



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The aorta in transposition of the great arteries

Palen, R.L.F. van der

Citation

Palen, R. L. F. van der. (2021, June 16). *The aorta in transposition of the great arteries*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3185513>

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/1887/3185513>

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

Cover Page



Universiteit Leiden

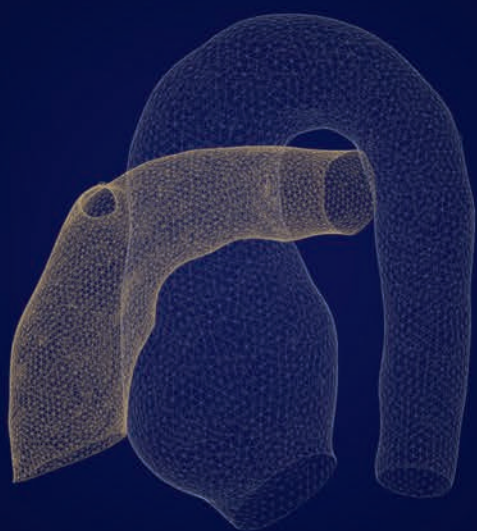


The handle <http://hdl.handle.net/1887/3185513> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Palen, R.L.F. van der

Title: The aorta in transposition of the great arteries

Issue date: 2021-06-16



CHAPTER 11

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Transpositie van de grote vaten (TGA) is een ernstige aangeboren hartafwijking waarbij in de aanleg van het hart de grote slagaders zijn verwisseld: de aorta komt uit de rechterkamer; de longslagader uit de linkerkamer. In Europa komt deze aandoening voor bij 3-4 op 10000 levend geboren kinderen. Operatief ingrijpen kort na geboorte is noodzakelijk anders overlijdt de patiënt. De huidige chirurgische behandeling van deze hartafwijking is de arteriële switch operatie (ASO). Deze operatie werd in 1975 voor het eerst succesvol uitgevoerd en sinds midden jaren '80 heeft het wereldwijd de daarvoor gebruikelijke operatieve techniek nagenoeg volledig vervangen. Tijdens de ASO worden de grote slagaders boven het niveau van de hartkleppen omgedraaid, zodat de grote bloedvaten weer op de juiste hartkamers aangesloten zijn. Tevens worden de kransslagaders omgezet. De longslagaderklep, aortaklep en het eerste deel van de slagaders blijven op hun oorspronkelijke plaats zitten. Hoewel deze nieuwe operatieve techniek de korte- en langetermijnoverleving voor kinderen met deze aandoening sterk heeft verbeterd, worden er in het beloop belangrijke restafwijkingen gevonden. Een van deze afwijkingen is een toenemende verwijding (dilatatie) van het eerste deel van de aorta (na ASO neo-aortawortel genoemd). Dilatatie van de neo-aortawortel komt bij het merendeel van de patiënten na ASO voor.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van de neo-aortawortelproblematiek en de lange termijn cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten na een ASO als behandeling voor TGA. Daarnaast worden de hemodynamische aspecten van de bloedstroom in de thoracale aorta in deze patiënten onderzocht in relatie met de aortageometrie en de neo-aortawortelpathologie door middel van geavanceerde cardiovasculaire beeldvormende techniek: vierdimensionale flow magnetische resonantie imaging (4D flow MRI).

Hoofdstuk 1 geeft een korte introductie over de Leidse chirurgische geschiedenis van de behandeling van patiënten met TGA en de ontwikkeling van de ASO. De ASO werd voor het eerst succesvol uitgevoerd door dr. Jatene in 1975 en al in 1977 in het academisch ziekenhuis Leiden toegepast. Vanaf midden jaren '80 werd de ASO wereldwijd de beoogde operatieve techniek voor patiënten met TGA.¹ De belangrijkste aortacomPLICaties die op termijn na ASO kunnen optreden zijn dilatatie van de neo-aortawortel en neo-aortakleplekkage. Echocardiografie en cardiale MRI spelen een essentiële rol bij het diagnosticeren van deze hartaandoeningen en bij de monitoring en timing van de behandeling van neo-aortawortelproblemen na ASO. In de beschreven studies in dit proefschrift zijn echocardiografie en 4D flow MRI gebruikt om nieuwe inzichten te verkrijgen in zowel de ontwikkeling van neo-aortapathologie als de bloedstroomhemodynamica van de aorta na ASO.

