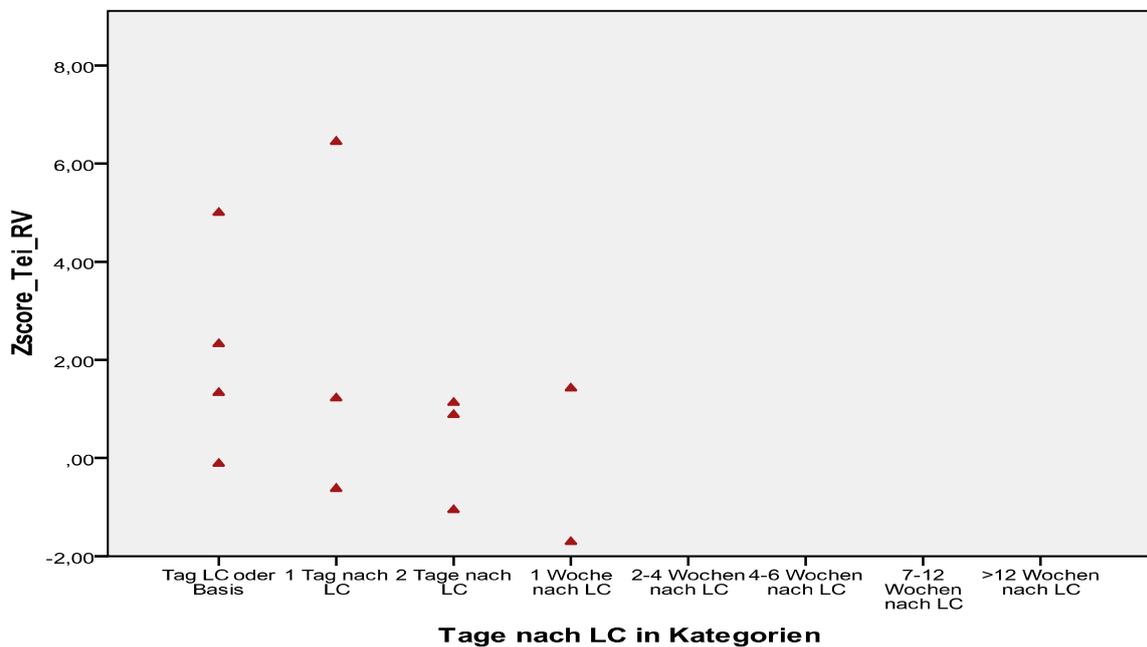


Abb. 19: Tei Indices des rechten Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)

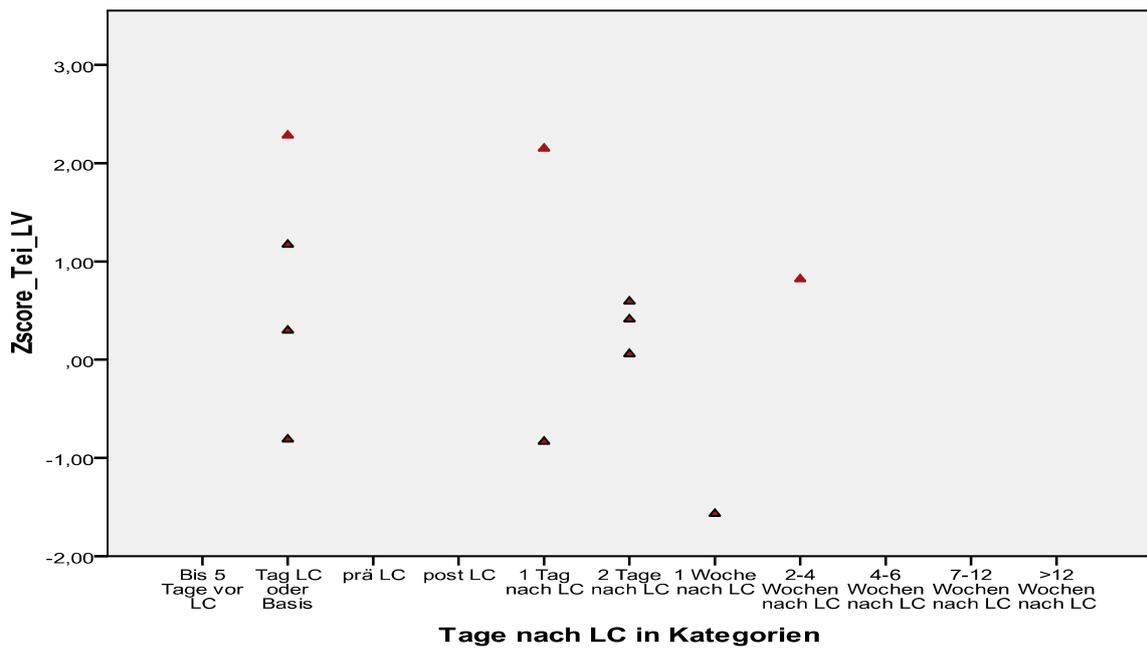


Abb. 20: Tei Indices des linken Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)

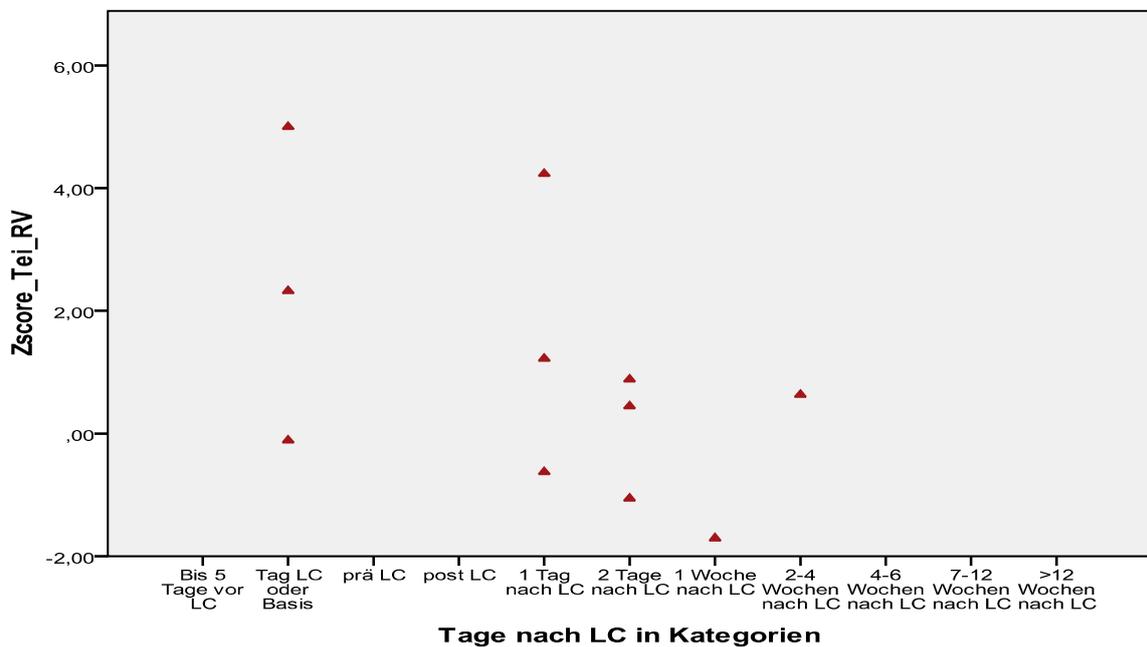
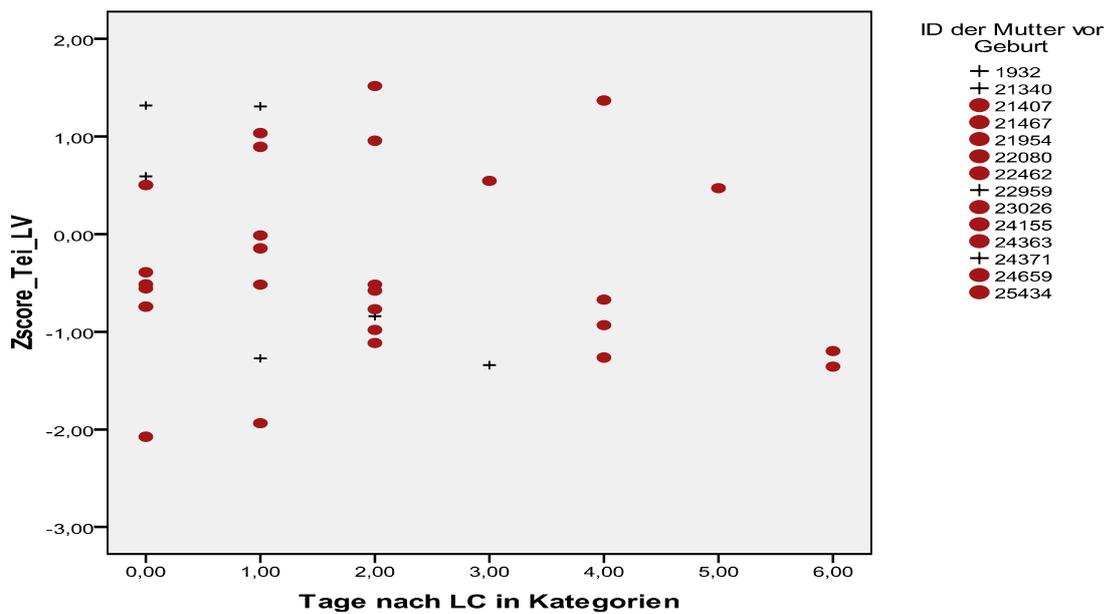


Abb. 21: Tei Indices des rechten Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)

Eine zusammenfassende Darstellung, aufgeführt in den Abbildungen 18 bis 21, verdeutlichte, dass sich der Tei Index des linken Ventrikels der Akzeptoren, die im Laufe der Schwangerschaft beziehungsweise nach der Geburt verstorben waren, abgesehen von

einer einzelnen Abweichung, immer in den Grenzen des Referenzbereiches von 2 Standardabweichungen über und unter des Mittelwertes bewegte. Der Tei Index des rechten Ventrikels wies 3 Abweichungen auf, die den oberen Grenzwert überschritten. Diese hohen Tei Indices des rechten Ventrikels stellten jedoch nur Ausnahmen dar und waren nicht repräsentativ für ein schlechtes Outcome.

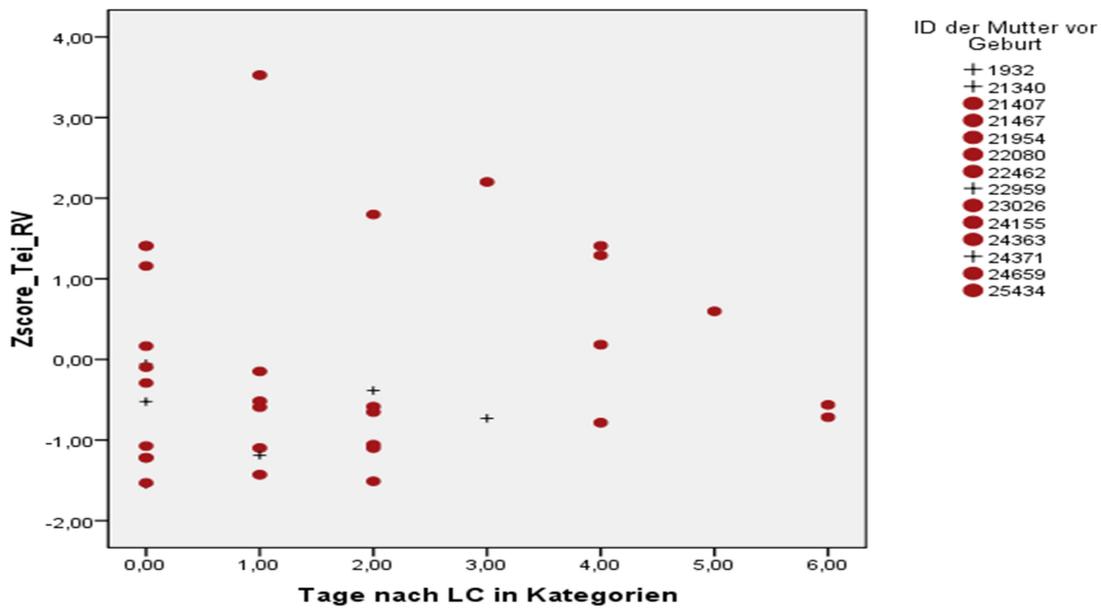
3.2.3 Das Outcome der Donatoren



+ markiert die verstorbenen Feten

Anzahl der Messwerte: Kategorie 0: 10, Kategorie 1: 8, Kategorie 2: 8, Kategorie 3: 2, Kategorie 4: 4, Kategorie 5: 1, Kategorie 6: 2

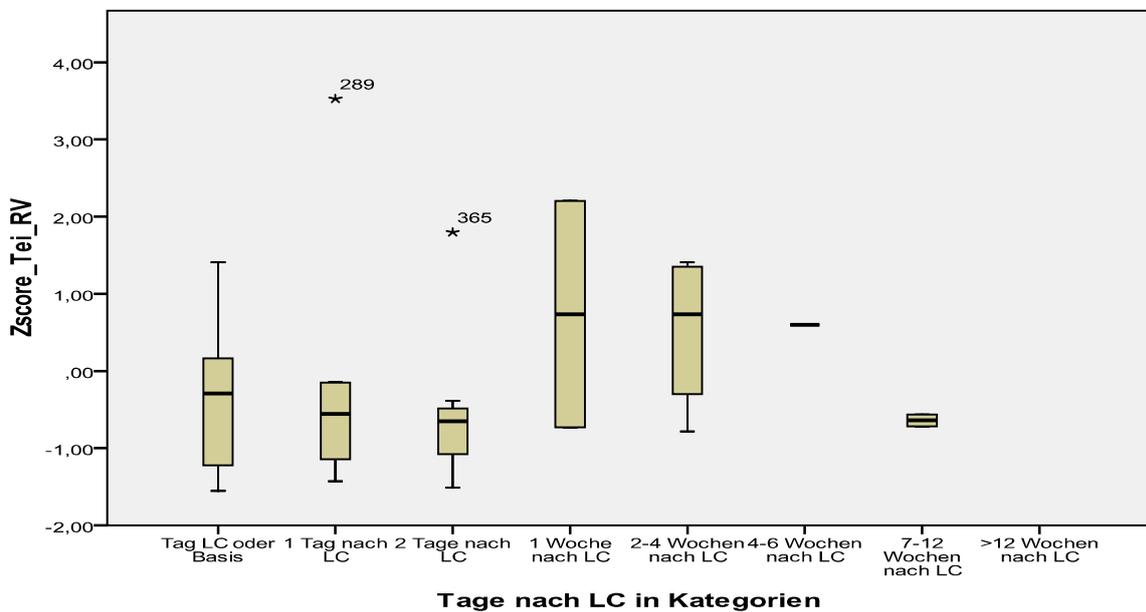
Abb. 22: Entwicklung des Tei Index des linken Ventrikels der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



+ markiert die verstorbenen Feten

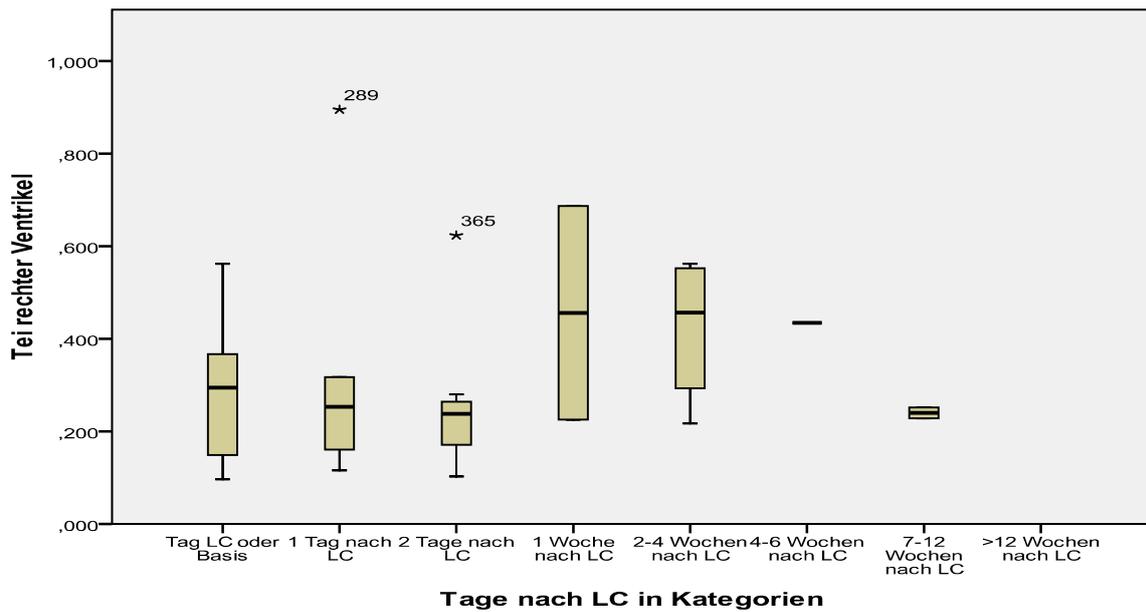
Anzahl der Messwerte: Kategorie 0: 10, Kategorie 1: 8, Kategorie 2: 8, Kategorie 3: 2, Kategorie 4: 4, Kategorie 5: 1, Kategorie 6: 2

Abb. 23: Entwicklung des Tei Index des rechten Ventrikels der Donatoren nach der Laserkoagulation (Punktdiagramm)



Anzahl der Messwerte: Kategorie 0: 13, Kategorie 1: 8, Kategorie 2: 7, Kategorie 3: 2, Kategorie 4: 4, Kategorie 5: 1, Kategorie 6: 2

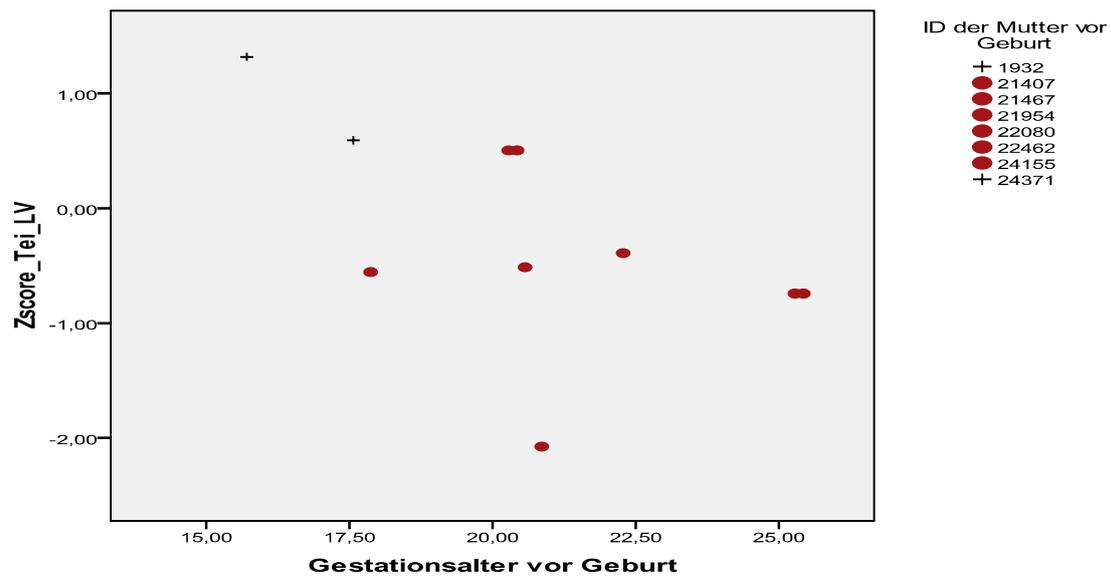
Abb. 24: Entwicklung des rechten Tei Index der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien



Anzahl der Messwerte: Kategorie 0: 13, Kategorie 1: 8, Kategorie 2: 7, Kategorie 3: 2, Kategorie 4: 4, Kategorie 5: 1, Kategorie 6: 2

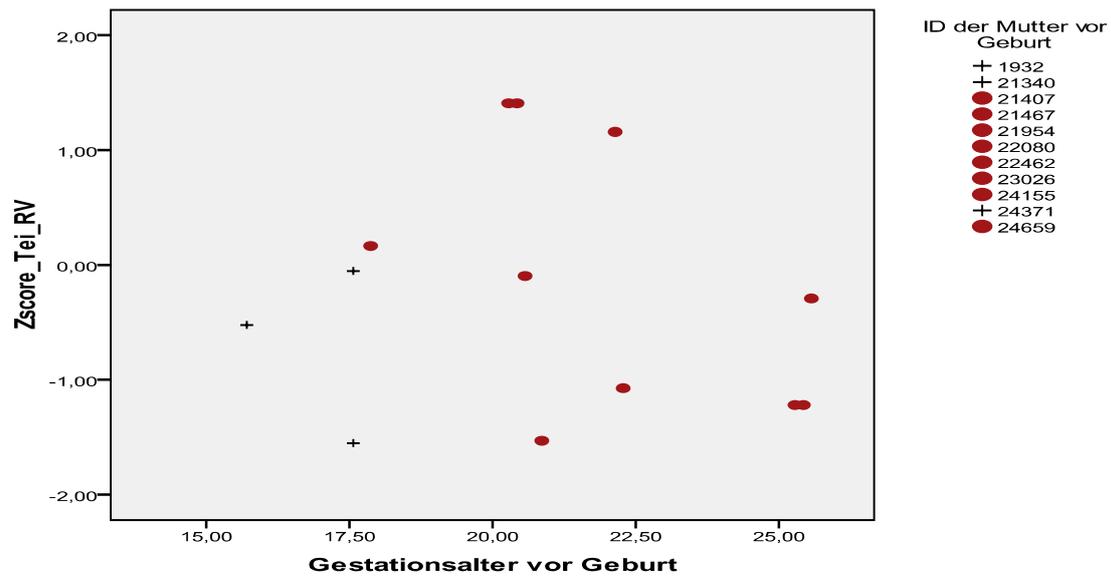
Abb. 25: Entwicklung des rechten Tei Index der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien

Da der Normwert des Tei Index eine große Spannbreite hatte, lagen zwar die meisten Zwillinge mit fetofetalem Transfusionssyndrom fast immer im Normbereich, aber eine differenzierte Betrachtung zeigte, dass die Tei Werte der Donatoren zum Zeitpunkt 0 = Tag der Laserkoagulation beziehungsweise Basiswert große Schwankungen sowohl über als auch unter den Mittelwert des Normkollektivs aufwiesen. Abbildung 22 bis 25 verdeutlichen diese Feststellungen.



+ markiert die verstorbenen Feten

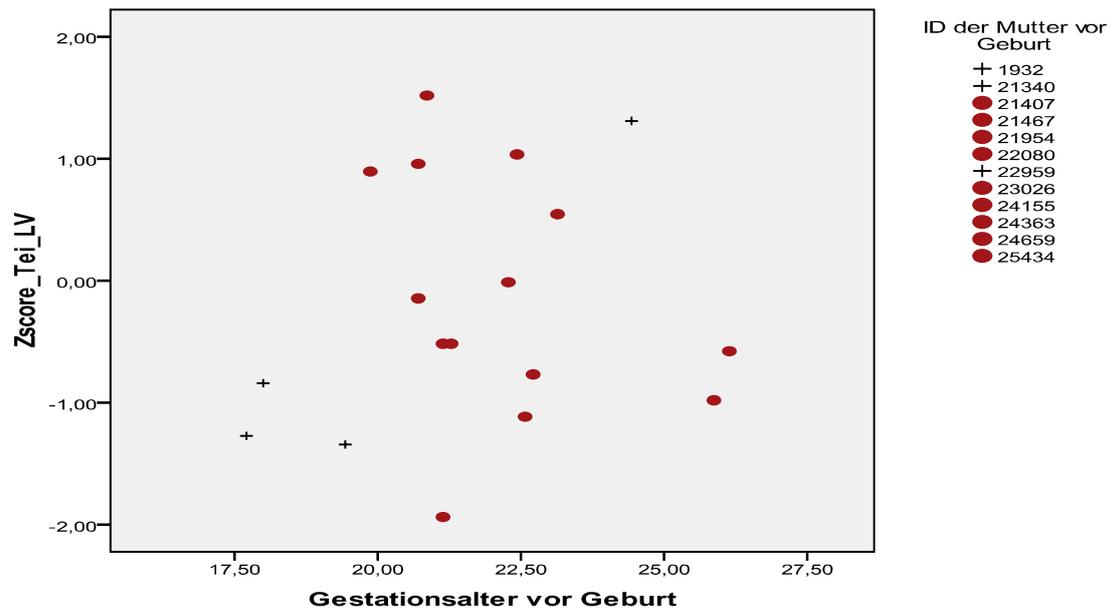
Abb. 26: Basiswerte der Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren (Z-Scores)



+ markiert die verstorbenen Feten

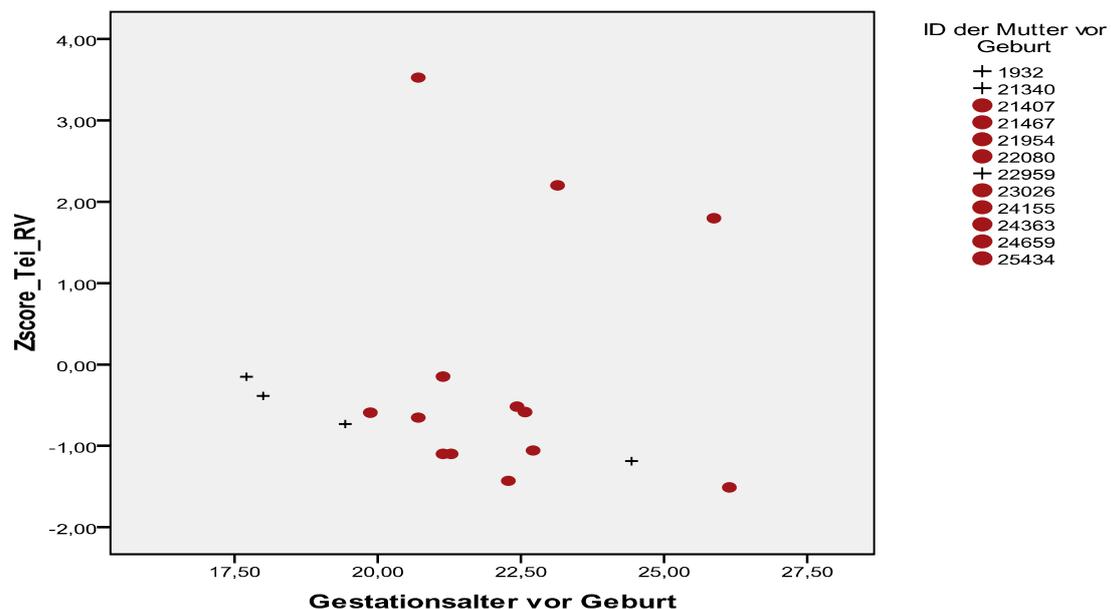
Abb. 27: Basiswerte der Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren (Z-Scores)

Die Betrachtung der präinterventionellen Tei Indices (Abbildungen 26 und 27) verdeutlichte, dass die Tei Indices der Donatoren zwar weit gestreut waren, aber den Referenzbereich des gesunden Kollektivs nicht überschritten.



