



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cardiovascular compromise in monochorionic twins

Gijtenbeek, M.

Citation

Gijtenbeek, M. (2021, July 7). *Cardiovascular compromise in monochorionic twins*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3195073>

Version: 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/1887/3195073>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3195073> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gijtenbeek, M.

Title: Cardiovascular compromise in monochorionic twins

Issue Date: 2021-07-07

CHAPTER 12



NEDERLANDSE
SAMENVATTING



De ontwikkeling van het hart en de foetale circulatie of hemodynamiek zijn nauw met elkaar verbonden. Hemodynamische veranderingen tijdens een zwangerschap kunnen daarom van invloed zijn op de ontwikkeling van het hart. Om de foetale circulatie te beoordelen kan men gebruik maken van Doppler en foetale echocardiografie.

Monochoriale tweelingen hebben een gezamenlijke circulatie via vaatverbindingen op het placentaoppervlak. Foetoplacentaire hemodynamische veranderingen kunnen optreden in het geval van complicaties tijdens monochoriale tweelingzwangerschappen, zoals het tweeling-transfusie syndroom (TTS) en selectieve foetale groeirestrictie (sFGR). In het geval van TTS, wat voorkomt in 10-15% van de monochoriale tweelingzwangerschappen, ontstaat er door een ongebalanceerde uitwisseling van bloed een hypovolemie en oligohydramnion in de donor en een hypervolemie en polyhydramnion in de ontvanger/recipiënt. sFGR treedt op in 10-15% van de monochoriale tweelingzwangerschappen en wordt gekarakteriseerd door een groeidiscrepancie en een ongelijke placentaverdeling. De aangepaste hemodynamiek in deze zwangerschappen kan een verschillend effect hebben op de cardiale ontwikkeling van de grote en kleine foetus, ook zonder dat er aanwijzingen zijn voor TTS.

Tijdens de transitie van de foetale naar de postnatale circulatie verdwijnen de foetale shunts en is er een sterke toename in de systemische vaatweerstand. Door deze stijging in de systemische vaatweerstand daalt de pulmonale vaatweerstand. Bij een falende transitie van de circulatie na de geboorte kan persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN) optreden. Door een inadequate daling in de pulmonale vaatweerstand ontstaat er een hoge rechter-ventrikeldruk en shunting van zuurstofarm bloed van de pulmonale naar de systemische circulatie, waardoor er hypoxemie optreedt. Oorzaken voor PPHN zijn onder andere sepsis, asfyxie en blootstelling aan bepaalde medicijnen. Andere complicaties tijdens de zwangerschap zoals TTS kunnen mogelijk zorgen voor cardiale aanpassingen, de transitie beïnvloeden, en zo ook bijdragen aan het ontstaan van PPHN.

Bij de geboorte hebben monochoriale tweelingen een verhoogde kans op congenitale hartafwijkingen. De ontwikkeling van hartafwijkingen is geassocieerd met TTS. Foetoscopische laser coagulatie, de standaard behandeling van TTS, zorgt voor een verbetering van de overleving en de foetale cardiovasculaire conditie, maar neemt niet de gehele kans op hartafwijkingen weg. Voorts heeft tot 26% van de monochoriale tweelingen een geboortegewicht van < 1.500 g, waardoor de chirurgische behandeling van een hartafwijking zoals coarctatio aortae (CoA) zeer risicovol kan zijn.

In dit proefschrift worden de aanpassingen van de foetale cardiovasculaire hemodynamiek in het geval van gecompliceerde monochoriale tweelingzwangerschappen besproken, met speciale aandacht voor de korte en lange termijn effecten van deze aanpassingen.

Deel 2 van dit proefschrift omvat studies waarin wij hebben gekeken naar de foetale hemodynamiek en hartfunctie in monochoriale tweelingen met TTS om zo de uitkomsten van deze zwangerschappen te voorspellen. In **deel 3** beschrijven we de postnatale cardiopulmonale uitkomsten in monochoriale tweelingen.

