

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Mehrlingsschwangerschaften - Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität

Grubinger E, Scheier M

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (2)

(Ausgabe für Österreich), 14-19

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 12-17

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Mehrlingsschwangerschaften – Epidemiologie, Entwicklung und Morbidität

E. Grubinger¹, M. Scheier¹

Kurzfassung: In den vergangenen drei Dekaden hat die Rate von Mehrlingsgeburten auf aktuell 3,2 % in den USA, 3,43 % in Deutschland und 3,42 % in Österreich erheblich zugenommen. Für die Prognose von Mehrlingsschwangerschaften ist nicht die Zygotität, sondern die Chorionizität ausschlaggebender Faktor. Neben Komplikationen, die alle Mehrlingsschwangerschaften betreffen, gibt es spezielle Erkrankungen, die nur mono-choriale Zwillinge betreffen wie das Zwillings-transfusionssyndrom „Twin-to-Twin Transfusion Syndrome“ (TTTS), die „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ (TAPS) sowie die „Twin Revers-

ed Arterial Perfusion Sequence“ (TRAP Sequen-
ce).

Schlüsselwörter: Mehrlingsgravidität, Mono-choriale Zwillingschwangerschaft, Zwillings-transfusionssyndrom, TTTS, Twin Anemia-Polycythemia, TAPS

Abstract: Multiple Pregnancy – Epidemiology, Development and Morbidity. During the last decades multiple birth rates increased remarkable. Actually the multiple birth rate in the US is 3.2 %, in Germany 3.43 % and in Austria 3.42 %. Chorionicity but not zygosity is the main

determining factor regarding pregnancy outcome. Besides complications concerning all multiple pregnancies, monochorionic twins can develop unique problems like “Twin-to-Twin Transfusion Syndrome” (TTTS), “Twin Anemia-Polycythemia Sequence” (TAPS) and “Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence” (TRAP Sequence). **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (2): 14–9.**

Key words: Multiple Pregnancy, Monochorionic Twin Pregnancy, Twin-to-Twin Transfusion Syndrome, TTTS, Twin Anemia-Polycythemia Sequence, TAPS

■ Einleitung

In den vergangenen 30 Jahren hat die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften in allen Industrienationen signifikant zugenommen [1]. Dieser Anstieg wird auf die zunehmende Anwendung der Methoden der assistierten Reproduktion und auf das höhere maternale Alter bei der Schwangerschaft zurückgeführt [2, 3].

Mehrlingsschwangerschaften sind in hohem Maße risikobelastet. Neben Frühgeburt, Präeklampsie und Wachstumsrestriktion treten für Mehrlingsschwangerschaften spezifische Komplikationen wie das Zwillingstransfusionssyndrom „Twin-to-Twin Transfusion Syndrome“ (TTTS) und die „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ (TAPS) auf.

Für die Prognose von Mehrlingsschwangerschaften ist nicht die Zygotität, sondern die Chorionizität von entscheidender Bedeutung [4]. Die Bestimmung der Chorionizität ist bis zur 14. Schwangerschaftswoche anhand des charakteristischen Erscheinungsbildes des Chorions mittels Ultraschall zuverlässig möglich [5].

■ Epidemiologie

Die Inzidenz spontaner Mehrlingsgeburten wurde erstmals vom Stadthalter Hellin im 19. Jahrhundert in Sachsen beschrieben. Anhand der erhobenen Daten berechnete er, dass die Häufigkeit von Zwillingen eine in 85 Lebendgeburten ist und die Inzidenz höhergradiger Mehrlingsgeburten durch Potenzierung der Häufigkeit von Zwillingschwangerschaften mit der um eins verminderten Anzahl der zu berechnenden Mehrlinge errechnet wird. Beträgt die Häufigkeit von Zwillingen n , so ist sie für Drillingse n^2 , für Vierlinge n^3 und für Fünflinge n^4 usw. Aufgrund der zunehmenden Inzidenz an Mehrlingsgeburten in den

vergangenen Jahrzehnten gibt die Hellin-Regel heute nicht mehr den tatsächlichen Anteil der Mehrlingsgeburten an.

Die Inzidenz der spontan entstandenen dizygoten Zwillingsgeburten variiert in Abhängigkeit von geographischen Gegebenheiten beträchtlich [6, 7]. So werden in Europa und Nordamerika zwischen 12 und 14 spontaner Zwillingschwangerschaften pro 1000 Geburten entbunden. Im Gegensatz dazu ist die Häufigkeit in Japan mit 6 Zwillingsgeburten auf 1000 Geburten deutlich geringer und in Nigeria mit 40 Zwillingschwangerschaften auf 1000 Geburten signifikant höher [8, 9]. Begründet wird die hohe Zwillingsrate in Nigeria durch eine erhöhte Konzentration von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) im maternalen Blut in der frühen Follikelphase sowie eine erhöhte mittzyklische Östradiolkonzentration [10, 11]. Neben der Ethnizität wird die Inzidenz dizygoter Zwillingsgeburten durch Faktoren wie zunehmendes maternales Alter, Parität und familiäre Prädisposition beeinflusst [11, 12].

