



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Brain matters in twin-twin transfusion syndrome

Spruijt, M.S.

Citation

Spruijt, M. S. (2025, January 15). *Brain matters in twin-twin transfusion syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4175821>

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/1887/4175821>

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



Samenvatting

Tweelingtransfusiesyndroom, in de Engelstalige literatuur meestal twin-twin transfusion syndrome of TTTS genoemd, is een zeldzame aandoening die bij ongeveer 1 op de 10 monochoriale tweelingzwangerschappen voorkomt. Monochoriale tweelingen delen gezamenlijk één placenta en deze bevat vrijwel altijd vasculaire anastomosen, die de twee foetale circulaties met elkaar verbinden. TTTS ontstaat wanneer er netto een unidirectionele transfusie van bloed tussen de foetussen plaatsvindt via deze anastomosen. Als gevolg hiervan wordt de foetus die bloedvolume verliest, de donor genoemd, hypovolemisch en oliguur. Uiteindelijk kan de donorfoetus strak in de vliezen komen te zitten als gevolg van het ernstige oligohydramnion. In het Engels wordt deze foetus daarom soms de 'stuck twin' genoemd. Omgekeerd krijgt de foetus die teveel bloedvolume ontvangt, de ontvanger of recipiënt genoemd, last van een volume-overbelasting die resulteert in polyurie en een polyhydramnion. Deze combinatie van bevindingen op prenatale echografie wordt aangeduid als Tweeling Oligohydramnion Polyhydramnion Sequentie (TOPS) en dit is het hoofdkenmerk van de diagnose TTTS. Onbehandeld leidt TTTS onvermijdelijk tot ernstige complicaties voor beide foetussen, waaronder ernstige hersenschade, ontwikkelingsproblemen op de lange termijn en zelfs overlijden. Echter, een tijdige diagnose en de juiste behandeling kunnen de uitkomsten van TTTS sterk verbeteren. De beste behandeling voor TTTS is foetoscopische lasercoagulatie van de vasculaire anastomosen, een minimaal invasieve chirurgische ingreep die in de jaren 90 van de vorige eeuw werd ontwikkeld. Bij deze ingreep wordt een foetoscoop, die een kleine camera en laserfiber bevat, ingebracht in de vruchtzak van de ontvanger, waarna de verbindende bloedvaten tussen de foetussen worden gecoaguleerd met de laser om de disbalans in de bloedstromen een halt toe te roepen. Laserchirurgie verbetert de perinatale overlevingskansen, de neonatale uitkomsten én de lange termijn ontwikkelingsuitkomsten van kinderen met TTTS. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is het nationale verwijscentrum voor foetale therapie in Nederland en foetoscopische lasercoagulatie voor TTTS werd hier in het jaar 2000 geïntroduceerd. Gelet op de voortdurende ontwikkelingen binnen de behandeling van gecompliceerde monochoriale tweelingen, de foetale therapie en de neonatologie in de afgelopen decennia, blijft de evaluatie van de neonatale en lange termijn resultaten na laserbehandeling voor TTTS van groot belang.

Dit proefschrift behandelt 'hoofdzaken in tweelingtransfusiesyndroom': we beschrijven studies waarin hersenschade en lange termijn ontwikkelingsuitkomsten zijn onderzocht bij foetussen, neonaten en kinderen met TTTS. **Deel een** van het proefschrift introduceert het onderwerp met een gedetailleerde beschrijving van een casus van een tweelingpaar dat getroffen werd door

TTTS, waarbij de recipiënt ernstige hersenschade bleek te hebben, met gevolgen voor haar lange termijn ontwikkeling. Een review van de literatuur over TTTS met speciale aandacht voor neonatale hersenschade en lange termijn ontwikkeling wordt beschreven in **deel twee**. In **deel drie** wordt hersenschade bij TTTS onderzocht in studies die de incidentie, typen en risicofactoren voor hersenletsel bij foetussen en neonaten onderzoeken. Ook worden hier de ontwikkelingsuitkomsten van kinderen met foetale en neonatale hersenschade na TTTS beschreven. Meer inzicht in lange termijn resultaten wordt gegeven in **deel vier**, dat twee studies beschrijft die gestandaardiseerde tests hebben gebruikt om zowel milde als ernstige ontwikkelingsproblemen, evenals gedragsproblemen bij kinderen die TTTS overleefden te evalueren. Ten slotte gaat **deel vijf** van dit proefschrift in op de incidentie van 'intentioneel' foetaal en neonataal overlijden bij TTTS sinds de introductie van foetoscopische laserchirurgie in het LUMC.

