



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Ultrasound studies in monochorionic twin pregnancies : results of TULIPS: Twins and ultrasound in pregnancy studies

Sueters, M.

Citation

Sueters, M. (2007, June 5). *Ultrasound studies in monochorionic twin pregnancies : results of TULIPS: Twins and ultrasound in pregnancy studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12084>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12084>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

Summary/Samenvatting



Summary

The incidence of spontaneous twinning in the Netherlands is approximately 1%, of which are 70% dizygotic and 30% monozygotic twins. Dizygotic twinning occurs after fertilization of two eggs (non-identical twins). Dizygotic twins almost invariably have two separate placentas (dichorionic) and two separate amnions (diamniotic). Monozygotic twinning occurs after fertilization of one egg that splits into two embryos (identical twins). In 70-75%, these twins share one common placenta (monochorionic) and have two separate amnions (diamniotic).

The incidence of monochorionic twinning is 1 in every 400 pregnancies. During gestation, monochorionic twins compared to dichorionic twins are at increased risk of several complications, such as intrauterine fetal death, intrauterine growth restriction, discordant fetal anomalies, and, most severe, twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). TTTS complicates 10 to 15% of monochorionic twin pregnancies. With an annual birth rate of 188 000, between 47 and 67 cases of TTTS are expected in the Netherlands per year.

In virtually all monochorionic twin placentas, vascular connections between the two twins are present, whereas these almost never occur in dichorionic placentas. Thus, intertwin transfusion is the norm in monochorionic pregnancies and a normal physiological phenomenon as long as blood flow between the fetuses is balanced. TTTS develops when blood flow gets unbalanced. Hypovolemia, oliguria and oligohydramnios develop in the donor twin. The recipient twin suffers from hypervolemia, polyuria and polyhydramnios, which may lead to circulatory volume overload, cardiac failure and, eventually, hydrops.

TTTS is diagnosed sonographically by the detection of an oligo/polyhydramnios sequence. Quintero *et al.* developed a staging system for TTTS based on the oligo/polyhydramnios sequence (Stage 1), and also included absent bladder filling in the donor (Stage 2), pathological Doppler findings in donor or recipient (Stage 3), hydrops (Stage 4), and eventually fetal death (Stage 5).

TTTS usually emerges in the second trimester of pregnancy, although first-trimester and early third-trimester cases have been described. Due to massive polyhydramnios, TTTS may lead to maternal discomfort and present with clinical symptoms, such as premature rupture of membranes or contractions. This may result in (extremely) premature birth and high mortality and morbidity rates.

If left untreated, mortality rates exceed 80% and survivors are handicapped in 10 to 50%. Since the 1980's, several forms of treatment have been available, of which fetoscopic laser coagulation of the vascular anastomoses on the monochorionic placenta has been proven to

be superior compared to serial amniodrainage in terms of perinatal survival and absence of neurological disease in survivors. Moreover, treatment in the early Quintero stages resulted in better outcome.

Since 2000, monochorionic twin pregnancies complicated by TTTS have been treated with fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in the Leiden University Medical Center (LUMC), which is a tertiary medical center in the Netherlands and serves as the national referral center for fetal therapy. Since then, several studies on monochorionic twins with and without TTTS were started. **TULIPS**, **T**wins and **U**ltrasound **I**n **P**regnancy **S**tudies, was one of these projects. Between July 2003 and July 2005, 58 monochorionic twins with and without TTTS had an ultrasound examination performed at least biweekly. The aims of our study were to evaluate serial ultrasound examinations combined with patient instructions in achieving timely detection of TTTS in a cohort of monochorionic diamniotic twin pregnancies, and to study the effects of TTTS and fetoscopic laser coagulation of the placental anastomoses on fetal hemodynamics of monochorionic twins.

Chapter 1 contains a review of the literature on ultrasound examination in monochorionic twins and twin-to-twin transfusion syndrome during gestation.

In part 1 of this chapter, the importance of first-trimester ultrasound examination to diagnose chorionicity is discussed in detail. To assess chorionicity, the intertwin membrane should be imaged at its insertion site to the placental mass. A lambda (λ)-, "Y"- or twin peak sign indicates dichorionicity, whereas a "T" sign must be visualized in monochorionic diamniotic twin pregnancies. The observation of two separate placentas alone is not sufficient to diagnose dichorionicity. A single placental mass does not prove monochorionicity. Thickness of the intertwin membrane and fetal gender are not considered reliable indicators of chorionicity.

The complications of monochorionic twinning, such as single intrauterine fetal death, intrauterine growth restriction, discordant fetal anomalies, and TTTS, are outlined in short.

Part 2 is focused on ultrasound and TTTS. Current insights in the pathophysiology, diagnosis, treatment and outcome are reviewed.

Sonographic markers early in pregnancy that could forecast the development of TTTS are described, such as increased nuchal translucency, abnormal Doppler studies of the ductus venosus, folding of the intertwin membrane, and the sonographic absence of arterioarterial anastomoses.

Furthermore, an overview of the most important Doppler studies in TTTS is supplied. Pathological Doppler studies in the donor are consistent with decreased venous return due to hypovolemia and increased cardiac afterload due to increased placental resistance. Pathological Doppler studies in the recipient are caused by congestive heart failure due to hypervolemia.