Im Gegensatz zu dizygoten Zwillingschwangerschaften ist die Inzidenz der monozygoten Mehrlingschwangerschaften mit 3–5/1000 Geburten relativ konstant und unabhängig von maternalem Alter, Ethnizität und Parität. Entgegen früherer Meinungen [11, 13] kommt es jedoch auch durch künstliche Fertilisation zur Zunahme von monozygoten Zwillingen. Man geht davon aus, dass die Rate monozygoter Zwillinge nach assistierter Reproduktion 2–12× über der natürlichen Inzidenz liegt [14]. Die Ursache wird in Veränderungen der Zona pellucida durch die Fertilisationstechniken vermutet [15].

Den größten Einfluss auf die Zunahme der Mehrlingsgraviditäten hat die zunehmende Anwendung der assistierten Reproduktionstechniken (ART). Der Transfer von mehreren Embryonen ist dabei der größte Risikofaktor für das Auftreten einer Mehrlingsgravidität [16].

Von 1980 bis 2004 hat sich in den USA die Zahl der Zwillingsgeburten um 70 % erhöht [17]. Die Anzahl der Drillings-, Vierlings- und noch höhergradigen Mehrlingschwangerschaften ist in den USA zwischen 1990 und 2005 um 220, 226 und 523 % angestiegen [18]. Aktuell liegt die Zwillingsgeburtenrate in den USA konstant bei 3,2 % [17].

Aus der ¹Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Elisabeth Grubinger, Department Frauenheilkunde, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: Elisabeth.Grubinger@i-med.ac.at

Ähnlich wie in den USA verhält sich die Entwicklung der Mehrlingsrate in Europa. Seit den 1980er-Jahren kam es zu einem Anstieg der Zwillingsgeburten auf bis knapp > 20/1000 Geburten zur Jahrtausendwende. Die Zunahme der Inzidenz der Drillingschwangerschaften war noch ausgeprägter. In England, Wales und Westdeutschland stieg die Rate der Drillingschwangerschaften zwischen 1975 und 1990 um 170 % und in den Niederlanden um 300 %. Die Beschränkung der Anzahl zu transferierender Embryonen führte in Europa zu einem Rückgang der höhergradigen Mehrlinge. Die Rate der Drillingsgeburten an allen Geburten sank von 3,7 % im Jahr 1997 auf 2,0 % im Jahr 2000 [19].

In Staaten mit hohen Raten an Mehrlingsgeburten werden 30–50 % der Zwillinge und 75 % der Drillingse nach Infertilitätsbehandlung geboren [20].

2009 wurden in Deutschland insgesamt 665.126 Kinder zur Welt gebracht, davon 22.052 Zwillingskinder (3,32 %) und 753 Drillingskinder (0,11 %). Neun Frauen wurden von noch höhergradigen Mehrlingen entbunden. Mit insgesamt 22.841 Mehrlingskindern lag die Mehrlingsrate 2009 in Deutschland bei 3,43 % [21, 22].

In Österreich stieg die Anzahl der Mehrlingskinder an der Gesamtgeborenenzahl von 2,00 % im Jahr 1991 auf 3,42 % im Jahr 2009 an. 1991 waren von 94.950 geborenen Kindern 1840 Zwillingskinder (1,94 %), 57 Drillingskinder (0,06 %) und vier Vierlingskinder (0,004 %). 2009 waren von 76.628 geborenen Kindern 2534 Zwillingskinder (3,31 %) und 84 Drillingskinder (0,12 %). 2009 wurde kein Vierling geboren [23].

■ Entwicklung und Plazentation von Mehrlingen

Zwillinge können mono- oder dizygot, Drillingse mono-, di- oder trizygot sein. Annähernd $\frac{2}{3}$ aller Zwillingschwangerschaften sind dizygot und $\frac{1}{3}$ monozygot [24].

Für die Prognose der Mehrlingsgravidität ist neben der Anzahl der Feten die Chorionizität der wichtigste Faktor [4].

