Universiteit Leiden
The Netherlands

Blood flow dynamics in the total cavopulmonary connection long-term after Fontan completion

Rijnberg, F.M.

Citation

Rijnberg, F. M. (2023, December 20). *Blood flow dynamics in the total cavopulmonary connection long-term after Fontan completion*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3674148

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/1887/3674148

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

CHAPTER 13

Dutch summary

Nederlandse samenvatting

Introductie

Cardiologie is flow[1], en vooral patiënten met een Fontan circulatie worden gekenmerkt door belangrijke veranderingen in de bloedstroming. Omdat er geen subpulmonale ventrikel meer aanwezig is die de circulatie richting de longen verzorgd, is de wisselwerking tussen druk, bloedstroom en weerstand in het Fontan traject en de longcirculatie kwetsbaar, met slechts een kleine marge voor suboptimale hemodynamiek. In analogie met de wet van Ohm wordt de longcirculatie bij Fontan patiënten bepaald door de relatie tussen de perfusiedruk, dat wil zeggen het verschil tussen de centrale veneuze druk en de atriale druk, en de weerstand van de bloedstroom in de totale cavopulmonale connectie (TCPC) en in het longvaatbed. Omdat de centrale veneuze druk idealiter zo laag mogelijk is om eindorgaancomplicaties (e.g. leverfibrose)[2] te voorkomen, is de perfusiedruk slechts beperkt. Om deze reden is het bereiken van minimale weerstand in de TCPC en het longvaatbed van cruciaal belang om een adequate bloedstroming te bereiken.

In dit proefschrift wordt de belangrijkste focus gelegd op de evaluatie van de bloedstroming efficiëntie in de TCPC, het gebied tussen de onderste holle ader, leveraders, bovenste holle ader en beide longslagaders, met behulp van 4D flow MRI en patiënt-specifieke computer simulatie modellen (computational fluid dynamic modellen). De TCPC is een klinisch interessant gebied omdat het chirurgisch wordt aangelegd en daarom kan de identificatie van ongunstige TCPC kenmerken en de daarmee samenhangende inefficiënte bloedstroming potentieel leiden tot verbeteringen in de chirurgische techniek. Tevens kan de TCPC mogelijk geoptimaliseerd worden middels (cathether) reinterventie.

Deel I: Langetermijn resultaat na de Fontan procedure

In **hoofdstuk 2** wordt de lange termijn uitkomst gerapporteerd van patiënten met een eenkamerhart die de Fontan operatie ondergingen in het Centrum voor Congenitale Hartziekten Amsterdam-Leiden (CAHAL) tussen 1972-2016 (mediane follow-up 11,9 jaar, IQR 7,6-17,5 jaar). In totaal werden 277 patiënten geïncludeerd, waarvan 72 atriopulmonale verbindingen (APC)/Björk-modificaties (rechteratrium naar rechterventrikel conduit), 42 laterale tunnels en 163 extracardiale conduits. De operatieve mortaliteit daalde in de loop van de tijd tot 1,2% bij onze meest recente patiëntengroep met een extracardiale conduit. De lange termijn overleving was 31% na 35 jaar voor patiënten met een atriopulmonale connectie/Björk, 87% na 20 jaar voor patiënten met een laterale tunnel en 99% na 15 jaar voor Fontan patiënten met een extracardiale conduit. Er wordt nu geschat dat 85% van de patiënten met een

eenkamerhart die nu geopereerd wordt nog in leven zal zijn 30 jaar na de Fontan operatie, wat de enorme verbetering in de lange termijn overleving van Fontan patiënten illustreert[3]. De meerderheid van de Fontan patiënten wordt echter in de loop van de tijd geconfronteerd met belangrijke complicaties. In ons cohort was de afwezigheid van Fontan-gerelateerde morbiditeit (Fontan-falen, tachy- en bradyaritmie of tromboembolische/neurologische complicaties) slechts 19% op 20-jarige leeftijd in de APC/Björk-groep, 59% op 15-jarige leeftijd in de laterale tunnelgroep en 77% op 15-jarige leeftijd in de extracardiale conduit groep. Met name het optreden van tachyaritmieën ging gepaard met een verhoogd risico op Fontan-falen (hazard ratio 2,6) en tromboembolische en/of neurologische voorvallen (hazard ratio 3,6). Tachyaritmieën kunnen resulteren in een snelle hemodynamische verslechtering met toename van de centrale veneuze druk en worden in deze patiëntengroep slecht verdragen.[4]

