



Neurologische gevolgen van aangeboren hartafwijkingen te beperken

DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD ONDERZOEK

| Dokter Claude LEROY, medisch journalist

Een innovatieve studie aan de KU Leuven wil de neurologische gevolgen van aangeboren hartafwijkingen beperken. Promovenda Liselotte Van Loo draagt hieraan bij in het kader van haar proefschrift in de kindergeneeskunde.

Per definitie is een aangeboren hartaandoening de meest voorkomende misvorming, die ongeveer 8 baby's op de 1.000 levendgeborenen treft. Ze kunnen de verschillende structuren van het hart aantasten, zoals **septa**, kleppen, ventrikels of bloedvaten.

De oorzaken van deze afwijkingen zijn divers, variërend van genetische factoren tot omgevingsinvloeden, zoals blootstelling aan bepaalde infecties of medicijnen tijdens de zwangerschap. Veel aangeboren hartaandoeningen kunnen in de baarmoeder worden opgespoord met behulp van echografie, maar sommige worden pas na de geboorte ontdekt, zoals wanneer een baby **cyanose**, ademhalingsmoeilijkheden of groeiachterstand heeft.

De behandeling van aangeboren hartaandoeningen hangt sterk af van het type en de ernst van de waargenomen afwijking. Chirurgie in de neonatale

periode is in 25 tot 50% van de gevallen noodzakelijk. Hoewel pediatrische hartchirurgie de afgelopen decennia goede vooruitgang heeft geboekt en de overleving van kinderen met een aangeboren hartaandoening heeft verbeterd, lopen ze nog steeds het risico op complicaties op middellange en lange termijn, waaronder groei- of neurologische ontwikkelingsproblemen.

Het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen beïnvloedt verschillende gebieden, waaronder globale intellectuele functies, spraak, taal, uitvoerende functies, geheugen, grove en fijne motoriek en **visueel-ruimtelijke vaardigheden**.

De eerste veranderingen verschijnen al tijdens de zwangerschap. De hersenen zijn kleiner, waarschijnlijk als gevolg van een verandering in de bloedcirculatie, wat leidt tot een tekort aan zuurstof en verschillende voedingsstoffen waarmee de hersenen zich goed kunnen

.....
Veel aangeboren hartafwijkingen kunnen in de baarmoeder worden opgespoord met echografie.



ontwikkelen. Bij de geboorte zijn andere hersenlaesies (bloedingen, infarcten, laesies van de witte stof) detecteerbaar door MRI bij 30 tot 40% van de pasgeborenen met ernstige aangeboren hartafwijkingen.

Bovendien worden vaak structurele afwijkingen waargenomen op beeldvorming van de hersenen (bloeding, infarct, laesies van de witte stof). Deze aandoeningen kunnen op verschillende tijdstippen van ontwikkeling optreden, zowel vóór de geboorte, tijdens de neonatale periode en **perioperatief**.

Vervolgens kunnen pijn en de moeilijk te vermijden toediening van bepaalde medicijnen de ontwikkeling van de hersenen negatief blijven beïnvloeden. En omdat corrigerende chirurgie, die hard nodig is om de overlevingskansen te vergroten, niet terug in de tijd kan gaan om de gevolgen van hartafwijkingen uit het verleden ongedaan te maken, kan het aantal waarneembare hersenlaesies na de operatie oplopen tot 55 tot 75 procent. Er is ook waargenomen dat deze zuigelingen ook behoorlijk vatbaar zijn voor epileptische aanvallen in de perioperatieve periode. De exacte mechanismen achter deze verschillende laesies zijn nog niet volledig begrepen.

Specificeer de individuele risico's van kinderen beter

Uiteindelijk maakt deze mogelijke opeenhoping van laesies die de zich ontwikkelende hersenen aantasten het des te belangrijker om de neurologische follow-up in de perioperatieve periode te verbeteren, om indien mogelijk sneller te (her)reageren. Een van de wegen die worden gevolgd om dit te bereiken, is het zoeken naar nieuwe **biomarkers** die direct aan het bed van de jonge patiënt kunnen worden gebruikt, om neuronale schade op te sporen die niet noodzakelijkerwijs wordt onthuld door

conventionele medische beeldvorming. En dit is precies het doel van een studie die wordt ondersteund door het Fonds voor Hartchirurgie, in de hoop dat een nieuw en specifiek type neurologische follow-up de prognose van kinderen zal verbeteren.

