

State of the (he)art

Citation for published version (APA):

Prinzen, F. W. (2010). State of the (he)art: prikkelen, rekken en samentrekken. Maastricht: Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20100416fp>

Document status and date:

Published: 16/04/2010

DOI:

[10.26481/spe.20100416fp](https://doi.org/10.26481/spe.20100416fp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

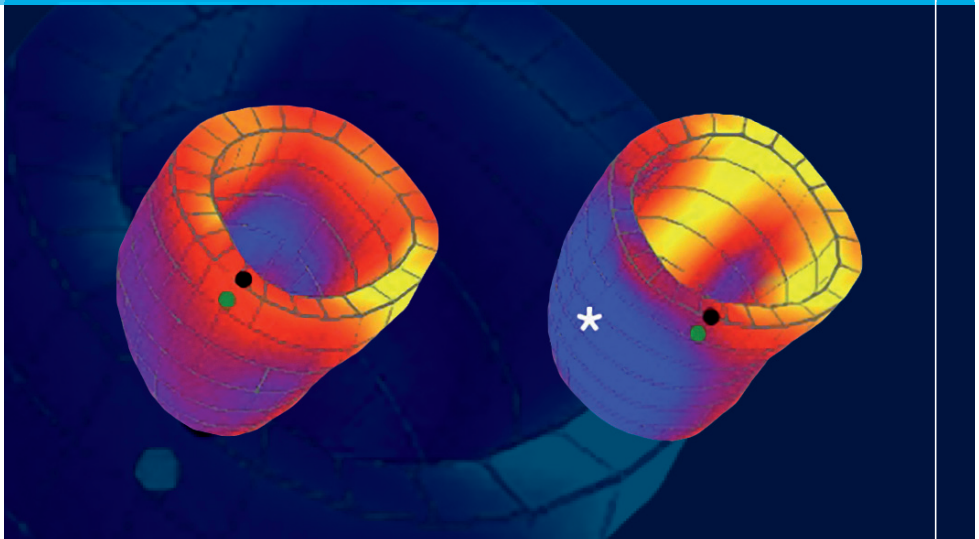
providing details and we will investigate your claim.



Prof. dr. F.W. Prinzen

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences

State of the (he)art:
prikkelen, rekken en samentrekken



State of the (he)art:

prikkelen, rekken en samentrekken

Colofon

Ontwerp en print: Océ Business Services, Maastricht

ISBN: 978-90-5681-331-4

NUR: 874

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt worden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

**State of the (he)art:
prikkelen, rekken en samentrekken**

Maastricht, 16 april 2010

Door Prof. Dr. F.W. Prinzen

*Mijnheer de Rector,
Geachte Decaan,
Waarde collega's,
Lieve familie en vrienden,
Geachte toehoorders*

Het vakgebied Electro-Mechanica van het Hart

De titel van mijn leerstoel is “electro-mechanica van het hart”.

De titel geeft allereerst aan dat deze leerstoel gaat over onderzoek aan het hart. Het hart wordt met allerlei zaken geassocieerd, die te maken hebben met emoties, liefde en geloof. Deze zaken doen ons hart sneller of langzamer kloppen. Op biologische gronden is er echter weinig reden om aan te nemen dat het hart de zetel is van onze ziel. Wat wel duidelijk is, is dat het hart de belangrijke taak heeft om het bloed door ons lichaam te pompen. Voor degenen die nog allerlei romantische ideeën over het hart hebben, moet deze rede een teleurstelling zijn, want het onderzoek naar de electro-mechanica van het hart is een vrij exacte bezigheid. Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om het hart zo goed mogelijk te laten werken en hartfalen te voorkomen of genezen. Hartfalen is een conditie waarin de hartfunctie zo slecht is dat er te weinig bloed naar de organen gepompt wordt om voldoende energie te leveren voor alle activiteiten, die de mens mens maken. Het is dus ons doel om dit dienstverlenend orgaan zo goed mogelijk te laten werken. Hartfalen kan vele oorzaken hebben. Op een aantal daarvan, en mogelijke therapieën ervoor, zal ik hier ingaan. Hartfalen komt veel voor, wereldwijd zo'n 22 miljoen mensen, en dat aantal zal de komende jaren alleen maar groter worden.

De pompfunctie van het hart, de mechanische functie, wordt in gang gezet door een elektrische prikkel, net als bij elke andere spier. De samentrekking, of contractie, leidt tot krachtsontwikkeling en tot verkorting van de spiervezels. Dat laatste kunnen we goed meten. Samentrekking kan dus niet zonder elektrische prikkel. Vandaar dat de titel van mijn leerstoel, “electro-mechanica van het hart” een logische lijkt.

Dat moge zo zijn, historisch gezien is er bijzonder weinig contact tussen onderzoekers van de elektrische en de mechanische processen in het hart.

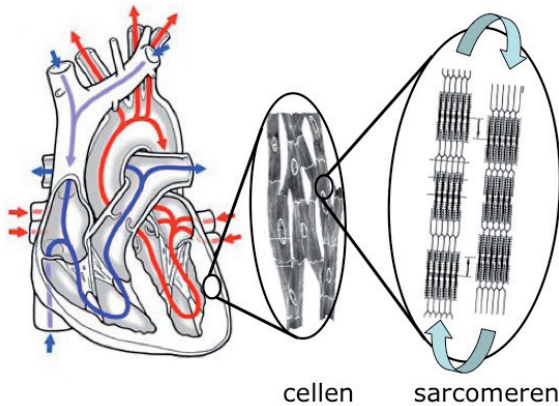
U kunt dat vergelijken met electriciens en loodgieters in de bouw. De één is meestal al vertrokken als de ander binnenkomt en ze leveren graag kritiek op elkaars werk.

Dat komt omdat klassiek gezien hun werkwijze sterk verschilt. Electrofysiologen bestuderen ritmestoornissen in het hart. In het onderzoek van de mechanicus worden onregelmatige hartslagen meestal uitgesloten van de analyse van de pompfunctie.

Het is mogelijk door deze scheiding van werelden dat er lang een betrekkelijke onkunde heerste over wat de effecten zijn van abnormale geleiding van de elektrische impuls op de mechanica van het hart. Het is dit terrein waarover mijn leerstoel gaat.

Ik zal u eerst een aantal voorbeelden laten zien van het onderzoek. Daarna wil ik nog ingaan op de ontwikkeling in mijn eigen vakgebied, de fysiologie. Uit mijn betoog moge duidelijk worden dat we in het hartonderzoek niet kunnen volstaan met een rol als loodgieter of electricien. Liever vergelijken we het hart met een automotor, en de hartonderzoeker en cardioloog zou zich dus automonteur moeten voelen.

In hart en motor wordt de mechanische werking ingeleid door een elektrisch signaal. Beide werken ook cyclisch, dat wil zeggen dat ze draaien met een zekere frequentie. Het werk dat ze leveren is dan ook het produkt van slagvolume en frequentie. Bij beide kunnen we ook spreken over efficiëntie als zijnde de hoeveelheid output die verkregen wordt uit een liter brandstof of zuurstof. En voor beide geldt dat ze falen bij een lage frequentie en bij een slechte afstelling is een slechte synchronisatie tussen de verschillende delen: kleppen en cilinders in geval van de motor.



Figuur 1

Het hart functioneert als twee cylinders (rechter en linker kamer) maar ook als vele miljarden cylinders (cellen, sarcomeren).

