Universiteit
Leiden
The Netherlands

The placenta in fetal congenital heart disease

Snoep, M.C.

Citation
Snoep, M. C. (2025, September 23). *The placenta in fetal congenital heart disease*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4262055

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/1887/4262055

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

SAMENVATTING

Aangeboren hartafwijkingen (CHD) zijn de meest voorkomende aangeboren afwijkingen. Door betere behandelingen zijn de overlevingskansen sterk verbeterd en ligt de focus nu op het verbeteren van lange termijn uitkomsten. Een belangrijk aspect van deze uitkomsten is neurologische ontwikkeling. Veel kinderen met CHD hebben een neurologische achterstand en deze achterstand werd in eerdere studies al voor de geboorte vastgesteld met foetale echo's en MRI's van de hersenen. Naast achterblijvende hersenontwikkeling, komen placenta-insufficiëntie en daaraan gerelateerde zwangerschapscomplicaties vaker voor bij zwangerschappen met foetale CHD. Er wordt gedacht dat veranderde placenta-ontwikkeling bijdraagt aan de achterlopende neurologische ontwikkeling bij deze kinderen.

Door onderzoek naar het gelijktijdig ontstaan van aangeboren hartafwijkingen en afwijkingen in de ontwikkeling van de placenta, kan een beter begrip van de etiologie van aangeboren hartafwijkingen worden verkregen. Door onderzoek te doen naar de wisselwerking tussen de ontwikkeling van het hart en de placenta, kan de fundamentele vraag waarom *en* bij wie aangeboren hartafwijkingen zich manifesteren verder worden onderzocht. Dergelijke onderzoeken zijn van cruciaal belang om onze kennis van aangeboren hartziekten te bevorderen en kunnen mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe preventieve en therapeutische strategieën die gericht zijn op het verminderen van het voorkomen en de impact van CHD. In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt dit onderwerp geïllustreerd in de algemene inleiding. Een systematisch overzicht van de bestaande literatuur over foetale CHD en placenta-ontwikkeling wordt gepresenteerd in **Hoofdstuk 2.** Foetale CHD is gerelateerd aan histologische placenta-afwijkingen en veranderde expressie van angiogenese biomarkers in maternaal bloed en navelstrengbloed. Bovendien wordt veranderde expressie van genen die betrokken zijn bij placenta-ontwikkeling, foetale orgaanontwikkeling en foetale groei gevonden in maternaal bloed en placenta-weefsel van foetale CHD. De complexe ontwikkelingsprocessen van het foetale hart, placentatie en neurologische ontwikkeling blijft grotendeels hypothetisch. Hierom wordt de noodzaak van verdere onderzoek naar deze complexe ontwikkelingspaden in deze studie benadrukt.

In **Hoofdstuk 3** wordt een pilotstudie gepresenteerd waarin histologische placenta-kenmerken van CHD patiënten worden beoordeeld en vergeleken met gezonde controles. Aanzienlijk meer vertraagde uitrijping, maternale vasculaire malperfusie, foetale hypoxie en Doppler-afwijkingen (gerelateerd aan verminderde stroom in de navelstrengslagader en 'brainsparing') worden gezien in de groep met CHD. Bovendien worden hogere 'placenta severity scores' waargenomen in de CHD groep. Om het effect van oxygenatie en doorstroming in de aorta te beoordelen, zijn de patiënten verdeeld in twee subgroepen op basis van cardiale diagnoses. Opvallend genoeg zijn er geen

verschillen in placenta-afwijkingen, foetale groei en foetale Dopplers tussen deze twee hemodynamische groepen.

Als vervolg op deze pilot wordt in **Hoofdstuk 4** een prospectieve studie met een grote reeks opeenvolgende CHD patiënten gepresenteerd. Deze studie bevestigt eerdere resultaten; placenta- en navelstrengafwijkingen komen vaker voor in de foetale CHD groep in vergelijking met controles. De CHD groep werd verdeeld in zes subgroepen op basis van oxygenatie en doorstroming in de aorta. Er werden geen significante relaties gevonden tussen deze hemodynamische groepen en kenmerken van de navelstreng en de placenta. Ook werd er geen relatie gevonden tussen placenta afwijkingen en verschillende CHD groepen ingedeeld op basis van embryologie (vroege ontwikkeling) en morfologie (structuur). Wel vonden we bij klinisch minder ernstige CHD diagnoses met weinig tot geen hemodynamische veranderingen (bijvoorbeeld kleine ventrikelseptumdefecten), meer placenta- en navelstrengafwijkingen dan in de controlegroep. Deze resultaten suggereren dat placenta- en navelstrengafwijkingen bij foetale CHD niet alleen kan worden toegeschreven aan hemodynamische veranderingen in de foetale circulatie veroorzaakt door de gewijzigde anatomie van de CHD. Met deze resultaten, en in lijn met theorieën over de parallelle ontwikkeling van het foetale hart en de placenta, wordt gesteld dat veranderde placenta-ontwikkeling in CHD waarschijnlijk gerelateerd is aan de vroege embryologische gezamenlijke ontwikkelingspaden van de placenta en het foetale hart en niet alleen aan veranderde foetale hemodynamica. Bovendien wordt placenta-insufficiëntie geïdentificeerd als een belangrijke bijdragende factor aan vertraagde neurologische ontwikkeling bij foetale CHD, in plaats van dit alleen toe te schrijven aan hemodynamische veranderingen van de CHD.

