

## Plotse Hartdood

### Titel van het Onderzoek

"Plotse Hartstilstand", periode 2021-2022

### Participanten

Prof. Dr. Paul G.A. Volders, Dr. Rachel M.A. ter Bekke Maastricht, 11 maart 2022

#### 1. Titels onderzoeken

**VIGILANCE:** Over Onbegrepen Kamervibrillen en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen

**Worm:** Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart

**EMLoQ:** Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om Kamerritmestoornissen te Ontrafelen

**Heart Ma'art:** de Synergie tussen Kunst en Wetenschap, met name ten behoeve van Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand

#### 2. RAPPORTAGE PLOTSE HARTSTILSTAND VOOR HEALTH FOUNDATION LIMBURG, 2021-2022

**VIGILANCE-Studie.** Met steun van Cardiovasculair Onderzoek Nederland / Hartstichting en de Health Foundation Limburg is in 2018 een studie gestart naar verbeterde diagnostiek bij patiënten met onbegrepen kamervibrillen. Het gaat hierbij om personen die, vaak uit het niets, worden getroffen door deze meest-dodelijke hartritmestoornis en bij wie achteraf geen goede verklaring wordt gevonden. Momenteel kan "onbegrepen kamervibrillen" enkel worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. Hoewel exacte cijfers ontbreken gaat het in Nederland jaarlijks om tenminste tientallen patiënten. Door een nieuwe techniek, genaamd ECG-imaging, die voor het eerst in Nederland werd geïntroduceerd door ons team, met name door arts-onderzoeker Dr. Matthijs Cluitmans (afdeling Cardiologie, CARIM), kunnen bij overlevenden van een plotse hartstilstand de elektrische eigenschappen van het hart gedetailleerd en niet-invasief worden bestudeerd. Inmiddels zijn al >50 patiënten met onbegrepen kamervibrillen geïnccludeerd die ECG-imaging hebben gehad. De resultaten van ons onderzoek gooien internationaal hoge ogen. Matthijs Cluitmans haalde de finale van de Jonge Onderzoekersprijs van de Amerikaanse Sudden Arrhythmia Death Syndromes Foundation (2021; <https://www.sads.org/research/SADS-Young-Investigator-Award/SADS-2021-YoungInvestigator-Award#.Yl-8k-hByUk>), en een belangrijke publicatie van ons werk

is verschenen in het prestigieuze Amerikaanse vakblad Science Translational Medicine (2021; doi: 10.1126/scitranslmed.abi9317). Wij verwachten het risico op "onbegrepen" kamerfibrilleren en (een nieuwe) plotse hartstilstand in de toekomst beter te kunnen inschatten, bij overlevenden en mogelijk ook bij hun familieleden.

### **Worm-Studie.**

In dit project focussen wij op de erfelijke factoren van plotse hartstilstand in gerelateerde families met een unieke genfout in de regio Zuid-Limburg/Aachen. Deze ziekteveroorzakende fout bevindt zich in het zogenaamde SCN5A-gen, dat bijdraagt aan de elektrische stabiliteit van het hart. Door de genfout krijgen natriumkanalen in het hart een afwijkende functie en neemt het risico op plotse hartstilstand toe. Dit probleem is bij één stamouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600, en vervolgens van generatie op generatie doorgegeven. De uitwerking van de SCN5A-RAPPORTAGE PLOTSE HARTSTILSTAND VOOR HEALTH FOUNDATION LIMBURG, 2021-2022 3 genfout op het hart blijkt erg verschillend te zijn. De ene persoon heeft een volstrekt normaal hartfilmpje, terwijl de ander opvallende afwijkingen toont (waaronder zogenaamde geleidingsvertraging of QT-verlenging). Weer een ander overlijdt plotseling in de bloei van zijn/haar leven zonder ooit hartklachten te hebben aangegeven. De uiteenlopende presentaties suggereren dat ook andere genetische factoren (dan alleen de SCN5A-genfout) een rol spelen. Deze andere genetische factoren, de zogenaamde modifier genes, komen waarschijnlijk veel voor onder de algemene bevolking en kunnen een persoon gevoeliger maken voor ernstige hartritmestoornissen indien er tevens dragerschap is van de ziekmakende genfout (zoals de genoemde SCN5A-fout), of ten tijde van andere acute hartproblemen zoals een hartinfarct. Sinds 2015 worden 62 dragers van de SCN5A-genfout en 57 niet-aangedane familieleden actief opgevolgd in het MUMC+ en Zuyderland Medisch Centrum. Zij hebben een verhoogd risico op plotse hartstilstand door een kamerritmestoornis. In totaal zijn >4500 historische familieleden bij naam bekend, waarvan er >1500 nu leven. Op de poliklinieken Cardiologie en Klinische Genetica zijn in de afgelopen jaren diverse nieuwe dragers van de SCN5A-genfout geïdentificeerd, via de reguliere zorg. De inzichten verkregen in de oorspronkelijke studiepopulatie hebben voor hen directe betekenis: cardiologische adviezen en (waar nodig) preventieve behandeling kunnen veel beter op het individu worden afgestemd. De meeste personen van de Wormpopulatie wonen in Zuid-Limburg of het Duitse grensgebied (regio Aachen). Dagblad De Limburger besteedde uitgebreid aandacht aan de Worm-Studie met een update-artikel op 5 juni 2021 ("Defect Gen Als Boosdoener"). En onder de titel "Meerdere Plotse Hartdoden in Uw Familie? Ga Dan Naar de Huisarts!" bracht de Stichting Hartpatiënten Nederland eveneens een update-webartikel uit (2021). Beide mediamomenten zorgden voor een nieuwe toeloop van patiënten met familiaal voorkomen van plotse hart naar onze poliklinieken. De meesten van hen zijn inmiddels cardiogenetisch beoordeeld. Binnen het onderzoeksteam van Cardiologen Prof. Volders en Dr. ter Bekke wordt, samen met erfelijkheidsdeskundigen, hard doorgewerkt aan het verwerven van nieuwe wetenschappelijke inzichten. Zo is een afgerond onderzoek met cellulaire resultaten over de SCN5A-genfout opgenomen in het proefschrift "Cellular Models of Cardiac Channelopathies" van Dr. Cristina Altrocchi uit Milaan. Cristina promoveerde RAPPORTAGE PLOTSE HARTSTILSTAND VOOR HEALTH FOUNDATION LIMBURG, 2021-2022 4 aan de Universiteit Maastricht op 14 april 2022. In samenwerking met Dr. Aaron Isaacs en Prof. Monika Stoll van de Universiteit Maastricht / Universiteit