Het verkrijgen van een ongeobstrueerde ventriculaire uitstroombaan, indien een obstructie aanwezig is, is een belangrijk doel in het management van patiënten met een eenkamerhart. In **hoofdstuk 3** worden de lange termijn resultaten gerapporteerd van directe opheffing van ventriculaire uitstroombaan obstructie. Bij deze patiënten moet het bloed door een ventriculair septumdefect (VSD) naar een rudimentaire subaortaal ventrikel stromen en dit pad kan obstructief worden. Dit betreft een zeldzame en lastig te managen patiëntengroep met een onbekende optimale chirurgische strategie. Deze obstructie kan direct (VSD vergroten ± vergroten van het subaortale ventrikel) of indirect worden opgeheven (e.g. Damus-Kaye-Stansel (DKS) of Norwood). In onze ervaring met 23 kinderen tussen 1989 en 2016 resulteerde directe verlichting van de subaortale obstructie in een relatief hoog percentage reobstructie (30%) en vorming van (pseudo) aneurysma's ter plaatse van het geaugmenteerde ventrikel (50%), maar was er een laag risico op een atrioventriculair block waarvoor pacemaker implantatie noodzakelijk was (4%). Tevens onderging de meerderheid van de patiënten een succesvolle Fontan operatie (86%). Deze methode zou derhalve bij geselecteerde patiënten een goede en relatief eenvoudige methode kunnen zijn voor het opheffen van de subaortale obstructie, en vooral bij patiënten met neonatale subaortale obstructie kan het een neonatale Norwood/DKS, indien noodzakelijk, uitstellen naar een later stadium met mogelijk betere resultaten.

Hoewel de lange termijn uitkomsten van de verschillende chirurgische technieken die in hoofdstuk 2 worden beschreven ook verschillende chirurgische tijdperken vertegenwoordigen waarin de medische zorg in de loop der tijd is verbeterd, zal het vermijden van een verwijd rechter atrium en daaraan gerelateerde inefficiënte bloedstroming, thrombusvorming en tachyaritmieën aanzienlijk hebben bijgedragen aan de verbeterde uitkomst van hedendaagse Fontan patiënten ten opzichte van de patiënten met een atriopulmonale verbinding.[5] Om de lange termijn uitkomsten

verder te verbeteren is een beter begrip van de Fontan fysiologie noodzakelijk en is het belangrijk de hemodynamische staat van de Fontan circulatie gedurende follow-up goed in kaart te brengen om potentiële afwijkingen vroegtijdig op te sporen. Het doel in **deel II en III** van dit proefschrift was om de rol van bloedstromingsefficiëntie in de TCPC te evalueren met behulp van geavanceerde flow-imaging technieken en om de relatie tussen de aanwezigheid van ongunstige, inefficiënte TCPC bloedstroompatronen en klinische uitkomsten te onderzoeken.

Deel II: In vivo hemodynamiek in de Fontan circulatie

In dit deel van het proefschrift wordt de bloedstroming in de TCPC prospectief geëvalueerd met behulp van meerdere verschillende MRI sequenties, waaronder 2D flow MRI, real-time 2D flow MRI en 4D flow MRI. In **hoofdstuk 4** wordt de invloed van respectievelijk de hartcyclus en de ademhalingscyclus op de bloedstroming in de Fontan circulatie besproken. Omdat er bij Fontan patiënten geen subpulmonale ventrikel aanwezig is welke actief het bloed richting de longen pompt, is de perfusie druk voor de longcirculatie beperkt. Als gevolg hiervan wordt de pulmonale bloedstroming sterk beïnvloed door kleine intrathoracale drukveranderingen tijdens de ademhaling. De ademhaling wordt daarom vaak beschouwd als een belangrijke "pomp" om voorwaartse pulmonale bloedstroom te bewerkstelligen, waarbij de negatieve intrathoracale druk tijdens het inademen bloed richting de longen zuigt. Recent onderzoek laat echter zien dat ademhaling inderdaad leidt tot pulsatie van de bloedstroming richting de longen, maar niet leidt tot een netto toename van de bloedstroming naar de longen.[6,7] Daarentegen is de pulsatie van de bloedstroming gedurende de hartcyclus minimaal, maar wel de belangrijkste factor voor de netto hoeveelheid bloedstroom richting de longen. Met andere woorden, de toename van de bloedstroom tijdens inademing wordt grotendeels gecompenseerd door een afname van de bloedstroom tijdens de uitademing en heeft daardoor geen significante invloed op de absolute hoeveelheid bloed die richting de longen stroomt. De meeste conventionele MRI technieken om bloedstroming te meten, inclusief 4D flow MRI, meten de bloedstroming gedurende de hartcyclus en missen daardoor volledig de bloedstromingsdynamiek tijdens de ademhaling.