+ markiert die verstorbenen Feten

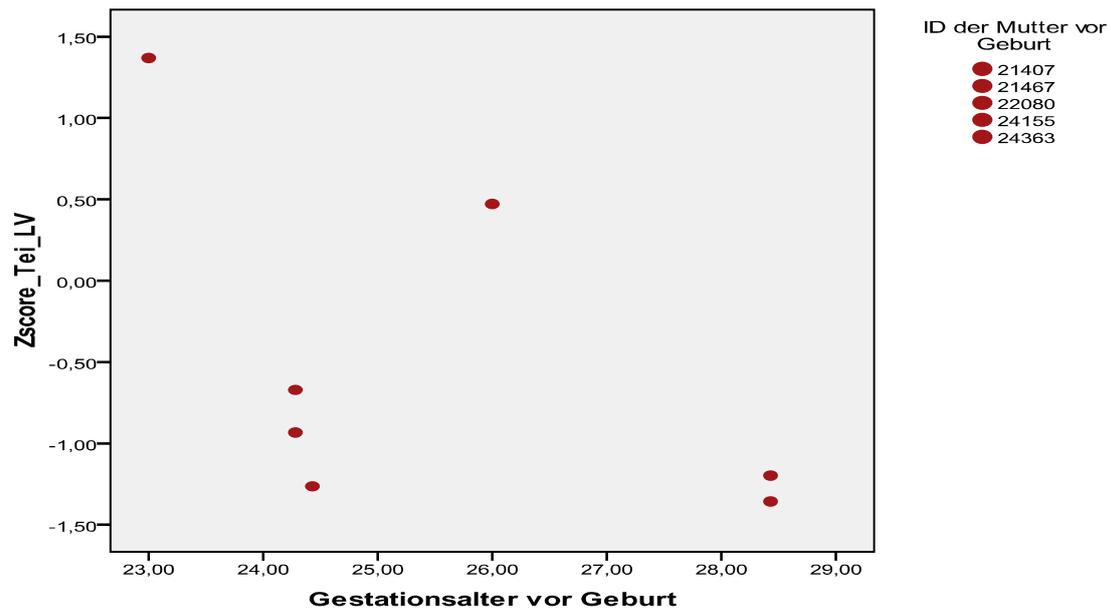
Abb. 28: Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)



+ markiert die verstorbenen Feten

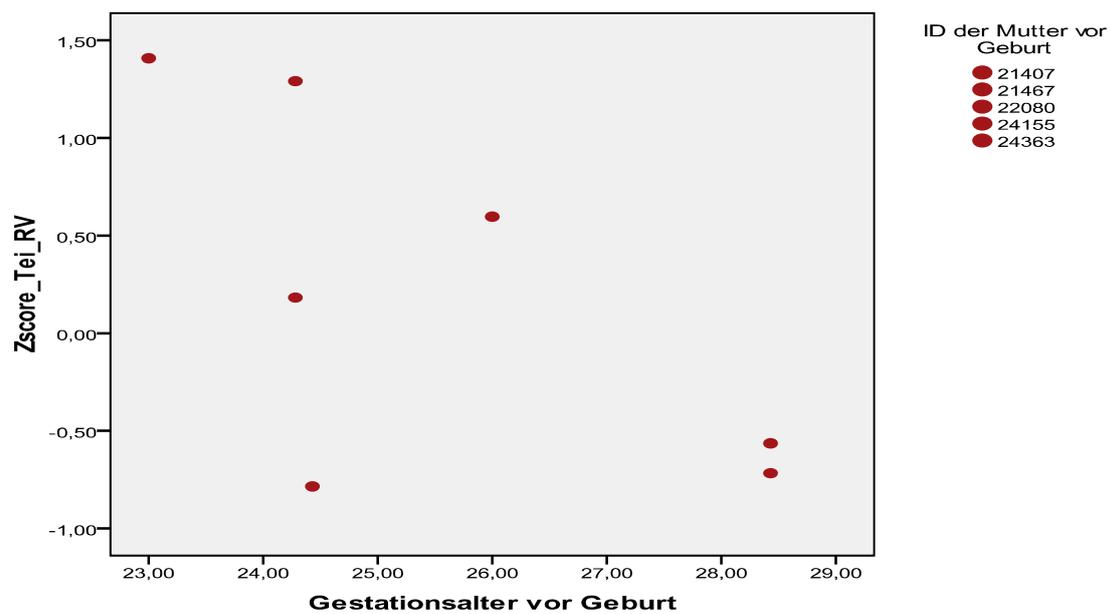
Abb. 29: Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)

Postinterventionell (Abbildung 28 und 29) fiel auf, dass es Donatoren gab, die postinterventionell vereinzelte Abweichungen beim Tei Index des rechten Ventrikels nach oben zeigten. Allerdings waren die Feten mit den postinterventionell erhöhten Tei Indices nicht die Donatoren, die im Verlauf verstarben.



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 30: Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 31: Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)

Die Werte, die im Langzeitverlauf der Donatoren gesammelt wurden, lagen alle im Referenzbereich. Dies ist in den Abbildungen 30 und 31 aufgeführt. Allerdings waren keine Werte der versterbenden Donatoren erfasst.

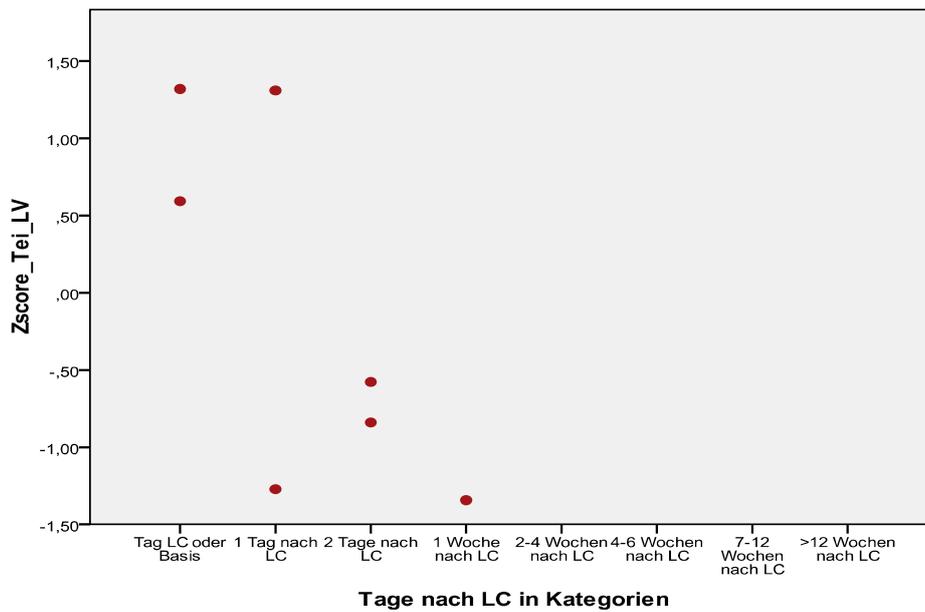


Abb. 32: Tei Indices des linken Ventrikels der verstorbenen Donatoren (Z-Scores)

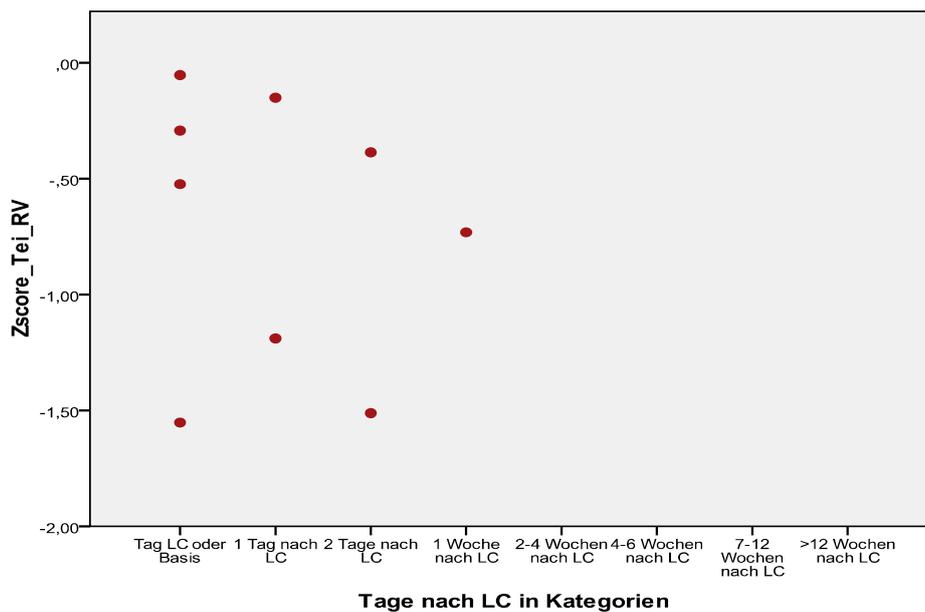


Abb. 33: Tei Indices des rechten Ventrikels der verstorbenen Donatoren (Z-Scores)

Bei der selektiven Untersuchung der Tei Indices der Donatoren, die im Verlauf verstarben, wurde deutlich, dass es keine Abweichungen vom Referenzbereich gab. Die Tei Indices des rechten Ventrikels lagen sogar im niedrig normalen Bereich, wie Abbildung 32 und 33 entnommen werden kann.

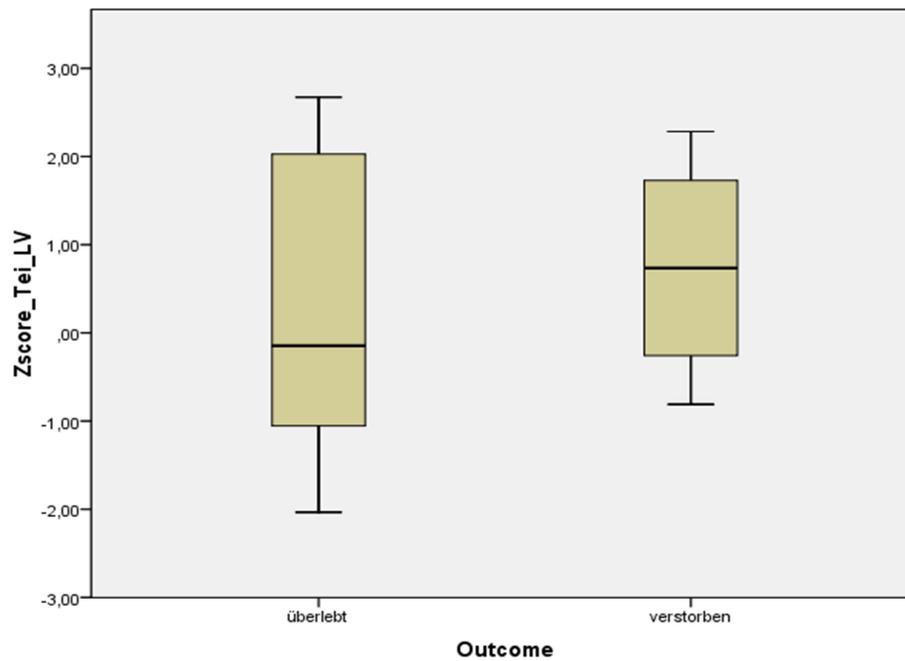


Abb. 34: Basiswerte des Tei Index des linken Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome

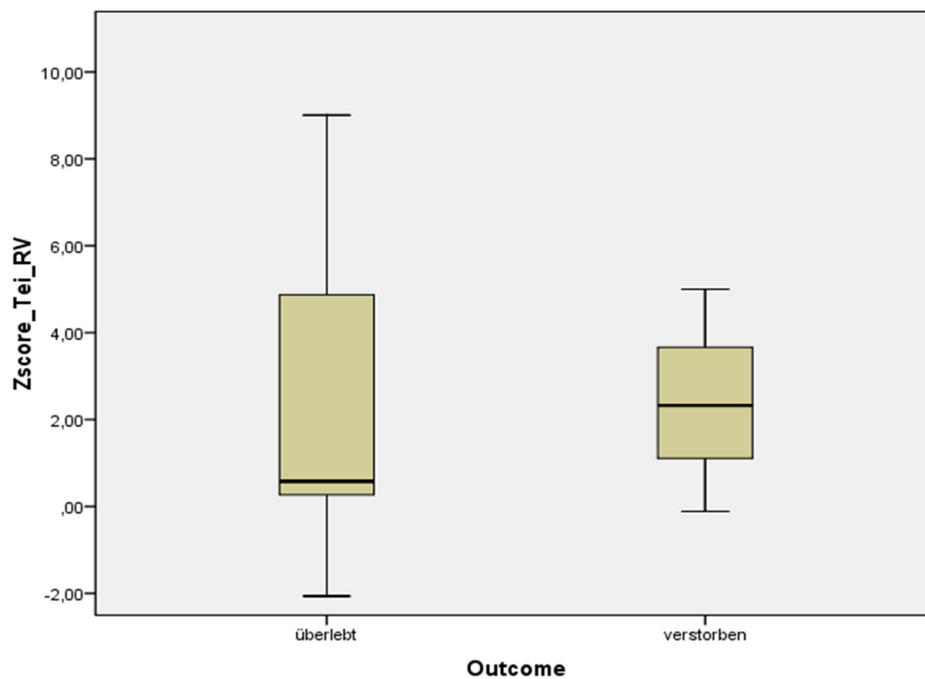


Abb. 35: Basiswerte des Tei Index des rechten Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome

Abbildung 34 und 35 verdeutlichen, dass das Outcome der Akzeptoren keine Korrelation zu dem Basiswert des Tei Index hatte.

Tab. 7: Vergleich der Tei Indices der Basiswerte bei überlebenden und verstorbenen Akzeptoren

Tei-Index (Akzeptoren)	Outcome	n	Mittelwert+/- Standardabweichung	Mann-Whitney- Test
Linker Ventrikel	überlebt	9	0,44 +/- 0,28	
Linker Ventrikel	verstorben	4	0,52 +/- 0,22	0,44
Rechter Ventrikel	überlebt	9	0,65 +/- 0,56	
Rechter Ventrikel	verstorben	3	0,72 +/- 0,40	0,64

Die Diskrepanz in der Anzahl der verstorbenen Feten mit der Angabe des Tei Index für den linken Ventrikel und derjenigen für den rechten Ventrikel entstand dadurch, dass in dieser Betrachtung nur der Basiswert in Verbindung mit dem Outcome untersucht wurde und der Basiswert bei einem der verstorbenen Feten für den rechten Ventrikel nicht vorhanden war. Der Vergleich der Tei Indices zwischen den überlebenden und den versterbenden Akzeptoren, zeigte, dass im Mittel die Z-Scores der Tei Indices bei den versterbenden Akzeptoren in beiden Ventrikeln höher waren. Aufgrund der großen Spannweite des Referenzbereichs lagen jedoch die Werte beide im Normbereich. Der Mann-Whitney Test berechnete für den Unterschied der Tei Indices des linken und des rechten Ventrikels zwischen den überlebenden und versterbenden Akzeptoren mit einem p-Wert von 0,439 für den linken Ventrikel und $p=0,643$ keinen signifikanten Unterschied.

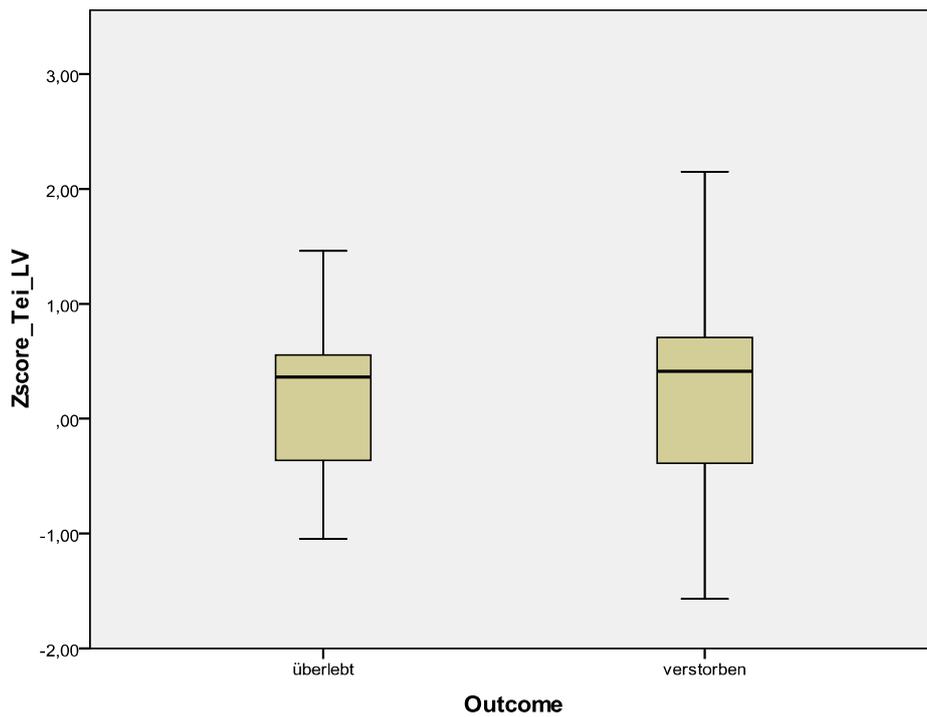


Abb. 36: Postinterventionelle Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

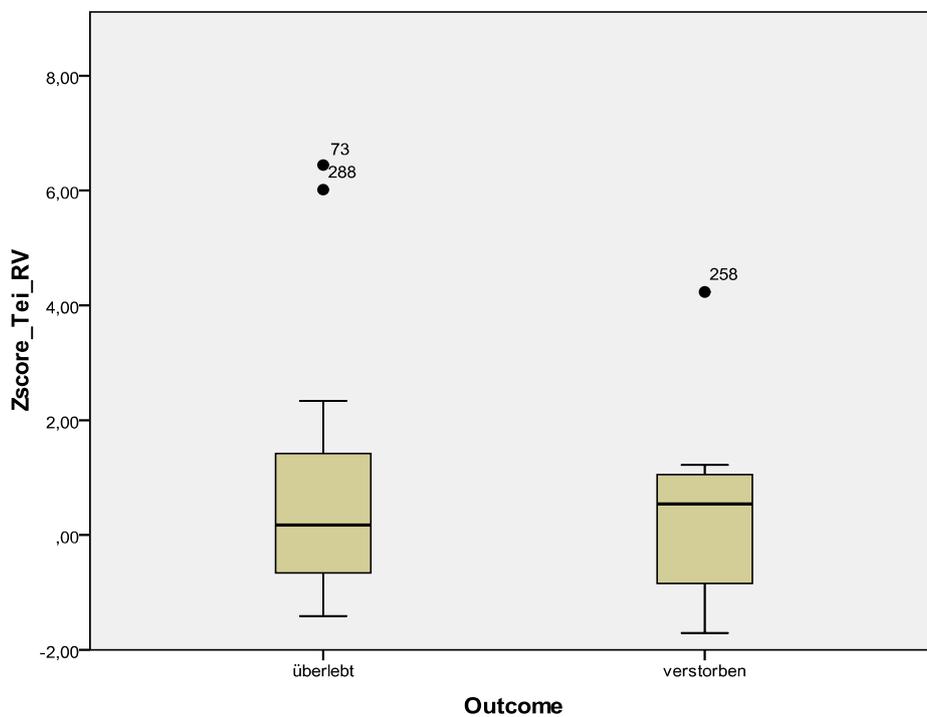


Abb. 37: Postinterventionelle Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Bei der Betrachtung der postinterventionellen Tei Indices der Akzeptoren fiel auf, dass es im rechten Ventrikel (Abbildung 37) vereinzelte Abweichungen nach oben hin gab, wobei die generell sichtbare Tendenz zu einigen hohen Tei Indices im rechten Ventrikel im Kollektiv der überlebenden Akzeptoren vorzufinden war, so dass kein Zusammenhang zwischen einem hohen Tei Index und einem schlechten Outcome ersichtlich wurde. Abbildung 36 zeigt, dass es postinterventionell beim Tei Index des linken Ventrikels der Akzeptoren keine Relation zum Outcome gab.

Tab. 8: Vergleich der postinterventionellen Tei Indices bei überlebenden und verstorbenen Akzeptoren

Tei-Index (Akzeptoren)	Outcome	N	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mann-Whitney-Test
Linker Ventrikel	überlebt	20	0,43 +/- 0,12	
Linker Ventrikel	verstorben	7	0,44 +/- 0,20	0,96
Rechter Ventrikel	überlebt	21	0,45 +/- 0,34	
Rechter Ventrikel	verstorben	8	0,42 +/- 0,29	0,92

Im Gegensatz zu den präinterventionellen Werten, zeigte sich bei den postinterventionellen Tei Indices kein wesentlicher Unterschied zwischen den Mittelwerten der Tei Indices des rechten und des linken Ventrikels. Allerdings fiel auf, dass der Mittelwert des Tei Index des rechten Ventrikels beim Kollektiv der verstorbenen Akzeptoren sogar niedriger war als der Mittelwert der überlebenden Akzeptoren.

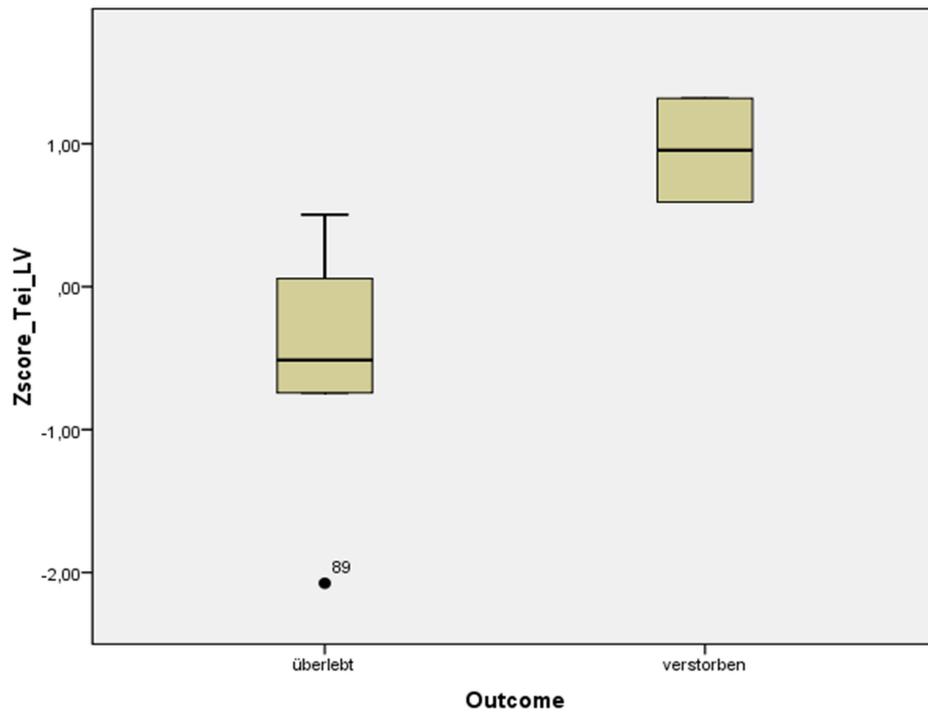


Abb. 38: Basiswerte des Tei Index des linken Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

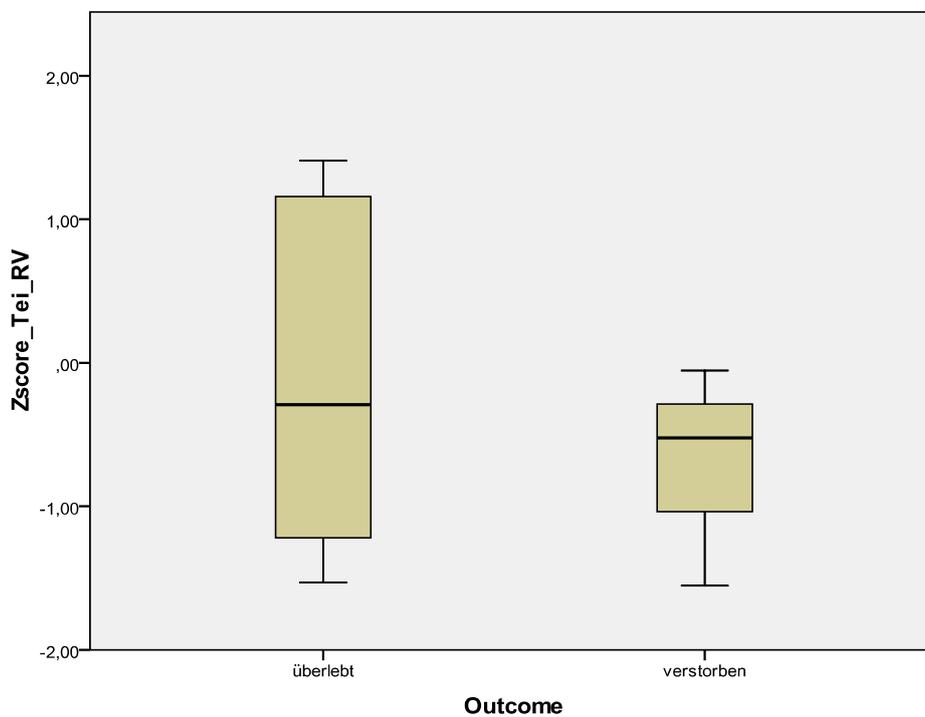


Abb. 39: Basiswerte des Tei Index des rechten Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Es wurde deutlich, dass der Basiswert des Tei Index des linken Ventrikels der verstorbenen Donatoren wesentlich höher lag als bei den überlebenden Donatoren, wie Abbildung 38 verdeutlicht. Allerdings musste beachtet werden, dass diese Werte ausschließlich aus 2 einzelnen Messdaten entstanden waren. Tabelle 9 zeigt, dass sich dennoch ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Tei Index des linken Ventrikels zwischen der Gruppe „Überlebt“ und „Verstorben“ berechnete. Der Mittelwert des Tei Index des rechten Ventrikels lag beim Kollektiv der verstorbenen Donatoren mit 0,23 niedriger als der Mittelwert bei den überlebenden Donatoren mit einem Mittelwert von 0,32. Auch bei dem Tei Index des rechten Ventrikels war das Kollektiv der Versterbenden mit 3 Messdaten klein. Es gab statistisch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Tei Index des rechten Ventrikels der beiden verglichenen Gruppen „Überlebt“ und „Verstorben“. Dies ist Abbildung 39 zu entnehmen. Insgesamt zeigte sich, dass sich sowohl die Tei Indices von beiden Ventrikeln der versterbenden als auch der überlebenden Donatoren im Referenzbereich befanden.

Tab. 9: Vergleich der Tei Indices der Basiswerte bei überlebenden und verstorbenen Donatoren

Tei-Index (Donatoren)	Outcome	N	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mann-Whitney-Test
Linker Ventrikel	überlebt	7	0,32 +/- 0,15	
Linker Ventrikel	verstorben	2	0,56 +/- 0,88	0,04
Rechter Ventrikel	überlebt	9	0,32 +/- 0,19	
Rechter Ventrikel	verstorben	3	0,23 +/- 0,12	0,52

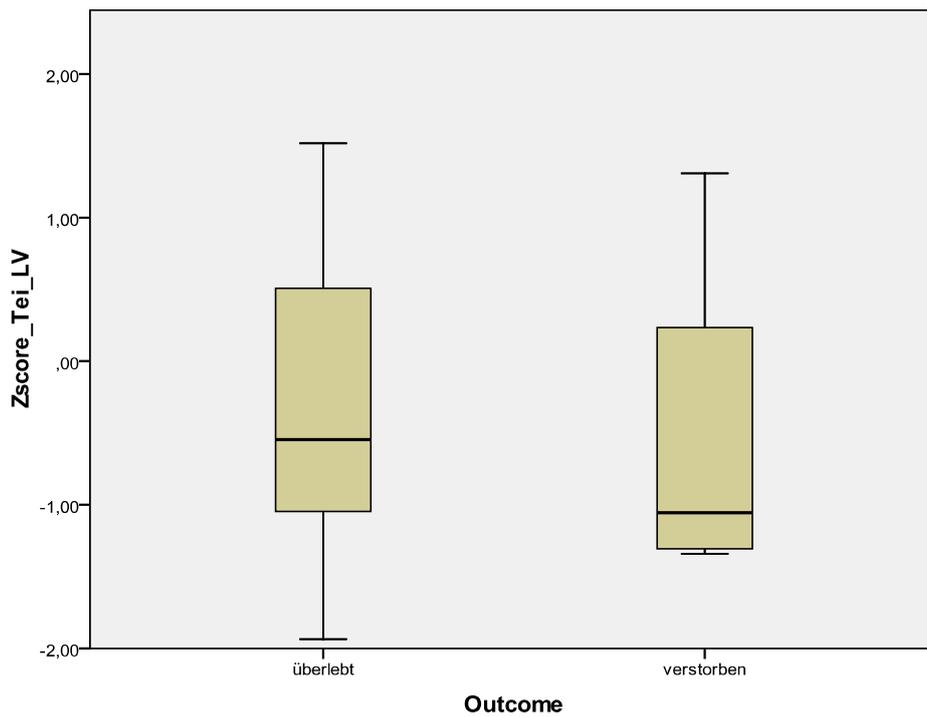


Abb. 40: Postinterventionelle Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

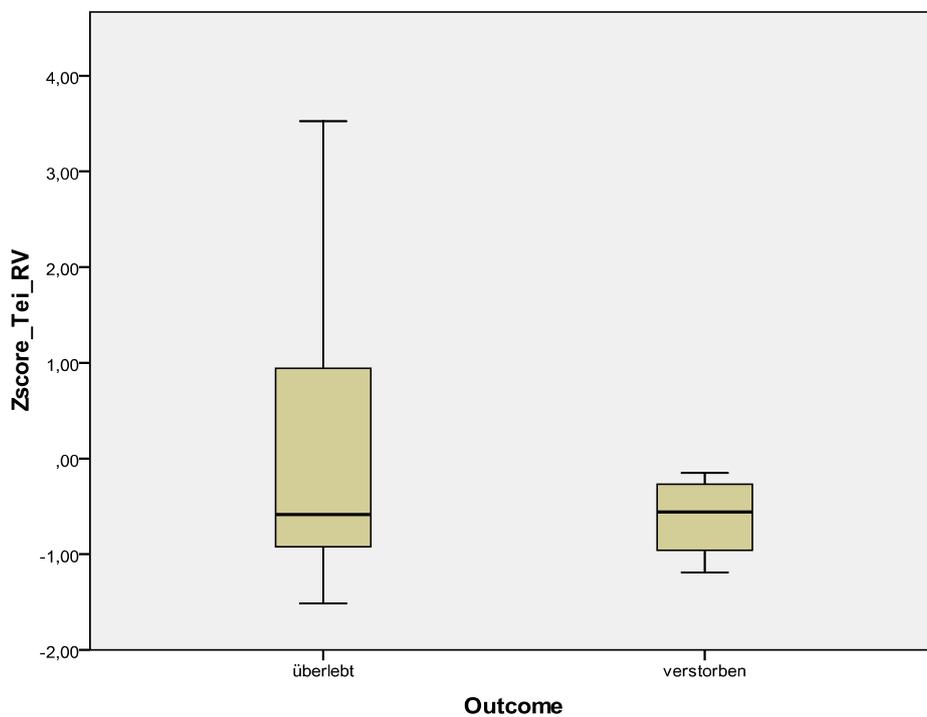


Abb. 41: Postinterventionelle Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Die postinterventionellen Daten zeigten, dass der Tei Index des linken Ventrikels der versterbenden Donatoren nicht mehr höher sondern sogar niedriger lag (Abbildung 41). Der Mittelwert der Z-Scores lag bei -1, was einer Standardabweichung nach unten entspricht (da die Z-Scores den Werten einer Standardnormalverteilung entsprechen). Es bestand kein signifikanter Unterschied mehr. Die Tei Indices des linken Ventrikels befanden sich für beide Kollektive im Normalbereich (Abbildung 40). Beim rechten Ventrikel war auffällig, dass es vereinzelte Messdaten bei der Gruppe der überlebenden Donatoren gab, die den Referenzbereich überschritten. Die versterbenden Donatoren wiesen niedrig-normale Werte auf. Der Unterschied bezüglich des Tei Index des rechten Ventrikels zwischen Überlebenden und Verstorbenen war nicht signifikant.