Fetoscopic laser ablation of the placental anastomoses in TTTS affects the fetal and fetoplacental circulation in various ways, such as transient volume overload in donors and improvement of cardiac function in recipients, resulting in changed Doppler studies after therapy.

Finally, the fetal heart in TTTS is discussed. Particularly recipients may be affected by pre-natal cardiac failure. Donors show no or little cardiac pathology. The exact cause of cardiac dysfunction is unclear, however, primary cardiac pathology, increased preload, or increased afterload are suggested to play a role.

In conclusion, most twin pregnancies have an uneventful course, although twins are at greater risk than singletons, particularly those that are monochorionic. TTTS is the most severe complication during gestation. TTTS is diagnosed sonographically, and that is why ultrasound examination is an essential tool in prenatal care for monochorionic twins.

In **chapter 2** we undertook a study to report the occurrence of bipartite monochorionic twin placentas.

Examination of 109 monochorionic placentas delivered at our institution between June 2002 and June 2005 was performed. Placental characteristics on prenatal ultrasound were studied, including single or double appearance and type of intertwin membrane-placental junction ("T" sign or lambda sign). Monochorionicity was confirmed by postnatal histologic confirmation (diamniotic intertwin membrane without chorionic tissue within the dividing septum). Bipartition was diagnosed when two separate placental masses attached by membranes were identified.

Of the 109 monochorionic placentas, three were composed of two separate placental masses. Prenatal ultrasound examination showed two separate placental masses in each case. Monochorionicity was suspected on prenatal ultrasound due to the presence of "T" sign in two cases and TTTS in another case. Microscopic examination of the dividing septum was consistent with monochorionicity in each case. Vascular anastomoses were present in two of the three placentas, and led in both cases to the development of TTTS.

We concluded that two separate placental masses in twin pregnancies are not per se dichorionic and may occur in almost 3% of monochorionic placentas.

Second-trimester twin-to-twin transfusion is well known, but first-trimester cases have been rarely described. In **chapter 3** we present the case of a monochorionic twin at 11+0 weeks of gestation with single increased nuchal translucency and normal karyotypes. At 12+5 weeks of gestation, double intrauterine death was diagnosed, followed by delivery of a strikingly red and white fetus.

In conclusion, TTTS can be seen in various ways at different gestational ages. Besides the well-known risks of severe second-trimester TTTS, we believe that TTTS can cause fetal death or neurological damage, even in the first trimester of pregnancy. The only presenting symptom may be a single increased nuchal translucency.

In **chapter 4** we assessed the value of serial ultrasound examinations together with patient instructions to report the onset of symptoms in achieving timely detection of TTTS in a cohort of monochorionic diamniotic twin pregnancies, and to evaluate sonographic TTTS predictors. Timely detection of TTTS was defined as diagnosis before severe complications of TTTS occurred, such as preterm prelabor rupture of membranes, very preterm delivery (24-32 weeks of pregnancy), fetal hydrops, or intrauterine fetal death.

During a two-year period, a prospective series of 23 monochorionic twin pregnancies was monitored from the first trimester until delivery. At least every two weeks we performed ultrasound and Doppler measurements (nuchal translucency thickness, presence of membrane folding, estimated fetal weight, deepest vertical pocket, bladder filling, and Doppler waveforms of the umbilical artery, ductus venosus, and umbilical vein). Measurements of TTTS cases were compared to those of non-TTTS cases matched for gestational age. Furthermore, patients were informed about the symptoms caused by TTTS, and instructed to consult us immediately in case of rapidly increasing abdominal size or premature contractions.

In all four TTTS cases, the diagnosis was timely. At the time of diagnosis, one case was at Quintero Stage 1, two at Quintero Stage 2, and one at Quintero Stage 3. Two of the TTTS cases became apparent after the patients' feeling of rapidly increasing girth. The identification of TTTS predictors was successful with respect to one parameter: isolated polyhydramnios in one sac, without oligohydramnios in the other, preceded the ultimate diagnosis of TTTS in two of the four TTTS cases. All other ultrasound measurements of TTTS cases, prior to the diagnosis of TTTS, were within the range of measurements of non-TTTS cases.

We concluded that biweekly ultrasound examinations, with special attention to amniotic fluid compartments of both fetuses, combined with detailed patient instructions to report the onset of symptoms resulted in timely diagnosis of all TTTS cases and appears to be a safe program for monitoring monochorionic twin pregnancies.

In **chapter 5** we investigated fetal hemodynamics in monochorionic twins with TTTS before and after fetoscopic laser therapy, focusing on the renal and cerebral blood flow.