Vanwege de minimale pulsatiliteit in de TCPC gedurende de hartcyclus hebben we een nieuwe 3D flow MRI techniek ontwikkeld en geïntroduceerd in **hoofdstuk 5**. Met 3D flow MRI kunnen de gemiddelde bloedstroomsnelheden gedurende een hartcyclus verkregen worden. Meerdere van bloedstroom afgeleide hemodynamische parameters werden vergeleken met conventionele 2D- en 4D flow MRI. De belangrijkste resultaten laten zien dat 3D flow MRI een goede tot uitstekende correlatie toonde voor

meerdere verschillende parameters (e.g. bloedstroomsnelheden, systemische naar pulmonale collaterale flow, pulmonale bloedstroom verdeling) met conventionele 2D- en 4D flow MRI technieken. Bovendien werden vrijwel identieke driedimensionale stromingspatronen vastgelegd met behulp van 3D flow MRI vergeleken met 4D flow MRI. 3D flow MRI scans waren echter tienmaal zo snel (1,6 minuten voor 3D flow MRI versus 16 minuten voor 4D flow MRI), terwijl een aanzienlijk hogere beeldkwaliteit werd bereikt. Lange scantijden zijn momenteel een van de nadelen van 4D flow MRI en 3D flow MRI kan daarom leiden tot een betere klinische toepasbaarheid van driedimensionale beeldvorming van de bloedstroming bij Fontan patiënten.

Met 4D flow MRI kunnen driedimensionale bloedstroompatronen niet alleen worden gevisualiseerd, maar kunnen ook bloedstroom gerelateerde hemodynamische parameters worden gekwantificeerd, zoals de kinetische energie, viskeus energieverlies en vorticiteit. Hiermee kunnen gebieden met een abnormale, ongunstige flow efficiëntie inzichtelijk gemaakt worden. In **Hoofdstuk 6** wordt gekeken naar van 4D flow MRI afgeleide hemodynamische parameters in verschillende segmenten van de TCPC. Om deze 4D flow MRI hemodynamische parameters in de TCPC systematisch te kunnen evalueren en vergelijken in een cohort Fontan patiënten is er een semi-automatische segmentele analyse methode ontwikkeld. Resultaten laten zien dat het Fontan conduit en de linker longslagader de TCPC segmenten waren met de meest ongunstige hemodynamische parameters en interventie gericht op deze segmenten kan dan ook potentieel voor verbeterde bloedstroom efficiëntie zorgen. Er werd een significante correlatie waargenomen tussen een kleiner dwarsdoorsnede oppervlak van het Fontan conduit en toegenomen energieverlies in de bloedstroming aldaar, wat het belang van een adequate maat conduit op bloedstroom efficiëntie onderstreept. Een vortex in de bloedstroming werd waargenomen in het centrale gedeelte van de TCPC en in de linker longslagader bij 25-46% van de patiënten en de aanwezigheid van een vortex ging gepaard met een verhoogd energieverlies in deze segmenten. Interessant is dat patiënten met een vortex in de longslagader een significant groter dwarsdoorsnede oppervlak hadden van deze longslagader vergeleken met patiënten zonder vortex. Dit geeft aan dat de dwarsdoorsnede oppervlakte van de longslagader alleen de hemodynamische weerstand voor de bloedstroming richting de longen niet volledig karakteriseert. Dit laat zien hoe relevante informatie kan worden verkregen met 4D flow MRI bij Fontan patiënten die niet kan worden verkregen met conventionele diagnostische modaliteiten.

