

**Neurologische Langzeitentwicklung von eineiigen Zwillingen
im Alter von sechs und zehn Jahren nach intrauteriner Laser-Therapie
bei Feto-Fetalem-Transfusionssyndrom**

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

Pauline Therese Gräve
aus Bonn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Annegret Geipel

Tag der Mündlichen Prüfung:
30.10.2012

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde
des Universitätsklinikums Bonn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1. Inzidenz und Arten von Zwillingschwangerschaften	7
1.2. Risiken der verschiedenen Zwillingschwangerschaften	9
1.3. Aufbau der monochorialen Plazenta	9
1.4. Pathophysiologie des Feto-Fetalen Transfusionssyndroms	10
1.5. Morbidität und Mortalität der Feten	12
1.6. Diagnose und Stadieneinteilung des FFTS	13
1.7. Therapieoptionen	14
1.8. Studienergebnisse der verschiedenen Therapieformen	17
1.9. Fragestellungen	24
2. Material und Methoden	25
2.1. Gesamt- Patientenkollektiv	25
2.2. Teil 1: „6-Jahres-Untersuchung“	26
2.2.1. <i>Patientenkollektiv</i>	26
2.2.2. <i>Studiendesign</i>	26
2.2.3. <i>Methoden</i>	26
2.3. Teil 2: „10-Jahres-Untersuchung“	28
2.3.1. <i>Patientenkollektiv</i>	28
2.3.2. <i>Studiendesign</i>	29
2.3.3. <i>Methoden</i>	29
2.4. Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse und statistische Auswertung	34
3.1. Teil 1: „6-Jahres-Untersuchung“	34
3.1.1. <i>Ergebnisse der neurologischen Untersuchung</i>	34
3.1.2. <i>Vergleich der „6-Jahres-Daten“ mit den Ergebnissen der Voruntersuchung mit 2 Jahren und 10 Monaten</i>	39
3.1.3. <i>Patientenkollektiv ohne Nachuntersuchung mit 6 Jahren.....</i>	43
3.1.4. <i>Ergebnisse der Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)</i>	44
3.2. Teil 2: „10-Jahres-Untersuchung“	49
3.2.1. <i>Ergebnisse der neurologischen Untersuchung</i>	49

3.2.2. Vergleich der neurologischen Untersuchungsergebnisse mit 3, 6 und 10 Jahren	51
3.2.3. Ergebnisse des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests-IV	51
3.2.4. Ergebnisse des Turm von London-Tests	60
3.2.5. Ergebnisse des Zahlenverbindungstests	61
3.2.6. Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Tests	61
3.2.7. Vergleich des Zahlenverbindungstests mit der Unterkategorie „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ des HAWIK-IV	65
3.2.8. Vergleich des Turm von London-Tests mit der Unterkategorie „Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken“ des HAWIK-IV	66
4. Diskussion	67
4.1. Diskussion der Ergebnisse der „6-Jahres-Untersuchung“	67
4.1.1. Neurologische Untersuchung und Auswertung der Fragebögen und Untersuchungshefte	67
4.1.2. Diskussion der Ergebnisse der Kaufman Assessment Battery	74
4.2. Diskussion der Ergebnisse der „10-Jahres-Untersuchung“	75
4.2.1. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung	75
4.2.2. Diskussion der Ergebnisse des HAWIK-IV, TLD und ZVT	76
5. Zusammenfassung	78
5.1. Allgemeines zum Feto-Fetalen-Transfusionssyndrom	78
5.2. Methoden und Studienziele	78
5.3. Ergebnisse	79
5.4. Fazit	80
6. Literaturverzeichnis	81
Danksagung	89

1. Einleitung

1.1. Inzidenz und Arten von Zwillingschwangerschaften

Zwillingschwangerschaften treten mit einer Wahrscheinlichkeit von ungefähr eins zu 85 auf. Davon sind 30 % eineiig (monozygot) und 70 % zweieiig (dizygot) (Farmer und Hirose, 2002). Dizygoten Zwillingschwangerschaften entstehen durch die Befruchtung von zwei verschiedenen Oocyten, die in separaten Follikeln herangereift sind.

Erhöhte FSH-Werte der Mutter, acht Tage um die Ovulation herum, scheinen eine maßgebliche Rolle für das Heranreifen von zwei Oozyten zu spielen. Alle dizygoten Zwillingschwangerschaften sind dichorial und diamnial, das heißt jeder Embryo hat seine eigene Plazenta und eine eigene Chorion- und Amnionhülle.

Die entstehenden Kinder sind genotypisch nicht identisch, die Ähnlichkeit des Erbgutes entspricht stattdessen der von Geschwistern. Sie können gleichgeschlechtlich oder andersgeschlechtlich sein.

Die Inzidenz von dizygoten Zwillingen variiert sehr stark, sie ist auch abhängig von der ethnischen Abstammung. So liegt die Inzidenz bei orientalischen Völkern bei lediglich 3 pro Tausend, bei Kaukasiern bei 8 pro Tausend und bei der Afrikanischen Bevölkerung bei 16 pro tausend Schwangerschaften. Sogar Afroamerikaner haben, trotz der Heterogenität ihrer Gruppe, ähnliche Inzidenzen für dizygoten Schwangerschaften wie ihre Vorfahren.

Diese Diskrepanzen scheinen durch unterschiedliche FSH-Spiegel hervorgerufen zu werden. Darüber hinaus besteht mit zunehmendem Lebensalter der Mutter eine größere Wahrscheinlichkeit dizygoten Zwillinge zu bekommen, diese Rate sinkt aber bei Frauen über 37 Jahren wieder ab, womöglich durch höhere Abortraten (Keith, 1995). Außerdem gibt es eine genetische Disposition zur dizygoten Zwillingschwangerschaft: Paare mit Zwillingen in der Familie der Frau, haben ein mehr als dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine erneute Zwillingschwangerschaft (Moore, 2007).

Die moderne Reproduktionsmedizin sorgt mit Ovulationsinduktion und in vitro-Fertilisation vor allem in den Industrieländern für höhere dizygoten Zwillingsraten (Keith, 1995).

Die Häufigkeit von monozygoten Zwillingen ist auf der ganzen Welt mit 3,5 pro tausend Schwangerschaften ungefähr konstant (Farmer und Hirose, 2002).

Monozygote Zwillinge entstehen durch die Teilung eines Embryoblasten innerhalb von vierzehn Tagen nach der Befruchtung. Beide Hälften tragen das gleiche Erbgut und haben daher das gleiche Geschlecht (Keith, 1995). Körperliche Unterschiede zwischen monozygoten Zwillingen resultieren entweder aus Umweltfaktoren oder sind epigenetischer Natur (Moore, 2007). Der Zeitpunkt der Teilung bestimmt die Chorion- und Amnionverhältnisse. In 18 % bis 36 % der Fälle findet die Teilung zwischen dem Zygoten- und Morulastadium statt, das ist bis zu 5 Tage nach der Befruchtung. Aus dieser frühen Teilung gehen dichoriale, diamniale Zwillinge hervor. D. h., wie bei den dizygoten Zwillingen, hat auch hier jeder Embryo seine eigene Plazenta und eine eigene Chorion- und Amnionhülle.

In 60 % bis 70 % der Fälle findet die Teilung im Blastozystenstadium fünf bis sieben Tage nach der Befruchtung statt. Die resultierenden Embryonen sind monochorial und diamnial, d.h. sie teilen sich eine Plazenta und Chorionhöhle, haben aber getrennte Amnionhöhlen. In seltenen Fällen (1 %) erfolgt die Teilung erst acht Tage nach der Befruchtung, die entstehenden Embryonen sind monochorial und monoamnial, d.h., die Embryonen teilen sich eine Chorion- und eine Amnionhöhle.

Einen Sonderfall der monozygoten Zwillinge stellen die siamesischen Zwillinge dar. Sie treten mit einer Häufigkeit von eins zu 400 monozygoten Zwillingspaaren auf, die Zahl variiert allerdings je nach geographischer Region. Siamesische Zwillinge sind monochoriale und monoamniale Zwillinge. Sie teilen sich Amnion- und Chorionhöhle und sind an unterschiedlichen Stellen ihres Körpers miteinander verbunden. Die Körperteile sind entweder komplett verdoppelt, d.h. jeder Zwilling hat noch zwei Arme und Beine etc. oder sie sind inkomplett verdoppelt, sie haben beispielsweise jeder zwei Beine, aber nur zwei gemeinsame Arme. Siamesische Zwillinge entstehen durch fehlerhafte und späte Teilung (nach dem 14. Tag postkonzeptionell) einer Oozyte.

Die Eiigkeit der Zwillinge und die oben genannten Chorion- und Amnionverhältnisse sind für die Risikoabschätzung der Schwangerschaft von großer Bedeutung.

Deshalb sollten frühzeitig durch transvaginale und transabdominelle Sonographie die Eiigkeit und die Chorion- und Amnionverhältnisse festgestellt werden.

Bei der sonographischen Untersuchung weisen zwei separate Plazenten auf dichoriale Zwillinge hin, eine einzelne Plazentamasse mit einer nur dünnen Membran zwischen den beiden Feten auf monochoriale, diamniale Zwillinge und ein Fehlen der Membran

zwischen den Feten weist auf monochoriale, monoamniotale Zwillinge hin. Dabei muss beachtet werden, dass dichoriale Plazenten auch verschmolzen sein können, so dass letztlich vor allem die Membran zwischen den Feten begutachtet werden muss.

Auf diese Kriterien hin sollten die Plazenten bzw. die Plazenta auch nach der Entbindung gründlich untersucht werden. Darüber hinaus sollten auch die Ursprungsstellen der Nabelschnüre untersucht werden, um die Größe der Versorgungsgebiete der beiden Feten innerhalb der Plazenta abzuschätzen (Keith, 1995).

1.2. Risiken der verschiedenen Zwillingsschwangerschaften

Monochoriale, monoamniotale Zwillinge haben eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität als diamniotale Zwillinge. So sind kongenitale Anomalien, Nabelschnurverknötungen, Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Fruchttod häufige Komplikationen (Keith, 1995).

Aber auch monochoriale, diamniotale Zwillingsschwangerschaften bergen schwerwiegende Risiken, die mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden sind. Die perinatale Mortalität von monochorialen Zwillingen ist doppelt so hoch wie die von dichorialen Zwillingen und vier Mal so hoch wie die von Einlingen. Die fetale Mortalitätsrate zwischen 10 und 24 Gestationswochen ist sogar sechsmal so hoch wie die von dichorialen Zwillingen und von Einlingen (Lewi et al., 2003).

1.3. Aufbau der monochorialen Plazenta

Die monochoriale Zwillingeplazenta ist entwicklungsgeschichtlich eigentlich nur für die Ernährung eines Fetus gemacht und die spezielle Gefäßanatomie dieser geteilten Plazenta, mit ihren Gefäßanastomosen zwischen den Feten sorgt für Komplikationen. Eine ungleiche Teilung der Versorgungsgebiete kann ein abweichendes Gewicht der Feten zur Folge haben. Sonographische Hinweise dafür können eine zentrale und eine randständige Insertion der Nabelschnüre und diskordantes geschätztes Gewicht der Feten sein (Farmer und Hirose, 2002).

Gefäßanastomosen finden sich in 96 % aller monochorialen Plazenten. Bei dichorialen Plazenten sind sie nicht vorhanden (Lewi et al., 2003). Es gibt zwei Typen von Gefäßanastomosen: oberflächliche und tiefe. Die oberflächlichen Anastomosen liegen auf der Chorionplatte und verbinden Gefäße desgleichen Typs. Es gibt arterio-arterielle (AAA) und veno-venöse Anastomosen (VVA), in denen ein bidirektionaler Fluss, abhängig von den Blutdruckverhältnissen der Feten, unterhalten wird.

Tiefe Anastomosen hingegen bestehen aus einer Chorionarterie des einen Fetus, die in das Plazentaparenchym eintaucht, um dort, innerhalb eines Kotyledons, eine drainierende Chorionvene des anderen Fetus mit Blut zu speisen. Diese arterio-venösen Anastomosen (AVA) sind im engen Sinne gar keine Anastomosen, da sie die kapilläre Zirkulation nicht umgehen. AAA und AVA sind in der Mehrzahl der monochorialen Plazenten vorhanden, VVA in ca. 25 %. Dies lässt sich mit Hilfe von Injektionsstudien nachweisen, bei denen Markersubstanzen in einen Zwilling injiziert werden und diese dann beim anderen Zwilling gemessen werden können (Wee und Fisk, 2002).

Injektionsstudien können auch nach der Entbindung durchgeführt werden, indem unterschiedliche Farbstoffe in die Venen und Arterien der Plazenta injiziert werden. Anschließend wird die Plazenta betrachtet und fotografiert (van den Wijngaard 2007).

1.4. Pathophysiologie des Feto-Fetalen Transfusionssyndroms

Der interfetale Blutfluss über die vorhandenen Anastomosen ist normalerweise ein balanciertes Phänomen, d.h. netto fließt genauso viel Blut von einem wie zum anderen Fetus.

Bei ungefähr 15 % aller monochorialen Schwangerschaften kommt es im Laufe des zweiten Trimenons allerdings zu einer chronischen Imbalance dieser Flüsse, die zum Feto-Fetalen Transfusionssyndrom (FFTS) führt (Lewi 2003). Dieses Ungleichgewicht entsteht, wenn tiefe arterio-venöse Anastomosen vorhanden sind, d.h. ein Blutfluss vom einen Fetus zum anderen Fetus besteht, ohne dass dieser durch bidirektionale Flüsse der oberflächlichen arterio-arteriellen- oder veno-venösen Anastomosen ausgeglichen wird. Entweder fehlen die oberflächlichen bidirektionalen Anastomosen komplett, oder ihr Kaliber ist wesentlich kleiner als das der arterio-venösen Anastomosen, so dass dennoch eine Imbalance entsteht (Bajoria 1998). Je mehr Anastomosen vorhanden sind,

und je mehr verschiedene Typen vorliegen, desto geringer ist das Risiko ein FFTS zu entwickeln. Darüber hinaus prognostiziert die Entdeckung von arterio-arteriellen Anastomosen bei durch FFTS komplizierten Schwangerschaften eine höhere Überlebensrate der Feten (Walker et al., 2007).

Das initiale Geschehen beim FFTS ist die Transfusion schon weniger Milliliter Blut von einem Fetus (Donator) zum anderen (Akzeptor) über die AV- Anastomose. Dadurch erhöht sich das zirkulierende Blutvolumen beim Akzeptor (Keith, 1995), welches über eine erhöhte Produktion von atrialem natriuretischen Peptid eine Polyurie und ein Polyhydramnion auslöst (Bajoria et al., 2001).

Das Blut des Akzeptors wird daraufhin viskös und hyperosmotisch. Es absorbiert während der Passage durch die Plazenta Wasser aus dem maternalen Kreislauf. Diese Hämodilution führt zu einer erneuten Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens des Akzeptors und verstärkt wiederum die Polyurie und das Polyhydramnion (Keith, 1995).

Das Blutvolumen des Donators verringert sich durch die kontinuierliche Transfusion des anderen Zwillings und führt zu einem verminderten Perfusionsdruck, auf welchen der Donator mit einer verminderten Urinausscheidung und daraus folgend mit einem Oligohydramnion reagiert. Die resultierende Hypotension des Donators bewirkt eine Ausschüttung von Vasokonstriktoren, so wird zum Beispiel das Renin-Angiotensin-Aldosteron- System (RAAS) aktiviert, das den arteriellen Gefäßwiderstand des Donators erhöht. Dies führt zu einer Wachstumsrestriktion des Donators und kann zu einem fehlenden oder umgekehrten enddiastolischen Fluß in der Umbilikalarterie des Donators führen.

Die vom Donator gebildeten Mediatoren des RAAS werden über die plazentären Anastomosen auch zum Akzeptor transfundiert, bei dem das RAAS herunterreguliert ist. Dadurch erhöhen sie auch das Herzzeitvolumen des Akzeptors und verstärken dessen Hypertension (Walker et al., 2007).

Bajoria et al. (1999) konnten zeigen, dass die Endothelin-Konzentrationen der Akzeptoren zweieinhalb Mal so hoch wie die der Donatoren waren. Sie vermuteten aber keine erhöhte Endothelin-Produktion des Akzeptors, sondern eine höhere plazentäre Produktion im Versorgungsgebiet des Akzeptors. Diese würde durch einen schlechteren Sauerstoffaustausch des Blutes des Akzeptors ausgelöst. Für die schlechtere Perfusion seien die erhöhte Viskosität und der verstärkte Druck des Polyhydramnions auf die

Plazenta verantwortlich. Sie vermuteten, dass die erhöhten Endothelin-Konzentrationen beim Rezipienten zu den häufig beobachteten Komplikationen wie Kardiomegalie, Mitralklappeninsuffizienz und Hydrops fetalis führen können.

Donator und Akzeptor weisen beide erhöhte Erythropoetin-Werte auf, diese resultieren vermutlich aus einer Hypoxie, die sich auch im Säure-Base-Haushalt widerspiegelt. Beim Akzeptor liegt der Hypoxie der oben beschriebene, schlechtere transplazentäre Stoffaustausch zugrunde. Die Hypoxie des Donators erfolgt u.a. womöglich durch eine schlechtere Perfusion auf Grund eines kleineren plazentären Territoriums oder einer abnormalen Nabelschnurinsertion.

Barr et al. (1997) werteten Autopsien von Feten aus, die vom FFTS betroffen waren. Dabei fanden sie bei den Donatoren Fehlbildungen der Nierentubuli im proximalen Konvolut. Dies führten sie auf die Störung der Tubulusdifferenzierung durch die chronische Hypotension des Donators zurück.

Vom FFTS abzugrenzen ist die Anämie-Polyzythämie-Sequenz (TAPS). Es handelt sich dabei um eine atypische Form der Feto-Fetalen Transfusion, die spontan bei unkomplizierten monochorialen Schwangerschaften auftreten kann, oder akut nach Lasereingriff bei Feten mit FFTS. Dabei besteht eine große Hämoglobindifferenz bei den Feten, ohne dass ein Polyhydramnion und ein Oligohydramnion, als Diagnosekriterien für FFTS, vorliegen. Eine TAPS liegt in etwa 13 % der Schwangerschaften nach Lasertherapie bei FFTS und in 3-5 % der monochorialen Schwangerschaften vor. Das optimale Management dafür ist noch nicht bekannt (Lopriore et al., 2010).

