



**Hart en vaat
onderzoeksfonds
Limburg**

voor de generaties van nu en morgen

Titel "Plotse Hartstilstand", periode 2023-2024

Onderzoeksteam

door: Prof. Dr. Paul G.A. Volders, Dr. Rachel M.A. ter Bekke

Maastricht, 25 mei 2024

Titels onderzoeken

- VIGILANCE: *Over Onbegrepen Kamerfibrilleren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen*
- VT: *Verbeterde Behandeling van Patiënten met Litteken-Gerelateerde Kamerritmestoornissen: 3D-Electrostructurele Integratie van Cardiale Beeldvorming om Doelen voor Ablatie te Identificeren*
- EMLoQ: *Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om Kamerritmestoornissen te Ontrafelen*
- Worm: *Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart*
- 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*

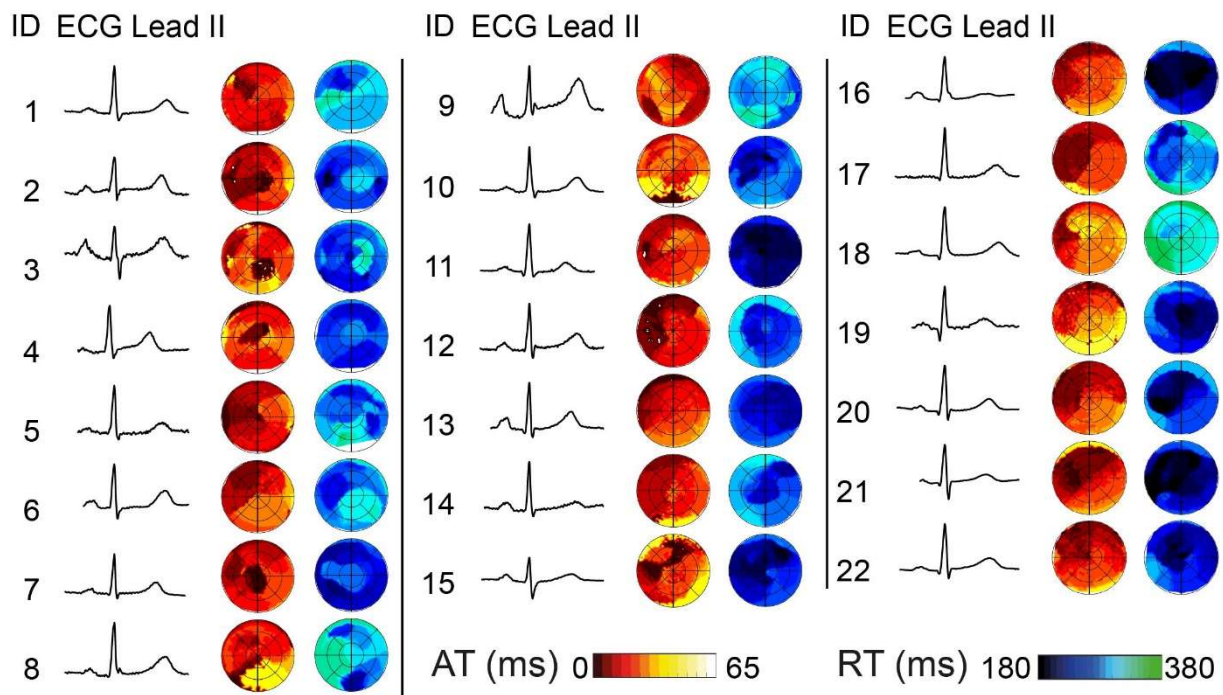
Doelen van de onderzoeken en wat in 2023-2024 gerealiseerd is

—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 plotse hartstilstand door kamerfibrilleren**. Het gaat hierbij om personen die, vaak uit het niets, worden getroffen door deze meest-dodelijke hartritme-stoornis en bij wie achteraf geen goede verklaring wordt gevonden. Momenteel kan “onbegrepen kamerfibrilleren” enkel worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. Hoewel exacte cijfers ontbreken gaat het in Nederland jaarlijks om tenminste honderden patiënten.

