



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Selective fetal growth restriction in identical twins: from womb to adolescence

Groene, S.G.

Citation

Groene, S. G. (2023, January 11). *Selective fetal growth restriction in identical twins: from womb to adolescence*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3511752>

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/1887/3511752>

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

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift bestaat uit studies naar monochoriale (MC) tweelingen met selectieve foetale groeirestrictie (sFGR) naar de placenta mechanismes (Deel I), korte termijn uitkomsten (Deel II) en lange termijn uitkomsten (Deel III). sFGR is een complicatie die wordt gekenmerkt door een groot verschil in groei binnen de tweeling tijdens de zwangerschap, wat resulteert in een groot verschil in geboortegewicht. Dit gaat gepaard met een verhoogd risico op perinatale morbiditeit en mortaliteit en andere nadelige gevolgen voor de lange termijn gezondheid, waar weinig bekend over is. Toch blijft er een groot gat in kennis bestaan, wat goede informatievoorziening voor ouders en risicoschatting op morbiditeit bij deze tweelingen door zorgverleners in de weg staat. Tegelijkertijd kan dit unieke, identieke tweelingmodel worden gebruikt om de vroege oorsprong van ziekte na ongunstige intra-uteriene omstandigheden te onderzoeken. Het groei-vertraagde kind kan worden vergeleken met een genetisch identieke, normaal gegroeide tweelingbroer/zus die in dezelfde baarmoeder van dezelfde moeder heeft gezeten.

Van een oneerlijke verdeling van de placenta naar een verschil in intra-uteriene omgeving (deel I)

De oorzaak van sFGR ligt in de placenta. In **Hoofdstuk 1** onderzochten we de placenta kenmerken met behulp van kleurverf injectie volgens de classificatie van sFGR voorgesteld door Gratacós. Deze classificatie is gebaseerd op het Doppler flow patroon in de navelstrengslagader van het kleine kind, waarbij er onderscheid wordt gemaakt tussen drie types: type I met positief eind-diastolische flow, type II met continue afwezige/omgekeerde eind-diastolische flow en type III met intermitterende afwezige/omgekeerde eind-diastolische flow. We vonden dat type III placenta's de grootste diameter van arterio-arteriële (AA) anastomosen en de grootste discordantie in de placenta verdeling hadden in vergelijking met type I en type II placenta's. De grotere AA anastomose wordt verantwoordelijk geacht voor het onvoorspelbare klinische beloop van type III zwangerschappen, gezien de mogelijkheid tot acute foeto-foetale transfusie in geval van overlijden van de kleine foetus.

Hoofdstuk 2 evalueerde de relatie tussen geboortegewichtsdiscordantie en discordantie in de placenta verdeling, evenals het compensatiemechanisme van grote bidirectionele anastomosen (AA en veno-veneuze anastomosen) in 449 MC placenta's. Tweelingparen met een geboortegewichtsdiscordantie $\geq 20\%$ werden retrospectief geclassificeerd volgens Gratacós. Geboortegewichtsdiscordantie bleek

sterk geassocieerd te zijn met discordantie in de placenta verdeling. Toch was de mate van geboortegewichtsdiscordantie relatief kleiner dan verwacht voor de mate van discordantie in placenta verdeling. Een grotere AA diameter bleek het effect van ongelijke placenta verdeling op geboortegewichtsdiscordantie te verminderen. Bij type II en type III speelde de angioarchitectuur van de placenta een belangrijkere rol in de pathofysiologie dan placenta verdeling. Grotere AA anastomosen blijken ook gunstig te zijn voor de prenatale groei van het kleine kind, door 'reddings'transfusies van het grote naar het kleine kind tijdens de zwangerschap.

