

VU Research Portal

Cardiac autonomic nervous system control in pediatric congenital heart disease

Nederend, I.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Nederend, I. (2017). *Cardiac autonomic nervous system control in pediatric congenital heart disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dutch summary

(Nederlandse samenvatting)

Van alle aangeboren afwijkingen komt een aangeboren hartafwijking het meest voor. Ongeveer 1 op 100 baby's wordt geboren met een hartafwijking. Dankzij de (chirurgische) technieken die tegenwoordig beschikbaar zijn, kunnen gelukkig veel kinderen toch volwassen worden. Het vergaat deze kinderen over het algemeen goed in de kindertijd, maar helaas is ook bekend dat, als deze patiënten volwassen zijn, zij vaak weer hartproblemen krijgen. Het is onduidelijk wie hier het meeste risico op hebben, wanneer de problemen precies ontstaan en wat het exacte mechanisme is achter het terugkeren van de problemen. Mogelijk speelt het autonome zenuwstelsel hierin een rol.

Het autonome zenuwstelsel beschermt ons lichaam tegen veranderingen van de interne en de externe omgeving (bv fysieke inspanning, een bloeding) door onze lichaamsfuncties te coördineren. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit twee verschillende takken; het sympathische zenuwstelsel en het parasympathische zenuwstelsel. De sympathische tak is verantwoordelijk voor de zogenaamde 'vecht of vlucht' reactie; het maakt het lichaam klaar om in actie te komen. De reactie bestaat o.a. uit het verhogen van de hartslag, ademfrequentie, de knijpkracht van het hart en de bloeddruk. De parasympathische tak zorgt juist voor het tegenovergestelde; de 'rust en verteer' reactie. Activatie van deze tak zorgt o.a. voor een verlaging van de hartslag en activatie van het verteringsstelsel. Het sympathische en het parasympathische systeem zijn bijna altijd tegelijk actief. De hartfrequentie is het resultaat van die balans; wanneer je in rust bent is de parasympathicus het meest actief en wanneer je sport is de sympathicus het meest actief. Het is uit eerdere studies bekend dat het autonome zenuwstelsel uit balans is bij verschillende groepen (hart)patiënten en dat dit geassocieerd is met hartproblemen en plotse hartdood in de toekomst. Ook is bekend dat overactiviteit van het sympathische zenuwstelsel een belangrijke rol speelt bij het verergeren van hartfalen. Door schade tijdens de hersteloperatie of als gevolg van compensatiemechanismen zou de werking van het autonome zenuwstelsel bij patiënten met een gerepareerde aangeboren hartafwijking kunnen veranderen. Een veranderde activiteit van het autonome zenuwstelsel zou daarom ook een rol kunnen spelen bij het (weer) ontstaan van hartproblemen op volwassen leeftijd bij deze patiënten. Helaas zijn er weinig grote studies gedaan naar de activiteit van het autonome zenuwstelsel en de relatie met de functie van het hart. In **hoofdstuk 3** geven we een overzicht van studies naar de activiteit van het autonome zenuwstelsel bij kinderen met een aangeboren hartafwijking. De beschikbare studies zijn veelal klein of bestuderen kinderen met verschillende hartafwijkingen in één groep. Ook werd vaak slechts korte tijd de activiteit van het autonome zenuwstelsel gemeten en keek men niet naar beide takken van het autonome zenuwstelsel. Hierdoor is het nog niet precies duidelijk of autonome zenuwstelselactiviteit bij kinderen met een hartafwijking verschilt van dat van gezonde kinderen.

Er zijn verschillende manieren om de activiteit van het autonome zenuwstelsel te meten. Helaas zijn de methoden die dit het meest precies kunnen, ook het meest invasief. Impedantiecardiografie maakt het mogelijk om met slechts 7 stickers op het bovenlichaam de activiteit van de beide takken van het autonome zenuwstelsel te meten. Een tweede voordeel van deze techniek is dat het voor een langere periode (bv 24 uur lang) en in de thuissituatie gebruikt kan worden, wat wellicht de hoogste klinische relevantie heeft. Door continu de thoracale impedantie (weerstand) te meten kan de ademfrequentie worden gemeten alsmede de mechanische activiteit van het hart. In de onderzoeken beschreven in dit proefschrift heb ik gebruik gemaakt van deze techniek. Hierbij gebruiken we respiratoire sinusaritmie (RSA, het verschil tussen de langste hartperiode tijdens uitademing en de

