

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38631> holds various files of this Leiden University dissertation.

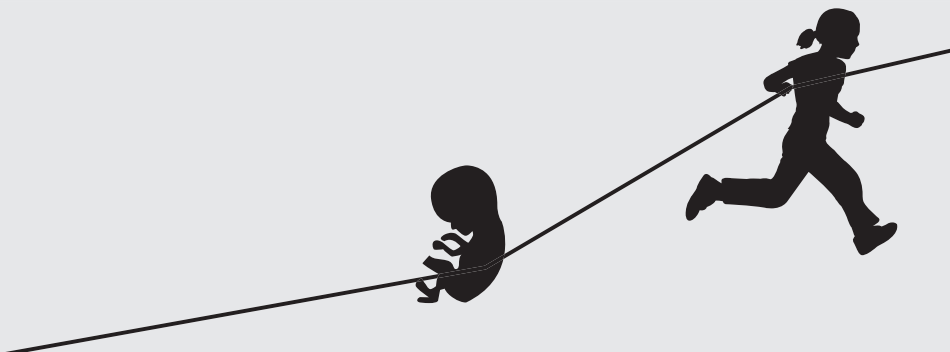
Author: Calkoen, Emmeline E.

Title: Atrioventricular septal defect : advanced imaging from early development to long-term follow-up

Issue Date: 2016-03-24

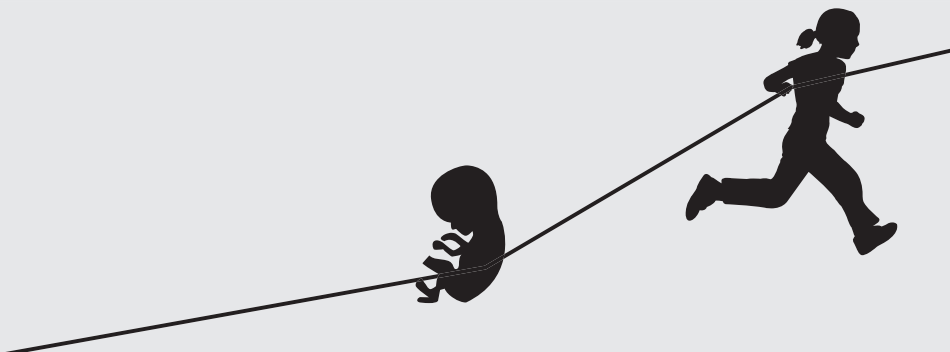
Part 5

Appendices



Chapter 5.1

Nederlandse samenvatting



ATRIOVENTRICULAIR SEPTUM DEFECT: GEAVANCEERDE BEELDVORMING VAN VROEGE ONTWIKKELING TOT LANGE TERMIJN FOLLOW-UP

Dit proefschrift gaat over de aangeboren hartafwijking atrioventriculair septum defect (AVSD). Een hart met een AVSD heeft, in tegenstelling tot een 'normaal' hart met vier gescheiden hart kamers (Figuur 1A), een opening tussen de linker en rechter hart helft ter plaatse van de overgang van de boezems naar de kamers (Figuur 1B). In deel 1 van dit proefschrift wordt een literatuur overzicht gegeven van het ontstaan, de diagnose, de therapie en de lange termijn gevolgen van een AVSD. Vervolgens wordt in deel 2 het ontstaan van een AVSD verder onderzocht en worden in deel 3 de lange termijn gevolgen van een AVSD meer gedetailleerd bestudeerd. In deel 2 en 3 is speciale aandacht voor de (veranderde) bloedstroom in het hart onderzocht met echocardiografie en magnetische resonantie imaging (MRI) technieken.

DEEL 1: LITERATUUR OVERZICHT

Hoofdstuk 1.2 geeft een literatuur overzicht van het AVSD vanaf de vroege ontwikkeling tot de lange termijn follow-up. De verschillende types AVSD en de gebruikte nomenclatuur worden beschreven. Daarnaast wordt ingegaan op de recent ontdekte genetische en epigenetische factoren betrokken bij AVSD ontwikkeling. Uit het review blijkt dat studies naar de lange termijn uitkomsten na AVSD correctie beperkt zijn tot gegevens van overleving en incidentie van een tweede operatie. Over de functie van het hart na een AVSD operatie is weinig bekend. Ongeveer de helft van de patiënten met een AVSD heeft het syndroom van Down. Uit het review komen verschillen naar voren in de anatomie en de lange termijn gevolgen van een AVSD tussen patiënten met en zonder het syndroom van Down.

