

Kolizja pępowinowa w I trymestrze w ciąży bliźniaczej jednoowodniowej – czy naprawdę ma znaczenie?

Umbilical cord collision in the first trimester in a monoamniotic twin pregnancy – does it really matter?

Ropacka-Lesiak Mariola, Lebioda Anna, Bręborowicz Grzegorz

Katedra i Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań, Polska

Streszczenie

Praca przedstawia przypadek kolizji pępowinowej zdiagnozowanej w I trymestrze ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej jednoowodniowej. Intensywny nadzór prowadzony przy pomocy ultrasonografii wraz z opcją kolorowego, spektralnego Dopplera oraz echokardiografii umożliwiło bezpieczne monitorowanie ciąży do 34 t.c., kiedy to badania dopplerowskie wykazały objawy zagrożenia życia płodu. Zastosowanie badania dopplerowskiego umożliwiło diagnostykę zaciskania się zapętlonych sznurów pępowinowych zanim pojawiły się zaburzenia czynności serca w zapisie KTG. Umożliwiło to podjęcie decyzji o wcześniejszym zakończeniu ciąży, które odbyło się drogą cięcia cesarskiego.

Praca przedstawia postępowanie diagnostyczne oraz monitorowanie ciąży jednoowodniowej powikłanej kolizją pępowinową od wczesnego etapu ciąży.

Słowa kluczowe: **kolizja pępowinowa / bliźnięta jednoowodniowe / badanie dopplerowskie /**

Abstract

A case of an umbilical cord collision diagnosed in the first trimester of a monochorionic monoamniotic twin pregnancy is presented. An intensive surveillance included ultrasound monitoring with color and spectral Doppler and fetal echocardiography.

The first signs of fetal distress were observed at 31 weeks of gestation. The brain sparing effect as well as a periodic appearance of the „notch” in the wave forms obtained from the umbilical artery from the collision region were observed. In the first ultrasound scan there were no abnormalities in twin I. In contrast, in twin II a vascular resistance in the umbilical artery was at the upper limit for the gestational age. Five days later, decreased vascular resistance in the middle cerebral artery, which fluctuated at the lower limit, was noticed in twin II. After the next four days, PI in the middle cerebral artery decreased below the lower limit and tricuspid regurgitation appeared. In twin I the vascular resistance in the umbilical artery increased and remained at the upper limit of the reference ranges.

Adres do korespondencji:

Mariola Ropacka-Lesiak
Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny
ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Polska
tel./fax.: +61 84-19-283
e-mail: mariolaropacka@poczta.onet.pl

Otrzymano: 15.03.2012
Zaakceptowano do druku: 10.08.2012

Ropacka-Lesiak M, et al. *Kolizja pępowinowa w I trymestrze ciąży bliźniaczej jednoowodniowej – czy naprawdę ma znaczenie?*

Cardiotocographic records did not reveal signs of fetal distress. After a week the signs of brain sparing effect were visible in both fetuses. However, twin II showed features of umbilical cord clamping in the form of abnormal blood flow waveforms in the umbilical artery („notch”). Therefore, despite the absence of signs of fetal distress in CTG in monochorionic monoamniotic twins with growth discordance of 20% and exponents of periodical clamping of the umbilical cord in twin II at 34 weeks, the decision to perform a caesarean section was made. The patient gave birth to two daughters (twin I: weight 1780g, Ap 10, pH 7.39, 7.40, BE -3.0, -2.6, and twin II: weight 1860g, Ap 10, pH 7.29, 7.35, BE -1.4, -2.4). During the delivery the umbilical cords collision was found at the region close to the body of twins.

This case presents the possibility of using ultrasound and Doppler in the early diagnosis, monitoring and surveillance of pregnancies complicated by umbilical cords collision in monochorionic monoamniotic twins from the first trimester. Application of these methods allowed a safe monitoring of the fetuses and the identification of the onset of the cords collision. This in turn allowed the achievement of fetal maturity at 34 weeks, when both the risk of death and neonatal morbidity are significantly minimized.

The use of Doppler blood flow velocimetry allowed the diagnosis of umbilical cords tightening before there were any signs of cardiac dysfunction in the CTG. This enabled to determine the most favorable, earlier time for delivery. The paper presents diagnostic management and surveillance in monochorionic monoamniotic pregnancy complicated by umbilical cord collision since the early pregnancy.