Van foetus tot pasgeborene (Deel II)

Hoofdstuk 3 betreft een systematisch literatuuronderzoek van twaalf artikelen over de optimale timing van bevalling bij MC tweelingen met sFGR geclassificeerd volgens Gratacós. We beschreven dat type I zwangerschappen over het algemeen bij een latere zwangerschapsduur worden geboren (33.0-35.0 weken) en minder perinatale mortaliteit en hersenschade hebben in vergelijking met type II (27.8-32.4 weken) en type III (28.3- 33.8 weken). De timing van de bevalling varieerde sterk bij type II en type III, wat het resultaat was van heterogene studies met verschillende prenatale diagnostische criteria en definities van uitkomstmaten. Dit laat zien dat er nog steeds onzekerheid is over de optimale zwangerschapsduur bij geboorte bij MC tweelingen met sFGR.

In **Hoofdstuk 4** lieten we zien dat het grote kind in MC tweelingen met sFGR een twee keer zo hoog risico heeft op het ontwikkelen van respiratoire insufficiëntie bij de geboorte dan het kleine kind waarbij het mechanische ventilatie en/of surfactant nodig heeft. Daarentegen heeft het kleine kind een tweeëneenhalf keer zo hoog risico op het ontwikkelen van bronchopulmonale dysplasie, gekenmerkt door respiratoire insufficiëntie waarvoor behandeling met >21% zuurstof gedurende ten minste 28 dagen. Ondanks een lager risico op korte termijn respiratoire problematiek, heeft het kleine kind op de lange termijn dus een hoger risico op chronische respiratoire problematiek. Dit wijst op een pathofysiologisch effect van foetale groeirestrictie (FGR) op de ontwikkeling van de foetale long.

Hoofdstuk 5 bevat de eerste resultaten van de Twinlife studie (Twin Longitudinal Investigation of FEtal discordance), waarin MC tweelingen longitudinaal worden gevolgd van foetus tot achtjarige leeftijd om de vroege oorsprong van ziekte te onderzoeken in dit unieke discordante identieke tweelingmodel. We analyseerden neonatale echocardiografie van 100 tweelingparen, waarbij de diameters van de

hartklep annuli, de linkerventrikel afmetingen en de aorta-polsgolfsnelheid (surrogaatmarker voor aortastijfheid) werden gemeten. Z-scores werden berekend op basis van de zwangerschapsduur bij de geboorte en beschrijven daarmee de relatie tussen de meting en het gemiddelde van een referentiepopulatie. We ontdekten dat de z-scores van de hartstructuren allen lager waren voor het kleine kind in vergelijking met het grote kind binnen het tweelingpaar. Toch was het verschil in geboortegewicht meer uitgesproken dan het verschil in hartstructuur, wat kan wijzen op 'heart-sparing'. Deze bevindingen wijzen op vroege structurele cardiovasculaire remodellering na FGR.

In **Hoofdstuk 6** analyseerden we retrospectief de eerste neonatale echo cerebrum na de geboorte in 58 MC tweelingparen met sFGR, waarbij we structurele cerebrale metingen uitvoerden om de hersengroei te beoordelen. Deze metingen werden vergeleken tussen het kleine en grote kind binnen de tweeling en met een op geslacht en zwangerschapsduur bij geboorte gematchte eenling. Het kleine kind vertoonde een algehele restrictie in hersengroei, waaronder kleinere cerebrale structuren (corpus callosum, vermis, cerebellum), witte/diep grijze stof en totale hersengrootte, vergeleken met zowel het grote kind als de gematchte eenling. Deze verschillen bleven bestaan na correctie voor intracraniaal volume, wat erop wijst dat alle hersenstructuren in dezelfde mate zijn aangedaan.

Van zuigeling tot adolescent (Deel III)

Hoofdstuk 7 bestaat uit systematisch literatuuronderzoek naar de impact van sFGR op de lange termijn psychomotore ontwikkeling. Er werden vijf artikelen geïdentificeerd, die allen in dezelfde richting wezen: aanzienlijke percentages van psychomotore ontwikkelingsachterstand voor MC tweelingen met sFGR met een nadeel voor het kleine kind. Deze studies hadden echter een hoge mate van heterogeniteit als gevolg van substantieel verschillende methodologieën, onderzoekspopulaties en uitkomstmaten. Daarom benadrukt deze review het gebrek aan kennis van de lange termijn psychomotore ontwikkeling na sFGR, maar ook het gebrek aan eenduidige definities, meetmoment en meetinstrumenten.