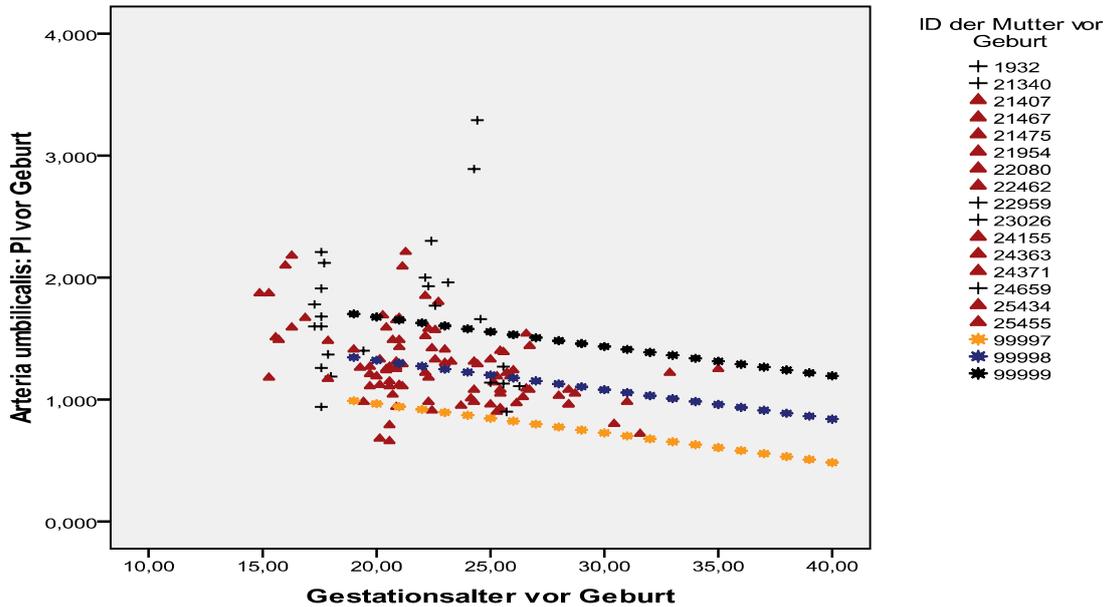
Tab. 10: Vergleich der postinterventionellen Tei Indices bei überlebenden und verstorbenen Donatoren

Tei Index (Donatoren)	Outcome	N	Mittelwert +/- Standardabweichung	Mann-Whitney-Test
Linker Ventrikel	Überlebt	20	0,35 +/- 0,17	
Linker Ventrikel	Verstorben	4	0,31 +/- 0,21	0,39
Rechter Ventrikel	Überlebt	19	0,35 +/- 0,22	
Rechter Ventrikel	Verstorben	4	0,24 +/- 0,0,7	0,52

3.3 Die Suche nach potentiellen präinterventionellen prognostischen Markern bezüglich des Outcomes

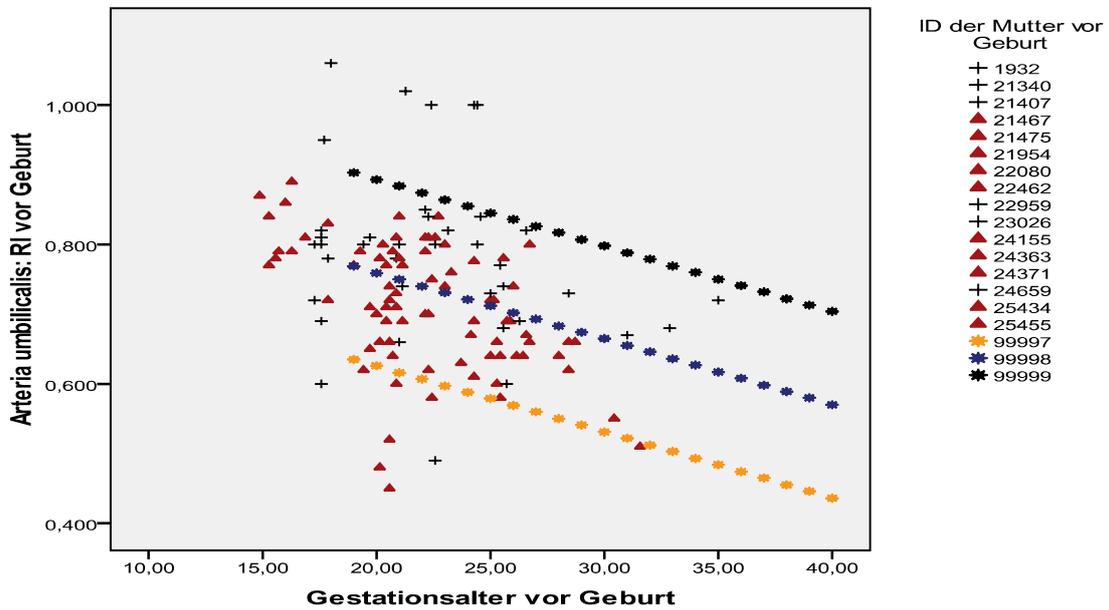
Im folgenden Abschnitt wurde untersucht, ob präinterventionell erhöhte Werte der A.umbilicalis, des Ductus venosus und der A.cerebri media eine Aussage über das Outcome der Feten zulassen können. Der folgende Abschnitt diente dazu, aufzuzeigen, ob Abweichungen von den Normwerten vor oder nach der Laserkoagulation auftraten. Bei den folgenden Abbildungen wurde als x-Achse das Gestationsalter aufgetragen. Dies diente dazu die Normwerte als Referenz in der gleichen Abbildung darstellen zu können.

3.3.1 Die Doppler der Arteria umbilicalis



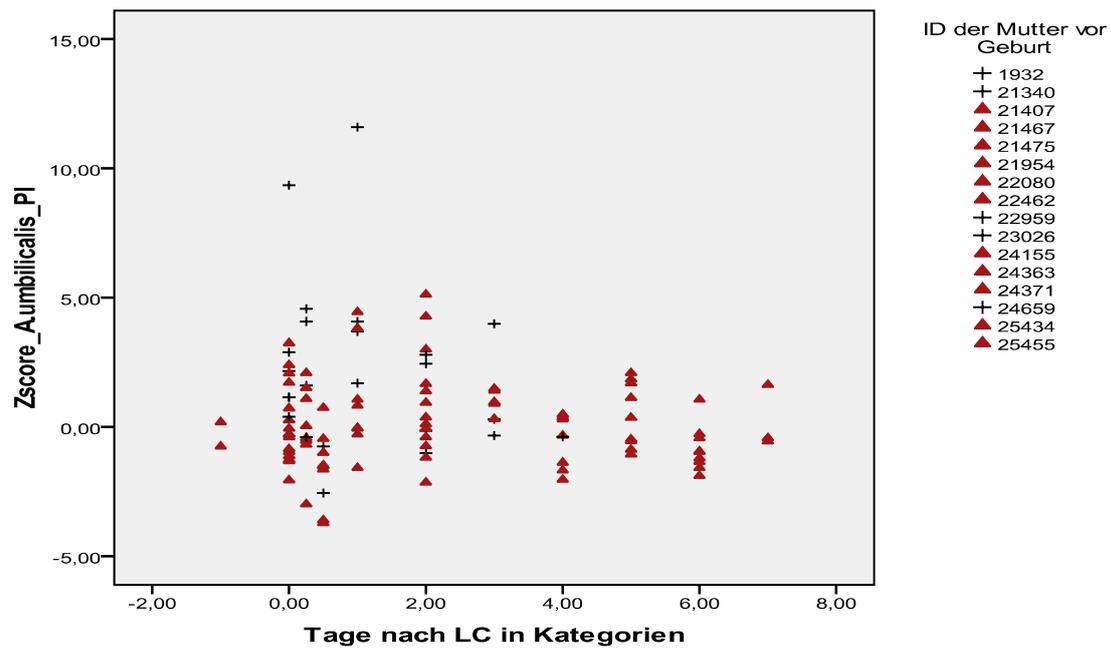
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung;
 + markiert die verstorbenen Feten

Abb. 42: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



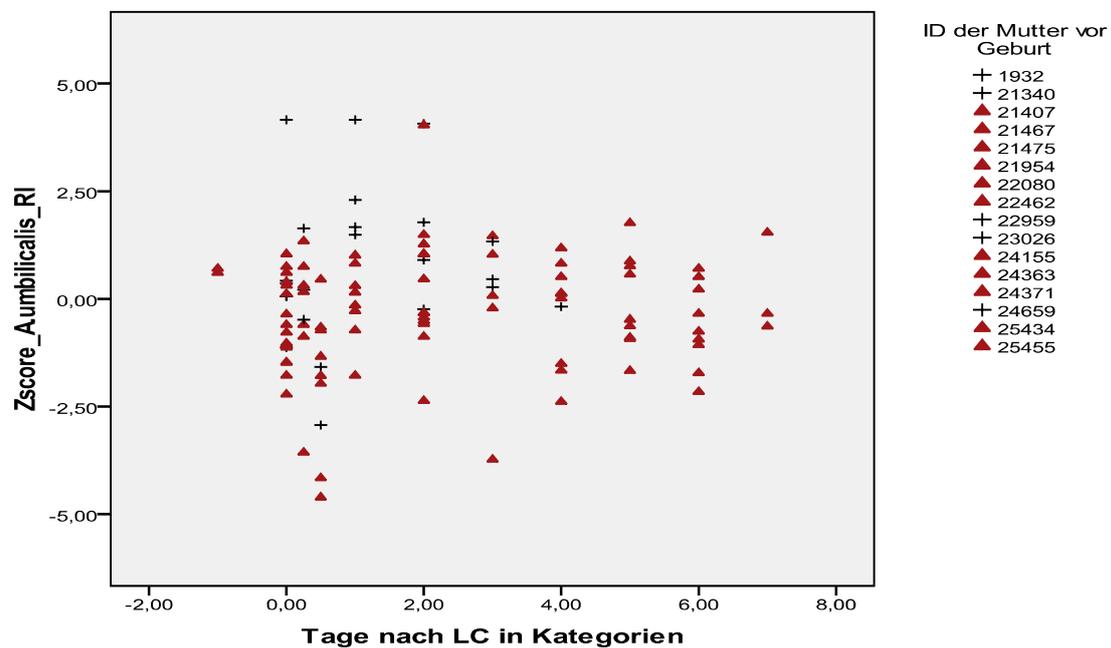
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung;
 + markiert die verstorbenen Feten

Abb. 43: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



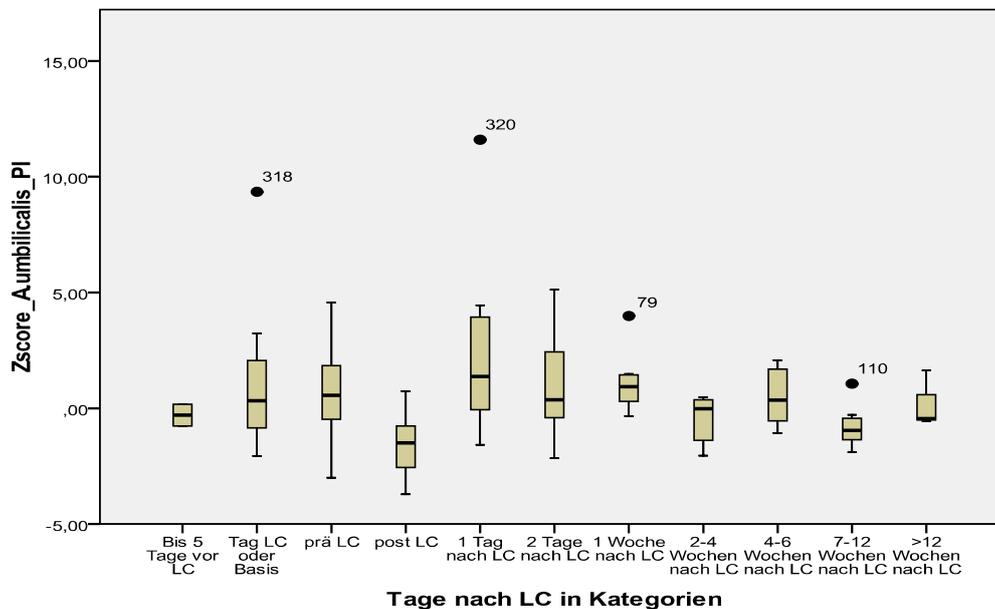
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 44: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



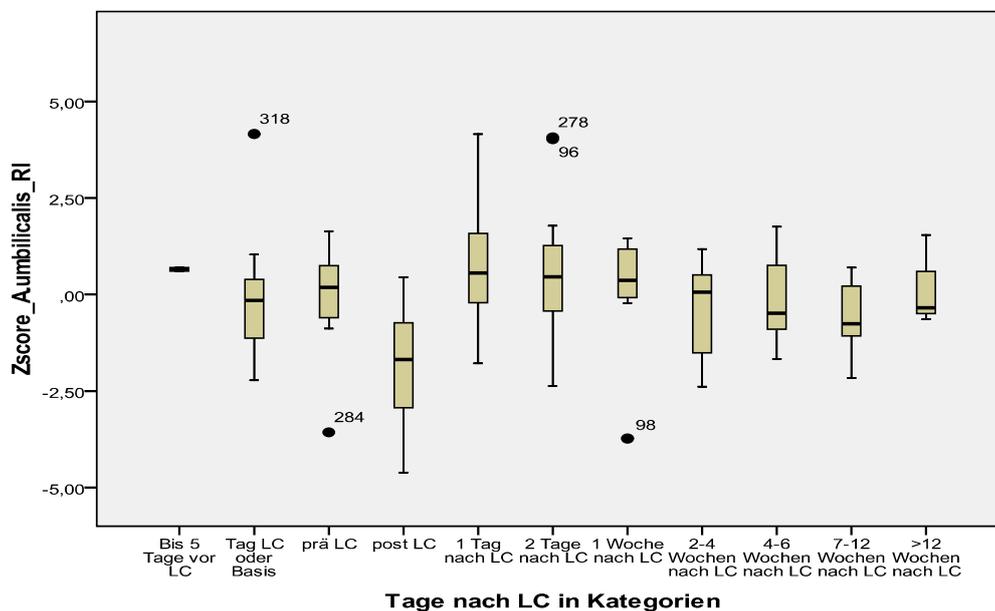
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 45: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: PI & RI: 2, Tag LC oder Basis: PI&RI: 22, Prä-LC: PI: 12, RI: 10, Post-LC: PI&RI: 10,
 1 Tag nach LC: PI&RI: 12, 2 Tage nach LC: PI&RI: 17, 1 Woche nach LC: PI&RI: 8, 2-4 Wochen nach LC: PI&RI: 10,
 4-6 Wochen nach LC: PI&RI: 4, 7-12 Wochen nach LC: PI&RI: 9, >12 Wochen nach LC: PI & RI: 3

Abb. 46: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: PI & RI: 2, Tag LC oder Basis: PI&RI : 22, Prä-LC: PI: 12, RI: 10, Post-LC: PI&RI: 10,
 1 Tag nach LC: PI&RI: 12, 2 Tage nach LC: PI&RI: 17, 1 Woche nach LC: PI&RI: 8, 2-4 Wochen nach LC: PI&RI: 10,
 4-6 Wochen nach LC: PI&RI: 4, 7-12 Wochen nach LC: PI&RI: 9, >12 Wochen nach LC: PI & RI: 3

Abb. 47: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)

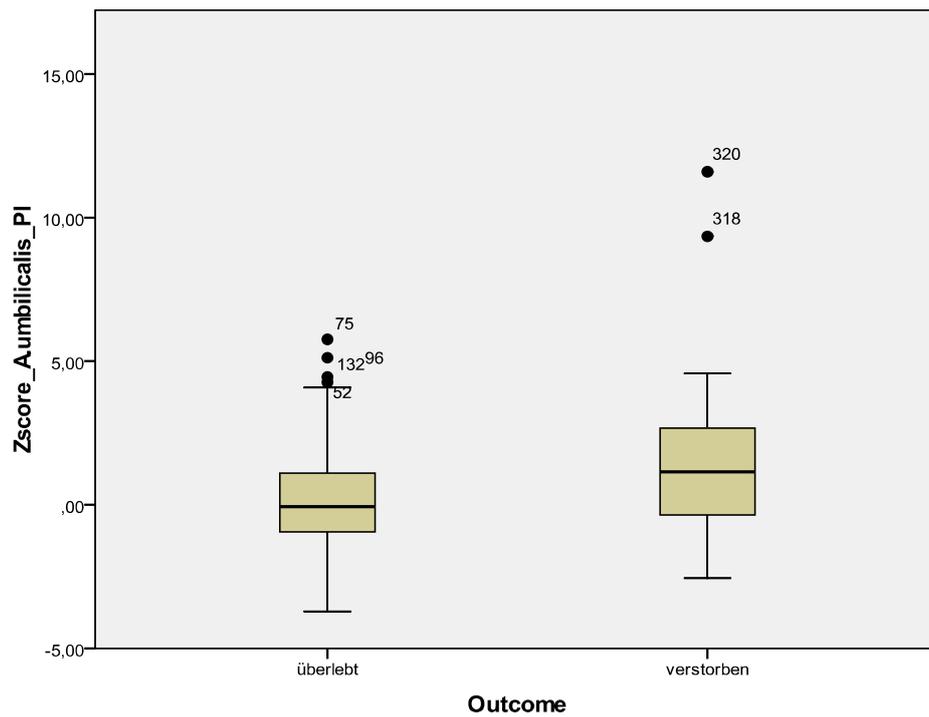


Abb. 48: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

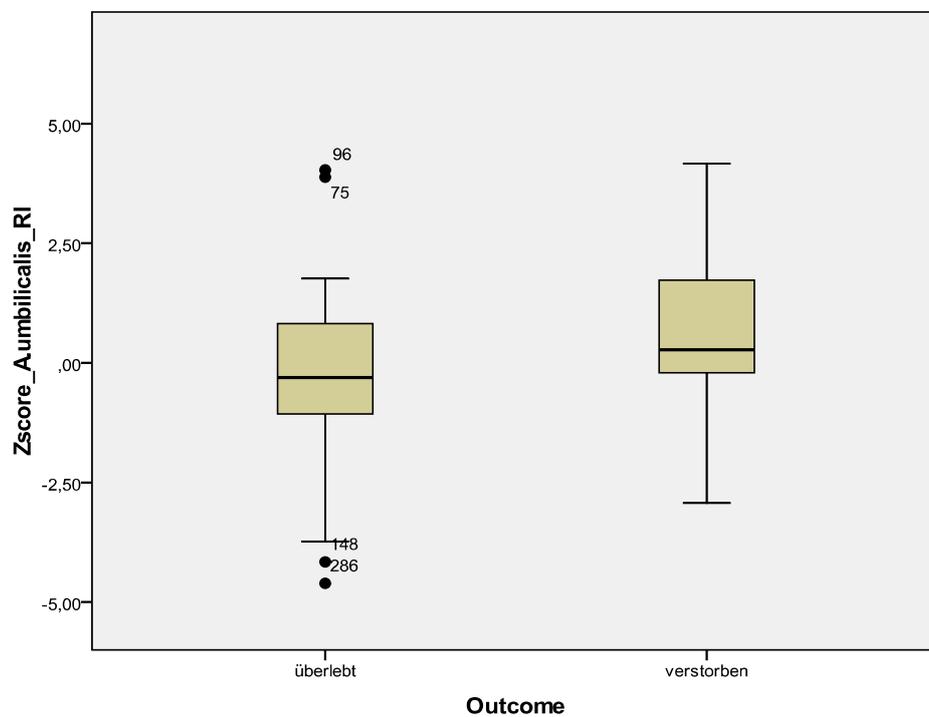
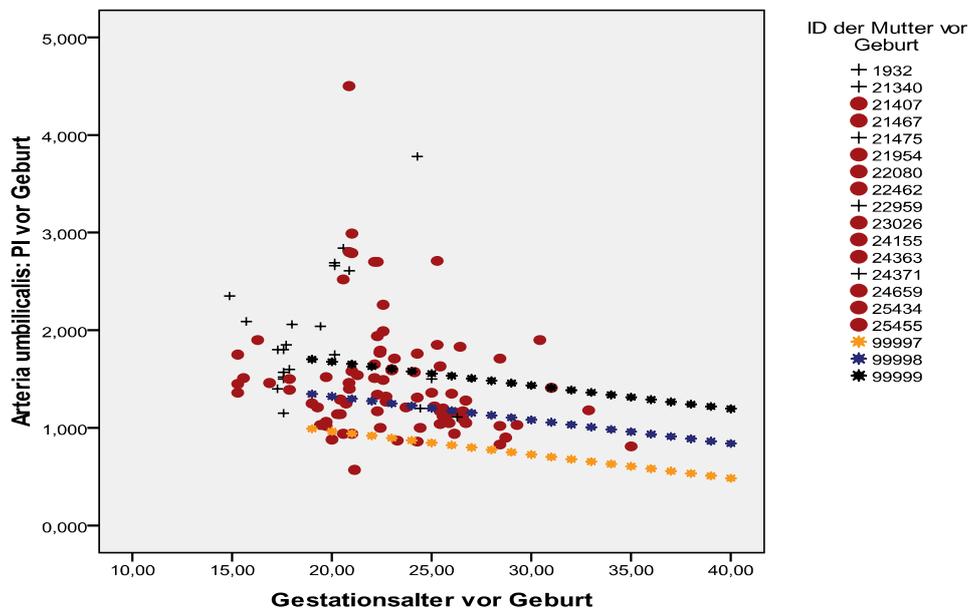


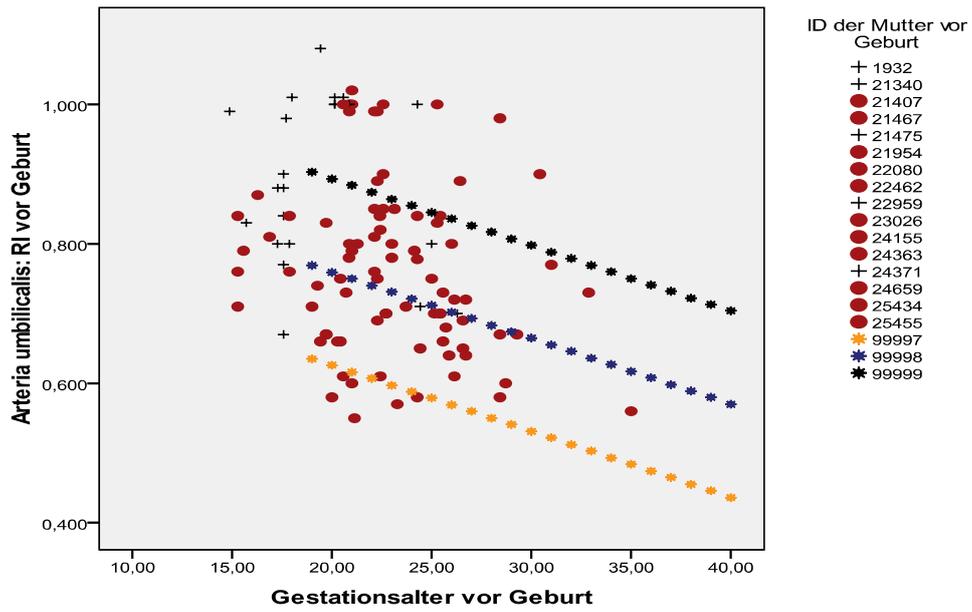
Abb. 49: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

In den Abbildung 42 bis 49 wird geschaut ob es bezüglich des Resistenzindex und des Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren eine Relation bezüglich des Outcomes gibt. Eine detailliertere Analyse zeigte, dass die versterbenden Akzeptoren tendenziell leicht höhere Werte hatten. Die Erfassung der Messdaten entsprach in den meisten Fällen den Basisdaten vor der Laserkoagulation. Leider erfassten die Messdaten nur einen geringen Zeitraum, so dass zwar insgesamt eine Tendenz zur Normalisierung der Werte nach der Laserkoagulation aufzeigbar war, jedoch kein Langzeitverlauf dargestellt werden konnte. Da auch bei den überlebenden Akzeptoren hohe Abweichungen von der Norm sichtbar waren, zeigte sich insgesamt kein Zusammenhang zwischen einem hohen Pulsalitätsindex und Resistenzindex der A.umbilicalis und einem schlechten Outcome.