Münster (D) is ook de studie "Standing Genetic Variation Affects Phenotypic Heterogeneity in a SCN5A-Mutation Founder Population with Excess Sudden Cardiac Death" inmiddels klaar voor publicatie. Dit verhaal bevat belangrijke informatie over de identificatie van modifier genes (= genetische medeplichtigen naast de SCN5A-genfout) en gaat ons beter in staat stellen om hoog-risico-patiënten vroegtijdig op te sporen en te behandelen met (preventieve) therapie. Postdoc Dr. Marisol Herrera Rivero (Münster) en jong talent Andreea Ionică (medisch student, Maastricht) zijn inmiddels gestart met vervolgstudies. Met steun van de Health Foundation Limburg is de Worm-Studie een flagship-project van het Hart- en Vaatonderzoek in onze regio.

### **EMLoQ-Studie.**

Dr. Rachel ter Bekke heeft in 2019 een prestigieuze subsidie binnengehaald van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO, domein ZonMw). Deze persoonsgebonden subsidie, genaamd Veni (van Veni-Vidi-Vici), stelt haar in staat om baanbrekend onderzoek te doen bij patiënten met het lange-QT-syndroom, bij wie een verhoogd risico op plotse hartstilstand bestaat. Ook personen van de Worm-populatie kunnen een lange-QT-probleem hebben, zoals wij eerder hebben gepubliceerd. Het mooie van de toekenning van deze Veni-subsidie is dat de oorspronkelijke resultaten die dienden voor de onderzoeksaanvraag goeddeels verkregen zijn met steun van Health Foundation Limburg. De EMLoQ-Studie is officieel gestart op 1 januari 2020; experimentele en patiëntgebonden studies worden uitgevoerd. Voor de experimentele onderzoeken is een nieuwe catheter in gebruik genomen, van het bedrijf Acutus Medical, Inc uit Californië, die in staat stelt om tegelijk elektrische en mechanische activiteit van het hart op te nemen. Zo kunnen wij op gedetailleerde wijze het ontstaan van snelle kamerritmestoornissen bestuderen, en met name vaststellen of er mechanische factoren zijn die een directe invloed hebben op aritmogenese (via zogenaamde mechano-elektrische koppeling). Ons Maastrichtse team is één van de eerste in de wereld aan wie de nieuwe AcQMap3D-catheter ter beschikking is gesteld voor het bestuderen van kamerritmestoornissen. Dr. Rachel ter Bekke heeft de eerste resultaten gepresenteerd tijdens de Heart Rhythm Society RAPPORTAGE PLOTSE HARTSTILSTAND VOOR HEALTH FOUNDATION LIMBURG, 2021-2022 5 Annual Scientific Sessions in Boston, juli 2021 (ter Bekke et al. High-Resolution Real-Time LeftVentricular Endocardial Activation-Repolarization Mapping in an In-Vivo Canine Model of Drug-Induced Long-QT 1 Syndrome and Torsades De Pointes. Heart Rhythm. 2021;18(suppl1):S476). Per januari 2023 komt jong talent Peter Deissler (medisch student, Berlijn en Maastricht) het team versterken voor de experimentele vervolgstudies. Tijdens de klinische studies worden patiënten met een genetische diagnose van lange-QT-syndroom "onderworpen" aan de combinatie van ECG-imaging, echocardiografie en slimme provocatie-testen. Op deze wijze kunnen globale en lokale repolarisatie patronen worden herkend in relatie tot het optreden van abnormale extra slagen (de uitlokkers van snelle kamerritmestoornissen). Ook hier zullen wij elektrische (ECG-imaging) en mechanische signalen (echocardiografische strain) combineren om hun interactie ("electromechanical reciprocity") te bestuderen, met als doelen om 1. De mechanistische inzichten in het ontstaan van snelle kamerritmestoornissen te vergroten; 2. functionele verschillen tussen asymptomatische en symptomatische patiënten met lange-QT-syndroom bloot te leggen; 3. het risico op levensbedreigende kamerritmestoornissen beter te kunnen inschatten. In de komende periode zullen metingen worden gedaan in 100 patiënten met het lange-QT-syndroom (waaronder ook Worm-patiënten) en in 50