Monozygote Zwillinge

Monozygote Gemini entstehen durch Teilung einer befruchteten Eizelle in 2 Feten. Erfolgt diese Teilung innerhalb von 72 Stunden nach Fertilisation, so entsteht eine dichoriale Zwillingschwangerschaft. In dieser Zeit hat sich der Trophoblast noch nicht entwickelt, wodurch 2 Embryonen, 2 Amnionhöhlen und 2 Chorion entstehen. Ungefähr $\frac{1}{3}$ aller monozygoten Zwillingschwangerschaften sind dichorial [27]. Bei ungefähr $\frac{2}{3}$ aller monozygoten Mehrlingschwangerschaften erfolgt die Teilung in 2 Embryonen zwischen dem 4. und 7. Tag nach der Konzeption. Dabei entstehen monochoriale diamniale Zwillingschwangerschaften, bei denen die Embryonen zwar eine getrennte Amnionhöhle, jedoch eine gemeinsame Plazenta haben. In nur 1 % der monozygoten Mehrlinge erfolgt die Teilung zwischen dem 8. und 13. Tag nach der Konzeption. Zu dieser Zeit ist die Entwicklung soweit fortgeschritten, dass sich nur noch das Embryonalschild teilt und es entsteht eine monochoriale monoamniale Mehrlingsgravidität. Bei Teilung nach dem 13. Tag *post conceptionem* ist die Trennung nicht mehr

vollständig und es resultieren siamesische Zwillinge. Mit einer Häufigkeit von 1:70.000 bis 1:120.000 Geburten stellen sie ein seltenes Ereignis dar [24, 25].

Dizygoter Zwillinge

Dizygoter Gemini entstehen durch Befruchtung von 2 Eizellen und sind stets dichorial. Sie sind genetisch unterschiedlich.

Eine seltene Form der dizygoten Zwillingsbildung ist die Superfektation. Dabei kommt es in zeitlichem Abstand innerhalb eines Zyklus zur Fertilisation von zwei Eizellen. In der Literatur werden Einzelfälle von heteropaternaler Superfektation beschrieben [26, 27]. Seltener, jedoch klinisch bedeutungsvoller, ist die Superfetation. Bei der Superfetation führt die eingetretene Schwangerschaft nicht zur Suppression des ovariellen Zyklus und nach 4 Wochen wird erneut eine Eizelle befruchtet. Dabei entwickeln sich 2 dizygoter Feten mit einem Altersunterschied von 4 Wochen. Auch über die Superfetation gibt es nur einzelne Fallberichte [28, 29].

Chorionizität

Die Chorionizität ist neben der Anzahl der Feten der wichtigste prognostische Faktor einer Mehrlingschwangerschaft. Das Merkmal der dichorialen Plazentation sind 2 unabhängig voneinander bestehende Plazenten und diese können sowohl bei mono- als auch dizygoten Mehrlingsgraviditäten auftreten.

Im Gegensatz dazu teilen sich monochoriale Gemini eine Plazenta und beide Anteile dieser Plazenta sind regelmäßig durch Gefäßanastomosen (arterioarteriell, arteriovenös, venovenös) verbunden [30].

Diese Anastomosen sind die pathologisch-anatomische Grundlage für Komplikationen, wie das Zwillingsstransfusionssyndrom „Twin-To-Twin Transfusion Syndrome“ (TTTS) und die „Twin Anemia-Polycythemia Sequence“ (TAPS). Bei der selektiven intrauterinen Wachstumsrestriktion (sIUGR) oder dem intrauterinen Fruchttod (IUFT) eines Zwillings sind diese Gefäßverbindungen die Grundlage für die Gefährdung des anderen Feten.

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose und des unterschiedlichen Managements ist die Unterscheidung zwischen mono- und dichorialen Mehrlingsgraviditäten essentiell. Die Diagnose der korrekten Chorionizität kann und muss bis zur 14. SSW sonographisch gestellt werden [5, 6]. Bei dichorialen Zwillingschwangerschaften findet sich ein keilförmiger Ausläufer des Chorions in der Amniontrennmembran (Lambda-Sign) während dieser bei monochorialer Plazentation fehlt (T-Sign). Nach der 14. Woche ist bei Vorliegen eines T-Signs eine sichere Zuordnung nicht mehr möglich [5].

Höhergradige Mehrlinge

Höhergradige Mehrlinge entstehen analog zu Zwillingen durch Teilung oder Befruchtung mehrerer Oozyten. Die Plazentation höhergradiger Mehrlinge kann deshalb zu einer Kombination von mono- und dichorialen Plazenten führen [31].

■ Morbidität und Mortalität

Mehrlingschwangerschaften sind mit einem signifikant erhöhten Risiko für die schwangere Frau und die Feten assoziiert.

Auf die maternalen Komplikationen wird hier nur kurz und unvollständig eingegangen werden.