Deel I**De aorta in TGA – foetale groei & resultaten na de arteriële switch operatie**

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de resultaten na ASO met focus op de aorta, alsmede op de groei van de aorta in patiënten met TGA, zowel tijdens de zwangerschap als na ASO. In **Hoofdstuk 2** worden de langetermijnnuitkomsten beschreven van het cohort TGA-patiënten geopereerd in het Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden tussen 1977 en 2020. Dit cohort omvat 490 patiënten na ASO en bestaat uit TGA-patiënten met eenvoudiger anatomie, zoals TGA met intact ventrikel septum (TGA-IVS) en TGA met ventrikel septum defect (TGA-VSD), alsook uit patiënten met een complexere TGA-variant zoals double outlet rechterventrikel met subpulmonaal VSD (Taussig-Bing anomalie). Drieënveertig patiënten zijn direct of kort (<30 dagen) na de ASO overleden en van 34 patiënten is er geen follow-up omdat zij terugkeerden naar het land van verwijzing. Hierdoor is de langetermijnnuitkomst van 413 patiënten beoordeeld met een mediane follow-up van 15.6 (interkwartielafstand, IQR 7.0-22.4) jaar na ASO. De ziekenhuissterfte (overlijden in het ziekenhuis na hartoperatie) daalde snel na implementatie van de ASO tot 3.3% over de afgelopen twintig jaar. Twaalf van de 413 patiënten zijn gedurende follow-up (na ontslag uit het ziekenhuis na ASO) overleden, gemiddeld op een leeftijd van 10.6 (IQR 0.9-21.9) jaar na ASO. Voor 5 van de 12 patiënten kon de oorzaak van het overlijden worden achterhaald; geen van deze patiënten overleed door een probleem aan de kransslagaderen.

Het percentage van de patiënten dat in het beloop na ASO een nieuwe operatieve ingreep (heroperatie) of katheterinterventie heeft ondergaan is respectievelijk 20.1% en 13.1%. De meeste heroperaties betreffen operaties voor het herstellen van problemen in de rechterkamer uitstroombaan. Heroperaties of katheterinterventies aan kransslagaderen waren noodzakelijk in slechts 9 patiënten (2.2%), wat suggereert dat problemen aan kransslagaderen in het beloop niet veel voorkomen. Neo-aortaklep en/of neo-aortawortelpathologie lijkt een belangrijker probleem te worden op de lange termijn, gezien de toenemende incidentie van heroperaties voor deze problematiek. Eenentwintig chirurgische procedures en één katheterinterventie waren noodzakelijk bij 15 patiënten (3.6%) voor de behandeling van belangrijke neo-aortakleplekkage en/of neo-aortaworteldilatatie. Dit betreft 20% van het totaal aantal heroperaties. Bij twee derde van deze patiënten werd de operatie in de afgelopen 11 jaar uitgevoerd (2009-2020). Tussen 1977 en 2009 was slechts bij 5 van de 302 patiënten na ASO (1.7%) een heroperatie noodzakelijk voor neo-aortaproblematiek. Hoewel het totaal aantal heroperaties voor neo-aortapathologie nu nog laag is en vergelijkbaar met internationale centra voor kinderhartchirurgie,² is het te verwachten dat dit aantal zal toenemen bij langere follow-up. Onafhankelijke risicofactoren voor heroperatie of interventie, ongeacht de indicatie, zijn: 1. een meer complexe TGA-morfologie (TGA-VSD en Taussig-Bing anomalie), 2. een status na eerder chirurgisch herstel van de aortaboog en 3. een minder gebruikelijke kransslagader anatomie (anders dan *1LCx-2R*, *1L-2CxR* of *1L-2R,Cx afwezig*).

