

BLIZANCI I NEURORAZVOJNI ISHOD: UTJECAJ MEDICINSKI POTPOMOŽNUTE OPLODNJE, PRIJEVREMENOG ROĐENJA I RESTRIKCIJE RASTA

Mirta Starčević

Pregled

Ključne riječi: blizanci, neurorazvojni ishod

SAŽETAK. Nesrazmjernost udjela blizanaca u općoj populaciji novorođenčadi u odnosu na udio u mortalitetu i morbiditetu ukazuje na njihovu posebnost. Neurološki morbiditet blizanaca usko je povezan s nepovoljnim čimbenicima i komplikacijama blizanačkih trudnoća kao što su diskordantni rast, monokorijalnost i prijevremeni porođaj. Premda su postupci medicinski potpomognute oplodnje značajno utjecali na porast incidencije blizanačkih trudnoća, nepovoljni utjecaj postupaka samih po sebi na neurološki ishod nije utvrđen. Dok se teže neurološke posljedice (prije svega cerebralna paraliza) mogu prepoznati u ranom djetinjstvu, neki blaži poremećaji (posebice kognitivni, emocionalni i intelektualni) manifestiraju se u kasnijem, predškolskom ili školskom uzrastu. Stoga je dugoročno praćenje blizanaca neophodno za cjelovitu procjenu njihovog neurorazvojnog ishoda.

Uvod

Broj novorođenčadi iz višeplođnih trudnoća je unatrag nekoliko desetljeća u porastu i dok globalno čine oko 3% od ukupno novorođene djece, njihov udio u perinatalnom mortalitetu je oko 15%. U usporedbi s jednoplođnim trudnoćama blizanačke imaju trostruko do sedmerostruko veći perinatalni mortalitet i morbiditet (1). Pri tome rizik perinatalnih komplikacija ovisi o karakteristikama placencije, korionicitetu, intrauterinom rastu, gestacijskoj dobi i eventualno korištenim metodama potpomognute oplodnje (MPO). Upravo razvoj i primjena ovih metoda MPO, ponajprije in vitro fertilizacije (IVF) i intracitoplazmatske spermioinjekcije (ICSI) je dovela do globalnog trenda porasta broja blizanačkih trudnoća (2). Ipak, u Europi se unatrag dvadesetak godina bilježi trend stagnacije, pa i blagog opadanja broja blizanačkih trudnoća uslijed prevladavanja stava o isključivo jednom embriotransferu. Tako se njihov udio u ukupnom broju trudnoća kreće u širokom rasponu od 5,2% u Irskoj do 17,3% u Nizozemskoj odnosno 37,2% u Litvi (3).

Osim ranog, perinatalnog pobola, blizanci imaju povećani rizik dugoročnih, prije svega neurorazvojnih posljedica. Istraživanja ukazuju na četiri puta veći rizik neurorazvojnih odstupanja u blizanaca u odnosu na djecu iz jednoplođnih trudnoća. Pri tome se prijevremeni porođaj i niska rodna masa smatraju glavnim čimbenicima rizika za trajno neurološko oštećenje (4). K tome i specifične komplikacije blizanačkih trudnoća poput sindroma međublizanačke transfuzije, intrauterine smrti jednog blizanca, diskordantnosti po spolu i rastu također imaju utjecaj na neurorazvojni ishod (5,6). Mogući dugoročni neurološki deficit u ove djece kreće se u rasponu od motoričkih odstupanja i cerebralne paralize, do kognitivnih poremećaja, mentalne retardacije, sljepoće i gluhoće. Pri tome je važno naglasiti da se kratkoročnim praćenjem identificiraju tek teže neurološke posljedice, a da se jedino dugoročnom evaluacijom mogu utvrditi minorna neurološka oštećenja i stanja minimal-

ne cerebralne disfunkcije koja nisu rijetka u ovoj populaciji (7).

Dok utjecaj MPO na neurološki ishod nije sasvim jasan, nedvojbeno je utvrđeno da vodeći klinički problemi blizanaca proizlaze iz prijevremenog rođenja i intrauterinog zastoja u rastu (IUZR).