DEEL 2: HET ONTSTAAN VAN EEN AVSD

In de eerste 10 weken na de bevruchting ontstaat vanuit het primaire hartbuisje, na buigen ('loopen'), modellering en septatie, een hart met twee boezems, twee kamers, twee grote uitstroom vaten en vier hartkleppen. Door abnormale ontwikkeling van drie verschillende structuren (de endocard kussens, de mesenchymal cap en de dorsal mesenchymal protrusion) kan een AVSD ontstaan. Bij patiënten met het syndroom van Down komt een AVSD veel voor. Er zijn echter ook aanwijzingen dat harten van patiënten met het syndroom van Down zonder septum defect verschillen van 'normale' harten. In **hoofdstuk 2.1** wordt beschreven dat patiënten met het syndroom van Down zonder septum defect een groter bindweefsel (membraneus) septum, afwijkende kleppen tussen de boezems en de kamers (atrioventriculair kleppen) en een korter tussenschot van spierweefsel tussen het linker en rechter ventrikel (ventrikel septum) hebben.

Dit suggereert een glijdende schaal van een AVSD hart zonder shunt tot een compleet AVSD hart met een verbinding op boezem en kamer niveau.

Het primitieve hartbuisje klopt al vanaf de 22ste dag na de bevruchting. Verschillende studies hebben aangetoond dat de bloedstroom door het ontwikkelende hart bijdraagt aan septatie en het ontwikkelen van hartkleppen. Studies naar bloedstroom in het hart kunnen daarom mogelijk een bijdrage leveren aan het begrijpen van normale en abnormale hartontwikkeling. In **hoofdstuk 2.2** wordt beschreven dat het met de huidige echo-technieken, uitgevoerd door ervaren onderzoekers, mogelijk is een AVSD te diagnosticeren tijdens het eerste trimester (tussen 10 en 14 weken na de bevruchting). Echter het bestuderen van de bloedstroom tijdens de hartontwikkeling is nog niet mogelijk in mensen. Bij de muis is dit wel mogelijk. In **hoofdstuk 2.3** wordt getoond dat betrouwbare metingen kunnen worden verricht met hoog frequente echo tijdens verschillende stadia van ontwikkeling van het hart van normale muizen embryo's. In dit hoofdstuk worden ook referentie waarden gegeven. Het gebruik van deze hoog frequente echo techniek in studies met genetisch gemodificeerde muismodellen kan in de toekomst veel kennis opleveren over abnormale hartontwikkeling. Het gen Vasculair Endothelial Growth Factor (VEGF) is bij de mens geassocieerd met een AVSD en een andere hartafwijking: Tetralogy van Fallot. In **hoofdstuk 2.4** worden afwijkingen van de atrioventriculair kleppen in het muismodel VEGF^{120/120} beschreven. Bovendien wordt met hoog frequente echo getoond dat deze muizen een tragere hartslag hebben tijdens de hartontwikkeling. De trage hartslag wordt bevestigd met optical mapping. In dit hoofdstuk wordt vervolgens onderzocht waarom de hartslag van deze muizen embryo's traag is. De sinusknop van de VEGF^{120/120} muizen embryo's is kleiner en minder compact, met veranderde vaat innervatie. Bovendien is er een verhoogde expressie van het snel geleidende transport kanaal Connexin43. Of de sinusknop ook afwijkend is in mensen met afwijkingen in het VEGF gen moet verder onderzocht worden. Op basis van deze studie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen het effect van de genafwijking en het effect van de trage hartslag op de klepontwikkeling. Studies die de hartfrequentie versnellen of vertragen met medicatie kunnen mogelijk meer inzicht geven in de rol van hartfrequentie op klepontwikkeling.