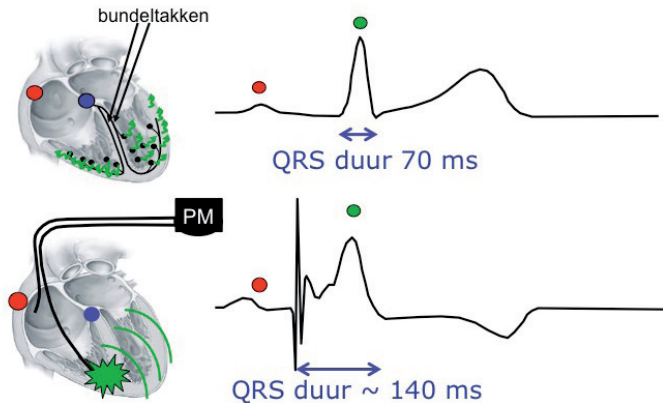
Net als in een motor zorgen in elke hartkamer een tweetal kleppen ervoor dat het bloed slechts een kant op kan stromen: van boezem naar kamer en van kamer naar slagader. Het hart kan zo beschouwd worden als een tweecilinder motor, met een inhoud van zo'n 250 cc. Echter, electro-mechanisch kunnen we het hart ook zien als een combinatie van een zeer groot aantal cilindertjes, de cellen en sarcomeren. Zo beschouwd bestaat het hart dus uit vele miljarden cilindertjes. Het hart werkt het beste als al die cilindertjes goed getuned zijn. Bij dat tunen spelen elektrische processen een belangrijke rol.

Hoe het hart pompt

Elke hartslag begint met een elektrische prikkel, die ontstaat in de sinusknoop. Vandaaruit wordt die impuls voortgeleid door de boezems naar de AV-knoop. Na de AV-knoop wordt de prikkel met hoge snelheid verder geleid door een soort zenuwbanen in het hart, waarvan de rechter en linker bundeltak de hoofdstammen vormen. Pas op uiteinden van die banen komen de impulsen terecht in het normale hartspierweefsel, waar de impuls veel langzamer voortgeleid wordt. Het komt door het snelle geleidingssysteem dat de activatie van de kamers snel plaatsvindt, met een begin van activatie aan de binnenkant van de kamerwand, met name bij apex.

De elektrische activiteit van het hart kan aan ons lichaamsoppervlak worden geregistreerd als het electrocardiogram, ook wel hartfilmpje genoemd. De activatie van de boezems en kamers zijn als pieken te zien.

Omdat dit proces zich elke seconde herhaalt, ontstaat zo een regelmatig hartritme.



Figuur 2

De elektrische impuls van het hart ontstaat in de sinusknoop (rode stip), wordt voortgeleid via de AV-knoop (blauwe stip) en snelle geleidingssysteem (o.a. bundeltakken) naar normale hartspierweefsel. Bij kunstmatige elektrische stimulatie in de rechter kamer wordt de prikkel alleen door het normale spierweefsel voortgeleid, wat meer tijd lost en resulteert in een breed QRS complex op het ECG. PM=pacemaker

Bij sommige patiënten is echter de geleiding door de AV-knoop gestoord, en dat leidt tot een zeer laag kamerritme. Het toerental van het hart is als het ware sterk gedaald en dat resulteert dus in een vorm van hartfalen.

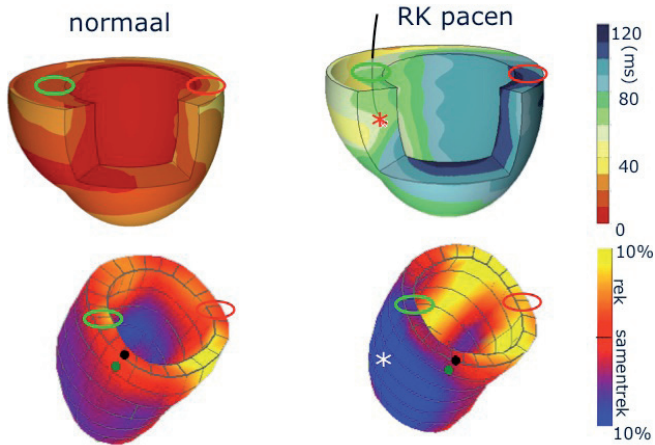
Dit probleem kan verholpen worden met een pacemaker, een apparaatje dat het hart kunstmatig elektrisch stimuleert. Een pace electrode wordt in de hartkamer geplaatst en stimuleert daar de hartspeer.

Hoewel de allereerste beschrijvingen van kunstmatige elektrische stimulatie van het hart al uit de 19^e eeuw stammen, bestaan pacemakers nog geen 60 jaar. Die werden aanvankelijk buiten het lichaam geplaatst. De eerste implantatie van een pacemaker in een patiënt gebeurde in Zweden in 1958. De pacemaker was toen niet meer dan een elektrische metronoom, die de hele dag dezelfde prikelfrequentie afleverde. Maar dat was goed genoeg om vele patiënten in leven te houden. De patiënt die de eerste pacemaker geïmplanteerd kreeg heeft nog 26 jaar geleefd. Moderne pacemakers zijn veel kleiner en mensvriendelijker en bevatten allerlei intelligente functies. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 2000 van deze pacemakers geïmplanteerd.

Bijwerkingen van pacemakertherapien

Eén gevolg van het pacen van de hartkamers bleef echter lang onderbelicht. Bij de kunstmatige stimulatie van het hart wordt de elektrische impuls niet meer voortgeleid door het snelle geleidingsstelsel. Daardoor verloopt de geleiding trager, wat ook op het ECG te zien is als een sterke verbreding van het QRS complex. Welk effect deze asynchrone activatie heeft op de pompfunctie van het hart was nauwelijks bekend. Dit kunt u toeschrijven aan het eerder genoemde cultuurverschil tussen loodgieters en electriciens binnen het hartonderzoek.

In Maastricht zijn wij ongeveer 20 jaar geleden, als loodgieters, begonnen onderzoek te doen naar het effect van de trage elektrische geleiding op de pompfunctie van het hart. Allereerst hebben we nauwkeurig gemeten hoe de elektrische geleiding tijdens pacen verloopt. Een aantal van de resultaten zijn samengevat in figuur 3, die een weergave zijn van nauwkeurigere metingen met vele honderden elektroden in en om het hart van proefdieren.



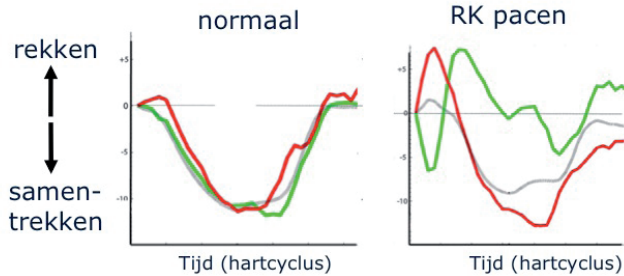
Figuur 3

Impulsgeleiding (boven) en spiersamentrekking (onder) in de hartkamers onder normale omstandigheden en tijdens rechter kamer (RK) pacen. Asynchrone activatie gaat gepaard met grote verschillen in rek.

In modellen van de beide hartkamers is in kleur aangegeven de volgorde waarin de verschillende delen van het hart electricch geactiveerd worden, de eerst geactiveerde gebieden in rood, de laatste in blauw. In het normale hart zijn de kleurverschillen klein, wat betekent dat de activatie relatief synchroon verloopt. Tijdens het pacen van de rechter kamer, de meest gebruikte plaats bij patiënten, wordt de prikkel langzaam van rechts naar links in het hart voortgeleid, in ongeveer 120 milliseconden in plaats van de 50 milliseconden in het normale hart.

In het onderste deel van de figuur is in een model van de linker kamer in kleur weergegeven de lengte van de spiervezels aan in het eerste deel van de hartsflag. Deze metingen zijn verricht met de MRI tagging techniek, waar ik later nog op terugkom. In het normale hart trekken de spiervezels overal ongeveer evenveel samen. Bij rechterkamer pacen verkorten de spiervezels sterk vlak bij de paceplaats, te zien aan de intense blauwe kleur, maar in de tegenovergelegen gebieden worden ze juist gerekt, te zien aan de gele kleur.