Hoofdstuk 1 beschrijft een review van de literatuur waarin de laatste inzichten over TTTS worden samengevat. Het behandelt kennis opgedaan uit placenta-injectie studies, antenatale behandeling inclusief de verschillende ontwikkelingen in lasertechniek, evenals foetale en neonatale complicaties, met extra aandacht voor hersenschade en lange termijn ontwikkeling. De review wordt afgesloten met suggesties voor mogelijke richtingen om verdere vooruitgang te kunnen boeken in de behandeling van de ziekte, waarbij het belang van lange termijn follow-up voor TTTS patiënten wordt benadrukt, evenals de centralisatie van zorg in gespecialiseerde foetale therapiecentra.

In *hoofdstuk 2* worden de incidentie en risicofactoren voor ernstige hersenschade onderzocht in een case-control studie van monochoriale tweelingen met TTTS, behandeld met foetoscopische laserchirurgie. De TTTS-patiënten werden op basis van zwangerschapsduur gematcht met dichoriale tweelingen en de resultaten van postnatale hersenechografie werden vergeleken. In deze studie werden 267 TTTS-neonaten, behandeld tussen 2004 en 2011, geïncludeerd en gematcht met 267 dichoriale controlepatiënten uit dezelfde periode. De incidentie van ernstige hersenschade in de TTTS-groep en de controlegroep was respectievelijk 9% en 7%. Dit verschil was niet statistisch significant. De analyse van mogelijke risicofactoren laat zien dat alleen zwangerschapsduur bij geboorte onafhankelijk geassocieerd was met een verhoogd risico op ernstige hersenschade. Meer dan de helft van de hersenletsels in de TTTS-groep werd binnen 24 uur na de geboorte vastgesteld, vergeleken met slechts 17% in de dichoriale controlegroep. We beschrijven de opmerkelijke bevinding dat bij vier recipiënten in de TTTS-groep een arterieel ischemische stroke in het gebied van de linker arteria cerebri media werd vastgesteld, terwijl geen enkele donor en geen van

de dichoriale tweelingen deze zeldzame complicatie hadden. Geconcludeerd wordt dat het risico op ernstige hersenschade bij TTTS behandeld met laser vergelijkbaar is met een gematchte dichoriale controlegroep en dat vroeggeboorte de belangrijkste risicofactor is voor hersenschade. In vergelijking met dichoriale tweelingen treedt hersenschade bij TTTS significant vaker al vóór de geboorte op.

Het doel van de studie in *hoofdstuk 3* was om hersenschade in meer detail te onderzoeken, door de verschillende typen hersenschade bij met laserchirurgie behandelde TTTS foetussen en neonaten, de gebruikte beeldvormende modaliteiten, en de met deze hersenschade geassocieerde lange termijn ontwikkelingsuitkomsten te bestuderen. Ook werden opnieuw potentiële risicofactoren voor hersenschade onderzocht. De gevonden hersenafwijkingen werden gecategoriseerd in acht vooraf gedefinieerde groepen, die werden onderverdeeld in de categorieën 'diffuus' en 'focaal'. De onderzoekspopulatie bestond uit 466 TTTS-zwangerschappen behandeld tussen 2010 en 2020. Een MRI hersenen werd slechts bij 3% van de zwangerschappen en 4% van de neonaten verricht; derhalve is het grootste deel van de bevindingen gebaseerd op foetale en neonatale hersenechografie. Hersenschade werd gediagnosticeerd bij 2% van de TTTS-foetussen en 5% van de neonaten, waarbij alle vooraf definieerde typen hersenschade werden gevonden. Van alle foetussen met antenatale schade aan de hersenen trad (spontane of intentionele) foetale sterfte op in 69% van de gevallen. Onder neonaten met een postnatale diagnose van hersenschade was de neonatale mortaliteit 22%. Lange termijn ontwikkelingsproblemen waren aanwezig bij 31% van de overlevenden met hersenschade. In deze studie werden twee risicofactoren voor hersenschade geïdentificeerd: recidiverende TTTS/post-laser Tweeling Anemie Polycythemie Sequentie (TAPS) en een lagere zwangerschapsduur bij geboorte. Een nieuwe bevinding van deze studie was dat cerebellaire bloedingen, zowel prenataal als postnataal, in meerdere casus werden gevonden. Vermoedelijk is dit het gevolg van betere herkenning dankzij de vooruitgang in beeldvormende technieken, alsmede van de toegenomen overleving van zeer vroeggeboren neonaten, die het hoogste risico lopen op deze complicatie in de neonatale periode. Op basis van de resultaten wordt geconcludeerd dat verschillende mechanismen verantwoordelijk zijn voor het optreden van antenatale en postnatale hersenschade bij TTTS behandeld met laserchirurgie. De aanwezigheid van hersenschade is geassocieerd met een aanzienlijk risico op stoornissen in de lange termijn ontwikkeling of overlijden. Recidief TTTS/post-laser TAPS en een lagere zwangerschapsduur bij geboorte verhogen het risico op hersenschade bij de foetus of neonat. De werkelijke incidentie van hersenschade in de onderzochte