1.5. Morbidität und Mortalität der Feten

Wenn das Feto-Fetale Transfusionsyndrom nicht behandelt wird, liegt die Mortalitätsrate bei circa. 90 %. Entweder stirbt der Akzeptor an Herzversagen, oder der Donator durch ständige Minderperfusion. Da die Blutkreisläufe der Feten miteinander verbunden sind, kommt es bei intrauterinem Fruchttod eines Zwillings meist zum Verbluten des zunächst Überlebenden in den anderen. Falls dennoch einer der Feten überlebt, führt die entstehende Hypotension in ca. 30 % der Fälle zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen. Außerdem birgt der erhöhte Druck des Polyhydramnions die Gefahr

von vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung, welche wiederum mit extremer Frühgeburtlichkeit einhergehen können (Hecher et al., 2000).

Zwillingspaare mit FFTS haben aber trotz therapeutischer Intervention eine höhere Morbidität und Mortalität. Komplikationen sind, wie oben bereits erwähnt, intrauteriner Fruchttod, Frühgeburtlichkeit, zerebrale Schädigungen, Wachstumsrestriktion, Tubulusdysplasie der Nieren und Kardiomegalie.

Die Pathogenese der zerebralen Schädigungen ist noch nicht geklärt. Vermutlich entstehen die Schädigungen pränatal durch das hämodynamische und hämatologische Ungleichgewicht und postnatal durch die Folgen von Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion (Lopriore et al., 2006).

Lopriore et al. (2008) berichteten darüber hinaus von intrauterin erworbenen Fehlbildungen der Extremitäten bei Zwillingen mit FFTS. Diese kommen zwar auch bei monchorialen Zwillingspaaren ohne FFTS vor, bei Paaren mit FFTS war aber jeweils nur der Akzeptor betroffen. Die Pathophysiologie dieser Komplikation ist unbekannt, könnte aber mit einem vaskulär-ischämischen Geschehen, im Rahmen von Polyzythämie, erhöhten Angiotensin-Spiegeln oder thrombotischen Verschlüssen zusammenhängen.

1.6. Diagnose und Stadieneinteilung des FFTS

Die Diagnose für FFTS wurde historisch anhand neonataler Kriterien gestellt. Diese waren ein diskordantes Gewicht von mehr als 20 % und Hämoglobin-Unterschiede von mehr als 5 g/dl. Diese Kriterien sind allerdings nicht mehr gültig, da man diese Konstellationen auch bei dichorialen Zwillingen findet und sie das Überleben beider Zwillinge voraussetzen.

Das 1999 von Quintero entwickelte Staging-System ermöglicht eine einheitlichere Einstufung (Walker et al., 2007). FFTS ist sonographisch definiert als die Anwesenheit eines Polyhydramnions (mehr als 8 cm vertikaler Umfang) des einen Zwillinges und eines Oligohydramnions (weniger als 2 cm vertikaler Umfang) beim anderen Zwillings. Andere für die Diagnosestellung wichtige Parameter sind eine einzige Plazenta, gleiches Geschlecht, Hydrops fetalis und abnormale Dopplerflüsse.

Quintero-Stadium I bezeichnet ein Polyhydramnion des einen Fetus und ein Oligohydramnion des anderen Fetus und eine noch sichtbare Blase des Donators.

Quintero-Stadium II beinhaltet jeweils Poly- und Oligohydramnion, eine nicht sichtbare Blase des Donators und ein „festkleben“ (stuck twin) des Donators in seiner Amnionhöhle. Darüber hinaus beinhaltet es regelhafte Dopplerflüsse. Das Quintero-Stadium III ist durch Poly- und Oligohydramnion, nicht sichtbare Blase des Donors und abnormale Dopplerflüsse gekennzeichnet. Dabei handelt es sich typischerweise um fehlende enddiastolische Flüsse in der Umbilikalarterie des Donators und/oder irreguläre venöse Flüsse des Akzeptors, wie umgekehrte Flüsse im Ductus venosus oder pulsatile Flüsse in der Umbilicalvene. Von Quintero Stadium IV spricht man bei zusätzlichem Vorhandensein von Aszites oder Hydrops fetalis bei einem der Feten. Quintero Stadium V bezeichnet den Tod eines der Feten. Quintero et al. (1999) erhofften sich von diesem Klassifikationssystem eine bessere Beratung der Patientinnen, die Individualisierung der Therapieoptionen und eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse an verschiedenen Kompetenzzentren.

Der praktische Nutzen des Quintero-Staging-System ist aber kürzlich vermehrt in Frage gestellt worden (Stamilio et al., 2010).

In einer Meta-Analyse von mehreren Studien, die sich mit Überlebensraten für die unterschiedlichen Quintero-Stadien beschäftigten, konnten Rossi et al. (2009) zeigen, dass das Quintero-Staging-System keine Information über die Prognose der Feten bietet. Daher fordern sie die Entwicklung eines neuen Staging-Systems.

1.7. Therapieoptionen

Mögliche Therapieoptionen des FFTS sind Amniodrainage, Septostomie und Laserkoagulation der Gefäßanastomosen. Die Amniodrainage reduziert die perinatale Morbidität und Mortalität, indem sie die mit dem Polyhydramnion assoziierte Gefahr von vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung verringert (Walker et al., 2007). Darüber hinaus verbessert sich durch eine Verminderung des intraamnialen Drucks die Perfusion der Plazenta und die Zerebralarterien der Feten dilatieren sich (Hubinont et al., 2000). Durchgeführt wird die Amniodrainage in den verschiedenen Kliniken recht unterschiedlich, Hubinont et al. (2000) beschrieben ihre Technik wie folgt: Die Patientin wird auf ihre linke Seite gelagert. Es wird eine Lokalanästhesie, und bei wiederholten Eingriffen auch eine Antibiotikaprophylaxe, verabreicht. Eine 18-gauge Nadel wird

ultraschallgesteuert in die Fruchtblase des Akzeptors eingeführt. Der transplazentäre Zugang sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Anschließend wird das Fruchtwasser entweder mit Spritzen oder mit einem Vakuumsystem reduziert. Es werden mehrere Liter Fruchtwasser entnommen und die Prozedur muss bei Wiederauftreten eines Polyhydramnions wiederholt werden. In manchen Zentren werden den Schwangeren prophylaktisch Tokolytika verabreicht, es gibt darüber aber noch keinen Konsens (Walker et al., 2007).

Bei der Septostomie wird das Septum zwischen den Feten absichtlich punktiert oder zerrissen. Dadurch kommt es zu einer Normalisierung der Fruchtwassermengen beider Feten und zu einer Verbesserung der fetalen Dopplerflüsse (Hubinont et al., 2000). Für die Punktion der Membran verwendet man eine 22 Gauge Nadel, die unter sonographischer Kontrolle durch die Fruchthöhle des Donators in die Fruchthöhle des Rezipienten gestochen wird. Der Zugang durch die Fruchthöhle des Donators wird wegen der, auf diese Weise besseren, sonographischen Darstellung der Nadel gewählt (Moise et al., 2005). Wie bei der Amniodrainage können auch hier prophylaktische Tokolytika und Antibiosen zum Einsatz kommen. Das Hauptrisiko ist die Schaffung von monoamnialen Verhältnissen, die zu Nabelschnurverknötungen der Feten führen können (Hubinont et al., 2000). Ein Vorteil der Septostomie gegenüber Amniodrainage ist jedoch, dass häufig nur eine Behandlung erforderlich ist (Moise et al., 2005).

Die endoskopische Laserkoagulation der Gefäßanastomosen stellt eine kausale Therapie dar, da die eigentliche Ursache des Syndroms beseitigt wird (Hecher et al., 2000).

Vor Beginn des Eingriffes werden die Plazenta und beide Nabelschnuransatzstellen sonographisch dargestellt. Der Zugangsweg zum mütterlichen Abdomen sollte so gewählt werden, dass keine Verletzung der Plazenta und der Feten zu erwarten ist und dass die Oberfläche der Plazenta zwischen den beiden Nabelschnurinsertionen erreicht werden kann. Dies kann in Fällen mit einer Vorderwandplazenta erschwert sein.

Unter Lokalanästhesie und kontinuierlicher ultrasonographischer Kontrolle wird ein starres 1,9-mm Fetoskop, in einem 9.8 F Trokar perkutan bis in die Amnionhöhle des Rezipienten vorgeschoben. Anschließend wird ein Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet Laser mit 0,4 mm Durchmesser durch den Arbeitskanal geschoben. Der

Ursprung des Septums wird zwischen den Feten auf der Chorion-Platte systematisch untersucht, um die Anastomosen zu identifizieren. Oberflächliche arterio-arterielle und veno-venöse sowie tiefe arterio-venöse Anastomosen werden mit 50 bis 60 Watt koaguliert (Hecher et al., 1999). Alle Gefäße, die die Membran zwischen den Feten kreuzen, aber keine Anastomosen bilden, bleiben unberührt. Von dieser selektiven Koagulation scheint vor allem der Donator zu profitieren (Hecher et al., 2000). Um die Gefahr eines vorzeitigen Blasensprunges zu reduzieren, wird anschließend so viel Fruchtwasser abgelassen, bis sich die Menge normalisiert hat. Die Patientinnen erhalten prophylaktisch Antibiotika und Tokolytika (Hecher et al., 1999).

In manchen Fällen ist die Sicht auf die Plazentaoberfläche durch blutiges oder trübes Fruchtwasser oder durch enge räumliche Verhältnisse erschwert.

Kohl et al. (2007) behelfen sich in diesen Fällen mit einer Kohlendioxid-Insufflation des Uterus, die neben der Schaffung besserer Sicht- und Platzverhältnisse auch eine bessere Kontrolle über Blutungsereignisse ermöglicht. Ein Ausschlusskriterium für die Laserkoagulation ist meist eine über die 26. Gestationswoche hinausgehende Schwangerschaft, da hier eher die Entbindung oder eine Amniodrainage in Betracht käme.

In den folgenden Tabellen sind unterschiedliche Studienresultate zu den verschiedenen Behandlungstechniken aufgeführt. Es liegen nur wenige Daten zur Septostomie vor.

1.8. Studienergebnisse der verschiedenen Therapieformen

Überlebensrate der Kinder nach den verschiedenen Therapieoptionen:

Laserkoagulation	Gray et al. 2006	Senat et al. 2004	Hecher et al. 2000	Hecher et al. 1999
Anzahl der Schwangerschaften	31	72	127	73
überlebende Kinder/ Gesamtzahl der Kinder	48 / 62 (77,4 %)	81 / 144 (55,6 %) ¹	172 / 254 (68 %)	89 / 146 (61 %)
2 Überlebende	21 / 31 (67,7 %)	26 / 72 (36 %)	69 / 127 (54 %)	31 / 73 (42 %)
1 Überlebender	6 / 31 (19,4 %)	29 / 72 (40 %)	34 / 127 (27 %)	27 / 73 (37 %)
Kein Überlebender	4 / 31 (12,9 %)	17 / 72 (24 %)	25 / 127 (19,7 %)	15 / 73 (21 %)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt in Wochen	34	33,3	34,4	33,7

¹ Anzahl der überlebenden Kinder mit 6 Monaten

Tab. 1: Studienergebnisse der Laserkoagulation

Laserkoagulation (Fortsetzung)	Muratore et al. 2009	Luks et al. 2009	Lenclen et al. 2007	Middeldorp et al. 2007
Anzahl der Schwangerschaften	163	59	58	100
Anzahl der überlebenden Kinder/ Gesamtzahl der Kinder	205 / 326 (63 %)	68 / 118 (57,6 %)	89 / 116 (76,7 %)	139 / 200 (69,5 %)
2 Überlebende	81 / 163 (50 %)	22 / 59 (37,2 %)		58 / 100 (58 %)
1 Überlebender	43 / 163 (26 %)	24 / 59 (40,1 %)		23 / 100 (23 %)
Kein Überlebender	39 / 163 (24 %)	11 / 59 (18,6 %)		19 / 100 (19 %)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt in Wochen		33,5	30,1	33

Tab. 2: Studienergebnisse der Laserkoagulation (Fortsetzung)

Amniodrainage	Lenclen et al. 2007	Gray et al. 2006	Senat et al. 2004	Hecher et al. 1999
Anzahl der Schwangerschaften	21	7	70	43
Anzahl der überlebenden Kinder/ Gesamtzahl der Kinder	22 / 42 (52,4 %)	32 / 54 (59,3 %)	54 ¹ / 140 (38,6 %)	44 / 86 (51 %)
2 Überlebende		14 / 27 (51,9 %)	18 / 70 (26 %)	18 / 43 (42 %)
1 Überlebender		4 / 27 (14,8 %)	18 / 70 (26 %)	8 / 43 (19 %)
Kein Überlebender		9 / 27 (33,3 %)	34 / 70 (49 %)	17 / 43 (40 %)
Mittleres Gestationsalter bei Geburt in Wochen	28,9	28	29	29,4

¹ Anzahl der überlebenden Kinder mit 6 Monaten

Tab. 3: Studienergebnisse der Amniodrainage

Septostomie	Moise et al. 2005	Johnson et al. 2001	Hubinont et al. 2000
Anzahl der Schwangerschaften	35	7	7
Überlebende Kinder/ Gesamtzahl der Kinder	49 / 70 (70 %)	10 / 14 (71 %)	8 / 14 (57 %)
2 Überlebende	21 / 35 (60 %)	4 / 7 (57 %)	
1 Überlebender	7 / 35 (20 %)	2 / 7 (29 %)	
Kein Überlebender	7 / 35 (20 %)	1 / 7 (14 %)	
Mittleres Gestationsalter bei Geburt in Wochen	30,7	30	

Tab. 4: Studienergebnisse der Septostomie

	Anzahl der Kinder	Normale neurologische Entwicklung	Geringfügige neurologische Störung	Schwerwiegende neurologische Störung
Amnioreduktion				
Reisner et al. 1993	39			18 %
Cincotta et al. 2000	23		22 %	
Mari et al. 2000	42	67 %	26 %	7 %
Haverkamp et al. 2001	40	45 %	33 %	22 %
Frusca et al. 2003	31	58 %	16 %	26 %
Lopriore et al. 2003	19			26 %
Laserkoagulation				
Sutcliffe et al. 2001	67			9 %
Banek et al. 2003	89	78 %	11 %	11 %
Graef et al. 2005	167	86,8 %	7,2 %	6 %
Lopriore et al. 2007	115	83 %		17 %
Lenclen et al. 2009	88	88,6 %	6,8 %	4,6 %

Tab. 5: Verschiedene Studienresultate zur neurologischen Langzeitentwicklung nach FFTS

Ergebnisse von Schädelsonografien und/oder Schädel-MRT-Aufnahmen von Neugeborenen nach FFTS:

Denbow et al. 1998	Amniodrainage
Anzahl untersuchte Kinder	31
Pränatal erworbene zerebrale Schäden	11 (35 %)
Vermutlich postnatal erworbene zerebrale Schäden	7 (23 %)
Gesamtzahl der Kinder mit zerebralen Schäden	18 (58 %)

Tab. 6: Studienergebnisse bei Kindern nach Amniodrainage

Lopriore et al. 2006	Laserkoagulation
Anzahl untersuchte Kinder	84
Pränatal erworbene schwere zerebrale Schäden	8 (10 %)
Schweren zerebrale Schäden bei Entlassung	12 (14 %)

Tab. 7: Studienergebnisse bei Kindern nach Laserkoagulation

Lenclen et al. 2007	Amniodrainage	Laserkoagulation
Anzahl untersuchte Kinder	30	99
Intraventrikuläre Blutung Grad 3 - 4	5 (16,7 %)	7 (7,1 %)
Periventrikuläre Leukomalazie	9 (30 %)	10 (10,1 %)
Schwerer zerebrale Läsion	11/ 29 (37,9 %)	16 (16,2 %)

Tab. 8: Vergleich Studienergebnisse Amniodrainage und Laserkoagulation

Die Mortalität und die Zahl der neurologisch beeinträchtigten Kinder ist in der Laserkoagulations-Gruppe am geringsten. Die Trennung der Blutkreisläufe der Feten scheint vor allem bei intrauterinem Fruchttod des einen Fetus, einen Schutz für den anderen Fetus darzustellen. Außerdem kann die Schwangerschaft mit Hilfe der Laserkoagulation auf circa 33 Gestationswochen verlängert werden, so dass das Risiko für eine sehr frühzeitige Geburt und damit auch für Hirnschäden verringert wird.

Laserkoagulation	Kinder gesamt*	Akzeptoren	Donatoren
Anzahl der Kinder	89	51	38
Keine Herzerkrankung	78 (87,6 %)	44 (86,3 %)	34 (89,5 %)
Erworbene pulmonale Hypertension	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)
Angeborene Herzerkrankung	10 (11,2 %)	7 (13,7 %)	3 (7,9 %)
Pulmonalstenose	4 (4,5 %)	4 (7,8 %)	0 (0,0 %)
Vorhofseptumdefekt	5 (5,6 %)	2 (3,9 %)	3 (7,9 %)
Mittelgroßer Vorhofseptumdefekt	2 (2,3 %)	1 (2 %)	1 (2,6 %)
Ventrikelseptumdefekt	1 (1,1 %)	1 (1,96 %)	0 (0,0 %)

* mittleres Alter bei Untersuchung 21,5 Monate

Tab. 9: Studienergebnisse zu kardiologischen Erkrankungen (Herberg et al. 2006)

Pränatal ließen sich zum Zeitpunkt der Laserkoagulation bei 55 % der Akzeptoren pathologische Befunde wie Ventrikelhypertrophie, Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz und pathologische Dopplerflüsse nachweisen. Die eingeschränkte systolische und diastolische Ventrikelfunktion der Akzeptoren hat sich im postnatalen Verlauf vollständig normalisiert.

Die Prävalenz der aufgeführten angeborenen Herzerkrankungen ist aber deutlich höher als in der Normalbevölkerung. So liegt sie bei 11,2 % im Vergleich zu 0,56 % in der Normalbevölkerung (Herberg et al., 2006).

