

## Press release

Please fill in this form and return it to [graduateschoolhealth@au.dk](mailto:graduateschoolhealth@au.dk) in Word format along with a portrait photo in JPEG format, if you would like it to accompany your press release, no later than three weeks prior to your defence.

### Basic information

Name: Mette Høj Lauridsen Email: [lauridsen.mette@auh.rm.dk](mailto:lauridsen.mette@auh.rm.dk) Phone: +4561716847

Department of: Clinical Medicine

Main supervisor: Vibeke Elisabeth Hjortdal

Title of dissertation: Brain Matters in Heart Matters – from Early Fetal Development

Date for defence: May 24<sup>th</sup> 2018 at (time of day): 14.00 Place: Auditorium B, AUH, PJB, 8200 Aarhus N

Press release (Danish)

Hjertefejl påvirker også hjernen - allerede i fostertilstanden

Børn med hjertefejl har allerede i graviditeten en øget risiko for at få u hensigtsmæssig påvirkning af hjernen, og det er formentlig med til at forhøje deres risiko for at få problemer med udviklingen senere i livet. For lidt ilt til hjernen under graviditeten kan være en af årsagerne. Det viser et nyt ph.d.-projekt fra Aarhus Universitet, Health.

Hjertefejl (CHD) er den mest almindelig alvorlige fødselsdefekt. Nyfødte med alvorlig hjertefejl har mindre hovedomfang end de nyfødte, der er hjerteriske. Børn med hjertefejl har desuden en højere risiko for at få udviklingsmæssige problemer. Hjerne hos fostre med alvorlig hjertefejl er påvirkede allerede før fødslen, men det er uafklaret, hvor tidligt i fostertilstanden, hjernen hos fostre med hjertefejl bliver påvirket. Årsagerne til hjernepåvirkningen er også fortsat under afklaring. Det har givet inspiration til ph.d.-projektet, der har titlen ”Brain Matters in Heart Matters – from Early Fetal Development”, lavet af børnelægen Mette Høj Lauridsen, der forsvare det d. 24/5.

Ph.d.-afhandlingen tager udgangspunkt i tre studier, der henholdsvis afklarer hvor tidligt hjernepåvirkningen hos fostre med hjertefejl begynder, identificerer nye mulige genetiske årsager til hjertefejl og sammenligner hjernevævs iltning hos fostre med og uden alvorlig hjertefejl sidst i graviditeten.

For at afklare timingen og omfanget af hjernepåvirkningen hos fostre med hjertefejl sammenlignedes i studie I mål for hovedstørrelse i graviditeten og ved fødslen samt fødselsvægt i en graviditets kohorte fra 2012 og 2013. Målene fra de fostre, der enten i løbet af graviditeten eller i løbet af de første 12 måneder efter fødslen blev diagnosticeret med en hjertefejl, blev sammenlignet med målene fra dem uden hjertefejl. Målene blev standardiserede til graviditetsuge for at kunne sammenlignes. Resultatet af dette studie er, at hovedomfanget fra 20. graviditetsuge var signifikant mindre hos fostre med isoleret hjertefejl sammenlignet med hovedomfanget hos dem uden hjertefejl. Fostre med alvorlig hjertefejl og især to undergrupper af hjertefejl, hhv. dem med Fallots tetralogi og dem, der kun har et pumpekammer, adskilte sig mest fra dem uden hjertefejl.

For at identificere nye mulige genetiske årsager til hjertefejlen transposition af de store kar (dvs ombyttet hovedpulsåre og lungepulsåre) undersøgte i studie II arvemassen hos tretten børn født med transposition af de store kar (og deres forældre) med Array CGH. Array CGH er 150-300 gange så følsom for forandringer i arvemasse som en standard kromosom undersøgelse.

I studiet viste en af de undersøgte patienter at have en forandring i arvemassen (16p11.2 mikroduplikation), som muligvis kan være forklaringen på barnets hjertefejl og de adfærdsmæssige problemer, som barnet har.

I studie III blev hjernevævets iltning målt ved hjælp af MR-metoden T2 sidst i graviditeten og sammenlignet imellem fostre med og uden alvorlig hjertefejl. MR T2\* er lav i områder med meget afiltet blod. Resultatet er at MR T2\* i fosterhjernevævet generelt faldt med stigende graviditetsuge hos både fostre med og uden hjertefejl. De fostre med hjertefejl havde i gennemsnit tydeligt lavere MR T2\* (som mål for hjernevævets iltning) end fostre uden hjertefejl.

Konklusion: Børn med hjertefejl er i øget risiko for hjernepåvirkning allerede i graviditeten, og det er formentlig med til at forhøje deres risiko for udviklingsmæssige problemer senere i livet. Der er flere mulige årsager, men både nedsat iltning og genetisk variation kan spille en rolle.