DEEL 2: FOETALE CIRCULATIE

In **hoofdstuk 2** hebben we de hartfunctie van zowel gezonde eenlingen als TTS recipiënten bekeken. Met color-coded Tissue Doppler Imaging (cTDI) werden tijdsintervallen van de hartcyclus gemeten (zie Figuur 1 in hoofdstuk 2). Met linear mixed models zijn er voor de zwangerschapsduur-gecorrigeerde referentie curves van shortening time (St) en lengthening (Lt) gecreëerd in 3 cardiale regio's: globale hart en rechter en linker ventrikelwand. St nam af en Lt nam toe met de zwangerschapsduur in alle regio's. We vonden een hoge *feasibility* (99,6%) en uitstekende *intra/inter-observer variability* voor St (0,96/0,94) en Lt (0,99/0,96) van het globale hart. De parameters voor het linker en rechter ventrikel waren goed. In TTTS recipiënten, St was langer ($p < 0.01$) en Lt was korter ($p < 0.01$) in alle regio's vergeleken met gezonde eenlingen, en de *feasibility* was uitstekend (96,6%). Met cTDI is het mogelijk om te discrimineren tussen gezonde en cardiaal belaste foetussen.

In **hoofdstuk 3** presenteren we een prospectieve studie waarin monochoriale tweelingen met een vruchtwatersverschil van ≥ 4 cm meerdere echo-onderzoeken ondergingen. Elk onderzoek bestond uit het beoordelen van het vruchtwater (diepste verticale pocket), foetale Doppler metingen en analyse van de foetale hartfunctie. Uit dit onderzoek blijkt dat het verschil in myocardial performance index (MPI) tussen beide foetussen, van zowel het linker als het rechter ventrikel, mogelijk differentieert tussen toekomstige TTS en ongecompliceerde monochoriale tweelingzwangerschappen. Met behulp van de cardiale tijdsintervallen gemeten met behulp van cTDI kunnen klinici in tertiaire ziekenhuizen mogelijk ook toekomstig recipiënten identificeren en differentiëren tussen TTS, sFGR en ongecompliceerde monochoriale tweelingen.

Hoofdstuk 4 bevat een samenvatting en meta-analyse van de literatuur betreffende het nut van echocardiografie en Doppler in het voorspellen van intra-uteriene vruchtdood (IUVD) na laser coagulatie voor TTS. Deze studie liet zien dat er een verhoogde kans op IUVD van de recipiënt was in het geval van afwezigheid of reversed einddiastolische flow

(A/REDF) in de arteria umbilicalis, afwezige of reversed a-wave in de ductus venosus of een arteria cerebri media pieksnelheid > 1,5 Multiples of the Median (MoM). Donoren hadden alleen een verhoogde kans op IUVD in het geval van A/REDF in de arteria umbilicalis of afwezige of reversed a-wave in de ductus venosus. Het beperkte aantal artikelen waarin gekeken werd naar de relatie tussen gedetailleerde cardiovasculaire metingen en IUVD lieten tegenstrijdige resultaten zien.

In **hoofdstuk 5** worden perioperatieve hemodynamische veranderingen gerelateerd aan de motorische en cognitieve ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar in 492 kinderen behandeld met laser coagulatie vanwege TTS. Een ernstig ontwikkelingsprobleem of 'neurodevelopmental impairment' (NDI) was gedetecteerd in 5% van de kinderen. Na correctie voor ernstige cerebrale schade (in 4% van de kinderen gezien met behulp van een schedelecho), kwamen de volgende risicofactoren voor NDI naar voren: arteria cerebri media pieksnelheid > 1,5 MoM, een verandering van normale arteria umbilicalis bloedstroompulsaliteit of 'pulsatility index' (PI) voor de operatie naar een verhoogde PI boven de 95^e percentiel na de operatie en een verandering van een normale arteria cerebri media pieksnelheid naar een pieksnelheid > 1,5 MoM. Deze studie laat zien dat de perioperatieve veranderingen in TTS zwangerschappen kunnen bijdragen aan slechte neurologische uitkomsten.