Hoofdstuk 8 bevat de eerste resultaten van de LEMON-studie (Long-term Effects of selective fetal growth restriction in MONochorionic twins), waarin MC tweelingen met sFGR geboren in ons centrum tussen 2002-2017 en in de leeftijdscategorie 3-17 jaar werden uitgenodigd voor vervolgonderzoek. Als onderdeel van dit vervolgonderzoek werd er bij 47 tweelingparen een ontwikkelingstest en een gestandaardiseerd

neurologisch onderzoek uitgevoerd. Een vergelijking binnen de tweeling liet zien dat het kleine kind een significant lager intelligentiequotiënt (IQ) had op alle domeinen van intelligentie (6 punten lager totaal IQ), evenals een aanzienlijk hoger percentage milde psychomotore ontwikkelingsachterstand, met 36% vs. 11% (gedefinieerd als een totaal IQ < 85, simpele of complexe 'minor neurological dysfunction' of milde visuele of gehoorsproblemen) in vergelijking met het grote kind. Het risico op het ontwikkelen van een milde psychomotore ontwikkelingsachterstand was bijna vijf keer hoger voor het kleine kind dan voor het grote kind (OR 4.8). Deze bevindingen geven aan dat FGR een aanzienlijk risico vormt voor de lange termijn psychomotore ontwikkeling, ongeacht genetische aanleg of obstetrische/maternale factoren.

In **Hoofdstuk 9** hebben we de psychosociale ontwikkeling en het school functioneren van de LEMON studiepopulatie onderzocht met behulp van vragenlijsten ingevuld door ouders. We hebben gevonden dat de hechting van MC tweelingen met sFGR (zowel het kleine als het grote kind) met de ouders anders lijkt te verlopen dan bij kinderen uit de zogenaamde algemene bevolking. Zo werd er significant meer onveilig hechtingsgedrag (34%) gerapporteerd dan in de algemene bevolking (16%). Ambivalent/resistent hechtingsgedrag kwam het meest voor, waarbij het kind voortdurend aandacht vraagt van ouders/verzorgers en tegelijkertijd zich afzet tegen contact. Daarnaast werd er meer negatief en naar binnen gericht gedrag gerapporteerd bij het kleine kind en heeft hij/zij vaker een temperament dat predisponeert voor het ervaren van meer negatieve emoties in vergelijking met het grote kind. Een goede hechting met ouders of andere primaire opvoeders in de eerste levensjaren draagt bij aan een voorspoedige sociaal-emotionele, taal en cognitieve ontwikkeling van een kind. De informatie uit deze studie faciliteert dan ook vroege opsporing, preventie en interventie om veilige hechting te bevorderen in een vroeg stadium.

In **Hoofdstuk 10** analyseerden we de groeipatronen van de LEMON studiepopulatie met behulp van een mixed-effects model om te beoordelen of het kleine kind inhaalgroei (gedefinieerd als groei binnen de target height range (target height +/- 0.8 standaarddeviatiescore)) laat zien. We verzamelden de groeimetingen die zijn gedaan op het consultatiebureau in Nederland. Daarbij werden er bij het vervolgonderzoek ook lengte, gewicht en hoofdomtrek gemeten. Gemiddeld halen kleinere tweelingen binnen 8-11 jaar na de geboorte een lengte in binnen hun target height range. Een vergelijking binnen het tweelingpaar liet zien dat verschillen in lengte, gewicht en hoofdomtrek aanhielden gedurende de kindertijd, waarbij het kleine kind een kleinere

lengte, lichter gewicht en kleinere hoofdomtrek bleef houden dan hun grotere tweelingbroer of -zus. Deze bevindingen wijzen op een persisterend remmend effect van FGR op groei in de kindertijd.