In **Hoofdstuk 3** wordt de intra-uteriene groei van de aortaklep en de longslagaderklep (ook wel semilunair kleppen genoemd) bij foetussen met een TGA beschreven (vanaf 20 weken zwangerschapstermijn tot aan de geboorte). Deze groei wordt vergeleken met de intra-uteriene groei van de semilunair kleppen bij foetussen zonder hartafwijking.^{3,4} Gedurende deze periode is zowel de afmeting van de longslagaderklep als die van de aortaklep gemiddeld groter in foetussen met TGA dan in foetussen zonder deze hartafwijking. Vanaf een zwangerschapstermijn van 27 weken is de longslagaderklep in een TGA foetus gemiddeld groter dan de longslagaderklep in de controle groep, met name in aanwezigheid van een VSD. Bovendien is de longslagaderklep gemiddeld groter in vergelijking met de aortaklep in de controle groep vanaf een zwangerschapstermijn van 23 weken. Deze uitkomsten suggereren dat er naast de factor van een preferentiële bloedstroming (flow) ook andere factoren een rol spelen bij de groei van de semilunair kleppen in foetussen met TGA. De longslagaderklep tussen 26 en 30 weken zwangerschapstermijn (afmeting geïndexeerd voor lichaamsoppervlak en uitgedrukt als Z-score) correleerde met de geïndexeerde neo-aortawortel diameter na ASO gemeten bij het laatste kindercardiologische bezoek. Deze correlatie is relatief zwak en ook de follow-up van de patiënten in deze studie is relatief kort waardoor de longslagaderklep afmeting bij de foetus niet kan worden gebruikt als voorspeller van neo-aortaworteldilatatie na ASO. De bevindingen uit deze studie dragen bij aan het begrip van de pathofysiologie van foetale groei van de semilunair kleppen en geven bovendien inzicht in het ontstaan van de verschillen in semilunair klep afmetingen tussen TGA-patiënten met diverse morfologie.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten beschreven van een retrospectieve longitudinale studie naar de groei en functie van de neo-aortaklep en neo-aortawortel in 345 patiënten vanaf ASO tot 39 jaar nadien. Tevens worden de heroperaties voor neo-aortawortel en kleppathologie geëvalueerd. Dit onderzoek toont aan dat de dilatatie van de neo-aortawortel progressief is en zich voortzet op volwassen leeftijd zonder tekenen van stabilisatie in tegenstelling tot de aortawortel van gezonde volwassenen die nauwelijks in diameter toeneemt met de leeftijd. De neo-aortaklep, neo-aortawortel en sinotubulaire junctie laten een identiek groeipatroon zien: er is een snelle disproportionele toename in het eerste jaar na ASO resulterend in geïndexeerde afmetingen boven de bovengrenzen van normaal (geïndexeerd voor lichaamsoppervlak met groepsgemiddelde Z-scores >2.0). De neo-aorta afmetingen op kinderleeftijd (1-18 jaar) laten een nagenoeg lineaire toename zien vergelijkbaar met de somatische groei in die periode, maar worden gevolgd door een progressieve groei op volwassen leeftijd. Onafhankelijke risicofactoren voor neo-aortadilatatie (dilatatie gedefinieerd als Z-score >2.0) zijn: mannelijk geslacht en een meer complexe TGA-morfologie (TGA-VSD en Taussig-Bing anomalie). De neo-aortakleplekkage toont eveneens een progressief beloop in de tijd: de kans op ontwikkelen van tenminste matige neo-aortakleplekkage 25 jaar na ASO is 31%. De progressie van neo-aortaworteldilatatie blijkt een kritische factor te zijn voor verslechtering van de neo-aortaklepfunctie in de loop van de tijd: per millimeter toename in de afmeting van de

neo-aortawortel is er een 9% toename in kans (hazard) op het ontwikkelen van tenminste matige neo-aortakleplekkage. Dit is een belangrijke bevinding en impliceert een verminderde coaptatie van de klepbladen door een toename van de neo-aortawortel en neo-aortaklepafmetingen als belangrijk onderliggend mechanisme voor het ontstaan van kleplekkage. Een bicuspide (tweeslippige in plaats van een meer gebruikelijke drieslippige) neo-aortaklep is niet geassocieerd met een hoger risico op kleplekkage. Op basis van deze resultaten kunnen we concluderen dat een competente bicuspide longslagaderklep bij een TGA-patiënt geen contra-indicatie is voor het verrichten van een ASO.

Het percentage patiënten met heroperaties aan de neo-aortaklep of neo-aortawortel in de studiegroep was laag, gemiddeld 3%. Echter, van de totale onderzoeksgroep heeft al 14% van de patiënten een neo-aortaworteldiameter ≥ 40 mm, waarbij in 26% van de gevallen tenminste een matige neo-aortakleplekkage is vastgesteld. Een kwart van de patiënten met een worteldiameter ≥ 40 mm is minderjarig (< 18 jaar). Deze resultaten, samen met de voortgaande neo-aortadilatatie en neo-aortakleplekkage op volwassen leeftijd, en hun sterke onderlinge samenhang zoals aangetoond in dit onderzoek, zijn zorgwekkend en impliceren een te verwachten stijging van het aantal heroperaties voor neo-aortaklep en/of neo-aortawortelopathie in de nabije toekomst.

Hoofdstuk 5 toont het resultaat van de aanvullende analyse naar het effect van veranderende aortadimensies in de tijd op het ontstaan van neo-aorta regurgitatie, zoals gerapporteerd in Hoofdstuk 4. Met een uitgebreidere statistische analyse (joint modeling) werd de sterke relatie tussen de neo-aortawortel afmeting en neo-aortakleplekkage bevestigd, maar deze was veel sterker dan eerder vastgesteld. Ook voor het ontwikkelen van tenminste milde neo-aortakleplekkage werd zowel de neo-aortaklep als neo-aortaworteldiameter als onafhankelijke risicofactor gekenmerkt. Bovendien werd gevonden dat naast de diameter ook de groeisnelheid van de neo-aortaklep en neo-aortawortel een onafhankelijke kritische factor is voor het ontwikkelen van tenminste milde neo-aortakleplekkage. Dit betekent dat een snellere groei van de neo-aortaklep en de neo-aortawortel, bovenop de neo-aortaklep en -wortelafmeting, een hoger risico op neo-aortakleplekkage geeft.