Key words: **fetal cord entanglement / monoamniotic twins / doppler /**

Wstęp

Ciąże bliźniacze występują w około 2% przypadków wszystkich ciąży, 2/3 z nich to ciąży dwuzygotyczne a 1/3 monozygotyczne. Wszystkie ciąży dwuzygotyczne i 1/3 monozygotycznych to ciąży dwukosmówkowe, natomiast 20% wszystkich ciąży bliźniaczych to ciąży jednokosmówkowe. Ciąże jednoowodniowe stanowią 5% przypadków ciąży jednokosmówkowych i są ściśle związane z występowaniem wysokiej umieralności okołoporodowej sięgającej około 28-47% [1, 2, 3, 4].

Tradycyjnie za przyczyny wzrostu umieralności okołoporodowej uważa się kolizję pępowinową, strukturalne wady wrodzone, zespół przetoczenia między płodami oraz wcześniactwo [5, 6]. W ostatnich latach w literaturze pojawiły się doniesienia wskazujące na zmniejszenie umieralności okołoporodowej bliźniąt jednokosmówkowych jednoowodniowych (JKJO) do 12-20% w związku z wczesnym rozpoznaniem rodzaju ciąży wielopłodowej, intensywnym rozwojem metod nadzoru, ukończeniem ciąży drogą cięcia cesarskiego oraz postępowaniem neonatologii [6, 7].

Jedną z przyczyn tak dużego odsetka obumarć bliźniąt z ciąży JKJO jest kolizja pępowinowa, która polega na zapętleniu sznurów pępowinowych obu płodów ze sobą lub sznura pępowinowego jednego z bliźniąt wokół drugiego. Może ona doprowadzić do całkowitego zaciśnięcia sznura pępowinowego, a w konsekwencji do zaburzeń hemodynamicznych, niedotlenienia i obumarcia wewnątrzmacicznego bliźniąt. Kolizja pępowinowa jest powikłaniem charakterystycznym dla ciąży jednoowodniowych, wśród których spotyka się ją w ok. 42-80% przypadków [5, 6, 7, 8].

Zapętlenie sznurów pępowinowych uważane jest za przyczynę wielu niepowodzeń położniczych, aczkolwiek są również badania, które wskazują na niewielki odsetek rzeczywistych incydentów pępowinowych. Nie znany jest też rzeczywisty związek z występowaniem prawdziwych węzłów pępowiny. Jednak ryzyko incydentów hemodynamicznych związanych z kolizją pępowinową jest podstawą do wdrożenia intensywnego nadzoru oraz wyboru optymalnego czasu zakończenia ciąży.

Opis przypadku

Prezentowana praca przedstawia przypadek 27-letniej pacjentki przyjętej do Kliniki Perinatologii i Ginekologii w Poznaniu w 31 tygodniu ciąży bliźniaczej jednokosmówkowej, jednoowodniowej z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym oraz nieprawidłowych wyników badań dopplerowskich u II bliźniaka. W 9. tygodniu ciąży rozpoznano ciążę JKJO i od tego czasu pacjentka kontrolowana była w odstępach dwutygodniowych. W 13. tygodniu stwierdzono, że przyczepy łożyskowe pępowin znajdują się w niewielkiej odległości od siebie a sznury pępowinowe są zapętlone. (Rycina 1).

W 17. tygodniu stwierdzono powiększenie się obszaru zapętlonych pępowin. (Rycina 2).

W 19. tygodniu obserwowano jeszcze większy obszar objęty zapętleniem pępowin (Rycina 3), wraz z różną częstością uderzeń serca wykazaną w badaniu dopplerowskim z tego fragmentu pępowin (Rycina 4), co świadczy o tym, że w tym obszarze znajdują się dwa sznury pępowinowe pochodzące od obu płodów.