Het tweede artikel in **hoofdstuk 6** focust zich op de evaluatie van bloedstroompatronen en gerelateerde hemodynamische parameters in het gebied tussen de onderste holle ader en de connectie met het extracardiale conduit. Er werd een grote heterogeniteit in geometrie en gerelateerde bloedstroompatronen waargenomen in dit gebied,

waaronder patiënten met een relatief rechte verbinding met minimale verstoring in de bloedstroming met lage energieverliezen. Bij een deel van de patiënten was er echter sprake van een duidelijke mismatch tussen de onderste holle ader en het extracardiale conduit als gevolg van een te klein conduit of was deze connectie vervormd, wat in beide gevallen resulteerde in ongunstige bloedstroompatronen met verhoogde energieverliezen.

Het derde artikel laat een voorbeeld zien waarin evaluatie van de bloedstroming in de TCPC met 4D flow MRI belangrijke inzichten kan opleveren die niet verkregen werden met conventionele beeldvorming. Dit case-report toont hoe de aanwezigheid van een overgebleven truncus pulmonalis leidt tot een tornado-achtige, spiraalvormige bloedstroming aldaar die gepaard gaat met een verhoogd energieverlies. Meer dan een derde van het totale energieverlies in de TCPC vindt plaats binnen deze gedilateerde truncus pulmonalis. Belangrijk is dat dit eenvoudig kan worden voorkomen door de truncus pulmonalis te verwijderen of te clippen tijdens de Glenn- of Fontan operatie.

In **hoofdstuk 7** wordt in een case-report aangetoond dat een 16mm Goretex conduit, geïmplanteerd op 3-jarige leeftijd, te klein is geworden op volwassen leeftijd aangezien er een belangrijke stroomversnelling vanuit de onderste holle ader richting het Fontan conduit plaats vindt. Ten tweede toont 4D flow MRI analyse aan dat deze bloedstroomversnelling vanuit het conduit tot in de bovenste holle ader reikte en resulteerde in verwijding van de bovenste holle ader ter plaatse. De gebieden met stroomversnelling waren geassocieerd met een verhoogde wall shear stress en viskeus energieverlies wijzend op een minder efficiënte bloedstroming.

Hoewel 4D flow MRI analyse van de Fontan circulatie in eerdere hoofdstukken het inzicht gaf dat conventioneel geïmplanteerde conduits te klein kunnen worden voor oudere Fontan patiënten, kan de invloed van ademhaling op de bloedstroming niet worden geëvalueerd met 4D flow MRI. Aangezien de ademhaling de pulsatiliteit van de bloedstroming sterk beïnvloedt, zoals beschreven in hoofdstuk 4, is de evaluatie van de bloedstroming tijdens zowel inademing (fase met de hoogste flow) als uitademing (fase met de laagste flow) belangrijk om de maat van het Fontan conduit te kunnen beoordelen. In het tweede artikel in **hoofdstuk 7** werd 2D real-time flow MRI gebruikt om de bloedstroming te beoordelen tijdens zowel in- als uitademing bij 50 patiënten met 16-20 mm extracardiale conduits. In een cohort van gemiddeld 17 jaar oude patiënten (13 jaar na voltooiing van de Fontan circulatie) werden wederom significante stroomversnellingen waargenomen vanuit de onderste holle ader naar het extracardiale conduit. Deze stroomversnellingen namen significant toe tijdens inademing maar waren ook al aanwezig tijdens uitademing. Hoofdzakelijk bloedstroming uit de leveraders nam toe tijdens inademing en verklaarde verreweg het grootste deel van

de door ademhaling veroorzaakte pulsatiliteit in het Fontan conduit. De invloed van ademhaling op de bloedstroom in de onderste en bovenste holle ader was minimaal. De factor in snelheidstoename van bloedstroming in het Fontan conduit ten opzichte van de onderste holle ader tijdens uitademing en tijdens de gehele ademhalingscyclus correleerde omgekeerd evenredig met de VO2 max. Deze studie laat derhalve zien dat 16-20mm conduits relatief te klein zijn geworden voor oudere Fontan patiënten, wat zorgen oproept over de huidige chirurgische strategie van het implanteren van rigide 16-20mm Goretex conduits bij jonge kinderen.