kortste hartperiode tijdens inademing) als maat voor parasymphatische activiteit en de pre ejectie periode (PEP, de tijd tussen de start van de elektrische depolarisatie van de hartspier en de start van de uitstroom van bloed uit het hart naar de aorta) als maat voor de activiteit van het symphatische zenuwstelsel.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de validiteit van impedantiecardiografie. Uit het impedantiecardiogram kunnen drie punten worden gehaald: 1. het B-punt (correspondeert met het moment van openen van de aortaklep en het begin van uitstroomfase van bloed de aorta in) 2. het C-punt (correspondeert met piekstroom in de aorta) en 3. het X-punt (correspondeert met het sluiten van de aortaklep en het einde van de uitstroomfase van bloed). Helaas is het scoren van deze punten niet altijd makkelijk; er zijn vaak meer potentiële B- C- en X-punten. Daarom hebben we het impedantie cardiogram en een echocardiogram simultaan gemeten om te onderzoeken welk punt gekozen moet worden wanneer er meerdere potentiële punten zijn. Vervolgens keken we hoe goed de punten overeenkwamen in de twee verschillende meetmethoden als we de optimale scoring toepasten. Na het toepassen van de nieuwe scoringsmethode bleken de punten gemiddeld tot goed overeen te komen. Ook kan met behulp van het impedantiecardiogram slagvolume (de hoeveelheid bloed die per hartslag het hart verlaat) worden berekend. Hiervoor zijn alle drie de punten (B-, C- en X) nodig. Na het optimaliseren van de scoring van het B- C- en X-punt hebben we de methode om slagvolume te meten verbeterd door de formule te corrigeren voor het gebruik van huidelectroden. De oude formule is namelijk gebaseerd op gebruik van bandelelectroden, welke een hogere weerstand hebben dan de huidelectroden die we tegenwoordig gebruiken. De intraclass correlatie tussen slagvolume gemeten met impedantiecardiografie en slagvolume gemeten met echocardiografie, verbeterde van 0.26 met de oude formule naar 0.72 met de gecorrigeerde formule.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we hartslagherstel na inspanning. In de eerste minuut na (maximale) inspanning zorgt de re-activatie van het parasymphatische zenuwstelsel voor een hartslagdaling. Uit voorgaande studies is bekend dat mensen bij wie de hartslag in de eerste minuut na inspanning niet voldoende daalt, een groter risico hebben op overlijden. Het lijkt er sterk op dat een verminderde functie van het parasymphatische systeem een rol speelt bij het verklaren van het verband. Het is niet bekend wat de oorzaak is van individuele verschillen in hartslagherstel. Met behulp van tweelingen kan worden uitgezocht of de individuele verschillen worden veroorzaakt door genetische factoren (erfelijkheid), factoren uit de omgeving, of factoren die uniek zijn voor het individu. Als één-eiige tweelingen (100% genetisch identiek) meer op elkaar lijken dan twee-eiige (delen gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal) tweelingen, is dat indicatief voor een rol van genen. Uit deze studie, waarvoor 491 tweelingen tussen 12 en 25 jaar uit het Nederlands Tweelingen Register een maximale inspanningstest ondergingen, bleek dat de erfelijkheid van hartslagherstel in de eerste minuut na inspanning 60% is. Dit betekent dat 60% van de verschillen die bestaan tussen mensen, toe te schrijven is aan het feit dat mensen verschillende genen hebben. Ook hebben we gekeken naar de langere termijn hartslagherstel, 3 minuten na inspanning. De erfelijkheid daarvan is 65%. Ook hebben we de re-activatie van het parasymphatische zenuwstelsel (respiratoire sinus aritmie) op 1 en 3 minuten na inspanning gemeten. De erfelijkheid hiervan was respectievelijk 23% en 3%. De erfelijkheid van rust hartfrequentie (68%), parasymphatische activiteit in rust (58%) en sportgedrag (80%) gemeten in deze studie, kwamen zeer goed overeen met de bestaande literatuur. Een tweede doel van het onderzoek beschreven in dit hoofdstuk was om de hypothese te toetsen dat er twee genetische factoren bestaan; een voor basale parasymphatische activiteit en een voor de parasymphatische re-activatie na inspanning. Het bestaan van deze twee factoren hebben we getoetst met behulp van een multivariaat model. Dit model bevestigde de hypothese van het bestaan van een erfelijke 'basale cardiale parasymphatische' factor (met rust hartfrequentie, parasymphatische activiteit in rust, hartslagherstel) en een erfelijke 'cardiale parasymphatische re-activatie' factor (met hartslagherstel en parasymphatische re-activatie). Ook vonden we dat een genetische factor zowel sportgedrag als rust hartfrequentie en hartslagherstel beïnvloed. Wanneer de erfelijkheid van een fenotype hoog is, betekent dat niet dat het fenotype niet kan worden veranderd met een interventie. De parasymphatische activiteit in rust als wel de re-activatie na inspanning kunnen bijvoorbeeld door middel van regelmatige intensieve inspanning worden verbeterd.