In a prospective study, we performed Doppler studies in monochorionic twin pregnancies with TTTS. The pulsatility index (PI) and end-diastolic flow (EDF) of the umbilical artery (UA) (recorded as present, absent or reversed); the PI and the peak systolic velocity of the middle cerebral artery (MCA PSV); the maximum flow velocity (V max) and flow pattern of the intrahepatic part of the umbilical vein (UV) (classified as pulsatile or non-pulsatile); the pulsatility index for veins (PIV) and A-wave of the ductus venosus (DV) (recorded as present, absent or reversed); and the PI and PSV of the renal artery (RA) were measured within 24 h before, 12 to 24 h and 4 to 10 days after laser therapy. At each examination, the presence or absence of tricuspid regurgitation (TR) and of hydropic signs (pleural effusion, ascites, pericardial effusion, or skin edema) was recorded. Hemoglobin values and reticulocyte counts were determined at birth. Long-term follow-up was assessed at the age of 2 years.

In donor twins (n=34), DV PIV increased significantly 12 to 24 h after laser therapy, however returned to pre-operative values within 4 to 10 days. A significant decrease in UA PI and increase in UV V max was detected after laser treatment. Twenty percent (6/30) showed signs of TR 12 to 24 h after laser therapy, which was resolved completely after 4 to 10 days. The MCA PI and RA PI were significantly decreased 12 to 24 h after laser treatment, however returned to pre-operative values within 4 to 10 days. MCA and RA PSV values were unchanged by fetoscopic laser therapy.

In recipient twins (n=32), DV PIV decreased significantly 4 to 10 days after laser therapy. The RA PI increased non-significantly after laser treatment; RA PSV values were unchanged. MCA PI and MCA PSV values increased significantly after laser therapy.

After birth, mean hemoglobin values of donors (17.3 ± 4.9 g/dL) and recipients (16.1 ± 4.2 g/dL) were comparable ($p=0.43$). At the age of 2 years, neurodevelopmental impairment was diagnosed in 15% (4/26) of donors and in 10% (2/21) of recipients and was not related to abnormal MCA flow. None of the children suffered from chronic renal failure.

We concluded that fetoscopic laser ablation of the placental anastomoses in TTTS affects the fetal and fetoplacental circulation in various ways, such as transient volume overload in donors and improvement of cardiac function in recipients. Cerebral and renal flow changes occur after laser therapy. Whether these are permanent or temporarily fetal adaptations needs further investigation with prolonged follow-up. In our studies, the changes found were not associated with long-term neurological or renal sequelae.

In **chapter 6** the influence of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in monochorionic twins complicated by TTTS was evaluated.

In a longitudinal, prospective study, we assessed sonographically the fetal cardiac size in monochorionic diamniotic twins with TTTS treated with laser therapy and in monochorionic twins without TTTS. The fetal cardiothoracic ratio (cardiac circumference divided by thoracic circumference) of TTTS twins was determined within 24 h before, 12 to 24 h after and 1 week after laser treatment, and from then on every 2 to 4 weeks until birth. TTTS twins were classified at Quintero Stage 1-2 (n=18) and Stage 3-4 (n=16) and measurements were compared to biweekly measurements of non-TTTS monochorionic twins matched for gestational age (n=38). Cardiomegaly was defined as a cardiothoracic ratio above the 97.5th percentile.

Before laser treatment, cardiomegaly was observed in 44% (8/18) and in 50% (8/16) of recipients at Quintero Stage 1-2 and Stage 3-4, respectively. Cardiomegaly occurred in none of the donors before treatment. After laser treatment, cardiomegaly was observed in 76% (13/17) and 50% (7/14) of recipients at Stage 1-2 and Stage 3-4, respectively. Cardiomegaly was found in 17% (3/18) and 13% (2/15) of donors at Stage 1-2 and Stage 3-4, respectively. Non-TTTS monochorionic twins and singletons showed cardiomegaly in 18% (7/38) and 8% (2/25).

After laser therapy, cardiothoracic ratios of recipients at Stage 1-2 and Stage 3-4 were not significantly changed ($p=0.34$ and 0.67 , respectively). Cardiothoracic ratios of donors at Stage

1-2 and Stage 3-4 were increased compared to their cardiothoracic ratios before laser therapy (p-values 0.0002 and 0.005, respectively). Cardiothoracic ratios of non-TTTS monochorionic twins were not significantly different from our reference range in singletons throughout gestation, and were smaller as compared to both recipients and donors after laser therapy.

It was concluded that recipients show cardiomegaly both before as well as after fetoscopic laser therapy for TTTS. Donors develop cardiomegaly only after laser treatment for TTTS. Our findings emphasize the significant effect of TTTS and fetoscopic laser therapy on the fetal hearts of both recipient and donor twins.

In **chapter 7** we compared fetal cardiac output (CO) in donor and recipient twins of TTTS pregnancies after fetoscopic laser therapy to monochorionic twins without TTTS and to normal singletons.

In a longitudinal, prospective study, we sonographically assessed fetal CO in donors (n=10) and recipients (n=10) with TTTS after fetoscopic laser therapy, in monochorionic twins without TTTS (n=20) and in 20 normal singleton pregnancies. The fetal CO of TTTS twins was determined 1 day and 1 week after laser treatment, and from then on every 2 to 4 weeks until birth. Twins without TTTS were examined biweekly until birth. Singletons were examined twice with an 8-week interval at different gestational ages between 17 and 35 weeks.