In **hoofdstuk 8** werd de relatie tussen van 4D flow MRI afgeleide hemodynamische parameters in de TCPC en klinische uitkomsten onderzocht, zoals het inspanningsvermogen en de mate van leverfibrose. Hiervoor werden 62 patiënten prospectief geëvalueerd middels o.a. 4D flow MRI en een MRI van de lever, inclusief T1-mapping van de lever als marker voor leverfibrose/veneuze stuwing. De inspanningscapaciteit werd getest middels een fietstest op de dag van de MRI of binnen 6 maanden rondom de MRI, waaruit onder andere de VO2 max werd bepaald als maat van maximale inspanningscapaciteit. De belangrijkste resultaten toonden aan dat kinetische energie en energieverlies in de bloedstroming in de TCPC positief gecorreleerd waren met lever T1-waarden (lever fibrose/veneuze congestie) en negatief gecorreleerd waren met de VO2 max, terwijl conventionele parameters zoals ventriculaire ejectiefractie en cardiale output geen correlaties lieten zien. Segmentele TCPC analyse gaf opnieuw aan dat de meest ongunstige bloedstroming werd gevonden in het Fontan conduit en de linkerlongslagader. Deze studie laat zien dat 4D flow MRI en afgeleide hemodynamsiche parameters dus veelbelovende, niet-invasieve screeningsmethode zijn voor (vroege) identificatie van patiënten met een verminderde efficiëntie van bloedstroming in de TCPC, wat geassocieerd is met een verminderde inspanningscapaciteit en verhoogde mate van leverfibrose/veneuze congestie.

Deel II van dit proefschrift illustreert derhalve de grote heterogeniteit in bloedstroompatronen en bloedstroom gerelateerde hemodynamische parameters in de TCPC in een cohort Fontan patiënten, waarbij correlaties werden aangetoond tussen ongunstige bloedstroming en klinische uitkomsten. Terwijl meerdere gebieden met minder efficiënte flow werden geïdentificeerd, is de grootte van momenteel gebruikte extracardiale conduits een belangrijke factor voor suboptimale hemodynamiek. In deel III van dit proefschrift wordt de hemodynamiek van het extracardiale conduit in detail bestudeerd in rust en tijdens inspanning door gebruik te maken van geavanceerde computer simulatie modellen (computational fluid dynamic modelling).

Deel III: Computational fluid dynamics in de Fontan circulatie

In **hoofdstuk 9** wordt de rol van het evalueren van bloedstroom energetica in cardiovasculaire aandoeningen besproken, met een focus op de chirurgische en (patho)fysiologische inzichten die zijn verkregen door de vloeistofdynamica in de TCPC te onderzoeken met behulp van Computational Fluid Dynamic (CFD) modellering. Belangrijke inzichten in de rol van de TCPC geometrie op een efficiënte bloedstroming en verdeling van lever veneus bloed richting beide longen worden behandeld. Een optimale TCPC moet immers niet alleen het systemische veneuze bloed zo efficiënt mogelijk naar de longen leiden, er dient tevens een evenwichtige verdeling van lever veneus bloed richting beide longen te zijn om pulmonale arterioveneuze malformaties te vermijden. In **hoofdstuk 10** wordt de aanname dat veneus bloed uit de lever uniform verdeeld is in de bloedstroom ter hoogte van het extracardiale conduit getest door de menging tussen bloed uit de onderste holle ader en uit de lever aders te bestuderen. Met behulp van patiënt-specifieke CFD modellen wordt gekeken naar verschillen in de verdeling van lever veneus bloed wanneer men bloed deeltjes loslaat en volgt vanuit het extracardiale conduit (indirecte methode), waarbij wordt uitgegaan van een uniforme verdeling van lever veneus bloed, of direct vanuit de lever aders (directe methode). De belangrijkste resultaten tonen aan dat bloed uit de lever aders niet volledig mengt met de bloedstroom afkomstig uit de onderste holle ader, wat kan leiden tot onnauwkeurigheden bij de kwantificering van de verdeling van lever veneus bloed naar de longen wanneer men deze op de conventionele indirecte methode berekent.