Door een nieuwe techniek, genaamd **ECG-imaging**, die voor het eerst in Nederland werd geïntroduceerd door ons team, en 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 hebben al meer dan 30 patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren *ECG-imaging* gehad in Maastricht. De uitkomsten van onze eerdere afgeronde onderzoeken zijn gepubliceerd in de vakbladen *Science Translational Medicine* (2021; [doi: 10.1126/scitranslmed.abi9317](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi9317)) en *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2023; [doi: 10.3389/fcvm.2023.1121517](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1121517)). Belangrijke nieuwe resultaten zijn opgenomen in het proefschrift van Job Stoks, getiteld *Multimodal Image Integration to Better Explain Human Ventricular Tachyarrhythmias*. Op 22 februari 2024 verdedigde hij zijn dissertatie op succesvolle wijze aan de Universiteit Maastricht (supervisoren Prof. Dr. Paul Volders, Prof. Dr. Ralf Peeters, Prof. Dr. Paul Dendale, Dr. Matthijs Cluitmans). Job was één van de sprekers tijdens de kick-off van *Loop met je Dokter* op 21 april 2023.

Naast de bestudering van onbegrepen kamerfibrilleren hebben wij ook **normale personen** onderzocht met ECG-imaging. Bij 22 individuen met een normaal hartfilmpje en geen hartdiagnose vonden wij -tot ieders verrassing- uitgesproken verschillen in hun patronen van elektrische activatie en herstel. **Figuur 1** hieronder (uit het proefschrift van Job Stoks) toont dat mensen hun eigen cardiale “vingerafdruk” blijken te hebben. Zulke individuele fysiologische kenmerken zijn van groot belang om het eventuele ontstaan van harritmestoornissen beter te begrijpen.



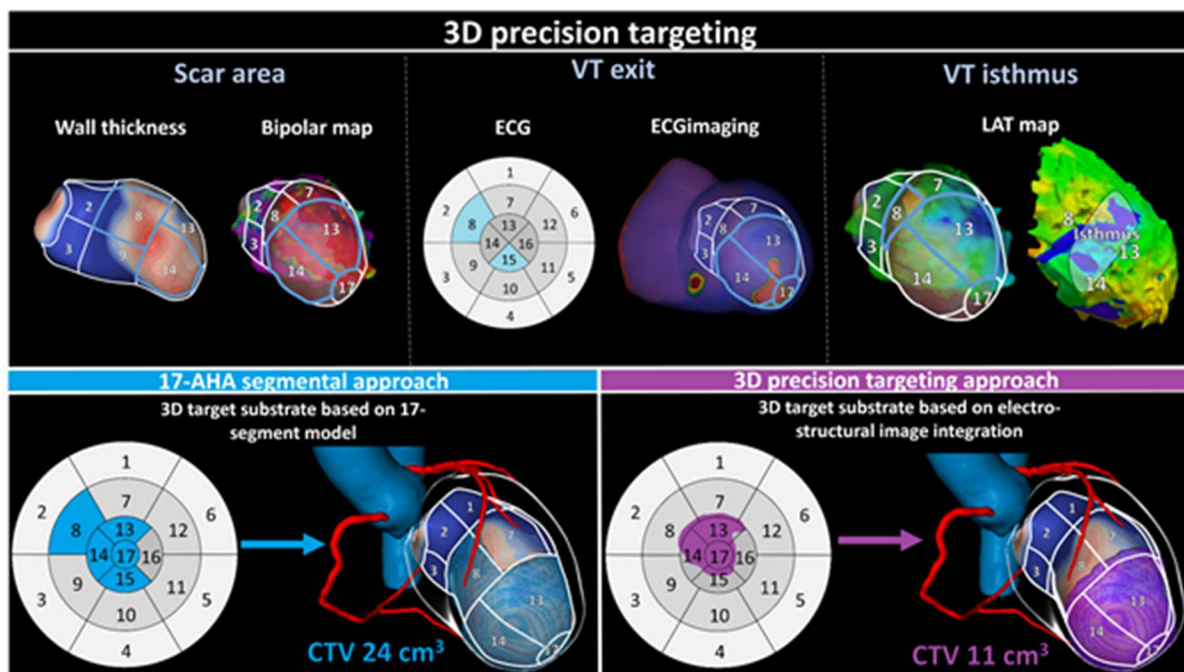
Figuur 1.