Deze studie wordt uitgevoerd door de KUL, en meer bepaald door artsen werkzaam in het Departement Cardiovasculaire Wetenschappen (Prof. Bjorn Cools) en het Departement Ontwikkeling en Regeneratie (Prof. Katrien Jansen en Anneleen Dereymaeker, en Dr. Liselotte Van Loo). Hun doel is het identificeren van "perioperatieve neurologische en hemodynamische risicofactoren die kunnen bijdragen aan neurologische ontwikkelingsstoornissen bij pasgeborenen met een aangeboren hartafwijking, met behulp van niet-invasieve functionele neuromonitoring (EEG, NIRS) en een innovatieve biomarker, hersenspecifiek neuronale cfDNA."

Een paar woorden om deze nogal complexe zin uit te leggen, om de gebruikte methode te begrijpen:

1. het acroniem EEG staat voor het elektro-encefalogram. In deze studie zal het worden gebruikt om functionele hersenrijping, slaaporganisatie en mogelijke epileptische activiteit te beoordelen. Dit is een bijzonder nuttig onderzoek, omdat het bijdraagt aan het aantonen van een vertraging in de rijping, een abnormale organisatie van slaap/waakcycli en de aanwezigheid van epileptische aanvallen, die gepaard gaan met een slechte neurologische ontwikkeling.

2. de NIRS-spectroscopie staat voor *Near-InfraRed Spectroscopy*. Toegepast op het fronto-pariëtale gebied (en meer precies, in deze studie, tijdens hartchirurgie), maakt ze het



Intensieve zorg na hartchirurgie

mogelijk om het aandeel zuurstofrijke en zuurstofarme rode bloedcellen te bepalen, waardoor ze een maat is voor de zuurstofvoorziening in het bloed op cerebraal niveau.

Deze twee processen zullen worden gebruikt om het neurologisch functioneren in de perioperatieve fase te monitoren. Hun associatie met hemodynamische parameters (met name bloeddruk) zal het mogelijk maken om cerebrale hemodynamica te evalueren - met andere woorden, hoe de bloedstroom in de hersenen varieert.

Twee mechanismen zijn belangrijk om te overwegen om cerebrale hemodynamica te verklaren: ten eerste *cerebrale autoregulatie* (CAR), het vermogen om voldoende cerebrale bloedstroom (CSW) te behouden in het licht van variaties in cerebrale perfusiedruk, en *neuro-vasculaire koppeling* (NVC). "Deze koppeling verwijst naar het vermogen om de DSC tijdelijk op microscopisch niveau te verhogen om te reageren op meer neuronactiviteit", legt Dr. Liselotte Van Loo uit.

Deze begrippen zijn bekend bij volwassenen, maar het is bekend dat de hemodynamica van de hersenen verschilt bij pasgeborenen, als gevolg van de ontwikkeling van neurale en vasculaire netwerken, evenals de specifieke metabolische behoeften van de zich ontwikkelende hersenen. Wat echter niet bekend is, is de mogelijke impact van problemen met de bloedcirculatie op de hersenen bij pasgeborenen met een aangeboren hartafwijking. In dit opzicht heeft het Leuvense team een voordeel: het heeft al een methode gevalideerd om CAR en NVC te kwantificeren.

.....
Liselotte Van Loo hoopt nieuwe biomarkers te vinden die aan het bed van de jonge patiënt kunnen worden gebruikt om neuronale schade op te sporen die conventionele beeldvorming niet kan benadrukken.

3. Specifiek neuronale cf-DNA is vrij DNA, afkomstig van neuronen in de hersenen, en kan buiten deze cellen

worden aangetroffen - vooral in het bloed. Het is een biomarker van neurodood, die al is bestudeerd bij volwassenen in de context van een beroerte of verworven hersenbeschadiging, zoals trauma. De hoeveelheid cfDNA die in het bloed kan worden gemeten, geeft de omvang van de schade weer. Tot op heden is de interesse ervan nog niet onderzocht bij pasgeborenen met hersenlaesies die verband houden met een aangeboren hartafwijking.

Hoop op een nieuw beoordelingsinstrument

De onderzoekers zijn van mening dat zuigelingen met een aangeboren hartaandoening preoperatieve stoornissen vertonen in functionele hersenrijping, afhankelijk van de waargenomen hartfunctie. Ze zijn daarom van plan om te testen of hun vermogen om zich aan te passen aan CNV- en CAR-stoornissen afhangt van het niveau van preoperatieve cerebrale dismatuuriteit (weerspiegeld door functionele hersenleeftijd), rekening houdend met mogelijke **verstoringen**

.....