Absolute CO increased exponentially with advancing gestational age ($p < 0.001$), and was significantly related to fetal weight for all groups ($p < 0.0001$). The median CO/kg in donors after laser therapy, recipients after laser therapy, and non-TTTS monochorionic twins was significantly higher compared to singletons (all p-values < 0.001). Median CO/kg in donors after laser therapy, recipients after laser therapy, and non-TTTS monochorionic twins was not significantly different from each other.

It was concluded that monochorionic twins with TTTS have an increased CO/kg after laser treatment as compared to normal singletons. These results may be of importance in view of the increasing awareness of fetal origins of adult disease.

In conclusion, knowledge about monochorionic twinning and its complications such as TTTS is crucial for clinicians participating in the care of pregnant women and for children born as monochorionic twins. With the studies described in this thesis, we aimed at designing a framework that is helpful in providing high quality prenatal care for monochorionic twins. A first-trimester scan to establish chorionicity is vital and should be followed by biweekly ultrasound examinations and patient instructions. Specific "guidelines" that may be used both before and after fetoscopic laser treatment for TTTS are provided in the recommendations for clinical practice.

We hope that the studies presented in this thesis will contribute to increased awareness of the potential problems and optimization of management of this unique subset of pregnancies: the monochorionic twins.

Samenvatting

Een spontane tweelingzwangerschap komt in Nederland in ongeveer 1% van de zwangerschappen voor. Hiervan is 70% dizygoot (twee-eiig) en 30% monozygoot (eeneiig). Dizygote tweelingen ontstaan na bevruchting van twee eicellen en zijn dus niet identiek. Tijdens de zwangerschap heeft dit soort tweelingen twee gescheiden placenta's of moederkoeken (dichoriaal) en twee amnionholtes of vruchtzakken (diamniotisch). Monozygote tweelingen ontstaan na bevruchting van één eicel, waarna splitsing in twee embryo's plaatsvindt. Dit zijn dus identieke tweelingen. De meerderheid van deze eeneiige tweelingen heeft een gemeenschappelijke placenta (monochoriaal) met twee aparte vruchtzakken.

Monochoriale tweelingen zijn vrij zeldzaam en komen in ongeveer één op de 400 zwangerschappen voor. Zij hebben in vergelijking met dichoriale tweelingen een verhoogd risico op bepaalde complicaties in de zwangerschap, onder andere het overlijden van één van beide foetussen (intra-uteriene vruchtdood), ernstige groeivertraging en aangeboren afwijkingen. De ernstigste complicatie, die alleen bij monochoriale tweelingen kan optreden, is het Tweeling Transfusie Syndroom (TTS). De kans hierop is ongeveer 10 tot 15%. Uitgaande van een geboortecijfer van 188.000 per jaar, kan berekend worden dat in Nederland naar verwachting jaarlijks 47 tot 67 gevallen van TTS voorkomen.

De oorzaak van TTS ligt in de vaatverbindingen (anastomosen) die zich op vrijwel alle monochoriale placenta's bevinden en nooit, op een enkele uitzondering na, op dichoriale placenta's. Deze anastomosen verbinden beide foetale circulaties met elkaar, hetgeen bloeditwisseling tussen de foetussen in een monochoriale tweelingzwangerschap tot een normaal verschijnsel maakt. Dit is dan ook geen probleem, zolang deze bloeditwisseling evenwichtig verdeeld is. Zodra deze echter onevenwichtig verdeeld raakt, waarbij de ene foetus (donor) steeds netto meer bloed weggeeft dan terugkrijgt van de andere foetus (ontvanger of recipiënt), ontstaat TTS. De donor raakt hierdoor ondervuld, gaat steeds minder (of zelfs helemaal niet meer) plassen en houdt daardoor steeds minder vruchtwater over (oligohydramnion). Het vlies van zijn vruchtzak gaat strak om hem heen zitten ("stuck twin"). De recipiënt raakt juist overvuld, gaat steeds meer plassen en krijgt daardoor te veel vruchtwater (polyhydramnion). Deze grote volumebelasting kan leiden tot hartfalen en het vasthouden van vocht (hydrops foetalis). Als TTS ontstaat, kunnen beide foetussen ziek worden en uiteindelijk zelfs in de buik van de moeder overlijden.

TTS wordt gediagnosticeerd met behulp van echoscopie, waarbij een oligohydramnion in de vruchtzak van de donor en een polyhydramnion in de vruchtzak van de recipiënt kenmerkend zijn (oligo-polyhydramnion sequentie). Door Quintero is een classificatiesysteem ontwikkeld, dat op dit verschil in vruchtwaterhoeveelheid gebaseerd is en waarbij TTS in gradaties van

toenemende ernst wordt ingedeeld. In stadium 1 is alleen een oligo-polyhydramnion sequentie aanwezig, in stadium 2 heeft de donor geen blaasvulling meer, in stadium 3 zijn de foetale circulaties dusdanig verstoord dat bepaalde bloedstroomprofielen afwijkend zijn, in stadium 4 is er hydrops en in stadium 5 een intra-uteriene vruchtdood.