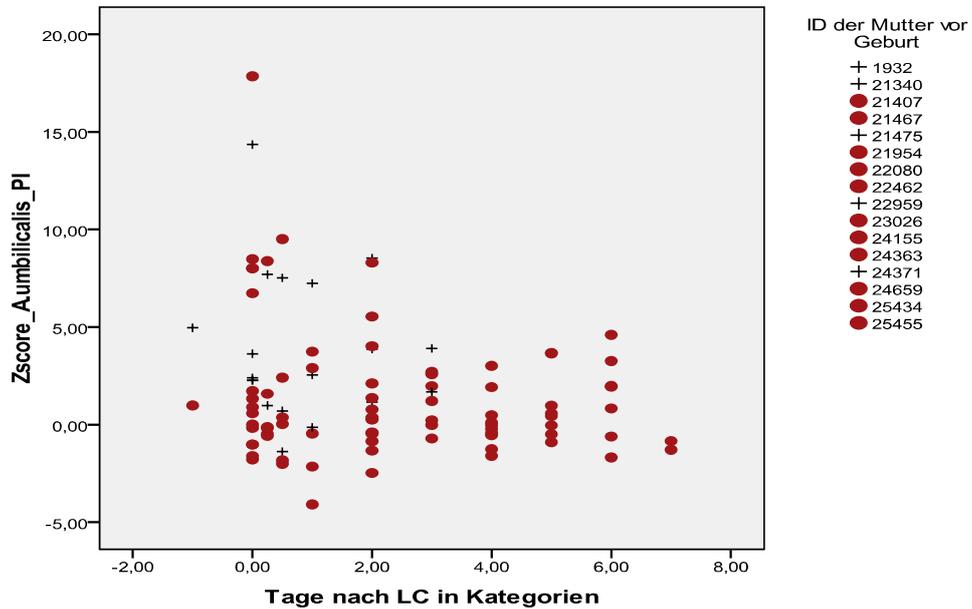
99998 = Standardwert 99997 = untere Standardabweichung 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 50: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



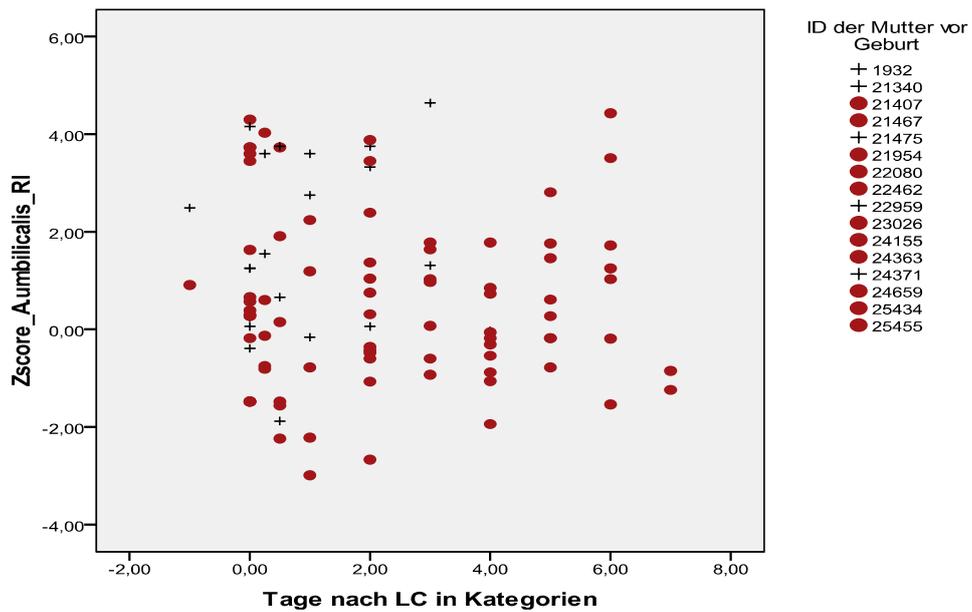
99998 = Standardwert 99997 = untere Standardabweichung 99999 = obere Standardabweichung
 + markiert die verstorbenen Feten

Abb. 51: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



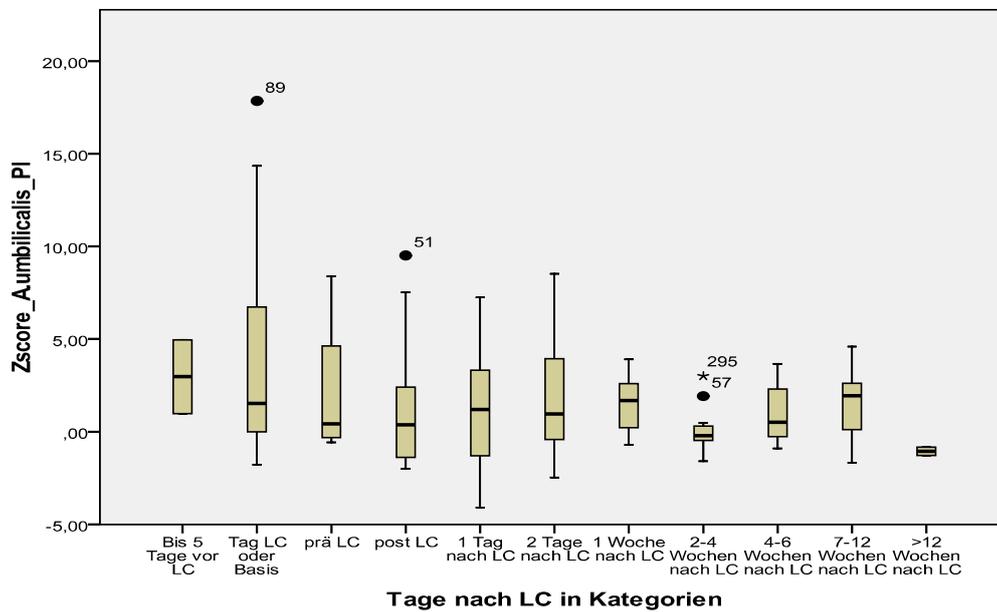
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 52: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 53: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)

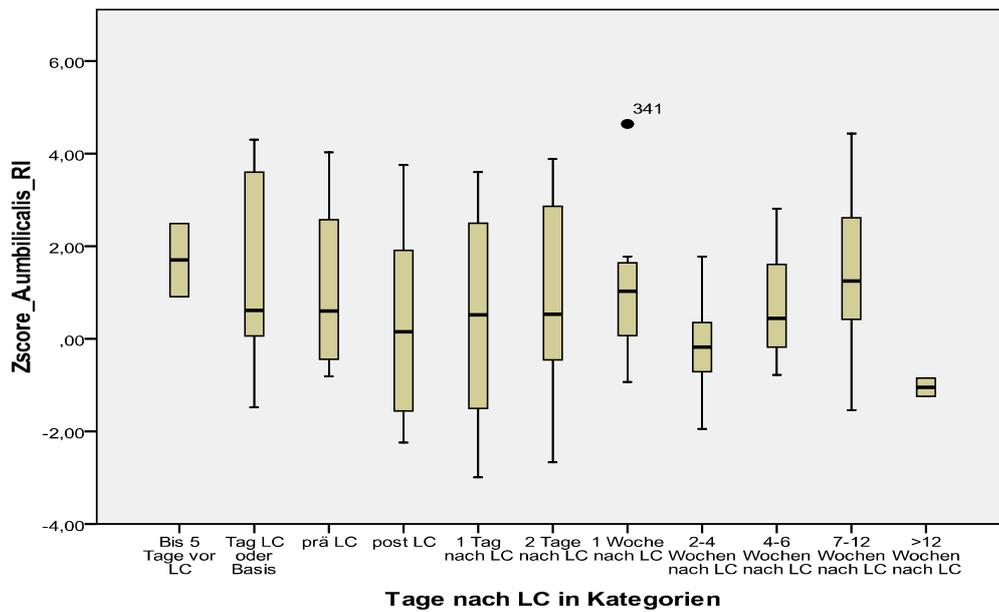


Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: PI & RI: 2, Tag LC oder Basis: PI&RI: 22, Prä-LC: PI: 8, RI: 7, Post-LC: PI&RI: 9, 1 Tag nach LC: PI&RI: 8, 2 Tage nach LC: PI&RI: 16, 1 Woche nach LC: PI&RI: 9, 2-4 Wochen nach LC: PI&RI: 11, 4-6 Wochen nach LC: PI&RI: 8, 7-12 Wochen nach LC: PI&RI: 7, >12 Wochen nach LC: PI & RI: 2

Abb. 54: PI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: PI & RI: 2, Tag LC oder Basis: PI&RI: 22, Prä-LC: PI: 8, RI: 7, Post-LC: PI&RI: 9, 1 Tag nach LC: PI&RI: 8, 2 Tage nach LC: PI&RI: 16, 1 Woche nach LC: PI&RI: 9, 2-4 Wochen nach LC: PI&RI: 11, 4-6 Wochen nach LC: PI&RI: 8, 7-12 Wochen nach LC: PI&RI: 7, >12 Wochen nach LC: PI & RI: 2

Abb. 55: RI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)

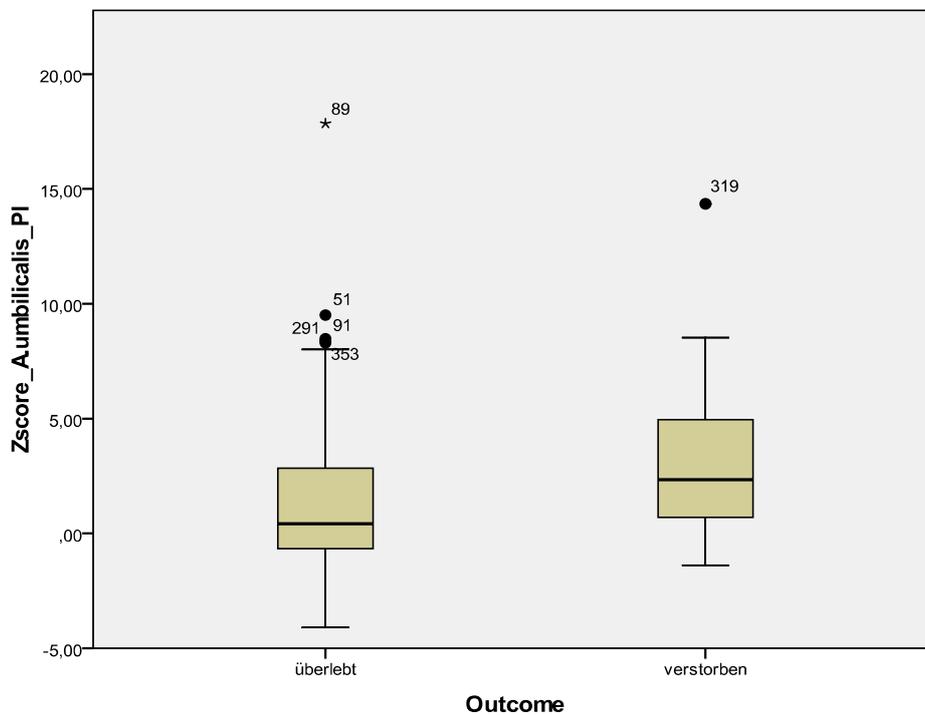


Abb. 56: PI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

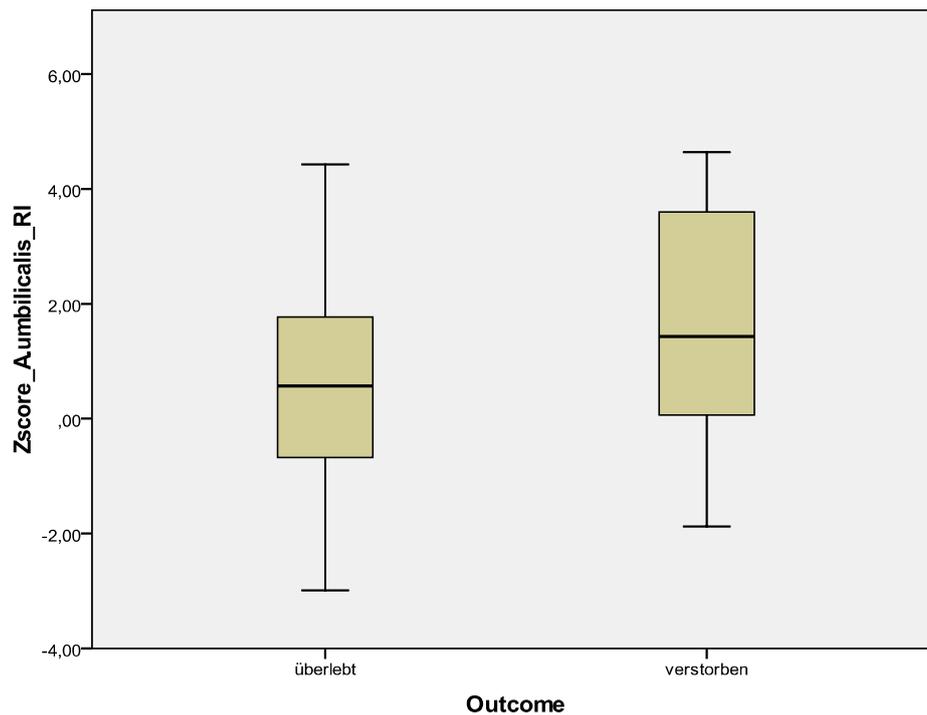


Abb. 57: RI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

In den Abbildung 50 bis 57 wird geschaut ob es bezüglich des Resistenzindex und des Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Donatoren eine Relation bezüglich des Outcomes gibt. Betrachtete man den Pulsalitätsindex der A.umbilicalis, so gab es viele Werte, die die Grenze des oberen Normbereiches überschritten. Allerdings waren diese hohen Werte nur zum Teil den Donatoren zuzuordnen, die im Verlauf verstarben. Betrachtete man den Zeitpunkt der Erfassung der hohen Werte, so zeigte sich die Tendenz zu präinterventionell erhöhten Werten mit einer Normalisierung im Verlauf unabhängig vom Outcome des Donators. Auch beim Resistenzindex fielen erhöhte Werte zum Zeitpunkt der Laserkoagulation auf, die jedoch nicht mit dem Outcome in direkte Verbindung gesetzt werden konnten. Nicht jeder Donator, der verstorben war, hatte erhöhte Werte vor der Intervention gehabt und nicht jeder Donator mit erhöhten Werten war im Verlauf verstorben. So konnte man anhand der vorliegenden Messdaten nicht annehmen, dass der Wert der A.umbilicalis ein potentieller Marker für das Outcome ist.

Tab. 11: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria umbilicalis der Akzeptoren

	Gesamt- schwanger- schaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert	Postinterventionell ab 1 Woche nach LC P-Wert
Z-score A.umbilicalis PI	0,023	0,03	0,369	0,841
Z-score A.umbilicalis RI	0,076	0,275	0,119	0,841

Tab. 12: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria umbilicalis der Donatoren

	Gesamt- schwanger- schaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert	Postinterventionell ab 1 Woche nach LC P-Wert
Z-score A.umbilicalis PI	0,010	0,384	0,074	0,651
Z-score A.umbilicalis RI	0,020	0,856	0,063	1,00

3.3.2 Pulsationen der Vena Umbilicalis

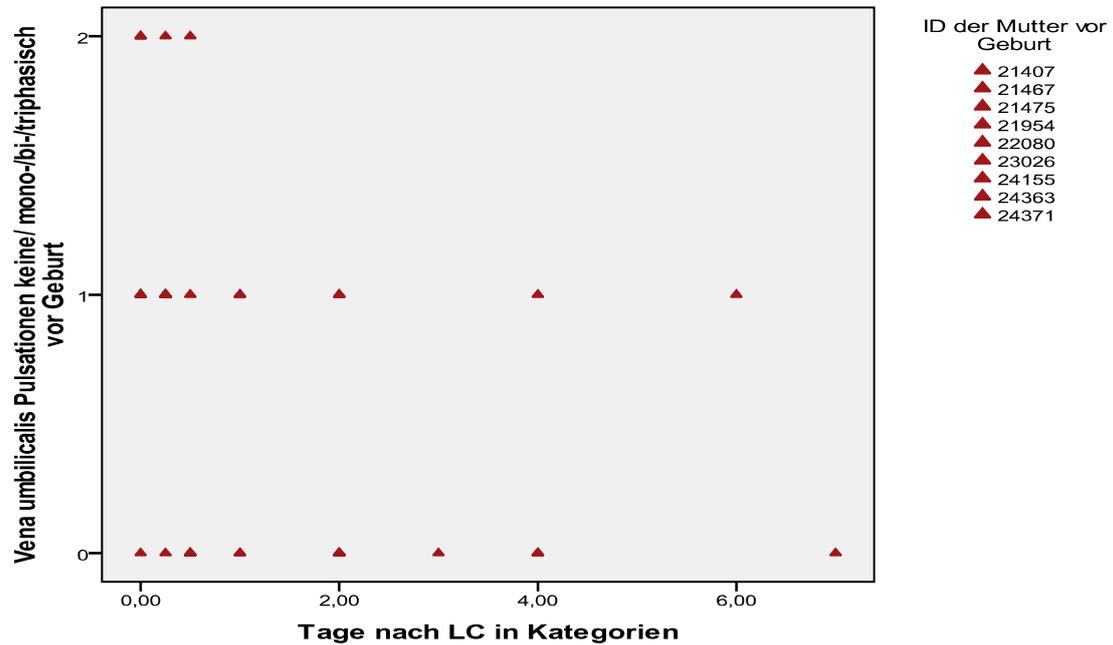


Abb. 58: Pulsation der Vena Umbilicalis bei überlebenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation (Punktdiagramm)

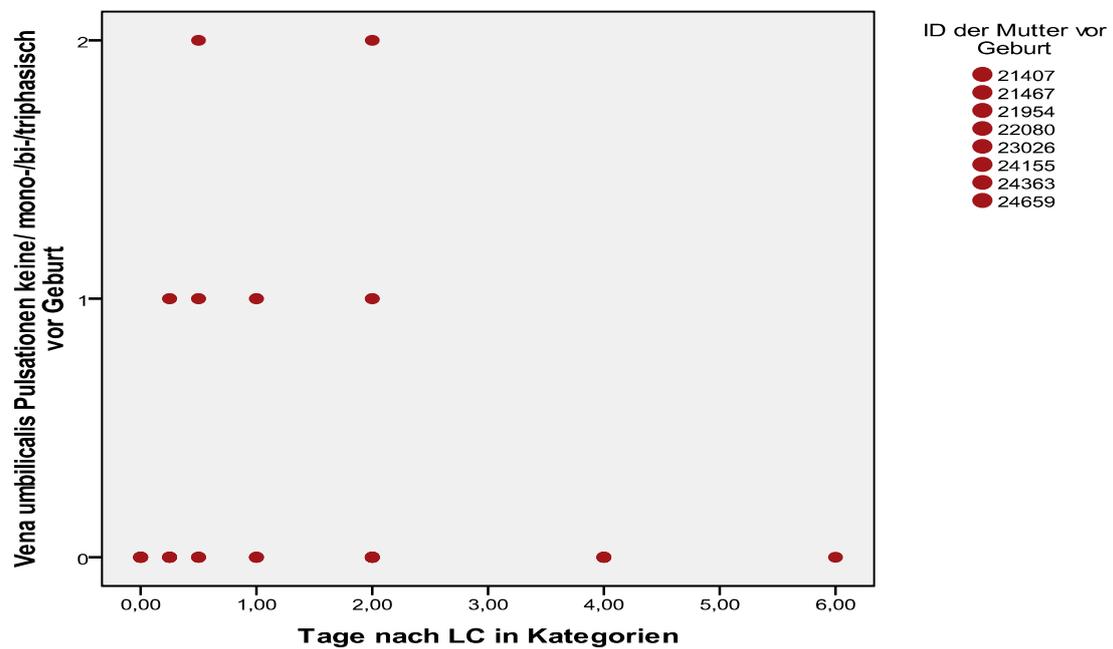
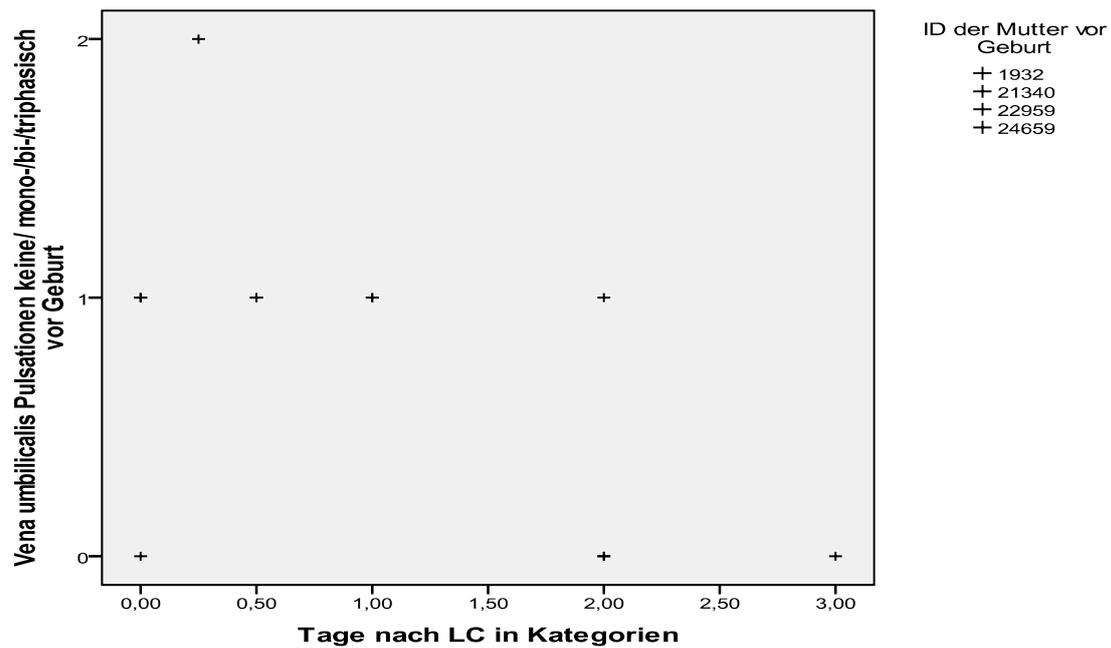
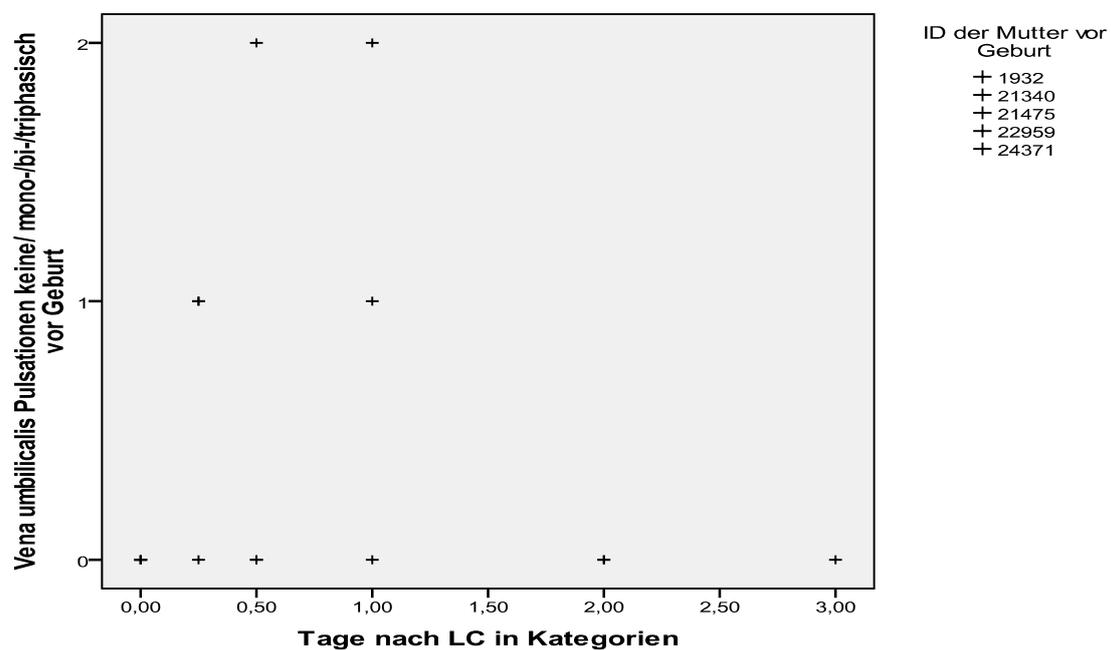


Abb. 59: Pulsation der Vena Umbilicalis bei überlebenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



+ markiert die Verstorbenen, 0= Keine Pulsationen, 1= Monophasische Pulsationen, 2=Biphasische Pulsationen

Abb. 60: Pulsation der Vena Umbilicalis bei versterbenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)

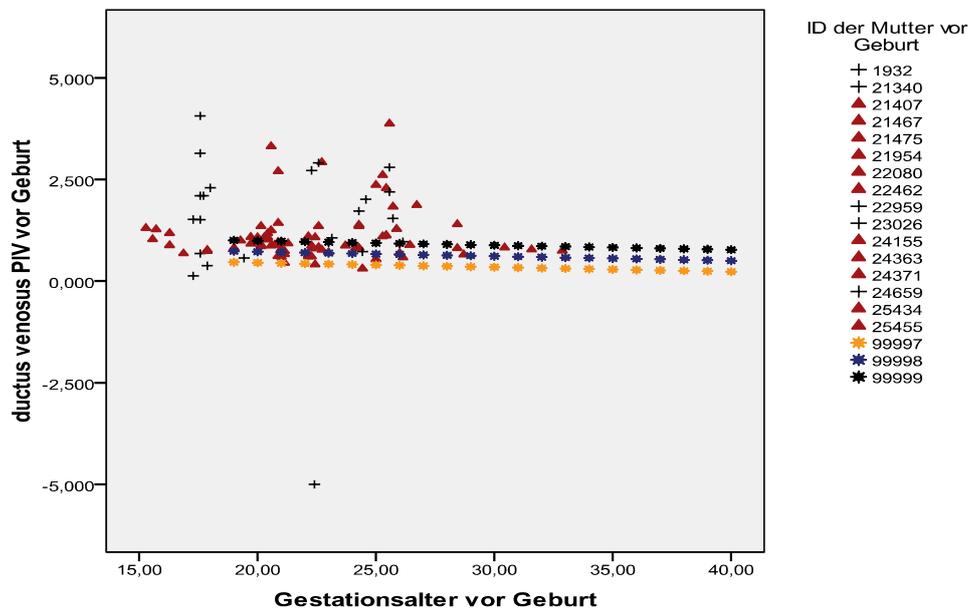


+ markiert die Verstorbenen, 0= Keine Pulsationen, 1= Monophasische Pulsationen, 2=Biphasische Pulsationen

Abb. 61: Pulsation der Vena Umbilicalis bei versterbenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation (Punktdiagramm)

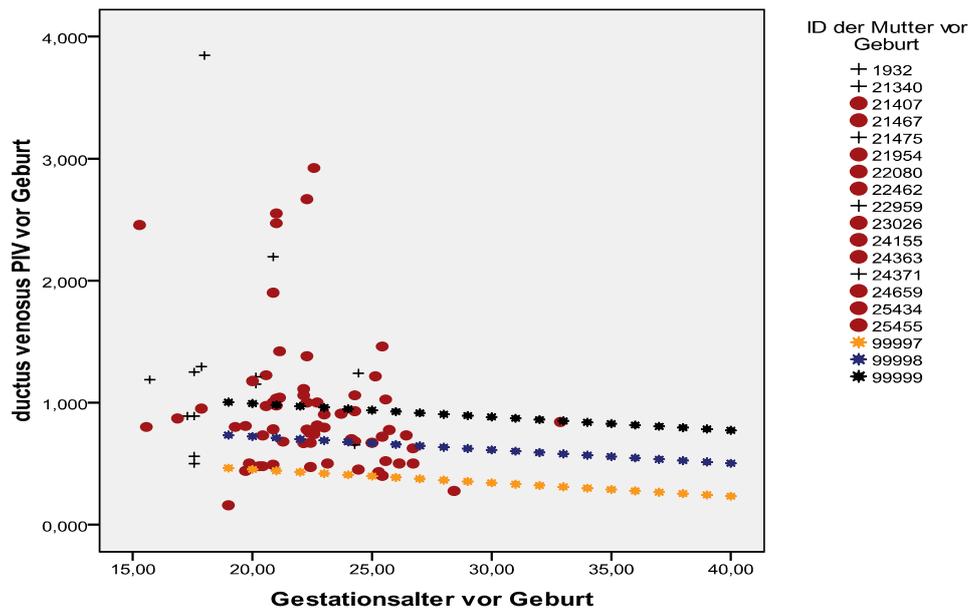
Die Verteilung der Pulsationen der Vena umbilicalis ließ keinen Rückschluss auf das Outcome zu. Dies war ersichtlich durch die getrennte Betrachtung der überlebenden und versterbenden Akzeptoren und Donatoren (Abbildungen 58 bis 61). In beiden Kollektiven gab es eine Verteilung, in der es keine Pulsationen, monophasische Pulsationen und biphasische Pulsationen gab. Bei den Donatoren wurden monophasische und biphasische Pulsationen ausschließlich präinterventionell und bis 2 Tage nach der Intervention festgestellt, was auf eine Tendenz zur Normalisierung im Verlauf nach der Laserkoagulation hindeutete. Bei den überlebenden Akzeptoren waren 7-12 Wochen noch monophasische Pulsationen feststellbar.