Laserkoagulation	Beck et al. 2005	Lenclen et al. 2007
Anzahl untersuchte Kinder	36¹	98²
Normale Nierenfunktion	36 (100,0 %)	91 (92,9 %)
Akutes Nierenversagen	0 (0,0 %)	7 (7,1 %)

¹Mittleres Alter der Kinder: 37 Monate

²Neonatalperiode, bis 28. Lebenstag

Tab. 10: Studienergebnisse zur Nierenfunktion bei Patienten nach Laserkoagulation

Amniodrainage	Cincotta et al. 2000	Lenclen et al. 2007
Anzahl untersuchte Kinder	29¹	30¹
Normale Nierenfunktion	15 (52 %)	24 (80 %)
Akutes Nierenversagen	14 (48 %)	6 (20 %)

¹Neonatalperiode, bis 28. Lebenstag

Tab. 11: Studienergebnisse zur Nierenfunktion bei Patienten nach Amniodrainage

Die Zahl der Kinder mit akutem Nierenversagen in der Neonatalperiode ist in der Amniodrainagegruppe wesentlich höher als in der Laserkoagulationsgruppe. Beck et al. zeigten, dass sich die Kinder in der Laserkoagulationsgruppe im Verlauf alle davon erholen und somit eine normale Nierenfunktion aufweisen. Solche Langzeitdaten gibt es für die Amniodrainagegruppe nicht.

Rossi et al. (2008) werteten in einer Metaanalyse vergleichbare Studien aus, die Ergebnisse von Amniodrainage und Laserkoagulation in 611 Fällen enthielten. Zwillinge

die mit Lasertherapie behandelt worden waren, hatten eine doppelt so hohe Überlebenschance und eine um 80 % verringerte neurologische Beeinträchtigung. Trotz der guten Ergebnisse forderten sie weitere Studien, um die Effizienz des Lasereingriffs und die Auswirkungen auf maternale und fetale Kreisläufe besser beurteilen zu können.

Seit der randomisierten Studie „Amniotomie versus Laserkoagulation“ der Eurofetus-Gruppe, in der die höchste Überlebensrate bei Kindern der Lasertherapie-Gruppe erzielt wurde, gilt die Lasertherapie als Methode der Wahl (Fisk et al., 2009).

1.9. Fragestellungen

In der hier vorliegenden Studie sollten die überlebenden Kinder nach intrauterinem FETTS und Laser-Therapie hinsichtlich ihres kognitiven Entwicklungsstandes und ihrer neurologischen Entwicklung untersucht werden. Die Kinder des untersuchten Patientenkollektivs waren unter den Ersten, bei denen der Laser-Eingriff durchgeführt wurde, so dass es zu diesem Zeitpunkt keine vergleichbaren Langzeitstudien gab. Deshalb ist die Entwicklung der Kinder von großem Interesse. FETTS ist ein pränatales Syndrom, so dass der Laser-Eingriff meist von Gynäkologen durchgeführt wird, somit ist die Nachuntersuchung der Kinder durch Pädiater für die gynäkologischen Kollegen wichtig.

2. Material und Methoden

2.1. Gesamt- Patientenkollektiv

Das ursprüngliche Patientenkollektiv bestand aus 254 überlebenden Kindern, aus 200 Zwillingsschwangerschaften, bei denen pränatal ein Feto-Fetales Transfusionssyndrom festgestellt worden war. Die Kinder stammen aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden.

Diese Zwillinge wurden im Zeitraum von Januar 1995 bis September 1999 im Klinikum Barmbek in Hamburg mittels Laser-Eingriff behandelt. Die Einschlusskriterien für die Laser-Therapie waren Monochorionizität, Oligohydramnion des einen und Polyhydramnion des anderen Zwillings; sowie die Diagnose vor der 25. Schwangerschaftswoche. Von den 254 überlebenden Kindern waren 139 Akzeptoren und 111 Donatoren. Bei 2 Schwangerschaften konnte der Akzeptor/Donator-Status bei Geburt nicht sicher festgestellt werden. Die Kinder wurden mit einem medianen Gestationsalter von 34+4 Schwangerschaftswochen geboren. Das Gestationsalter reichte von 25+1 Schwangerschaftswochen bei einem überlebenden Einling, bis zu 40+3 Schwangerschaftswochen, ebenfalls bei einem Einling.

Von den 254 Kindern waren 104 Mädchen und 150 Jungen.

Die Kinder wurden im medianen Alter von 2 Jahren und 10 Monaten („2-Jahres-Untersuchung“) erstmals neurologisch untersucht und die Ergebnisse von Banek et al. (2003) und Graef et al. (2005) veröffentlicht. Infolge dieser Untersuchung wurden die Kinder neurologisch in die Gruppen I bis III eingeordnet. Gruppe I beinhaltete eine normale körperliche und neurologische Untersuchung, Gruppe II eine geringe neurologische Normabweichung, wie Strabismus oder verzögerte Sprachentwicklung bei normalem Entwicklungsstand im standardisierten Entwicklungstest und Gruppe III eine schwere neurologische Beeinträchtigung, wie Hemiparese oder spastische Tetraparese und/oder ein Ergebnis im Entwicklungstest schlechter als minus zwei Standardabweichungen.

Alle Nachuntersuchungen zu den drei Untersuchungszeitpunkten der Patienten fanden in der Universitätskinderklinik in Bonn statt.

2.2. Teil 1: „6-Jahres-Untersuchung“

2.2.1. *Patientenkollektiv*

Der erste Teil der Arbeit beinhaltet die Auswertung einer erneuten Untersuchung der oben beschriebenen Patientengruppe im medianen Alter von 6 Jahren und 5 Monaten („6-Jahres-Untersuchung“). Das Alter der Kinder reichte von 4 Jahren und 11 Monaten bis zu 10 Jahren und 4 Monaten.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Daten von 190 der 254 überlebenden Kinder erhoben. Eingeschlossen wurden Zwillingspaare und überlebende Einlinge aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden. Darunter waren 104 Akzeptoren und 82 Donatoren. Unter den 190 untersuchten Kindern waren 80 Mädchen und 110 Jungen. Das mediane Gestationsalter bei der Entbindung lag bei 34+3 Schwangerschaftswochen. Die Gruppe bestand aus 40 überlebenden Einlingen und 150 Zwillingen.

2.2.2. *Studiendesign*

Es handelt sich beim ersten Teil der Arbeit um eine prospektive Studie. Die Datenerhebung war zwischen Oktober 2002 und Oktober 2005 durch Frau Dr. Corinna Banek und Frau Dr. Gaby Stegmann in der Universitätskinderklinik Bonn erfolgt.

2.2.3. *Methoden*

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ wurden 89 der Kinder körperlich und neurologisch untersucht und mit 82 Kindern eine Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) durchgeführt.

Außerdem lagen von 116 Kindern Entwicklungsfragebögen und von 81 Kindern Auszüge aus den Untersuchungsheften für Kinder nach den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vor.

Die Untersuchungshefte wurden bis zur U9 (60.-64. Lebensmonat) im Hinblick auf mögliche Auffälligkeiten ausgewertet.

Mittels des Fragebogens wurde die körperliche Verfassung der Kinder, jeweils separat für Akzeptor und Donator, erhoben.

Erfragt wurden durchgemachte Erkrankungen, nötige Förderungen wie Ergotherapie und Logopädie, Schlafverhalten, Sprachentwicklung, Ergebnisse der Einschulungsuntersuchung, Schulform (Regelschule/Förderschule) Krankenhausaufenthalte, Fähigkeiten und Aktivitäten der Kinder.

Die körperliche und neurologische Untersuchung erfolgte standardisiert gemäß den Methoden von Weisglas-Kuperus (1994) und Brandt et al. (2000).

Bei der körperlichen Untersuchung wurden die Größe und das Gewicht gemessen, Ernährungszustand, die Haut und morphologische Auffälligkeiten beurteilt.

Außerdem wurden die Ohren, der Mund-Rachen-Raum, die Lymphknoten, die Herzaktion, der Pulsstatus, die Lunge, das Abdomen, das Genitale und die Wirbelsäule untersucht.

Bei der neurologischen Untersuchung wurden das Verhalten und der Affekt untersucht, dabei wurden Vigilanz, Stimmung, Kontaktaufnahme, Distanzierung, Aufmerksamkeit/ Interesse, Antrieb und motorische Aktivität beobachtet.

Außerdem wurde die Sprache auf Störungen überprüft.

Zur Koordinations- und Gleichgewichtsprüfung wurden verschiedene Untersuchungen herangezogen. Durchgeführt wurden hierbei der Finger-Nase-Versuch, Finger-Finger-Versuch, Knie-Hacken-Versuch, Diadochokineseversuche, Finger-Daumen-Opposition, Einbeinstand und der Hampelmannsprung.

Die Hirnnerven und die Mundmotorik wurden ebenfalls untersucht.

Die K-ABC, die mit einem Teil der Kinder durchgeführt wurde, ist ein individuell durchzuführender Test zur Messung von Intelligenz und Fertigkeiten, der für einen Altersbereich von 2;6 bis 12;5 Jahre normiert ist.

Der Zeitbedarf für eine einzelne Testdurchführung bewegt sich zwischen durchschnittlich 40 Minuten im Kindergartenalter und ca. 90 Minuten im Schulalter.

Die Untertests der K-ABC werden in 4 Skalen zu wichtigen Gebieten intellektueller Funktionen zusammengefasst. Es handelt sich dabei um die Skala einzelheitlichen Denkens und die Skala ganzheitlichen Denkens, die ihrerseits zur Skala intellektueller

Funktionen zusammengefasst werden, sowie um die Fertigkeitenskala. Neben diesen beinhaltet das Verfahren eine sprachfreie Skala, die zur angemessenen Untersuchung hörgeschädigter sowie sprach- oder sprechgestörter Kinder dienen kann. Die Testbatterie besteht aus 16 Untertests.

Die K-ABC misst Intelligenz, die definiert wird als die Art und Weise, in der ein Individuum Probleme löst und Informationen verarbeitet.

Die Normierung des Tests erfolgte zwischen 1986 und 1989 in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit einer Stichprobe von 3098 Kindern.

Berechnete Reliabilitätskoeffizienten für die Gesamtskalen des Tests weisen eine sehr hohe Testgenauigkeit nach, alle Reliabilitätskoeffizienten liegen im Bereich um 0,9.

2.3. Teil 2: „10-Jahres-Untersuchung“

2.3.1. *Patientenkollektiv*

Im Rahmen des zweiten Teils der Arbeit wurden 31 Zwillingspaare im medianen Alter von 9 Jahren und 10 Monaten erneut untersucht („10-Jahres-Untersuchung“).

Das Alter der Kinder reichte von 8 Jahren und 10 Monaten bis zu 11 Jahren und 5 Monaten. In die Studie eingeschlossen wurden nur Kinder aus Deutschland, um sprachabhängige Tests durchführen zu können.

Des Weiteren wurden nur Kinder eingeschlossen, die in der Voruntersuchung neurologisch unauffällig oder leicht beeinträchtigt waren (Gruppen I und II), da man bei den schwer beeinträchtigten Kindern der Gruppe III keine Veränderung im Vergleich zur Voruntersuchung erwartete.

Um Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren besser untersuchen zu können, umfasste diese Studie nur Zwillingspaare. Einlinge wurden nicht berücksichtigt. Somit handelte es sich bei den Kindern um jeweils 31 Akzeptoren und Donatoren.

Im Rahmen einer anderen Arbeit wurde das Längenwachstum betrachtet. Deshalb wurde das Patientenkollektiv im Hinblick auf konkordantes und diskordantes Längenwachstum ausgewählt. 15 der Zwillingspaare wiesen bei der „3-Jahres-Untersuchung“ weniger als 1,5 cm Größenunterschied auf. 16 Zwillingspaare hatten einen Größenunterschied von 1,5 cm oder mehr.

2.3.2. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Studie, die von Charlotte Prinz und mir in der Universitätskinderklinik Bonn durchgeführt wurde. Pro Untersuchungstag wurde ein Zwillingsspaar untersucht. Ein Untersuchungstag hatte einen zeitlichen Umfang von ungefähr acht Stunden. Das Studienprotokoll wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki entwickelt und von der Ethikkommission des Universitätsklinikums beraten und positiv beschieden. Der Ethikantrag wurde mit dem Aktenzeichen Lfd. Nr. 268/08 bearbeitet.

2.3.3. Methoden

Um die körperliche und neurologische Entwicklung zu erfassen, wurden die Kinder mit Hilfe von standardisierten Untersuchungsbögen des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn untersucht.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden der allgemeine Eindruck, das Verhalten, der Allgemeinzustand und der Ernährungszustand beurteilt. Im Anschluss erfolgte die Untersuchung von Haut, Lymphknoten, Kopf mit Mund-Rachen- Bereich und Ohren, Respirationssystem, Herz-Kreislaufsystem, Abdomen und Genitale.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurden Motorik, Muskelkraft und -tonus, Feinmotorik/ Koordination, Sensibilität und Sprache geprüft.

Ein Anamnesebogen wurde von den Eltern ausgefüllt. In diesem wurden Vorerkrankungen, Voroperationen, nötige Medikamente, Infektanfälligkeit, Impfungen, schulische Leistung, evtl. nötige Fördermaßnahmen, wie Logopädie oder Ergotherapie und die Zufriedenheit der Eltern mit der Entwicklung der Kinder abgefragt.

Außerdem wurde mit den Kindern der Zahlenverbindungstest, der Turm von London-Test und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-IV (HAWIK-IV) für Kinder durchgeführt.

Der HAWIK-IV stellt ein umfassendes Einzeltestverfahren zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6;0 bis 16;11 Jahren dar. Er besteht aus 15 Untertests, deren Einzelergebnisse in einem Leistungsprofil zusammengeführt werden. Darüber hinaus werden die Untertests in Skalen zusammengefasst, die die Fähigkeiten in unterschiedlichen kognitiven Bereichen

(Sprachverständnis, Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie das allgemeine intellektuelle Niveau eines Kindes, das heißt den Gesamt-Intelligenzquotient, abbilden.

In der Studie wurden nur die ersten 10 Untertests durchgeführt, dabei handelt es sich um die sogenannten Kerntests. Dies dauerte pro Kind circa 2 Stunden.

Der HAWIK-IV wurde 2005 und 2006 in Deutschland, Österreich und der Schweiz normiert. Die Erhebungen erfolgten an insgesamt 2600 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren. Er basiert auf der „Wechsler-Bellevue Intelligence Scale“ und geht davon aus, dass Intelligenz kein globales Konstrukt darstellt, weil sie das Verhalten eines Individuums als Ganzes bestimmt, und dass sie andererseits als spezifisch dargestellt werden kann, weil Intelligenz aus Faktoren zusammengesetzt ist, in denen sich Individuen unterscheiden. Auf der Grundlage seiner klinischen Erfahrung entwickelte David Wechsler also Untertests, die diejenigen kognitiven Aspekte der Intelligenz erfassen, die er als bedeutsam erachtete: Sprachliches Verständnis, abstraktes logisches Denken, Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Mit dem HAWIK-IV kann ein Gesamt-Intelligenzquotient als Maß für den kognitiven Entwicklungsstand eines Kindes bestimmt werden, außerdem können für die vier Indizes IQ-Werte berechnet werden. Er stellt ein psychologisch-pädagogisches Testverfahren zur umfassenden Beurteilung der allgemeinen kognitiven Funktionsweise eines Kindes dar.

So kann der HAWIK-IV genutzt werden, um die Effekte einer möglichen Hirnschädigung auf kognitive Funktionen zu bestimmen.

Der HAWIK-IV ist ein komplexer und verhältnismäßig aufwändiger Einzeltest, dessen Objektivität und Zuverlässigkeit in besonderer Weise von der Qualifikation des Testleiters abhängt. Die Kinder wurden gleichzeitig, von zwei jeweils unterschiedlichen Testleitern getestet. Der HAWIK-IV wurde vorher intensiv an anderen Testkindern geübt und die Schulung durch zwei erfahrene Psychologinnen mittels Supervision begleitet.

Der Test „Turm von London“ (TL-D) wurde 1982 von Shallice zur Untersuchung von Problemlöseleistungen von Patienten mit Hirnschädigungen entworfen.

Der Proband soll durch Ziehen der Kugeln von einer Startposition mit möglichst geringer Zugzahl vorgegebene Endpositionen herstellen. Diese Aufgabe erfasst komplexe Planungsprozesse, bei denen eine Vielzahl möglicher Handlungsoptionen erkannt und

in der Vorstellung auf ihre Brauchbarkeit hinsichtlich des erwünschten Zielzustandes geprüft werden muss.

Die Erfassung der Zeit bis zum ersten Zug des Probanden wird nicht gemessen, da diese unter Umständen sehr kurz ist, und die Messung somit wenig sinnvoll ist.

Zur Einschätzung der Testleistung eines Probanden kann die Leistung in einem normorientierten Verfahren mit einer Eichstichprobe verglichen werden. Üblicherweise werden dabei die einzelnen Testwerte in Prozentwerte übertragen.

Für die Klassifikation, ob eine Testleistung im durchschnittlichen, unter- oder überdurchschnittlichen Bereich liegt, wird die Testleistung in der Regel mit einem Grenzwert verglichen. Dem konvergenten problemlösenden Denken, das der TL-D prüft, liegt wie allen Problemlöseaufgaben eine Reihe kognitiver Leistungen zugrunde. Diese kognitiven Bereiche können beispielsweise durch eine Schädigung des Gehirns selektiv beeinträchtigt sein und Minderleistungen beim TL-D bewirken. Die Normierung erfolgte anhand von 299 Kindern. Die Normwerte wurden für fünf Altersklassen (6-7 Jahre, 8-9 Jahre, 10-11 Jahre, 12-13 Jahre und 14-15 Jahre) berechnet.

Die Retestreliaibilität wurde an einer Stichprobe von 80 Studierenden ermittelt.

Der Reliabilitätskoeffizient des Gesamtscores liegt bei 0,85 und ist damit als zufriedenstellend bis gut zu bewerten. Die Durchführung des Tests dauerte etwa 20 Minuten. Neben diesen beiden Testverfahren wurde auch der „Zahlen-Verbindungstest“ (ZVT) mit den Kindern durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen sprachfreien Intelligenztest zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit.