Regularna kontrola bliźniąt obejmowała ocenę dynamiki wzrastania płodów wraz z oceną symetrii wzrastania, analizą objętości i symetrii płynu owodniowego, oceną zaburzeń hemodynamicznych z zastosowaniem badania echokardiograficznego płodów oraz badań dopplerowskich w naczyniach płodu, tj. w tętnicy i żyły pępowinowej, tętnicy środkowej mózgu, przewodzie żylnym. Ponadto każdorazowo analizowano przepływ krwi w regionie sznurów pępowinowych, w którym doszło do zapętlenia pępowin. Ocena obejmowała kontrolę kształtu fali w tętnicy pępowinowej pod kątem pojawienia się tzw. objawu wcięcia „notch”, przyspieszenia prędkości przepływu w żyły pępowinowej oraz pojawienia się patologicznej pulsacji.

Pomimo powiększania się obszaru kolizji pępowinowej do 31. t.c. nie obserwowano zaburzeń w badaniach dopplerowskich. W 31. tygodniu pojawiły się zaburzenia w postaci centralizacji krążenia oraz okresowego pojawienia się wcięcia – *notch* w obrazie fali przepływu w tętnicy pępowinowej uzyskanego z obszaru kolizji. (Rycina 5).

Ropačka-Lesiak M, et al. Kolizja pępowinowa w I trymestrze ciąży bliźniaczej jednoowodniowej – czy naprawdę ma znaczenie?



Rycina 1. Kolizja pępowinowa w 13. tygodniu ciąży – widoczne skrzyżowanie pępowin z pojedynczym węzłem.



Rycina 2. Widoczne kodowanie przepływu krwi kolorem w naczyniach zapętlonych sznurów pępowinowych w 17. tygodniu.



Rycina 3. Rycina ilustruje duży kulisty obszar zapętlenia sznurów pępowinowych w 19. tygodniu.

Stwierdzono również skracanie się szyjki macicy do 15 mm. W związku z tym pacjentka została skierowana do szpitala.

W trakcie pierwszego badania nie stwierdzono nieprawidłowości u bliźnięcia I. Natomiast u bliźnięcia II opór naczyniowy w tętnicy pępowinowej znajdował się na górnej granicy dla danego wieku ciążowego. Pięć dni później obniżył się opór naczyniowy w tętnicy środkowej mózgu II bliźniaka, który oscylował na dolnej granicy. Po kolejnych czterech dniach PI w tętnicy środkowej mózgu obniżył się poniżej normy i pojawiła się niedomykalność zastawki trójdzielnej. Natomiast u bliźniaka I wzrósł opór naczyniowy w tętnicy pępowinowej i pozostawał na górnej granicy normy. Zapisy kardiologiczne obu płodów nie wykazywały objawów zagrożenia.

Po kolejnych 7 dniach u obu płodów obserwowano objawy centralizacji krążenia, natomiast bliźniak II wykazywał cechy zaciskania pępowiny w postaci nieprawidłowego kształtu fali przepływu w tętnicy pępowinowej (*notch*). W związku z tym, pomimo braku zaburzeń w zapisie KTG, wobec objawów centralizacji krążenia obu płodów w ciąży JKJO z asymetrią wzrastania płodów 20% oraz wykładnikami okresowego zaciskania pępowiny bliźniaka II w 34. tygodniu zdecydowano o ukończeniu ciąży za pomocą cięcia cesarskiego po wcześniejszej stymulacji dojrzewania układu oddechowego glikokortykoidami. Urodzono dwie córki: BI I córka, żywa, niedonoszona o masie 1780g, Ap 10, pH 7,39; 7,40, BE -3,0;-2,6 oraz BI II córka, żywa, niedonoszona o masie 1860g, Ap 10, pH 7,29;7,35, BE -1,4,-2,4.

W trakcie porodu stwierdzono zapętlenie sznurów pępowinowych w odcinku pępowin bliżej ciała płodów. (Rycina 6 i 7). Połóg przebiegał bez powikłań.

Dyskusja

Ciąża jednokosmówkowa jednoowodniowa powstaje wtedy, gdy zygota ulega podziałowi po 8-9. dniu od zapłodnienia [9]. Występuje ona z częstością 1:10000 wszystkich porodów [10]. W tych ciążach występuje zwiększone ryzyko powikłań, ze względu na połączenia naczyniowe występujące w łożysku (jednokosmówkowość) oraz ryzyko kolizji pępowinowej (jednoowodniowość). Diagnostyka kolizji pępowinowej jest niezwykle istotna z punktu widzenia rokowania, postępowania, a także wybrania optymalnego terminu rozwiązania ciąży. Dzięki powszechnej, wczesnej diagnostyce ultrasonograficznej rozpoznanie zapętlenia sznurów pępowinowych staje się możliwe już we wczesnym okresie ciąży, a zastosowanie kolorowego Dopplera umożliwia rozpoznanie wyżej wymienionej patologii nawet w 10. tygodniu [9].