3.3.3 Der Ductus venosus



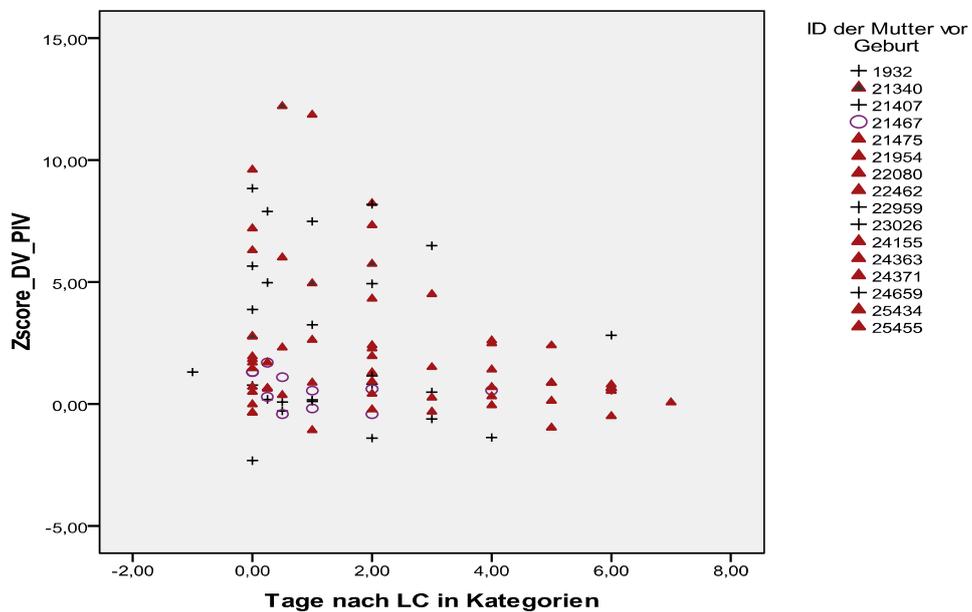
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 62: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



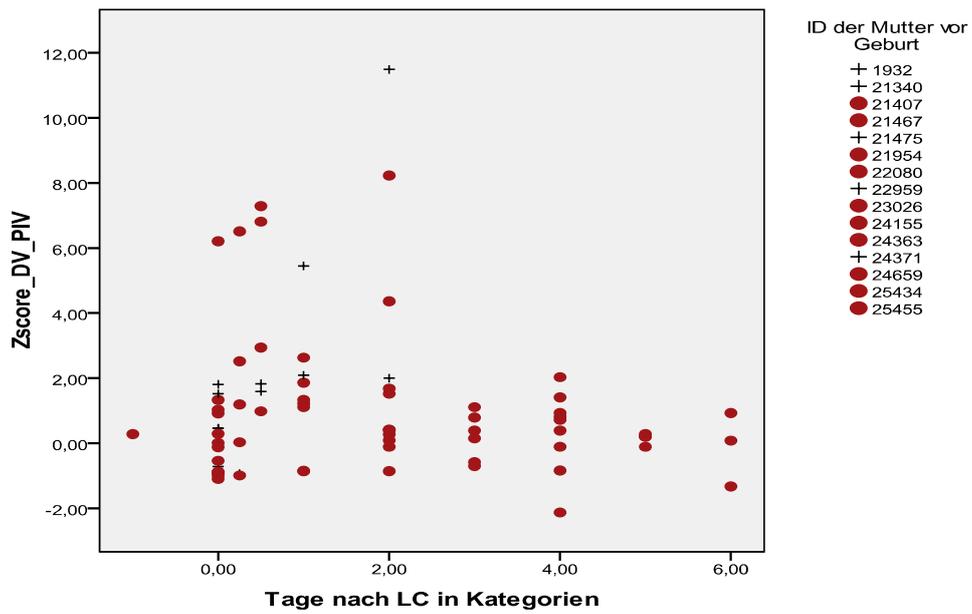
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
 + markiert die verstorbenen Feten

Abb. 63: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 64: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 65: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)

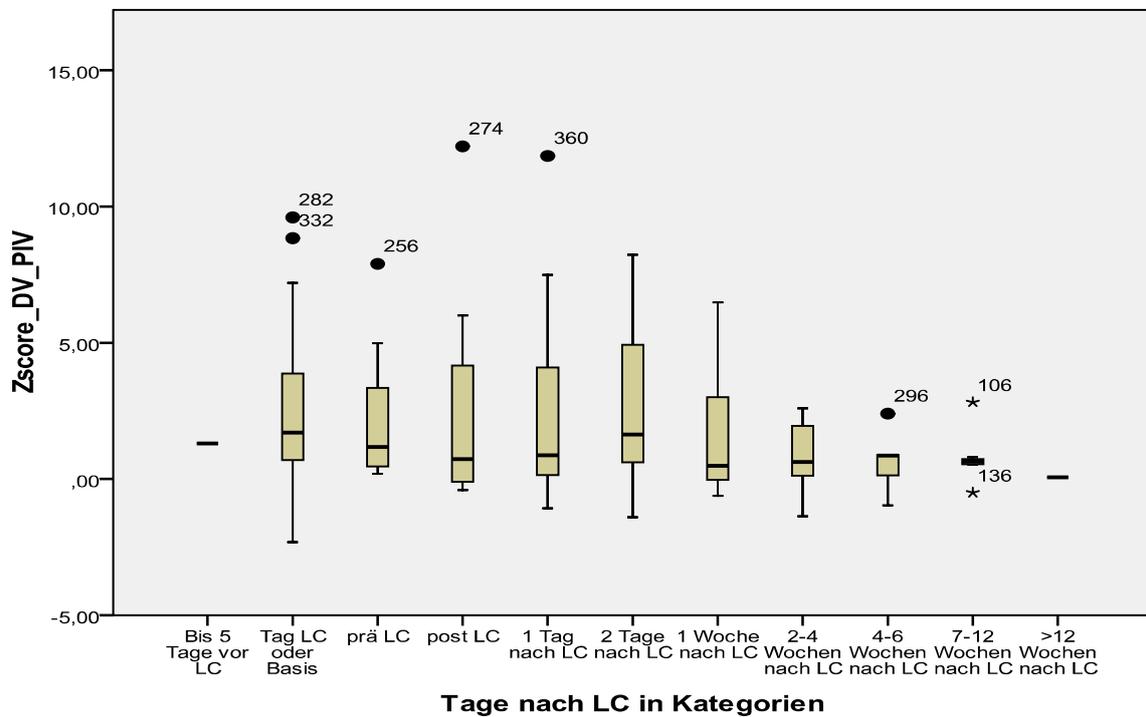


Abb. 66: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)

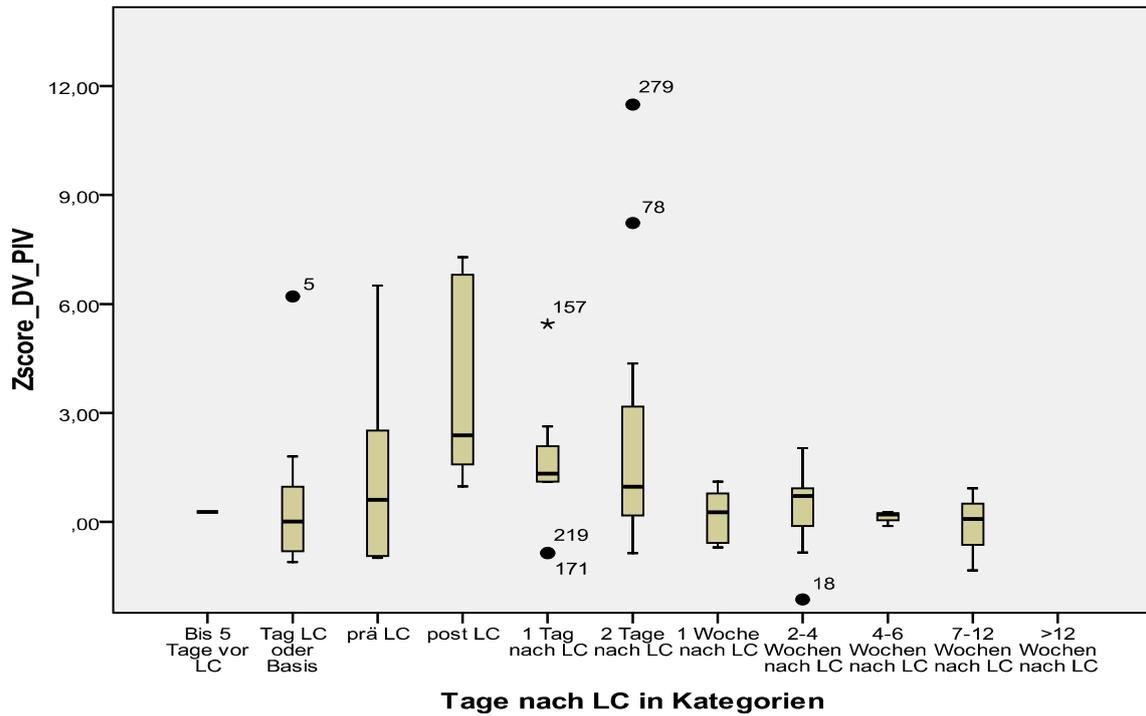
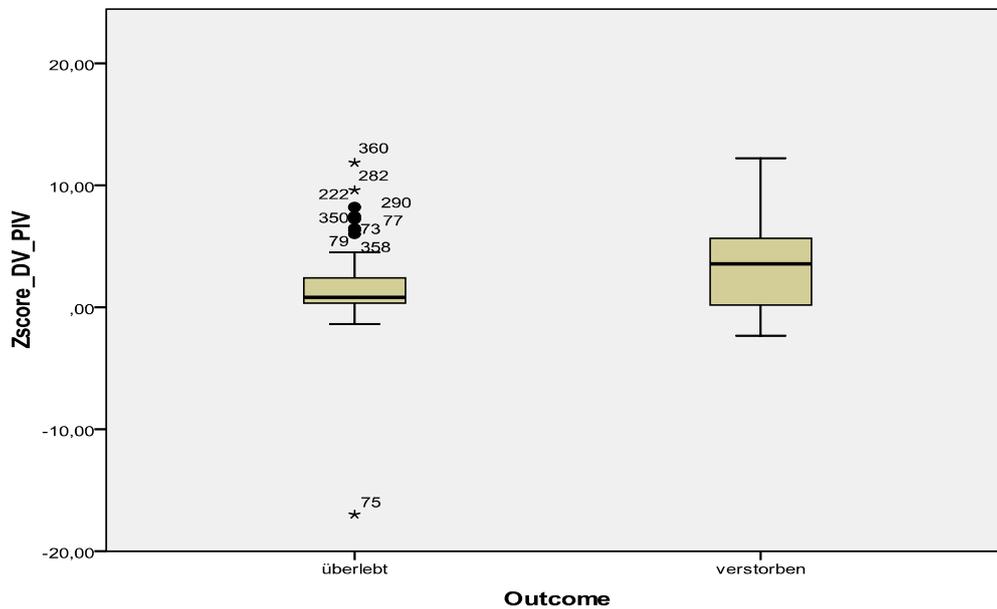
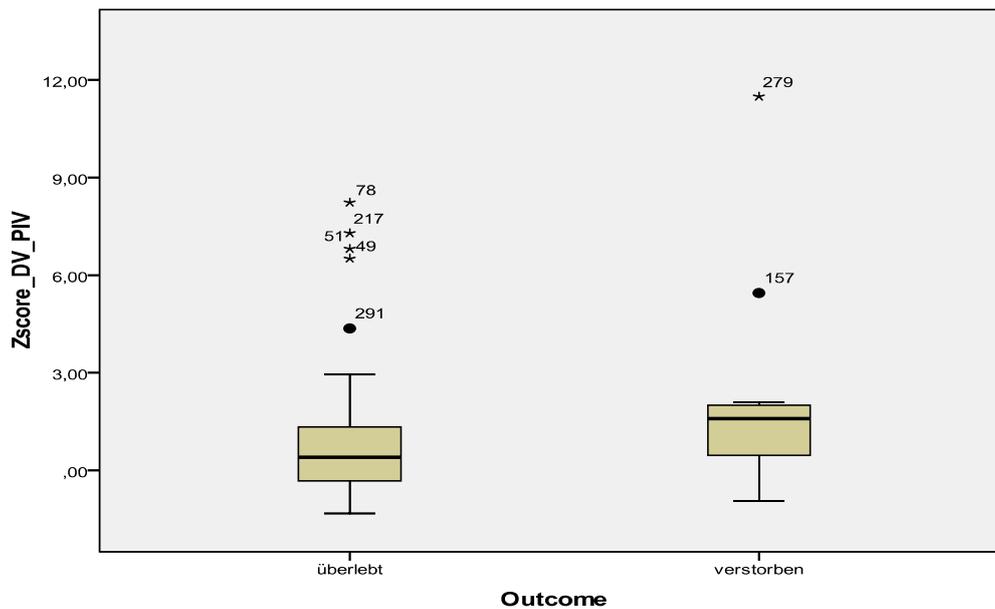


Abb. 67: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 21, Prä-LC: 8, Post-LC: 8, 1 Tag nach LC: 11, 2 Tage nach LC: 18, 1 Woche nach LC: 7, 2-4 Wochen nach LC: 8, 4-6 Wochen nach LC: 5, 7-12 Wochen nach LC: 7, >12 Wochen nach LC: 0,

Abb. 68: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 19, Prä-LC: 6, Post-LC: 6, 1 Tag nach LC: 9, 2 Tage nach LC: 12, 1 Woche nach LC: 6, 2-4 Wochen nach LC: 9, 4-6 Wochen nach LC: 4, 7-12 Wochen nach LC: 3, >12 Wochen nach LC: 1

Abb. 69: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Für die Ermittlung der Z-Scores wurden ebenfalls die gestationsalterabhängigen Mittelwerte mit einer einheitlichen Standardabweichung von 0,27 verwendet. Der Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren (Abbildungen 62, 64, 66 und 68) zeigte, dass es bei den verstorbenen Akzeptoren hohe Abweichungen über die obere Referenzgrenze gab. Hohe Messwerte betrafen den Zeitraum der Laserkoagulation. Der Akzeptor mit der ID 24659, der 3 Wochen nach der Intervention verstarb, hatte permanent erhöhte Werte in dem kurzen Zeitraum, den die Messungen bei ihm erfassten. Betrachtete man den Verlauf der überlebenden Akzeptoren, so gab es 3 Akzeptoren (ID 24155/25455/24371) bei denen ein Verlauf mit präinterventionell erhöhten Werten mit einer Normalisierung im Verlauf deutlich wurde. Einer der überlebenden Akzeptoren (ID 24363) wies konstant normale Werte auf. Insgesamt wurde bei der Betrachtung des Pulsalitätsindex des Ductus venosus bei den Akzeptoren deutlich, dass der Mittelwert des Pulsalitätsindex im Kollektiv der versterbenden Akzeptoren zwar etwas höher lag als bei den überlebenden Akzeptoren, aber dass auch die überlebenden Akzeptoren viele einzelne Abweichungen über die Normgrenze aufwiesen, so dass auch hier kein Zusammenhang zwischen den Werten und dem Outcome bestand. Bei den verstorbenen Donatoren zeigten sich bei dem Donator mit der ID 1932 sowohl Schwankungen

nach oben als auch nach unten. Der Donator (ID 21340) hatte eine einzelne extreme Abweichung nach oben, aber auch 2 Werte die im Normbereich lagen. Beim Donator (ID 21475) sah man leicht erhöhte Werte zum Zeitpunkt der 1. Laserkoagulation und stärker erhöhte Werte im Rahmen der 2. Intervention. Die Donatoren (ID 24363/24155) überlebten, aber hatten in den Messdaten starke Schwankungen sowohl nach oben als auch nach unten hin. Der Donator (ID 25455) zeigte abgesehen von einer starken Abweichungen nach unten eine Tendenz von präinterventionell erhöhten Werten, die sich im Verlauf normalisierten. Auch bei den Donatoren war sichtbar, dass der Mittelwert des Pulsatilitätsindex für den Ductus venosus höher lag als bei dem versterbenden Kollektiv. Dafür lagen bei dem überlebenden Kollektiv mehrere einzelne Abweichungen nach oben vor, so dass kein genereller Zusammenhang zwischen den Messwerten und dem Outcome hergestellt werden konnte (Abbildungen 63, 65, 67 und 69).

3.3.3.1 Statistische Auswertung der Messwerte des Ductus Venosus

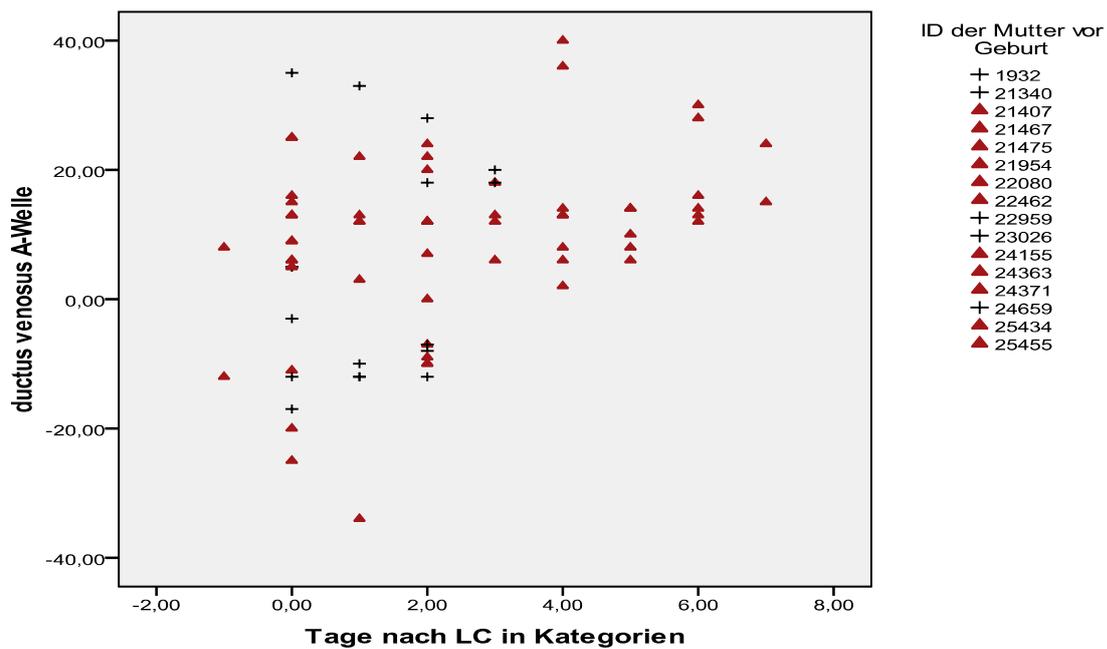
Tab. 13: Statistische Auswertung der Messwerte des Ductus Venosus der Akzeptoren

	Gesamt- schwanger- schaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert
Z_score Ductus Venusus PIV	0,083	0,253	0,515

Tab. 14: Statistische Auswertung der Messwerte des Ductus Venosus der Donatoren

	Gesamt- schwanger- schaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert
Z_score Ductus Venosus PIV	0,089	0,111	0,151

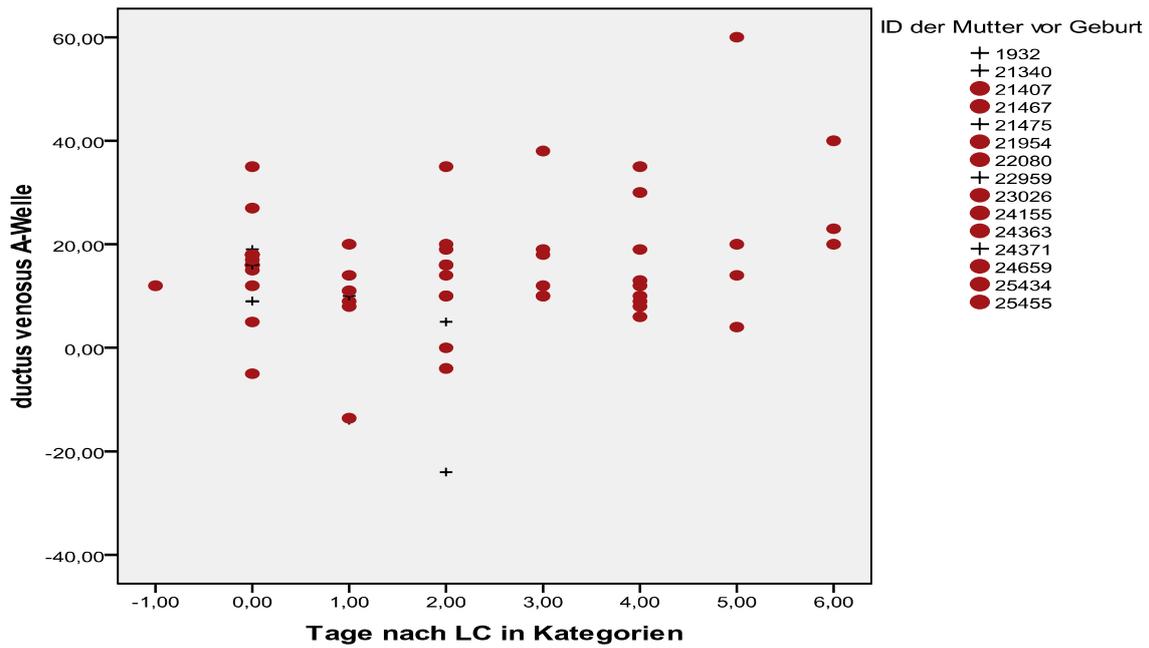
3.3.3.2 A-Welle des Ductus venosus



+ markiert die verstorbenen Feten

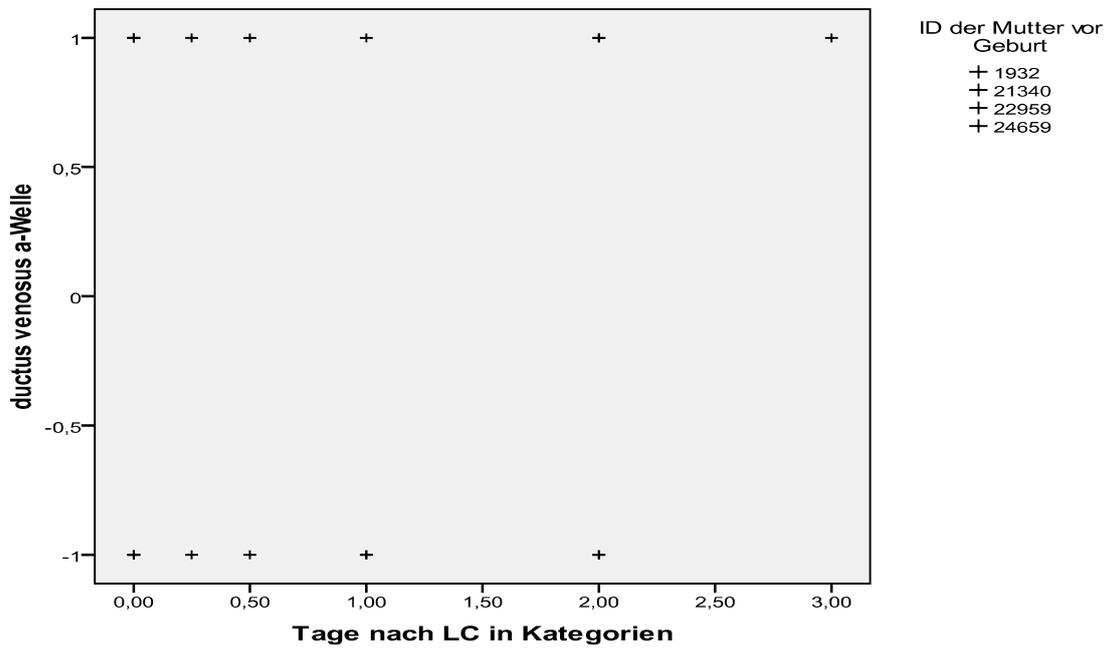
y-Achse: absolute Messwerte in cm/s

Abb. 70: A-Welle des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



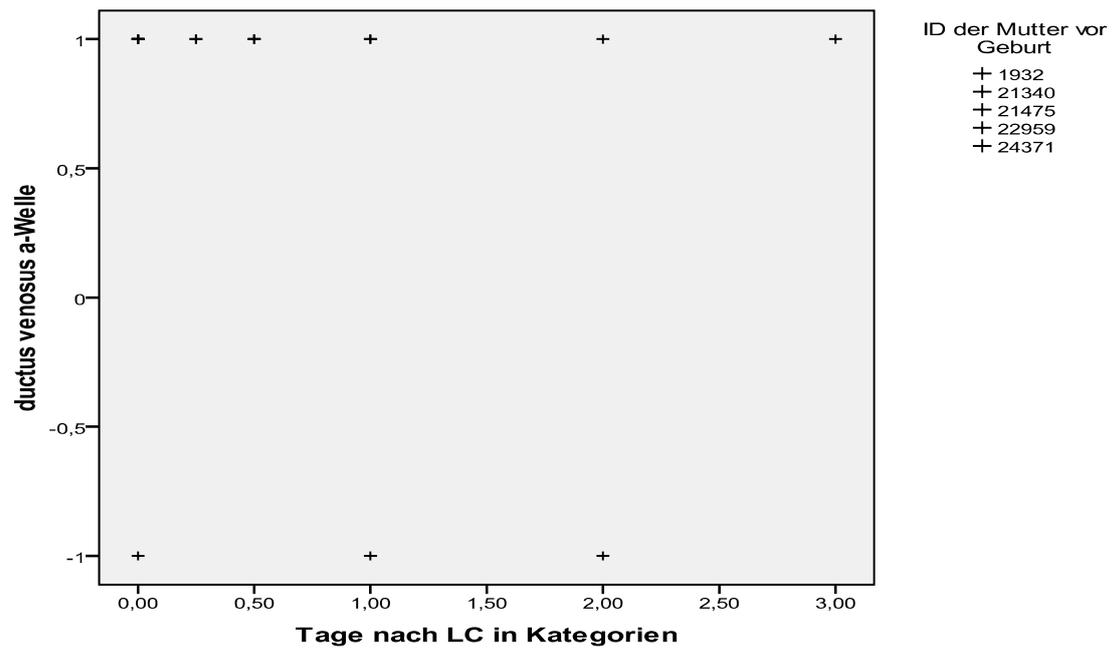
+ markiert die verstorbenen Feten y-Achse: absolute Messwerte in cm/s

Abb. 71: A-Welle des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



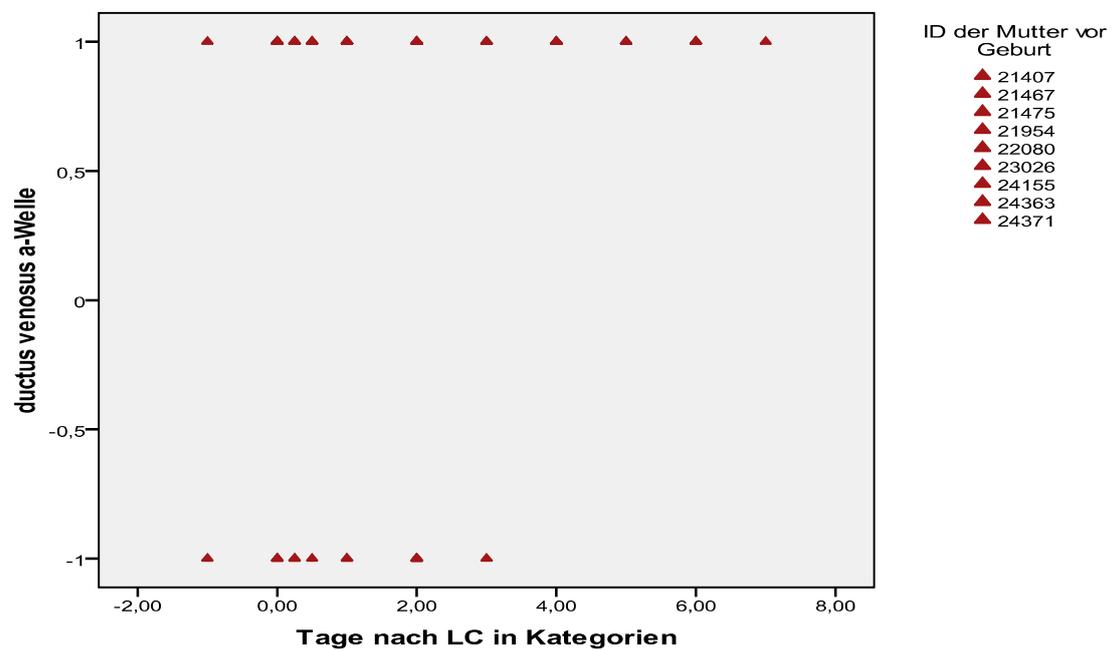
1 = positiver Fluß, 0 = absenter Fluß, -1 = reverser Fluß