Der ZVT setzt sich aus vier Zahlenmatrizen mit jeweils 90 unterschiedlich angeordneten Ziffern zusammen. Diese müssen, von 1 bis 90, schnellstmöglich, durch Striche verbunden werden. Dabei wird die Bearbeitungszeit der Kinder gemessen, mögliche Zahlen-Verbindungs-Fehler spielen für die Auswertung keine Rolle. Die Testdurchführung dauert ungefähr 5-10 Minuten.

Der ZVT wurde mit 2109 Probanden normiert, die Normwerte für die Altersgruppen zwischen 8 und 60 Jahren berechnet. Anhand der Normwerte, lässt sich ein Intelligenzquotient abschätzen.

Es handelt sich beim ZVT um einen objektiven und hoch reliablen Test. Er entspricht einem Gültigkeitsbereich, der ihn als spezifischen Intelligenztest zur Messung der „kognitiven Leistungsgeschwindigkeit“ ausweist.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikpaketes PASW Statistics 18.0 Version 18.0.0. Die Datensätze wurden in anonymisierter Form in die Eingabemaske übertragen. Verwendet wurden der χ^2 -Test, der Exakte Fisher-Test und der Mann-Whitney-U Test. Der χ^2 -Test wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen bei Variablen mit nominalem Skalenniveau eingesetzt, bei denen die Unabhängigkeit zweier Merkmale zu prüfen ist. Mit Hilfe einer Kontingenztafel der beobachteten Häufigkeiten wird die Häufigkeit bestimmt, welche zu erwarten wäre bei zwei völlig voneinander unabhängigen Variablen. Danach wird für jedes der vier Felder die Differenz aus beobachteten und erwarteten Häufigkeiten gebildet, quadriert und durch die erwartete Häufigkeit geteilt. Der χ^2 -Wert wird schließlich durch die Summe der entsprechenden Werte aller vier Zellen gebildet. Für jeden χ^2 -Wert gibt es eine entsprechende Signifikanz p .

Der Exakte Fisher-Test ist ähnlich wie der χ^2 -Test ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel. Es handelt sich um ein nichtparametrisches Verfahren zur Analyse diskreter Nominal- oder Ordinaldaten bei kleinem Stichprobenumfang. Der exakte Test bildet Kombinationen von Zellhäufigkeiten, die bei festen Zeilen- und Spaltensummen entstehen könnten, und berechnet die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Zellhäufigkeiten, wenn die Randsummen gegeben sind. Um die Signifikanz zu erhalten werden die Wahrscheinlichkeiten für den vorgegebenen Fall und für die extremeren Fälle berechnet und addiert.

Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ist ein nichtparametrischer Test zur Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein. Es handelt sich um einen Rangsummentest bzw. Rangtest. Die Berechnung der Teststatistik basiert also auf dem Vergleich von zwei Rangreihen. Dahinter steht die Überlegung, dass sich die Daten in einer gemeinsamen Rangreihe gleichmäßig verteilen, wenn sich die zentrale Tendenz zweier Rangreihen nicht unterscheiden.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle 3 Testverfahren $p=0,05$ angenommen.

Geprüft wurde inwiefern sich die neurologischen Testergebnisse im Verlauf der drei Untersuchungszeitpunkte verändern und inwieweit sich Donatoren von Akzeptoren hinsichtlich ihrer neurologischen Entwicklung und ihrem Abschneiden in der K-ABC und im HAWIK-IV unterscheiden. Außerdem wurde geprüft, ob sich überlebende Einlinge hinsichtlich ihrer neurologischen Entwicklung von Zwillingen unterscheiden. Des Weiteren wurde geprüft, ob sich die Patienten mit extremer Frühgeburtlichkeit schlechter entwickeln als Patienten mit höherem Gestationsalter.

3. Ergebnisse und statistische Auswertung

3.1. Teil 1: „6-Jahres-Untersuchung“

3.1.1. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Die Kinder wurden neurologisch in drei verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe I beinhaltet neurologisch unauffällige Kinder, Gruppe II beinhaltet Kinder mit leichter neurologischer Beeinträchtigung und Gruppe III Kinder mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung.

Unter die Gruppe II fallen z. B. Kinder mit Sprachstörungen, wie Dyslalie oder Sigmatismus oder motorische Störungen wie geringe feinmotorische oder grobmotorische Defizite.

Der Gruppe III wurden Kinder mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen, wie Tetraparese, Hemiparese, globale mentale Retardierung zugeordnet und/oder Abweichung der K-ABC um mehr als minus zwei Standardabweichungen, zugeordnet.

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ wurden Daten von 190 Kindern ausgewertet. Dies entspricht einer Nachsorgerate von 74,8 %.

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ erfolgte die Auswertung von 89 körperlich-neurologischen Untersuchungen, 116 Fragebögen und 81 Untersuchungsheften.

Von 56 Kindern lagen nur Fragebögen vor, von einem Kind gab es nur eine Kopie des Untersuchungsheftes und von 44 Kindern lagen Fragebögen und Untersuchungshefte vor. Insgesamt gab es also von 101 Kindern schriftliche Angaben und 89 Kinder waren persönlich untersucht worden.

Von den insgesamt 190 Kindern wurden 151 Kinder der Gruppe I zugeordnet, dies entspricht 79,5 %.

22 Kinder erfüllten die Kriterien der Gruppe II, entsprechend 11,6 % und 17 Kinder wurden der Gruppe III zugeordnet, entsprechend 8,9 %. Die Ergebnisse der „6-Jahres-Untersuchung“ sind in Tabelle 12 zusammenfassend dargestellt.

Neurologische Gruppe	Anzahl der Kinder	Anzahl in Prozent
Gruppe I	151	79,5 %
Gruppe II	22	11,6 %
Gruppe III	17	8,9 %

Tab. 12: Neurologische Ergebnisse der "6-Jahres-Untersuchung"

Die 151 Kinder der Gruppe I wurden mit 27+4 bis 38+5 Schwangerschaftswochen geboren. Das mediane Gestationsalter bei Geburt lag bei 34+3 Schwangerschaftswochen. Unter ihnen waren 82 Akzeptoren und 69 Donatoren. Bei 4 Kindern war der Akzeptor/Donator-Status bei der Geburt unbekannt. 29 Kinder waren Einlinge und 122 Kinder Zwillinge.

Von den 22 Kindern der Gruppe II waren 3 Einlinge und 19 Zwillinge. Das Gestationsalter bei Geburt lag zwischen 27+4 und 38+0 Schwangerschaftswochen, der Median bei 34+1 Schwangerschaftswochen. In der Gruppe II gab es 13 Akzeptoren und 9 Donatoren.

Von den 17 Kindern der Gruppe III waren 8 Kinder Einlinge und 9 Kinder Zwillinge. Das Gestationsalter lag im Bereich von 28+5 bis 39+0 Schwangerschaftswochen. Der Median lag bei 33+0 Schwangerschaftswochen.

Die Gruppe III beinhaltete 9 Akzeptoren und 8 Donatoren. 13 Kinder der Gruppe III litten an einer Zerebralparese. Dies entspricht einem Anteil von 6,8 % der 190 nachuntersuchten Kinder.

Von den 150 Zwillingen, gehörten 122, entsprechend 81,3 % der Gruppe I an, 19 Kinder, entsprechend 12,6 % gehörten der Gruppe II an und 9 Kinder, entsprechend 6 % wurden der Gruppe 3 zugeordnet.

Bei den Einlingen wurden 29, entsprechend 72,5 % der Gruppe I zugeordnet, 3, entsprechend 7,5 % der Gruppe II und 8 Kinder, entsprechend 20 % wurden der Gruppe III zugeordnet.

Die Charakteristika der drei Gruppen sind in der folgenden Tabelle 13 zusammengefasst.

6-Jahres-Untersuchung	Gruppe I n = 151	Gruppe II n = 22	Gruppe III n = 17
Gestationsalter Median (SSW)	34 + 3	34 + 1	33 + 0
Gestationsalter Range (SSW)	27+ 4 – 38 + 5	27 + 4 – 38 + 0	28 + 5 – 39 + 0
Akzeptoren			
n = 104 n (% der Gruppe)	82 (54,3 %)	13 (59,1 %)	9 (52,9 %)
Donatoren			
n = 86 n (% der Gruppe)	69 (45,7 %)	9 (40,9 %)	8 (47,1 %)
Zwillinge			
n = 150 n (% der Gruppe)	122 (80,8 %)	19 (86,4 %)	9 (52,9 %)
Einlinge			
n = 40 n (% der Gruppe)	29 (19,2 %)	3 (13,6 %)	8 (47,1 %)

Tab. 13: Charakteristika der Gruppen

Aus Tabelle 14 wird ersichtlich, dass der Anteil an Einlingen in Gruppe III höher ist als in den Gruppen I und II. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit $p=0,01$ bzw. $p=0,03$ (berechnet mit dem Exakten Fisher Test).

Gruppe	I vs. III	I vs. II	II vs. III
Anzahl der Einlinge in Prozent der Gruppe	19,2 % vs. 47,1 %	19,2 % vs. 13,6 %	13,6 % vs. 47,1 %
Signifikanzniveau*	$p = 0,01$	$p = 0,77$	$p = 0,03$

*berechnet mit dem Exakten Fisher Test

Tab. 14: Anteil der Einlinge in den 3 Gruppen

Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Donatoren in den drei Gruppen. Hier zeigt sich, dass der Anteil der Donatoren an den 3 verschiedenen Gruppen gleich ist. Daraus folgt, dass es keinen Unterschied im Abschneiden von Akzeptoren und Donatoren in den 3 Gruppen gibt.

Gruppe	I vs. III	I vs. II	II vs. III
Anzahl der Donatoren in Prozent der Gruppe	45.7% vs. 47.1%	45.7% vs. 40.9%	40,9% vs. 47.1%
Signifikanzniveau*	$p = 1.0$	$p = 0.82$	$p = 0.75$

*berechnet mit dem Exakten Fisher Test

Tab. 15: Anteil der Donatoren in den 3 Gruppen

Die Tabelle 16 führt die Verteilung der reifen Neugeborenen, der spät Frühgeborenen, der moderat Frühgeborenen, der sehr Frühgeborenen und der extrem Frühgeborenen in den drei Gruppen auf.

Gestationsalter	Gruppe I n = 151	Gruppe II n = 22	Gruppe III n = 17
reife Neugeborene (n = 25) 37-42 SSW (% der Gestationsalter-Gruppe)	18 (8,4 %)	4 (18,2 %)	3 (17,6 %)
spät Frühgeborene (n = 84) 34-36 SSW (% der Gestationsalter-Gruppe)	72 (47,7 %)	7 (31,8 %)	5 (29,4 %)
moderat Frühgeborene (n = 39) 32-34 SSW (% der Gestationsalter-Gruppe)	34 (22,5 %)	3 (13,6 %)	1 (5,9 %)
sehr Frühgeborene (n = 38) 28-32 SSW (% der Gestationsalter-Gruppe)	25 (16,6 %)	6 (27,3 %)	8 (47,1 %)
extrem Frühgeborene (n = 4) <28 SSW (% der Gestationsalter-Gruppe)	2 (1,3 %)	2 (9 %)	0 (0 %)
sehr Frühgeborene und extrem Frühgeborene (n = 42) (% der Gestationsalter-Gruppe)	27 (17,9 %)	8 (36,3 %)	8 (47,1 %)

Tab. 16: Verteilung des Gestationsalters der Kinder bei Geburt in den unterschiedlichen Gruppen

Gruppe	I vs. III	I vs. II	II vs. III
Kinder unter 32 SSW	17,9% vs. 47,15%	17,9% vs. 36,3%	36,3% vs. 47,1%
Signifikanzniveau*	p = 0,01	p = 0,083	p = 0,531

*berechnet mit dem Exakten Fisher Test

Tab. 17: Anteil der sehr und extrem Frühgeborenen in den 3 Gruppen

Tabelle 17 zeigt, dass der Gruppe III mehr extrem und sehr Frühgeborene angehören als den beiden anderen Gruppen. Die unterschiedlichen Anteile an den extrem und sehr Frühgeborenen sind zwischen Gruppe I und Gruppe III statistisch signifikant mit einem Signifikanzniveau von 0,01. Zwischen Gruppe I und II ist dieser Unterschied mit $p=0,083$ zwar nicht signifikant, es lässt sich jedoch ein Trend dahingehend feststellen, dass in Gruppe II mehr Kinder den sehr und extrem Frühgeborenen angehören als in Gruppe I (berechnet mit dem Exakten Fisher Test).

Die Tabelle 18 fasst pathologische Befunde der Gruppe 3 zusammen. Hierzu zählen Tetraparese, schwere mentale Retardierung, Hemiparese, spastische Diplegie und spastische Bewegungsstörungen.

Pathologischer Befund	Häufigkeit
Tetraparese	7
schwere mentale Retardierung	4
Hemiparese	3
Spastische Diplegie	1
Spastische Bewegungsstörung	2

Tab. 18: Pathologische Befunde der Gruppe III

In Tabelle 19 sind Pathologien der Gruppe II aufgeführt. Zu diesen zählen Sprachentwicklungsstörungen, auditive Wahrnehmungsstörungen, Autismus, grob- und feinmotorische Defizite, Koordinationsstörungen, Knicksenkfüße und Sehbehinderungen.

Pathologischer Befund	Häufigkeit
Sprachentwicklungsstörung	13
Auditive Wahrnehmungsstörung	2
Autismus	2
Grob- oder feinmotorische Defizite	4
Koordinationsstörung	1
Knicksenkfüße	2
Sehbehinderung	1

Tab. 19: Pathologische Befunde der Gruppe II

3.1.2. Vergleich der „6-Jahres-Daten“ mit den Ergebnissen der Voruntersuchung mit 2 Jahren und 10 Monaten

Im Vergleich zur neurologischen Untersuchung mit 2 Jahren und 10 Monaten wechselten 16 Kinder der Gruppe I in die Gruppe II. Die Verschlechterung lag bei 12 dieser Kinder an einer Sprachentwicklungsverzögerung oder einer Sprachstörung.

Bei einem dieser Kinder lag laut Fragebogen eine auditive Wahrnehmungsstörung und eine Störung der Feinmotorik vor. Ein weiteres Kind wurde wegen grob- und feinmotorischer Defizite der Gruppe II zugeordnet. 2 Kinder fielen bei der U 9 durch pathologische Befunde auf. Eines wegen einer leichten Muskelhypotonie und grobmotorischen Störung und das andere wegen eines grobmotorischen Defizits. Diese wurden deshalb der Gruppe II zugeordnet.

Von den Kindern, die in der 2-Jahres-Untersuchung in die Gruppe II eingeordnet worden waren, waren in der 6-Jahres-Untersuchung bei 7 Kindern keine pathologischen Befunde mehr festzustellen, so dass diese der Gruppe I zugeordnet werden konnten.

Bei 5 Kindern der Gruppe II hatte sich hingegen innerhalb dieses Zeitraums der neurologische Zustand verschlechtert, so dass sie der Gruppe III zugeordnet wurden. Davon wurde bei einem Kind bei der 6-Jahres-Untersuchung eine manifeste linksseitige

Zerebralparese festgestellt und 4 Kinder fielen durch eine globale Retardierung auf. Ein Kind der Gruppe III wechselte in die Gruppe II.

Insgesamt hatten 12 Kinder der Gruppe II ihre Gruppe von der 2-Jahres-Untersuchung bis zur 6-Jahres-Untersuchung gewechselt.

21 Patienten, entsprechend 11,1 %, haben sich in ihrer neurologischen Gruppe verschlechtert, während 8 Kinder, entsprechend 4,2 %, ein verbessertes neurologisches Ergebnis zeigten. Somit haben 15,3 % der Patienten ihre neurologische Gruppe gewechselt, während die Ergebnisse von 84,7 % der Kinder gleich blieben.

Den Verlauf der Untersuchungsergebnisse zeigt Tabelle 20.

Neurologischer Verlauf	Häufigkeit	Prozent
Verschlechterung	21	11,1 %
Keine Veränderung	161	84,7 %
Verbesserung	8	4,2 %
Gesamt	190	100,0 %

Tab. 20: Neurologischer Verlauf des Patientenkollektivs

Tabelle 21 zeigt vergleichend die Ergebnisse der drei Gruppen zum Zeitpunkt der 2- und der 6-Jahres-Untersuchung.

Untersuchungszeitpunkt		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
2-Jahres- Untersuchung Gesamtkollektiv n = 254	Anzahl der Kinder	212	20	22
	Anzahl in %	83,5 %	7,9 %	8,7 %
2-Jahres-Untersuchung n = 190	Anzahl der Kinder	160	17	13
	Anzahl in %	84,2 %	8,9 %	6,8 %
6-Jahres-Untersuchung n = 190	Anzahl der Kinder	151	22	17
	Anzahl in %	79,5 %	11,6 %	8,9 %

Tab. 21: Vergleich der Ergebnisse mit 2 und mit 6 Jahren

Um den neurologischen Verlauf der Akzeptoren und Donatoren vergleichend analysieren zu können, wurden die zwei Zwillingspaare mit unbekanntem Akzeptor/Donator-Status nicht in die folgende Statistik mit einberechnet:

Patientenkollektiv	Verbesserung	Keine Veränderung	Verschlechterung
Akzeptoren n = 104	5 (4,8 %)	89 (85,6 %)	10 (9,6 %)
Donatoren n = 82	3 (3,7 %)	68 (82,9 %)	11 (13,4 %)
Gesamt n = 186	8 (4,3 %)	157 (84,4 %)	21 (11,3 %)

Tab. 22: Neurologischer Verlauf von Donatoren und Akzeptoren

Aus Tabelle 22 wird ersichtlich, dass die Donatoren eher dazu tendieren sich in ihrer neurologischen Gruppe zu verschlechtern (13,4 % vs. 9,6 %), dass sich weniger von ihnen verbessern (3,7 % vs. 4,8 %) und auch weniger Kinder, als in der Gruppe der Akzeptoren, ihren neurologischen Status behalten (82,9 % vs. 85,6 %).

