

Titels van de onderzoeken

- *VIGILANCE-Studie: Over Onbegrepen Kamerfibrilleren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen.*
- *De Worm-Studie: Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart.*
- *EMLoQ: Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om Kamerritmestoornissen te Ontrafelen.*
- *HeArt Next: Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand.*

Participanten

Prof. dr. P.G.A. Volders, Dr. R.M.A. ter Bekke.

- *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 kamerfibrilleren. Medisch-ethische toestemming voor dit project is recent verkregen in het MUMC+. Inmiddels zijn al >50 patiënten geïncludeerd.
- *De Worm-Studie.* Momenteel (april 2020) worden 62 dragers van de *SCN5A*-genfout en 57 niet-aangedane familieleden actief opgevolgd in het MUMC+. In totaal zijn >4500 historische familieleden bij naam bekend, waarvan er >1500 nu leven. Op de poliklinieken Cardiologie en Klinische Genetica zijn in het afgelopen jaar 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).
- *EMLoQ: Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om Kamerritmestoornissen te Ontrafelen.* 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 verkregen zijn met steun van HFL. En ook in de komende jaren zullen voor een deel van dit werk middelen vanuit HFL worden ingezet.
- *HeArt Next: Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand.* In 2019 begon een nieuw *-out-of-the-box-* project waarin de synergie tussen kunst, geneeskunde en wetenschap centraal staat. Dokter-wetenschapper Rachel ter Bekke en sociaal-proces kunstenaar Claudia Volders hebben de krachten gebundeld bij het ontwikkelen van nieuwe communicatiemiddelen om de patiënt-dokter-relatie te bevorderen. Met slimme esthetische beeldvorming wordt de dokter straks geholpen om complexe gezondheidskwesaties 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.

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. Diverse *arts-infusion initiatives* 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*. Rachel en Claudia zullen tijdens bijeenkomsten over deze initiatieven vertellen. Zie in dit verband ook "Paul Volders over Geneeskunde en de Kunst van het Leven" in *Chapeau Magazine*, oktober 2019.

Doelen van de onderzoeken

— *VIGILANCE-Studie*. In deze studie richten wij ons op de vroegtijdige herkenning van elektrische hartziekten waarbij de levensgevaarlijke hartritmestoornis kamerfibrilleren kan optreden, leidend tot plotse hartstilstand. In Nederland worden jaarlijks zo'n 15.000 personen door een plotse hartstilstand getroffen, meestal met overlijden tot gevolg. Een hartinfarct veroorzaakt kamerfibrilleren het vaakst, maar bij sommige patiënten levert uitgebreid cardiologisch onderzoek geen diagnose op en spreekt men van "onbegrepen kamerfibrilleren". Momenteel kan "onbegrepen kamerfibrilleren" enkel worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. In dit project wordt een nieuwe techniek toegepast die de elektrische hartactiviteit op driedimensionale wijze in beeld brengt. Er zal gezocht worden naar voorspellende beeldkenmerken van het hart waarmee, samen met reguliere diagnostiek, de aanleg voor "onbegrepen kamerfibrilleren" vroegtijdig kan worden opgespoord. Hierdoor kan de patiënt preventief worden behandeld. In het *VIGILANCE*-project wordt een databank van patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren opgebouwd (doel: tenminste 500 patiënten uit heel Nederland). Door de nieuwe beeldvormende techniek, genaamd *ECG-imaging*, toe te voegen aan de reguliere diagnostiek zal de database verder verrijkt worden. *VIGILANCE* is een nationale studie, geleid vanuit Maastricht. Bij succesvolle afronding kan het risico op "onbegrepen" kamerfibrilleren en plotse hartstilstand in de toekomst veel beter worden ingeschat.

— *De 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, 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 sterk toe. Dit probleem is van generatie op generatie doorgegeven en bij één voorouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600. De uitwerking van deze *SCN5A*-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. Deze 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 een hartinfarct.

De impact van de *modifier genes* en de *SCN5A*-genfout is inmiddels duidelijker in beeld is gekomen. We hebben meer inzicht gekregen in het hoe en waarom van plotse hartdood in deze regio.

Vroegtijdige opsporing en behandeling van risicopatiënten gebeuren nu al veel beter dan voorheen. Tegelijkertijd moet er in de komende jaren nog veel gebeuren, met name om de groeiende complex-genetische informatie zodanig te begrijpen dat bij individuele patiënten voorspeld kan worden hoeveel risico zij lopen op een plotse hartstilstand, en of zij kandidaat zijn voor (preventieve) therapie.

