



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Imaging the prenatal brain in congenital heart defects

Everwijn, S.M.P.

Citation

Everwijn, S. M. P. (2023, December 13). *Imaging the prenatal brain in congenital heart defects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3672336>

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/1887/3672336>

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

SAMENVATTING

Kinderen geboren met aangeboren hartafwijkingen (aangeboren hartafwijking, AHA) leven tegenwoordig langer en gezonder dan kinderen met AHA die enkele decennia geleden geboren werden, dankzij de vooruitgang in perinatale, peri-operatieve - en neonatale zorg. Lange termijn studies naar kinderen geboren met (geïsoleerde) AHA tonen echter vaker problemen die buiten de cardiologische problematiek liggen, vooral neurologische ontwikkelingsstoornissen. Daarbij zijn verschillende domeinen van de ontwikkeling aangedaan en laten kinderen onder andere neurologische, cognitieve en gedragsstoornissen zien. In **hoofdstuk 1**, de introductie van dit proefschrift, wordt dit in meer detail besproken.

Wanneer AHA prenataal gedetecteerd worden, laat dat een positief effect op de overleving en de neurologische ontwikkeling op lange termijn bij geïsoleerde hartafwijkingen zien. Verhogen van deze detectie is daarom van groot belang om de langetermijn-uitkomsten te verbeteren. Historisch gezien worden AHA met een echografisch abnormaal vier-kamerbeeld beter gedetecteerd dan hartafwijkingen met een normaal vier-kamerbeeld. De laatstgenoemde hartafwijkingen hebben immers afwijkende uitstroombanen, die aanzienlijk moeilijker te herkennen zijn. **Deel één, hoofdstuk 2** van dit proefschrift toont de vergelijking van de detectie van transpositie van de grote vaten (TGA) en tetralogie van Fallot (ToF) tussen twee tijdperiodes: vóór en na de introductie van het three-vesselview. De toevoeging van dit vlak als verplicht item in het Nederlandse screeningsprotocol voor de twintig weken echo resulteerde in een toename van de detectie van TGA van 44% naar 82%, en de detectie van ToF van 43% naar 67%.

Om de invloed van een prenatale diagnose op sterftcijfers tussen gedetecteerde en niet-gedetecteerde gevallen te onderzoeken, bestudeerden we sterftcijfers van pasgeborenen met TGA binnen de geografische regio Amsterdam-Leiden tussen 2007 en 2015. Ervan uitgaande dat deze pasgeborenen onmiddellijk postnatale zorg zouden krijgen, hadden 4 van de 9 sterfgevallen mogelijk voorkomen kunnen worden met een prenatale diagnose. Dit hoofdstuk onderschrijft derhalve het belang van een prenatale diagnose om de mortaliteit in TGA-gevallen te verlagen.

In **deel twee** van dit proefschrift wordt de prenatale neurologische ontwikkeling bij CHD onderzocht. **Hoofdstuk 3** is een systematisch literatuur-onderzoek en meta-analyse van studies over dit onderwerp die voor november 2015 zijn gepubliceerd. Deze review toonde aan dat foetus met hartafwijkingen een significant kleinere hoofdomtrek laten zien in vergelijking met controles; dit was gemeten met

MRI, echoscopie of postnataal. De rijping van de hersenen werd voornamelijk bestudeerd met MRI, waarbij in verschillende studies tekenen van vertraagde rijping werden gevonden. De studies die werden opgenomen in deze systematische review vertoonden echter verschillende methodologische tekortkomingen, zoals selectie-bias (in sommige studies werden alleen ernstige hartafwijkingen met slechte lange termijn-uitkomsten bestudeerd), bij sommige studies ontbrak de daadwerkelijke correlatie met de uitkomst na de geboorte en werden foetussen met genetische syndromen niet geëxcludeerd. Bovendien werden structurele hersenafwijkingen toegeschreven aan verworven letsel als gevolg van hemodynamische veranderingen tijdens de zwangerschap, hoewel die feitelijke correlatie niet werd bestudeerd.