Es gibt aber, wie Tabelle 23 zeigt, mit $p = 0,68$ keinen statistisch signifikanten Unterschied im neurologischen Verlauf der Akzeptoren und Donatoren (berechnet mit dem χ^2 -Test).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,77	2	0,68
Likelihood-Quotient	0,76	2	0,68
Anzahl der gültigen Fälle	186		

Tab. 23: Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren

Patientenkollektiv	Verbesserung	Keine Veränderung	Verschlechterung
Einlinge n = 40	2 (5,0 %)	35 (87,5 %)	3 (7,5 %)
Zwillinge n = 150	6 (4,0 %)	126 (84,0 %)	18 (12,0 %)
Gesamt n = 190	8 (4,2 %)	161 (84,7 %)	21 (11,1 %)

Tab. 24: Neurologischer Verlauf von Einlingen und Zwillingen

Tabelle 24 zeigt eine leichte Tendenz der Zwillinge sich eher in Ihrer Gruppe zu verschlechtern, als die Einlinge.

Tabelle 25 zeigt aber, dass es mit $p=0,7$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt, so dass davon aus zu gehen ist, dass sich die Kinder beider Gruppe gleich entwickeln (berechnet mit dem χ^2 -Test).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,69	2	0,71
Likelihood-Quotient	0,75	2	0,69
Anzahl der gültigen Fälle	190		

Tab. 25: Unterschied zwischen Einlingen und Zwillingen

In der Abbildung 1 ist der neurologische Verlauf der Patienten im Rahmen der 2- und der 6-Jahres-Untersuchung dargestellt.

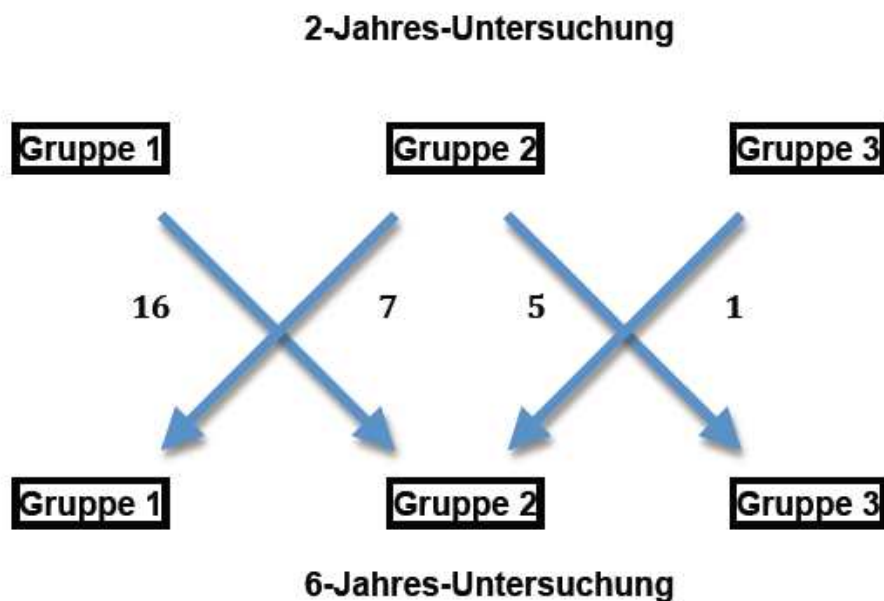


Abb. 1: Neurologischer Verlauf

3.1.3. Patientenkollektiv ohne Nachuntersuchung mit 6 Jahren

Von den 254 überlebenden Kindern des Studienkollektivs wurden 64 Kinder mit 6 Jahren nicht erneut untersucht und es lagen auch keine Untersuchungshefte oder Fragebögen vor. Die Tabelle 26 zeigt die neurologischen Ergebnisse dieser Kinder im Rahmen der Untersuchung mit 2 Jahren:

Vergleich der nachuntersuchten und nicht nachuntersuchten Kinder					
		Neurologische Einteilung			Gesamt
		I	II	III	
nicht untersucht mit 6 Jahren, Ergebnis der 2-Jahres-Untersuchung	Anzahl	52	4	8	64
	Anzahl in %	81,3 %	6,3 %	12,5 %	100,0 %
	% innerhalb von NS	24,5 %	19,0 %	38,1 %	25,2 %
	% der Gesamtzahl	20,5 %	1,6 %	3,1 %	25,2 %
untersucht mit 6 Jahren, Ergebnis der 2-Jahres-Untersuchung	Anzahl	160	17	13	190
	Anzahl in %	84,2 %	8,9 %	6,8 %	100,0 %
	% innerhalb von NS	75,5 %	81,0 %	61,9 %	74,8 %
	% der Gesamtzahl	63,0 %	6,7 %	5,1 %	74,8 %
Gesamtkollektiv der 2-Jahres-Untersuchung	Anzahl	212	21	21	254
	Anzahl in %	83,5 %	8,3 %	8,3 %	100,0 %

Tab. 26: Ergebnis der 2-Jahres-Untersuchungen bei nachuntersuchten und nicht nachuntersuchten Kindern

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,33	2	0,31
Likelihood-Quotient	2,19	2	0,33
Zusammenhang linear-mit-linear	1,01	1	0,32
Anzahl der gültigen Fälle	54		

Tab. 27: Unterschied zwischen dem nachuntersuchten und dem nicht nachuntersuchten Kollektiv

Aus der Tabelle 26 geht hervor, dass die Nachuntersuchungsrate des Gesamtkollektivs für die 6-Jahres-Untersuchung bei 74,8 % liegt.

Von den Kindern der Gruppe I wurden 75,5 % nachuntersucht, von Gruppe II 81 % und von Gruppe III wurden nur 61,9 % nachuntersucht.

Wie Tabelle 27 zeigt, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem untersuchten und dem nicht nachuntersuchten Kollektiv, da das Signifikanzniveau p mit 0,31 größer als 0,05 ist (berechnet mit dem χ^2 -Test). Es lässt sich aber ein Trend dahingehend erkennen, dass am wenigsten Kinder aus der Gruppe III nachuntersucht wurden und am meisten Kinder aus der Gruppe II.

3.1.4. Ergebnisse der Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)

Die K-ABC wurde mit 82 der 89 untersuchten Kinder durchgeführt. Die Kinder waren zwischen 4 Jahren und 11 Monaten und 7 Jahren und 6 Monaten alt. Das mediane Alter lag bei der Testung bei 5 Jahren und 10 Monaten. Für die statistische Auswertung wurden die beiden Zwillingspaare, deren Akzeptor/Donator-Status bei der Geburt nicht bekannt war, nicht mit einberechnet.

Es ergaben sich die folgenden Standardwerte für die 78 Tests:

Patientengruppe		Skala einzelheitlichen Denkens	Skala ganzheitlichen Denkens	Skala intellektueller Fähigkeiten	Fertigkeitenskala
Akzeptoren n = 45	Median	105	108	106	111
	Range	31-133	66-134	69-127	71-140
Donatoren n = 33	Median	98	102	100	106
	Range	75-123	66-130	70-124	65-138
Gesamtkollektiv n = 78	Median	103	105	105	109
	Range	31-133	66-134	69-127	65-140

Tab. 28: Standardwerte der 78 durchgeführten Tests

Die Tabellen 29 bis 32 zeigen die statistischen Eigenschaften der Standardwerte der vier Untertests der K-ABC. Die Ergebnisse werden jeweils für Akzeptoren und Donatoren aufgeschlüsselt. Hierbei scheinen die Donatoren in den Untertests schlechter abzuschneiden als die Akzeptoren.

Einzelheitliches Denken			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		101,4
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	96,1
		Obergrenze	106,6
	5 % getrimmtes Mittel		102,5
	Median		105,0
	Varianz		305,2
	Standardabweichung		17,5
	Minimum		31,0
	Maximum		133,0
Spannweite		102,0	
Donatoren	Mittelwert		99,2
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	94,9
		Obergrenze	103,5
	5 % getrimmtes Mittel		99,1
	Median		98,0
	Varianz		149,3
	Standardabweichung		12,2
	Minimum		75,0
	Maximum		123,0
Spannweite		48,0	

Tab. 29: Skala einzelheitlichen Denkens

Ganzheitliches Denken			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		104,8
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	100,6
		Obergrenze	108,9
	5 % getrimmtes Mittel		105,3
	Median		108,0
	Varianz		190,1
	Standardabweichung		13,8
	Minimum		66,0
	Maximum		134,0
Spannweite		68,0	
Donatoren	Mittelwert		99,9
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	94,8
		Obergrenze	105,2
	5 % getrimmtes Mittel		100,1
	Median		102,0
	Varianz		214,8
	Standardabweichung		14,7
	Minimum		66,0
	Maximum		130
Spannweite			

Tab. 30: Skala ganzheitlichen Denkens

Intellektuelle Fähigkeiten			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		104,3
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	101,1
		Obergrenze	107,5
	5 % getrimmtes Mittel		104,7
	Median		106,0
	Varianz		114,5
	Standardabweichung		10,7
	Minimum		69,0
	Maximum		127,0
Spannweite		58,0	
Donatoren	Mittelwert		99,3
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	95,1
		Obergrenze	103,5
	5 % getrimmtes Mittel		99,6
	Median		100,0
	Varianz		140,5
	Standardabweichung		11,9
	Minimum		70,0
	Maximum		124,0
Spannweite		54	

Tab. 31: Skala intellektueller Fähigkeiten

Fertigkeitenskala		Statistik	
Akzeptoren	Mittelwert	108,1	
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	104,3
		Obergrenze	111,9
	5 % getrimmtes Mittel	108,4	
	Median	111,0	
	Varianz	159,2	
	Standardabweichung	12,6	
	Minimum	71,0	
	Maximum	140,0	
	Spannweite	69,0	
Donatoren	Mittelwert	104,7	
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	99,3
		Obergrenze	110,2
	5 % getrimmtes Mittel	105,3	
	Median	106,0	
	Varianz	237,5	
	Standardabweichung	15,4	
	Minimum	65,0	
	Maximum	138,0	
	Spannweite	73	

Tab. 32: Fertigkeitenskala

	Nullhypothese	Test	Sig.*	Entscheidung
1	Die Verteilung der Skala ganzheitlichen Denkens ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,096	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung der Skala einzelheitlichen Denkens ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,232	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung der Fähigkeitenskala ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,283	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung der Skala intellektueller Fähigkeiten ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,045	Nullhypothese ablehnen

* berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 33: Hypothesentestübersicht

Aus Tabelle 33 geht hervor, dass das unterschiedliche Abschneiden der Donatoren und Akzeptoren in den Unterkategorien „Fertigkeitenskala“, „Skala ganzheitlichen Denkens“ und „Skala einzelheitlichen Denkens“ statistisch nicht signifikant ist.

In der Unterkategorie „Skala intellektueller Fähigkeiten“ liegt das Signifikanzniveau mit 0,045 im Bereich der statistischen Signifikanz. Es ist also ein tatsächlicher Unterschied im Abschneiden der Akzeptoren und Donatoren anzunehmen.

3.2. Teil 2: „10-Jahres-Untersuchung“

3.2.1. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Im Rahmen der „10-Jahres-Untersuchung“ wurden die Kinder erneut in die drei neurologischen Gruppen eingeteilt. Unter den 62 Kindern waren 26 Mädchen und 36 Jungen. 52 Kinder wurden der Gruppe I zugeordnet (83,9 %), 4 Kinder der Gruppe II (6,5 %) und 6 Kinder der Gruppe III (9,7 %) (siehe Tabelle 34).

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Kinder der „10-Jahres-Untersuchung“ eine Untergruppe bilden, die für die Durchführung der Test nach mehreren Kriterien ausgewählt wurde. Deshalb sind aus den neurologischen Ergebnissen keine Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv möglich.

10-Jahres-Untersuchung n = 62	Gruppe I n = 52	Gruppe II n = 4	Gruppe III n = 6
Anzahl der Kinder in %	83,9 %	6,5 %	9,7 %
Gestationsalter Median	35+2 SSW	30+0 SSW	30+6 SSW
Gestationsalter Range	30+2 – 38+0	29+5 – 37+6	29+2 – 36+2
Anzahl der Akzeptoren	27	1	3
Anzahl der Donatoren	25	3	3

Tab. 34: Ergebnisse der "10-Jahres-Untersuchung"

Die Tabellen 35 und 36 zeigen die pathologischen Befunde der Gruppen II und III im Rahmen der „10-Jahres-Untersuchung“.

Pathologischer Befund	Häufigkeit
Kein Fersengang möglich	3
Sprachstörung	1

Tab. 35: Pathologische Befunde der Gruppe II

Pathologischer Befund	Häufigkeit
schwere mentale Retardierung (IQ- Wert: Mittelwert–2 Standardabweichungen)	4
Blindheit	2

Tab. 36: Pathologische Befunde der Gruppe III

3.2.2. Vergleich der neurologischen Untersuchungsergebnisse mit 3, 6 und 10 Jahren

Von den 62 Kindern, die mit 10 Jahren untersucht worden sind, hat sich bei 45 Kindern im Laufe der 3 Untersuchungszeiträume die Zuordnung zu ihrer neurologischen Gruppe nicht verändert. Dies entspricht 72,6 %.

Bei 17 Kindern, entsprechend 27,4 %, hatte sich die Zuordnung zu ihrer neurologischen Gruppe während der drei Untersuchungszeiträume geändert.

7 Kinder, die bei der 2-Jahres-Untersuchung der Gruppe I zugeordnet worden waren, fanden sich bei der 6-Jahres-Untersuchung wegen Sprachstörungen in Gruppe II wieder. Bei der 10-Jahres-Untersuchung waren diese aber nicht mehr nachweisbar, so dass sie wieder in die ursprüngliche Gruppe I eingeordnet werden konnten.

Ein Kind, das bei den ersten beiden Untersuchungen der Gruppe I zugeordnet worden war, konnte bei der 10-Jahres-Untersuchung nicht auf den Fersen laufen, so dass es wegen dieser motorischen Einschränkung der Gruppe II zugeordnet wurde.

2 Kinder, die mit 3 Jahren der Gruppe II zugeordnet worden waren, wurden mit 6 Jahren nicht nachuntersucht. Bei der 10-Jahres-Untersuchung wurden sie der Gruppe III zugeordnet, weil sie blind waren.

4 Kinder, die bei der 2-Jahres-Untersuchung noch der Gruppe II zugeordnet worden waren, wurden in den beiden folgenden Untersuchungen wegen globaler Retardierung in die Gruppe III eingeordnet.

2 Kinder aus der Gruppe I mit 2 Jahren wurden im Verlauf der weiteren Untersuchungen wegen motorischer Defizite in die Gruppe II eingeteilt.

Ein weiteres Kind aus der Gruppe I wurde wegen einer Sprachstörung ab der 6-Jahres-Untersuchung in die Gruppe II eingeordnet.

3.2.3. Ergebnisse des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests-IV

Der HAWIK-IV wurde mit 60 der 62 untersuchten Kinder durchgeführt.

Ein Zwillingsspaar wurde von der Testung ausgeschlossen, da beide Kinder blind sind und sie somit für das Testverfahren nicht geeignet waren.

Die IQ-Werte der Kinder reichten von 47 bis zu 130 Punkten. Der mediane Intelligenzquotient des Gesamtkollektivs lag bei 92,5.

Bei der Einzelauswertung aller Akzeptoren lagen die IQ-Werte zwischen 47 und 130, der Median lag bei 93,5. Die Prozentränge lagen im Bereich von 0,1 bis 97,7, der Median war 33,25.

Bei den Donatoren lagen die erreichten IQ-Werte zwischen 52 und 129, der Median lag bei 92. Die Prozentränge lagen im Bereich 0,1 bis 97,3, der Median für die Prozentränge lag bei 30,85.

Es zeichnete sich ein Trend zum schlechteren Abschneiden der Donatoren ab, die Irrtumswahrscheinlichkeit p liegt mit 0,39 aber über dem Signifikanzniveau 0,05 und stellt damit keinen signifikanten Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren dar.

Auch bei Auswertung der Unterkategorien des HAWIK-IV fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren.

Die Tabellen 37 und 38 zeigen die statistischen Eigenschaften der Ergebnisse des HAWIK-4 für das Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt für Akzeptoren und Donatoren.

Auswertung Gesamtkollektiv			Statistik
Gesamt-IQ	Mittelwert		94,9
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	90,8
		Obergrenze	98,9
	5 % getrimmtes Mittel		95,4
	Median		92,5
	Varianz		249,1
	Standardabweichung		15,8
	Minimum		47,0
	Maximum		130,0
	Spannweite		83,0

Tab. 37: Ergebnisse des HAWIK-IV (Gesamtkollektiv)

Auswertung Akzeptoren - Donatoren			Statistik	
Gesamt-IQ	Akzeptoren	Mittelwert	95,8	
		95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	89,6
			Obergrenze	102,1
		5 % getrimmtes Mittel	96,5	
		Median	93,5	
		Varianz	278,9	
		Standardabweichung	16,7	
		Minimum	47,0	
		Maximum	130,0	
		Spannweite	83,0	
	Donatoren	Mittelwert	93,9	
		95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	88,4
			Obergrenze	99,6
		5 % getrimmtes Mittel	94,2	
		Median	92,0	
		Varianz	226,1	
		Standardabweichung	15,0	
		Minimum	52,0	
		Maximum	129,0	
Spannweite	77,0			

Tab. 38: Ergebnisse des HAWIK-IV (Vergleich Donatoren und Akzeptoren)

Die Tabellen 39 bis 42 stellen die statistischen Eigenschaften der vier Untertests des HAWIK-4 aufgeschlüsselt für Donatoren und Akzeptoren dar.