Deel II

Aorta 4D flow imaging in TGA patiënten na de ASO en daarbuiten

4D flow MRI is onlangs geïntroduceerd als een nieuwe niet-invasieve beeldvormingsmethode die wordt gebruikt voor beoordeling van de hemodynamische aspecten van de bloedstroom in de grote bloedvaten.^{5,6} Het geeft informatie over het verloop van de bloedstroom binnen het bloedvat gedurende de hartcyclus (visualisatie van bloedstroom in 3 loodrechte richtingen in de ruimte (3D) als functie van de tijd (4D)) en maakt kwantificatie van flow-gerelateerde hemodynamische parameters mogelijk.

Om die reden wordt 4D flow MRI gebruikt om de cardiovasculaire fysiologie en pathofysiologie beter te begrijpen, wat heeft geleid tot een betere kennis van de progressie van aortaproblematiek in patiënten met aangeboren hartafwijkingen.⁶⁻¹⁰ Hemodynamische parameters zoals 'wall shear stress' (WSS) en 'flow displacement' kunnen worden afgeleid van 4D flow MRI. Genormaliseerde flow displacement (FD) is een kwantitatieve maat voor de excentriciteit van de bloedstroom en is gedefinieerd als de afstand tussen het centrum van het bloedvat en het 'snelheidscentrum' van het golf front van de bloedstroom, genormaliseerd voor de diameter van het bloedvat. Door verschillende studies is aangetoond dat een toename in FD verband houdt met de morfologie van de aortaklep en gecorreleerd is met de mate van groei van de aorta in patiënten met een bicuspide aortaklep.^{9,11} De parameter WSS, vrij vertaald wandschuifspanning, vertegenwoordigt de kracht van de bloedstroom die tangentieel (in de lengterichting van het verloop van het bloedvat) op de vaatwand inwerkt. Gebieden van de aorta blootgesteld aan hoge WSS zijn geassocieerd met kenmerkende histologische veranderingen in de aortavaatwand in patiënten met een bicuspide aortaklep.¹² Bovendien is beschreven dat een abnormale WSS een potentieel bijdragend effect heeft op vaatdilatatie en aneurysma vorming, bijvoorbeeld in de thoracale aorta en bij intracranieële aneurysmata.^{13,14}

De toepassing van aorta 4D flow MRI kan daarom van belangrijke waarde zijn voor de evaluatie van aortaproblematiek bij TGA-patiënten na ASO. Validatie van de toegepaste 4D flow MRI-techniek door kennis over de reproduceerbaarheid en consistentie van de uitkomst parameter(s) is echter noodzakelijk om verschillen tussen patiëntgroepen en tussen longitudinale patiëntdata te kunnen interpreteren. Om die reden is een onderzoek ter beoordeling van de scan-rescan reproduceerbaarheid en beoordelaarsbetrouwbaarheid voor de hemodynamische parameter 3D WSS in de thoracale aorta uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. Hiervoor is er van de gezonde vrijwilligers tweemaal eenzelfde MRI-scan van het hart en de grote bloedvaten gemaakt met 10 minuten pauze tussen de twee scans (scan-rescan). De resultaten hiervan zijn samengevat in **Hoofdstuk 6**. Voor de beoordeling van de WSS is de thoracale aorta opgedeeld in vijf gelijke segmenten: proximale aorta ascendens, distale aorta ascendens, aortaboog, proximale aorta descendens en distale aorta descendens. De maximale pieksystolische WSS (WSSmax) en de gemiddelde pieksystolische WSS (WSSmean) is in elk van de segmenten berekend. De scan-rescan reproduceerbaarheid was goed voor WSSmean in alle thoracale aorta segmenten; de scan-rescan reproduceerbaarheid voor WSSmax was matig met een hogere variabiliteit in de proximale aorta ascendens. De reproduceerbaarheid van een identieke beoordelaar (intraobserver) en van twee onafhankelijke beoordelaars (interobserver) voor segmentale beoordeling van WSSmax en WSSmean was goed tot uitstekend. De segmenten van de ascenderende aorta tonen in het algemeen meer variabiliteit in WSSmax en WSSmean in vergelijking met de segmenten van de aorta descendens en aortaboog voor zowel de scan-rescan, intraobserver als interobserver beoordelingen. Met deze WSS-variaties moet rekening gehouden worden bij de interpretatie van onderzoeksresultaten tussen patiëntgroepen en bij rust-stress vergelijkingen binnen een patiëntengroep.