Metode potpomognute oplodnje i neurološki ishod blizanaca

Blizanačke trudnoće iz IVF-a imaju lošije ishode od prirodno začetih blizanaca u smislu povećanog rizika opstetričkih komplikacija poput prijevremenog porođaja, niske novorođenačke težine i mortaliteta. Unatoč velikom broju blizanaca rođenih iz postupaka MPO, rijetke studije dugoročnog neurorazvojnog praćenja ove djece nisu utvrdile negativan utjecaj na ishod ove djece. Jedna takva studija na velikom uzorku blizanaca nije našla razliku u ishodu blizanaca iz IVF-a u odnosu na prirodno začete. Nadalje, u usporedbi s djecom iz jednoplođnih IVF trudnoća blizanci imaju tek nešto kasniji razvoj govora, dok je prevalencija trajnih neuroloških posljedica jednaka (8). Bonduelle i sur. su utvrdili lošije rezultate kognitivnog razvoja u dvogodišnjih blizanaca rođenih nakon IVF postupka nego u vršnjaka rođenih iz jednoplođnih trudnoća (9). Pri tome nije jasno u kojoj mjeri se ovi rezultati mogu pripisati visokoj incidenciji nepovoljnih perinatalnih događaja u blizanaca. Pinborg i sur. su temeljem odgovora roditelja na upitnike pronašli da su djeca iz blizanačkih IVF trudnoća u dobi od 3–4 godine imala češće poteškoće u razvoju govora i zahtijevala logopedski tretman nego djeca iz jednoplođnih IVF trudnoća (10). Nadalje, ista skupina istraživača uspoređivala je neurorazvojni ishod prirodno začetih blizanaca i blizanaca iz IVF-a odnosno jednoplođnih trudnoća iz IVF-a u dobi od 2–7 godina. Nije nađena razlika u incidenciji cerebralne paralize, psihomotorne retardacije i teške mentalne retardacije između ove tri skupine ispitanika (11). Rezultati velike danske studije pokazuju suprotno, naime da djeca rođena iz IVF postu-

paka imaju povećani rizik cerebralne paralize. Kasnija istraživanja su ovaj rizik pripisala prijevremenom porođaju koji je češći u blizanaca nego u jednoplodnih trudnoća (12).

Nije dokazana razlika u kognitivnom ishodu prijevremeno rođenih blizanaca u odnosu na djecu iz jednoplodnih trudnoća s obzirom na metodu MPO (IVF ili ICSI). No, u skupini terminskih blizanaca oni začeti metodom IVF-a imali su lošiji kognitivni razvoj, dok su oni začeti metodom ICSI imali jednak ishod u ovoj domeni u odnosu na djecu iz jednoplodnih trudnoća ostvarenih ovim metodama (13).

Proučavan je i utjecaj preimplantacijskog genetskog skrininga (PGS) na neurološki, kognitivni i bihevioralni ishod blizanaca iz IVF trudnoće u usporedbi s djecom iz jednoplodnih IVF trudnoća. Nije bilo razlike u neurološkom ishodu djece iz jednoplodnih IVF trudnoća s obzirom na PGS. Za razliku od njih, IVF blizanci s PGS-om su imali snižena neuromotorna postignuća u dobi od 4 godine. Zaključak studije je da implementacija PGS-a zahtijeva dugoročno neurorazvojno praćenje ove djece, budući se posljedice na cerebralnu funkciju mogu manifestirati znatno kasnije od novorođenačke dobi, tijekom djetinjstva (14).

Utjecaj prijevremenog rođenja na neurološki ishod blizanaca

Prijevremeno rođenje se općenito povezuje s visokim rizikom mortaliteta i nepovoljnog neurološkog ishoda u smislu razvoja cerebralne paralize, deficita pažnje i kognitivnih poremećaja. Nedonošenost je 6 puta češća u blizanaca nego u djece rođene iz jednoplodnih trudnoća. Srednja gestacijska dob rođenja u blizanaca je oko dva tjedna manja u odnosu na djecu iz jednoplodnih trudnoća (15). Posljedično, i sve novorođenačke komplikacije povezane s prijevremenim rođenjem i niskom rodnom masom (respiratorne, neurološke, infektivne) su češće u blizanaca i zahtijevaju tretman u NJIL-u.