DEEL 3: VERSTOORDE BLOEDSTROOM NA AVSD CORRECTIE

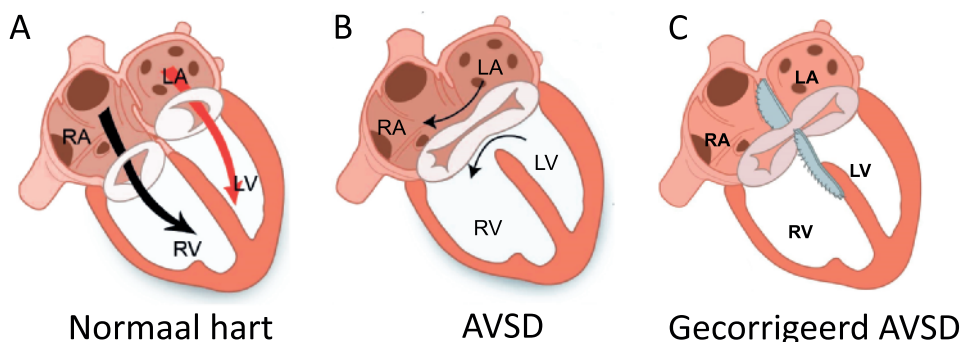
Een AVSD moet bij de meeste kinderen in het eerste levensjaar worden gecorrigeerd, om te veel bloedstroom naar de longen, met als gevolg verhoogde longvaatdrukken, te voorkomen. Tijdens de operatie worden één of twee stukjes kunststof gebruikt om de verbinding tussen de linker en rechter harthelft dicht te maken (Figuur 1C). Hierdoor wordt de klep tussen de boezem en de kamers (de atrioventriculair klep) gesplitst in een linker (in het normale hart de mitralisklep) en een rechter (in het normale hart de tricuspidalklep) deel. Naast het dichtmaken van de verbinding worden vaak hechtingen in de linker atrioventriculair klep gezet om lekkage te voorkomen. Het oorspronkelijke verschil in anatomie en de chirurgische correctie zorgen ervoor

dat de vorm van de linker atrioventriculair klep afwijkt van de normale mitralisklep (Figuur 2A en E). Overleving na AVSD correctie is in de huidige tijd heel goed (tot 100%), maar de incidentie van een tweede operatie is hoog (tussen 2-29%), met name door kleplekkage. Over de hartfunctie na AVSD correctie is weinig bekend. Met cardiovasculaire MRI kan goed gekeken worden naar de hartfunctie en nieuwe technieken maken visualisatie van de bloedstroom in het hart mogelijk.

Met zogenaamde '4DFlow MRI' kan de bloedstroom in het hart in drie richtingen en in de tijd worden opgenomen. In **hoofdstuk 3.1** wordt het gebruik van 4DFlow voor het bestuderen van de hartfunctie beschreven. Daarnaast worden nieuwe toepassingen om de bloedstroom te visualiseren en kwantificeren beschreven. Een van de toepassingen is 'streamline visualisatie' waarbij verbindingslijnen tussen snelheidsvectoren op een bepaald tijdsmoment worden weergegeven. Om de beweging van het bloed beter in de tijd weer te geven worden 'pathlines' gebruikt, waarbij op basis van de stroomrichting en snelheid een virtueel deeltje gevolgd wordt in de tijd.

In **hoofdstuk 3.2** wordt met streamlines laten zien dat de bloedstroom in gecorrigeerde AVSD patiënten een meer laterale instroom hoek heeft. Bovendien laat de studie zien dat de bloedstroom betrouwbaarder te kwantificeren is als gemeten wordt in een vlak loodrecht op deze streamlines. De analyse in deze studie is op één tijdsmoment en 2-dimensionaal. In **hoofdstuk 3.3** wordt de instroom richting door de linker atrioventriculair klep verder bestudeerd met behulp van pathlines. Hieruit blijkt dat in gecorrigeerde AVSD patiënten een kleiner deel van de bloedstroom dat het hart binnenkomt in de zelfde hartslag weer wordt uitgepompt in vergelijking met de controle groep. Daarnaast wordt, 3-dimensionaal, de laterale instroom richting bevestigd en is er een groter aantal deeltjes dat via het apicale deel van het hart stroomt. In

Figuur 1. Het AVSD.



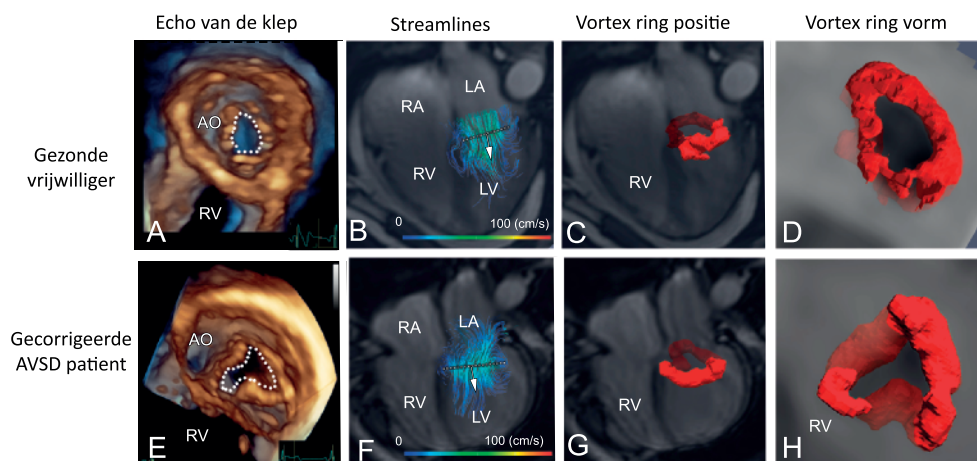
Het normale hart met 2 gescheiden kleppen tussen de boezems en de kamers (A). Een compleet AVSD met verbinding tussen de boezems en de kamers (pijlen in B). En een gecorrigeerd AVSD hart met in lichtblauw de met kunststof dichtgemaakte verbindingen (C). RA = rechter atrium/boezem, LA = linker atrium/boezem, RV = rechter ventrikel/kamer, LV = linker ventrikel/kamer.