Om beter te kunnen beoordelen hoe de spiervezels zich gedragen tijdens de hele hartcyclus, wordt de lengteverandering ook wel uitgezet tegen de tijd (figuur 4).



Figuur 4

Verloop van spierlengte tijdens de hele hartcyclus in twee gebieden (aangeduid met rode en groen elips in figuur 3).

Een neergaande lijn duidt samentrekking aan. In het normale hart vindt die samentrekking gelijktijdig plaats. In het gepacede hart is de situatie complexer. Bijna gedurende de hele hartcyclus trekt er één deel samen, terwijl een ander deel opgerekt wordt. U herkent in dit plaatje hopelijk de titel van mijn rede: prikkelen, rekken en samentrekken. En het mag duidelijk zijn dat het patroon van samentrekken links “state-of-the-art” is, maar dat van rechts niet.

Een belangrijk deel van mijn betoog zal gewijd zijn aan hoe we met kunstmatige elektrische stimulatie een “state-of-the-art” pompfunctie kunnen krijgen. Omdat deze rede wel wat lijkt op een troonrede, in de Verenigde Staten State-of-the-Union genoemd, en het hart een Union van cellen is, noem ik de rede ook “state-of-the-heart”.

Het ongelijk samentrekken van verschillende delen van het hart heeft uitgebreide gevolgen, die we in de afgelopen jaren in kaart gebracht hebben. Het verschil in de grootte van de mechanische signalen, zoals te zien in figuur 4, duidt er ook op dat er tijdens het pacen grote verschillen in arbeid optreden binnen de hartspier. Zo worden binnen de hartspier verschillende delen ongelijk belast. Daardoor wordt ook de samenwerking, coördinatie tussen de verschillende delen (vergelijk de cilinders van de motor) slechter. Dit heeft ook tot gevolg dat de linker ventrikel als geheel ongeveer 20% langzamer samentrekt, de pomparbeid met 20% daalt en de efficiëntie met 30%. Als we de analogie met de automotor weer eens gebruiken, zorgt de pacemaker er dus voor

dat het toerental weer normaal wordt, maar dat de motor bij eenzelfde toerental minder presteert terwijl het brandstofverbruik toeneemt.

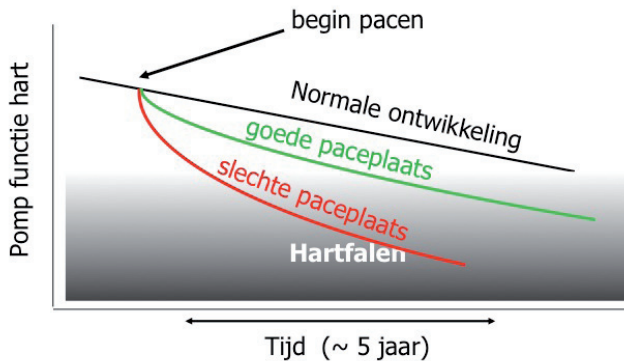
Lange tijd hebben cardiologen dit mogelijke probleem genegeerd of ontkend, met als verweer, dat de patiënten van hun klachten afwaren, zoals flauwvallen, en dat vele patiënten tientallen jaren met een pacemaker leven.

Ongeveer 10 jaar geleden verschenen er echter gegevens van verschillende grootschalige onderzoeken, zoals de zogenaamde MOST studie van doctor Sweeney (1) en de DAVID studie (2), die aantoonde dat de asynchrone activatie veroorzaakt door rechterkamer pacen zowel het ontstaan van hartfalen versnelt als het overlijden aan hartfalen. Dat laatste is vooral het geval als bij het begin van pacen de patiënt al een minder goed hart heeft.

Alternatieve pace plaatsen

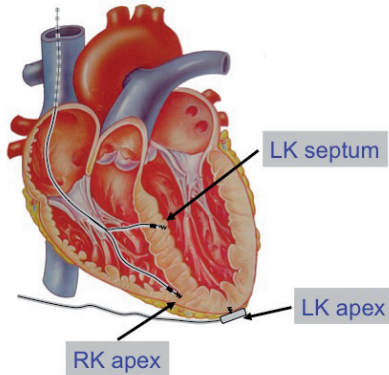
Hoe valt dit probleem nu op te lossen? Want niet pacen is ook niet altijd een optie voor de patiënt. Een mogelijke oplossing ligt in het kiezen van een andere plaats van de pace-electrode. Het is daarbij goed om te bedenken dat de rechter kamer feitelijk alleen gekozen wordt als paceplaats omdat dit het makkelijkst is bij de implantatie.

Uitgebreid onderzoek in ons laboratorium heeft laten zien dat de rechterkamer voor de pompfunctie ongeveer de slechtst denkbare paceplaats is. Ons onderzoek heeft verder geresulteerd in twee uitstekende kandidaatplaatsen: de linkerkamer apex (de punt van de linker kamer) en de linkerkant van het septum (het tussenschot tussen de kamers, figuur 6).



Figuur 5

Pacen op een "slechte" plaats in de hartkamers, zoals de rechterkamer, resulteert in een snelle achteruitgang in pompfunctie, gevolgd door een langzamere fase van verval. Beide worden minder wanneer op een "betere" plaats gepaced wordt.



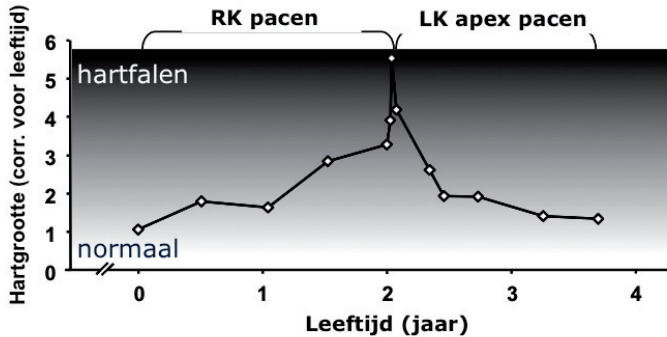
Figuur 6

Alternatieve paceplaatsen: de linker zijde van het kamer tussenschot (septum) en de apex van de linker kamer (LK). Pacen op deze plaatsen resulteert in een duidelijk snellere impulsgeleiding en betere pompfunctie dan pacen op de conventionele plaats, de RK apex.

Deze plaatsen hebben zich inmiddels in dierproeven bewezen in acute en lange termijn studies (3) (4).

Hoe groot het effect van een betere paceplaats kan zijn toont het volgende patiëntenvoorbeeld aan. Een kind wordt geboren met een AV-blok en heeft daarom vanaf de eerste dag van haar leven een pacemaker nodig.

Deze wordt zoals gebruikelijk op de rechterkamer geïmplant. Binnen twee jaar is te zien dat haar hart onevenredig groot wordt, wat duidt op de ontwikkeling van hartfalen (figuur 7). Haar cardioloog, professor Delhaas grijpt in. Met de kennis die hij had van onze experimentele gegevens liet hij een pace electrode plaatsen op de linkerkamer apex. Te zien is dat het hart weer snel kleiner werd, en ook haar klachten verdwenen (5). Ook nu, vijf jaar na de ingreep, gaat het goed met haar. Momenteel is Irene van Geldorp, promovendus bij Tammo Delhaas en mij, bezig met een multicenter onderzoek, opgezet in samenwerking met dr. Janousek uit Praag. Daarin wordt onderzocht hoe groot de winst is die behaald kan worden door plaatsing van de pace electrode op de linkerkamer apex.