Onze resultaten hebben de aandacht getrokken van Nederlandse televisiemakers. Op 19 juni 2024 zal in een aflevering van het programma **Jekels Jacht** de betekenis van *ECG-imaging* als wetenschappelijke erfenis van het werk van Willem Einthoven worden belicht. Einthoven ontving in 1924 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor zijn uitvinding van het hartfilmpje. Dr. Matthijs Cluitmans en drs. Yeşim Kaya, arts-onderzoekers binnen ons team, komen in de uitzending in beeld.

-VT: Verbeterde Behandeling van Patiënten met Litteken-Gerelateerde Kamerritmestoornissen: 3D-Electrostructurele Integratie van Cardiale Beeldvorming om Doelen voor Ablatie te Identificeren.

In juni 2023 ontving jong talent Yeşim Kaya (arts-onderzoeker, Maastricht) een HS-BAFTA-subsidie van CARIM ("pre PhD") voor een nieuw onderzoek naar geïntegreerde cardiale beeldvorming bij de **behandeling van patiënten met zogenaamde ventriculaire tachycardie** (= levensbedreigende kamerritmestoornissen van het hart). In twee deelprojecten onderzoeken Yeşim Kaya en junior postdoc Job Stoks het belang van verbeterde 3D-beeldvorming voor de behandeling van patiënten met ventriculaire tachycardie na een eerder hartinfarct dat een litteken heeft veroorzaakt. Daardoor kunnen ritmestoornissen gemakkelijker ontstaan. Twintig patiënten zullen *state-of-the-art* beeldvorming krijgen in de opmaat naar reguliere **catheter-ablatie** van hun ritmestoornis. Nog eens 20 patiënten bij wie medicatie en/of catheter-ablatie niet succesvol zijn gebleken

zullen een nieuwe behandeling ondergaan: de zogenaamde **stereotactische radioablatie**. Onderzoekers van het Maastricht UMC+ en Maastricht, in samenwerking met 30 partnerorganisaties in 8 Europese landen, doen onderzoek naar de mogelijkheden van radioablatie bij deze patiënten met zo'n hartritmestoornis. In Maastricht zijn inmiddels 3 patiënten op deze wijze succesvol behandeld. Post-doc Job Stoks en Yeşim Kaya nemen de integratie van beeldvorming momenteel onder de loep en zullen deze verder verbeteren. Voor beide deelprojecten worden momenteel patiënten geïncludeerd. Een eerste publicatie van deze onderzoekslijn is verschenen in *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Stoks et al. 2023; [doi: 10.3389/fcvm.2023.1112980](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1112980)) en de resultaten van vervolgonderzoek, getiteld *3D-Targeted, ECG-Imaging Aided Stereotactic Radioablation for Therapy-Refractory VT Storm: a Case Report* (Kaya et al. 2024; zie **Figuur 2**), zijn voor publicatie aangeboden.



Figuur 2.

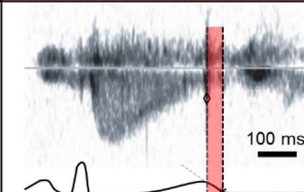
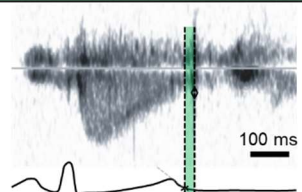
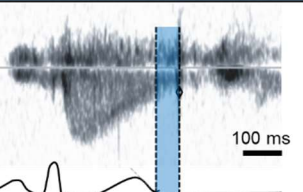
—EMLoQ-Studie.