Forsvaret af ph.d.-projektet er offentligt og finder sted den 24/5 kl. 14.00 i auditorium B, Aarhus Universitets Hospital, Palle Juul Jensens Boulevard, 8200 Aarhus N. Titlen på projektet er "Brain Matters in Heart Matters – from Early Fetal Development". Yderligere oplysninger: Ph.d.-studerende Mette Høj Lauridsen, e-mail: lauridsen.mette@auh.rm.dk, tlf. 61716847.

Bedømmelsesudvalg:

Pedersen LH, MD, PhD. Dept Obstetrics. Aarhus University Hospital (Chairman)

Herskind AM, MD, PhD. Dept Paediatrics. Odense University Hospital

Seed M, MD. Division Head, Cardiology. Hospital for Sick Kids, Toronto, Canada

Press release (English)

Brain Matters in Heart Matters – from Early Fetal Development

Congenital heart defects (CHDs) are the most common major birth defect. Newborns with major CHDs have smaller heads at birth compared to newborns without CHDs, and they are at increased risk of impaired neurodevelopment. The brains in fetuses with major CHDs are affected before birth; however, the timing and etiologies of the impaired brain growth remain unsettled. The project was carried out by Mette Høj Lauridsen, who is defending her dissertation on May 24th 2018.

Aims and methods:

Study I: In order to estimate the timing and extent of prenatal brain affection in fetuses with isolated CHDs, we included data on fetuses and newborn children in a populations-based cohort, who attended at least one of two pregnancy scans between January 1, 2012 and December 31, 2013. We identified those diagnosed with an isolated CHD either during pregnancy or during the first year of life. Multifetal gestation and fetuses or children with genetic or chromosomal abnormalities were excluded from the analyses in both groups. Fetuses and children with major extra-cardiac malformations or congenital viral infections were also excluded. The brain growth parameters were converted to Z scores standardized to gestational age and compared between those with and those without CHDs.

Study II: Thirteen children with TGA, and their parents, admitted to Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, for diagnostic or therapeutic procedures gave permission to perform array comparative hybridization which is 150-300-fold more detailed than conventional karyotype

Study III: At gestational age mean 32 weeks (early) and mean 37 weeks (late), we compared the fetal cerebral MR T2\* measurements in 15 fetuses with major CHDs to that of 28 fetuses without CHDs. MR T2\* is low in areas with high concentrations of deoxyhemoglobin.

Results

Study I: Head circumference Z scores in fetuses with CHDs were significantly below those of fetuses without CHDs from 20 weeks gestation. Fetuses with major CHDs displayed even smaller head circumference Z scores. Fetuses with univentricular physiology or tetralogy of Fallot morphology showed the earliest and most pronounced deviations in cerebral growth.

Study II: One patient with a possibly causative 16p11.2 microduplication not previously described in patients with TGA was identified.

Study III: The mean MR T2\* declined with gestational age in both fetuses with and fetuses without CHDs. The mean MR T2\* value was lower among fetuses with CHDs ( $p < 0.001$ ).

Conclusion: Children with CHDs are at increased risk of impaired brain growth already during fetal life. This adverse prenatal brain affection contributes to the increased risk of neurodevelopmental

impairment later in life. The adverse brain affection is a result of a complex interplay, including both tissue hypoxias during pregnancy and genetic mutations. In other words: The Heart Matters in Brain Matters.

The defence is public and takes place on Thursday May 24<sup>th</sup> 2018 at 2 pm in Auditorium B, Aarhus University Hospital, Palle Juul Jensens Boulevard, Aarhus N. The title of the project is Brain Matters in Heart Matters – from Early Fetal Development. For more information, please contact PhD student Mette Høj Lauridsen, email: lauridsen.mette@auh.rm.dk, Phone +45 61716847.

Assessment committee:

Pedersen LH, MD, PhD. Dept Obstetrics. Aarhus University Hospital (Chairman)  
Herskind AM, MD, PhD. Dept Paediatrics. Odense University Hospital  
Seed M, MD. Division Head, Cardiology. Hospital for Sick Kids, Toronto, Canada

### **Permission**

By sending in this form:

- I hereby grant permission to publish the above Danish and English press releases as well as any submitted photo.
- I confirm that I have been informed that any applicable inventions shall be treated confidentially and shall under no circumstances whatsoever be published, presented or mentioned prior to submission of a patent application, and that I have an obligation to inform my head of department and the university's Patents Committee if I believe I have made an invention in connection with my work. I also confirm that I am not aware that publication violates any other possible holders of a copyright.