Figuur 7

Tijdsverloop van de grootte van het hart van een kind met aangeboren AV-blok, waarbij rechter kamer pacen werd toegepast vanaf de geboorte. Na twee jaar wijst sterk toegenomen (voor de leeftijd gecorrigeerde) hartgrootte op ontstaan van hartfalen. Overschakeling op pacen op de linker kamer apex leidt tot snel herstel van structuur en functie van het hart.

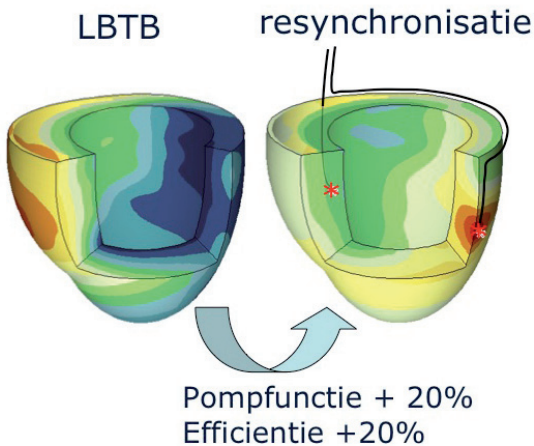
Ook gaan wij in de naaste toekomst het nut van linker kamer apex en links septaal pacen onderzoeken in volwassen patiënten. De linkerkamer apex kan met de huidige middelen alleen bereikt worden wanneer de borstkas van de patiënt geopend wordt. We zullen dit beginnen te onderzoeken met de zogenaamde hybride benadering: samenwerking tussen cardiologie en hartchirurgie. Dr. Kevin Vernoooy speelt hierin een belangrijke rol als intermediair tussen de basiswetenschappen, cardiologie en hartchirurgie.

De linkerkamer van het septum hebben we experimenteel bereikt met een speciaal prototype van een pace electrode, ontwikkeld door onze goede buurman, Bakken Research Center van Medtronic. Ik hoop dat er spoedig ook een dergelijk type electrode beschikbaar komt voor patiëntenonderzoek.

Cardial Resynchronisatie Therapie

Asynchrone activatie ontstaat niet alleen door kamer pacen, maar kan ook min of meer spontaan ontstaan als gevolg van een stoornis in het Purkinje systeem, zoals blokkade van een bundeltak. Interessant genoeg lijkt de manier waarop de kamers geactiveerd worden tijdens een linker bundeltakblok (LBTB) op die tijdens rechterkamer pacen. En door het groeiend inzicht dat die vorm van activatie ongunstig is voor de hartfunctie, werd tegen het einde van de vorige eeuw een nieuwe therapie ontwikkeld om de activatie in harten met LBTB weer meer synchroon te maken.

Dit werd bereikt door pace elektroden te plaatsen in zowel rechter als linkerkamer. Door beide elektroden min of meer simultaan te stimuleren ontstaat zo een elektrisch activatie patroon dat een stuk synchroneer is dan tijdens LBTB: resynchronisatie dus, vandaar de naam: Cardiale Resynchronisatie Therapie (CRT). Meting van pompfunctie en efficiëntie van het hart lieten zien dat CRT beide met zo'n 20% doet verbeteren.



Figuur 8

Electrische activatie tijdens linker bundeltak blok (LBTB) en resynchronisatie door simultaan stimuleren van elektroden op de rechter en linker kamer.

In analogie met de automotor, zorgt CRT er voor dat de cilindertjes van het hart beter getuned zijn. Dat verhoogt de kracht van de motor, terwijl gelijk het brandstofverbruik afneemt. De negatieve effecten van LBTB op de pompfunctie worden dus gecorrigeerd door CRT. CRT is bijzonder omdat geen enkele andere behandeling van hartfalen zowel een betere pompfunctie oplevert als een betere overleving.

Die betere overleving werd aangetoond in de CARE-HF studie. In deze studie was over een periode van 3 jaar de sterfte met 30% afgenomen door CRT en er werd berekend dat er per negen CRT behandelingen één leven gered werd (6).

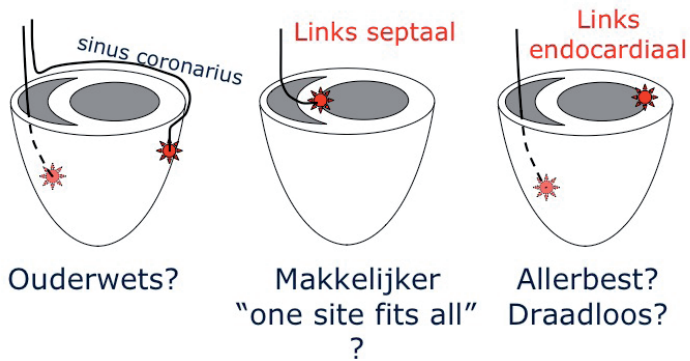
Echter, als gemiddeld de sterfte in de ene groep minder is dan in de andere groep, wil dat nog niet zeggen dat alle patiënten baat hebben bij de therapie. Dit werd o.a. duidelijk uit een analyse van de MIRACLE studie. Daar is per patiënt gekeken of ze erop vooruit gingen of niet (7). Van de patiënten die behandeld waren met CRT verbeterde 65% wel en 35% niet. Echter, in de controle groep, patiënten die wel de pacemaker kregen, maar waar die NIET werd aangezet, zonder dat de patiënt het wist, ging 39% er ook op vooruit. Het krijgen van een pacemaker geeft dus een placebo effect. Nemen we dit effect mee in de beschouwing, dan is CRT feitelijk bij niet meer dan 50-60% van de patiënten werkelijk effectief. En met alleen al zo'n 2000 patiënten per jaar die in Nederland een CRT pacemaker krijgen, valt er dus nog wel wat te verbeteren.

Vandaar dat wij de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan hebben naar de effecten van CRT en dat zullen we ook de komende jaren blijven doen. Een groot deel van dit onderzoek zal plaatsvinden binnen het CTMM project COHFAR, een samenwerkingsverband tussen de UMC's van Utrecht, AMC, VU, Groningen en Maastricht en met Medtronic als industriële partner. In dit project zal onderzoek verricht worden naar zowel ritmestoornissen als pompfunctie bij hartfalen. Ons onderzoek zal zich hierbij richten op een tweetal vragen: hoe kunnen we de patiënten bij wie CRT helpt beter herkennen en hoe kunnen we de toepassing van de therapie verbeteren.

Op de selectie van de patiënten wordt later teruggekomen.

Uit recent proefdieronderzoek hoe de toepassing van CRT te verbeteren is, zijn twee interessante nieuwe benaderingen gekomen. Allereerst lijkt het erop dat er nog veel te winnen valt door betere plaatsing van de pace electrode.

De linker kamer pace electrode wordt meestal geplaatst via de sinus coronarius, de grote hartader. Om hier te komen moet met de pace electrode een ingewikkelde route afgelegd worden. Plaatsing op deze manier vergt vaak veel tijd en lukt ook niet altijd. Nog vaker kan de electrode niet op de ideale plaats gelegd worden, omdat de hartader van de betrokken patiënt niet loopt waar we heen willen.



Figuur 9

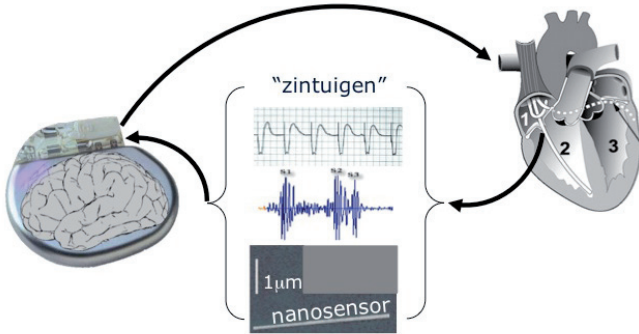
Alternatieven voor electrode plaatsing voor resynchronisatie therapie, zoals aangetoond in dierexperimenteel onderzoek: links septaal en links endocardiaal (binnenzijde linkerkamer wand).