DEEL 3: POSTNATALE CIRCULATIE

In **hoofdstuk 6** wordt er gekeken naar de incidentie en risicofactoren van PPHN in levend geboren TTS tweelingen. Ernstige PPHN kwam voor in 26 van de 1.091 (2,4%) monochoriale tweelingen. Het risico op ernstige PPHN was 10 maal hoger in TTS tweelingen vergeleken met monochoriale tweelingen zonder TTS (4% versus 0,4%). Twee risicofactoren waren onafhankelijk geassocieerd met het krijgen van ernstige PPHN: een kortere zwangerschapsduur bij de geboorte en recipiënt-zijn. Uit de univariate analyse kwam naar voren dat een tweeling anemie polycythemie sequentie (TAPS) na laser (duidend op een incomplete laser) een hogere kans op PPHN geeft in TTS recipiënten. In TTS recipiënten was er tevens een onafhankelijke relatie tussen PPHN en ernstige prematuriteit en anemie bij geboorte. Wij stellen een '*double hit theory*' voor anemische recipiënten na post-laser TAPS voor: het initieel verhoogde risico op PPHN door verhoogde pulmonale vaatweerstand is verder verhoogd door acute hypoxie ten gevolge van anemie bij geboorte.

In **hoofdstuk 7** wordt er door middel van een systematische literatuurstudie en meta-analyse een actueel overzicht gegeven van congenitale hartafwijkingen in monochoriale tweelingen. Er werden in totaal 12 studies geïncorporeerd. Vergeleken met

de referentiepopulatie hadden monochoriale tweelingen en 6,3 maal zo hoge kans om geboren te worden met een congenitale hartafwijking (59,3 per 1.000 levendgeborenen). TTS tweelingen hadden een 12 maal zo hoge kans (111,3 per 1.000 levendgeborenen). De verhoogde kans op hartafwijkingen kan met name worden toegeschreven aan de verhoogde kans op obstructie van de rechter ventrikel uitstroombaan (35/1.000 TTS tweelingen versus 0,5/1.000 eenlingen).

In **hoofdstuk 8** wordt er gekeken naar cardiale functie en geboorteprevalentie van hartafwijkingen in 168 TTS overlevenden. De belangrijkste bevindingen van deze studie zijn een hoge prevalentie van hartafwijkingen (11,3%) na TTS laser en een lage prenatale detectiegraad (21%). Zowel recipiënten als donoren hebben een risico op hartafwijkingen, met een prevalentie van respectievelijk 9,2% en 13,6%. Pulmonalisstenose werd met 4,2% het vaakst gedetecteerd (zeven van de 168); vijf van de zeven waren ex-recipiënt. In ex-donoren werden ook drie ventrikelseptumdefecten, drie atriumseptumdefecten en drie bicuspide aortakleppen gedetecteerd. De enige significante functionele echocardiografische parameter was een lagere pieksnelheid over de aortaklep in donoren vergeleken met recipiënten.

In **hoofdstuk 9** worden zeven casus beschreven van monochoriale tweelingen met kritieke CoA. Alle zeven waren de kleinste van een tweeling met sFGR. In deze studie werd één neonaat behandeld middels coarctectomie op de leeftijd van 1 maand (2.330 g), zes werden behandeld middels stentimplantatie als overbruggingsoptie tot de operatie. Alle zeven, behalve één met een neurologische ontwikkelingsachterstand, ontwikkelden normaal. Drie van de grotere 'co-twins' hadden een pulmonalisstenose, waarvan er één een ballondilatatie nodig had. Een aanvullend systematisch literatuuronderzoek liet 10 casus van monochoriale tweelingen met discordante CoA zien, allen de kleinste van een tweelingpaar. Zes casus waarbij het defect in de eerste weken na de geboorte was gedetecteerd werden behandeld met alleen prostaglandines, met herhaalde angioplastiek of met chirurgie, met een goede uitkomst in twee van de zes.