Untertest Sprachverständnis			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		95,6
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	89,9
		Obergrenze	101,4
	5 % getrimmtes Mittel		96,6
	Median		97,0
	Varianz		238,9
	Standardabweichung		15,5
	Minimum		45,0
	Maximum		122,0
Spannweite		77,0	
Donatoren	Mittelwert		94,5
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	88,8
		Obergrenze	100,2
	5 % getrimmtes Mittel		94,2
	Median		95,0
	Varianz		231,7
	Standardabweichung		15,2
	Minimum		50,0
	Maximum		140,0
Spannweite		90,0	

Tab. 39: Ergebnisse des Untertests Sprachverständnis

Untertest Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		103,4
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	96,9
		Obergrenze	110,0
	5 % getrimmtes Mittel		104,3
	Median		105,0
	Varianz		309,4
	Standardabweichung		17,6
	Minimum		50,0
	Maximum		135,0
Spannweite		85,0	
Donatoren	Mittelwert		103,8
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	98,6
		Obergrenze	109,1
	5 % getrimmtes Mittel		103,9
	Median		102,0
	Varianz		195,1
	Standardabweichung		13,9
	Minimum		71,0
	Maximum		135,0
Spannweite		64,0	

Tab. 40: Ergebnisse des Untertests Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken

Untertest Arbeitsgedächtnis			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		89,8
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	84,5
		Obergrenze	95,2
	5 % getrimmtes Mittel		90,1
	Median		87,0
	Varianz		203,8
	Standardabweichung		14,3
	Minimum		59,0
	Maximum		115,0
	Spannweite		56,0
Donatoren	Mittelwert		86,8
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	80,9
		Obergrenze	92,7
	5 % getrimmtes Mittel		87,2
	Median		88,0
	Varianz		252,6
	Standardabweichung		15,9
	Minimum		53,0
	Maximum		112,0
	Spannweite		59,0

Tab. 41: Ergebnisse des Untertests Arbeitsgedächtnis

Untertest Verarbeitungsgeschwindigkeit			Statistik
Akzeptoren	Mittelwert		102,6
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	96,9
		Obergrenze	108,3
	5 % getrimmtes Mittel		103,0
	Median		104,5
	Varianz		233,6
	Standardabweichung		15,3
	Minimum		68,0
	Maximum		134,0
Spannweite		66,0	
Donatoren	Mittelwert		100,3
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	94,9
		Obergrenze	105,9
	5 % getrimmtes Mittel		100,1
	Median		99,5
	Varianz		213,4
	Standardabweichung		14,6
	Minimum		74,0
	Maximum		136,0
Spannweite		62,0	

Tab. 42: Ergebnisse des Untertests Verarbeitungsgeschwindigkeit

	Nullhypothese	Test	Sig.*	Entscheidung
1	Die Verteilung des Indexwertes Sprachverständnis ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,415	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung des Indexwertes wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken ist in den Kategorien von A/D identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,510	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung des Indexwertes Arbeitsgedächtnis ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,911	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung des Indexwertes Arbeitsgeschwindigkeit ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,365	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung des HAWIK Gesamt-IQ ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,399	Nullhypothese beibehalten
6	Die Verteilung des HAWIK Prozentrang ist in den Kategorien von Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,386	Nullhypothese beibehalten

* berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 43: Hypothesentestübersicht

Aus Tabelle 43 wird ersichtlich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Abschneiden der Donatoren und Akzeptoren in den vier Untertests gibt.

Tabelle 44 führt die Testergebnisse des HAWIK-4 aller Patienten in anonymisierter Form auf.

Patientennummer	Gestationsalter	Akzeptor/Donator	Sprachverständnis Indexwert	Wahrnehmungsgebundenes-Logisches Denken Indexwert	Arbeitsgedächtnis Indexwert	Verarbeitungsgeschwindigkeit Indexwert	Gesamt-Intelligenzquotient
3	36+2	A	111	100	114	109	110
4	36+2	D	103	110	90	114	106
7	32+2	A	107	102	114	103	108
8	32+2	D	97	102	108	106	103
25	38+0	A	92	77	90	68	78
26	38+0	D	95	73	96	79	82
58	35+5	A	122	108	135	117	125
59	35+5	D	122	96	123	109	115
62	30+6	A	87	75	96	91	82
63	30+6	D	99	75	102	94	89
88	35+2	A	92	81	96	103	89
89	35+2	D	90	88	102	97	91
82	34+5	A	85	106	135	117	109
83	34+5	D	83	104	99	114	98
98	32+1	A	109	102	105	109	108
99	32+1	D	109	104	114	136	119
108	30+0	A	101	98	108	103	102
109	30+0	D	105	94	114	91	101
116	34+3	A	119	115	132	134	130
117	34+3	D	140	96	135	126	129
120	34+4	A	95	84	96	100	89
121	34+4	D	103	73	90	102	89
132	36+0	A	85	69	105	100	84
133	36+0	D	81	65	93	94	77
134	29+2	A	69	71	68	68	62
135	29+2	D	83	67	71	81	70
138	34+1	A	111	88	111	120	106
139	34+1	D	95	112	96	123	108
144	37+3	A	101	108	114	114	110
145	37+3	D	97	90	108	109	99
152	29+5	A	88	84	108	97	90
153	29+5	D	83	86	132	91	92
159	37+3	A	95	90	120	106	101
160	37+3	D	95	75	102	109	91
170	35+3	A	111	110	108	83	105
171	35+3	D	105	100	117	81	101
175	29+4	A	103	84	90	100	92
176	29+4	D	90	81	102	97	88

Patientennummer	Gestationsalter	Akzeptor/Donator	Sprachverständnis Indexwert	Wahrnehmungsgelbundenes-Logisches Denken Indexwert	Arbeitsgedächtnis Indexwert	Verarbeitungsgeschwindigkeit Indexwert	Gesamt-Intelligenzquotient
178	36+1	A	88	94	87	109	91
179	36+1	D	85	88	96	114	91
189	37+6	A	85	75	93	94	82
190	37+6	D	93	59	93	81	76
203	34+4	A	93	84	93	120	95
204	34+4	D	83	77	102	106	86
207	30+2	A	101	81	105	91	92
208	30+2	D	85	67	99	91	80
217	34+3	A	79	98	105	106	93
218	34+3	D	85	106	105	103	98
223	36+0	A	83	79	117	109	91
224	36+0	D	90	86	108	94	91
237	35+4	A	99	86	105	94	94
238	35+4	D	109	81	114	91	98
239	36+2	A	45	59	50	74	47
240	36+2	D	50	53	74	74	52
241	36+6	A	105	106	105	120	110
242	36+6	D	97	100	114	109	105
243	36+4	A	107	104	105	109	108
244	36+4	D	95	106	105	103	102
245	33+4	A	101	77	93	109	92
246	33+4	D	88	90	111	94	92

Tab. 44: Einzelergebnisse des HAWIK-IV

3.2.4. Ergebnisse des Turm von London-Tests

Der Turm von London-Test wurde ebenfalls mit 60 Kindern durchgeführt.

Dabei wurden keine absoluten IQ-Werte berechnet, sondern die Leistung der Kinder wurde mit Hilfe von Prozenträngen angegeben.

Die Prozentränge des gesamten Kollektivs lagen zwischen 4 und 99, der Median lag bei 73.

Die Prozentränge der Akzeptoren lagen ebenfalls zwischen 4 und 99 bei einem Median von 73.

Die Prozentränge der Donatoren lagen zwischen 5 und 98, der Median lag bei 74.

3.2.5. Ergebnisse des Zahlenverbindungstests

Der Zahlenverbindungstest wurde mit 60 Kindern durchgeführt, allerdings wurde er bei einem Kind abgebrochen, da es nicht bis neunzig zählen konnte und die Testdurchführung sehr lange dauerte.

Der Zahlenverbindungstest ergab bei den getesteten Kindern Prozentränge im Bereich 0 bis 100. Der Median lag bei 74.

Die Akzeptoren erreichten Prozentränge von 1 bis 100 mit einem Median von 76.

Bei den Donatoren lagen die Prozentränge im Bereich 0 bis 99 mit einem Median von 69. Da für die Berechnung des Intelligenzquotienten der Kinder jeweils nur ein Bereich angegeben wurde, wurde der Mittelwert gebildet, um den Median berechnen zu können. Dabei ergab sich ein Median von 109, bei IQ Werten zwischen 61 und 139 für das Gesamtkollektiv.

Die Akzeptoren erreichten IQ-Werte zwischen 64 und 139 mit einem Median von 112.

Die Donatoren erzielten Werte zwischen 61 und 137 mit einem Median von 106,8.

3.2.6. Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Tests

Die Tabelle 45 führt einen Vergleich der Testergebnisse des HAWIK-IV, des Zahlenverbindungstests und des Turm von London-Tests auf.

Prozentränge				
Test		Gesamtkollektiv	Akzeptoren	Donatoren
HAWIK-IV	Median	32	33,25	30,5
	Range	0,1 - 97,7	0,1 - 97,7	0,1 - 97,3
ZVT	Median	74	79	69
	Range	0-100	1-100	0-99
TL-D	Median	73	73	74
	Range	4-99	4-99	5-98

Tab. 45: Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Tests

	Nullhypothese	Test	Sig.*	Entscheidung
1	Die Verteilung des HAWIK IQ ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,399	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung des HAWIK Prozentrang ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,386	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung des ZVT Prozentrang ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,387	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung des TL-D Prozentrang Indexwert ist in den Kategorien Akzeptoren/Donatoren identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,646	Nullhypothese beibehalten

*berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 46: Hypothesentestübersicht

Aus Tabelle 46 geht hervor, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren bezüglich des Abschneidens im HAWIK-IV-Prozentrang, im HAWIK-IV- Gesamt-IQ, im Turm von London-Test und im Zahlenverbindungstest gibt.

Die Tabelle 47 führt die Prozenträge des HAWIK-IV, des Zahlenverbindungstests und des Turm von London-Tests aller Patienten auf.

Patienten-Nummer	Akzeptor/Donator	HAWIK Prozentrang	ZVT Prozentrang	TL-D Prozentrang
3	A	74,8	92	94
4	D	65,5	96	94
7	A	70,3	66	41
8	D	57,9	54	24
13	A	7,1	1	24
14	D	11,5	4	5
25	A	95,2	99	94

Patienten- Nummer	Akzeptor/ Donator	HAWIK Prozentrang	ZVT Prozentrang	TL-D Prozentrang
26	D	84,1	84	90
58	A	11,5	62	52
59	D	23,2	34	32
62	A	23,2	96	91
63	D	27,4	86	98
88	A	72,6	93	99
89	D	44,7	95	90
82	A	70,3	99	75
83	D	89,7	99	94
98	A	55,3	79	52
99	D	52,7	76	86
108	A	97,7	100	90
109	D	97,3	99	90
116	A	27,4	31	91
117	D	23,2	58	96
120	A	14,3	42	73
121	D	6,3	50	24
132	A	0,6	abgebrochen	41
133	D	2,3	0	5
134	A	65,5	99	96
135	D	70,3	98	96
138	A	74,8	42	11
139	D	47,3	76	86
144	A	25,2	54	17
145	D	32,0	58	17
152	A	52,7	86	41
153	D	27,4	46	91
159	A	63,1	50	24
160	D	52,7	21	73
170	A	29,7	84	4
171	D	21,2	24	41
175	A	27,4	93	24
176	D	27,4	96	86
178	A	11,5	12	75
179	D	5,5	18	75
189	A	36,9	92	86
190	D	17,5	62	11

Patienten- Nummer	Akzeptor/ Donator	HAWIK Prozentrang	ZVT Prozentrang	TL-D Prozentrang
203	A	29,7	79	73
204	D	9,1	76	91
207	A	32	58	24
208	D	44,7	96	41
217	A	27,4	84	24
218	D	27,4	76	73
223	A	34,5	62	75
224	D	44,7	46	32
237	A	0,1	7	41
238	D	0,1	2	24
239	A	74,8	79	73
240	D	63,1	92	73
241	A	70,3	76	86
242	D	55,3	50	90
243	A	29,7	66	91
244	D	29,7	79	73
		Median: 32	Median: 74	Median: 73
		Range: 0,1- 97,7	Range: 0-100	Range: 4-99

Tab. 47: Einzelergebnisse von HAWIK-IV, ZVT und TL-D

Beim Vergleichen der Testergebnisse fällt auf, dass einige Kinder innerhalb der drei verschiedenen Tests erheblich abweichen (in der Tabelle rot markiert).

- Kind Nummer 62 erzielt überdurchschnittliche Ergebnisse im ZVT und TL-D mit Prozenträngen von 96 und 91 und ein unterdurchschnittliches Ergebnis im HAWIK-IV mit einem Prozentrang von 23,2.
- Kind Nummer 116 erreicht unterdurchschnittliche Ergebnisse im HAWIK-IV und ZVT mit Prozenträngen von 27,4 und 31 aber ein überdurchschnittliches Testergebnis von 91 im TL-D.
- Kind Nummer 138 schneidet hingegen im TL-D schlecht ab, mit einem Prozentrang von 11, erreicht im HAWIK-IV aber einen Prozentrang von 74,8 und im ZVT einen Prozentrang von 42.

- Kind Nummer 153 schneidet im TL-D mit einem Prozentrang von 91 überdurchschnittlich ab, erreicht in HAWIK-IV und ZVT aber nur Prozentränge von 27,4 und 46.
- Kind Nummer 170 hingegen erreicht im ZVT einen überdurchschnittlichen Prozentrang von 84, schneidet im HAWIK-IV und TL-D mit Prozenträngen von 29,7 und 4 nur unterdurchschnittlich ab.
- Bei Kind Nummer 179 sind die Ergebnisse des HAWIK-IV und des ZVT mit Prozenträngen von 5,5 und 18 unterdurchschnittlich, während der TL-D mit einem Prozentrang von 75 gut ausfällt.
- Kind Nummer 204 erreicht überdurchschnittlich Werte im TL-D und ZVT mit Prozenträngen von 91 und 76 aber nur einen Prozentrang von 9,1.
- Kind Nummer 237 erreicht unterdurchschnittliche Werte in allen drei Tests. Auffällig ist aber, dass es im TL-D mit einem Prozentrang von 41 noch deutlich besser abschneidet als im HAWIK-IV mit einem Prozentrang von 0,1 und im ZVT mit einem Prozentrang von 7.
- Bei Kind Nummer 243 sind der TL-D und der ZVT mit Werten von 91 und 66 deutlich besser als der HAWIK-IV mit einem Prozentrang von 29,7.

Es finden sich also Abweichungen innerhalb der drei Testverfahren. Das Patientenkollektiv ist aber zu klein für eine weitere Interpretation.

3.2.7. Vergleich des Zahlenverbindungstests mit der Unterkategorie „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ des HAWIK-IV

Mit dem Zahlenverbindungstest lässt sich die kognitive Leistungsgeschwindigkeit der Probanden untersuchen. Da die Unterkategorie „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ des HAWIK-IV sich auch mit dieser kognitiven Qualität beschäftigt, lassen sich die Prozentränge miteinander vergleichen. Es gibt aber, wie die folgende Tabelle zeigt, keine Korrelation zwischen den beiden Tests.

Prozentränge			
		Median	Range
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Gesamtkollektiv	57,9	1,6 - 99,2
	Akzeptoren	61,7	1,6 - 98,8
	Donatoren	56,6	4,2 - 99,2
Zahlenverbindungstest	Gesamtkollektiv	74,0	0 - 100
	Akzeptoren	79,0	1 - 100
	Donatoren	69,0	0 - 99

Tab. 48: Vergleich der Ergebnisse des ZVT mit den Ergebnissen des HAWIK-IV Untertests Verarbeitungsgeschwindigkeit

3.2.8. Vergleich des Turm von London-Tests mit der Unterkategorie „Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken“ des HAWIK-IV

Der TL-D befasst sich mit dem konvergenten problemlösenden Denken und prüft somit ähnliche Fähigkeiten wie die Unterkategorie „Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken“ des HAWIK-IV. Allerdings spielen im TL-D auch exekutive Denkleistungen und Arbeitsgedächtnisprozesse eine Rolle, so dass der TL-D und die Unterkategorie „Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken“ nicht deckungsgleich sind. Beim Vergleich der beiden Tests ist auch keine Korrelation (s. Tabelle 49) fest zu stellen.

Prozentränge			
		Median	Range
Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken	Gesamtkollektiv	21,2	0,1 – 84,1
	Akzeptoren	19,4	0,3 – 84,1
	Donatoren	21,1	0,1 – 78,8
Turm von London-Test	Gesamtkollektiv	73	4 – 99
	Akzeptoren	73	4 – 99
	Donatoren	69	0 – 99

Tab. 49: Vergleich der Ergebnisse des TL-D mit den Ergebnissen des HAWIK-IV Untertests Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denken

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Ergebnisse der „6-Jahres-Untersuchung“

4.1.1. Neurologische Untersuchung und Auswertung der Fragebögen und Untersuchshefte

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ wurden Daten von 190 Kindern erhoben. Dabei wurden nicht alle Kinder persönlich nachuntersucht, sondern von 101 Kindern, entsprechend 53,2 %, lagen nur schriftliche Angaben vor. Von 56 dieser Kinder lagen Fragebögen vor, bei 44 Kindern wurden die Fragebögen durch Kopien der Vorsorgehefte ergänzt und von einem Kind gab es nur die Kopie eines Vorsorgehefts. Insgesamt entsprechen die erhobenen Daten einer Nachsorgerate von 74,8 %, so dass das ursprüngliche Patientenkollektiv gut abgebildet wird.

Obwohl nicht alle Kinder durch Frau Dr. Banek und Frau Dr. Stegmann selber nachuntersucht wurden, ist die Verlässlichkeit der Angaben dennoch hoch.

Maschke et al. untersuchten 2009 in einer Studie die Aussagekraft der Vorsorgeuntersuchungen, die durch die niedergelassenen Kinderärzte standardisiert durchgeführt werden. Dazu verglichen sie die eigens durchgeführten neurologischen Untersuchungen mit den Vorsorgeuntersuchungen der jeweiligen Kinderärzte bei 139 Kindern mit Zustand nach intrauteriner Laserkoagulation nach FFTS. Bei 90,6 % der Patienten ergaben sich identische Ergebnisse und nur bei 2,9 % der Kinder waren geringe neurologische Auffälligkeiten durch die niedergelassenen Kinderärzte unentdeckt geblieben. Maschke et al. (2009) berechneten mit Hilfe ihrer Studie eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 93 % für die Entdeckung von leichten oder schweren neurologischen Auffälligkeiten durch die Vorsorgeuntersuchungen.

Darüber hinaus wurden die Vorsorgehefte durch die ausführlichen Fragebögen, die von den Eltern ausgefüllt worden waren, ergänzt. Die Fragebögen erhöhen die Zuverlässigkeit der Angaben der Vorsorgehefte.