In **Hoofdstuk 5** wordt mRNA-expressie van genen gerelateerd aan (chronische) hypoxie en/of angiogenese in placenta-weefsel van foetale CHD weergegeven, met als doel de gedeelde (genetische) ontwikkelingspaden van foetale CHD en de placenta beter te begrijpen. We hebben deze techniek succesvol uitgevoerd, waardoor tal van onderzoeksmogelijkheden gerelateerd aan (vasculaire) placenta-ontwikkeling mogelijk zijn gemaakt. We konden echter geen correlatie vaststellen tussen foetale CHD en de expressie van de onderzochte genen in placenta-weefsel. Het belang van toekomstig onderzoek met volledige RNA-sequencing en/of DNA-methylering-analyses wordt uiteengezet, met als doel genen en moleculaire processen te identificeren die mogelijk gerelateerd zijn aan de gemeenschappelijke embryonale basis van foetale CHD en placenta-ontwikkeling.

Placenta-gerelateerde zwangerschapscomplicaties komen vaker voor bij zwangerschappen met foetale CHD, wat waarschijnlijk toe te schrijven is aan placenta-factoren. In **Hoofdstuk 6** wordt onderzocht wat de primaire oorzaken zijn van foetale sterfte bij foetale CHD casus uit het PRECOR-register. Zoals verwacht, zijn hartfalen als gevolg van de hartafwijking en genetische afwijkingen de meest voorkomende oorzaken

van overlijden bij foetale CHD. Desalniettemin hebben we placenta-insufficiëntie vastgesteld als een derde belangrijke bijdragende factor.

Als reactie op een 'Letter tot the Editor', leggen we in **Hoofdstuk 7** uit dat de incidentie van foetale sterfte, foetale groeibeperking, zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie in ons cohort van CHD patiënten in het PRECOR-register, hoger is in vergelijking met referentiewaarden van de Nederlandse en/of Europese bevolking.

In **Hoofdstuk 8** wordt een overzicht gegeven van zwangerschapscomplicaties binnen ons CHD-cohort (PRECOR register van CAHAL). Hoewel pre-eclampsie, zwangerschapshypertensie, foetale groeivertraging en foetale sterfte vaker voorkomen in ons CHD-cohort, in vergelijking met referentiewaarden uit de algemene populatie, kon geen relatie worden vastgesteld tussen CHD groepen ingedeeld op basis van aorta hemodynamica en deze aandoeningen. Zelfs bij kleine CHD's zonder significante hemodynamische gevolgen, zoals kleine ventrikelseptum defecten, wordt een hoge incidentie van placenta-gerelateerde complicaties waargenomen. Deze resultaten ondersteunen de theorie dat vergelijkbare vroege embryologische ontwikkelingspaden van de placenta en het foetale hart kunnen bijdragen aan veranderde placenta-ontwikkeling, wat leidt tot placenta-gerelateerde complicaties in deze patiëntengroep.

In **Hoofdstuk 9** wordt een experimenteel onderzoek beschreven met behulp van een uniek diermodel. Dit model maakt de vergelijking mogelijk van histologische placenta-kenmerken tussen interventie lammeren met een geïnduceerd hypoplastisch hart en gezonde controle lammeren. In toekomstig onderzoek streven we ernaar om dit model te gebruiken om te bepalen of afwijkende placentatie in foetale CHD zich al ontwikkeld in de vroege embryogenese of, op zijn minst gedeeltelijk, te wijten is aan veranderde hemodynamica als gevolg van de hartafwijking.

Hoofdstuk 10 biedt een algemene discussie over placenta-ontwikkeling en placenta-gerelateerde complicaties bij foetale CHD en (angio)genetische factoren die deze ontwikkelingspaden mogelijk beïnvloeden. Tot slot worden klinische implicaties en toekomstperspectieven gepresenteerd.