In **Hoofdstuk 7** zijn de resultaten van het 4D flow MRI-onderzoek naar de bloedstroom hemodynamica in de aorta ascendens in patiënten met TGA na ASO gerapporteerd. Deze resultaten zijn vergeleken met gezonde vrijwilligers. Naast de afmetingen van de aorta ascendens zijn er twee van 4D flow afgeleide hemodynamische parameters beoordeeld: FD en WSS. Patiënten na ASO tonen een meer excentrische bloedstroom in de proximale aorta ascendens (inclusief neo-aortawortel) zich uitend in een hogere FD en verschillende FD-richting. De mate van FD laat hierbij een lineair verband zien met geïndexeerde aortadimensies van de neo-aortawortel en de sinotubulaire overgang (dimensies geïndexeerd voor lichaamsoppervlak en uitgedrukt als Z-score). De richting van de excentrische flowprofielen in de neo-aortawortel is significant verschillend tussen de patiënten met verschillende TGA-specifieke preoperatieve positie van de grote vaten: in de groep TGA-patiënten met de aorta rechts of rechts-anterior gepositioneerd ten opzichte van de longslagader is de FD-richting meer gericht naar de rechterzijde in de aorta ascendens, terwijl een aorta positie links-anterior of anterior ten opzichte van de longslagader resulteert in een FD meer naar de linkerzijde van de aortawand van de aorta ascendens gericht ter hoogte van de neo-aortawortel. Daarnaast hebben TGA-patiënten een abnormale regionale WSS in het proximale segment aorta ascendens (lager in vergelijking met gezonde vrijwilligers) en in het distale segment van de aorta ascendens (hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers), met een lokaal gebied van maximaal verhoogde WSS aan de (rechter) voorzijde van de distale aorta ascendens. De geometrie van de aorta na ASO is erg specifiek en bestaat uit neo-aortaworteldilatatie en een vrij plotselinge overgang naar een smallere aortadiameter ter hoogte van het middendeel van de aorta ascendens (mid-aorta ascendens). Deze overgang is exact gelegen op het niveau van aortacompressie door de voorgelegen longslagaderstam als gevolg van de Lecompte manoeuvre als onderdeel van de ASO. De verandering in aortadiameter, uitgedrukt als ratio, is geassocieerd met een verhoogde WSS en een asymmetrische WSS-verdeling in het distale segment van de aorta ascendens. De relatie was lineair: hoe groter de discrepantie tussen de diameter van de neo-aortawortel en mid-aorta ascendens, des te hoger de WSS in het distale segment van de aorta ascendens.

Het gebied van de abnormaal verhoogde WSS correleert klinisch met de locatie van een papierdunne en fragiele voorwand van de aorta ascendens, een bevinding die frequent wordt gezien tijdens heroperaties aan de aorta in patiënten na ASO zoals eerder beschreven door ons centrum.¹⁵ De richting van de FD vanaf de neo-aortawortel naar de mid-aorta ascendens komt ook overeen met de WSS-verdeling in de mid-aorta ascendens. De bijdrage van FD aan de WSS-distributie meer stroomopwaarts in de distale aorta ascendens is minder sterk vergeleken met de bijdrage van de tapering van het bloedvat hieraan. De observaties uit dit onderzoek zijn het begin van een verdere ontrafeling van de interactie tussen de aortageometrie na ASO en de hemodynamica en geven meer inzicht hoe de bloedstroom hemodynamica betrokken kan zijn bij de (progressie van) neo-aortaworteldilatatie en/of het dunner worden van de voorzijde van de aortavaatwand van het distale aorta ascendens segment.

Hoofdstuk 8 beschrijft de bevindingen van de 4D flow MRI-studie naar de hemodynamische parameter WSS in de gehele thoracale aorta in TGA-patiënten na ASO. Deze WSS-analyse is uitgevoerd volgens de methode die is toegepast in het reproduceerbaarheidsonderzoek zoals beschreven in Hoofdstuk 6. TGA-patiënten zijn vergeleken met gezonde vrijwilligers en segmentale WSS-analyses zijn gerelateerd aan de geometrie van de thoracale aorta na de ASO. Daarnaast is het effect van dobutamine geïnduceerde stress op de WSS in de gehele thoracale aorta onderzocht.