Ons onderzoek suggereert dat plaatsing van de pace electrode aan de linker kant van het septum een even goede, zo niet grotere verbetering van de pompfunctie geeft als de standaard plaatsing, terwijl de route eenvoudiger is: de rechter kamer in en dan door het tussenschot heen. Ik heb deze paceplaats al eerder genoemd, daar waar we het hadden over de klassieke pacemaker therapie. Wij hebben dus redenen om aan te nemen dat links septaal pacen wel eens “one site fits all” kan worden, iets waar we de komende jaren verer onderzoek naar zullen doen.

Een pace plaats die nog beter uit de tests kwam was de binnenkant van de vrije wand van de linker kamer. Nu is deze plaats alleen te bereiken via de holte van de linker kamer. Cardiologen plaatsen hier liever geen draden of andere voorwerpen, en zeker niet voor langere tijd, dit wegens het risico van vorming van stolsels die dan naar de hersenen kunnen gaan. Momenteel is een nieuwe pacemaker techniek in ontwikkeling waarbij de electrode draadloos is, en de prikkel genereert door aansturing via een ultrageluids puls vanuit de pacemaker. (8) Dit draadloos pacen zal binnen de komende twee jaar klinisch worden uitgetest. Bij succesvol verloop van de studies kan deze nieuwe techniek de mogelijkheden om welke paceplaats dan ook te bereiken enorm vergroten.

Een tweede optie om de toepassing van CRT te verbeteren betreft de behandeling van patiënten met een doorgemaakt hartinfarct. Verschillende studies in de literatuur suggereren dat CRT minder tot geen effect heeft als de patiënt behalve een geleidingsstoornis ook een infarct heeft. Wij hebben recent aangetoond dat een infarct het effect van CRT niet in de weg hoeft te staan, als de paceplaats maar zo gekozen wordt dat de impulsgeleiding vanaf de elektroden niet verstoord wordt door het infarct. De komende jaren zullen wij, in het eerder genoemde samenwerkingsverband met cardiologie en hartchirurgie, onderzoeken of met voorkennis van de plaats van het infarct, de resultaten met CRT beter worden.

Op het gebied van toepassing van CRT kan bovendien winst geboekt worden door de pacemaker optimaal in te stellen. Er zijn allerlei functies van de pacemaker die ook na de implantatie gewijzigd kunnen worden via een magneet die op de huid geplaatst wordt. Op dit moment gebeurt dat afstellen (te vergelijken met tunen van de automotor) niet bij iedere patiënt, en als dat gebeurt is dat meestal maar een keer. Dit komt omdat de methoden, zoals echocardiografie en hartcatheterisatie tijdrovend zijn.



figuur 10

Mogelijke verbering van pacemaker therapie door ontwikkeling van “slimme pacemaker”: sensoren (“zintuigen”) op de pace elektroden geven signalen aan de pacemaker, die daarop de eigenschappen aanpast, totdat de optimale functie bereikt is. Mogelijke sensoren en hun signalen: electrogrammen, harttonen en chemische biomarkers, gedetecteerd door nanosensoren.

Vanuit fysiologisch perspectief zouden pacemakerinstellingen doorlopend aangepast dienen te worden aan de wisselende omstandigheden van het leven, zoals bij wisseling van houding en bij inspanning. Om dit te bereiken zou de pacemaker zelf beslissingen moeten kunnen nemen aan de hand van informatie die binnenkomt via een soort zintuigen om te weten hoe de toestand in het hart en lichaam is.

Die mogelijkheden zijn er, omdat de pacemaker en pace elektroden zich in het lichaam bevinden, de elektroden zelfs in het hart en omdat het technisch haalbaar is daarop sensoren te plaatsen. Een aantal mogelijke typen sensoren zal onderzocht worden in het eerder genoemde CTMM project. De meest voor de handliggende optie is het gebruik van het electrogram dat gemeten wordt door de pace elektroden. Daarnaast kunnen mechanische signalen gedetecteerd worden. Een voorbeeld daarvan zijn harttonen, gemeten aan de pace elektroden. Deze geven allerlei informatie over hoe het hart klopt. Tenslotte valt te denken aan meting van chemische stoffen. Het hart geeft onder moeilijke omstandigheden allerlei stoffen af aan de bloedsomloop. Een nieuwe methode om biologisch interessante stoffen te meten is via nanosensoren, minuscule draadjes waaraan een antilichaam gekoppeld kan worden tegen een biomarker. Binding van die biomarker aan de nanosensor veroorzaakt een elektrisch signaal, wat vrij eenvoudig door een pacemaker uitgelezen kan worden. Wij zullen de komende jaren onderzoeken in hoeverre deze techniek toepasbaar is voor CRT.

Bescherming tegen schade aan het hart

Tot nu toe ging het steeds om het directe verband tussen elektrische prikkeling, rekken en samentrekken. En duidelijk mag zijn dat doorgaans gestreefd dient te worden naar een zo synchroon mogelijke activatie.

Daarnaast hebben wij ook het idee opgevat dat juist asynchrone activatie gebruikt zou kunnen worden als een soort training. Immers, bij asynchrone activatie worden bepaalde gebieden opgerekt, waardoor ze extra hard moeten werken.

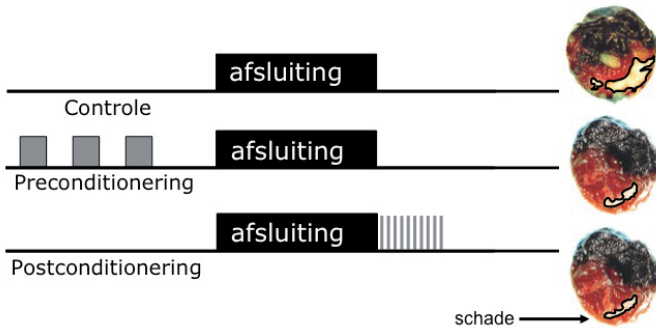
Deze extra arbeid is een belangrijke stimulus voor allerlei aanpassingen van het hart. Dat is te vergelijken met trainingseffecten door sporten, kennis die ik heb dankzij mijn vooropleiding als inspanningsfysioloog en enige praktijkervaring.

Zo ontstond het idee om kamerpacen te gebruiken om het hart selectief te belasten. Hierbij is vooralsnog gedacht aan intervaltraining voor het hart. Uit de inspanningsfysiologie is bekend dat een dergelijke training erg goed is om spieren te laten groeien. Nu is groei altijd een balans tussen aanwas en afbraak van weefsel. Als eerste stap hebben wij hebben onderzocht of korte periodes van kamer pacen het hart kunnen beschermen tegen afbraak, zoals die kan optreden bij een infarct.

Een hartinfarct ontstaat na afsluiting van een kransslagader. Daardoor krijgt een deel van de hartspier te weinig zuurstof waardoor steeds meer weefsel afsterft.

Bij een langdurige afsluiting zal het hele betrokken gebied afsterven. Tegenwoordig worden veel patiënten daarom snel naar het ziekenhuis gebracht en wordt het bloedvat weer geopend, bijvoorbeeld door dotteren. Hierdoor kan er weer bloed stromen naar het bedreigde gebied: reperfusie. Hiermee stoppen we het proces wat we kennen als ischemie schade. Echter, reperfusie zelf veroorzaakt ook beschadiging. En hoewel reperfusie op zichzelf van groot belang is, ontstaat er toch ongewenste extra schade.