Maternale Morbidität

Von den mit der Mehrlingsgravidität assoziierten maternalen Schwangerschaftskomplikationen haben die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen die größte Bedeutung [32].

Im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften sind bei Zwillingsmüttern die Raten für SIH mit 12,9 % und die Präeklampsierate mit 12,7 % ungefähr doppelt so hoch [33].

Das Risiko für den Gestationsdiabetes ist bei Zwillingsschwangerschaften mit knapp 4 % ebenso ungefähr doppelt so hoch wie bei Einlingsmüttern (7,7 % vs. 4,1 %; $p < ,05$) [34].

Morbidität und Mortalität der Mehrlinge

Obwohl nur 3 % der geborenen Kinder Zwillinge sind, sind sie für 12 % der perinatalen Mortalität verantwortlich [35]. Für diese hohe Mortalitätsrate ist unter anderem die bei Mehrlingsschwangerschaften deutlich erhöhte Frühgeburtenrate verantwortlich. Das mittlere Entbindungsalter korreliert invers mit der Anzahl der Feten. Drillinge kommen im Mittel in der 32.–34. Schwangerschaftswoche (SSW) und Zwillinge in der 35.–36. SSW zur Welt. Konsekutiv haben Mehrlinge ein signifikant geringeres Geburtsgewicht [36].

Ein früher vorzeitiger Blasensprung tritt bei Zwillingen häufiger auf als bei Einlingen (7,4 vs. 3,7 %). Auch vor der 26. SSW ist der Blasensprung bei Zwillingen mit etwa 1,4 % signifikant häufiger als bei Einlingen mit 0,5 % [37].

Mit der Anzahl der Feten steigt die Prävalenz der zerebralen Parese. Das Risiko einer infantilen Zerebralparese ist bei Drillingen im Vergleich zu Zwillingen mehr als 4-fach höher und im Vergleich zu Einlingen ungefähr 18-fach erhöht [38]. Die Prävalenz der Zerebralparese beträgt 2,3 pro 1000 für Einlinge, 12,6 pro 1000 für Zwillinge und 44,8 pro 1000 für Drillinge [39].

Die Prävalenz der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) beträgt bei Zwillingsschwangerschaften zwischen 15–30 % und bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften bis zu 50 % [40, 41]. Die Inzidenz des intrauterinen Fruchttodes eines Zwilings (sIUFD) liegt bei monochorialen diamnialen Zwillingen bei ungefähr 5 % [42].

Eine spontane Reduktion einer Zwillingsschwangerschaft bis zur 12. Schwangerschaftswoche („vanishing twin“) kommt in bis zu 36 %, von einer Drillings- in eine Zwillingsschwangerschaft in bis zu 53 % und der Abort beider Zwillinge in bis zu 9 % vor. Dahingegen liegt die spontane Abortrate bei Einlingsschwangerschaften bis zur 12. Schwangerschaftswoche bei 19,2 % [43].

Die Häufigkeit für klinisch signifikante kongenitale Anomalien ist bei dichorialen Zwillingen mit 405 pro 10.000 Kinder etwa doppelt so hoch wie bei Einlingen [44]. Bezogen auf die Chorionizität ist die Prävalenz kongenitaler Anomalien der monochorialen im Vergleich zu dichorialen Zwillingen beinahe doppelt so hoch (633,6 pro 10.00 vs. 343,7 pro 10.000) [45, 46].

Aufgrund der durch Gefäßanastomosen bedingten Risiken ist die Mortalität und Morbidität für monochoriale Mehrlinge zusätzlich erhöht. Bei monoamnialen Mehrlingsgraviditäten

verschlechtern weiters mögliche Nabelschnurkomplikationen die Prognose [47].

Monochoriale diamniale Zwillinge

Die Plazenta monochorialer Gemini hat regelmäßig vaskuläre Verbindungen beider fetaler Kreisläufe: Arterio-venöse, arterioarterielle und veno-venöse Verbindungen. Die damit verbundenen Komplikationen erhöhen das Risiko für einen intrauterinen oder postnatalen Tod des Kindes im Vergleich zu dichorialen Gemini auf das 5-Fache und das Risiko neurologischer Schädigung auf das 10-Fache [48, 49].

a) Twin-To-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

Ein klinisch signifikantes Zwillingstransfusionssyndrom tritt bei ungefähr 15 % aller monochorialen Zwillingsschwangerschaften auf [50]. Es entsteht durch eine unbalancierte Transfusion von fetalem Blut über die bei nahezu allen monochorialen Zwillingsschwangerschaften bestehenden Gefäßanastomosen [51]. Dadurch entsteht eine Hypervolämie beim Rezipienten bei gleichzeitiger Hypovolämie beim Donor. Klinisch wird das TTTS bevorzugt zwischen der 15. und 26. SSW beobachtet; frühere und spätere Verläufe sind jedoch möglich [52–54].

