

Jaarverslag “Plotse Hartstilstand”, periode 2024-2025

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

Maastricht, 20 maart 2025

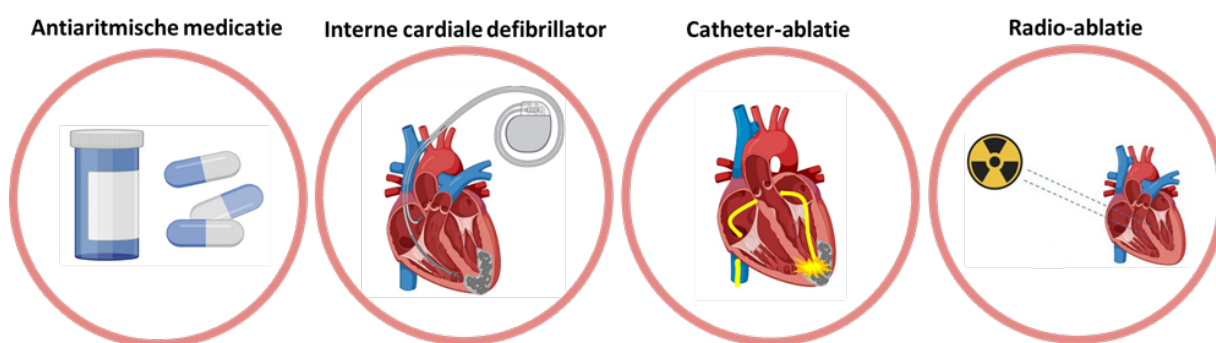
1. Titels onderzoeken

- VT: *Verbeterde Behandeling van Patiënten met Levensbedreigende Litteken-Gerelateerde Kamerritmestoornissen*
- VIGILANCE: *Over Onbegrepen Kamervibrilleren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen.*
- Worm-Studie: *Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart*
- EMLoQ: *Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om het Ontstaan van Kamerritmestoornissen bij Patiënten met Lange-QT Syndroom te Begrijpen*
- Heart Ma'at: *de Synergie tussen Kunst en Wetenschap, ten Behoeve van Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand*

2. Doelen van de onderzoeken en wat in 2024-2025 gerealiseerd is

-VT: Verbeterde Behandeling van Patiënten met Levensbedreigende Litteken- Gerelateerde Kamerritmestoornissen

Het Maastricht UMC+ is een van de grootste en meest geoutilleerde centra voor de behandeling van kamerritmestoornissen (= ventriculaire tachycardie; VT) van Nederland. Vanuit een brede ervaring en een rijke historie die terugvoert naar de tijd van Cardioloog Prof. Dr. Hein Wellens (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa615>) worden jaarlijks honderden patiënten behandeld binnen de afdeling Cardiologie, met leefstijladviezen, antiaritmische medicijnen, sedatie, de implantatie van cardiale defibrillators (ICDs) en soms met operaties en/of mechanische ondersteuning op de Intensive Care.



Figuur 1. Behandelvormen van kamerritmestoornissen.

Bij patiënten met kamerritmestoornissen door een zogenaamd *structureel substraat* (= litteken door bindweefselvorming) kan invasieve behandeling met catheter-ablatie noodzakelijk zijn (Figuur 1). In Maastricht ondergaan ongeveer 50 patiënten per jaar zo'n behandeling. Cardiologen Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Dr. Kevin Vernooy voeren de meeste VT-ablaties uit. Een gepersonaliseerde voorbereiding is cruciaal. In dit kader heeft arts-onderzoeker Dr. Matthijs Cluitmans (afdeling Cardiologie) een prestigieuze *Senior Scientist*-beurs ontvangen van de Hartstichting (<https://professionals.hartstichting.nl/actualiteiten/dekkerbeurzen-2024-uitgereikt-aan-15-talentvolle-onderzoekers>). In de komende 4 jaar zal Matthijs op gedetailleerde wijze onderzoeken wat de elektrische consequenties van bindweefselvorming door een hartinfarct zijn en hoe deze bij sommige patiënten tot VT leiden. Door structurele beeldvorming (middels CT en MRI) te combineren met de elektrische gegevens uit catheter-