Abb. 72: A-Welle des Ductus venosus der versterbenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



1 = positiver Fluß, 0 = absenter Fluß, -1 = reverser Fluß

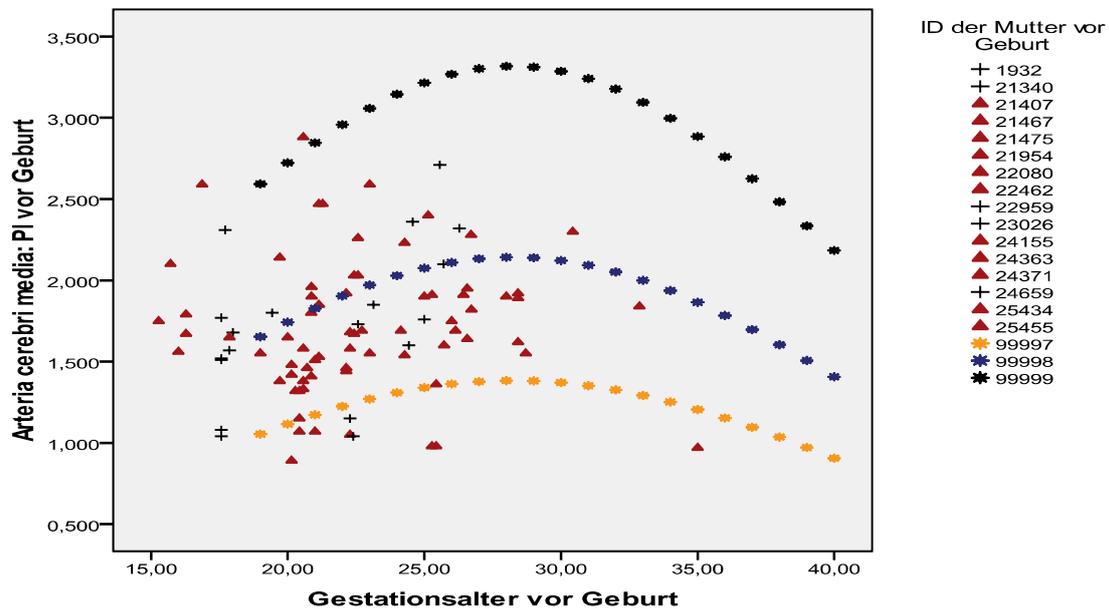
Abb. 73: A-Welle des Ductus venosus der versterbenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)



1 = positiver Fluß, 0 = absenter Fluß, -1 = reverser Fluß

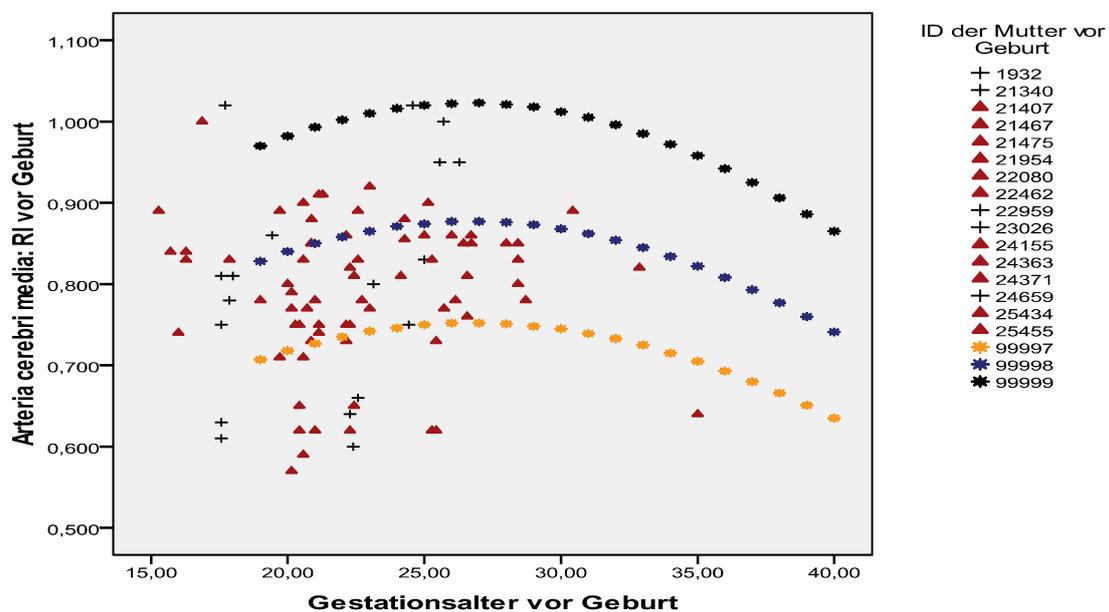
Abb. 74: A-Welle des Ductus venosus der überlebenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)

3.3.4 Die A. cerebri media



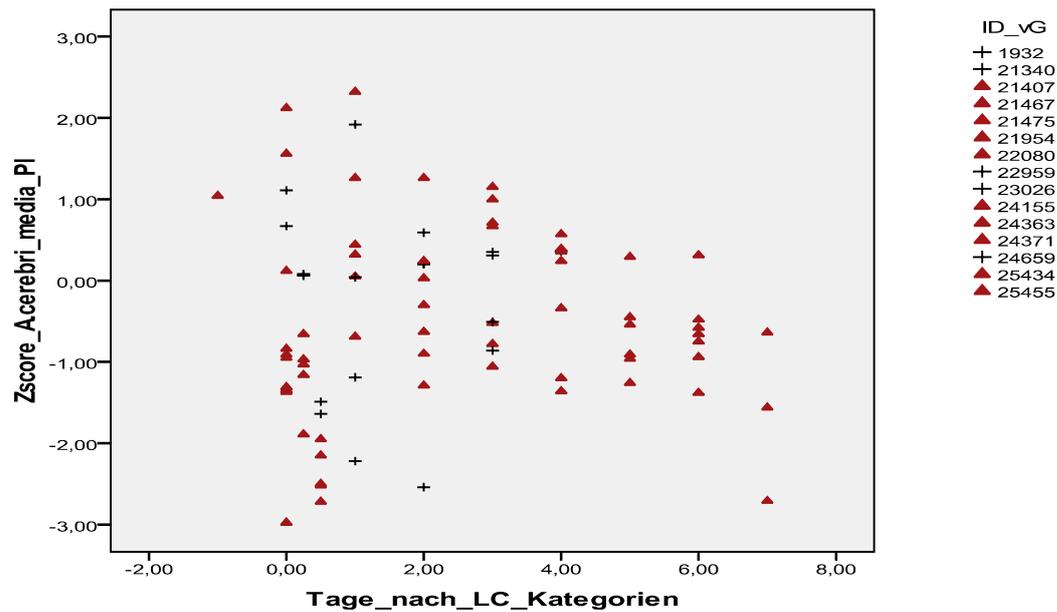
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 76: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



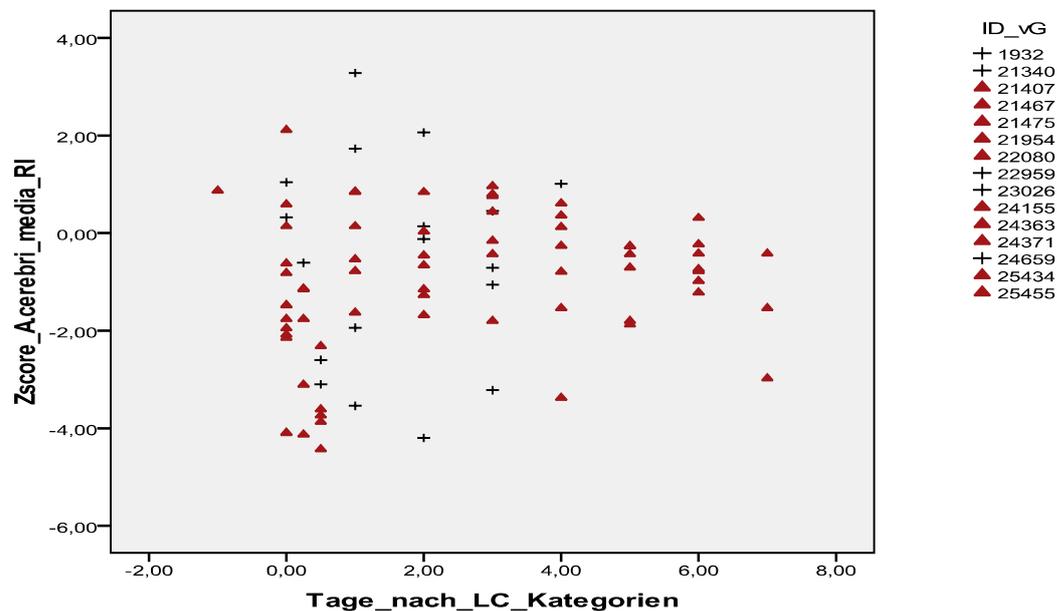
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 77: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



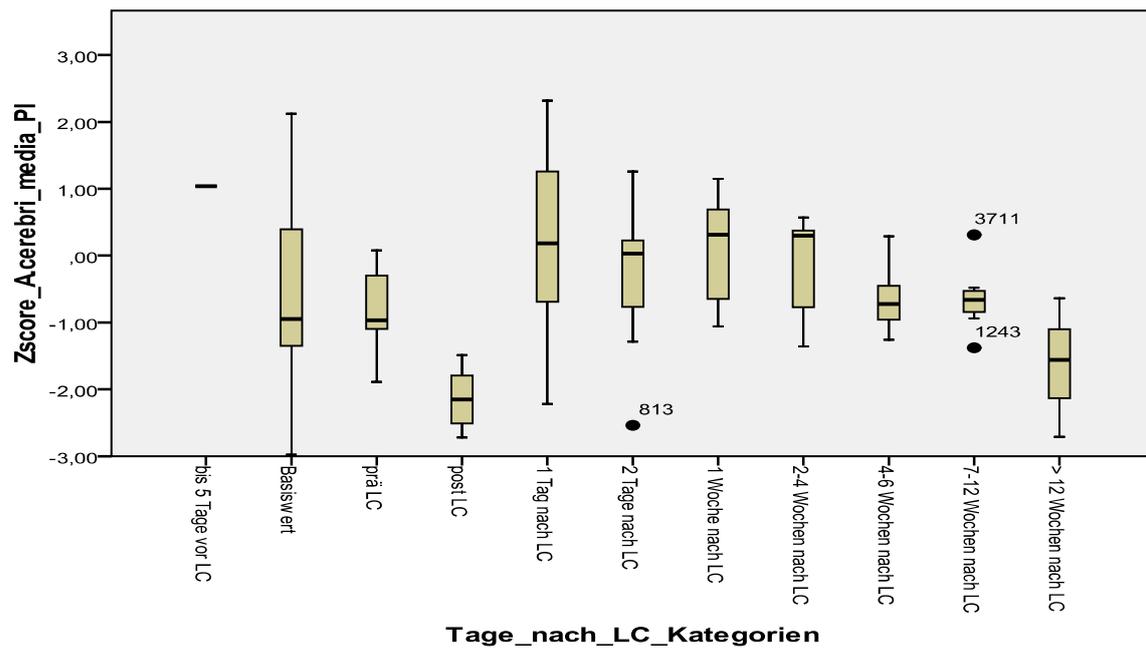
Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 15, Prä-LC: 7, Post-LC: 7, 1 Tag nach LC: 10, 2 Tage nach LC: 11, 1 Woche nach LC: 11, 2-4 Wochen nach LC: 8, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 7, >12 Wochen nach LC: 3

Abb. 78: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 15, Prä-LC: 6, Post-LC: 7, 1 Tag nach LC: 10, 2 Tage nach LC: 11, 1 Woche nach LC: 11, 2-4 Wochen nach LC: 8, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 7, >12 Wochen nach LC: 3

Abb. 79: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)

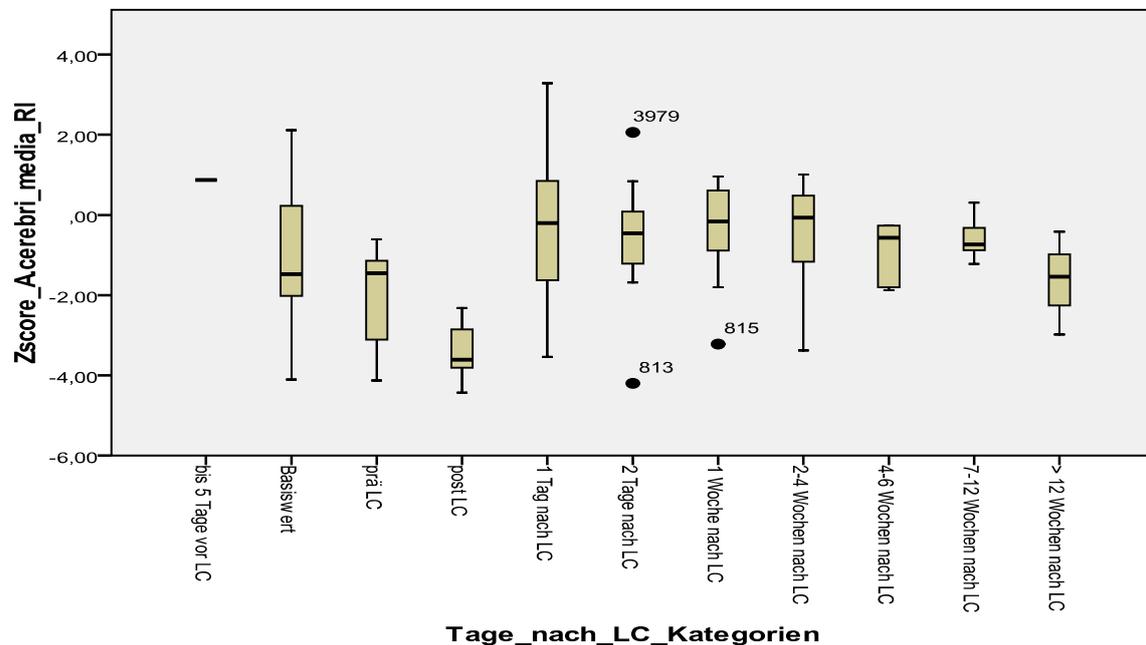


Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 15, Prä-LC: 7, Post-LC: 7, 1 Tag nach LC: 10, 2 Tage nach LC: 11, 1 Woche nach LC: 11, 2-4 Wochen nach LC: 8, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 7, >12 Wochen nach LC: 3

Abb. 80: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 15, Prä-LC: 6, Post-LC: 7, 1 Tag nach LC: 10, 2 Tage nach LC: 11, 1 Woche nach LC: 11, 2-4 Wochen nach LC: 8, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 7, >12 Wochen nach LC: 3,

Abb. 81: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)

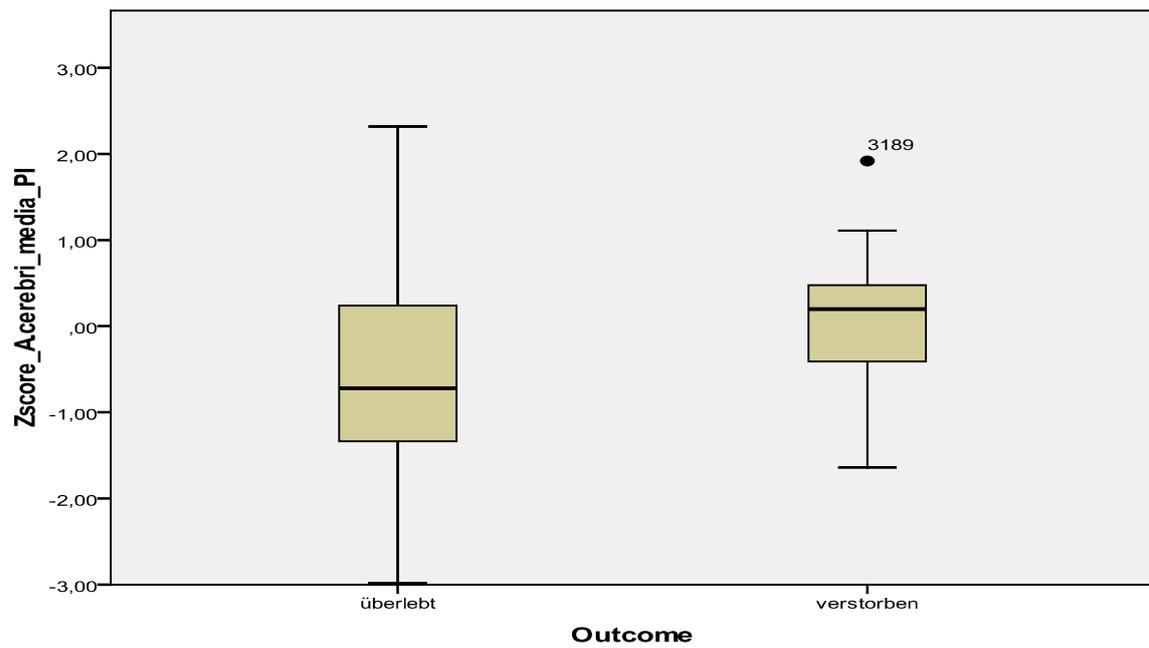


Abb. 82: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

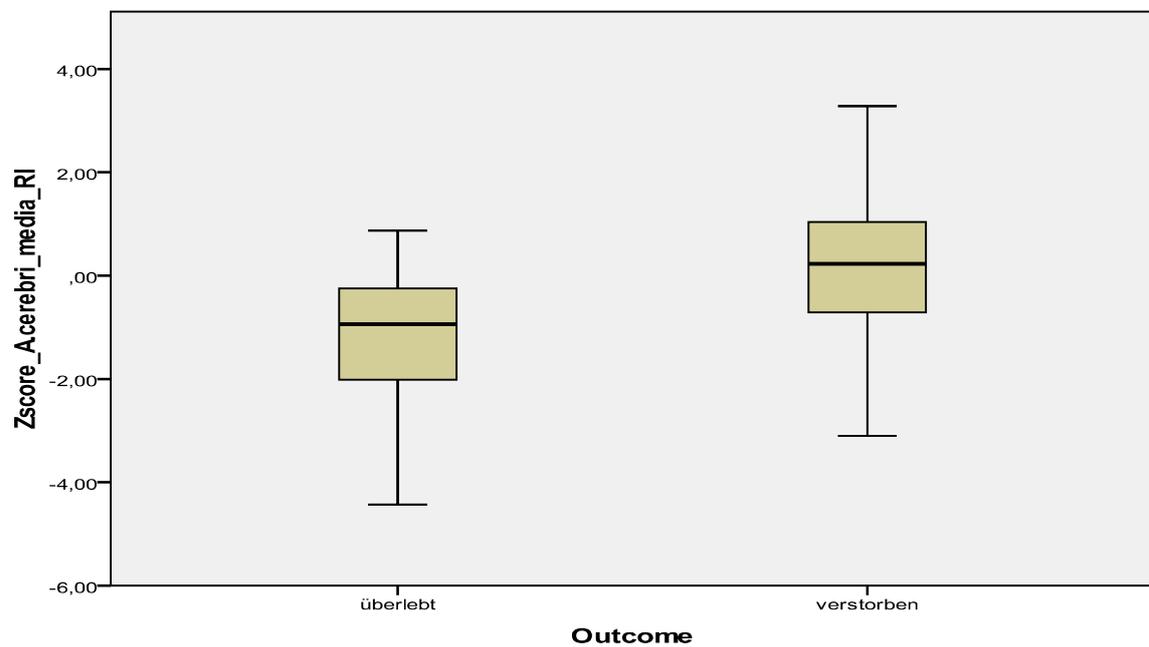
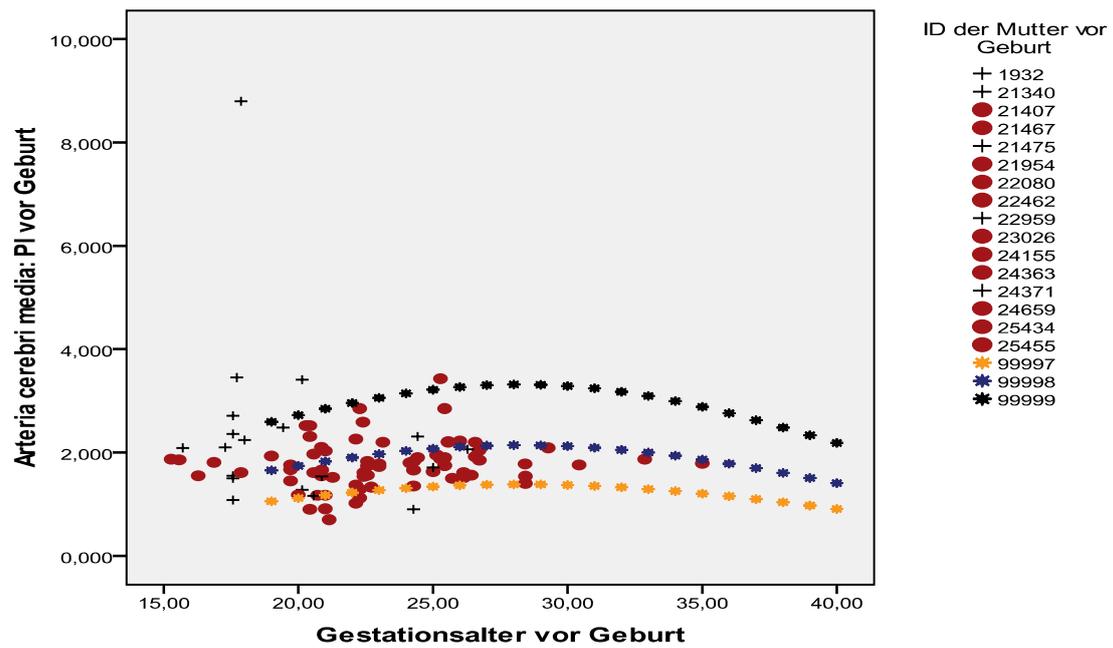


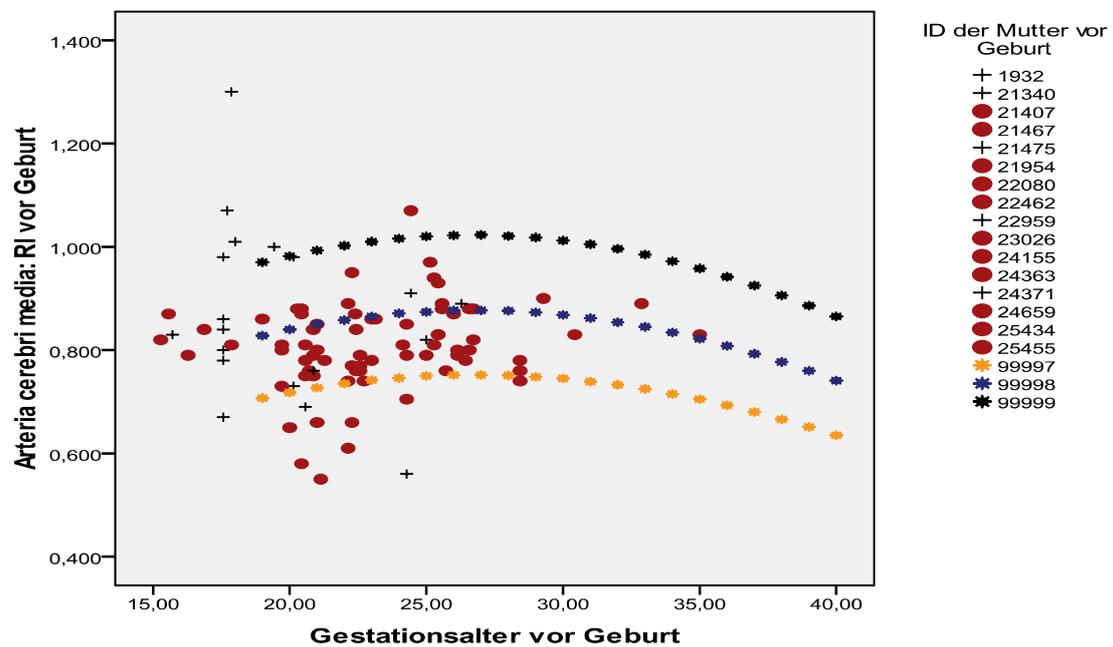
Abb. 83: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Anhand der Abbildungen 76 und 77, in der die Werte gegen das Gestationsalter aufgetragen wurden, sah man, dass die Werte gestationsalterabhängig waren und dass die Parabeln der Referenzwerte nicht den gleichen Abstand zueinander hatten. Daher wurden für die Z-Scores gestationsalterabhängige Standardabweichungen ermittelt, eine für die Abweichung nach oben und eine für die Abweichung nach unten. Die Messdaten für den Pulsatilitätsindex der A.cerebri media der Akzeptoren befanden sich zum überwiegenden Teil in den Grenzen des Referenzbereiches (Abbildungen 78 und 80). Bei den versterbenden Akzeptoren (ID 1932 / 21340 / 23024) ist allerdings die Tendenz sichtbar, dass es präinterventionell unterdurchschnittlich niedrige Werte gab, die sich postinterventionell normalisiert haben. Beim Resistenzindex der A.cerebri media der Akzeptoren (Abbildungen 79 und 81) gab es wenige Abweichungen, die die obere Normgrenze überschritten, aber einige Messdaten, die die Normgrenze unterschritten. Unabhängig vom späteren Outcome fiel auf, dass die Tendenz zu präinterventionell niedrigen Werten bestand, die sich im Verlauf normalisierten. Dies war sowohl bei den versterbenden Akzeptoren (ID 1932 / 21340 / 23024) als auch bei den überlebenden Akzeptoren (ID 21467 / 21475 / 21954 / 22080 / 24155) sichtbar. Allerdings gab es auch Akzeptoren, die präinterventionell höhere Werte hatten (ID 25455 / 21407). Der Akzeptor (ID 21467) hatte 2 Laserkoagulation, wobei die Werte vor der 1. Intervention niedriger waren, postinterventionell anstiegen, aber vor dem 2. Eingriff wieder den Ausgangswert erreichten und im Anschluss auch so blieben. Der Akzeptor (ID 24371) hatte konstant normale Messwerte. Der Vergleich von Outcome und Z-Scores zeigte, dass der Mittelwert der Messwerte sowohl für den Pulsatilitätsindex als auch für den Resistenzindex bei den versterbenden Akzeptoren höher lag (Abbildung 82 und 83). Allerdings lag der Mittelwert bei einem Z-Score von Null und somit im normalen Referenzbereich. Beim Pulsatilitätsindex war auffällig, dass die Spannweite der Messwerte bei den überlebenden Akzeptoren größer war und auch die Grenzen des Referenzbereichs in beide Richtungen überschritt. Beim Resistenzindex gab es bei den überlebenden Akzeptoren größere Abweichungen nach unten als bei den versterbenden Akzeptoren.