– *EMLoQ*. Levensbedreigende hartritmestoornissen zijn het gevolg van gestoorde elektrische prikkelvorming en/of -geleiding. De elektrische eigenschappen van hart blijken gevoelig voor mechanische impulsen, dat wil zeggen in respons op de samentrekking en ontspanning van het hart bij elke slag. Met het ZonMw *Veni*-onderzoek van Dr. Rachel ter Bekke wordt deze invloed van cardiale mechanica op het ontstaan van kamerritmestoornissen bij gevoelige patiënten blootgelegd. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een speciale nieuwe catheter waarmee, voor het eerst, elektrische en mechanische signalen tegelijkertijd in het hart worden geregistreerd onder experimentele omstandigheden. Verder zullen in de komende jaren metingen worden gedaan in 100 patiënten met het lange-QT-syndroom (waaronder ook Worm-patiënten) en in 50 controlepersonen. De EMLoQ-studie is officieel gestart op 1 januari 2020.

Wat is in verslagperiode gerealiseerd?

– *VIGILANCE-Studie*. De medisch-ethische goedkeuring voor dit onderzoek bij patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren is op 20 maart 2019 afgegeven in het MUMC+. Er zijn twee promotiekandidaten aangesteld voor een periode van 4 jaar, drs. Bianca van Rees, arts, en drs. Job Stoks, technisch-geneeskundige, elk met een eigen onderzoeksopdracht. De resultaten van hun literatuur-onderzoeken in het veld van onbegrepen kamerfibrilleren, ECG-imaging, en electrocardiografie worden momenteel tot eerste publicaties verwerkt.

– Publicaties:

Blom LJ, Volders PGA, Wilde AA, Hassink RJ.

Life-long tailoring of diagnosis and management of patients with idiopathic ventricular fibrillation—future perspectives in research.
Neth Heart J. 2018;26:367-374.

Cluitmans M, Bear L, Abell E, Belterman C, Volders P, Coronel R, Dubois R.

Large repolarization gradients increase susceptibility to trigger-induced arrhythmias and are not reflected by QT time.
Heart Rhythm. 2019.

Cluitmans MJM, Stoks J, Volders PGA.

To the Editor- Interpretation of electrograms is key to understand the clinical potential of ECGI.
Heart Rhythm. 2019;16:e51-e52.

Lau K, Groth A, Waechter-Stehle I, Nguyễn UC, Volders PGA, Weese J, Cluitmans M.

Personalized ventricular arrhythmia simulation framework to study vulnerable trigger locations on top of scar substrate.
Computing in Cardiology (CinC) meeting. 2019.

Blom LJ, Visser M, Christiaans I, Scholten MF, Bootsma M, van den Berg MP, Yap SC, van der Heijden JF, Doevendans PA, Loh P, Postema PG, Barge-Schaapsveld DQ, Hofman N, Volders PGA, Wilde AA, Hassink RJ.

Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy and its complications in idiopathic ventricular fibrillation patients.

Europace. 2019;21:1519-1526.

Blom LJ, Groeneveld SA, Wulterkens BM, van Rees B, Nguyen UC, Roudijk RW, Cluitmans M, Volders PGA, Hassink RJ.

Novel use of repolarization parameters in electrocardiographic imaging to uncover arrhythmogenic substrate.

J Electrocardiol. 2020;59:116-121.

– *De Worm-Studie*.

– Cardioloog Rachel ter Bekke ontving op 20 november 2019 de prestigieuze *CARIM Proefschriftprijs 2019* uit handen van wetenschappelijk directeur Prof. Tilman Hackeng van het *Cardiovascular Research Institute Maastricht* voor haar proefschrift "*Ventricular Arrhythmogenesis in the Genetically-Susceptible Heart: Mechanisms and Management Revisited*" (Universiteit Maastricht). Daarmee werd haar werk verkozen tot beste uit 43 cardiovasculaire proefschriften in Maastricht in het voorafgaande jaar.

–Publicaties:

ter Bekke RMA, Isaacs A, Barysenka A, Hoos MB, Jongbloed JDH, Hoorntje JCA, Patelski ASM, Helderma-van den Enden ATJM, van den Wijngaard A, Stoll M, Volders PGA.

Heritability in a *SCN5A*-mutation founder population with increased female susceptibility to non-nocturnal ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death.

Heart Rhythm. 2017;14:1873-1881.

Altrocchi C, Spätjens RL, Sutanto H, ter Bekke RMA, Seyen S, Heijman J, Moreno C, Volders PGA.

***I_{Na}* loss-of-function by compound variants in *SCN5A* from a large founder population with excess sudden cardiac death (abstract).**

Biophys J. 2018;114(suppl 1):635A.