Die Diagnose des Zwillingstransfusionssyndroms wird sonographisch gestellt. Beim Rezipienten finden sich Zeichen der Hypervolämie mit Polyhydramion (maximales vertikales Fruchtwasserdepot > 8 cm vor der 20. SSW und > 10 cm nach der 20. SSW), deutlich gefülltem Magen und Harnblase, pathologischem Blutfluss im Ductus venosus und schließlich Herzinsuffizienz mit Trikuspidalregurgitation und Hydrops. Der Donor hat ein Anhydramnion, eine leere Harnblase und einen pathologischen Blutfluss in der A. umbilicalis. Beim ausgeprägten TTTS liegt die Mortalität bei bis zu 100 % [55]. Die Therapie der Wahl stellt die fetoskopische Laserkoagulation zwischen der 16. und 26. Schwangerschaftswoche dar. Zwischenzeitlich konnte die Überlegenheit dieser Therapie gegenüber den früher üblichen seriellen Fruchtwasserdrainagen nachgewiesen werden [56]. Die Laserkoagulation führt zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate mit einem überlebenden Kind in 65–85 % aller Schwangerschaften und mit 2 überlebenden Kindern in 35–50 % [57]. Allerdings werden bei 6–17 % der überlebenden Kinder signifikante neurologische Defizite beobachtet [58, 59].

b) Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS)

TAPS tritt bei ungefähr 6 % aller monochorialen Zwillingsschwangerschaften auf [60] und ist eine besondere Form des Zwillingstransfusionssyndroms. Über wenige dünne vaskuläre Anastomosen kommt es zu einem geringen unidirektionalen Blutfluss vom Donor zum Rezipienten. Im Gegensatz zum TTTS ist die Fruchtwassermenge beim TAPS aufgrund des geringen Volumenflusses normal. Im Gegensatz zum Zwillingstransfusionssyndrom tritt TAPS bevorzugt nach der 26. SSW auf. TAPS kann spontan oder nach Lasertherapie auftreten.

Die Diagnose ist durch Messung der maximalen Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (MCA-PSV) zu stellen. Beim Rezipienten findet sich aufgrund der Polyzythämie eine verminderte MCA-PSV ($< MW -1,0$ SDEV oder $< 1,0$ MOM) und beim Donor aufgrund der Anämie eine erhöhte MCA-PSV ($> MW + 1,5$ SDEV oder $> 1,5$ MOM) [61]. Die Feten sind so-

wohl durch die Polyglobulie als auch durch die Anämie gefährdet. Die perinatale Mortalität ist nicht bekannt. Die neonatale Mortalität beträgt ungefähr 3 % und in 5 % werden zerebrale Läsionen beobachtet [62]. Bezüglich des Langzeitoutcomes fehlen entsprechende Daten.

Therapeutische Optionen sind in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche die vorzeitige Entbindung, die Laserkoagulation der anastomosierenden Gefäße, die Nabelschnurkoagulation oder die intrauterine Bluttransfusion für den Donor. Das optimale Management ist jedoch bislang nicht bekannt.

c) Selektive intrauterine Wachstumsrestriktion (sIUGR)

Bei 12–25 % der monochorialen Zwillingschwangerschaften kommt es zu einer signifikanten Gewichtsdivergenz der Feten. Die Definition der selektiven Wachstumsrestriktion ist nicht einheitlich [63]. Das von uns verwendete Kriterium für die Diagnostik der selektiven Wachstumsrestriktion ist ein fetales Gewicht eines der Kinder unterhalb der 10. Perzentile.

Die selektive Wachstumsrestriktion kann aufgrund des umbilikoplazentaren Blutflusses des kleineren Feten in 3 Typen eingeteilt werden [64]: Beim Typ I findet sich ein normaler Gefäßwiderstand im umbilikoplazentaren Strombett und die Prognose für diese Kinder ist gut. Beim Typ II findet sich ein diastolischer Null- oder Rückwärtsfluss („zero-flow“ oder „absent or reversed end diastolic flow“ – ARED) in der A. umbilicalis des kleineren Feten. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer Verschlechterung der Dopplerwerte, die eine vorzeitige Entbindung erforderlich machen. Im Vergleich zu dichorialen Mehrlingsschwangerschaften ist die Zeit zwischen Auftreten des ARED und der Entbindung, des intrauterinen Fruchttodes oder der Nabelschnurkoagulation signifikant verlängert [65]. Beim Typ III findet sich in der A. umbilicalis ein intermittierender „reverse flow“, der durch das Aufeinandertreffen der Pulswellen beider Kinder entsteht. An der Plazenta dieser Kinder sind regelmäßig große arterio-arterielle Anastomosen darstellbar. Die Prognose für diese Feten ist ungünstig mit einer Schädigung des Hirnparenchyms bei 20 % der Feten [65]. Die Therapie der selektiven Wachstumsrestriktion ist nicht zweifelsfrei geklärt und eine randomisierte Studie ist derzeit im Gange.