In **hoofdstuk 6 en 7** onderzochten we of er verschil is in autonome zenuwstelselactiviteit tussen kinderen die zijn geopereerd aan hun aangeboren hartafwijking en gezonde leeftijdsgenootjes. Dit onderzochten we bij kinderen geboren met een ventrikel septum defect (een gat tussen de hartkamers, hoofdstuk 6) en bij kinderen geboren met een coarctatie (een plaatselijke vernauwing in de grote lichaamsslagader, hoofdstuk 7). Daarnaast onderzochten we of er bij de patiënten een relatie bestaat tussen hartfunctie en autonome functie tijdens een normale schooldag en de daaropvolgende nacht. Hiervoor hebben we met behulp van impedantiecardiografie de autonome activiteit en met behulp van echocardiografie de hartfunctie van de kinderen in kaart gebracht. We vonden geen verschil in de 24-uurs activiteit van het cardiale autonome zenuwstelsel tussen patiënten en gezonde kinderen. Bij patiënten met een ventrikel septum defect vonden we een verminderde functie van de rechterkamer, wat potentieel een resultaat kan zijn van het gebruik van de hart-longmachine. In deze groep vonden we geen relatie tussen cardiale functie en autonome activiteit. Bij patiënten met een coarctatie vonden we een verminderde linkerkamerfunctie wat het resultaat zou kunnen zijn van een verhoogde bloeddruk wat veel voorkomt in deze patiënten groep. In deze groep vonden we een negatieve relatie tussen PEP tijdens slaap en hartfunctie en een positieve relatie tussen PEP tijdens slaap en linker ventrikelmassa. Ook vonden we een positieve relatie tussen de RSA tijdens slaap en de vaatstijfheid van het proximale deel van de aorta. Patiënten met een langere PEP (lage sympathicus activiteit) hadden dus een slechtere ventrikel functie en hogere ventrikelmassa terwijl het tegenovergestelde zou worden verwacht. PEP is echter gevoelig voor pre- en afterload en omdat een verhoogde afterload op den duur kan leiden tot verslechterde linker ventrikel functie en verhoogde spiermassa zou dit mogelijke een verklaring kunnen zijn voor de gevonden verbanden.

Hoewel het geruststellend is dat we geen verschillen vonden tussen de patiënten en hun leeftijdsgenootjes wat betreft autonome zenuwstelselactiviteit, sluit dit niet uit dat autonome zenuwstelseldysfunctie op latere leeftijd nog een rol gaat spelen in de pathofysiologie van de problemen op latere leeftijd. Dit zal verder onderzocht moeten worden, idealiter in longitudinale studies in grote groepen patiënten homogeen wat betreft soort hartafwijking omdat de soort afwijking en de benodigde ingre(p)en effect zullen hebben op de mate van eventuele autonome dysfunctie. Verder ondersteunen de resultaten uit dit proefschrift het groeiende bewijs voor het feit dat ook patiënten met een simpele 'gerepareerde' aangeboren hartafwijking altijd subtiele verschillen kunnen blijven vertonen. De verlaagde ventrikel functie die kort na operatie gevonden wordt bij deze patiënten, blijft aanwezig in de latere kinderleeftijd. Ook bestaat er een subtiel maar significant verschil in inspanningscapaciteit tussen patiënten en gezonde leeftijdsgenootjes. Hierom is het raadzaam om deze patiënten ook in de volwassen leeftijd te blijven volgen.