Meestal ontstaat TTS in het tweede trimester van de zwangerschap, maar het kan ook voorkomen vóór de 14^e of na de 26^e zwangerschapsweek. Zwangeren kunnen als gevolg van het vele vruchtwater klachten krijgen van een strak gespannen buik of kortademigheid. Tevens kunnen zij zich presenteren met klinische symptomen zoals voortijdig gebroken vliezen en weeën, hetgeen uiteindelijk kan leiden tot (extreme) vroeggeboorte. Dit gaat gepaard met een grote kans op mortaliteit en morbiditeit.

Als TTS niet wordt behandeld, overlijden beide foetussen in meer dan 80% van de gevallen. Als de kinderen wel levend geboren worden, is 10 tot 50% gehandicapt. Sinds 1980 zijn verschillende vormen van behandeling mogelijk. Amniodrainage is een symptomatische behandeling, waarbij door het herhaaldelijk aftappen van overtollig vruchtwater getracht wordt de kans op vroeggeboorte te verminderen en de klachten van de moeder te reduceren. Het ziekteproces kan hierbij onverminderd doorgaan. Foetoscopische lasercoagulatie van de anastomosen is een oorzakelijke behandeling, waarbij met een kijkoperatie via de buik van de moeder in de baarmoeder de anastomosen op de placenta met behulp van laserlicht dicht gemaakt worden. In principe is deze behandeling eenmalig en wordt de bloeditwisseling tussen de foetussen gestopt. Uit een groot internationaal onderzoek is onlangs gebleken, dat laserbehandeling een significant betere uitkomst geeft dan herhaalde amniodrainage. Hierdoor overleven meer kinderen en treden minder handicaps op bij de levend geboren. Tevens bleek een vroegtijdige behandeling van TTS de uitkomst positief te beïnvloeden.

Vanaf 2000 wordt de laserbehandeling toegepast in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), dat als nationaal verwijscentrum voor TTS fungeert. De resultaten zijn vergelijkbaar met die van gespecialiseerde wereldwijde centra. Sindsdien is een aantal studies rondom monochoriale tweelingen en TTS opgestart. **TULIPS** (Twins and **U**ltrasound **I**n **P**regnancy **S**tudies) was één van deze projecten, waarvan de resultaten in dit proefschrift beschreven worden. Tussen juli 2003 en juli 2005 zijn 58 monochoriale tweelingzwangerschappen met en zonder TTS minimaal eens in de twee weken echoscopisch onderzocht. De studies in dit proefschrift richtten zich op een vroege detectie van TTS in monochoriale tweelingzwangerschappen, waardoor een tijdige behandeling kon worden uitgevoerd met als gevolg meer levend geboren kinderen en minder kans op handicaps. Daarnaast werden de effecten van TTS en laserbehandeling op de circulatie van beide foetussen bestudeerd. Bij alle onderzoeken werd gebruik gemaakt van echoscopie en de Doppler-techniek. Echoscopie is een onderzoeksmethode waarbij doorsneden van de foetus kunnen worden gemaakt door middel van geluidsgolven. Deze kan worden ge-

bruikt om foetale organen af te beelden, zoals de maag, de blaas en de hersenen. In combinatie met de Doppler-techniek kunnen de bloedstroomprofielen in de foetale bloedvaten en het hart worden onderzocht.

Hoofdstuk 1 bevat een overzicht van de internationale literatuur over echoscopisch onderzoek in monochoriale tweelingzwangerschappen en TTS.

In het eerste gedeelte van dit hoofdstuk wordt het belang van een eerste trimester echo, om vast te stellen of een tweelingzwangerschap mono- of dichoriaal is, gedetailleerd besproken. Om dit op een goede manier te bepalen, dient het vlies (tussenschot) dat beide foetussen van elkaar scheidt te worden gevisualiseerd op de plaats waar het geïnserieerd is in de placenta. Een lambda (λ)- of "Y" teken is kenmerkend voor een dichoriale tweeling, terwijl een "T" teken kenmerkend is voor een monochoriale diamniotische tweeling. Het in beeld brengen van twee gescheiden placenta's is niet voldoende om dichorioniciteit vast te stellen. Eén enkele placenta is niet bewijzend voor monochorioniciteit. De dikte van het tussenschot en het foetale geslacht kunnen niet beschouwd worden als betrouwbare indicatoren voor de chorioniciteit van een tweelingzwangerschap.

Daarnaast worden de complicaties van monochoriale tweelingzwangerschappen, zoals intra-uteriene vruchtdood, groeivertraging, aangeboren afwijkingen en TTS kort toegelicht.

Het tweede gedeelte van dit hoofdstuk richt zich geheel op TTS. De nieuwste inzichten met betrekking tot de pathofysiologie, de diagnostiek, de behandeling en de uitkomst worden belicht.

Tevens worden vroege, echoscopische kenmerken aangegeven die het ontstaan van TTS later in de zwangerschap zouden kunnen voorspellen, zoals een verdikte nekplooi, een afwijkende Doppler-meting van de ductus venosus, het samenvallen van het tussenschot en de afwezigheid van arterio-arteriële anastomosen.

Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste Doppler-onderzoeken die tot nog toe verricht zijn bij monochoriale tweelingen met TTS. Doppler-veranderingen die worden waargenomen in de circulatie van de donor kunnen verklaard worden door de aanwezige hypovolemie en toegenomen weerstand in de placenta. Doppler-veranderingen in de circulatie van de recipiënt worden veroorzaakt door de hypervolemische toestand en de overbelasting van het hart. Het effect dat met laserbehandeling beoogd wordt, namelijk het volledig scheiden van de foetale circulaties, komt tot uiting in veranderde Doppler-metingen na laserbehandeling. Zo kan bij donoren een tijdelijke overbelasting van het hart worden waargenomen en bij recipiënten een verbeterd functioneren van het hart.

Tot slot wordt ingegaan op het foetale hart en het functioneren hiervan in TTS. Met name recipiënten kunnen tekenen van een decompenserend hart laten zien, hoewel dit incidenteel ook bij donoren voorkomt. De exacte oorzaak is onduidelijk, maar heeft mogelijk te maken

met een primaire aanlegstoornis van het hart, de toegenomen volumebelasting die het hart te verwerken krijgt of de toegenomen weerstand waartegen het hart moet pompen.

Concluderend kunnen we stellen dat de meeste tweelingzwangerschappen een ongecompliceerd beloop kennen. Tweelingen, vooral monochoriale, lopen echter een groter risico op complicaties in de zwangerschap dan eenlingen. TTS is hiervan potentieel de gevaarlijkste. De diagnose TTS wordt met echoscopie gesteld. Echoscopisch onderzoek is daarom een essentieel onderdeel van de prenatale zorg voor monochoriale tweelingen.

In **hoofdstuk 2** wordt een studie over het voorkomen van bipartite placenta's bij monochoriale tweelingen beschreven.

Voor de geboorte werd met echoscopie vastgesteld of er één of twee placenta's zichtbaar waren en of er een lambda- of "T" teken aanwezig was. De chorioniciteit werd na de geboorte onderzocht door weefselonderzoek van de placenta en de vliezen waarbij een diamniotisch tussenschot zonder chorionweefsel kenmerkend was voor monochorioniciteit. Een bipartite, monochoriale placenta werd gediagnosticeerd indien twee gescheiden placenta's werden waargenomen die met elkaar verbonden waren door vliezen.

In totaal werden 109 monochoriale placenta's onderzocht, waarvan er drie samengesteld waren uit twee gescheiden placenta's. Met echoscopisch onderzoek werden in de zwangerschap in elke casus twee gescheiden placenta's geïdentificeerd. Voor de geboorte werd al verwacht dat de zwangerschappen monochoriaal waren, omdat in twee gevallen een "T" teken zichtbaar was en in het derde geval TTS optrad. Microscopisch onderzoek van het tussenschot na de geboorte bevestigde de verwachte monochorioniciteit in elke casus. Vaatanastomosen waren aanwezig in twee van de drie placenta's en leidden in beide gevallen tot het ontstaan van TTS.

Geconcludeerd werd dat twee gescheiden placenta's in een tweelingzwangerschap niet per definitie beschouwd kunnen worden als bewijzend voor dichorioniciteit en dat bijna 3% van de monochoriale placenta's bipartite zijn.

Het voorkomen van TTS in het tweede trimester is een bekend fenomeen. Eerste trimester gevallen van TTS zijn tot nu toe zelden beschreven. In **hoofdstuk 3** wordt een casus van een monochoriale tweeling gepresenteerd, die bij een zwangerschapsduur van 11+0 weken gezien werd en waarbij één foetus een verdikte nekploui en beide foetussen een normaal karyotype hadden. Bij 12+5 weken werd een dubbele intra-uteriene vruchtdood vastgesteld, waarna een opvallend rode en een spierwitte foetus geboren werden.

Wij concludeerden dat TTS zich bij verschillende zwangerschapsduren op verschillende manieren kan presenteren. Naast de welbekende risico's van TTS in het tweede trimester, blijkt TTS

zelfs in het eerste trimester van de zwangerschap al te kunnen leiden tot foetale sterfte of neurologische schade. Een verdikte nekplooi kan het enige symptoom van TTS in het eerste trimester zijn.

In **hoofdstuk 4** hebben wij onderzocht wat het effect is van tweewekelijks echo-onderzoek in combinatie met het geven van instructies aan de patiënt met als doel de diagnose TTS tijdig te kunnen stellen. Tevens hebben we geëvalueerd welke vroege echoscopische bevindingen voorspellend waren voor het optreden van TTS later in de zwangerschap.

Het tijdig diagnosticeren van TTS werd gedefinieerd als het stellen van de diagnose voordat ernstige complicaties van TTS optraden, zoals voortijdig breken van de vliezen, ernstige vroeggeboorte (24-32 weken zwangerschapsduur), hydrops foetalis of intra-uteriene vruchtdood. Echo-onderzoek werd minstens eens per twee weken verricht (nekplooiemeting, aanwezigheid van “membrane folding”, geschat foetaal gewicht, hoeveelheid vruchtwater, blaasvulling en Doppler-metingen van de arteria umbilicalis, ductus venosus en vena umbilicalis). In totaal werden 23 monochoriale tweelingzwangerschappen gevolgd vanaf het eerste trimester van de zwangerschap tot aan de geboorte. Metingen in zwangerschappen met en zonder TTS werden met elkaar vergeleken, waarbij rekening werd gehouden met de zwangerschapsduur. Alle patiënten werden geïnformeerd over de symptomen die kunnen optreden bij TTS en werden geïnstrueerd om in het geval van snelle groei van de buik of vroegtijdige contracties direct contact met ons op te nemen.