populatie blijft onzeker vanwege het beperkte gebruik van MRI. Vanwege het risico op cerebellaire bloedingen bij TTTS wordt aanbevolen de fossa posterior bewust in beeld te brengen.

In *hoofdstuk 4* wordt de incidentie van lange termijn ontwikkelingsproblemen bij TTTS overlevenden, die tussen 2011 en 2014 met laserchirurgie werden behandeld, vergeleken met de uitkomsten van een eerder cohort, behandeld tussen 2008 en 2010. De neurologische, cognitieve en motorische ontwikkeling van deze kinderen werd op de leeftijd van 2 jaar onderzocht met behulp van de Bayley Scales of Infant and Toddler Development (derde editie), en risicofactoren geassocieerd met Bayley-III-scores werden onderzocht. In deze studie werden ernstige ontwikkelingsproblemen waargenomen bij 3% van de overlevenden in het nieuwe cohort vergeleken met 6% in het vorige cohort, hoewel dit verschil geen statistische significantie bereikte. Ook de ziektevrije overleving, gedefinieerd als overleving zonder ernstige ontwikkelingsproblemen, verschilde niet significant tussen de twee cohorten. Milde ontwikkelingsproblemen, gedefinieerd als cerebrale parese GMFCS graad 1 en/of een cognitieve of motorische score tussen -1 en -2 standaarddeviaties (SD) onder het gemiddelde, waren aanwezig bij 23% van de kinderen in het nieuwe cohort. Een (absoluut) laag geboortegewicht en een laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (small for gestational age: SGA) waren onafhankelijk geassocieerd met lagere cognitieve scores, terwijl ernstige hersenschade gerelateerd was aan lagere motorische scores. Een belangrijke bevinding is dat kinderen met ernstige ontwikkelingsproblemen in 53% van de gevallen geboren werden na een zwangerschapsduur van tenminste 32 weken, en dat in 59% van de kinderen met ernstige ontwikkelingsproblemen geen ernstige hersenschade was gezien op hersenechografie. Dit suggereert dat noch een zwangerschapsduur boven de 32 weken, noch de afwezigheid van hersenschade op echo uitsluiten dat er later ernstige ontwikkelingsproblemen kunnen ontstaan. We concluderen dat ondanks de vooruitgang in de behandeling van TTTS, de resultaten een plateau lijken te hebben bereikt. Een laag geboortegewicht, SGA en ernstige hersenschade blijven significante risicofactoren voor problemen in de lange termijn ontwikkeling bij TTTS-overlevenden. Hoewel de incidentie van ernstige ontwikkelingsuitkomsten is gedaald, worden milde ontwikkelingsproblemen frequent gezien bij TTTS-overlevenden. Deze milde problemen moeten niet terzijde worden geschoven, aangezien ze verschillende aspecten van het leven, waaronder het functioneren op school, het leervermogen en vele dagelijkse activiteiten negatief kunnen beïnvloeden.