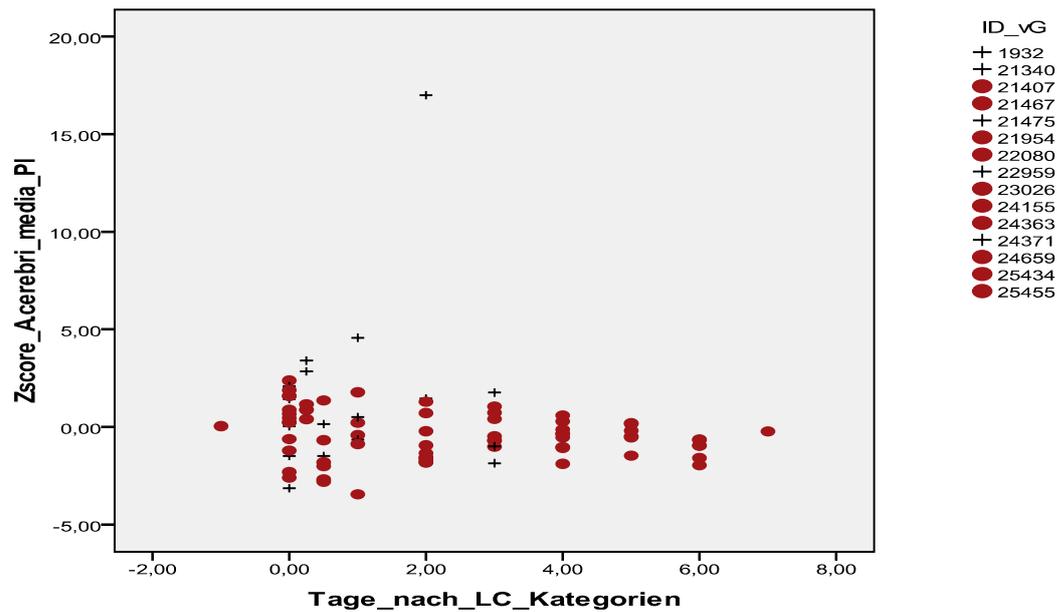
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 84: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



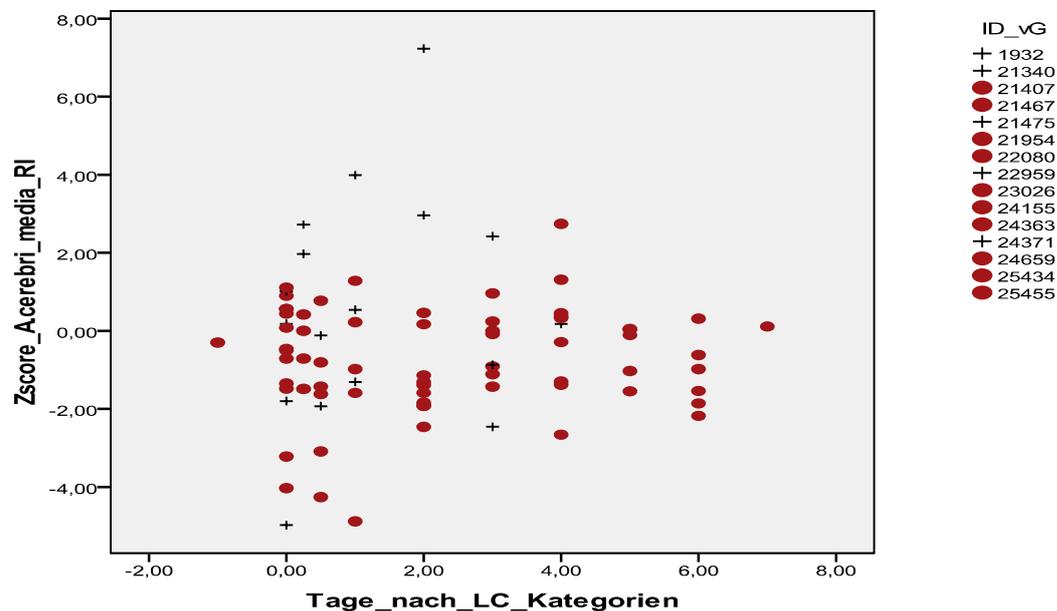
99998 = Standardwert; 99997 = untere Standardabweichung; 99999 = obere Standardabweichung
+ markiert die verstorbenen Feten

Abb. 85: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)



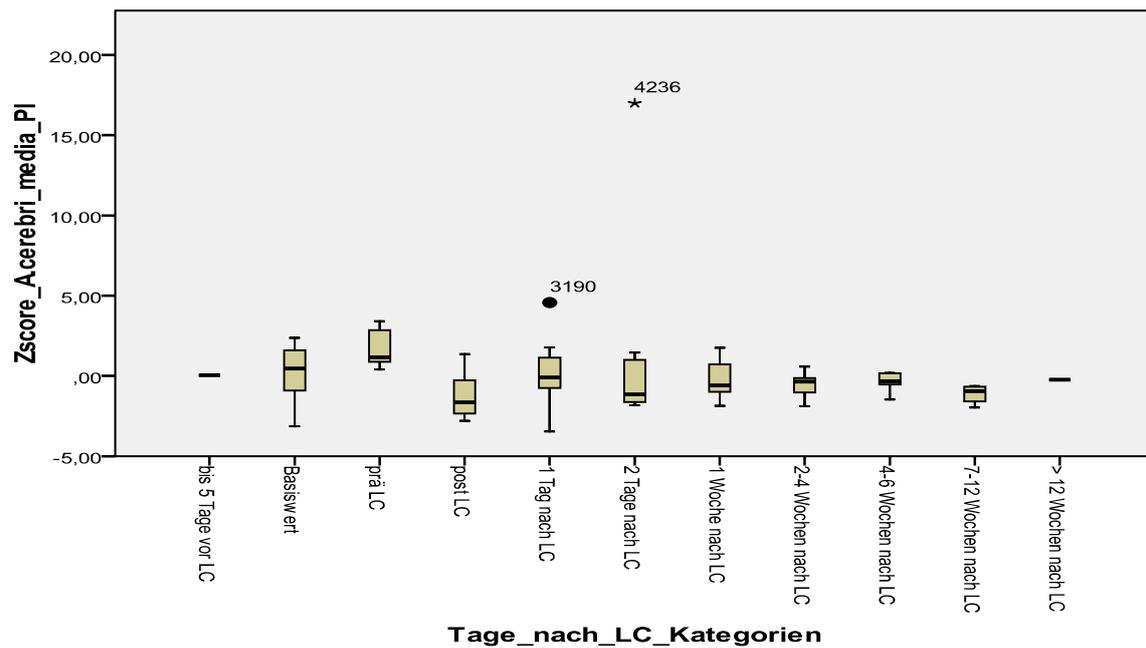
Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 1, Prä-LC: 5, Post-LC: PI 8, 1 Tag nach LC: 8, 2 Tage nach LC: 12, 1 Woche nach LC: 10, 2-4 Wochen nach LC: 10, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 6, >12 Wochen nach LC: 1

Abb. 86: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)



Anzahl der Messwerte: + markiert die verstorbenen Feten
 Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 18, Prä-LC: 6, Post-LC: 8, 1 Tag nach LC: 8, 2 Tage nach LC: 12, 1 Woche nach LC: 10, 2-4 Wochen nach LC: 10, 4-6 Wochen nach LC: 5, 7-12 Wochen nach LC: 6, >12 Wochen nach LC: 1

Abb. 87: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)

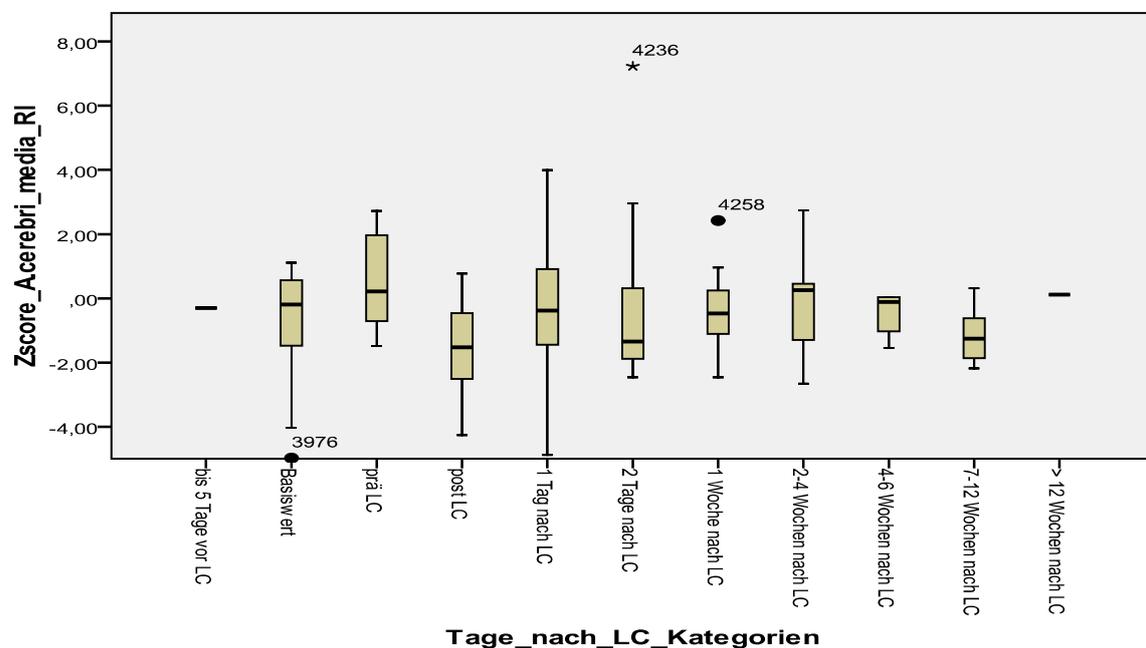


Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 1, Prä-LC: 5, Post-LC: 8, 1 Tag nach LC: 8, 2 Tage nach LC: 12, 1 Woche nach LC: 10, 2-4 Wochen nach LC: 10, 4-6 Wochen nach LC: 6, 7-12 Wochen nach LC: 6, >12 Wochen nach LC: 1

Abb. 88: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)



Anzahl der Messwerte:

+ markiert die verstorbenen Feten

Bis 5 Tage vor LC: 1, Tag LC oder Basis: 18, Prä-LC: 6, Post-LC: 8, 1 Tag nach LC: 8, 2 Tage nach LC: 12, 1 Woche nach LC: 10, 2-4 Wochen nach LC: 10, 4-6 Wochen nach LC: 5, 7-12 Wochen nach LC: 6, >12 Wochen nach LC: 1

Abb. 89: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)

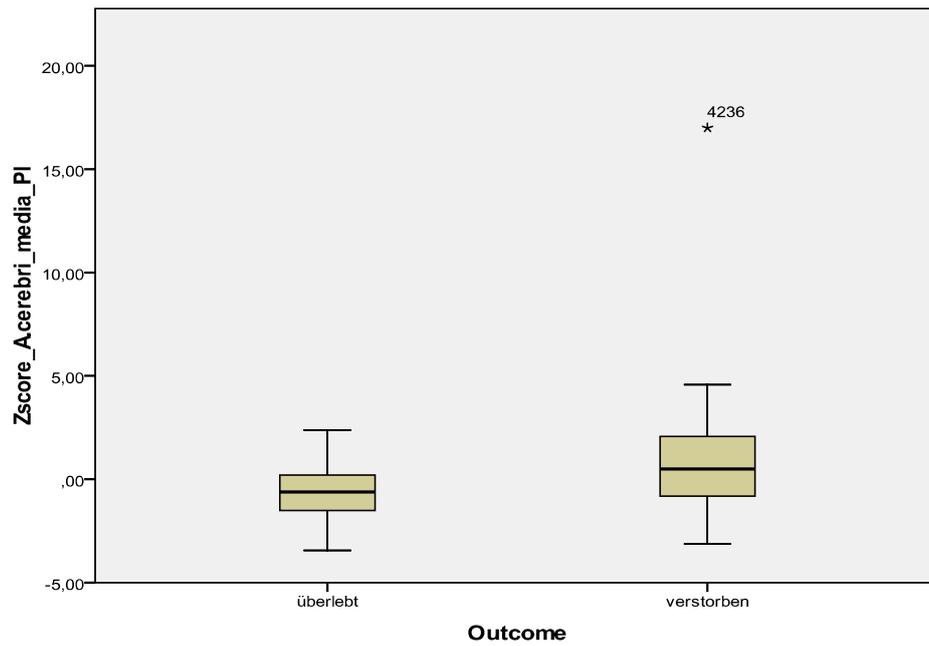


Abb. 90: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

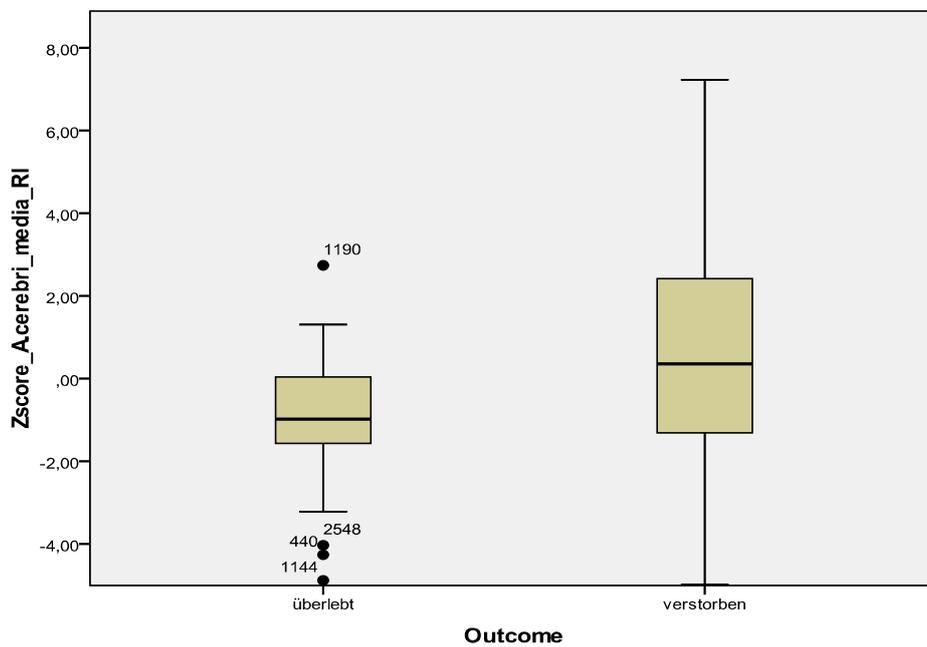


Abb. 91: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)

Auch bei der A.cerebri media der Donatoren konnte bezüglich des Pulsalitätsindex und des Resistenzindex keine Abhängigkeit vom Gestationsalter festgestellt werden (Abbildung 84 und 85). Die Mehrzahl der Messwerte für den Resistenzindex der A.cerebri media der Donatoren lag im Referenzbereich (Abbildungen 87 und 89). Betrachtete man die Abweichungen von der Normgrenze, so wurde bei den verstorbenen Donatoren (ID 1932/2140) ein erhöhter Basiswert mit einem weiteren Anstieg zwei Tage nach der Intervention mit anschließend rückläufigen Werten sichtbar. Diese Entwicklung war bei diesen 2 Donatoren ebenfalls beim Pulsalitätsindex deutlich, der postinterventionell zunächst enorm anstieg (Abbildungen 86 und 88) Bezüglich des Resistenzindex wiesen die überlebenden Donatoren (ID 21407/22080/24363) präinterventionell unterdurchschnittlich niedrige Werte auf, die sich im Verlauf jedoch normalisierten. Bei der Analyse des Pulsalitätsindex wurde deutlich, dass die erhöhten Werte ausschließlich zu den Donatoren zugeteilt wurden, die im Verlauf verstarben. Die Donatoren (ID 1932/21340) entwickelten postinterventionell hohe Werte, die sich im Verlauf normalisierten. Der Donator mit der ID 24371 wies einen präinterventionell erhöhten Pulsalitätsindex auf und verstarb einen Tag nach der Intervention. Die Relation zum Outcome ist Abbildung 90 und 91 aufgeführt.

Tab. 15: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria cerebri media der Akzeptoren

	Gesamt- schwangerschaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert	Postinterventionell ab 1 Woche nach LC P-Wert
Z-score A.cerebri media PI	0,036	0,120	0,261	0,236
Z-score A.cerebri media RI	0,05	0,099	0,040	0,093

Tab. 16: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria cerebri media der Donatoren

	Gesamt- schwangerschaft P-Wert	Präinterventionell P-Wert	Postinterventionell bis 1 Woche nach LC P-Wert	Postinterventionell ab 1 Woche nach LC P-Wert
Z-score A.cerebri media PI	0,054	0,903	0,070	0,368
Z-score A.cerebri media RI	0,036	0,934	0,012	0,605

Bezogen auf die Gesamtschwangerschaft und postinterventionell bis einschließlich 1 Woche nach Laserkoagulation zeigte sich eine Signifikanz bezüglich des RI der A.cerebri media der Donatoren.

4. Diskussion

Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf der Überprüfung potentieller kardialer und extrakardialer sonographischer Marker für das Überleben von Zwillingen mit fetofetalem Transfusionssyndrom. Hierbei wurde der Tei Index als kardialer Funktionsparameter überprüft und als extrakardiale Marker wurden die Doppler-sonographisch erfaßbaren Indices der Arteria cerebri media, der Arteria umbilicalis und des Ductus venosus untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der präinterventionelle Tei-Index keinen prognostischen sonographischen Marker für das Outcome der Feten darstellt.

4.1 Der Tei-Index

Diese Studie konnte veranschaulichen, dass der Tei Index ein vom Gestationsalter und dem Gewicht der Feten unabhängiger Parameter ist. Die Annahme der Unabhängigkeit

vom Gestationsalter war bereits in mehreren Arbeiten vorzufinden (Falkensammler et al 2001, Ichizuka et al., 2005). Für die Untersuchungen in dieser Studie wurden eigene interne Referenzwerte erstellt, da in der Literatur zum Zeitpunkt des Studienbeginns solche nicht vorlagen. Hierfür wurden die Messwerte der 27 gesunden Einlingsschwangerschaften und 3 gesunden Zwillingschwangerschaften genutzt. Im Vergleich mit den Werten aus der Literatur waren die internen Referenzwerte unserer Studie sowohl höher im Mittelwert als auch weiter in ihrer Spannweite des Normbereiches. Das Referenzkollektiv in der Studie von Ischizuka et al. umfasste 40 gesunde Schwangerschaften von Einlingen. Die Tatsache, dass das Kollektiv insgesamt größer war, könnte einen möglichen Einfluss auf die unterschiedlichen Messwerte gehabt haben. Auch in der neueren Arbeit von Van Mieghem et al. wurden Referenzwerte für gesunde Feten erstellt. Allerdings wurde in dieser Studie bei einer Kollektivgröße von 39 Schwangerschaften mit fetofetalem Transfusionssyndrom und 23 unkomplizierten eineiigen Schwangerschaften eine Gestationsalterabhängigkeit des Tei Index festgestellt, wobei diese Abhängigkeit bei Betrachtung der Werte besonders den Tei Index des rechten Ventrikels betraf. Verglichen mit unserer Studie war der Mittelwert für den Tei Index des linken Ventrikels von Herzgesunden in der Arbeit von Van Mieghem et al. niedriger und beim Tei Index des rechten Ventrikels entsprach der Mittelwert aus unserer Studie annähernd dem Wert, der in der Studie von Van Mieghem et al. in der 30. Schwangerschaftswoche ermittelt wurde. Eine mögliche Begründung für die unterschiedlichen Normwerte, ist die Tatsache, dass in der Studie von Van Mieghem et al. als Referenzkollektiv 23 gesunde eineiige Zwillingschwangerschaften genutzt wurden. Verglichen mit den gesunden Zwillingschwangerschaften unserer Studie stimmten die Parameter für den Tei Index des rechten Ventrikels in etwa überein, die Messwerte für den linken Ventrikel waren in unserer Studie tendenziell im Mittelwert ähnlich, hatten jedoch eine höhere Spannbreite nach oben. In unserer Studie stellten wir bereits fest, dass die gesunden Zwillinge einen kleineren Tei Index aufwiesen als das gesunde Einlingskollektiv. In unserer Studie zeigte sich trotz der kleinen Fallzahl, dass der Unterschied bezüglich des Tei Index des rechten Ventrikels zwischen gesunden Zwillingen und gesunden Einlingen sogar signifikant war. Diese Feststellung wurde ebenfalls durch die Ergebnisse der Arbeit von Van Mieghem et al. unterstützt, die eine Fallzahl von 23 Zwillingschwangerschaften aufwies. Für die Ermittlung der Mittelwerte solcher Messungen waren die Anzahl der untersuchten Feten

und die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen relevant. Ein Unterschied in Anzahl der Feten und der Untersuchungen könnte die differierenden Messwerte in verschiedenen Studien erklären.

In unserer Studie unterteilten wir das Kollektiv in Akzeptoren, Donatoren und das gesunde Referenzkollektiv. Zudem erfolgte eine Unterteilung der Messwerte in Basiswerte vor der Intervention, in Werte unmittelbar vor und unmittelbar nach der Laserkoagulation (prä- und post-Werte) und Messwerte im Verlauf.

Dadurch konnte aufgezeigt werden, dass beim Vergleich zwischen den Akzeptoren und dem Referenzkollektiv ausschließlich in den Messwerten des Tei Index des rechten Ventrikels vor der Intervention ein signifikanter Unterschied bestand. Nach der Intervention bestand eine eindeutige Tendenz zur Normalisierung der Werte. Bei den Donatoren gab es im ganzen Verlauf der Schwangerschaft keinen statistisch relevanten Unterschied im Vergleich zum gesunden Kollektiv.

Bei der Gegenüberstellung der Akzeptoren und Donatoren zeigte sich auf die gesamte Schwangerschaft bezogen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tei Indices beider Ventrikel, aber insbesondere des Tei Index des rechten Ventrikels ($p=0,012$). Bei der detaillierteren Analyse wurden signifikante Unterschiede vor der Intervention bezüglich des rechten Ventrikels deutlich. Auffällig war, dass der Tei Index des linken Ventrikels nach der Intervention einen grenzwertig signifikanten Unterschied zwischen Donatoren und Akzeptoren aufwies ($p=0,05$). Diese Beobachtung, dass wenn es Tei Indices gab, die nicht im Referenzbereich lagen, diese beim fetofetalen Transfusionsyndrom meistens den Akzeptor betrafen, war im Einklang mit den Feststellungen aus der Studie von Michelfelder et al. In der Studie von Van Mieghem et al., in der ebenfalls die Herzfunktion von einem fetofetalem Transfusionssyndromskollektiv ($n=39$) vor und nach der Laserkoagulation untersucht wurde, ergab das Ergebnis wie in unserer Studie eine initial pathologische Herzfunktion im Vergleich zum Kontrollkollektiv, die sich jedoch innerhalb von 4 Wochen nach der Intervention normalisierte. In unserer Studie wurde zudem aufgezeigt, dass sich bei den Akzeptoren innerhalb von 48 Stunden nach der Intervention ein Abfall des Tei Index des rechten Ventrikels um 26 % zeigte. In 8 Fällen aus unserer Studie gab es ebenfalls einen Abfall um 26 % und mehr innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Laserkoagulation beim Tei Index des rechten Ventrikels der Akzeptoren. Aller-

dings verstarben 3 dieser 8 Akzeptoren, so dass der postinterventionelle Abfall des Tei RV nicht als prognostischer Marker für eine höhere Überlebensrate stand (Der genaue Verlauf der Tei Indices der einzelnen Feten ist in einer Tabelle im Anhang zusammengefasst). Eine Studie, die unmittelbar nach der Laserkoagulation keine Verbesserung aufzeigte, ist die retrospektive Studie von Habli et al. Die Untersuchungen von Barrea et al. unterstützten hingegen die Ergebnisse unserer Studie. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Studie lag auf der Überprüfung der These, dass der Tei Index einen prognostischen Marker für das Outcome der Feten mit fetofetalem Transfusionssyndrom darstellen kann. Die Auswertung unserer Studie zeigte zwar, dass bei den Akzeptoren eine eindeutige Tendenz mit erhöhten Werten vor der Intervention und eine Normalisierung im Verlauf nach der Laserkoagulation bestand, aber die detaillierte Analyse mit der Gegenüberstellung der Tei Indices und dem Outcome verdeutlichte, dass der präinterventionelle Tei Index keine voraussagende Aussagekraft über das Outcome der Feten hatte.

Damit widersprachen die Ergebnisse unserer Studie den Feststellungen von Habli et al., dass eine Verbesserung des Tei Index des linken Ventrikels nach Laserkoagulation beim Akzeptor in direkter signifikanter Verbindung mit einer Verbesserung der Überlebenschance des Akzeptors steht. In der Studie von Habli et al. wurde ein Abfall des Tei Index des linken Ventrikels um 10 % nach der Laserkoagulation bei den Akzeptoren mit einer Überlebensrate von 100 % assoziiert. Dieses Ergebnis konnte unsere Studie nicht unterstützen, da 2 von 6 Akzeptoren, bei denen ein Abfall des Tei Index des linken Ventrikels um 10 % und mehr nach der Laserkoagulation festzustellen war, im Verlauf verstarben. Bei der Untersuchung der Donatoren zeigte sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied der Tei Indices im Vergleich zu dem Referenzkollektiv. Allerdings war postinterventionell auffällig, dass es Donatoren gab, die vereinzelte Abweichungen nach oben zeigten beim postinterventionellen Tei Index des rechten Ventrikels, wohingegen die Werte vor der Intervention im Referenzbereich lagen. Diese vereinzelten postinterventionellen Abweichung vom Normbereich betrafen allerdings nicht die Donatoren, die im Verlauf verstarben, so dass auch postinterventionell keine Verbindung zwischen den erhöhten Tei Indices und dem Outcome hergestellt werden konnte. Dennoch war die Entwicklung, dass beim Donator kardiale Probleme erst nach der Laserkoagulation festgestellt wurden, interessant. Dieses Phänomen war auch in der Literatur beschrieben. In der Studie von Sueters et al. wurden unterschiedliche Thesen auf-

gestellt, die diese Entwicklung erklären könnten. Es sei möglich, dass es nach der Laserkoagulation zu einer Volumenüberladung beim Donator komme. Eine weitere These besagte, dass die vasoaktiven Faktoren, welche vor der Intervention vom Donator zum Akzeptor transportiert wurden, nach der Laserkoagulation beim Donator verbleiben und zur Herzhypertrophie führen. Zudem sei es möglich, dass durch verbleibende Anastomosen nach der Laserkoagulation eine Flussumkehr stattfindet und der ehemalige Akzeptor zum Donator wird und umgekehrt.

Insgesamt war das Fazit dieser Studie zwar, dass die Höhe des präinterventionell ermittelten Tei Index keine Prognose über das Outcome aussagt. Allerdings beschäftigen sich neuere Studien mit der Thematik, die Einteilungskriterien des fetofetalen Transfusionssyndroms zu ergänzen. Die bisherige Unterteilung in die Quintero Stadien lässt die kardialen Parameter außer Acht, so dass man in Betracht ziehen kann den Tei Index zwar nicht als prognostischen Marker jedoch als Frühmarker zur Diagnosestellung eines fetofetalen Transfusionssyndroms zu verwenden. Die Studie von Stirnemann et al. bestätigte die Annahme, dass die kardialen Parameter nicht mit dem Outcome der Feten korrelieren, jedoch der Einsatz kardialer Parameter zur Früherkennung beziehungsweise als Diagnosekriterium genutzt werden können. In der Studie von Habli et al. wurde anstatt der Quintero Einteilung die Cincinnati Einteilung vorgestellt, in der unter anderem auch der Tei Index als Diagnosekriterium und Kriterium zur Einteilung des Schweregrades inkludiert war. Die Cincinnati Einteilung erweiterte die Stadieneinteilung um echokardiographisch ermittelte Parameter (Tei Index, Dicke der Ventrikelwände, Hypertrophie, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz), um primär Kardiomyopathiezeichen beim Akzeptor zu entdecken. Die Studie von Habli et al. unterstützte ebenfalls die Ansicht, dass es sinnvoll sei, kardiale Parameter wie den Tei Index zumindest bei der Stadieneinteilung zu berücksichtigen. Bei 50-60 Prozent der Akzeptoren wurde in der Studie von Habli et al. eine Kardiomyopathie in dem frühesten Stadium des fetofetalen Transfusionssyndroms festgestellt. Die Ansicht, dass die bisherige Einteilung ergänzt werden sollte, teilte auch die Studie von Michelfelder et al. Hier wurde eingebracht, dass die Bestimmung und Miteinbeziehung der kardialen Parameter helfen könnte, das fetofetale Transfusionssyndrom früher zu diagnostizieren.