controlepersonen. Jong talent Peter Deissler heeft de eerste resultaten (verkregen tijdens zijn stage in Maastricht) gepresenteerd tijdens de American Heart Association Scientific Sessions in Boston, november 2021 (Deissler et al. Proarrhythmic Electromechanical Heterogeneities in Patients with KCNJ2 Mutations. *Circulation*. 2021;144(suppl1).

[https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.144.suppl\\_1.13995](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.144.suppl_1.13995)). Samen met Prof. Katja Odening (Bern, Zwitserland), Prof. Michael Ackerman (Rochester, Minnesota) en Dr. Henk van der Linde (Beerse, België) werd recent een belangrijk review-artikel over "electromechanical reciprocity" gepubliceerd in de *European Heart Journal*, momenteel het meest toonaangevende cardiologie-blad ter wereld (Odening et al. Electromechanical Reciprocity and Arrhythmogenesis in Long-QT Syndrome and Beyond. *Eur Heart J*. 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac135>). –

### **HeArt Ma'at-Project**

In 2019 begon een nieuw –out-of-the-box– project waarin de synergie tussen kunst, geneeskunde en wetenschap centraal staat. Cardioloog-wetenschapper Dr. Rachel ter Bekke en sociaal-proces kunstenaar Claudia Volders hebben de krachten **RAPPORTAGE PLOTSE HARTSTILSTAND VOOR HEALTH FOUNDATION LIMBURG, 2021-2022** 6 gebundeld bij het ontwikkelen van nieuwe communicatiemiddelen om de patiëntdokter-relatie te bevorderen. Met esthetische beeldvorming wordt de dokter straks geholpen om complexe gezondheidskwesties duidelijker te maken. Interactieve beelden zullen op gepersonaliseerde wijze worden ingezet bij vragen van patiënten en hun naasten; vragen die vaak onbeantwoord blijven of niet eens gesteld worden. Dit moet ook worden gezien in het licht van de beperkte tijd voor patiënt-doktercontacten tijdens ziekenhuisopnames of op de polikliniek. Moderne medische zorg vraagt zorgvuldige communicatie, ook over de verwachtingen van een patiënt, het delen van kennis, het adviseren over testuitslagen en behandelopties, en het nemen van gezamenlijke beslissingen. Kunst kan deze communicatie bevorderen door inzicht, empathie, creativiteit, motivatie en eigenwaarde te stimuleren; het is een intuïtief medium dat ratio en gevoel harmoniseert. Diverse arts-infusion initiatieven lopen inmiddels bij patiënten met een verhoogd risico op plotse hartstilstand, en met steun van de Health Foundation Limburg zal verdere ontwikkeling plaatsvinden van communicatie en beeldvorming hieromtrent, bijvoorbeeld middels een serious game. Binnen het HeArt-Ma'at-project zijn medisch specialisten, wetenschappers en kunstenaars verenigd om middelen te ontwikkelen die de mentale veerkracht van overlevenden van een plotse hartstilstand vergroten. Een plotse hartstilstand heeft niet alleen impact op het slachtoffer, maar ook op familieleden en andere naasten. Zij zullen nauw betrokken worden in HeArt Ma'at, onder andere via lotgenotencontacten. Momenteel wordt gewerkt aan een interactieve game: binnen een virtuele omgeving krijgen patiënten uiteenlopende kunstprikkels aangeboden om spelenderwijs meer inzicht te krijgen in hun ziektebeeld. De ontwikkeling van deze game is een complex proces, met vele uitdagingen en hoge kosten. Het uiteindelijke doel van HeArt Ma'at is om nieuwe ritmestoornissen te voorkomen bij overlevenden van een acute hartstilstand. Jong talent Yesim Kaya (medisch student, Maastricht) begint aan een stageperiode van 6 maanden (2022) bij Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Paul Volders in het MUMC+ en zal zich voor het wetenschapsdeel van haar stage toeleggen op het verder ontwikkelen van het interactieve programma. Yesim heeft inmiddels interviews afgenomen bij 30 patiënten en analyseert momenteel de resultaten.