d) Intrauteriner Fruchttod eines Zwillings (sIUFD)

Die Inzidenz des intrauterinen Fruchttodes eines Zwillings (sIUFD) beträgt ungefähr 5 % [66]. Bei monochorialen Schwangerschaften kommt es über die vaskulären Anastomosen zur akuten Blutvolumenverschiebung vom überlebenden zum toten Fetus [67]. Dies führt zur fetalen Anämie beim überlebenden Fetus, welche mit hoher Sensitivität durch die Messung der MCA-PSV nachgewiesen werden kann [68]. Bei 12 % der betroffenen Schwangerschaften kommt es zum intrauterinen Fruchttod des anderen Zwillings. Ungefähr 18 % der überlebenden Zwillinge haben neurologische Defizite [69]. Die zerebralen Läsionen, die zu späteren neurologischen Defiziten führen, können mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie mit hoher Sensitivität diagnostiziert werden [70].

Da das oben beschriebene Risiko für monochoriale, jedoch nicht für dichoriale Schwangerschaften gilt, ist die korrekte Bestimmung und Dokumentation der Chorionizität bis zur 14. SSW

verpflichtend. Bei drohendem intrauterinem Fruchttod eines monochorialen Zwillings kommen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche die vorzeitige Entbindung oder die selektive Nabelschnurbikoagulation des erkrankten Feten in Betracht. Es gibt Hinweise, dass die Bestimmung der fetalen Hämoglobinkonzentration und eventuell Bluttransfusion unmittelbar nach dem sIUFD bei den Feten mit erhöhter maximaler Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media die Prognose für den überlebenden Feten verbessern kann [71, 72].

e) Twin Reversed Arterial Perfusion-Sequenz (TRAP-Sequenz)

Die TRAP-Sequenz kommt ungefähr einmal in 35.000 Geburten vor und zeichnet sich durch einen fehlgebildeten Feten, der in einer monochorialen Zwillingschwangerschaft von einem normal erscheinenden Feten perfundiert wird, aus. Der normale Fetus („pump twin“) muss nicht nur sich selbst, sondern auch den fehlgebildeten Feten („Acardius“) über arterio-arterielle und veno-venöse Anastomosen perfundieren, was zu einer beträchtlichen kardiovaskulären Belastung mit kardialer Insuffizienz führen kann.

Die perinatale Mortalität des „pump twins“ beträgt zwischen 35 und 55 % [73, 74]. Die Diagnose erfolgt sonographisch durch Nachweis eines fehlgebildeten Feten, der zumeist nur aus der unteren Körperhälfte besteht und einen retrograden Blutfluss in der A. und V. umbilicalis aufweist, sowie eines normal entwickelten Feten. Die Plazentation ist monochorial.

Die Behandlung besteht in der Unterbrechung der Blutversorgung des TRAP-Feten, um die kardiale Dekompensation des „pump twin“ zu verhindern. Unterschiedliche Methoden wie die Nabelschnurbikoagulation, die Laserkoagulation der Nabelschnur oder der vaskulären Anastomosen, interstitielle Lasertherapie oder Radiofrequenzablation sind in Gebrauch [75–78].

Wir selbst haben hervorragende Ergebnisse durch teils frühzeitige Behandlung mittels interstitieller Lasertherapie erreichen können. Die frühzeitige Behandlung gewinnt besonders an Bedeutung, weil eine neuere Studie gezeigt hat, dass bei ungefähr 1/3 aller TRAP-Sequenzen, die im Rahmen der Ersttrimestersonographie diagnostiziert werden, der „pump twin“ vor der 16. SSW verstirbt [79]. Obwohl spontane Remissionen vorkommen, gibt es keine verlässlichen Marker, die eine genaue Einschätzung der Prognose des „pump twin“ zulassen [80].