U mnogim europskim zemljama oko 50% blizanaca se rađa prijevremeno, čineći 20–25% od ukupnog broja prijevremenih porođaja. Velike razlike u proporciji prijevremeno dovršenih multiplih trudnoća (68% u Austriji, 42% u Irskoj) odražavaju različitost kliničkih protokola i razmatranja ovih trudnoća kao visoko rizičnih (16).

Mnogi čimbenici doprinose prijevremenim porođajima u blizanaca. S jedne strane hiperdistenzija i voluminoznost uterusa razlog su češćeg spontanog prijevremenog porođaja u blizanaca, a s druge strane bojazan od fetalnog distresa, zastoja u rastu, sindroma međublizanačke transfuzije i ostalih komplikacija blizanaštva česti su razlog planiranog, elektivnog dovršenja blizanačkih trudnoća u prijeternim tjednima. Stoga programirani elektivni carski rez još uvijek ima važnu ulogu u razlozima prijevremenog rađanja blizanaca (1).

Prijevremeni porođaj je vodeći uzrok morbiditeta i razlog primitaka blizanaca u NJIL. Nedonošenost pre-

disponira blizance za čitav spektar patoloških stanja uzrokovanih nezrelošću poput tranzitorne tahipneje, respiratornog distres sindroma, kronične plućne bolesti, otvorenog arterijskog kanala, perzistentne plućne hipertenzije, retinopatije nedonoščeta, intraventrikularnog krvarenja i periventrikularne leukomalacije. Upravo zbog toga teško je odvojeno utvrditi utjecaj blizanačke trudnoće same po sebi na neurorazvojni ishod blizanaca od nepovoljnog utjecaja prijevremenog rađanja i komplikacija nedonošenosti. Zsigurno je dokazano da je kao i u jednoplodnih trudnoća rizik mortaliteta u blizanačkim trudnoćama obrnuto proporcionalan gestacijskoj dobi, postajući evidentniji u gestacijama ispod 28 tjedana (17). Još je teže interpretirati podatke o stopama morbiditeta za specifične bolesti i poremećaje u blizanačkim, a posebice dugoročni neurorazvojni ishod.

Poznato je da djeca rođena u vrlo ranim tjednima (< 32 tjedna) odnosno ekstremno male rodne mase (<1000 g) imaju povećani rizik širokog spektra neuroloških poremećaja od motoričkih do senzornih, kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih. No, neurološke posljedice prijevremenog rođenja mogu imati i djeca rođena u kasnijim tjednima prematuriteta (34–36), posebice u sferi obrazovnih postignuća. Blizanci se u pravilu rađaju prijevremeno ili niske mase, što ih svrstava u kategoriju neurorizične djece. Pri tome neurološki deficit može biti značajan (cerebralna paraliza, niski kvocijent inteligencije, gluhoća, sljepoća) ili minoran (blaga cerebralna paraliza s motornom nespretnošću, blago snižen kvocijent inteligencije). Epilepsija može biti pridruženo stanje bez obzira na stupanj deficita (18).

Blizanaštvo je prepoznato kao faktor rizika za cerebralnu paralizu (CP) unatrag gotovo sto godina. Učestalost CP u djece iz jednoplodnih trudnoća iznosi 2,3 na 1000, a u blizanaca 12,6 na 1000 živorođenih (19). CP je, dakle, najmanje 5 puta češća u blizanaca nego u djece iz jednoplodnih trudnoća. Stupanj hendikepa može znatno varirati od diplegije, hemiplegije, kvadruplegije do diskinezije ili miješanih formi. U blizanačkim s CP najzastupljenija forma je spastična diplegija (65%) (20).