Het doel van *hoofdstuk 5* was om een deel van de kennislacune op het gebied van milde ontwikkelingsproblemen op de lange termijn op te vullen.

In deze studie werd voor het eerst het gedrag onderzocht van tweelingen die tijdens de zwangerschap een foetoscopische laserbehandeling hadden ondergaan. De gedragsonderzoeken van meer dan 400 TTTS-overlevenden, behandeld in het LUMC tussen 2008 en 2015 en verricht op de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar met behulp van de Child Behavior Checklist (CBCL), werden geëvalueerd. De CBCL is een instrument dat wordt ingevuld door ouders of verzorgers en waarmee gedrags- en emotionele problemen bij kinderen kunnen worden beoordeeld. De resultaten van de CBCL bestaan uit scores op twee brede schalen: internaliserende problemen (zoals angst en depressie), externaliserende problemen (zoals agressie en regelovertredend gedrag), evenals een totale probleemscore. Belangrijke bevindingen uit deze studie waren dat gedragsproblemen werden gerapporteerd bij 8% van de TTTS-overlevenden, zonder verschil tussen donoren en recipiënten. Deze incidentie is vergelijkbaar met de incidentie in de algemene populatie. Verder werd gezien dat de incidentie van zowel cognitieve als motorische ontwikkelingsproblemen verhoogd was bij kinderen met problemen in het gedrag. Een hoger opleidingsniveau van de moeder bleek geassocieerd met een lagere kans op gedragsproblemen bij het kind. Aangezien een groot deel van de moeders in deze studie een hoog opleidingsniveau had vergeleken met de algemene populatie, en omdat de kinderen die in de studie werden geïncludeerd een hoger geboortegewicht hadden en vaker à terme waren geboren vergeleken met degenen die 'lost to follow-up' waren, is het mogelijk dat de incidentie van gedragsproblemen in deze studie wordt onderschat. Hoewel het beoordelen van gedragsproblemen op deze jonge leeftijd waarschijnlijk niet alle problemen voorspelt die zich later in het leven kunnen voordoen, kan vroege identificatie en interventie voor gedragsproblemen bij TTTS-overlevenden, met name degenen met een ernstige ontwikkelingsachterstand, cruciaal zijn voor het verbeteren van uitkomsten op de lange termijn.

De studie die in *hoofdstuk 6* van dit proefschrift wordt beschreven had tot doel om de incidentie en de redenen te beschrijven van 'intentionele' sterfte bij TTTS foetussen en neonaten, behandeld in het LUMC tussen 2000 en 2014. De rationale voor deze studie was de hypothese dat de waargenomen verbetering in lange termijn ontwikkelingsuitkomsten gedeeltelijk toegeschreven zou kunnen worden aan een toename van alertheid op en betere detectie van hersenschade dankzij de groeiende expertise in de behandeling van TTTS. Betere detectie van hersenschade zou kunnen leiden tot een toename van intentionele sterfte over de tijd. Intentionele sterfte werd gedefinieerd als een zwangerschapsafbreking, selectieve foetale reductie, of het niet starten, danwel staken van neonatale intensieve zorg. Deze studie laat zien dat een aanzienlijk deel van de vrouwen met een TTTS zwangerschap te maken kreeg

met een vorm van intentionele sterfte: dit kwam voor bij 17% van de zwangerschappen en 10% van de foetussen/neonaten. Wanneer drie opeenvolgende subcohorten van 5 jaar met elkaar werden vergeleken, werd geen verschil gevonden in de incidentie van intentionele sterfte over de tijd. De belangrijkste redenen voor intentionele sterfte waren complicaties of technische moeilijkheden tijdens de laserprocedure, ernstige foetale afwijkingen, en significante neonatale complicaties als gevolg van TTTS en/of prematuriteit. Ernstige hersenschade was de reden voor intentionele sterfte bij 22% (24/110) van de foetussen en neonaten. In essentie waren alle beslissingen rond intentionele sterfte gebaseerd op een verwachte slechte prognose. Dit betekent dat deze beslissingen inderdaad een mogelijk effect hebben op de lange termijn ontwikkelingsuitkomsten. Deze studie werpt licht op de determinanten van intentionele sterfte bij TTTS foetussen en neonaten in Nederland.