Een belangrijk voordeel van CFD modellering ten opzichte van in vivo 4D flow MRI beeldvorming van de bloedstroom in de TCPC is de mogelijkheid om het effect van verschillende fysiologische omstandigheden te bestuderen. In **hoofdstuk 11** werd de hemodynamiek van de TCPC met 16-20mm extracardiale conduits tijdens zowel rust als gesimuleerde inspanning bestudeerd met behulp van patiënt-specifieke CFD modellen in 51 patiënten. Middels deze CFD modellen werd onderzocht wat de hemodynamische relevantie van de bevindingen in hoofdstuk 7 zijn door de bloedstroming binnen de TCPC te simuleren en hieruit energieverlies, drukgradiënten en weerstand te bepalen. Tevens werd de dwarsdoorsnede oppervlakte van de verschillende vaten in de TCPC bepaald. De functionele conduit maat werd geïntroduceerd (dwarsdoorsnede oppervlakte van het conduit gecorrigeerd voor flow) als parameter om de geschiktheid van de maat van het geïmplanteerde conduit voor de hoeveelheid flow in een patiënt te beschrijven. De functionele conduit maat was gemiddeld 35-73% kleiner in vergelijking met de andere vaten in de TCPC, wat er wederom op wijst dat 16-20mm conduits relatief te klein zijn geworden voor Fontan patiënten van gemiddeld 16 jaar oud. Tevens was er een omgekeerde niet-lineaire correlatie aanwezig tussen de functionele conduit maat en de van CFD afgeleide hemodynamische parameters, zowel in rust als bij inspanning.

Drukgradiënten van ≥1,0 mmHg in rust en ≥3,0 mmHg tijdens gesimuleerde inspanning werden waargenomen bij patiënten met een conduit ≤45 mm^2/L/min. Bovendien was er een negatieve correlatie tussen de functionele conduit maat en de relatieve toename van de hemodynamische parameters van rust naar inspanning, wat wijst op de sterkste toenames bij patiënten met de kleinste conduits. De weerstand in de TCPC toonde een zwakke correlatie met VO2 max. Het gedeelte van de bloedstroming dat stagneert (snelheid <1cm/s) in de gehele TCPC en in het conduit specifiek was minimaal, zelfs tijdens de uitademing. Dit illustreert dat de momenteel gebruikte conduit maten relatief te klein zijn geworden voor oudere Fontan patiënten. Deze studie benadrukt daarom het belang van een adequate maat van het Fontan conduit om optimale hemodynamica in de TCPC te bewerkstelligen. Alternatieve chirurgische strategieën moeten worden onderzocht om de hemodynamiek van de TCPC in volwassen Fontan patiënten te optimaliseren.

CFD modellering bij Fontan patiënten biedt derhalve relevante inzichten in het functioneren van de TCPC tijdens zowel rust als tijdens gesimuleerde inspanning. Het meten van relatief lage drukgradiënten in rust, zoals conventioneel wordt gedaan tijdens een hartkatheterisatie, betekent niet noodzakelijk dat er sprake is van een ongeobstrueerde TCPC, aangezien drukgradiënten tijdens inspanning significant kunnen stijgen bij een deel van de patiënten.

Conclusie

De langetermijnoverleving voor patiënten met een univentriculair hart en een Fontan circulatie is tegenwoordig uitstekend, waarbij de meerderheid van de patiënten de volwassen leeftijd bereikt. Desondanks blijft het een fragiel evenwicht en zal de meerderheid van de Fontan patiënten op termijn te maken krijgen met complicaties. Geen enkele Fontan patiënt is echter hetzelfde en is er behoefte aan een beter begrip waarom sommige patiënten het op termijn slechter doen, idealiter door (vroege) identificatie van nadelige factoren die kunnen worden geoptimaliseerd. In dit proefschrift werd de rol van efficiëntie van de bloedstroming in de TCPC in detail onderzocht, wat leidde tot meerdere nieuwe inzichten. Een nieuwe, snelle 3D flow MRI scan werd ontwikkeld en bleek superieur te zijn aan de conventionele 2D- en 4D flow MRI scans wat mogelijk kan leiden tot een snellere toepassing in de klinische praktijk. Abnormale flowpatronen werden aangetoond op meerdere plaatsen binnen de TCPC en waren geassocieerd met ongunstige van 4D flow MRI afgeleide hemodynamische parameters. Deze hemodynamische parameters waren geassocieerd met een verminderde inspanningscapaciteit en een verhoogde mate van leverfibrose/veneuze congestie. Een gedetailleerde analyse van de bloedstroming in de TCPC toonde aan dat