Om de prenatale neurologische ontwikkeling te onderzoeken zonder de zwakke punten van de beschreven studies, werd in 2014 de HAND (Heart And Neurodevelopment) studie gestart, die de cerebrale ontwikkeling onderzoekt bij foetussen met geïsoleerde aangeboren hartafwijkingen. Alle opeenvolgende gevallen die naar ons tertiaire centrum, het Leids Universitair Medisch Centrum, zijn verwezen, werden tot aan de bevalling elke 4 weken onderzocht middels neurosonografie. Omdat de HAND-studie alleen geïsoleerde AHA omvat, werden foetussen met bekende en vermoede genetische afwijkingen niet geïnccludeerd, of na de geboorte geëxcludeerd wanneer dit het geval was. Tijdens de neurosonografische onderzoeken gedurende de zwangerschap, werden zowel 2D als 3D beelden gemaakt. De gegevens van deze onderzoeken resulteerden in de volgende hoofdstukken.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de haalbaarheid van neurosonografie in een klinische setting, wat betekent dat de onderzoeken in een beperkt tijdsbestek werden uitgevoerd. Zowel foetus met een congenitale hartafwijking als normale foetus werden onderzocht. De zichtbaarheid van verschillende hersenstructuren werd gescoord door onderzoekers, die geblindeerd waren voor de aan- of afwezigheid van een hartafwijking. De intra-observer en interobserver variatie bleek uitstekend te zijn. Een neurosonografisch onderzoek werd als compleet beschouwd als ten minste 7/9 geanalyseerde hersenstructuren zichtbaar waren in de opgenomen beelden en clips. In de CHD-groep werd dit in 79% van de onderzoeken aangetroffen en in de controlegroep in 90% van de onderzoeken. In beide groepen leverden de onderzoeken die werden uitgevoerd tussen 22-34 weken zwangerschap de beste resultaten op, en deze termijn wordt dus beschouwd als het optimale tijdstip voor neurosonografie. Ook waren de structuren die zichtbaar zijn in het transversale of axiale vlak (laterale ventrikel, cerebellum en cavum septum pellucidum) en het coronale vlak (voorhoornen) in vrijwel alle onderzoeken zichtbaar. Er werd ook gekeken naar veel voorkomende factoren die mogelijk van invloed kunnen zijn op de zichtbaar-

heid van hersenstructuren. De volgende factoren bleken niet statistisch significant; moeders met een BMI hoger dan 30, foetus die zich in stuit of dwarsligging presenterden en placenta's die niet aan de voorkant lagen. Deze studie toonde aan dat neurosonografie om de hersenontwikkeling te monitoren mogelijk is, maar als er een indicatie is voor uitgebreide neurosonografie en de noodzaak om elke structuur van de hersenen te zien, moeten er langere tijdslots worden gepland dan de 30 minuten die beschikbaar waren. Uitgebreide neurosonografie met een onbeperkt tijdslot, waarin er ook tijd is om te wachten tot de foetus zich uit een ongunstige positie beweegt, geeft geen realistische weergave van de dagelijkse praktijk.

De prenatale corticale ontwikkeling die werd gemonitord middels 2D echoscopie en vergeleken in AHA en controles, wordt beschreven in **hoofdstuk 5**. Negen verschillende sulci (Sylvius, parieto-occipitale, centrale, calcarine en cingulate fissuren) en hersengebieden (frontale, pariëtale, occipitale en temporale gebieden) werden gescoord met behulp van een classificering tussen 0 (geen corticale maturatie) tot 5 (volledige maturatie). Van de geanalyseerde corticale structuren waren alleen de cingulate fissuur en de fissuur van Sylvius significant vertraagd in vergelijking met controles. Veranderingen in deze fissuren komen ook voor bij kinderen met gedragsproblemen, zoals ADHD. Mogelijk zijn de vertragingen in de corticale ontwikkeling die in dit onderzoek werden gevonden, een eerste uiting van een veranderde neurologische ontwikkeling bij kinderen met AHA. De verschillen die in deze studie werden gevonden, waren echter zeer subtiel (-0,25 punt per fissuur), waardoor het onduidelijk is hoe klinisch relevant deze bevindingen zijn. In theorie zouden deze kleine verschillen van de normale ontwikkeling op zeer jonge leeftijd kunnen leiden tot grote verschillen op latere leeftijd, omdat het missen van bepaalde ontwikkelingsmijlpalen zou kunnen leiden tot grote ontwikkelingsachterstanden.