Studija neurološkog ishoda blizanaca prema gestacijskoj dobi kod rođenja pokazala je da su dugoročne posljedice nedonošenosti obrnuto proporcionalne trajanju trudnoće (21). Pri tome je karakteristična bimodalna distribucija CP sa sličnom incidencijom u blizanačkim djece iz jednoplodnih trudnoća rođenih prije 32 tjedna, a progresivnim porastom stope CP u blizanačkim gestacijskoj dobi bliže terminu. Livinec i sur. su istraživali neurološki ishod prijevremeno rođene djece uspoređujući izrazito nezrelu nedonoščad (22.–32. tjedan) iz jednoplodnih trudnoća i blizance. Nisu našli razliku u incidenciji teških neuroloških oštećenja (22). Niti drugi autori nisu našli razlike u incidenciji CP između djece izrazito prematurno rođenih i vrlo niske težine iz jednoplodnih trudnoća i onih iz blizanačkih trudnoća (23, 24).

Ovi rezultati pokazuju da se u blizanačkim (kao i u populaciji djece iz jednoplodnih trudnoća) rizik za CP ne

može jednoznačno povezati samo s jednim uzročnim čimbenikom kao što je to prijevremeno rođenje. Specifično u blizanaca, pokazalo se da je rizik za CP povezan s korionicitetom, točnije da je u monokorionskih (MC) blizanaca taj rizik značajno veći nego u bikorionskih (BC). U monokorionskih blizanaca intrauterina smrt jednog blizanca u kasnijoj gestacijskoj dobi je snažan čimbenik rizika za cerebralnu paralizu u preživjelog blizanca. Fetalna smrt jednog blizanca u MC trudnoćama povećava rizik prijevremenog porođaja preživjelog blizanca na 68%, a rizik za CP na 18%. U BC blizanaca rizik prijevremenog porođaja u slučaju smrti jednog od blizanaca iznosi 57%, a rizik CP svega 1%. MC blizanci imaju i veći rizik minornih neuroloških posljedica koje rezultiraju slabijim obrazovnim postignućima i otežanom socijalnom integracijom (25).

Kognitivne neurorazvojne poteškoće koje se također opisuju u blizanaca mogu se ispoljiti i prepoznati uglavnom u dugoročnom praćenju. Rezultati istraživanja ove domene neurorazvoja u blizanaca su kontradiktorni, od onih koji navode prisutnost ovakvih poteškoća u 25 % blizanaca, do onih koji ne nalaze značajniji doprinos odstupanja u kognitivnom razvoju ukupnom neurološkom ishodu (22,24).

Restrikcija rasta i neurorazvojni ishod blizanaca

Optimalan intrauterini rast važan je prediktor optimalnog neurorazvoja kasnije tijekom djetinjstva. Djeca iz blizanačkih trudnoća su češće pogođena slabijim rastom budući je ljudski uterus manje sposoban odgovoriti na nutritivne potrebe multiplih fetusa. Prosječna rodna masa u blizanaca je stoga značajno niža nego u djece iz jednoplodnih trudnoća. Jedan od četiri blizanca će se roditi malen za gestaciju (ispod 10. centile za dob za jednoplodne trudnoće). Tako je udio onih rodne mase ispod 2500 g među blizancima oko 50%, a među djecom iz jednoplodnih trudnoća svega 5% (16). Do 32. tjedna trudnoće krivulje rasta blizanaca su slične onima u jednoplodnih trudnoća, no nakon toga u blizanaca dolazi do usporavanja rasta. Tako prosječna rodna masa u gestacijskoj dobi od 38 tjedana dostiže 10. centilu, što znači da svi blizanci rođeni s 38 tjedana imaju restrikciju rasta prema standardima za djecu iz jednoplodnih trudnoća (27). Neki istraživači smatraju ovu restrikciju rasta fiziološkom i zagovaraju upotrebu specifičnih nomograma za blizance. Upotreba specifičnih standarda ipak nije široko prihvaćena, ponajviše zbog straha da se u prihvaćanju stava kako je normalno za blizance da budu mali minoriziraju rizici neadekvatnog rasta na kratkoročni i dugoročni ishod ove djece (28).