TTS ontstond in vier van de 23 (17%) zwangerschappen en in alle gevallen werd de diagnose tijdig gesteld. Ten tijde van de diagnose was éénmaal sprake van Quintero-stadium 1, tweemaal Quintero-stadium 2 en éénmaal Quintero-stadium 3. Twee keer werd de diagnose gesteld naar aanleiding van het feit dat de patiënte aangaf dat haar buik extreem snel gegroeid was.

Bij echoscopisch onderzoek bleek één parameter voorspellend ten aanzien van het ontstaan van TTS later in de zwangerschap: een geïsoleerd polyhydramnion in één vruchtzak, zonder oligohydramnion in de andere vruchtzak. Deze echobevinding was aanwezig in twee van de vier zwangerschappen voorafgaand aan het ontstaan van TTS. Alle andere echobevindingen voorafgaand aan de diagnose TTS waren niet verschillend van die in de groep waarin geen TTS optrad.

Wij concludeerden, dat tweewekelijks echo-onderzoek met speciale aandacht voor de beoordeling van de vruchtwatercompartimenten van beide foetussen, in combinatie met het geven van patiëntinstructies over het melden van symptomen die kunnen optreden bij TTS, resulteert in het tijdig stellen van de diagnose TTS. Dit lijkt dus een veilig controlebeleid bij monochoriale tweelingzwangerschappen.

In **hoofdstuk 5** hebben we de foetale circulaties onderzocht in monochoriale tweelingen met TTS voor en na foetoscopische laserbehandeling, waarbij we ons geconcentreerd hebben op de doorbloeding van de hersenen en de nieren.

In deze prospectieve studie hebben we in 34 monochoriale tweelingzwangerschappen met de Doppler-techniek diverse metingen verricht in de arteria umbilicalis (UA), de arteria cerebri media (MCA), de vena umbilicalis (UV), de ductus venosus (DV) en de arteria renalis (RA). Deze metingen werden 0-24 uur voor, 12-24 uur na en 4-10 dagen na laserbehandeling gedaan.

Bij elk echo-onderzoek werd tevens genoteerd of de rechter hartklep lekte (tricuspidalisinsufficiëntie) en of er tekenen van hydrops foetalis waren. Bij de geboorte werden hemoglobinewaarden en het aantal reticulocyten bepaald. Op tweejarige leeftijd werden alle levend geboren kinderen nogmaals onderzocht.

Bij donoren bleek na laserbehandeling dat het hart (tijdelijk) een groter bloedvolume te verwerken kreeg. Dit uitte zich in een significante toename van de pulsatiliteitsindex (PI) in de DV en een significante stijging van de bloedstroomsnelheid in de UV. Bij 20% (6/30) van de donoren werd bovendien een lekkende rechter hartklep waargenomen. Twaalf tot 24 uur na laserbehandeling waren de PI van de MCA en RA significant gedaald, maar na 4-10 dagen waren deze waarden weer vergelijkbaar met die van voor de operatie. MCA- en RA- piek systolische snelheden (PSV) veranderden niet als gevolg van laserbehandeling.

Bij recipiënten bleek na laserbehandeling de hartfunctie te verbeteren. Dit uitte zich in een significante daling van de PI van de DV. De PI en de PSV van de MCA stegen significant na laserbehandeling. Metingen van de RA veranderden niet.

Na de geboorte waren de gemiddelde hemoglobinewaarden van de donoren (17.3 g/dL, SD 4.9) en recipiënten (16.1 g/dL, SD 4.2) vergelijkbaar ($p=0.43$). Op tweejarige leeftijd werd spasticiteit, mentale of psychomotore ontwikkelingsachterstand, blindheid of doofheid gediagnosticeerd bij 15% (4/26) van de donoren en bij 10% (2/21) van de recipiënten en was niet gerelateerd aan abnormale Doppler-bevindingen in de MCA. Chronisch nierfalen werd zowel bij donoren als bij recipiënten niet gevonden.

Geconcludeerd werd dat laserbehandeling voor TTS op verschillende manieren effect heeft op de foetale circulatie, zoals blijkt uit de tijdelijke volume-overbelasting van de donoren en de verbetering in hartfunctie van de recipiënten. Er treden tevens veranderingen op in de doorbloeding van hersenen en nieren. Of deze veranderingen tijdelijk of blijvend zijn behoeft verder onderzoek met een langduriger follow-up. De veranderingen zoals waargenomen in onze studie bleken op de lange termijn geen gevolgen voor de neurologische ontwikkeling van de overlevende kinderen te hebben en waren niet geassocieerd met chronisch nierfalen.

In **hoofdstuk 6** hebben we de invloed van foetoscopische laserbehandeling op de foetale hartgrootte in monochoriale tweelingen met TTS geëvalueerd.