Voor de analyses in **hoofdstuk 6** en **7** werd een deep-learning software algoritme toegepast op de 3D-hersenvolumes verkregen met de HAND-studie, om de corticale leeftijd te bepalen. De corticale leeftijd werd vergeleken met de werkelijke zwangerschapsduur bij foetus met AHA en controles, om zo de snelheid van corticale rijping weer te geven. Het gebruik van een deep-learning algoritme om de corticale ontwikkeling te analyseren bleek beter dan handmatige analyse. Dit is het gevolg van het feit dat het algoritme getraind is met een grote dataset van normaal ontwikkelde hersenen en precies kan weergeven welke gebieden de corticale ontwikkeling vertegenwoordigen in elke fase van de prenatale ontwikkeling. Theoretisch bepaalt het algoritme de corticale ontwikkeling nauwkeuriger in vergelijking met handmatig geselecteerde en gescoorde corticale sulci en hersengebieden.

In **hoofdstuk 6** werd het bovengenoemde algoritme voor het eerst in een klinische setting toegepast. Een groep van 90 geïsoleerde foetussen met AHA en 75 controles onderzocht middels echografie waarvan de corticale rijping werd berekend werd met behulp van het bovengenoemde algoritme. De belangrijkste bevinding was een significante maar kleine vertraging van drie dagen bij foetussen met AHA vergeleken met controle foetus. Deze vertraging bleef gelijk gedurende de hele zwangerschap, wat eerdere rapporten over toenemende vertraging gedurende de zwangerschap tegensprekt. Zoals eerder genoemd, zou de kleine vertraging in corticale rijping, die werd gevonden in deze studie, mogelijk een klinisch significante vertraging in de corticale ontwikkeling kunnen vertegenwoordigen die een effect zou kunnen hebben in het latere leven. Het is echter ook aannemelijk dat andere factoren die later in het leven optreden, een rol kunnen spelen in de neurologische ontwikkelingsachterstand van kinderen met AHA.

Om de rol van bloeddorstrooming en zuurstoftoevoer naar de hersenen van foetussen met verschillende typen AHA te onderzoeken, wordt in **hoofdstuk 7** een subgroepanalyse gepresenteerd. In totaal werden 660 echoscopische onderzoeken uitgevoerd bij 142 AHA-foetussen en 75 controles geanalyseerd met behulp van het algoritme voor de corticale ontwikkeling. In de twee subgroepen met TGA en AHA waarbij het bloed intracardiaal gemengd wordt (bijv. ToF en AVSD) werd een significante vertraging van maximaal vier dagen gevonden vergeleken met controles. Of deze bevindingen alleen kunnen worden toegeschreven aan de veranderde zuurstoftoevoer naar de hersenen als gevolg van de AHA, blijft onzeker. Een groot aantal factoren zou een rol kunnen spelen in de ontstaanswijze van neurologische ontwikkelingsachterstand bij kinderen met AHA, waarvan sommige misschien nog niet bekend zijn.

Tot slot worden in **hoofdstuk 8** alle bevindingen in dit proefschrift besproken en worden aanbevelingen gedaan om prenatale screening te verbeteren. Verder worden toekomstige onderzoeksgebieden, zoals de correlatie met placenta-pathologie, gepresenteerd.