Restrikcija rasta u jednog blizanca je patološko stanje koje se viđa podjednako u MC i BC blizanaca. Pri tome je razlika u masi 20% ili više ona koja se odražava negativno na neurorazvojni ishod manjeg blizanca u odnosu na većeg i koja predstavlja kriterij za dijagnozu selektivnog IUZR-a (29). MC blizanačke trudnoće se u oko 25% slučajeva kompliciraju selektivnim IUZR-om,

imaju veći rizik fetalnog gubitka, ekstremne nedonošnosti i novorođenačkog morbiditeta. Ovaj rizik se ponajviše pripisuje međublizanačkom transfuzijskom sindromu koji se javlja u oko 10–15 % MC blizanaca. On je osobito značajan u monozigotnih blizanaca koji u oko 70% slučajeva imaju jednu posteljicu, od kojih 98% imaju vaskularne anastomoze (30). Diskordantni rast je u DC blizanaca teže definirati, budući je većina ovakvih fetusa dizigotna. Razlika u rodnoj masi do 10% se smatra normalnom, uslijed genetskih varijacija. U dizigotnih blizanaca diskordantni rast je najčešće posljedica posteljičnih abnormalnosti, poput velamentozne insercije pupkovine.

Studije dugoročnog ishoda u diskordantnih blizanaca nisu pokazale konzistentan odnos intrauterinog rasta i posljedičnog neurorazvojnog ishoda (31,32). Sistematskim pregledom literature, Inklaar i sur. su zaključili da se teško cerebralno oštećenje jednako često viđa u MC i DC blizanaca, te da iznosi oko 8%, premda postoje veliki rasponi varijacija prema različitim studijama (0–33%). U nekim studijama se našla veća (dvostruka) incidencija cerebralnog oštećenja u većeg blizanca u usporedbi s manjim (33). Edmonds i sur. su utvrdili da reducirani intrauterini rast može imati kasne neurorazvojne kognitivne posljedice u dobi od 8–17 godina (34). Slično je potvrdila i studija Manzanaresa i sur. koja je našla četiri puta veći rizik neuroloških posljedica bilo koje vrste (neurorazvojni zaostatak, epilepsija, porencefalija, zakašnjeli razvoj govora, oštećenje sluha) u IUZR blizanaca (35). Goyen i sur. su prateći ishod prijevremeno rođenih blizanaca vrlo niske porođajne mase našli da lakši blizanci imaju znatno niža postignuća na lokomotornoj skali od većih (31). Monset-Couhard, proučavajući parove diskordantnih blizanaca od kojih je manji blizanc bio malen za gestacijsku dob i imao <1000 g, a veći blizanc je bio normalne težine za dob, nije našao razlike u lokomotornom razvoju, ali su lakši blizanci imali češće vizualne, bihevioralne i govorne poteškoće (36). Suprotno ovome, Reolon i sur. nisu utvrdili nikakav nepovoljan utjecaj restrikcije rasta na kognitivni razvoj monozigotnih blizanaca u dobi od 12–42 mjeseca korigirane dobi (37).

Monokorionski biamnijski (MCBA) blizanci imaju povećani rizik komplikacija 3–6 puta u odnosu na bikorionske biamnijske (BCBA) blizance gdje svaki blizanc ima vlastitu posteljicu. Adegbite i sur. su uspoređujući neurološki ishod ovih dvaju skupina blizanaca našli znatno viši neuromorbiditet u prvih (23%) u odnosu na druge (4%) (38). Einaudi i sur. nalaze češćim široki spektar neuropsiholoških poremećaja (smetnje učenja, poremećaji pažnje, verbalnog izražavanja) u diskordantnih MC blizanaca u dobi od 4 godine (39). Sierakovsky i sur. nalaze u čak 41% blizanaca iz MCBA trudnoća neurološko odstupanje u lakšeg blizanca, od čega oko 19% otpada na motorna odstupanja, a 14% na poteškoće razvoja govora (29). Studija Hallinga i sur. je pokazala negativni utjecaj restrikcije rasta na neurorazvojni ishod u manjeg blizanca u monokorijata u odnosu na biokorijate u sve tri domene neurorazvojnog ishoda