de momenteel gebruikte 16-20mm extracardiale conduits relatief te klein worden voor tiener- en jong volwassen Fontan patiënten. Te kleine conduits bleken een belangrijke factor te zijn voor minder efficiënte bloedstroming in de TCPC, vooral tijdens inspanning. Het bereiken van optimale, efficiënte bloedstroming in de TCPC zou uiteindelijk kunnen leiden tot verbeterde langetermijn uitkomsten in deze patiëntengroep.

Toekomstperspectief

De ultieme oplossing voor Fontan patiënten zou het implanteren van een subpulmonale pomp zijn, maar klinische toepassing van een dergelijke oplossing is nog niet in zicht. Tot die tijd blijft het belangrijk om een optimale Fontan circulatie te bereiken en te behouden met minimaal energieverlies, zodat de beschikbare energie maximaal wordt benut. Om dit te bereiken is een optimale TCPC essentieel en is het belangrijk om het functioneren van de TCPC tijdens follow-up regelmatig te evalueren om (subklinische) complicaties op te sporen die potentieel kunnen worden geoptimaliseerd door interventie.

Aanleggen van de TCPC: het extracardiale conduit

Implantatie van rigide conduits bij jonge kinderen leidt tot suboptimale hemodynamiek bij volwassen Fontan patiënten, zoals aangetoond in dit proefschrift. De huidige "one-size-fits-all" benadering is suboptimaal, en de ideale conduit maat zal patiënt-specifiek zijn en voornamelijk afhangen van de hoeveelheid bloed die door het conduit moet stromen. Toekomstig onderzoek moet gericht zijn op de ontwikkeling en toepassing van andere conduit materialen die ofwel kunnen meegroeien met de patient (bijv. tissue-engineered conduits) of die (serieel) gedilateerd kunnen worden. Uiteindelijk moeten in de toekomst conduits van dit soort materialen in plaats van rigide Goretex conduits geïmplanteerd worden om te kleine conduits op volwassen leeftijd te voorkomen.

De "ideale" conduit maat, gebaseerd op van CFD afgeleide hemodynamische parameters zoals bestudeerd in hoofdstuk 11, wordt verwacht rond de 125mm^2/L/min conduit flow. Dit betekent dat de ideale maat van het conduit voor volwassen patiënten ligt tussen 22mm (3 L/min flow in het conduit) en 28mm (5 L/min flow in het conduit). Middels "virtuele chirurgie", waarin het conduit met de computer kan worden vergroot en vervolgens het effect op de bloedstroom kan worden gesimuleerd, moet geverifiëerd worden of deze maten resulteren in optimale hemodynamiek.

Extracardiale conduit versus laterale tunnel

Hoewel we voornamelijk Fontan patiënten met een extracardiale Goretex conduit hebben geïncludeerd, lieten patiënten met een laterale tunnel aanzienlijke verschillen in bloedstroming zien. In tegenstelling tot de relatief te kleine conduits die werden waargenomen bij patiënten met een extracardiaal conduit, vertoonden patiënten met een laterale tunnel vaak verwijde laterale tunnels met lage snelheden (Figuur 1). Een directe vergelijking van de hemodynamiek tussen laterale tunnels en extracardiale conduits bij oudere Fontan patiënten zou dan ook interessant zijn voor toekomstig onderzoek.

Figuur 1: Snelheid van de bloedstroming en wall shear stress heatmaps worden getoond in een Fontan patiënt met een extracardiale conduit (links) en een Fontan patiënt met een laterale tunnel (rechts). Een relatief te klein conduit wordt vaak gezien in patiënten met een extracardiale Fontan conduit, resulterend in toegenomen snelheid en wall shear stress ter plaatse van het conduit. Patiënten met een laterale tunnel hebben echter vaak een aneurysmatische Fontan tunnel met lage snelheden en lage wall shear stress.