Deze studie vormt een onderdeel van het proefschrift van drs. Cristina Altrocchi (promotie aan de Universiteit Maastricht verwacht eind 2020).

Isaacs A, Barysenka A, ter Bekke RMA, Helderma-van den Enden ATJM, van den Wijngaard A, Volders PGA, Stoll M.

Common genetic variation affects phenotypic heterogeneity in a *SCN5A*-mutation founder population (abstract)

Heart Rhythm. 2019.

Herrera-Rivero M, Volders PGA, Stoll M.

Homozygosity mapping identifies further genomic regions associated with cardiac phenotypes in a *SCN5A*-mutation founder population (abstract).

European Molecular Biology Laboratory (EMBL)-meeting. 2019

– Opnieuw ruime aandacht in de lekenpers in 2019. Referenties:

Muziek uit het Hart (van de Ven, Kooman-de Vet, Volders, ter Bekke, Gorgels, en anderen), benefietconcert voor hartonderzoek in de Orangerie, Roermond, 7 april 2019.

In: *De Limburger*. 12 maart 2019.

https://www.limburger.nl/cnt/dmf20190312_00096020/benefietconcert-muziek-uit-het-hart-in-roermond

In: website Hart en Vaat Onderzoekfonds Limburg. 7 april 2019

<https://www.hartenvaatonderzoekfondslimburg.nl/muziek-uit-het-hart-zondagmiddag-7-april-2019-roermond>

Mijn Limburgs Hart (Volders en Kooman-de Vet), aftrap inzamelingscampagne.
In: L1 TV. 24-26 mei 2019.
<https://l1.nl/aftrap-tv-campagne-mijn-limburgs-hart-op-l1-tv-149827/>

Mijn Limburgs Hart (Volders en Nicole Sipers-Helgers, ter Bekke en Monique Hochs-Botterweck, Crijns en Dyon de Vreede, en anderen), over Limburgers die vertellen over hun eigen ervaringen met een hartstilstand.
In: L1 TV. Mei-september 2019.
<https://l1.nl/het-limburgs-hart-van-nicole-149984/>
<https://l1.nl/het-limburgs-hart-van-moniek-150060/>
<https://l1.nl/het-limburgs-hart-van-dyon-150145/>

Genetische hartafwijking: MUMC+ zoekt naar oorzaak en behandeling
(Marinja en Jayden Sipers, o.a. over Volders en ter Bekke).
In: Chapeau Magazine. Juli 2019.
<https://www.chapeaumagazine.com/nl/headlines/2019/07/genetische-hartafwijking/>

Mijn Limburgs Hart en **Loop met je Dokter** (Volders en Kooman-de Vet).
In: Falcon FM, radioprogramma 'Valkenburg Actueel'. 14 september 2019.

Paul Volders over Geneeskunde en de Kunst van het Leven.
In: Chapeau Magazine. Oktober 2019.

Mijn Limburgs Hart (Volders, ter Bekke, Crijns, Kooman-de Vet, en anderen).
In: L1 TV, Avondgasten. 7, 9 en 13 oktober 2019.
<https://l1.nl/avondgasten-mijn-limburgs-hart-152147/>

– Organisatie patiëntendagen:

Landelijke Dag Erfelijke Hartaandoeningen (organisatie Volders, Krapels, Hoos met Harteraad).
Auberge de Rousch, Heerlen. 6 april 2019.

Loop met je Dokter (organisatie HFL, Kooman-de Vet, van de Ven, Volders, en anderen).
Omgeving Borgharen-Itteren, 28 september 2019.

– Jaarlijkse cardiologische opvolging van de dragers van de SCN5A-genfout (Worm-Studie) op de polikliniek Cardiologie, MUMC+.

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

– Promotie drs. Altrocchi aan de Universiteit Maastricht, 2020. Proefschrift getiteld: "**Cellular Models of Cardiac Channelopathies**".

– Presentaties van onderzoeksresultaten en congresbezoek. Afronding en publicatie van diverse manuscripten.

– Poliklinische studie-opvolging van de SCN5A-mutatiedragers gedurende 10 jaar, tot 2025.

– Implementatie van de nieuwe diagnostische methodes, *ECG imaging* en *elektromechanische mapping*, bij diverse patiënten, waaronder een subpopulatie van de Worm-patiënten, om het substraat van (de aanleg voor) kamerritmestoornissen beter te kunnen karakteriseren.

- Organisatie van publieksbijeenkomsten, en contacten met patiënten en familieleden.
- Finaliseren en indienen vervolgaanvragen voor onderzoekssubsidies, onder andere via de *Health Foundation Limburg*.

Quote van de onderzoeker

"Plotse hartstilstand = a heart too good to die."