(motorni, kognitivni, jezični). Studija je utvrdila i relativni rizik diskordantnog rasta u odnosu na stupanj prematuriteta na kognitivni ishod. Pokazalo se da je prematuritet prije 33. gestacijskog tjedna daleko značajniji čimbenik kognitivnog ishoda nego restrikcija rasta (40). Temeljem ovog saznanja došlo se do zaključka da diskordantni rast kao izolirani čimbenik ne smije biti sam po sebi indikacija za prijevremeni porođaj blizanaca.

Zaključak

Višeploidne trudnoće kao izuzetan prirodni fenomen u ljudskoj vrsti zbog brojnih poznatih i nepoznatih čimbenika utjecaja na njihov nastanak, tijekom i ishod predstavljaju trajni interes opstetričara i pedijatar. Od ranije iskustveno spoznata povezanost blizanačke trudnoće i povećanog mortaliteta i neurološkog morbiditeta dobiva svoju znanstvenu potvrdu kroz brojna istraživanja čimbenika rizika koji tome doprinose. Spoznaje o nepovoljnom utjecaju diskordantnog rasta, monokorijalnosti i prematurnosti na neurološki ishod blizanaca značajno doprinose kliničkim prosudbama u praćenju ovakvih trudnoća i određivanju optimalnog vremena porođaja. Premda su postupci MPO značajno utjecali na porast incidencije blizanačkih trudnoća, nepovoljni utjecaj postupaka samih po sebi na neurološki ishod djece iz ovakvih trudnoća nije dokazan.

Literatura

- Collins J. Global epidemiology of multiple births. *Reprod Biomed Online* 2007;15:45–5.
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003;362:735–43.
- Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, i sur. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2016;31:1638–52.
- Fortin A, Rajguru M, Madalenat P, Mahieu-Caputo D. Neurologic outcome of children from twin pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(9):563–9.
- Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(1):156–63.
- Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF. The long-term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2005;112(1):63–8.
- Lorenz JM. Neurodevelopmental outcomes of twins. *Semin Perinatol* 2012;36(3):201–12.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18:1234–43.
- Bonduell M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde MP, Devroez P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;18:342–50.
- Pinborg A, Loft A, Schmidt L, greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ* 2004; 329:311.
- Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risk and prevention. *Hum Reprod Update* 2005; 11:575–93.
- Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, i sur. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery – a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006;118(2):475–82.
- Kupier D, Bennema A, laBastide van Gemert S, Seggers J, Schendelaar P, Haadsma M, i sur. Neurodevelopmental and cardiometabolic outcome in 4-years old twins and singletons born after IVF. *Reprod Biomed Online* 2017;34(6):659–67.
- Schendelaar P, Middelburg KJ, Bos AF, Heimeman MJ, Kok JH, la Bastide-Van Gemert S, i sur. The effect of preimplantation genetic screening on neurological, cognitive and behavioral development in 4-years-old children: follow-up of a RCT. *Hum Reprod* 2013;28(6):1508–18.
- Garg P, Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Bajuk B, Vincent T, Lui K. Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twins and triplet infants in NSW and the ACT, Australia (1994–2005). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:20–4.
- Giuffrè M, Piro E, Corsello G. Prematurity and twinning. *J Matern Fetal Neonat Med* 2012; 25(Suppl 3):6–10.
- Ray B, Platt MP. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:140–3.
- Pharoah PO. Neurological outcome in twins. *Semin neonatol*. 2002; 7:223–30.
- Bonellie SR, Currie D, Cjalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:587–91.
- Pharoah PO, Dunder Y. Monozygotic twinning, cerebral palsy and congenital anomalies. *Hum Reprod Update* 2009; 15:639–48.
- Stern E, Cohen N, Odom E, Stroustrup A, Gupta S, Salzman DH. Long-term outcomes of twins based on gestational age at delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;1–6. doi: 10.1080/14767058-2017.1364725.
- Livinec F, Ancel PY, Marret S, Arnaud C, Fresson J, Pierat V, i sur. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1341–7.
- Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, Delhumeau C, Hutton JL, Dolk H; SCPE Collaborative Group. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(6):548–53.
- Kyriakidou M, Karagianni P, Illiodromiti Z, Chatziioannidis I, Papaioannou E, Exadaktilou S, i sur. Comparison of 24 months neurodevelopmental outcome in twins and singletons 34 weeks gestation at birth. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2013; 2:48–54.
- Hack KE, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, de Kleine MJ, Baerts W, Go AT, i sur. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PloS ONE* 2009;4:e 6815.
- Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Pract Res Obstet Gynecol* 2014;28:295–303
- Loos RJ, Derom C, Derom R, Vilietinck R. Determinants of birthweight and intrauterine growth in liveborn twins. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19(suppl 1):15–22.
- Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth charts for twin gesta-