Beeldvorming van bloedstroming

De incorporatie van ademhaling in 4D flow MRI, ook wel 5D flow MRI (driedimensionale bloedstroomsnelheid langs de cardiale- en ademhalingscyclus), wordt ontwikkeld en zou kunnen leiden tot een nog gedetailleerdere evaluatie van de bloedstroom dynamiek.[8] Daarentegen kan 3D flow MRI welke over de cardiale cyclus gemiddelde bloedstroming meet, zoals geïntroduceerd in dit proefschrift, voldoende informatie

bieden voor clinici om de prestaties van de TCPC in een fractie van de scan tijd te beoordelen. De korte scantijd van 3D flow MRI biedt ruimte voor verdere optimalisatie van de scan zoals bijvoorbeeld het verbeteren van de resolutie. Een hogere resolutie kan van pas komen bij het gebruik van beeldvorming van bloedstroming in jonge kinderen met kleine bloedvaten. Bovendien zou een vergelijking van de geavanceerde energie parameters tussen 4D- en 3D flow MRI interessant zijn voor toekomstig onderzoek.

Ook seriële beoordeling van 4D- of 3D flow MRI bij Fontan patiënten kan inzicht bieden in hoe bloedstroompatronen, van bloedstroom afgeleide hemodynamische parameters en TCPC geometrie zich in de loop van de tijd ontwikkelen en hoe deze veranderingen verband houden met de langetermijnuitkomst (e.g. inspanningscapaciteit of leverfibrose).

Atrioventriculaire kleplekkage

Naast de rol van bloedstromingsefficiëntie in de TCPC kan atrioventriculaire kleplekkage ook een belangrijke invloed hebben op de hemodynamiek van de Fontan circulatie door verhoging van de atriale druk. Verhoogde atriale drukken zullen leiden tot ofwel een verhoogde centraal veneuze druk danwel zorgen voor een afname van de bloedstroom met mogelijk negatieve gevolgen voor de lange termijn uitkomst. Hoewel de aanwezigheid van een significante atrioventriculaire kleplekkage een bekende risicofactor is voor Fontan falen[9], is het langetermijneffect van milde tot matige lekkage, welke vaak wordt waargenomen tijdens follow-up, niet bekend. Atrioventriculaire kleplekkage zou derhalve een ander relevant gebied van suboptimale hemodynamiek binnen de Fontan circulatie kunnen zijn dat potentieel kan worden geoptimaliseerd.

References

1. Richter Y and Edelman ER. Cardiology is flow. *Circulation*. 2006;113:2679-82.
2. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, Kahn J, Valentino PL, Hofer RE, Taner T, Wald JW, Olthoff KM, Bucuvalas J and Fischer R. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020;142:591-604.
3. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, Hsia TY, Hsu DT, Kovacs AH, McCrindle BW, Newburger JW, Pike NA, Rodefeld M, Rosenthal DN, Schumacher KR, Marino BS, Stout K, Veldtman G, Younoszai AK, d'Udekem Y, American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on C and Stroke N. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019.
4. Ohuchi H, Miyazaki A, Watanabe T, Yamada O, Yagihara T and Echigo S. Hemodynamic deterioration during simulated supraventricular tachycardia in patients after the Fontan operation. *Int J Cardiol*. 2007;117:381-7.
5. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M and Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:682-95.
6. Wei Z, Whitehead KK, Khiabani RH, Tree M, Tang E, Paridon SM, Fogel MA and Yoganathan AP. Respiratory Effects on Fontan Circulation During Rest and Exercise Using Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1818-25.
7. Gabbert DD, Hart C, Jerosch-Herold M, Wegner P, Salehi Ravesh M, Voges I, Kristo I, Bulushi AAL, Scheewe J, Kheradvar A, Kramer HH and Rickers C. Heart beat but not respiration is the main driving force of the systemic venous return in the Fontan circulation. *Sci Rep*. 2019;9:2034.
8. Bastkowski R, Bindermann R, Brockmeier K, Weiss K, Maintz D and Giese D. Respiration Dependency of Caval Blood Flow in Patients with Fontan Circulation: Quantification Using 5D Flow MRI. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2019;1:e190005.
9. King G, Ayer J, Celermajer D, Zentner D, Justo R, Disney P, Zannino D and d'Udekem Y. Atrioventricular Valve Failure in Fontan Palliation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:810-822.