Sherer i wsp. opisał objaw pseudorozgałęziania się tętnic pępowinowych w I trymestrze ciąży zobrazowany przy pomocy kodowania przepływu krwi kolorem, będącym objawem sugerującym kolizję pępowinową [11].

Z drugiej strony, Overton i wsp. sugerowali trudności w obrazowaniu małych w tym okresie naczyń, co mogło zmniejszać wartość tego objawu [12]. W literaturze pojawiły się również doniesienia o analizie zmian kształtu fali przepływu w tętnicach pępowinowych, tj. obecności załamka określanego jako *notch*, podwyższonego wskaźnika skurczowo-rozkurczowego, braku lub odwróceniu przepływu końcoworozkurczowego oraz obniżonego poniżej 1,08 wskaźnika mózgowo-pępowinowego w przypadku ciąży powikłanej kolizją pępowinową [9, 13].

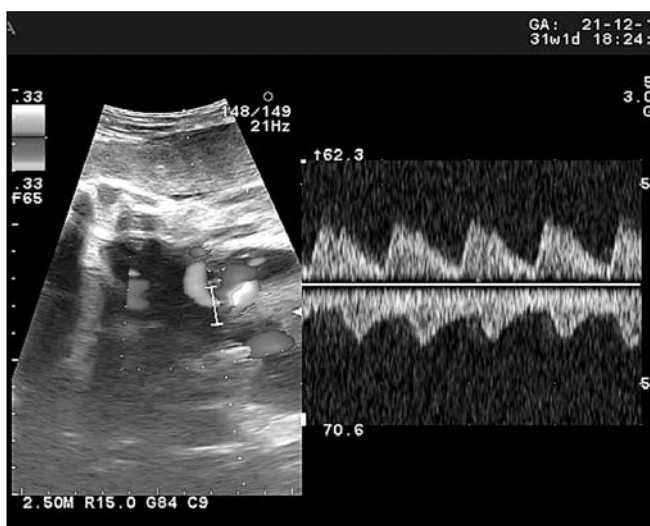
Ropacka-Lesiak M, et al. Kolizja pępowinowa w I trymestrze ciąży bliźniaczej jednoowodniowej – czy naprawdę ma znaczenie?



Rycina 4. Bramka dopplerowska wstawiona w obszar zapętlenia pępowin wykazuje dwie fale przepływu krwi charakteryzujące się różną częstotliwością uderzeń serca płodu, co potwierdza zapętlenie dwóch pępowin pochodzących od dwóch różnych płodów (31 t.c.).



Rycina 6. Obraz zapętlonych sznurów pępowinowych po urodzeniu bliźniąt, przed urodzeniem łożyska.



Rycina 5. Objaw wcięcia w obrębie kształtu fali przepływu w tętnicy pępowinowej II bliźniaka w 34. tygodniu ciąży.



Rycina 7. Obraz łożyska wraz z widocznym zapętleniem sznurów pępowinowych oraz blisko położonymi przyczepami łożyskowymi pępowin.

Związane jest to ze zwięzaniem się naczyń pępowinowych w zaciskających się sznurach pępowinowych [11]. Na wartość ocenianych parametrów wpływa wybór miejsca, w którym dokonuje się analizy przepływu krwi. W przypadku analizy przepływu krwi w okolicy przyczepu łożyskowego, wartości jakościowych wskaźników będą niższe niż w okolicy przyczepu brzuszego. Ponadto na wartość wskaźników przepływu w tętnicy pępowinowej wpływają również ruchy oddechowe płodu, ułożenie, ewentualny ucisk pępowiny oraz kąt pomiaru [13]. W przypadkach trudnych diagnostycznie można również wykorzystać obrazowanie przy użyciu 3D i kolorowego Dopplera [14].