tions to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(6):637–42.

29. Sierakowski A, Eapen V, Črnčec R, Smoleniec J. Developmental and behavioral outcomes of uncomplicated monozygotic diamniotic twins born in the third trimester. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1373–84

30. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:777–785.

31. Datar A, Jackowitz A. Birth weight effects on children's mental, motor and psychical development: evidences from twins data. *Matern Child Health J*. 2009;13(6):780–94.

32. Goyen TA, Veddovi M, Lui K. Developmental outcome of discordant premature twins at 3 year. *Early Hum Dev* 2003;73(1):27–37.

33. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction; a systematic review. *Prenat Diagn* 2014;34(3):205–13.

34. Edmonds CJ, Isaacs EB, Cole TJ, Rogers MH, Lanigan J, Singhal A, i sur. The effect of intrauterine growth on verbal IQ scores in childhood: a study of monozygotic twins. *Pediatrics* 2010;126(5):1095–1101.

35. Manzanares S, sanches-Gila M, Moreno-Martinez MD, Ramirez –Arredondo A, Pineda A. Perinatal outcomes in pre-

term growth-restricted twins: effects of gestational age and fetal condition. *Twin Res Hum Genet* 2013;16(3):727–31.

36. Monset-Couchard M, De Bethmann O, Relier J. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(4):310–4.

37. Reolon RK, Rotta NT, Agranonik M, Silva AA, Goldani MZ. Influence of intrauterine and extrauterine growth on neurodevelopmental outcome of monozygotic twins. *Braz J Med Biol Res* 2008;41(8):694–9.

38. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):156–63.

39. Einaudi MA, Busuttill M, Monnier AS, Chanus I, Palix C, Gire C. Neuropsychological screening of a group of preterm twins: comparison with singletons. *Child Nerv Syst* 2008;24(2):225–30.

40. Halling C, Malone FD, Breathnach FM, Stewart MC, McAuliffe FM, Morrison JJ, i sur. Neurodevelopmental outcome of a large cohort of growth discordant twins. *Eur J Pediatr* 2016;175(3):381–9.

Adresa autora: Dr. sc. Mirta Starčević, Klinika za ženske bolesti i porodaje Klimičkog bolničkog centra Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-pošta: mirtaps@yahoo.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Zagreb

TWINS AND NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME: IMPACT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES, PREMATURE BIRTH AND INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Mirta Starčević

Review

Key words: twins, neurological outcome

SUMMARY. The proportion of twins among newborns compared to their mortality and morbidity rates demonstrates very unique demands and risks for this population. Neurological morbidity of twins is closely related to pregnancy risk factors and complications such as discordant growth, monozygoticity and preterm birth. Although assisted reproductive techniques increased the number of twins in general, the unfavorable neurological outcome due to these procedures is yet to be proved. While the most serious neurological sequelae (such as cerebral palsy) can be detected in early childhood, minor disturbances (especially cognitive, emotional, and intellectual) are manifested in later preschool or school age. Consequently, long-term follow-up of twins is needed in aim to reach the complete conclusion on their neurodevelopment outcome.