Specifieke geometrische veranderingen van de thoracale aorta na ASO worden waargenomen conform de beschrijvingen in de literatuur.¹⁶⁻¹⁸ De specifieke geometrie bestaat uit een grote diameter discrepantie tussen de verwijde neo-aortawortel en de relatief smallere mid-aorta ascendens, als gevolg van de anterieure positie van de longslagader en compressie van de longslagaderstam en -takken op de aorta na ASO met Lecompte manoeuvre. Daarnaast wordt in TGA-patiënten een scherpere hoek (angulatie) gezien van de aortaboog. Gebaseerd op de 4D flow analyse tonen zowel kinderen als jonge volwassenen na ASO significant hogere WSS-waarden in de gehele thoracale aorta vergeleken met de gezonde vrijwilligers, met uitzondering van de gedilateerde proximale aorta ascendens. In overeenstemming met de bevindingen in Hoofdstuk 7, worden de aorta regio's met hoge piek systolische WSS gevonden in het distale deel van de aorta ascendens, gelegen op de voorwand van dat segment. De specifieke geometrie van de aorta ascendens na ASO, uitgedrukt in een diameter discrepantie tussen de gedilateerde neo-aortawortel en het smallere mid-aorta ascendens deel, is geassocieerd met hogere WSS-waarden in alle aortasegmenten stroomafwaarts van deze kaliberandering: hoe groter de diameterdiscrepantie, des te hoger de WSS-waarden zowel in de distale aorta ascendens als in beide segmenten van de aorta descendens. De geometrie van de aortaboog, gekenmerkt door de meer acute aortaboog angulatie in TGA-patiënten na ASO in vergelijking met gezonde vrijwilligers, heeft geen additionele bijdrage aan de hoge WSS-waarden gevonden in zowel de aortaboog, het proximale en het distale segment van de aorta descendens boven op de WSS-verandering gerelateerd aan de ascendensgeometrie.

Dobutamine geïnduceerde cardiale stress verhoogt de WSS-waarden significant in alle segmenten van de thoracale aorta, met de hoogste procentuele WSS-stijging in de segmenten van de aorta ascendens. De hoogste pieksystolische WSS-waarde in de thoracale aorta is gelegen in het distale aorta ascendens segment, zowel in rust als tijdens dobutamine-stress, maar tijdens stress was dit nog meer uitgesproken. De dobutamine geïnduceerde WSS-stijging in dat segment toont een significante lineaire correlatie met de toename van de linkerkamer ejection fractie, het slagvolume en het hartminuutvolume (cardiac output). Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek kunnen we concluderen dat een beoordeling van aortale bloedflow tijdens dobutamine-stress mogelijk beter de locatie en uitgebreidheid van de vaatwand(en) blootgesteld aan abnormale WSS kan weergegeven; de gebieden die hierdoor meer risico lopen voor vasculaire modellering. Gezien de significante dobutamine-stress geïnduceerde toename van WSS in de neo-aortawortel, die een tangente kracht uitoefent op het neo-aorta weefsel met reeds structurele vaatwandafwijkingen,^{19,20} is het voor te stellen dat stress een rol speelt bij de neo-aortaworteldilatatie in TGA-patiënten na ASO.

Kennis van de uitgebreidheid en verdeling van WSS in de aorta is niet alleen van belang voor patiënten met postoperatieve congenitale hartaandoeningen zoals patiënten na ASO, maar ook voor patiënten met erfelijke bindweefselziekten zoals het Marfan syndroom. Beide patiëntengroepen hebben een progressieve worteldilatatie als overeenkomstig kenmerk, maar het is bewezen dat Marfan patiënten risico lopen op het ontstaan van een dissectie en/of ruptuur van de aorta.^{21, 22} In TGA-patiënten zijn neo-aortaworteldilatatie en kleplekkage bekend, maar aortadissecties zijn tot dusver niet in de literatuur gerapporteerd. Om te leren van patiënten met een aortopathie met verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire events, hebben we ook een 4D flow MRI-onderzoek uitgevoerd bij pediatrie patiënten met het Marfan syndroom. Deze studie is uitgevoerd in samenwerking met het Amerikaanse Lurie Children's Hospital en de Northwestern University Feinberg School of Medicine uit Chicago en de resultaten zijn samengevat in **Hoofdstuk 9**. Zowel hemodynamische parameters afgeleid van 4D flow, semi-kwantitatieve karakterisering van bloedstroompatronen en segmentale WSS-analyse in de thoracale aorta, als de dimensies van de aorta zijn beoordeeld bij kinderen met het Marfan syndroom en zijn vergeleken met een voor de leeftijd geschikte controle groep. Een substantieel deel van de kinderen met het Marfan syndroom heeft opvallend andere aorta bloedstroom patronen in vergelijking met gezonde controles, bestaande uit opvallende vortices (vortexfenomenen) in de proximale aorta descendens en niet-fysiologische helix-vormige bloedstroom fenomenen, afkomstig van de aortawortel zich voortzettend naar de aorta ascendens. Deze veranderde bloedstroom patronen en de gedetecteerde lagere WSS-waarden zijn het meest uitgesproken in de proximale aorta ascendens en de proximale aorta descendens, segmenten waar aortadissecties of aortarupturen doorgaans ontstaan. De vortex patronen en abnormale WSS correleren met de regionale afmetingen van de proximale aorta descendens en zijn mogelijk waardevolle aanvullende hemodynamische markers voor de ernst van de ziekte. Langdurige follow-up van deze patiënten zal het onderscheidend vermogen van deze van 4D flow MRI-afkomstige parameters aangeven voor de progressie van aortadilatatie en/of het optreden van ernstige aortacomplicaties op deze voorkeurs locaties.