Monoamniale Zwillinge

In ungefähr 5 % aller monochorialen Schwangerschaften findet sich eine gemeinsame Fruchthöhle [81]. Bedingt durch die mit der Monochorionizität einhergehenden plazentaren vaskulären Anastomosen und durch die mögliche Nabelschnurumschlingung infolge fehlender Trennmembran tragen diese Schwangerschaften ein hohes Risiko für die Feten. Nabelschnurumschlingungen finden sich in nahezu allen monoamniale Zwillingschwangerschaften und können bereits im ersten Trimenon nachgewiesen werden. Die plazentaren Nabelschnurinsertionen liegen nahe beieinander und sind häufig durch dicke vaskuläre Anastomosen verbunden [82].

Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes beträgt ungefähr 15 % [83]. Bis zu 14 % der monoamniale Zwillinge haben struk-

turelle Fehlbildungen [84]. Die Ursache für diese erhöhte Rate an Fehlbildungen wird in der späten Teilung in 2 Embryonen gesehen.

Obwohl der intrauterine Fruchttod bei monoamnialen Zwillingen unerwartet auftreten kann, gibt es Hinweise, dass die Hospitalisierung der schwangeren Frau zu einer Reduktion der Mortalität und Morbidität führt [85]. Ein signifikant verbessertes Outcome monoamnialer Gemini wird bei elektiver Entbindung durch Sectio caesarea in der 32. SSW nach Lungenreifeinduktion beobachtet und daher als geburtshilfliches Vorgehen empfohlen [86, 87].

Relevanz für die Praxis

Mehrlingsgraviditäten sind risikobelastet. Die Reduktion der Inzidenz von Mehrlingsgraviditäten im Rahmen der assistierten Reproduktion ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

Die Prognose der Mehrlingsgravidität wird wesentlich durch die Chorionizität bestimmt. Bei monochorialen Mehrlingsschwangerschaften können spezifische Komplikationen, wie das Zwillingstransfusionssyndrom, die Twin-Anemia-Polycythemia Sequence und andere, auftreten. Dies hat einen entscheidenden Einfluss auf die Betreuung der schwangeren Patientin. Aus diesem Grund ist die Bestimmung der Chorionizität bis zur 14. Schwangerschaftswoche obligat.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Mushinski M. Trends in multiple births. *Stat Bull Metrop Insur Co* 1994; 75: 28–35.
- Biefeld P, Krüssel JS. Einfluss der assistierten Reproduktion auf die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften. *Der Gynäkologe* 1998; 31: 203–8.
- Russel RB, Petrini JR, Damas K, et al. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 129–35.
- Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, et al. Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 757–61.
- Finberg HJ. The „twin peak“ sign: reliable evidence of dichorionic twinning. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 571–7.
- Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 287–99.
- Bortolus R, Parrazzini F, Chateaufort L, et al. The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update* 1999; 55: 179–87.
- Keith LG, Oleszczuk JJ, Keith DM. Multiple gestation: reflexions on epidemiology, causes and consequences. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 206–214.
- Monteagudo A, Roman AS. Ultrasound in multiple gestations: twins and other multifetal pregnancies. *Clin Perinatol* 2005; 32: 329–54.
- Martin NG, El Beaini JL, Olsen ME, et al. Gonadotropin levels in mothers who have had two sets of DZ twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984; 33: 131–9.
- Nylander P. The inheritance of DZ twinning. A study of 18.737 maternities in Ibadan, West Nigeria. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1970; 19: 36–9.
- McCaw-Binns A. Perinatal deaths as a result of immaturity in Jamaica. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8 (Suppl 1): 110–118.
- Parrazzini F, Villa A, Moroni S, et al. The epidemiology of multiple pregnancies. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994; 43: 17–23.
- Aston KI, Petreson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008; 136: 377–86.
- Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril* 1993; 60: 510–4.
- Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilisation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 513–8.
- Heron M, Sutton PD, Xu J, et al. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010; 125: 4–15.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2005. *National Vital Stat Rep* 2007; 56: 1–103. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_06.pdf (Zugriff: 12. März 2011)
- Nyboe AA, Gianaroli L, Nygeren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004; 19: 490–503.
- Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 2002; 26: 239–49.
- <http://www.estatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content75/GeburtenMehrlinge,templateId=renderPrint.psm1> (Zugriff: 15.03.2011)
- http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/zdw/2010/PD10_052_p002.psm1 (Zugriff: 15.03.2011)
- geborene_und_geburten_seit_1991_nach_mehrlingseigenschaft_022902[1].pdf http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/022902.html (Zugriff: 15.03.2011)
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735–43.
- R. Granzow, Siamesische Zwillinge. In: Schweinitz D, Ure B (Hrsg). *Kinderchirurgie*. Springer Verlag, Berlin, 2009; 647–50.
- James WH. The incidence of superfecundation and of double paternity in the general population. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1993; 42: 257–62.
- Amsalem H, Tsvieli R, Zentner BS, et al. Monopaternal superfecundation of quintuplets after transfer of two embryos in an in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2001; 76: 621–3.
- Tuppen GD, Fairs C, de Chazal RC, et al. Spontaneous superfetation diagnosed in the first trimester with successful outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 219–21.
- Soudre G, Guettier X, Marpeau L, et al. In utero early suspicion of superfetation by ultrasound examination: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 51–4.
- Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monozygotic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417–26.
- Benirschke K. The biology of the twinning process: how placentation influences outcome. *Semin Perinatol* 1995; 19: 342–50.
- Schlembach D. Risiken und Management der Mehrlingsgravidität: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 4: 10–2.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938–42.
- Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 912–4.
- Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29: 338–48.
- Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiplets. *Neonatology* 2009; 95: 6–14.
- Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, et al. Clinical characteristics and outcome of twin gestations complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1467–73.
- Petterson B, Nelson KB, Watson L, et al. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993; 307: 1239–43.
- Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: F174–F7.
- Blickstein I, Lancet M. The growth discordant twin. *Obstet Gynecol Surv* 1988; 49: 509–15.
- Depp R, Macones GA, Rosenn MF, et al. Multifetal pregnancy reduction: evaluation of fetal growth in the remaining twins. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1233–40.
- Bajoria R, Wee LY, Anwar S, et al. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 124–30.
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77–83.
- Schinzler AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defect. *J Pediatr* 1979; 95: 921–30.
- Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008; 23: 1306–11.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, et al. The hidden mortality of monozygotic twin pregnancies. *BJOG* 1997; 104: 1203–7.
- Taylor MJ. The management of multiple pregnancy. *Early Hum Dev* 2006; 82: 365–70.
- Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monozygotic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 587. e1–8.
- Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 9: 777–85.
- Denbow ML, Fisk NM. The Consequences of monozygotic Placentation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 37–51.
- Sueters M, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome at 11 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 887–8.
- Fichera A, Ambrosi C, Taddei F, et al. Severe brain damage from twin-twin transfusion syndrome treated with serial amnioreductions after 26 weeks: a case to reconsider the gestational age limits of laser therapy. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 203–5.
- Middeldorp J, Lopriore E, Sueters M, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694–8.
- Baschat A, Chmait RH, Deprest J, et al. Twin-to-twin-transfusion-Syndrom (TTTS). *J Perinat Med* 2010. (Epub ahead of print).
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136–44.
- Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon L, et al. Specific complications of monozygotic twin pregnancies: twin-to-twin

transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Seminars Fetal Neonat Med* 2010.

58. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303–8.

59. Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, et al. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 231–4.

60. Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514–8.

61. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181–90.

62. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. TAPS AND TOPS: two distinct forms of fetofetal transfusion in monochorionic twins. *Z Geburtsh Neonatol* 2009; 213: 248–54.

63. Valsky D, Eixarch E, Martinez JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*.

64. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28–34.

65. Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L, et al. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 44–9.

66. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, et al. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 2124–30.

67. Fusi L, McParland P, Fisk N, et al. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 517–20.

68. Senat MV, Loizeau S, Couderc S, et al. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320–4.

69. Ong S, Zamora J, Khan K, et al. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992–8.

70. Simonazzi G, Segata M, Ghi T, et al. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 517–21.

71. Tanawattanacharoen S, Taylor MJ, Letsky EA, et al. Intrauterine rescue transfusion in monochorionic multiple pregnancies with recent single intrauterine death. *Prenat Diagn* 2001; 21: 274–8.

72. Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, et al. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. *BJOG* 2008; 115: 595–601.

73. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907–12.

74. Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. *Teratology* 1994; 50: 205–13.

75. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 con-

secutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782–9.

76. Diehl W, Hecher K. Selective cord coagulation in acardiac twins. *Sem in Fetal Neonat Med* 2007; 12: 458–63.

77. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 982–91.

78. Tan TYT, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409–19.

79. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213. e1–4.

80. Dashe JS, Fernandez CO, Twickler DM. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 135–9.

81. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, et al. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 223–5.

82. Bajoria R. Abundant vascular anastomoses in monoamniotic versus diamniotic placentas. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 788–93.

83. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 353–60.

84. Allen VM, Windrim R, Barrett J, et al. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systemic review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 931–6.

85. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 96–101.

86. Pasquini L, Wimalasundera RC, Fichera A, et al. High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 681–7.

87. Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, et al. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 432–5.

Dr. med. Elisabeth Grubinger

Geboren 1979. 1998–2005 Studium an der Medizinischen Universität in Innsbruck. Dissertation über „Zwillinge und höhergradige Mehrlinge in Tirol – Schwangerschaftsverlauf, neonatales Follow-up“. Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe in Innsbruck.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)