4.2 Die Suche nach weiteren potentiellen Markern für das Outcome

Die Arteria umbilicalis und die Pulsationen der Vena umbilicalis erwiesen sich in unserer Studie nicht als prognostische präinterventionelle Marker für ein schlechtes Outcome. Beim Ductus venosus zeigte sich zwar vor allem bei den Akzeptoren eine Tendenz zu einer Normalisierung nach der Intervention und es fiel auf, dass der Mittelwert des Pulsatilitätsindex des Ductus venosus bei den versterbenden Akzeptoren etwas höher lag. Dennoch ließ die Verteilung insgesamt keinen Rückschluss auf einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Ductus venosus und dem Outcome schließen. Auch die Untersuchung der A-Welle wies ausschließlich auf die Neigung zur Normalisierung pathologischer Flüsse nach der Laserkoagulation hin und erwies sich im Falle von präinterventionell reversen oder Nullflüssen nicht als Marker für ein schlechtes Outcome. Gembruch et al. hatte die Flussprofile des Ductus venosus bei 146 Feten mit angeborenen Herzfehlern untersucht. Das Resultat war, dass die Fluss-Eigenschaften des Ductus venosus bei den Feten mit isolierten Herzfehlern ohne dekompensierte Herzinsuffizienz nicht signifikant unterschiedlich waren gegenüber der Kontrollgruppe. Feten mit obstruktiven Rechtsherzvitien und einem intakten Ventrikelseptum oder ohne druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt zeigten zwar eine signifikant erhöhte Pulsatilität des Ductus venosus sowie einen reversen Fluss während der Vorhofkontraktion, aber die Studien von Gembruch et al. und Kremer zeigten, dass diese Veränderungen bei diesen Feten nicht unbedingt ein Zeichen für Hypoxämie oder kardialer Insuffizienz sein mussten. Die Herzfehler könnten aufgrund ihrer Hämodynamik eine rechtsatriale und venöse Druck-erhöhung verursachen. Die Untersuchung der Arteria cerebri media zeigte, dass sich die Messdaten für den Pulsatilitätsindex der A.cerebri media der Akzeptoren zum überwiegenden Teil in den Grenzen des Referenzbereiches befanden. Bei 3 versterbenden Akzeptoren war allerdings die Tendenz sichtbar, dass es präinterventionell unterdurchschnittlich niedrige Werte gab, die sich postinterventionell normalisiert hatten. Beim Resistenzindex der A.cerebri media der Akzeptoren gab es wenige Abweichungen, die die obere Normgrenze überschritten, aber einige Messdaten, die die Normgrenze unterschritten. Unabhängig vom späteren Outcome fiel auf, dass die Tendenz zu präinterventionell niedrigen Werten bestand, die sich im Verlauf normalisierten. Dies war sowohl bei 3 versterbenden Akzeptoren als auch bei 5 überlebenden Akzeptoren sichtbar. Allerdings gab es auch 2 Akzeptoren, die präinterventionell höhere Werte hatten. Der Ver-

gleich von Outcome und Z-Scores zeigte, dass der Mittelwert der Messwerte sowohl für den Pulsatilitätsindex als auch für den Resistenzindex bei den versterbenden Akzeptoren höher lag. Allerdings lag der Mittelwert bei einem Zscore von Null und somit im normalen Referenzbereich. Beim Pulsatilitätsindex war auffällig, dass die Spannweite der Messwerte bei den überlebenden Akzeptoren größer war und auch die Grenzen des Referenzbereichs in beide Richtungen überschritt. Beim Resistenzindex gab es bei den überlebenden Akzeptoren größere Abweichungen nach unten als bei den versterbenden Akzeptoren. Die Mehrzahl der Messwerte für den Resistenzindex der A.cerebri media der Donatoren lag im Referenzbereich. Betrachtete man die Abweichungen von der Normgrenze, so wurde bei 2 verstorbenen Donatoren ein erhöhter Basiswert mit einem weiteren Anstieg 2 Tage nach der Intervention mit anschließend rückläufigen Werten sichtbar. Diese Entwicklung war bei diesen 2 Donatoren ebenfalls beim Pulsatilitätsindex deutlich, der postinterventionell zunächst enorm anstieg. Bezüglich des Resistenzindex wiesen 3 überlebende Donatoren präinterventionell unterdurchschnittlich niedrige Werte auf, die sich im Verlauf jedoch normalisieren. Bei der Analyse des Pulsatilitätsindex wurde deutlich, dass die erhöhten Werte ausschließlich zu den Donatoren zugeteilt wurden, die im Verlauf verstarben. 2 Donatoren entwickelten postinterventionell hohe Werte, die sich im Verlauf normalisierten. Ein Donator wies einen präinterventionell erhöhten Pulsatilitätsindex auf und verstarb 1 Tag nach der Intervention.

4.3 Grenzen dieser Studie

Die Ergebnisse dieser Studie basierten auf den Messwerten von nur 16 Schwangerschaften mit fetofetalem Transfusionssyndrom. Die Anzahl des Patientenkollektivs war dementsprechend klein, aber aufgrund der Seltenheit des Auftretens des fetofetalen Transfusionssyndroms für den Zeitraum der Studierhebung dennoch nicht unbeachtlich. Die Durchführung der Studie gestaltete sich schwierig, da die jeweiligen Patientinnen nicht immer zeitgerecht gemäß des Studienprotokolls erschienen und ein komplettes follow up nicht möglich war. Die Untersuchungen konnten nicht alle zu den ursprünglich vereinbarten Terminen erfolgen, so dass es fehlende Messwerte gab, die das Gesamtergebnis eventuell beeinflussten. Zudem gab es bei den Messungen natürlich auch durch die Lage der jeweiligen Feten bedingte Schwierigkeiten. Insgesamt wäre ein grö-

ßeres Patientenkollektiv mit einer Referenzgruppe bestehend aus gesunden Zwillingsschwangerschaften stärker in der Aussagekraft.

5. Zusammenfassung

Diese Studie überprüfte anhand einer prospektiven Verlaufskontrolle potentielle kardiale und extrakardiale sonographischer Marker für das Überleben von Zwillingen mit fetofetalem Transfusionssyndrom. Bei einer eineiigen Zwillingsschwangerschaft kann durch Ausbildung pathologischer plazentarer Gefäßverbindungen (Anastomosen) ein fetofetales Transfusionssyndrom entstehen. Meistens sind Schwangerschaften mit der Versorgung über eine einzelne Plazenta (monochorial), aber zwei getrennte Fruchthöhlen betroffen (diamniot). Es wurde überprüft, welchen Einfluss die Laserkoagulation auf die Hämodynamik, die Herzfunktion und das generelle Outcome der Zwillinge hat. In dieser Arbeit wurde ein besonderer Schwerpunkt auf den Tei Index (auch myocardial performance Index) gelegt. Der Tei Index dient als Maß für die systolische und diastolische Funktion der Ventrikel. Als extrakardiale Marker wurden die Doppler-sonographisch erfaßbaren Indices der Arteria cerebri media, der Arteria umbilicalis und des Ductus venosus untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der präinterventionelle Tei Index keinen prognostischen sonographischen Marker für das Outcome der Feten darstellt. Auch die Überprüfung der extrakardialen Marker stellte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Markern und dem Outcome der Feten her. Neuere Studien beschäftigen sich mit der Thematik, die Einteilungskriterien des fetofetalen Transfusionssyndroms zu ergänzen. Die Bestimmung und Miteinbeziehung der kardialen Parameter, insbesondere des Tei Index könnte als Erweiterung der Kriterien zur Stadieneinteilung sinnvoll sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Tei Index des linken Ventrikels	11
Abbildung 2:	fehlende Abhängigkeit des Tei Index des linken Ventrikels von dem Gestationsalter im Referenzkollektiv bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen	20
Abbildung 3:	fehlende Abhängigkeit des Tei Index des rechten Ventrikels von dem Gestationsalter im Referenzkollektiv bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen	20
Abbildung 4:	fehlende Abhängigkeit des Tei Index des linken Ventrikels von dem fetalen geschätztem Geburtsgewicht bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen S.21	21
Abbildung 5:	fehlende Abhängigkeit des Tei Index des rechten Ventrikels von dem fetalen geschätzten Geburtsgewicht bei gesunden Einlingen und gesunden Zwillingen	21
Abbildung 6:	Verlauf der Tei Indices des linken und rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (LC) in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm) S.26	26
Abbildung 7:	Verlauf der Tei Indices des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (LC) in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm) S.27	27
Abbildung 8:	Verlauf der Tei Indices des linken Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	27
Abbildung 9:	Verlauf der Tei Indices des linken Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (absolute Werte, Boxplots)	28
Abbildung 10:	Verlauf der Tei Index des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation (Z-Scores, Boxplots) s28	28
Abbildung 11:	Verlauf der Tei Index des rechten Ventrikels bei Akzeptoren vor und nach Laserkoagulation in Kategorien (absolute Werte, Boxplots)	29
Abbildung 12:	Basiswerte der Akzeptoren des Tei Indices des linken Ventrikels nach Gestationsalter (Z-Scores) s30	30
Abbildung 13:	Basiswerte der Akzeptoren des Tei Indices rechten Ventrikels nach Gestationsalter (Z-Scores) s30	30
Abbildung 14:	Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren eingeteilt nach dem Zeitraum 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)	31
Abbildung 15:	Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren eingeteilt nach dem Zeitraum 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)	31
Abbildung 16:	Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)	32

Abbildung 17: Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)	33
Abbildung 18: Tei Indices des linken Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)	34
Abbildung 19: Tei Indices des rechten Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)	34
Abbildung 20: Tei Indices des linken Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)	35
Abbildung 21: Tei Indices des rechten Ventrikel der verstorbenen Akzeptoren im Gesamtverlauf (Z-Scores)	35
Abbildung 22: Entwicklung des Tei Index des linken Ventrikels der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	36
Abbildung 23: Entwicklung des Tei Index des rechten Ventrikels der Donatoren nach der Laserkoagulation (Punktdiagramm)	37
Abbildung 24: Entwicklung des rechten Tei Index der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien	37
Abbildung 25: Entwicklung des rechten Tei Index der Donatoren nach der Laserkoagulation in Kategorien	38
Abbildung 26: Basiswerte der Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren (Z-Scores)	39
Abbildung 27: Basiswerte der Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren (Z-Scores)	39
Abbildung 28: Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)	40
Abbildung 29: Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren 1 Tag bis 1 Woche nach der Laserkoagulation (Z-Scores)	40
Abbildung 30: Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)	41
Abbildung 31: Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren im Langzeitverlauf (Z-Scores)	41
Abbildung 32: Tei Indices des linken Ventrikels der verstorbenen Donatoren (Z-Scores)	42
Abbildung 33: Tei Indices des rechten Ventrikels der verstorbenen Donatoren (Z-Scores)	42
Abbildung 34: Basiswerte des Tei Index des linken Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome	43
Abbildung 35: Basiswerte des Tei Index des rechten Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome	43
Abbildung 36: Postinterventionelle Tei Indices des linken Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	45

Abbildung 37: Postinterventionelle Tei Indices des rechten Ventrikels der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	45
Abbildung 38: Basiswerte des Tei Index des linken Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	47
Abbildung 39: Basiswerte des Tei Index des rechten Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	47
Abbildung 40: Postinterventionelle Tei Indices des linken Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	49
Abbildung 41: Postinterventionelle Tei Indices des rechten Ventrikels der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	49
Abbildung 42: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	51
Abbildung 43: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	51
Abbildung 44: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	52
Abbildung 45: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	52
Abbildung 46: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	53
Abbildung 47: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	53
Abbildung 48: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	54
Abbildung 49: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	54
Abbildung 50: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm) s56	55
Abbildung 51: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zum Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm) s56	56
Abbildung 52: Pulsalitätsindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	56
Abbildung 53: Resistenzindex der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	57

Abbildung 54: PI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	57
Abbildung 55: RI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu den Tagen nach der Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	58
Abbildung 56: PI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	58
Abbildung 57: RI der Arteria umbilicalis der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	59
Abbildung 58: Pulsation der Vena Umbilicalis bei überlebenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation (Punktdiagramm)	61
Abbildung 59: Pulsation der Vena Umbilicalis bei überlebenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	61
Abbildung 60: Pulsation der Vena Umbilicalis bei versterbenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	62
Abbildung 61: Pulsation der Vena Umbilicalis bei versterbenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation (Punktdiagramm)	62
Abbildung 62: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	63
Abbildung 63: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	64
Abbildung 64: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	64
Abbildung 65: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	65
Abbildung 66: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	65
Abbildung 67: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	66
Abbildung 68: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	66
Abbildung 69: Pulsalitätsindex des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	67
Abbildung 70: A-Welle des Ductus venosus der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	69

Abbildung 71: A-Welle des Ductus venosus der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	70
Abbildung 72: A-Welle des Ductus venosus der versterbenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	70
Abbildung 73: A-Welle des Ductus venosus der versterbenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	71
Abbildung 74: A-Welle des Ductus venosus der überlebenden Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	71
Abbildung 75: A-Welle des Ductus venosus der überlebenden Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Punktdiagramm)	72
Abbildung 76: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	73
Abbildung 77: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm) s74	73
Abbildung 78: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	74
Abbildung 79: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	74
Abbildung 80: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	75
Abbildung 81: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	75
Abbildung 82: Arteria cerebri media PI der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	76
Abbildung 83: Arteria cerebri media RI der Akzeptoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	76
Abbildung 84: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	78
Abbildung 85: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu dem Gestationsalter vor Geburt (Punktdiagramm)	78
Abbildung 86: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	79
Abbildung 87: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Punktdiagramm)	79

Abbildung 88: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	80
Abbildung 89: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu den Tagen nach Laserkoagulation in Kategorien (Z-Scores, Boxplots)	80
Abbildung 90: Arteria cerebri media PI der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	81
Abbildung 91: Arteria cerebri media RI der Donatoren in Relation zu dem Outcome (Z-Scores, Boxplots)	81

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Einteilung der Schweregrade des fetofetalen Transfusionssyndroms erfolgt nach Quintero	9
Tabelle 2: Schwangerschaftswoche bei Laserkoagulation	16
Tabelle 3: Regressionsanalyse der Abhängigkeit des Tei Indes von Gestationsalter und Gewichtseinschätzung im Referenzkollektiv	22
Tabelle 4: Referenzwerte für die Tei Indices im gesunden Referenzkollektiv	23
Tabelle 5: Referenzwerte für die Tei Indices der Akzeptoren und Donatoren	23
Tabelle 6: Vergleich der Tei Indices verschiedener Kollektive	24
Tabelle 7: Vergleich der Tei Indices der Basiswerte bei überlebenden und verstorbenen Akzeptoren	44
Tabelle 8: Vergleich der postinterventionellen Tei Indices bei überlebenden und verstorbenen Akzeptoren	46
Tabelle 9: Vergleich der Tei Indices der Basiswerte bei überlebenden und verstorbenen Donatoren	48
Tabelle 10: Vergleich der postinterventionellen Tei Indices bei überlebenden und verstorbenen Donatoren	50
Tabelle 11: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria umbilicalis der Akzeptoren	60
Tabelle 12: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria umbilicalis der Donatoren	60
Tabelle 13: Statistische Auswertung der Messwerte des Ductus Venosus der Akzeptoren	68
Tabelle 14: Statistische Auswertung der Messwerte des Ductus Venosus der Donatoren	69
Tabelle 15: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria cerebri media der Akzeptoren	82
Tabelle 16: Statistische Auswertung der Messwerte der Arteria cerebri media der Donatoren	83

8. Literaturverzeichnis

Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate pattern after absent and diastolic velocity in umbilical artery-analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1993. 168: 43-50

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

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, L. K. Hornberger LK, Alkazaleh F, McCrindle BW, Roberts A, Berezovska O, Windrim R, Seaward G, 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

Barrea C, Debauche C, Williams O, Jasienski S, Steenhaut P, Sluysmans T, Bernard P, Hubinont C. Twin-to-twin transfusion syndrome: perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy. *J Paediatr Child Health* 2013. 49: E28-34

Berg C, Kamil D, Geipel A, Kohl T, Knöpfle G, Hansmann M, Gembruch U. Absence of ductus venosus-importance of umbilical venous drainage site. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006. 28: 275-281

Burkhardt, T. Vergleich des Nabelschnur-Resistance-Index von monochorialen und dichorionalen Geminischwangerschaften. DiSSERTATION Hochschule Berlin 2003. Kapitel 4

Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med* 2001.29: 390-398

Gembruch, U. Doppler-sonographische Untersuchungen von Arterien und Herz des Feten im Rahmen der pränatalen Medizin. Habilitationsschrift für das Lehrgebiet Gynäkologie und Geburtshilfe 1991, Bonn, 46-65

Gembruch U, Viski S, Bagamery K, Berg C, Germer U. Twin reversed arterial perfusion sequence in twin-to-twin transfusion syndrome after the death of the donor co-twin in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001.17:153-156

Gembruch U, Shi C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2000.15: 20-31

Gembruch U, Meise C, Germer U, Berg C, Geipel A. Venous Doppler ultrasound in 146 fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, 22: 345–350

Gembruch U, Geipel A, Herberg U, Berg C, Fetal cardiac interventions. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012; 216: 162-172

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 e1-6

Habli M, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Plozin W, Crombleholme T. The outcome of twin-twin transfusion syndrome complicated with placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008.199: 424 e1-6

Habli M, Lim FY, Crombleholme T. Twin-to-twin transfusion syndrome: a comprehensive update. *Clin Perinatol* 2009. 36: 391-416

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994. 4: 381-390

Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn.* 2012. 32:22–29

Heyna, C. Verlauf und Prognose von Schwangerschaften mit pränatal diagnostiziertem pathologischen Doppler in der Arteria umbilicalis. Dissertation Berlin 2004.26-29

Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005.81: 273-279

Inamura N, Taketazu M, Smallhorn JF, Hornberger LK. Left ventricular myocardial performance in the fetus with severe tricuspid valve disease and tricuspid insufficiency. *Am J Perinatol* 2005: 91-97

Kainer, F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. *Dtsch Arztebl.* 2002.99: A-2545 / B-2174 / C-2037

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991. 338(8780):1412-1414

König, B., Reinhardt, T., Schuster, H.-P., Hrsg. Kompendium der praktischen Medizin. Heidelberg: Springer Verlag, 2000:201

Kremer.C. Erhöhte Pulsaltitität des Ductus venosus bei Feten mit Rechtsherzvitien. Inaugural-Dissertation 2006. Bonn. 19-25

Lohinger, H. 2012. eBook Grundlagen der Statistik

http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/ee_ztransform.html. 13.07.2016

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

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999. (8 Pt 1):550-555

Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004.110: 3043-3048

Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.:CD002073

Sohn,C.,Tercanli,S., Holzgreve,W.Hrsg., *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag: 1995: 578-584

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

Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Teunissen KA, Lopriore E, Kanhai HH, Le Cessie S, Oepkes D. The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008. 31: 158–163

Trudinger, Bj. (1987). "The umbilical circulation." *Semin Perinatol* 1987. 11:311-321

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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009, Volume 200, Issue 4, Pages 400.e1–400.e7

Van Mieghem T, Giusca S, DeKoninck P, Gucciardo L, Doné E, Hindryckx A, D'Hooge J, Deprest J. Prospective assessment of fetal cardiac function with speckle tracking in healthy fetuses and recipient fetuses of twin-to-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*.2010: 301-308

9. Anhang

In diesem Abschnitt wird detailliert untersucht, ob sich die Zwillinge untereinander beeinflussen. Es wird der Fragestellung nachgegangen, ob sich eine Veränderung des Tei Index des einen Feten auch auf den anderen Feten überträgt. Hierfür werden die Feten näher betrachtet, die im Verlauf verstorben sind. Aufgrund des insgesamt kleinen Kollektivs ist eine Einzelanalyse und deskriptive Eruierung des jeweiligen Verlaufes möglich.

ID der Mutter: 24371

Donator verstirbt 1 Tag nach der Laserkoagulation in der 16. SSW

Basiswert: Tei LV: 0,623; RV: 0,258

Hatte Oligohydramnion, keine Blasenfüllung, keine Klappeninsuffizienzen

Akzeptor hat bei Geburt in der 31+1.SSW ein Atemnotsyndrom und wird nach der Geburt beatmet, Myocard und Herzklappen sind unauffällig

Basiswerte Tei: LV 0,315; RV 0,158

2 Tage nach LC: LV 0,434; RV 0,211

Tei nach Geburt: LV 0,24; RV 0,18

Ductus venosus A-Welle ist vor LC negativ, danach positiv

Perikarderguss sowohl vor als auch nach LC

Ductus venosus PIV weist enorme Abweichungen nach oben im Zeitraum der LC auf

A.cerebri media PI und RI normal

A.umbilicalis PI im Zeitraum der LC stark erhöht, im Verlauf normal

A.umbilicalis RI liegt zwar immer im Normbereich, aber es fällt auf, dass die Werte zum Zeitpunkt der LC höher liegen.

ID der Mutter: 21475

Donator verstirbt, genauer Todeszeitpunkt unbekannt

Leider keine Tei-Werte vorhanden!

2 Laserkoagulationen 20+1. SSW und 20+5. SSW

Ductus venosus A-Welle vor und nach LC negativ

Myocard vor LC unauffällig, nach LC Kardiomegalie

Vena umbilicalis prä LC pulsatil, nach LC kurzzeitige Besserung, aber im Verlauf erneut pulsatil

Ductus venosus PIV nur Messwerte im engen Zeitraum, jedoch alle über der Norm

A.cerebri media PI ein Ausreißer nach oben, sonst normal

A.cerebri media RI abgesehen von einem Ausreißer nach unten normal

A.umbilicalis PI und RI immer über der oberen Norm

Akzeptor wird in der 35+1. SSW geboren

Vena umbilicalis vor der LC pulsatil, nach der LC nicht mehr pulsatil

A.cerebri media PI & RI, A.umbilicalis RI & PI: Werte liegen abgesehen von einer Abweichung nach unten im Normbereich

ID der Mutter: 24659

Akzeptor verstirbt in der 29.SSW, LC in der 25+5.SSW

Tei-Basiswerte: LV 0,787; RV nicht vorhanden

1 Tag nach LC: LV 0,764; **RV 1,006**

2 Tage nach LC: LV 0,409; RV 0,410

4 Tage nach LC: LV 0,539; RV 0,440

Ductus venosus A-Welle vor und nach LC negativ, im Verlauf positiv

Ductus venosus PIV auffällig über der oberen Norm

V.umbilicalis war vor der LC nicht pulsatil, nach der LC monophasisch pulsatil

A.cerebri media PI & RI mit nur 2 Messwerten. Diese liegen im Referenzbereich

A.umbilicalis PI & RI liegen im Normbereich

Myocard vor der LC zeigt eine biventrikuläre Klappeninsuffizienz, Kardiomegalie und Hypertrophie auf.

Nach der LC besteht immer noch die Hypertrophie und zudem eine Hypokontraktilität

Donator wird in der 35.SSW geboren mit Bradykardie-Apnoe-Syndrom und muskulärer Hypotonie

Tei Basiswert: LV nicht vorhanden RV: 0,295

2 Tage nach LC: LV 0,302; RV: 0,103

Vena umbilicalis erst negativ dann positiv

Fruchtwasser und Blasenfüllung normalisieren sich im Verlauf

A.cerebi media PI, RI und A. umbilicalis normal

ID der Mutter: 21340

Akzeptor verstirbt 4 Tage nach LC, LC in der 17+2.SSW

Basiswert: LV: 0,599; **RV: 1,126!**

1 Tag nach LC: RV; 0,532

2 Tage nach LC: LV 0,469; RV: 0,479

Der Akzeptor hat vor LC Kardiomegalie, ausgeprägte Dilatation und Trikuspidalinsuffizienz, keine Besserung nach LC.

Ductus venosus PIV immer weit über der oberen Norm

A.cerebri media PI weit gestreut aber immer im Normbereich

A. cerebri media RI ebenfalls weit gestreut, aber Werte weichen sowohl nach oben als auch nach unten ab

A.umbilicalis PI und RI zum Teil weit über der oberen Norm

Der Donator verstirbt 4 Tage nach LC, LC in 17+2. SSW

Basiswert: RV 0,332

1 Tag nach LC: LV 0,184;RV 0,317

2 Tage nach LC: LV 0,257; RV 0,280

Myocard sowohl vor als auch nach LC unauffällig.

Blase: von stuck twin zur geringen Füllung

Ductus venosus PIV nur Messwerte, einer davon weit über der oberen Norm

A. cerebri media PI und RI, A.umbilicalis PI und RI mit Abweichungen nach oben

ID der Mutter: 22959

Der Akzeptor verstirbt in 29+4. SSW , LC in 24+2. SSW

Tei Basiswerte: LV 0,450; RV 0,706

1 Tag nach LC: LV 0,5; RV 0,175

Myocard vor LC moderate Dilatation und Myokardhypertrophie

Nach LC ausgeprägte Dilatation und Kardiomegalie

Ductus venosus PIV nur 3 Messwerte davon 2 über der Norm

A.cerebri media PI und RI normal

A.umbilicalis PI und RI zum Teil weite Abweichungen über der oberen Norm

Der Donator entwickelt 4 Tage nach der LC eine Hirnblutung, Tod ebenfalls in 29+5. SSW

Keine Tei-Werte vor der LC vorhanden

1 Tag nach LC: LV 0,622; RV 0,154

Myocard vor LC unauffällig, nach LC im Verlauf Hypertrophie, Dilatation und Trikuspidalinsuffizienz

A.cerebri media PI und RI abgesehen von einem Ausreißer nach unten normal

A.umbilicalis PI und RI eine Abweichung nach oben, sonst normal

Nach der Feststellung des intrauterinen Fruchttodes des Akzeptors erfolgte auf Wunsch der Eltern der Fetozid des Donators.

ID der Mutter: 23026

Akzeptor verstirbt 3 Tage nach der Geburt in der 26+5. SSW, Akzeptor kommt auf die Welt mit Perikarderguss, Aszites, Thrombozytopenie und Hydrops, Beatmung nach der Geburt

Basiswerte: Tei LV: 0,375; RV: 0,549

1 Tag nach LC: LV: 0,500; **RV: 1,354!**

2 Tage nach LC: LV: 0,641; RV: 0,518 **aber** Kontrollwerte: LV: 0,60; **RV: 1,244**

3 Tage nach LC: LV :0,488; RV: 0,564

Vor LC: biventrikuläre Hypertrophie, Dilatation, Hypokontraktilität, AV-Klappeninsuffizienz

Nach LC: Keine Besserung, Kardiomegalie, ausgeprägte Dilatation, AV-Klappeninsuffizienz

Vena umbilicalis nach LC pulsatil, davor keine Angaben vorhanden

Ductus venosus A-Welle nach LC zunächst negativ, später positiv

Ductus venosus PIV Werte weichen extrem von der Norm ab!

A.cerebri media PI und RI zum Teil unter der unteren Norm

A.umbilicalis PI immer weit über der oberen Norm

A.umbilicalis RI abgesehen von einem Ausreißer nach oben normwertig

Donator kommt auf die Welt in der 26+5.SSW mit bronchopulmonaler Dysplasie, Perikarderguss, Hydrops, Thrombozytopenie und Hirnblutung. Ebenfalls Beatmung nach der Geburt.

Basiswerte: Tei LV nicht vorhanden, Tei RV: 0,523

1 Tag nach LC: LV 0,397; RV 0,116

2 Tage nach LC: LV 0,211; RV 0,249

3 Tage nach LC: LV 0,492; RV 0,687

Myocard und Herzklappen waren vor und nach LC unauffällig

V.umbilicalis nach LC pulsatil, vor LC keine Angaben

Ductus venosus PIV mit einer Ausnahme, die nach oben abweicht, normal

A.cerebri media PI und RI normal

A.umbilicalis weit über der Norm

A.umbilicalis RI im Bereich der oberen Norm mit Grenzüberschreitungen nach oben

ID der Mutter: 1932

Der Akzeptor verstirbt in 21.SSW, LC in 17+5. SSW

Basiswerte: LV 0,262; RV 0,323

3 Tage nach LC: LV 0,133; **RV 0,072**

Vor und nach LC Hypertrophie, Dilatation, Trikuspidalinsuffizienz

Ductus venosus PI zum Teil weit über der oberen Norm

A.cerebri media PI mit einer Abweichung nach unten, sonst normal

A. cerebri media RI weicht sowohl nach oben als auch nach unten ab

Der Donator verstirbt in 21.SSW

Basiswerte: LV 0,500; **RV: 0,097**

3 Tage nach LC: LV 0,172; RV 0,226

Kardial vor und nach LC unauffällig

Entwicklung von stuck twin zur guten Füllung

Ductus venosus PIV weit über der oberen Norm

A.cerebri media PI und RI zum Teil über der oberen Norm

A.umbilicalis PI und RI mit einem einzelnen Ausreißer nach oben, sonst normal

10. Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Privatdozentin Dr. med. Ulrike Herberg für die fachliche und mentale Betreuung dieser Dissertation. Ich danke ihr für ihre unermüdliche Unterstützung und Geduld.

Ich danke für die Durchführung der sonographischen Untersuchungen, ohne die diese Studie nicht stattgefunden hätte. Die Untersuchungen erfolgten durch Frau Privatdozentin Dr.med. Ulrike Herberg, Prof. Dr.med. Thomas Kohl, Prof. Dr. med. Annegret Geipel und Prof. Dr. med. Gembruch.

Ein besonderer Dank gilt Frau Jana Kotzmann, die mich in allen Belangen der Statistik unterstützte. Zudem danke ich Frau Dr.med. Katharina Linden für die konstruktiven Korrekturvorschläge.

Ich danke meinem Bruder für die positive Motivation, meine Arbeit auch während meiner Facharztausbildung weiter fertigzustellen.

Zudem danke ich meinem Mann, der mir stets Auftrieb gegeben und mich unterstützt hat.