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 patiënt-gebonden studies worden uitgevoerd.

Per februari 2023 is promovendus Peter Deissler (arts-onderzoeker, opgeleid in Berlijn en Maastricht) het team komen versterken. Peter onderzoekt patiënten met een genetische diagnose van lange-QT-syndroom door 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). Wij analyseren de combinatie van elektrische (ECG-imaging) en mechanische signalen (echocardiografische *strain*) 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. Een abstract over dit onderwerp werd recent gepresenteerd op het congres van de *European Heart Rhythm Association* in Berlijn, april 2024. Verder zijn de gegevens van 100 patiënten met het lange-QT-syndroom (samenwerking met diverse Europese centra) geanalyseerd. Jong talent Peter Deissler heeft een overzichtsartikel met de titel *The Electromechanical Window for Arrhythmia-Risk Assessment* voor publicatie aangeboden (**Figuur 3**).

Description	Abn. Negative EMW	Normal EMW	Abn. Positive EMW
cw Doppler (AVC) ECG (QT interval)			
Underlying Pathology	LQTS, HCM, ICM, PVCs, Takotsubo	none	SQTS, hypothermia
Associated EM Abnormalities	increased MD, prolonged IVRT	normal MD, normal IVRT	increased MD, prolonged IVRT
Reference Range	<-14 ms abnormal <-33 ms risk for sympt.	-14 to 44 ms	>44 ms (?)
Risk Factor for VT	+++	=	+ (?)

Figuur 3.

—*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 ziekte-veroorzakende fout bevindt zich in het zogenaamde *SCN5A*-gen. Door de genfout krijgen natriumkanalen in het hart een afwijkende functie en neemt het risico op plotse hartstilstand toe. De *SCN5A*-genfout is bij één stamouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600, en vervolgens van generatie op generatie doorgegeven. De uitwerking van de 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 Worm-populatie wonen in Zuid-Limburg of het Duitse grensgebied (regio Aachen).

Binnen het onderzoeksteam van Cardiologen Prof. Volders en Dr. ter Bekke wordt, samen met erfelijkheidsdeskundigen, hard doorgewerkt aan het verwerven van nieuwe wetenschappelijke inzichten. In samenwerking met Dr. Aaron Isaacs en Prof. Monika Stoll van de Universiteit Maastricht / Universiteit Münster (D) zijn de resultaten van de studie "*Standing Genetic Variation Affects Phenotypic Heterogeneity in a SCN5A-Mutation Founder Population with Excess Sudden Cardiac Death*" inmiddels gepubliceerd in het Amerikaanse vakblad *Heart Rhythm*. (2023; [doi: 10.1016/j.hrthm.2023.02.004](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.02.004)). 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-risicopatiënten vroegtijdig op te sporen en te behandelen met (preventieve) therapie. Postdoc Dr. Clara Apicella (Münster) en jong talent Andreea Ionică (medisch student, Maastricht) zijn inmiddels al geruime tijd bezig met vervolgstudies.

Met steun van de Health Foundation Limburg is de **Worm-Studie een flagship-project** van het Hart- en Vaatonderzoek in onze regio.

—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-wetenschappers Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Paul Volders, en sociaal-proces kunstenaar Claudia Volders hebben de krachten gebundeld bij het ontwikkelen van nieuwe **communicatiemiddelen om de patiënt-dokter-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-dokter-contacten 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 initiatives* lopen inmiddels bij patiënten met een verhoogd risico op plotse hartstilstand, en verdere ontwikkeling zal 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 (arts=onderzoeker, Maastricht), onder begeleiding van Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Paul Volders in het MUMC+, zal zich in het komende jaar 2024-2025 verder toeleggen op het ontwikkelen van het interactieve programma.