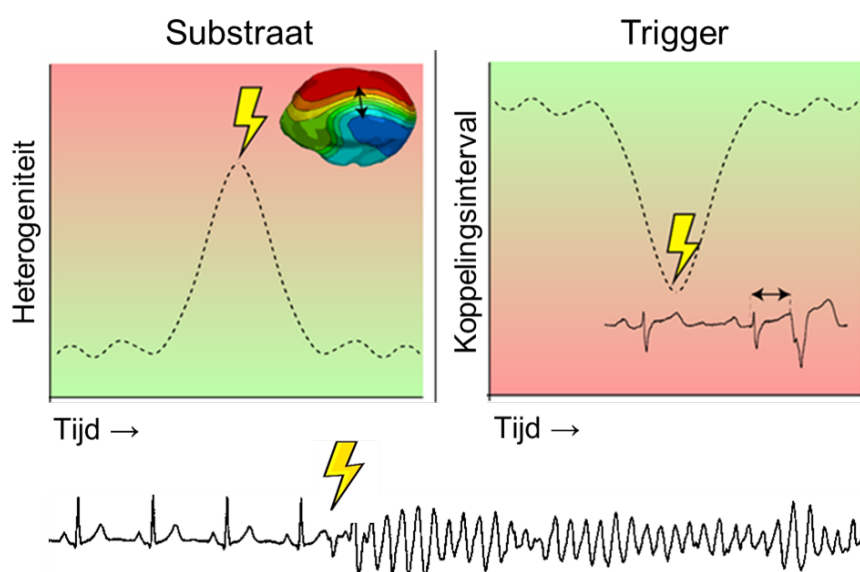
onderzoek en niet-invasieve (zogenaamde) *body-surface potential mapping* wordt de elektro-anatomische basis van VT-aritmogenese op unieke wijze blootgelegd. Niet alleen zal dit de risico-inschatting van het optreden van levensbedreigende kamerritmestoornissen verbeteren (wie wel en wie niet?), maar ook de voorspelling van welke patiënt daadwerkelijk baat zal hebben van een ICD. In Nederland krijgen jaarlijks 6000 mensen een ICD, en bij een minderheid van hen grijpt de ICD op enig moment levensreddend in. Junior-onderzoeker Alessandra Fiorenza is inmiddels als promovendus aangesteld op dit project met de naam *ELECSUR*.

Arts-onderzoeker Yeşim Kaya (afdeling Cardiologie) werd voor haar VT-onderzoeksplannen beloond met de *Harry Crijns Research Grant 2024* van het Hart en Vaat Onderzoeksfonds, *Health Foundation Limburg* (<https://www.actiehartenvaatonderzoekfondslimburg.nl/project/bestraling-van-het-hart-als-behandeling-voor-hartritmestoornis>). Yeşim zal zich toeleveren op het creëren van drie-dimensionale (3D-) modellen om beter te visualiseren op welke wijze het hart is aangedaan na een infarct of bij een hartspierziekte en, specifiek, in welk gedeelte van het hart de ritmestoornissen ontstaan. Met deze 3D-modellen wordt op-maat-gecreëerde zorg aangeboden aan patiënten uit Limburg en daarbuiten. Stereotactische radio-ablatie is een nieuwe en veelbelovende behandeling van VT in patiënten bij wie andere therapieën niet werken; een *last-resort*-behandeling die inmiddels bij 4 patiënten in het Maastricht UMC+ / Maastricht is toegepast (Figuur 1). In alle gevallen gebeurde dit op basis van een gepersonaliseerd 3D-hartmodel. Een eerste publicatie over dit onderwerp (Kaya *et al*; 2024) verscheen in de *European Heart Journal Case Reports* (<https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytae541>). Op 15 november 2025 zal Yeşim Kaya haar onderzoekswerk presenteren tijdens het RESCAR-Congres in Margraten.

—VIGILANCE: Over Onbegrepen Kamervibreren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen

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 kamervibreren, de meest ernstige vorm van VT. 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 kamervibreren” enkel

worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. Hoewel exacte cijfers ontbreken gaat het in Nederland jaarlijks om tenminste honderden patiënten. Een landelijke database bevat inmiddels de informatie van >500 patiënten (2024; <https://doi.org/10.1007/s12471-024-01870-y>). 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, kunnen bij overlevenden van een plotse hartstilstand de elektrische eigenschappen van het hart gedetailleerd en niet-invasief worden bestudeerd. De uitkomsten van onze eerdere afgeronde onderzoeken zijn gepubliceerd in de vakbladen *Science Translational Medicine* (2021; <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi9317>) en *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2023; <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1121517>). Inmiddels hebben al meer dan 50 patiënten met onbegrepen kamervibrilleren *ECG-imaging* gehad in Maastricht, en dat is een unieke serie. Technisch geneeskundige Dr. Job Stoks (afdeling Cardiologie) onderzoekt welke dynamische elektrische veranderingen in het hart betrokken zijn bij de dodelijke ritmestoornis, waarbij hij onderscheid maakt tussen temporele fluctuaties van het “substraat” (wisselende heterogeniteit) en de uitlokkende “trigger”-hartslagen (wisselend koppelingsinterval) (Figuur 2). Wij verwachten belangrijke uitkomsten waarmee het risico op kamervibrilleren in de toekomst beter kan worden ingeschat. Eerste resultaten werden door Job Stoks gepresenteerd op het congres van de *European Heart Rhythm Association* in 2024 (Berlijn) en 2025 (Wenen).



Figuur 2. Dynamische elektrische veranderingen (“substraat” en “trigger”) in het hart die betrokken zijn bij onbegrepen kamervibrilleren.