€ 15.000,
is het bedrag dat het Fonds voor
Hartchirurgie toekent aan dit veel-
belovende onderzoek voor de toe-
komst van jonge patiënten, dankzij
de steun van donateurs.
Elke donatie telt!

.....

factoren zoals de stabiliteit van de bloedstroom of hemodynamica en de effecten van verschillende geneesmiddelen "zoals kalmerende middelen en bepaalde pijnstillers die slaappatronen kunnen wijzigen.", zegt Liselotte Van Loo.

Het team wil ook een tweede hypothese testen: de hoeveelheid (en/of de toename) van hersenspecifiek neuronaal cfDNA zou ook neuronale en hersenlaesies bij deze pasgeborenen weerspiegelen, gecorreleerd met hersen-MRI en de algemene bewegingen van het kind vóór ontslag uit het ziekenhuis, evenals het niveau van neurologische ontwikkeling na 9 en 24 maanden volgens een schaal genaamd *Bayley Scales of Infant Development-III* (BSID-III).

Op basis van al deze resultaten hopen de onderzoekers de meest relevante vroege biomarkers van hersenontwikkeling te kunnen identificeren die worden aangetast door hartaandoeningen. Vervolgens zijn ze van plan deze biomarkers te gebruiken om een neurologisch risicobeoordelingsinstrument te ontwikkelen waarmee zorgverleners deze kinderen nauwkeuriger kunnen volgen vanuit het oogpunt van neurologische ontwikkeling. Bij de ontwikkeling van deze tool zou gebruik worden gemaakt van deep learning-modellen die worden geleid door kunstmatige intelligentie.

In een derde fase zal de tool gevalideerd moeten worden door deze te vergelijken met de maatregelen die momenteel op een standaardmanier worden gebruikt (d.w.z. craniale echografie, MRI van de hersenen en de beoordeling van de klinische neurologische ontwikkeling vóór ontslag uit het ziekenhuis). Als het wordt

gevalideerd zoals gehoopt, zullen de onderzoekers werken aan de ontwikkeling van (nieuwe) **richtlijnen** voor gestandaardiseerde neurologische ontwikkelingsmonitoring van kinderen met aangeboren hartafwijkingen.

Veel gegevens om te verzamelen en te analyseren

Op praktisch niveau is het doel om in eerste instantie 200 kleine patiënten in de studie op te nemen voor een totale periode van 4 jaar (december 2023 tot september 2027). De werving is momenteel voltooid. Deze kinderen zijn allen drager van een aangeboren hartaandoening die minstens een eerste hartoperatie in de eerste 6 maanden van hun leven vereist, die wordt uitgevoerd in de Universitaire Ziekenhuizen van de KU Leuven.

De beoordeling vindt plaats op vier tijdstippen: preoperatief, intra-operatief, onmiddellijk postoperatief en tijdens de stabiliteitsperiode voorafgaand aan ontslag uit het ziekenhuis. De onderzoekers zullen ernaar streven om op elk van deze tijdstippen ten minste 4 uur aan opeenvolgende gegevens te verkrijgen, zodat ze representatief zijn.

De rekrutering van jonge patiënten verloopt voorspoedig: " Midden april van dit jaar zaten we op de helft van het vereiste aantal", zegt Liselotte Van Loo. "Ik denk dat het aan het einde van het jaar of begin 2026 zal worden bereikt, en dan rest er alleen nog een vervolg. De definitieve resultaten zouden eind 2027 beschikbaar moeten zijn, maar we zouden over een paar maanden tussentijdse resultaten kunnen hebben voor de eerste helft van de kinderen. » ■



Caresse maternelle (1891) van Mary Cassatt (extract).

WOORDENSCHAT

Septum

De scheidingswand die de linker- en rechterkamer van het hart scheidt. Er is een atriaal septum en een interventriculair septum.

Cyanose

Licht blauwachtige verkleuring van de huid en slijmvliezen zoals de lippen, geassocieerd met zuurstofgebrek aan bloed.

Visueel-ruimtelijke vaardigheden

Het geheel van hersenprocessen die ons in staat stellen de ruimte om ons heen te begrijpen en in twee of drie dimensies weer te geven.

Perioperatieve periode

De periode die meestal varieert van een paar dagen voor tot een paar dagen na de operatie. De zogenaamde intra-operatieve periode is die van de operatie.

Biomarker

Biologische eigenschap (bv. in het bloed of in de radiologie) die een proces in actie weerspiegelt (normaal of pathologisch).