In de afgelopen 20 jaar is er veel onderzoek verricht, dat aantoonde dat voorbehandeling, of preconditionering, de ischemie schade kan verminderen. Dit werd bereikt door voorafgaand aan een periode van afsluiting van een bloedvat het hart te preconditioneren, door bijvoorbeeld de kransslagader eerst een paar keer kort af te sluiten of door toediening van medicijnen. Eén onderzoek liet zien dat rekken van het hart als voorbehandeling ook bescherming bood. Daarop hebben wij onderzocht of preconditioneren door 3 x 5 minuten kamerpacen ook beschermd. Dat bleek inderdaad zo te zijn: de schade van het infarct kon met de helft worden teruggebracht.



Figuur 11

Bescherming van het hart tegen schade als gevolg van een hartinfarct. Preconditionering (voorbehandeling) en postconditionering (nabehandeling) met korte perioden van kamer pacen reduceert de infarctschade (wit gebied op plakje hart) met ongeveer 50% in proefdieren.

Het zal duidelijk zijn dat preconditioning lang niet altijd nuttig kan zijn. Een infarct treedt immers vaak juist onverwacht op en dan komt voorbehandeling te laat. Het is pas zeven jaar geleden dat de eerste publicatie verscheen die meldde dat ook nabehandelen met interventies, postconditioning, de schade kan reduceren. Vandaar dat Ward Vanagt het initiatief nam ook te kijken of pacen vlak na de reperfusie bescherming op kon wekken. En tot veler verbazing bleek dat het geval te zijn. Postconditioning met 10 perioden van slechts 30 seconden pacen reduceerde de hartschade ook met de helft.

En deze procedure werkte niet alleen in konijnsharten, maar ook in varkensharten, harten die geacht worden meer op die van mensen te lijken.

Dat was aanleiding om te gaan onderzoeken of pacen ook bescherming kan bieden bij patiënten met een hartinfarct. In samenwerking met professor Waltenberger van het MUMC+ hebben we de zogenaamde PROTECT studie uitgevoerd, waarbij de procedure van pacend postconditioneren werd uitgevoerd bij patiënten die het ziekenhuis binnen kwamen met een hartinfarct en waarbij het afgesloten vat geopend werd door te dotteren. Om een lang verhaal kort te houden bleek dat de infarct schade in de groep patiënten die gedotterd en gepaced werden ongeveer 25% kleiner was dan de schade in de groep die alleen op de gebruikelijke wijze gedotterd werden. Een niet te versmaden winst.

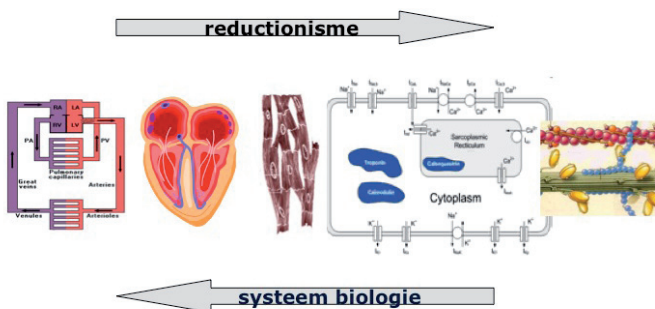
Op dit moment wordt nagedacht hoe we pacend postconditioneren verder kunnen introduceren in de klinische praktijk. Daarnaast zullen wij ook verder onderzoek verrichten om meer te weten te komen hoe deze nieuwe therapie nu precies werkt, om mogelijk nog betere resultaten te kunnen behalen. En ook onderzoeken we of herhaling van korte periodes pacen gebruikt kan worden om preventief het hart over langere tijd te beschermen.

De hier genoemde veelbelovende en soms verrassende effecten van kunstmatige stimulatie van het hart passen in het patroon van toenemende therapeutische toepassing van implanteerbare apparaatjes, ook wel devices genoemd. Steeds meer worden deze gebruikt ter behandeling van ziekten. Voorbeelden zijn diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson, blaas en darm stimulatie bij incontinentie en stimuleren van de barosensoren ter bestrijding van hoge bloeddruk. In de tijd dat nieuwe geneesmiddelen maar mondjesmaat op de markt komen, lijken er de komende decennia veel mogelijkheden te zijn voor devices. Het kunstmatig stimuleren van organen heeft verschillende voordelen boven geneesmiddelen: de prikkel is fysiologisch en geeft effecten die direct meetbaar zijn. De prikkel wordt ook zeer lokaal toegediend, zodat bijwerkingen minder zijn. Verder interfereert de elektrische stimulatie nauwelijks met medicijngebruik, een belangrijk voordeel gezien het vaak grote aantal medicijnen dat patiënten slikken. Ook zijn er geen lichaamsvreemde stoffen, waarvan de activiteit afhangt van de afbraak door lever en afvoer door de nier, met alle onvoorspelbaarheden op gebied van intoxicatie. Tenslotte is er nog het voordeel dat een device de therapie automatisch toedient, zodat de patiënt niet kan vergeten de pil te slikken. De therapietrouw is derhalve 100%.

Fysiologie

Hoewel het onderzoek binnen de leerstoel electro-mechanica multidisciplinair is liggen de roots binnen het vakgebied Fysiologie. Fysiologie is de leer van de werking van het lichaam, organen of delen daarvan. Dankzij inspanningen van professor Westerhof weten we dat de Fysiologie in Nederland een historie heeft van 400 jaar. Door de eeuwen heen zijn elementen van natuurkunde en van chemie belangrijk geweest. Deze hebben steeds ten dienste gestaan van nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde. Vandaar dat er ook één Nobelprijs is voor Fysiologie en Geneeskunde.

De laatste decennia heeft de nadruk in het fysiologisch en biomedisch onderzoek gelegen op de reductionistische benadering: lichaamsfuncties werden ontleed tot op het nivo van het gen en het molecuul. Het summum van deze benadering is de waarde die toegekend is aan het humaan genoom project. Er werd de suggestie gewekt dat door kennis van alle genen van de mens snel alle ziekten opgelost kunnen worden. Een goed bioloog en fysioloog relateert deze ideeën. Immers, een individu heeft hetzelfde DNA, of hij nu baby is, sterke jonge man met lang haar of een oude krom lopende grijsaard met een kaal hoofd. In het dierenrijk zijn nog sterkere voorbeelden, zoals de rups en de vlinder, die exact hetzelfde DNA hebben, maar toch structureel en functioneel sterk verschillen. Waar het om draait bij lichaamsfuncties is welke eiwitten er aangemaakt worden en hoe die samenwerken.



Figuur 12

Benaderingswijze in het biomedisch en fysiologisch onderzoek: in de loop van de 20^e eeuw had dit onderzoek een sterk reductionistisch karakter. In de komende decennia valt veel winst te behalen door integratie van alle kennis op moleculair nivo naar functies op het nivo van orgaan en organisme.

De reductionistische benadering heeft bovendien voor de fysiologie een belangrijk nadeel gehad. In onderzoek op moleculair nivo is het onderscheid tussen fysiologie en andere disciplines klein. Dit heeft er toe geleid dat de fysiologie minder zichtbaar is geworden. Zo is er momenteel in Nederland nog maar op 4 van de 8 medische faculteiten een vakgroep fysiologie. Waar de fysiologie nog wel aanwezig is, is die ook zeer sterk, in zowel onderwijs als onderzoek: Utrecht, VU, Nijmegen en Maastricht. En dat heeft alles te maken met de centrale plaats die de fysiologie inneemt in de geneeskunde. Een goed begrip van hoe het lichaam functioneert is immers de basis voor het behandelen van een patiënt. En daar waar jongere jaars geneeskunde studenten vaak fysiologie een moeilijk vak vinden, hoor je van oudere jaars en afgestudeerde artsen dat fysiologie het meest centrale basisvak is voor een arts. Voortbestaan van fysiologie als herkenbare discipline is dus van groot belang voor de opleiding van goede artsen en vooruitgang in de geneeskunde.