—Worm-Studie: Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart

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 door ritmestoornissen 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 een 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. Deze uiteenlopende presentaties suggereren dat ook andere genetische factoren (dan alleen de *SCN5A*-genfout) een rol spelen. Andere genetische factoren, zogenaamde *modifier genes*, komen waarschijnlijk veel voor in de algemene bevolking en kunnen een persoon gevoeliger maken voor ernstige hartritmestoornissen indien er tevens dragerschap is van de ziekmakende genfout (zoals genoemde *SCN5A*-fout), of ten tijde van andere acute problemen 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. Dr. Paul Volders en Dr. Rachel ter Bekke wordt, samen met erfelijkheidsdeskundigen, hard doorgewerkt aan het verwerven van nieuwe wetenschappelijke inzichten. In samenwerking met Dr. Aaron Isaacs en Prof. Dr. Monika Stoll van de Universiteit Maastricht / Universiteit Münster

(D) zijn de resultaten van de vervolgstudie “*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; <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) wat helpt om hoog-risico-patiënten vroegtijdig op te sporen en te behandelen met (preventieve) therapie. Student-onderzoeker Andreea Ionică (afdeling Cardiologie) richt zich momenteel op de link tussen de SCN5A-genfout en genetische medeplichtigen, en de specifieke kenmerken van het hartritme bij mutatiedragers en familieleden.

Onder de noemer *Lighthouse Project* heeft een groep hoofdonderzoekers van het *Cardiovascular Research Institute Maastricht* zich in 2024 verenigd om gentherapie te ontwikkelen voor de Worm-fout. De uitvoer hiervan zal jaren kosten. In eerste instantie wordt bestudeerd hoe een gendefect op celniveau kan worden gerepareerd. Om deze reden worden, na bloedafname, in het laboratorium stamcellen gekweekt van mensen met de SCN5A-genfout en hun familieleden. Van die stamcellen worden hartspiercellen gegenereerd, die zeer geschikt zijn om de gentherapie te ontwikkelen. Vervolgens wordt het onderzoek van cel- naar orgaan-niveau getild; bij elke stap wordt de complexiteit groter. Dan doet zich ook de vraag voor hoe het hart de gen-correctie opneemt. Gelukkig wordt gentherapie bij patiënten met andere ziektes al succesvol klinisch toegepast, dus dat biedt hoop voor een succesvolle behandeling van de Worm-patiënten. Op 15 november 2025 zal Paul Volders de Worm-Studie en het *Lighthouse Project* toelichten tijdens het RESCAR-Congres in Margraten.

—EMLoQ: Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om het Ontstaan van Kamerritmestoornissen bij Patiënten met Lange-QT Syndroom te Begrijpen

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 van het hart 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.) 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. Eerste resultaten werden door Peter Deissler gepresenteerd op het congres van de *European Heart Rhythm Association* in 2024 (Berlijn) en 2025 (Wenen). Verder zijn de onderzoeksgegevens van 100 patiënten met het lange-QT-syndroom (in samenwerking met diverse andere Europese centra) afgerond en voor publicatie aangeboden.

—Heart Ma’at: de Synergie tussen Kunst en Wetenschap, ten Behoeve van Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand

In 2019 begon een nieuw *—out-of-the-box—* project, genaamd *HeArt Ma’at*, waarin de synergie tussen kunst, geneeskunde en wetenschap centraal staat (<https://www.umcrowd.nl/project/geef-voor-een-kunstzinnige-therapie-voor-hartpatienten>). Cardioloog-wetenschappers Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Dr. Paul Volders, arts-onderzoeker Yeşim Kaya, en sociaal-proces kunstenaar Claudia Volders hebben de krachten gebundeld, samen met experts in andere wetenschapsdomeinen, om nieuwe communicatiemiddelen te ontwikkelen waarmee de patiënt-dokter-relatie kan worden bevorderd. 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 om 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*. Op 14 en 15 februari 2025 kwamen in Marres, Huis voor Hedendaagse Cultuur te Maastricht, vijf “focusgroepen” bij elkaar van in totaal 44 patiënten met een ICD. Allen hadden eerder een kamerritmestoornis (VT) gehad, en 11 personen hadden een hartstilstand overleefd. Tijdens groepsinterviews deelden zij ervaringen en inzichten met het HeArt Ma'at-team. Tevens gaven deze patiënten *feedback* over een vooropgestelde vragenlijst die in de toekomst inzicht moet geven over de momentane gemoedstoestand van lotgenoten. Daarmee kan de invloed van een kunstinterventie gemonitord worden. Op Valentijnsdag vrijdagavond 14 februari vond op dezelfde locatie de speciale HeArt Ma'at-tentoonstelling “*How to Mend a Broken Heart*” plaats. Meer dan 130 bezoekers werden geïnformeerd over hart-gezondheid, en leerden over ritmestoornissen, antiaritmische behandeling en nazorg na een hartstilstand, en op welke kunst zou kunnen helpen in de communicatie over dit belangrijke orgaan en wat er mis mee kan gaan (<https://marres.org/en/program/friday-night-opening-valentines-day-special>).