Bliźnięta JKJO są w grupie podwyższonego ryzyka nieoczekiwanego obumarcia wewnątrzmacicznego ze względu na potencjalne ryzyko kolizji pępowinowej, a także tzw. ostrych incydentów hemodynamicznych związanych z funkcjonowaniem dużego kalibru anastomoz. Zdecydowanie rzadziej obserwuje się zespół przetoczenia krwi między płodami, co związane jest z obecnością dużych anastomoz tętniczo-tętnicznych [15].

W 2010 roku pojawiła się praca Dias i wsp., która po raz pierwszy przedstawia kolizję pępowinową jako zjawisko uniwersalne, towarzyszące prawie wszystkim bliźniętom jednoowodniowym [16]. Autorzy wskazują na konieczność rewizji obecnego stanowiska dotyczącego postępowania w ciąży JKJO. W swojej pracy wskazali na bliski związek umieralności okołoporodowej bliźniąt JKJO z występowaniem bliźniąt niecałkowicie rozdzielonych, zespołu TRAP, wad rozwojowych oraz nieoczekiwanych obumarć bliźniąt przed 20. tygodniem ciąży.

Autorzy sugerują przyjęcie postępowania zachowawczego w przypadku rozpoznania zapętlenia pępowin z zastosowaniem intensywnego monitorowania, aby uniknąć jatrogennych, elektywnych, bardzo wczesnych porodów [16]. Dostępne badania oceniają, że ryzyko obumarcia po 32. tygodniu w ciąży JKJO wynosi 1:25 [17], a niektórzy badacze podają jeszcze wyższe ryzyko [7, 18, 19]. Natomiast ryzyko zgonu noworodka urodzonego w 32. tygodniu wynosi ok. 1:100 [20]. Tak więc ryzyko to jest zdecydowanie niższe niż ryzyko kontynuowania ciąży

i obumarcia wewnątrzmacicznego. Również poważne zaburzenia neurologiczne, takie jak porażenie mózgowe dziecięce obserwowane u bliźniąt JKJO, często pojawiają się w okresie ciąży donoszonej jako rezultat ostrych incydentów hemodynamicznych [21, 22]. Dlatego też, mimo braku konsensusu, co do optymalnego postępowania w tego rodzaju ciążach, optymalnym wydaje się być elektywne rozwiązanie ciąży w 32-34 tygodniu po wcześniejszym podaniu glikokortykosterydów celem przyspieszenia dojrzewania płuc płodów [9].

Każda ciąża z objawami zapętlenia sznurów pępowinowych powinna być intensywnie nadzorowana przez osobę posiadającą doświadczenie w monitorowaniu takich ciąż. Monitorowanie, w zależności od wieku ciążowego, powinno obejmować badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem kodowania przepływu krwi kolorem oraz Dopplera spektralnego, a także badanie echokardiograficzne i kardiokograficzne. Częstość monitorowania wzrasta wraz z wiekiem ciążowym [15]. W niektórych pracach podkreśla się również brak konieczności monitorowania tych ciąż w warunkach szpitalnych [7, 18, 19].

Nadzór nad ciążą JKJO powinien cechować się zindywidualizowanym podejściem i oferować najlepszy nadzór w zależności od możliwości proponowanej opieki ambulatoryjnej lub szpitalnej. Stosowanie Sulindaku jest kontrowersyjne, ponieważ nie pozwala on na uniknięcie obumarć wewnątrzmacicznych w wyniku ostrych epizodów hemodynamicznych wynikających z istnienia anastomoz [15].

Prezentowany przypadek przedstawia możliwości zastosowania badań ultrasonograficznych i dopplerowskich we wczesnej diagnostyce, monitorowaniu oraz nadzorze ciąż jednoowodniowych powikłanych zapętlaniem sznurów pępowinowych od I trymestru. Zastosowanie tych metod umożliwiło bezpieczne monitorowanie stanu płodów oraz pozwoliło na rozpoznanie rozpoczynającego się zaciskania naczyń pępowinowych w obszarze objętym kollizją. Pozwoliło to na osiągnięcie takiej dojrzałości przez bliźnięta (34 t.c.), kiedy zarówno ryzyko zgonu, jak zachorowalności noworodków jest znacznie zminimalizowane.