Ik denk dat het voor de toekomst van de fysiologie van groot belang is, dat het zich bij zijn leest houdt: het begrijpen van lichaamsfuncties, waarbij de kennis van processen op moleculair nivo geïntegreerd moeten worden tot functies op hoger nivo. Deze integratieve benadering wordt aangeduid met de term systeem biologie.

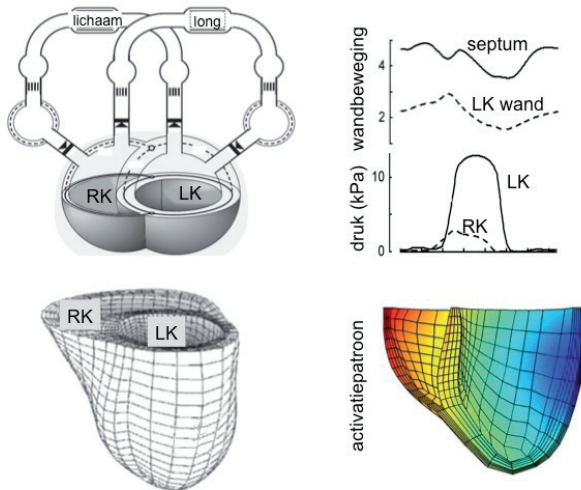
Bij deze benadering hebben we tegenwoordig minstens twee krachtige hulpmiddelen, die een nieuw elan kunnen geven aan de fysiologie: computer modellen en niet-invasieve meetmethoden.

Computermodellen spelen een belangrijke rol in wat wel de fysiologische tegenhanger beschouwd wordt van het genoom project: het fysioom. Binnen dat fysioom project wordt alle kennis van moleculaire processen vertaald in wiskundige formules, om vandaaruit schattingen te doen over lichaamsfuncties.

Computermodellen bestaan uit een enorm aantal wiskundige vergelijkingen die ieder een weergave zijn van de eigenschappen van onderdelen van het lichaam en van chemische en fysische interacties tussen bestanddelen van het lichaam. Meer dan 30 jaar geleden is prof. Theo Arts begonnen met het ontwikkelen van dergelijke modellen. Omdat steeds meer bekend is over de hartspier en de computers steeds sterker geworden zijn, worden de modellen ook steeds beter.

In figuur 13 zijn twee voorbeelden van computermodellen weergegeven. In het model in het bovenste deel van de figuur hebben de beide hartkamers een eenvoudige vorm. Dit model is in staat de pompfunctie

van het hart te simuleren en ook de koppeling van het hart aan de rest van de bloedsomloop, met slagaders en aders van zowel de grote als de kleine bloedsomloop. Simulering van een LBTB in dit relatief eenvoudige model laat al verrassend realistische patronen zien van druk in de hartkamers en wandbewegingen. De vorm van het onderste model benaderd sterk de werkelijkheid, omdat de vorm gebaseerd is op MRI scans. Het is een zogenaamd eindig elementen model, waarin de eigenschappen per element verschillend kunnen zijn. Dit model voorspelt nauwkeurig hoe de elektrische golf zich verspreidt over de kamers tijdens kamer pacen. Ook voorspellingen van het contractiepatroon van de hartspier, hier niet getoond, benaderen de werkelijkheid goed.

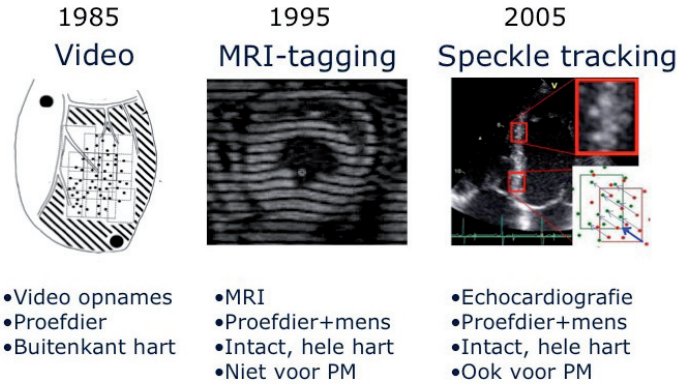


Figuur 13

Computer modellen van hart en bloedsomloop. Het bovenste model bevat een relatief eenvoudige voorstelling van de geometrie van het hart, maar omvat ook de eigenschappen van grote en kleine bloedsomloop. Hiermee kan o.a. het verloop van bloeddruk in linker en rechter kamer (LK en RK) en wandbeweging van LW wand en septum voorspeld worden bij LBTB. Het onderste model is een voorbeeld van een eindig elementen model, wat o.a. het verloop van de impulsgeleiding kan voorspellen (kleur verloop, analoog aan dat in fig. 3)

In een volgende stap willen we dit soort modellen gebruiken voor beter begrip van de situatie in het hart van een individuele patiënt, als we gegevens van de patiënt combineren met een model. Dit wordt wel patiënt-specifiek modelleren genoemd. Voorspellingen door het model worden vergeleken met echte metingen aan een patiënt. Vervolgens worden de eigenschappen van dat model zo lang veranderd tot de voorspelde waarden gelijk zijn aan de gemeten waarden. Dan hebben we een computermodel waarvan de eigenschappen lijken op die van het hart van de patiënt. En met dat patiënt-specifieke model kunnen we voorspellen welke therapie het beste is. Zo kunnen we virtueel de pace elektroden op verschillende plaatsen leggen en zien wat het effect is. In zijn ultieme vorm is een dergelijke benadering nog wel een paar jaar weg, maar de eerste stappen worden nu gemaakt en zijn veelbelovend. Deze tak van de geneeskunde is dus niet zo virtueel is als hij misschien lijkt.

Een andere stap die recent gezet is, is de combinatie van kennis op moleculair nivo met die op nivo van hart en circulatie. We begeven ons daarmee op het terrein van “multiscale modellen”. Ze rekenen namelijk processen door, die vele orden van grootte variëren, in de ruimte van het nanonivo tot op het nivo van het lichaam en in de tijd van zeer snel (milliseconden) tot aanpassingen op langere termijn. In het kader van een Portfolio subsidie van het onderzoeksinstituut CARIM is het sinds kort de groep met Theo Arts, Nico Kuijpers, Mark Potse en Evelien Hermeling gelukt om een model te maken dat door kan rekenen hoe eigenschappen op moleculair nivo, het verloop van de aktiepotentiaal en contractie, de interactie met de bloedsomloop en aanpassingen op langere termijn met elkaar samenhangen. Hiermee hebben we in feite een belangrijk deel in handen van het cardioom, het deel van het fysioom dat over het hart gaat. Ik denk te mogen zeggen dat wij daarmee de eerste op de wereld zijn die het cardioom van de electro-mechanica in handen hebben. Dit stelt ons in staat te voorspellen wat het effect is van veranderingen in contractiele eiwitten of ionkanalen op pompfunctie en ECG. En omgekeerd kunnen ECG afwijkingen beter herleid worden tot afwijkingen op cel of moleculair nivo. Wij verwachten dat we met dit model een zeer krachtig middel hebben om de komende jaren innovatief onderzoek te verrichten aan uiteenlopende hartziekten.



Figuur 14

Methoden, die gebruikt zijn voor de meting van vervorming van de hartspier en hun toepassingsgebieden. PM=pacemaker.