In een longitudinale, prospectieve studie hebben we met echoscopie de grootte van het foetale hart ten opzichte van de foetale thorax (de cardiothoracale ratio) in een groep monochoriale tweelingen met TTS en laserbehandeling en in een groep monochoriale tweelingen zonder TTS onderzocht. Alle TTS-tweelingen werden gemeten 0-24 uur voor, 12-24 uur na, één week na laserbehandeling en vanaf dat moment elke twee à vier weken tot aan de geboorte. TTS-tweelingen werden ingedeeld in Quintero-stadium 1-2 (n=18) en -stadium 3-4 (n=16). De metingen werden vergeleken met tweewekelijkse metingen van monochoriale tweelingen die geen TTS hadden bij dezelfde zwangerschapsduur. Cardiomegalie werd gedefinieerd als een cardiothoracale ratio boven de p 97,5.

Voor laserbehandeling werd bij respectievelijk 44% (8/18) en 50% (8/16) van de recipiënten in Quintero-stadium 1-2 en -stadium 3-4 cardiomegalie gezien, terwijl deze diagnose bij geen enkele donor werd gesteld.

Na laserbehandeling werd bij respectievelijk 76% (13/17) en 50% (7/14) van de recipiënten in Quintero-stadium 1-2 en -stadium 3-4 cardiomegalie gediagnosticeerd. Cardiomegalie werd toen gevonden bij respectievelijk 17% (3/18) en 13% (2/15) van de donoren in Quintero-stadium 1-2 en -stadium 3-4. De cardiothoracale ratio van recipiënten veranderde niet significant, terwijl die van donoren significant toenam na laserbehandeling.

Bij monochoriale tweelingen zonder TTS kwam in 18% (7/38) en bij eenlingen in 8% (2/25) cardiomegalie voor. Cardiothoracale ratio's van monochoriale tweelingen zonder TTS waren niet significant verschillend van ongecompliceerde eenlingen en waren kleiner dan die van recipiënten en donoren na laserbehandeling.

Wij concludeerden dat cardiomegalie bij recipiënten zowel voor als na laserbehandeling voor TTS voorkomt. Donors ontwikkelden alleen cardiomegalie na behandeling. Onze bevindingen benadrukken het grote effect van TTS en laserbehandeling op het foetale hart van zowel recipiënten als donoren.

In **hoofdstuk 7** hebben we de cardiac output (CO) in donoren en recipiënten na laserbehandeling vergeleken met monochoriale tweelingen zonder TTS en met normale eenlingen.

In een longitudinale, prospectieve studie onderzochten we echoscopisch de foetale CO in donoren (n=10) en recipiënten (n=10) met TTS na foetoscopische laserbehandeling, in monochoriale tweelingen zonder TTS (n=20) en in 20 normale eenlingzwangerschappen. De foetale CO van TTS-tweelingen werd één en zeven dagen na laserbehandeling bepaald en vanaf dat moment elke twee à vier weken tot aan de geboorte. Monochoriale tweelingen zonder TTS werden tweewekelijks onderzocht tot aan de geboorte. Eenlingen werden in totaal twee keer onderzocht met een interval van acht weken en bij verschillende zwangerschapsduur tussen 17 en 35 weken.

De absolute CO nam exponentieel toe met het toenemen van de zwangerschapsduur ($p < 0.001$). Dit was in alle groepen significant gerelateerd aan het geschatte foetale gewicht ($p < 0.0001$).

De mediane CO/kg in donoren na laserbehandeling, in recipiënten na laserbehandeling en in monochoriale tweelingen zonder TTS was significant hoger in vergelijking met eenlingen (alle p-waarden <0.001), terwijl deze in de groepen onderling niet significant van elkaar verschilde.

Geconcludeerd werd dat monochoriale tweelingen met TTS na laserbehandeling een grotere CO/kg hebben in vergelijking met normale eenlingen. Deze resultaten kunnen belangrijk zijn bij de onderkenning van de foetale oorsprong van een aantal ziekten dat pas tot uiting komt op volwassen leeftijd.

Samenvattend (**hoofdstuk 8**) kunnen we stellen dat kennis over monochoriale tweelingen en de mogelijke complicaties, waaronder TTS, van groot belang is voor medici die zich bezighouden met de prenatale zorg voor zwangeren. Wij beogen met de studies in dit proefschrift een kader te verschaffen waarbinnen de zorg voor monochoriale tweelingzwangerschappen kan worden begrepen. Een eerste trimester echo om de chorioniciteit vast te stellen is essentieel en dient gevolgd te worden door tweewekelijks echoscopisch onderzoek en instructies aan de patiënt. TTS kan op die manier tijdig gediagnosticeerd en behandeld worden met de beste kansen op ziektevrije overleving. Na laserbehandeling is aandacht voor het foetale hart geboden, aangezien dit zowel van de ziekte als van de behandeling te lijden lijkt te hebben.

We hopen dat de studies in dit proefschrift zullen bijdragen aan een verhoogde alertheid voor potentiële problemen en dat zij daardoor een gunstig effect zullen hebben op de begeleiding van deze unieke subpopulatie binnen de zwangerschappen: de monochoriale tweelingen.