Podsumowując, obecnie w literaturze brak jest wyników randomizowanych, kontrolowanych badań wielośrodkowych, a pojawienie się ich jest mało realistyczne, ze względu na relatywnie rzadkie występowanie bliźniąt JKJO.

Coraz częściej podkreśla się, że samo zjawisko zapętlenia sznurów pępowinowych jest bardzo powszechne w ciążach JKJO i samo w sobie nie powinno stanowić wskazania do przedwczesnego zakończenia ciąży. Opierając się na dostępnej literaturze, zachowawcze postępowanie wraz z wdrożonym intensywnym monitorowaniem płodów, obejmującym badania ultrasonograficzne, dopplerowskie, echokardiograficzne oraz kardiokograficzne wydaje się uzasadnione do 32-34 t.c. w przypadku braku objawów zagrożenia życia płodu. Takie postępowanie pozwala na diagnostykę nie tylko zapętlenia sznurów pępowinowych, ale przede wszystkim wynikających z tego zaburzeń hemodynamicznych oraz ostrych epizodów naczyniowych związanych z obecnością dużych połączeń naczyniowych w łożyskach jednokosmówkowych.

Piśmiennictwo

1. Sebire N, Souka A, Skentou H, [et al.]. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000, 16: 223-225.
2. Ropacka M, Markwitz W, Blickstein I. Treatment options for the twin-twin transfusion syndrome: a review. *Twin Res.* 2002, 5, 507-514.
3. Ropacka-Lesiak M. Ultrasonografia dopplerowska w ciąży wielopłodowej. W: Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Red: Pietryga M, Brązert J. Poznań: *Exemplum*, 2009, 683-696.
4. Malinowski W, Baś-Budecka E, Bilal M, [et al.]. Monoamniotic twin pregnancy. Multicenter study. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 17-25.
5. Rodis J, McIvreen P, Eagen J, [et al.]. Monoamniotic twins: improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177, 1046-1049.
6. Allen V, Windrim R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: A case series and systematic review of the literature. *BJOG.* 2001, 108, 931-936.
7. Ezra Y, Shweiky D, Ophir E, [et al.]. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005, 84, 432-435.
8. Bilardo C, Arabin B. Monoamniotic twins. In: Multiple pregnancy. Ed. Blickstein I, Keith L. London and New York: *Taylor & Francis*, 2005, 574-582.
9. Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, [et al.]. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: a report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 36, 384-386.
10. Kuwata T, Matsubara S, Suzuki M. 3D color Doppler of monoamniotic twin cord entanglement. *Arch Gynecol Obstet.* 2010, 281, 973-974.
11. Sherer D, Sokolovski M, Haratz-Rubinstein N. Diagnosis of umbilical cord entanglement of monoamniotic twins by first-trimester color Doppler imaging. *J Ultrasound Med.* 2002, 21, 1307-1309.
12. Overton T, Denbow M, Duncan K, Fisk N. First-trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999, 13, 140-142.
13. Cordero L, Franco A, Joy S. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. *J Perinatol.* 2006, 26, 170-175.
14. Del Rio M, Martinez J, Galindo A, [et al.]. Successful selective termination at 17 weeks' gestation in monoamniotic twin pregnancy affected by twin-twin transfusion syndrome and discordant for hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn.* 2005, 25, 1223-1225.
15. Lewi L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 35, 139-141.
16. Dias T, Mahsud-Dorman S, Bhide A, [et al.]. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010, 35, 201-204.
17. Hack K, Derks J, Schaap A, [et al.]. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009, 113, 353-360.
18. Heyborne K, Porreco R, Garite T, [et al.]. Obstetrix/Pediatrix Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 96-101.
19. DeFalco L, Sciscione A, Megerian G, [et al.]. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol.* 2006, 23, 205-211.
20. Chen A, Feresu S, Barsoom M. Heterogeneity of preterm birth subtypes in relation to neonatal death. *Obstet Gynecol.* 2009, 114, 516-522.
21. Pharoah P, Dundar Y. Monozygotic twinning, cerebral palsy and congenital anomalies. *Hum Reprod Update.* 2009, 15, 639-648.
22. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, [et al.]. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monoamniotic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol.* 2009, 200, 1-8.