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ wurden bei 11,6 % der Kinder leichte neurologische Beeinträchtigungen und bei 8,9 % schwere neurologische Beeinträchtigungen festgestellt. 79,5 % der Kinder zeigten eine unauffällige neurologische Entwicklung. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss berücksichtigt

werden, dass monochoriale Zwillinge eine höhere perinatale Morbidität haben als Einlinge. Chitrit et al. (1999) beschrieben eine 3- bis 7-fach erhöhte perinatale Mortalitäts- und Morbiditäts- Rate bei monochorialen Zwillingen gegenüber Einlingen. Somit wäre für die exakte Beurteilung der neurologischen Ergebnisse eine Kontrollgruppe, bestehend aus monozygoten, monochorialen, an das Gestationsalter angepassten, Zwillingkindern nötig. Solche Studien liegen allerdings noch nicht vor. Seit der Einführung der Laser Therapie, haben sich die Überlebensraten bei Zwillingen mit FFTS verbessert. Darüber hinaus scheint sich die neurologische Morbidität zu verringern.

Quarello et al. (2007) untersuchten bereits pränatal Feten von durch FFTS komplizierten Zwillingsschwangerschaften mittels Sonographie und Magnetresonanztomographie. Dabei fanden sie zerebrale Anomalien wie ischämische oder hämorrhagische Läsionen bei 21,4 % der Feten, bei denen abwartend vorgegangen worden war, bei 13,6 % der Feten, die mit Amniodrainage behandelt worden waren und nur bei 5,4 % der Kinder mit Zustand nach intrauteriner Laserkoagulation.

Die folgende Tabelle zeigt vorangegangene Studien zur neurologischen Langzeitentwicklung.

	Anzahl der Kinder	Normale neurologische Entwicklung	Geringfügige neurologische Störung	Schwerwiegende neurologische Störung
Amnioreduktion				
Reisner et al. 1993	39			18 %
Cincotta et al. 2000	23		22 %	
Mari et al. 2000	42	67 %	26 %	7 %
Haverkamp et al. 2001	40	45 %	33 %	22 %
Frusca et al. 2003	31	58 %	16 %	26 %
Lopriore et al. 2003	19			26 %
Laserkoagulation				
Sutcliffe et al. 2001	67			9 %
Banek et al. 2003	89	78 %	11 %	11 %
Graef et al. 2005	167	86,8 %	7,2 %	6 %
Lopriore et al. 2007	115	83 %		17 %
Lenclen et al. 2009	88	88,6 %	6,8 %	4,6 %
Diese Studie	190	79,5 %	11,6 %	8,9 %

Tab. 50: Studienergebnisse zur neurologischen Langzeitentwicklung

Sutcliffe et al. veröffentlichten 2001 eine Studie, in der sie die neurologische Entwicklung von 67 Kindern nach Laserkoagulation bei FFTS beschrieben. 36 der Kinder hatten sie persönlich untersucht und von 31 Kindern lagen Angaben der niedergelassenen Kinderärzte vor. 9 % der Kinder litten unter einer Zerebralparese, dies waren allesamt überlebende Zwillinge. Bei den 21 überlebenden Einlingen traten keine Zerebralparesen auf. Die Kinder waren bei der Untersuchung 6 Monate bis 3 Jahre alt.

Lopriore et al. (2007) untersuchten 115 Kinder mit Zustand nach intrauteriner Laserkoagulation und stellten bei 17 % der Kinder schwerwiegende neurologische Beeinträchtigungen fest. Die Kinder wurden mit einem korrigierten Alter von 2 Jahren untersucht, die Forschungsgruppe erreichte eine vollständige Nachuntersuchungsrate.

In den Studien von Sutcliffe et al. (2001) und Lopriore et al. (2007) werden keine Angaben zu milden neurologischen Beeinträchtigungen gemacht.

Lenclen et al. (2009) untersuchten 88 Kinder mit Zustand nach intrauteriner Laserkoagulation mit 2 Jahren im Hinblick auf ihre neurologische Entwicklung.

Dabei stellten sie nur bei 4,6 % der Kinder schwerwiegende neurologische Beeinträchtigungen fest und bei 6,8 % der Kinder milde neurologische Störungen.

Darüber hinaus verglichen sie die Daten mit einer nach dem Gestationsalter angepassten Kontrollgruppe bestehend aus dichorialen Zwillingen. Hier konnten sie außer Defiziten im Sozialverhalten der Kinder der Lasergruppe, keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Diese vorangegangenen Studien unterscheiden sich von der Studie dieser Arbeit alle dadurch, dass die Kinder bei der Untersuchung höchstens drei Jahre alt waren.

Die Kinder dieser Studienarbeit waren aber bei der Untersuchung im Median 6 Jahre und 5 Monate alt. Da die Kinder in diesem Alter ein größeres Leistungsspektrum aufweisen, ist es wahrscheinlicher pathologische Befunde zu finden.

Die Kinder der vorliegenden Studie waren unter den ersten, bei denen der Lasereingriff pränatal durchgeführt wurde, deshalb gibt es keine vergleichbaren Studien von Kindern dieses Alters.

Unter den Kindern der neurologischen Gruppe III hatten 13 Kinder eine Zerebralparese. Dies entspricht einem Anteil von 6,8 % des Gesamtkollektivs.

In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz von Zerebralparesen bei etwa 1,5-2,5 pro Tausend Lebendgeburten. Riskofaktoren für die Entwicklung einer Zerebralparese sind Frühgeburtlichkeit, Asphyxie unter der Geburt und Hirninfarkte in der Neonatalperiode (Wood, 2006).

Bei der Einschätzung der neurologischen Ergebnisse ist deshalb zu berücksichtigen, dass es sich bei den Kindern überwiegend um Frühgeborene handelt, bei denen eine höhere Prävalenz an Zerebralparesen als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist.

So sind die Kinder der Gruppe I im Median mit 34+3 SSW geboren worden, die Kinder der Gruppe II mit 34+1 SSW und die Kinder der Gruppe III, der die Kinder mit Zerebralparese angehören, mit 33+0 SSW.

In der Gruppe I hatten bei der Geburt nur 17,2 % der Kinder ein Gestationsalter von unter 32 SSW. Hingegen sind in der Gruppe II 36,4 % und in der Gruppe III 47,2 % der

Kinder mit einem Gestationsalter unter 32 SSW zur Welt gekommen. Sie entsprechen damit den sehr Frühgeborenen (28-32 SSW) bzw. den extrem Frühgeborenen (<28 SSW) und haben somit ein höheres Risiko für Zerebralparesen und andere neurologische Beeinträchtigungen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant für die Gruppen I und III.

Larroque et al. veröffentlichten 2008 im Lancet ihre EPIPAGE Studie, für die sie 2901 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24 bis 32 SSW im Langzeitverlauf untersucht hatten. Von diesen Kindern waren mit fünf Jahren nur 61 % neurologisch unauffällig, 25 % hatten leichte Behinderungen, 9 % moderate Behinderungen und bei 5 % der Kinder wurden schwere Behinderungen festgestellt. 9 % der Kinder hatten eine Zerebralparese.

Petrini et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, bei der sie zeigen konnten, dass selbst bei den späten Frühgeborenen, mit einem Gestationsalter zwischen 34 und 36 Schwangerschaftswochen das Risiko für Zerebralparesen gegenüber reifen Neugeborenen um das ca. 3-fache erhöht ist.

Dafür werteten sie Daten von 139.445 Kindern aus und berechneten für die 8166 späten Frühgeborenen eine Prävalenz für Zerebralparesen von 7,3 pro tausend Kinder.

47,1 % der Kinder der Gruppe III sind überlebende Einlinge. In Gruppe I und II liegt der Anteil der Einlinge nur bei 19,2 % bzw 13,6 %. Der höhere Anteil an überlebenden Einlingen in Gruppe III ist statistisch signifikant. Von den überlebenden Einlingen der Studie wurden 20 % wegen schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen der Gruppe III zugeordnet, bei den Zwillingen waren dies nur 6 %.

Intrauteriner Fruchttod des einen Fetus birgt ein höheres Risiko für neurologische Schäden des Anderen.

Ong et al. (2006) analysierten Studien zum intrauterinen Tod eines Zwillings und berechneten ein Risiko von 12 % für neurologische Auffälligkeiten des überlebenden Zwillings in monochorialen Zwillingsschwangerschaften. Dabei machten sie allerdings keine Angaben zum Anteil der Zwillinge mit FFTS.

Glinianaia et al. (2002) befassten sich ebenfalls mit überlebenden Einlingen nach intrauterinem Fruchttod des Zwillingfetus und gaben eine Prävalenz für Zerebralparesen von 93 pro Tausend überlebenden Einlingen an. Sie berechneten

darüber hinaus noch differenziertere Prävalenzen für Zerebralpareesen für gleichgeschlechtliche und andersgeschlechtliche Zwillingspaare.

Diese lagen bei 114 pro Tausend für überlebende Kinder aus gleichgeschlechtlichen Paaren und bei 45 pro Tausend bei Überlebenden andersgeschlechtlicher Paare.

Quarello et al. (2007) konnten in diesem Zusammenhang für durch FFTS komplizierte Schwangerschaften zeigen, dass das Risiko für überlebende Einlinge, bleibende zerebrale Schäden zu entwickeln, nach intrauteriner Laserkoagulation signifikant niedriger ist, als nach Behandlung mittels Amniodrainage (5.5 % vs. 35 %, $p=0,0027$).

Dies führten sie darauf zurück, dass durch die Laserkoagulation der gemeinsamen Gefäße der überlebende Fetus vor dem Ausbluten des anderen Fetus geschützt wird.

Für das dennoch mögliche Auftreten von Anämie und zerebraler Schädigung des überlebenden Zwillings machten sie die möglicherweise unvollständige Koagulation der Anastomosen verantwortlich. Sie schätzten den Anteil der unvollständigen Laserkoagulationen auf 22 % der Fälle mit intrauterinem Fruchttod eines Fetus.

Vergleicht man die Ergebnisse der „2-Jahres-Untersuchung“ mit denen der „6-Jahres-Untersuchung“, so fällt ein Trend zur Verschlechterung der neurologischen Ergebnisse auf. Beinhaltete die Gruppe II in der „2-Jahres-Untersuchung“ noch 8,9 % der Kinder, so waren es bei der „6-Jahres-Untersuchung“ 11,6 %. Die Gruppe III vergrößerte sich im Verlauf dieser beiden Untersuchungen von 13 Kindern, entsprechend 6,8 %, zu 17 Kindern, entsprechend 8,9 %.

Innerhalb der Gruppe II beruht diese Verschlechterung überwiegend auf Sprachentwicklungsverzögerungen der Kinder. So wurden bei 6,8 % der Kinder eine Sprachstörung bzw. eine Sprachentwicklungsverzögerung festgestellt.

Die Beurteilung der Sprache ist mit 2 Jahren noch nicht möglich, da sie normalerweise erst mit dem 5. Lebensjahr weitgehend abgeschlossen ist.

Prof. Dr. Hannelore Grimm von der Universität Bielefeld führte eine Studie mit 1014 Vorschulkindern durch, in der sie zeigte, dass bis zu 30 % der Kinder ohne Migrationshintergrund Sprachstörungen aufwiesen. Auch die PISA Studie 2003 wies deutliche Defizite in sprachlichen Qualifikationen nach.

Die deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik e.V. führte 2004/2005 eine Bayernweite Studie zu Sprachentwicklungsverzögerungen mit 247 Kindern zwischen 3;0

und 5;11 Jahren durch. Dabei wurde bei 22,5 % der getesteten Kinder eine behandlungswürdige Sprachentwicklungsstörung festgestellt.

Somit liegt der Anteil von 6,8 % sprachgestörten Kindern durchaus in der Größenordnung der Normalbevölkerung.

Der Trend zur Verschlechterung der neurologischen Ergebnisse von der „2-Jahres-Untersuchung zur „6-Jahres-Untersuchung“ erklärt sich aber auch dadurch, dass das Leistungsspektrum der Kinder mit 2 Jahren wesentlich geringer ist und dadurch mit 6 Jahren ausführlichere und speziellere Untersuchungen durchgeführt werden können. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit pathologische Befunde feststellen zu können.

Bei der Analyse der Ergebnisse der Donatoren und Akzeptoren fällt auf, dass die Donatoren eher dazu tendieren, sich in ihrer neurologischen Gruppe zu verschlechtern und weniger Kinder es schaffen, sich in ihrer neurologischen Gruppe zu verbessern, als das bei den Akzeptoren der Fall ist.

In Anbetracht des Risiko-Patientenkollektivs, sind die neurologischen Ergebnisse der 6-Jahres-Untersuchung durchaus als erfreulich zu bewerten.

Von den 254 Kindern des ursprünglichen Gesamtkollektivs sind 64 Kinder mit 6 Jahren nicht nachuntersucht worden und es lagen auch keine Untersuchungshefte oder Fragebögen vor. Die restlichen 190 Kinder sind mit 6 Jahren nachuntersucht worden. Bezogen auf das Gesamtkollektiv waren dies 75,5 % der Kinder der Gruppe I, 81,0 % der Kinder der Gruppe II und 61,9 % der Kinder der Gruppe III.

Es sind also die meisten Kinder aus Gruppe II und die wenigsten Kinder aus Gruppe III untersucht worden.

Diese Ergebnisse lassen sich vielleicht dadurch erklären, dass es für Eltern mit sehr schwer kranken Kindern organisatorisch schwieriger ist, die Kinder zur Nachuntersuchung zu bringen. Möglicherweise sind auch schon verschiedenste Therapien mit den Kindern versucht worden, so dass die Eltern keine Verbesserung des Zustands der Kinder mehr erwarten.

Bei den ganz gesunden Kindern besteht von Seiten der Eltern vielleicht kein Bedarf einer Nachuntersuchung, da sie dadurch keine neuen Erkenntnisse erwarten und sie mit der Entwicklung ihrer Kinder zufrieden sind.

Von den Kindern der Gruppe II ist der größte Anteil nachuntersucht worden. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass das Interesse dieser Eltern am Entwicklungsstand der Kinder und der Bedarf nach Beratung durch die nachuntersuchenden Ärzte am größten ist.

4.1.2. Diskussion der Ergebnisse der Kaufman Assessment Battery

Mit 82 Kindern wurde im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ die K-ABC durchgeführt. Für die Auswertung wurden die zwei Zwillingspaare mit bei der Geburt unbekanntem Akzeptor-Donator Status aus der Berechnung ausgeschlossen.

Die Ergebnisse des getesteten Kinder liegen im Median im durchschnittlichen Bereich, sie sind mit Ergebnissen der Normalbevölkerung vergleichbar.

Dabei gilt zu beachten, dass die 82 durchgeführten K-ABC Tests das ursprüngliche Kollektiv nicht exakt abbilden. Die K-ABC wurde mit 82 der 190 Kinder der „6-Jahres-Untersuchung“ durchgeführt. Unter den 82 Kindern waren 72 Kinder der Gruppe I (87,8 %), 6 Kinder der Gruppe II (7,3 %) und 4 Kinder der Gruppe III (4,9 %).

Die Kinder der Gruppe I sind somit überpräsentiert und es sind bessere Ergebnisse zu erwarten, als wenn alle 190 Kinder mit der K-ABC getestet worden wären.

Bei der Einzelbetrachtung der Akzeptoren und Donatoren fällt ein Trend zum besseren Abschneiden der Akzeptoren auf. Es gibt aber lediglich einen signifikanten Unterschied im Abschneiden der Akzeptoren und Donatoren bei der Skala intellektueller Fähigkeiten. Da es keine Studien gibt, in denen Patienten nach FFTS mit der K-ABC getestet wurden, lässt sich kein unmittelbarer Vergleich zu anderen Studien anstellen.

Salomon et al. (2010) untersuchten als einzige andere Arbeitsgruppe ebenfalls Patienten mit bereits 6 Jahren nach FFTS. Dafür verwendeten sie allerdings den HAWIK-IV, der bei der vorliegenden Studie im Rahmen der „10-Jahres-Untersuchung“ genutzt wurde. Sie konnten für die 73 Patienten zeigen, dass es keinen Unterschied im Abschneiden zwischen Donatoren und Akzeptoren gibt.

Da bei der hier beschriebenen „6-Jahres-Untersuchung“ mit der K-ABC Unterschiede nur in einem Untertest festgestellt werden konnten, ist davon auszugehen, dass die kognitive Entwicklung von Akzeptoren und Donatoren ähnlich ist.

Die K-ABC wurde für die Untersuchung der Patienten ausgewählt, weil sie ein international anerkanntes Testverfahren darstellt und für alle Gesamtskalen Reliabilitätskoeffizienten von um 0,90 aufweist. Die Testergebnisse der Kinder sehen wir daher als zuverlässig an.

Andere Arbeitsgruppen, die sich ebenfalls mit der neurologischen Entwicklung von Patienten nach FFTS befassen, haben für die neurologische Untersuchung überwiegend mit den Griffiths Entwicklungsskalen und dem Bayley Entwicklungstest gearbeitet (Gray et al., 2011). Da diese Testsysteme für jüngere Kinder normiert sind und das Patienten Kollektiv dieser Arbeit im Median bereits 6 Jahre und 5 Monate war, waren diese in der vorliegenden Arbeit nicht anwendbar. Hack et al. (2009) untersuchten 28 Patienten nach FFTS mit einem medianen Alter von 24 Monaten mit Hilfe der Griffiths Entwicklungsskalen, sie konnten zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Akzeptoren und Donatoren gibt und die Gesamtergebnisse im Bereich der Ergebnisse der Normalbevölkerung liegen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse der „10-Jahres-Untersuchung“

4.2.1. Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

Da die Patienten dieser Studie in Deutschland unter den ersten waren, bei denen ein Lasereingriff absolviert wurde, und es auch international keine Studien mit bereits 10 Jahre alten Kindern gibt, ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien nicht möglich. Es lässt sich also lediglich die Methodik diskutieren.

Bei der neurologischen Untersuchung der Kinder mit 10 Jahren handelt es sich um ein nach mehreren Kriterien ausgewähltes Kollektiv, das keine Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv ermöglicht. Zur Untersuchung wurden nur Zwillingsskinder eingeladen, die bei der „6-Jahres-Untersuchung“ bzw. bei einem Zwillingsspaar im Rahmen der „2-Jahres-Untersuchung“, den Gruppen 1 und 2 zugeordnet worden waren. Von den Kindern, die mit 6 Jahren der Gruppe 3 zugeordnet worden waren, wurde nämlich keine Verbesserung der neurologischen Situation erwartet, außerdem wären der HAWIK-IV, der TLD und der ZVT mit diesen Kindern wahrscheinlich nur sehr eingeschränkt durchführbar gewesen.