hoofdstuk 3.4 wordt een techniek beschreven om de golf voortplanting (propagatie) snelheid (velocity) te meten met behulp van MRI. Snelheid propagatie is een maat voor de diastolische functie van het hart.

Tijdens het vullen van de hartkamers, vormt zich in de bloedstroom een vortex ring op de top van de atrioventriculair kleppen. Een vortex ring is een compact gebied van om zijn as draaiende (bloed)stroom. Een vortex ring minimaliseert verlies van kinetische energie, helpt bij het sluiten van de kleppen en voorkomt de vorming van bloedstolsels. In **hoofdstuk 3.5** wordt de invloed van de veranderde instroom van bloed in het hart, die werd gevonden in de hoofdstukken 3.2 en 3.3, op vortex ring vorming bestudeerd. In dit hoofdstuk blijkt dat de vortex ring in gecorrigeerde AVSD patiënten vaker afwezig is. Als hij wel vormt heeft de vortex ring een veranderde vorm en positie (Figuur 2). Deze veranderde vorm komt overeen met de abnormale vorm van de linker atrioventriculair klep.

Kleplekkage na AVSD correctie komt vaak voor. Kleplekkage leidt op langere termijn tot hartfalen. Het kwantificeren van deze lekkage is belangrijk voor de indicatie stelling van een her-operatie. Met echocardiografie is de lekkage niet betrouwbaar te meten. In **hoofdstuk 3.6** wordt de richting van de lekkage in de linker boezem bestudeerd met behulp van streamlines. Uit deze studie blijkt dat de lekkage excentrisch is en tijdens de systole van richting verandert. Dit verklaart waarom de lekkage moeilijk te meten is met echocardiografie. Met 4DFlow MRI kan het meetvlak gedurende de systole loodrecht op de van richting veranderende lekkage worden geplaatst. Met deze methode blijkt de lekkage wel betrouwbaar te meten. De 4DFlow

Figuur 2. Bloedstroom in het hart.



In figuur a en e is het verschil te zien tussen de vorm van de linker atrioventriculair klep van een gezonde vrijwilliger (stippellijnen in a) en gecorrigeerde AVSD patient (stippellijnen in e). De streamlines laten de bloedstroom richting zien (b en f). De rode vortex ring van de patient heeft een andere positie (g) en vorm (h) in vergelijking met de vrijwilliger (c en d). AO = aorta. RA = rechter atrium/boezem, LA = linker atrium/boezem, RV = rechter ventrikel/kamer, LV = linker ventrikel/kamer.

methode is daarom waardevol voor patiënten met (aangeboren) klepafwijkingen of lekkage. In **hoofdstuk 3.7** wordt vervolgens getoond dat de lekkage door de atrioventriculaire klep de circulerende bloedstroom in de linker boezem verstoort.

De veranderde bloedstroom in het hart van gecorrigeerde AVSD patiënten benadrukt de invloed van congenitale chirurgie op de normale bloedstroom in het hart. Studies met computer modellen hebben laten zien dat een laterale instroom richting en abnormale vortex ring vorming gepaard gaan met energie verlies. De veranderde bloedstroom in gecorrigeerde AVSD patiënten lijdt mogelijk ook tot meer energie verlies. Dit moet onderzocht worden in vervolg studies. Daarnaast moet verder onderzocht worden of de veranderde bloedstroom ook invloed heeft op de hartspier. De studies in deel 3 van dit proefschrift laten zien dat 4DFlow MRI waardevolle nieuwe inzichten geeft in de hemodynamiek in het normale hart en in de (verminderde) cardiale functie van patiënten met aangeboren hartafwijkingen.

Het blijft belangrijk om basale studies met klinische studies te combineren om steeds meer te kunnen begrijpen van aangeboren afwijkingen en zo de patiëntenzorg verder te verbeteren.