Conclusie

In dit proefschrift zijn meerdere aspecten van de aortaproblematiek bij patiënten met TGA bestudeerd. Neo-aorta-afmetingen en de neo-aortaklepfunctie tonen in de loop van de tijd een progressieve neo-aortaworteldilatatie zonder stabilisatie op volwassen leeftijd waarbij de neo-aortaworteldiameter de kritische factor blijkt te zijn voor verdere achteruitgang in neo-aortaklepfunctie. Deze bevindingen, samen met de aangetoonde verhoogde incidentie van heroperatieve chirurgie aan de neo-aortaklep en/of de neo-aortawortel in het afgelopen decennium, impliceren dat het aantal heroperaties voor late neo-aortawortelcomplicaties verder zal toenemen met langere follow-up.

De pathofysiologie van de progressieve worteldilatatie is onvolledig begrepen en meest waarschijnlijk multifactorieel. In dit proefschrift wordt aangetoond dat een mannelijk geslacht en een meer complexe TGA-morfologie (TGA-VSD en Taussig-Bing anomalie) onafhankelijke risicofactoren zijn voor dilatatie van de neo-aorta. De inzichten uit de huidige 4D flow MRI-studies suggereren ook een bijdrage van hemodynamische factoren welke geassocieerd zijn met de ASO-specifieke thoracale aortageometrie.

Perspectief voor de toekomst

Belangrijke onderzoeksgebieden die de patiëntenzorg na ASO in de nabije toekomst beïnvloeden moeten worden gericht op gepersonaliseerde cardiovasculaire behandeling ter optimalisatie van de langetermijntoekomst. Op basis van de inzichten verkregen uit dit proefschrift bieden de volgende gebieden perspectief voor verdere ontwikkeling met klinische relevantie:

- De ontwikkeling van predictie en risicostratificatie modellen op basis van seriële data door gestandaardiseerde imaging protocollen en het vastleggen van event data, zoals het volgen van aorta dimensies en het optreden van neo-aortakleplekkage in dit proefschrift. Deze kunnen dienen voor een wetenschappelijk onderbouwd individueel patiënt follow-up schema met adequaat zorgniveau voor elke patiënt, maximalisatie van efficiëntie en verbetering van het resultaat op populatieniveau.
- Inzetten op longitudinaal en aanvullend 4D flow MRI-onderzoek voor TGA-patiënten na ASO, door deze op te nemen als standaard onderzoek gedurende follow-up.
 - Hiermee kunnen vraagstukken rondom de interindividuele verschillen in aortahemodynamica tussen TGA-patiënten geopereerd met verschillende ASO-technieken (bijvoorbeeld met en zonder de toepassing van Lecompte manoeuvre) en tussen TGA-patiënten met verschillende anatomie (bijvoorbeeld met of zonder VSD en TGA-subgroepen met verschillende ruimtelijke positie van de grote slagaders) verder worden opgelost om uiteindelijk individuele chirurgische management strategieën te optimaliseren voor de beste langetermijnresultaten.
 - Daarnaast kan longitudinaal aorta 4D flow MRI-onderzoek helpen bij het voorspellen van aortacomplicaties (worteldilatatie, aortadissectie of aortaruptuur). Specifieke hemodynamische markers kunnen indicatief zijn voor het tijdig timen van interventies (wortelvervanging) en kunnen zo het klinische resultaat voor dilaterende aorta's optimaliseren, aangezien de huidige behandelstrategieën voor preventieve aortachirurgie onvolmaakt en enkel gebaseerd zijn op absolute aortadiameters.
 - Integratie van patiënt-specifieke aorta 4D flow informatie in computergestuurde modellen, geijkt op de simulatie van de effecten van bloedvatgeometrie en bloedstroom op de vaatwand (genaamd Computational Fluid Dynamics), maken het preoperatief mogelijk de hemodynamische respons van een chirurgische (her)ingreep te voorspellen. Met deze toepassing kan de meest optimale chirurgische aanpak van

een probleem op voorhand worden bepaald. Voor patiënten na ASO kan bijvoorbeeld de beste gepersonaliseerde pasvorm van een aorta vaatprothese (grootte, kromming en lengte) voor implantatie worden bepaald, ter vervanging van het afwijkende deel van het bloedvat, met behoud van de meest optimale flow in en voorbij de geïmplanteerde vaatprothese.