Al eerder heb ik gemeld dat computermodellen patiënt-specifiek gemaakt kunnen worden door gebruik te maken van metingen aan de patiënt. Het arsenaal aan dergelijke metingen is de laatste jaren sterk toegenomen doordat er meer en betere non-invasieve meetmethoden zijn. Als voorbeeld noem ik de meting van de vervorming van het hart, als maat voor het samentrekken. De eerste metingen aan de gevolgen van pacen op het samentrekken van het hart zijn gedaan met een techniek die ontwikkeld is door Theo Arts, samen met mijn broer Tim, een kwart eeuw geleden. Deze techniek berust op video-registratie van de beweging van het hartoppervlak. Om die beweging goed te kunnen meten werden witte stippen op het dierenhart geplakt. Dit klinkt misschien primitief, maar het leverde wel uitstekende gegevens op, die de basis zijn van veel latere ontwikkelingen. In de 90-er jaren werd de MRI tagging methode ontwikkeld. Deze methode gebruikt strepen als markering, die worden gecreëerd door manipulaties met de magnetische velden in de MRI scanner. Door de vormverandering van die strepen te volgen in de tijd kan de vervorming in het gehele hart noninvasief gemeten worden, en dus ook in mensen. Deze methode heb ik leren kennen tijdens mijn sabbatical leave in Baltimore in 1995/96, waar mooie studies gedaan zijn samen met Elliot McVeigh en Bill Hunter.

Tegenwoordig kunnen we op een nog handiger manier vervorming meten, dankzij een nieuwe ontwikkeling in de echocardiografie. Deze

maakt gebruik van het feit dat ultrageluid ook kleine structuren (speckles) binnen de hartspierwand zichtbaar maakt, die dan gebruikt kunnen worden als markeringspunten om de vervorming te meten.

Deze laatste techniek wordt al in de cardiologie gebruikt, maar fysiologen kunnen hier nog een belangrijke bijdrage leveren door de analyse en de interpretatie van de metingen te verbeteren. Recent hebben we op dit gebied met name samengewerkt met cardiologen van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven en met het UMCU. Dit heeft ertoe geleid dat we indicatoren ontdekt hebben die beter voorspellen welke patiënten het beste reageren op de resynchronisatie therapie dan de tot nu toe gebruikte. Dat de nieuwe echocardiografische technieken nog vele mogelijkheden biedt, wordt mooi weergegeven door de titel van het proefschrift van mijn eerste promovendus in mijn functie als hoogleraar: cardioloog Bart DeBoeck uit Utrecht. Hij gaf zijn boekje de titel “Echo-physiologic aspects of dyssynchrony and resynchronization”.

Het mag na dit betoog duidelijk zijn, dat onderzoek naar de electro-mechanica van het hart niet het werk van één man is, noch van één discipline. Er is een nauwe samenwerking nodig tussen minimaal de fysiologie, biomedische technologie, cardiologie en hartchirurgie. Ik ben blij en dankbaar dat gedurende de afgelopen jaren er een hechte samenwerking tussen deze disciplines is ontstaan. Steeds meer worden gegevens uit dierproeven en computers gebruikt voor nieuwe ideeën voor de medische zorg. Maar ook zijn problemen of bijzondere observaties in patiënten weer aanleiding voor nieuw experimenteel onderzoek. Een dergelijke doorlopende wisselwerking tussen de verschillende vakgebieden kan niet anders dan leiden tot waardevolle nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde.

Dankwoord

Hiermee ben ik toegekomen aan het dankwoord. Ruim 30 jaar geleden is mij het best denkbare overkomen in mijn professionele leven: terecht komen bij de fysiologie in Maastricht, waar een toen nog jonge staf de afdeling opstartte. Al mijn collega's door de jaren heen wil ik hierbij van harte danken voor de goede werksfeer en samenwerking. Zonder iemand tekort te willen doen wil ik enkelen met name noemen.

Allereerst Professor Reneman. Beste Rob, jij hebt een enorm stempel gedrukt op het Maastrichtse onderzoek naar hart en vaatziekten. Voor mij ben je vooral de mentor die me niet alleen naar de promotie geleid heeft, maar ook tot de dag van vandaag adviezen geeft. Jouw doorlopend blijk van vertrouwen heeft me geholpen door het eerste tiental jaren heen te komen, waarin er veel onzekerheden en tijdelijke aanstellingen waren. In het door jou ontworpen en geleide Zwaartepunt project, eind jaren tachtig heb je de aanzet gegeven om electriciens en loodgieters te laten samenwerken. Daar is de basis gelegd voor het onderzoek naar de effecten van pacen.

Professor Arts. Beste Theo, door jouw opvoeding in de fysica kan ik aardig overweg met de hartspiermechanica, ondanks een 6 voor natuurkunde op het eindexamen middelbare school. Daarnaast hebben jouw onconventionele denkwijzen ontegenzeggelijk bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming, hoe onnavolgbaar sommige ideeën in eerste instantie ook waren.

Professor Delhaas, beste Tammo. Jij was de eerste promovendus waarbij ik co-promotor was. En nu trekken we samen op. Tot nu toe was je in je rol van kindercardioloog van cruciaal belang voor de vertaling van experimentele resultaten naar de kliniek. De komende tijd zal onze samenwerking nog intensiever worden in je hoedanigheid als hoofd van de BMT groep.

Doctor Schotten, beste Uli, wij vormen een steeds beter koppel, waarmee aangetoond wordt dat loodgieters en electriciens wel degelijk kunnen samenwerken.

Ook dank aan collega's uit Eindhoven, Utrecht, Rotterdam en Amsterdam voor de nog steeds groeiende samenwerking. En een speciale dank aan professor Auricchio uit Lugano. Caro Angelo, la nostra collaborazione migliora di giorno in giorno. Le tue originali idee per il miglioramento delle terapie basate su pacemaker sono sempre fonte di nuova ispirazione. Spero che potremo continuare ad estendere la cooperazione tra Maastricht e Lugano.

Speciaal wil ik ook mijn promovendi en postdocs danken voor de samenwerking en voor het stellen van vragen die ik mezelf nog niet gesteld had. Niet de minste dank ook voor de biotechnici, die de dingen doen die ik niet kan en mogelijk maken wat ik bedenk.

Helemaal aan het begin van mijn loopbaan staan mijn ouders. Zij hebben hun vier kinderen altijd voorgehouden hoe belangrijk een goede scholing is. Dit was mede ingegeven door het feit dat zij die zelf deels misgelopen zijn door de twee oorlogen waarin Nederland verwickeld was in het midden van de vorige eeuw. Pa en ma, jullie mogen dit moment beschouwen als kroon op al de inspanning en stimulans om ons vieren een goede scholing te geven.

En last but not least: degenen die mij het meest na aan het hart zijn: Mieke, Lenneke en Bart. Uiteindelijk draait het gewoon om jullie. Lenneke en Bart, ik heb jullie zien opgroeien, al was het soms tussen de bedrijven door, van baby's tot volwassenen om trots op te zijn. Weet, dat als jullie weer gaan verhuizen, ik weer klaar sta met de kwast en dat ik de verhuisauto rijd. Mieke, wij zijn samen begonnen als eerste jaars studentjes. Steeds was en ben je aan mijn zijde, houd je me met beide voeten op de grond en breng je muziek in mijn leven.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
2. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
3. Peschar M, de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:1218-1226.
4. Mills RW, Cornelussen RN, Mulligan LJ, et al. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:571-579.
5. Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T. *N Engl J Med.* 2007 357:2637-8.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1539-1549.
7. Abraham WT. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006 48:232-8.
8. Lee KL, Tse HF, Echt DS, Lau CP. *Heart Rhythm.* 2009 6:742-748.