6 Kinder, entsprechend 9,7 %, wurden dann mit 10 Jahren dennoch der Gruppe 3 zugeordnet, 6,5 % der Gruppe 2 und 83,9 % der Gruppe 1. Bei den 6 Kindern, die der Gruppe 3 zugeordnet wurden, handelt es sich um 3 Zwillingspaare, so dass hier keine Unterschiede zwischen Akzeptoren und Donatoren festzustellen waren. Bei einem Zwillingsspaar war eine Valproat Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft anamnestisch bekannt. Somit ist die mentale Retardierung der Zwillingsskinder möglicherweise darauf zurück zu führen.

Im Laufe der drei Untersuchungszeitpunkte blieben die Ergebnisse bei 72,6 % der 62 nachuntersuchten Kinder stabil. 7 Kinder, entsprechend 11,3 % wechselten im Laufe der drei Untersuchungszeitpunkte wegen Sprachentwicklungsverzögerungen die Gruppe. Bis zur „10-Jahres-Untersuchung“ hatten die Kinder den Rückstand aber wieder aufgeholt, so dass sie wieder der Gruppe 1 zugeordnet werden konnten.

Insgesamt sind die Ergebnisse also als recht stabil und zufriedenstellend anzusehen.

4.2.2. Diskussion der Ergebnisse des HAWIK-IV, TLD und ZVT

Im HAWIK-IV zeigt sich ein Trend zum schlechteren Abschneiden der Donatoren, im Vergleich zu den Akzeptoren. Dieser Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant. Auch in der Einzelauswertung der Untertests gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, so dass davon aus zu gehen ist, dass sich die Zwillingsskinder kognitiv ähnlich gut entwickeln.

Der Median der Intelligenzquotienten aller getesteten Kinder liegt mit 92,5 unter dem Mittelwert von 100 im Rahmen einer Normalverteilung. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass dieses Patientenkollektiv nicht das Gesamtkollektiv abbildet.

Da zur 10-Jahres-Untersuchung allerdings nur Kinder eingeladen wurden, die bei der 6-Jahres-Untersuchung den Gruppen 1 und 2 zugeordnet worden waren, läge der Median der Intelligenzquotienten des Gesamtkollektivs wohl eher noch niedriger. Mit Patienten der Gruppe 3 sind die neurologischen Tests kaum durchführbar, so dass sie unter anderem deshalb nicht eingeladen worden sind.

Ronalds et al. veröffentlichten 2005 eine Studie zur kognitiven Leistungsfähigkeit von Zwillingen. Dafür verglichen sie die Intelligenzquotienten von Zwillingsskindern mit denen ihrer einzelnen Geschwisterkinder. Die Zwillinge hatten im Alter von 7 Jahren einen um

5,3 Prozentpunkte niedrigeren Intelligenzquotienten als die Geschwisterkinder und im Alter von 9 Jahren sogar einen um 6 % niedrigeren Intelligenzquotienten.

Sie erklärten sich diese Ergebnisse mit vermindertem pränatalen Wachstum und geringerem Gestationsalter bei Zwillingen.

In einer jüngeren Studie aus Dänemark konnten Christensen et al. allerdings zeigen, dass erwachsene Zwillinge ähnliche akademische Leistungen erzielten wie Einlinge, und dass sich ein niedrigeres Geburtsgewicht nur minimal auf diese Leistungen auswirkte (2005).

Beim Turm von London-Test erzielten die Kinder einen medianen Prozentrang von 73. Die Akzeptoren und Donatoren unterschieden sich dabei nicht wesentlich. Die Akzeptoren erreichten einen Prozentrang von 73 und die Donatoren einen Prozentrang von 74. Insgesamt fällt auf, dass die Ergebnisse des TLD im Vergleich zum HAWIK-IV besser sind.

Für die Normierung des Turm von London-Tests wurden die Kinder in Altersgruppen eingeteilt, so dass die 8 und 9 Jahre alten Kinder und die 10 und 11 Jahre alten Kinder zusammen normiert wurden. Dadurch ergibt sich natürlich eine gewisse Ungenauigkeit, vor allem verglichen mit dem HAWIK-IV, indem die Kinder für die Normierung in 3-Monats-Schritte eingeteilt wurden.

Auch die Ergebnisse des ZVT sind im Vergleich zum HAWIK-IV besser.

Darüber hinaus zeichnet sich ein Trend zum besseren Abschneiden der Akzeptoren ab. Die Akzeptoren erreichten im Median einen Intelligenzquotienten von 112, während die Donatoren nur einen medianen Intelligenzquotienten von 106,8 erreichten.

Insgesamt korrelieren die Ergebnisse der drei Testverfahren nur bedingt, einige Kinder weichen innerhalb der verschiedenen Tests erheblich ab, so dass deutlich wird, dass die drei kognitiven Testverfahren nicht miteinander verglichen werden können, da sie zu unterschiedliche kognitive Leistungen prüfen.

Der HAWIK-IV ist aber durch seinen Umfang und die verschiedenen Unterkategorien am zuverlässigsten.

5. Zusammenfassung

5.1. Allgemeines zum Feto-Fetalen-Transfusionssyndrom

Das Feto-Fetale-Transfusionssyndrom tritt bei ungefähr 15 % aller monochorialen Zwillingschwangerschaften auf. Dabei kommt es durch Gefäßanastomosen zwischen den beiden Feten zu einem chronischen Ungleichgewicht der transfetalen Blutflüsse.

FFTS birgt eine hohe perinatale Morbidität und Mortalität und führt unbehandelt in ungefähr 90 % der Fälle zum intrauterinen Fruchttod. Ursächlich für die erhöhte Morbidität und Mortalität sind vor allem Gefahren eines vorzeitigen Blasensprungs bei Polyhydramnion, die Minderperfusion des Donators, die zu Wachstums- und Entwicklungsverzögerung führt, und kardiale Komplikationen beim Akzeptor, die durch Volumenbelastung ausgelöst werden. Darüber hinaus besteht bei beiden Feten die Gefahr zerebraler Schäden durch das chronische Ungleichgewicht der Blutflüsse.

Verschiedene Therapieverfahren sind zur Behandlung des FFTS entwickelt worden, darunter Amniodrainage, Septostomie und Laserkoagulation der Gefäßanastomosen.

5.2. Methoden und Studienziele

Die Laserkoagulation stellt das einzige kausale Therapieverfahren dar und ist bei den 200 Zwillingspaaren dieser Studie durch Professor Dr. Hecher in Hamburg durchgeführt worden. Ziel der Studie war es, die 254 überlebenden Kinder im Langzeitverlauf zu begleiten und die neurologische und kognitive Entwicklung zu beurteilen. Geprüft wurde, ob die neurologischen Untersuchungsergebnisse zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten konstant blieben. Außerdem wurde im Hinblick auf die unterschiedliche pränatale Ausgangssituation von Akzeptoren und Donatoren untersucht, inwiefern sich die Ergebnisse dieser beiden Gruppen unterscheiden. Darüber hinaus wurde nach Unterschieden in der Entwicklung überlebender Einlinge im Vergleich zu Zwillingen gefahndet.

Dafür sind die Kinder mit 2, 6 und 10 Jahren in der Universitätskinderklinik nachuntersucht worden. Inhalt dieser Arbeit sind die Untersuchungen mit 6 und 10 Jahren.

Im Rahmen der „6-Jahres-Untersuchung“ wurden 190 Kinder neurologisch nachuntersucht bzw. mit Hilfe von Kinderuntersuchungsheften und Fragebögen beurteilt. Außerdem wurde mit 82 Kindern die Kaufman-Assessment Battery for Children durchgeführt. Es handelt sich bei diesem Teil der Arbeit um eine retrospektive Datenauswertung.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres neurologischen Untersuchungsbefundes in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe I beinhaltete neurologisch unauffällige Patienten. Zur Gruppe II wurden Patienten mit leichten neurologischen Störungen, wie Sprachentwicklungsverzögerungen, Koordinationsstörungen, Strabismus oder auditiven Wahrnehmungsstörungen gezählt. Gruppe III beinhaltete Patienten mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen, wie spastische Zerebralparese, Hemiparese und schwere mentale Retardierung.

Im Rahmen einer weiteren Untersuchung im Alter von 10 Jahren wurden 62 der 254 Kinder erneut neurologisch untersucht. Darüber hinaus wurden mit 60 dieser Kinder der HAWIK-IV, der ZVT und der TLD durchgeführt. Dieser Teil der Arbeit ist eine prospektive, klinische Studie.

5.3. Ergebnisse

Bei der „6-Jahres-Untersuchung“ erwiesen sich 79,5 % der Kinder als neurologisch unauffällig, 11,6 % der Kinder als leicht beeinträchtigt, und 8,9 % der Kinder wiesen schwerwiegende neurologische Beeinträchtigungen auf.

Beim Vergleich der Ergebnisse der „2-Jahres-Untersuchung“ mit den Ergebnissen der „6-Jahres-Untersuchung“ fällt ein Trend zur Verschlechterung der neurologischen Ergebnisse auf, so enthielt die Gruppe II bei der „2-Jahres-Untersuchung“ nur 8,9 % der Kinder und die Gruppe III nur 6,8 % der Kinder. Die Verschlechterung beruht zum Teil auf Sprachentwicklungsstörungen, die im Rahmen der „2-Jahres-Untersuchung“ noch nicht aufgedeckt werden konnten. Darüber hinaus konnte mit 6 Jahren ein größeres Leistungsspektrum untersucht werden, so dass sich die Wahrscheinlichkeit, pathologische Befunde festzustellen, erhöhte.

Bei der K-ABC erzielten die Akzeptoren in der Skala intellektueller Fähigkeiten signifikant bessere Ergebnisse als die Donatoren, bei den anderen Unterskalen gab es

lediglich einen Trend zum besseren Abschneiden. Insgesamt lagen die Test-Ergebnisse im durchschnittlichen Bereich.

Bei der „10-Jahres-Untersuchung“ wurden 83,9 % der Kinder der Gruppe I zugeordnet, 6,5 % der Gruppe II und 9,7 % der Gruppe III.

Dabei konnte mit Hilfe des HAWIK-IV kein statistisch signifikanter Unterschied im Abschneiden der Akzeptoren und Donatoren mehr festgestellt werden.

Im Laufe der drei Untersuchungszeitpunkte blieben die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung bei 72,6 % der Kinder stabil. Gruppenwechsel gab es aufgrund von Sprachentwicklungsverzögerungen bei 7 Kindern. Dieser Rückstand wurde allerdings bis zur „10-Jahres-Untersuchung“ wieder aufgeholt. So sind die Ergebnisse insgesamt als stabil zu bezeichnen.

5.4. Fazit

Die Entwicklung der Zwillinge ist als erfreulich anzusehen, zumal bei der Beurteilung berücksichtigt werden muss, dass es sich bei der Mehrzahl der Zwillinge um Frühgeborene handelt, die eine erhöhte Morbidität haben. Die neurologischen Ergebnisse liegen im Bereich anderer Studien zur neurologischen Langzeitentwicklung nach FFTS. Es gibt jedoch außer dieser bisher keine Langzeitstudien bis zum Alter von 10 Jahren.

6. Literaturverzeichnis

1. Bajoria R, Sullivan, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1614-1618
2. Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2001; 22: 716-724
3. Bajoria R, Ward, S, Sooranna SR. Erythropoietin in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 574-580
4. Bajoria R. Vascular anatomy of monochorionic placenta in relation to discordant growth and amniotic fluid volume. *Hum Reprod* 1998; 13: 2933-2940
5. 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
6. Barr M, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 408-413
7. Beck M, Gräf C, Ellenrieder B, Bökenkamp A, Huber A, Hecher K, Bartmann P. Long-term outcome of kidney function after twin-twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1657-1659
8. Brandt I, Sticker EJ, Hockey M, Lentze MJ. Transient abnormal neurological signs (TANS) in a longitudinal study of very low birth weight preterm infants. *Early Hum Dev* 2000; 59: 107-126

9. Chitrit Y, Filidori M, Pons JC, Duyme M, Papiernik E. Perinatal mortality in twin pregnancies: a 3-year analysis in Seine Saint-Denis (France). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 23-28
10. Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 171-176
11. Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD, Fisk MN. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 479-483
12. Farmer DL, Hirose S. Fetal intervention for complications of monochorionic twinning. *World J Surg* 2003; 27: 103-107
13. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF. The Basic and Clinical Science of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Placenta* 2009: 379-390
14. Frusca T, Soregaroli M, Fichera A, Taddei F, Villani P, Accorsi P, Martelli P. Pregnancies complicated by Twin-Twin transfusion syndrome: outcome and long-term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 145-150
15. Glinianaia SV, Pharoah POD, Wright C, Rankin JM. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F9-F15
16. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackelhoeer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303-308

17. Gray PH, Cincotta R, Chan FY, Soong B. Perinatal outcomes with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 438-443
18. Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, Soong B, Cincotta RB, Gardener G. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 159.e1-6
19. Hack KEA, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, de Kleine MJK, Baerts W, Go ATJI, Schaap AHP, van der Hoeven MAHBM, Eggink AJ, Sollie KM, Weisglas-Kuperus N, Visser GHA. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PLoS One* 2009; 4: e6815
20. Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717-724
21. Hecher K, Diehl W, Zikuling L, Vetter M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 135-139
22. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92: 95-100
23. Hubinont C, Bernard P, Pirot N, Biard J, Donnez J. Twin-to-twin transfusion syndrome: Treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 141-144
24. Johnson JR, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW. Amnioreduction versus septostomy in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1044-147

25. Keith, Louis G.: Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal outcome. Taylor&Francis Ltd 1995
26. Kohl T, Tchatcheva K, Berg C, Geipel A, Van de Vondel P, Gembruch U. Partial amniotic carbon dioxide insufflation (PACI) facilitates fetoscopic interventions in complicated monochorionic twin pregnancies. *Surg Endosc* 2007; 21: 1428-1433
27. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008 Mar 8; 371: 813-820
28. Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, Couderc S, Castela F, Ortqvist L, Ville Y. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 450.e 1-7
29. Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 177-194
30. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia polycythemia sequence. *Prenat Diagn* 2010; 30: 251-255
31. Lopriore E, Lewi L, Oepkes D, Debeer A, Vandenbussche FP, Deprest J, Walther FJ. In utero acquired limb ischemia in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 800-804

32. Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 231.e1-4
33. Lopriore E, Van Wezel- Meijler G, Middeldorp J, Sueters M, Vandenbussche F, Walther F. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin-transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1215-1220
34. Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1314-1319
35. Luks FI, Carr SR, Muratore SC, Muratore CS, O'Brien BM, Tracy TF. The Pediatric Surgeons' Contribution to In Utero Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Ann Surg* 2009; 250: 456-462
36. Mari G, Detti L, Oz U, Abuhmad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 211-217
37. Maschke C, Ellenriede B, Hecher K, Bartmann P. National screening program vs. standardized neurodevelopmental follow-up. *J Perinat Med* 2009; 37: 87-90
38. Middeldorp JM, Sueters M, Lopriore E, Klumper FJCM, Oepkes D, Devlieger R, Kanhai HHH, Vandenbussche FPHA. Fetoscopic Laser Surgery in 100 Pregnancies with Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 190-194

39. Moise KJ, Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, Wilson RD, Gagnon A, Belfort MA, O'Shaughnessy RO, Chitkara U, Hassan SS, Johnson A, Sciscione A, Skupski D. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin-transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 887-888
40. Moore KL. Embryologie. Entwicklungsstadien, Frühentwicklung–Organogenese. Urban und Fischer, 2007
41. Muratore CS, Carr SR, Lewi L, Delieger R, Carpenter M, Jani J, Deprest JA, Luks FI. Survival after laser surgery for Twin-to-twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? *J Ped Surg* 2009; 44, 66–70
42. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992-998
43. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. *J Pediatr*. 2009 Feb; 154: 169-76.
44. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin-transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-555
45. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Pediatr* 2009; 154 : 169-176
46. Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta- analysis. *Am J Perinatol* 2009 ; 26 : 537-544

47. Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 :147-152
48. Salomon LJ, Örtqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, Essaoui M, Bernard JP, Ville Y. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 444.e1-7
49. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 182-184
50. Stamilio DM, Fraser WD, Moore TR. Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 3-16
51. Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, Taylor B, Edwards PR, Nicolaides KH. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2001; 108: 1246-1250
52. Van den Wijngaard JP, Lopriore E, van der Salm SM, Schaap AH, Vandebussche FP, Deruiter MC, van Gemert MJ. Deep-hidden anastomoses in monochorionic twin placentae are harmless. *Prenat Diagn* 2007; 27: 233-239
53. Walker SP, Cole SA, Edwards AG. Twin-to-twin transfusion syndrome: is the future getting brighter. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 158-168
54. Wee LY, Fisk NM. The Twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002; 7: 187-202

55. Weisglas-Kuperus N, Baerts W, Fetter WP, Hempel MS, Mulder PG, Touwen BC. Minor neurological dysfunction and quality of infant development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 272-335

56. Wood E. The Child with Cerebral Palsy: Diagnosis and Beyond. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 286-296

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Professor Dr. Dr. Bartmann, der mir die Durchführung meiner Studie ermöglicht hat und mich sehr engagiert und zuverlässig betreut hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Studienpartnerin Charlotte Prinz für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei den Familien und Kindern bedanken, die weite Anreisen in Kauf genommen haben, um an der Studie teilzunehmen.

Außerdem danke ich Frau Dr. Cornelia Maschke für die gute Betreuung und Bereitstellung von Daten.

Mein großer Dank gilt auch Frau Dr. Corinna Banek und Frau Dr. Stegmann für die Bereitstellung von erhobenen Daten.

Ich danke Frau Dr. Ulrike Herberg und Herrn Yusef Saleh, die die kardiologischen Untersuchungen der Patienten äußerst flexibel und zuverlässig übernommen haben.

Für die Supervision bezüglich der Durchführung des HAWIK-IV und der Bereitstellung von Material danke ich Frau Eva Schmidt und Frau Dr. Held.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Ute Klarmann für ihre statistische Beratung meiner Arbeit.

Vielen Dank auch meinem Freund Clemens Volz für seine Unterstützung.