Referenties

1. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, de Souza LC, Neger F, Galantier M, Souza JE. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol.* 1975;28(4):461-64.
2. Vida VL, Zanotto L, Zanotto L, Stellin G, European Congenital Heart Surgeons Association Study G, Padalino M, Sarris G, Protopapas E, Prospero C, Pizarro C, et al. Left-Sided Reoperations After Arterial Switch Operation: A European Multicenter Study. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(3):899-906.
3. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(6):599-605.
4. Vigneswaran TV, Akolekar R, Syngelaki A, Charakida M, Allan LD, Nicolaidis KH, Zidere V, Simpson JM. Reference Ranges for the Size of the Fetal Cardiac Outflow Tracts From 13 to 36 Weeks Gestation: A Single-Center Study of Over 7000 Cases. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007575.
5. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhall CJ, Ebbers T, Francios CJ, Frydrychowicz A, Geiger J, Giese D, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:72.
6. Kamphuis VP, Westenberg JJM, van der Palen RLF, Blom NA, de Roos A, van der Geest R, Elbaz MSM, Roest AAW. Unravelling cardiovascular disease using four dimensional flow cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(7):1069-81.
7. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, Glaze SJ, Loudon M, Pitcher A, Davis A, Prendergast B, Markl M, Barker AJ, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):499-507.
8. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, Harloff A, Schlensak C, Geiger J, Stiller B, Arnold R. Aortic hemodynamics in patients with and without repair of aortic coarctation: in vivo analysis by 4D flow-sensitive magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011;46(5):317-25.
9. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, Malaisrie SC, McCarthy P, Collins J, Carr J, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation.* 2014;129(6):673-82.
10. van Ooij P, Markl M, Collins JD, Carr JC, Rigsby C, Bonow RO, Malaisrie SC, McCarthy PM, Fedak PWM, Barker AJ. Aortic Valve Stenosis Alters Expression of Regional Aortic Wall Shear Stress: New Insights From a 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging Study of 571 Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e005959.
11. Burris NS, Sigovan M, Knauer HA, Tseng EE, Saloner D, Hope MD. Systolic flow displacement correlates with future ascending aortic growth in patients with bicuspid aortic valves undergoing magnetic resonance surveillance. *Invest Radiol.* 2014;49(10):635-9.
12. Guzzardi DG, Barker AJ, van Ooij P, Malaisrie SC, Puthumana JJ, Belke DD, Mewhort HE, Svystonyuk DA, Kang S, Verma S, et al. Valve-Related Hemodynamics Mediate Human Bicuspid Aortopathy: Insights From Wall Shear Stress Mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):892-900.
13. Burk J, Blanke P, Stankovic Z, Barker A, Russe M, Geiger J, Frydrychowicz A, Langer M, Markl M. Evaluation of 3D blood flow patterns and wall shear stress in the normal and dilated thoracic aorta using flow-sensitive 4D CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:84.
14. Bousset L, Rayz V, McCulloch C, Martin A, Acevedo-Bolton G, Lawton M, Higashida R, Smith WS, Young WL, Saloner D. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke.* 2008;39(11):2997-3002.
15. Koolbergen DR, Manshanden JS, Yazdanbakhsh AP, Bouma BJ, Blom NA, de Mol BA, Mulder BJ, Hazekamp MG. Reoperation for neo-aortic root pathology after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):474-9.

16. Ntsinjana HN, Capelli C, Biglino G, Cook AC, Tann O, Derrick G, Taylor AM, Schievano S. 3D morphometric analysis of the arterial switch operation using in vivo MRI data. *Clin Anat.* 2014;27(8):1212-22.
17. Agnoletti G, Ou P, Celermajer DS, Boudjemline Y, Marini D, Bonnet D, Aggoun Y. Acute angulation of the aortic arch predisposes a patient to ascending aortic dilatation and aortic regurgitation late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):568-72.
18. Martins D, Khraiche D, Legendre A, Boddaert N, Raisy O, Bonnet D, Raimondi F. Aortic angle is associated with neo-aortic root dilatation and regurgitation following arterial switch operation. *Int J Cardiol.* 2019;280:53-6.
19. Lalezari S, Hazekamp MG, Bartelings MM, Schoof PH, Gittenberger-De Groot AC. Pulmonary artery remodeling in transposition of the great arteries: relevance for neo-aortic root dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):1053-60.
20. Lalezari S, Mahtab EA, Bartelings MM, Wisse LJ, Hazekamp MG, Gittenberger-de Groot AC. The outflow tract in transposition of the great arteries: an anatomic and morphologic study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1300-5.
21. de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, Di Eusanio M, Gilon D, Montgomery DG, Evangelista A, Braverman AC, Chen EP, Isselbacher EM, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):633-41.
22. Groth KA, Stochholm K, Hove H, Kyhl K, Gregersen PA, Vejlsstrup N, Ostergaard JR, Gravholt CH, Andersen NH. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(2):105-12.