Verstorende factoren

Ook wel verstorende factoren genoemd, dit zijn gegevens die de conclusies van een onderzoek kunnen vertekenen als er geen rekening mee wordt gehouden. Voorbeeld: een onderzoek naar hypertensie waarbij naar een medicijn wordt gekeken, maar geen rekening wordt gehouden met de zoutinname van de deelnemers aan de studie.

Richtlijnen

In de geneeskunde, aanbevelingen om de behandeling van een ziekte door zorgverleners te begeleiden.

SAMENVATTING

Ondanks de vooruitgang die is geboekt op het gebied van hartchirurgie bij kinderen in het bijzonder, blijven aangeboren hartaandoeningen een belangrijke oorzaak van verminderde neurologische ontwikkeling.

Een team van de KU Leuven voert momenteel een studie uit om te zoeken naar niet-invasieve biomarkers die baby's met een dergelijke hartaandoening betrouwbaarder (en sneller) kunnen identificeren en die het meeste risico lopen op ontwikkelingsachterstand.

Tot eind 2027 voor de resultaten van deze innovatieve studie die volgens de onderzoekers "zou kunnen bijdragen tot een beter begrip van de mechanismen die een rol spelen bij de hersenlaesies van deze kinderen, en zou kunnen zorgen voor een betere monitoring en betere zorg."

Kinderen zien opgroeien



Dokter Liselotte Van Loo, KU Leuven

Liselotte Van Loo is 25 jaar oud en rondt haar specialisatie kindergeneeskunde af aan de KU Leuven. In haar klinische praktijk hecht ze bijzonder veel belang aan een holistische benadering, die verder gaat dan de diagnose van het hart om het volledige ontwikkelingspotentieel van elk kind te ondersteunen.

ONS HART Dr. Van Loo, waarom hebt u kindergeneeskunde gekozen?

--- L. Van Loo : Kinderen zijn geen kleine volwassenen: ze functioneren helemaal anders, en door hun enorme capaciteit tot herstel en groei kunnen ze, met de nodige begeleiding, veel verder geraken dan een volwassene zou kunnen, indien deze hetzelfde meemaakte. Binnen de kindergeneeskunde wordt er veel aandacht geschonken aan 'het volledige kind', in plaats van te focussen op het orgaansysteem dat in de problemen kwam. Dat heb ik altijd een mooie visie gevonden, en samen met de klinische bevinding dat de ontwikkeling van kinderen met een aangeboren hartafwijking niet altijd vlekkeloos verloopt, is dit

onderzoek ontstaan. Door rondom de ingreep meer aandacht te schenken aan het kind naast de pathologie, hopen we dit probleem beter in kaart te brengen: zo kunnen we de ouders enerzijds beter informeren over de mogelijke gevolgen van de hartafwijking, en biedt deze informatie ook mogelijkheden om sneller in te spelen bij een afwijkend neurologisch risicoprofiel: vroege opstart van begeleiding of therapie zorgt voor een betere uitkomst op lange termijn.

O.H. Wat vindt u leuk aan deze baan?

--- L. Van Loo : Het mooiste aan dit project is om de kinderen te zien groeien: wanneer je hen terugziet na een zwaar traject rondom de geboorte, en ze stellen het goed, ze leren bij, eventueel met de nodige ondersteuning, geeft dat enorm veel voldoening.

O.H. Wat is het moeilijkste aan uw praktijk?

--- L. Van Loo : Door de specifieke patiëntengroep die we bestuderen, tref je de ouders meestal op één van de moeilijkste momenten in hun leven, namelijk kort na

de geboorte van hun ernstig zieke kind. Door dan duidelijke uitleg te geven over de redenering achter het onderzoek, kunnen ouders toch een geïnformeerde keuze maken over hun deelname.

O.H. Wat zijn de kwaliteiten die nodig zijn om een goede onderzoeker te zijn?

--- L. Van Loo : Als onderzoeker in een klinische studie is het belangrijk om een open geest te hebben. Soms heb je een onderzoeksproject helemaal uitgestippeld, maar kom je onderweg interessante bevindingen tegen die je project een andere kant op kunnen sturen. Als je dan te strak blijft vasthouden aan het initiële plan, mis je misschien een belangrijke opportuniteit om iets nieuws bij te leren.

O.H. Als je geen arts was geweest, welke andere baan had je dan graag gedaan?

--- L. Van Loo : Als ik geen arts was, deed ik een klein winkeltje open waar je cupcakes en taarten kan kopen. Zo een winkel met veel te veel roze. Ik bak heel graag als ontspanning, dus niets beter dan daar je job van maken zeker? ■