



## Met de hand op het hartritme

Prof. Dr. Natasja MS de Groot



# Met de Hand op het Hartritme

Prof Dr. Natasja MS de Groot, oratie reeks Erasmus MC  
22-november-2019

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m16m Auteurswet 1912j°. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130KB).

Filmopname oratie: <https://youtu.be/hdsLHka295s>  
Geproduceerd door Dr. Maarten C. Roos, Lightcurvefilms.com

# **Met de Hand op het Hartritme**

## **REDE**

**Rede uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van hoogleraar  
met als leeropdracht Translationele Elektrofysiologie  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam op 22 november 2019**

**Door**

**Prof. Dr. Natasja MS de Groot**

Mijnheer de rector magnificus

Leden van het college van bestuur van de Erasmus universiteit

Leden van de raad van bestuur van het Erasmus MC

Leden van het bestuur van de vereniging Trust fonds Erasmus Universiteit

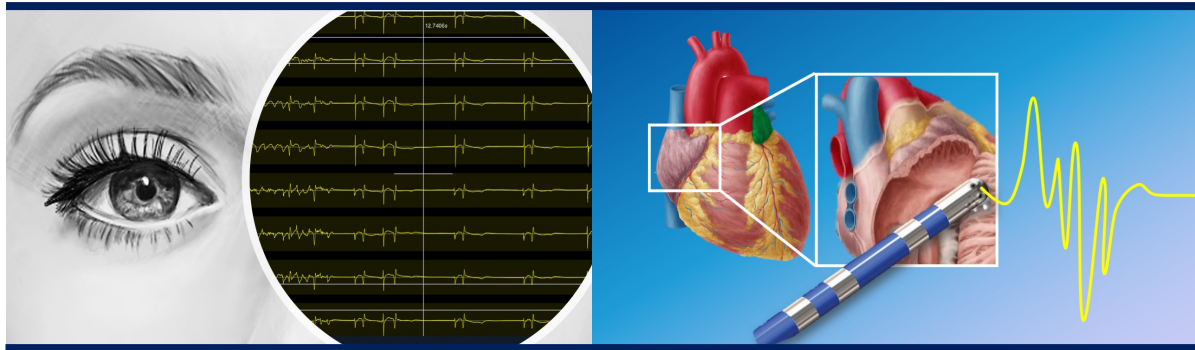
Geachte dames en heren,

*'Ik voel mijn hart bonzen in mijn borst'. U herkent dit gevoel toch wel, als u bijvoorbeeld zenuwachtig bent of als u hard de trap op rent.'*

De patiënte, die dit tegen mij zei, lag met een hartritmestoornis op de behandelingstafel. Het was 11 januari 1999 toen ik als arts-onderzoeker voor het eerst bij een invasieve behandeling van een hartritmestoornis aanwezig was; een zogenaamde katheter ablatie therapie. Er werden via de lies meerdere katheters in het hart gebracht. Een katheter is een soort slangetje met aan het uiteinde elektrodes en via deze elektrodes wordt het hart gestimuleerd met elektrische pulsjes om de hartritmestoornis op te wekken. Opzettelijk iemand een hartritmestoornis bezorgen... dat was wel even wennen. En daar lag de patiënte dus, met een hartritmestoornis. De patiënte was een 25-jarige vrouw met een aangeboren hartafwijking.

Ondertussen staarde iedereen ingespannen naar de vele schermen die in de kamer hingen. Met behulp van andere katheters werden op meerdere plaatsen in het hart elektrische signalen gemeten. In een hoog tempo flitsten elektrische signalen met verschillende vormen over het scherm. Ineens riep er iemand 'Ablatie start'! Het hartspierweefsel werd via de tip van de katheter lokaal verhit tot wel 60 graden. Maar er gebeurde helemaal niets, de hartritmestoornis stopte niet. Na 1.5 uur op meerdere uren signalen meten en bestuderen, stopte de hartritmestoornissen enkele seconden na het starten van de 22<sup>e</sup> ablatie

poging. En daarna was de hartritmestoornis niet meer op te wekken. Einde procedure, behandeling geslaagd.



Dus, elektrische signalen direct aan de oppervlakte van de hartspier gemeten dienen als gids voor de behandeling van hartritmestoornissen. Vanaf het moment van deze observatie was ik gefascineerd door het vak elektrofysiologie, een vakgebied dat zich richt op diagnostiek en therapie van hartritmestoornissen.



Tijdens deze openbare les neem ik u mee op reis door het verleden, heden en toekomst van de diagnostiek en therapie van hartritmestoornissen. Tevens laat ik u zien hoe elektrische signalen een sleutelrol spelen bij de toekomstige behandeling van hartritmestoornissen en ook hoe een transdisciplinaire samenwerking hier een bijdrage aan kan leveren.

## Het Normale Hartritme

*Wat weten we eigenlijk over het normale hartritme?*

Het hart bestaat uit 4 holtes, de linker en rechter boezem, ook wel atrium genoemd en de linker en de rechterhartkamer, ook wel ventrikel genoemd. Het normale hartritme, oftewel het sinusritme, ontstaat in de sinusknop van het hart. De sinusknop is een groep speciale cellen die spontaan elektrische stromen genereren. Vanuit hier verspreid 1 grote elektrische golf in verschillende richtingen door de bovenste 2 holtes van het hart, de linker en de rechterboezem. Vervolgens verspreid de elektrische golf zich naar de linker en rechter hartkamer. Dan trekt het hart, een orgaan zo groot als een vuist, samen en wordt het bloed het lichaam ingepompt.

Het normale hartritme van de mens is regelmatig en heeft een gemiddelde frequentie van ongeveer 70 slagen per minuut. Als we de hartfrequentie van andere wezens op onze planeet meten dan vinden we grote verschillen, variërend van bijvoorbeeld 25 slagen per minuut in de olifant tot meer dan 1000 slagen per minuut in de kanarie! Maar ook in de mens varieert het hartritme tijdens het leven. Als baby heb je een hartslag van ongeveer 140 slagen per minuut wat afneemt tot 70 slagen per minuut op volwassen leeftijd.



*Heeft u zich ooit afgevraagd hoe vaak uw hart tijdens uw leven slaat?*

Stel dat u een hartfrequentie van gemiddeld 70 keer per minuut heeft, dan slaat uw hart 4200X per uur en tegen de tijd dat u 80 jaar oud bent, heeft uw hart meer dan 3 biljoen keer geslagen!

En als u nou uw vuist binnen 1 minuut 70 keer achter elkaar stevig samenknijpt, dan heeft u er een beetje een idee van hoe hard u hart tijdens uw leven moet werken. En als u wilt weten wat een hartritmestoornis voor de hartspier betekent, knijp dan even 200 keer binnen een minuut achter elkaar samen.

## **Hartritmestoornissen**

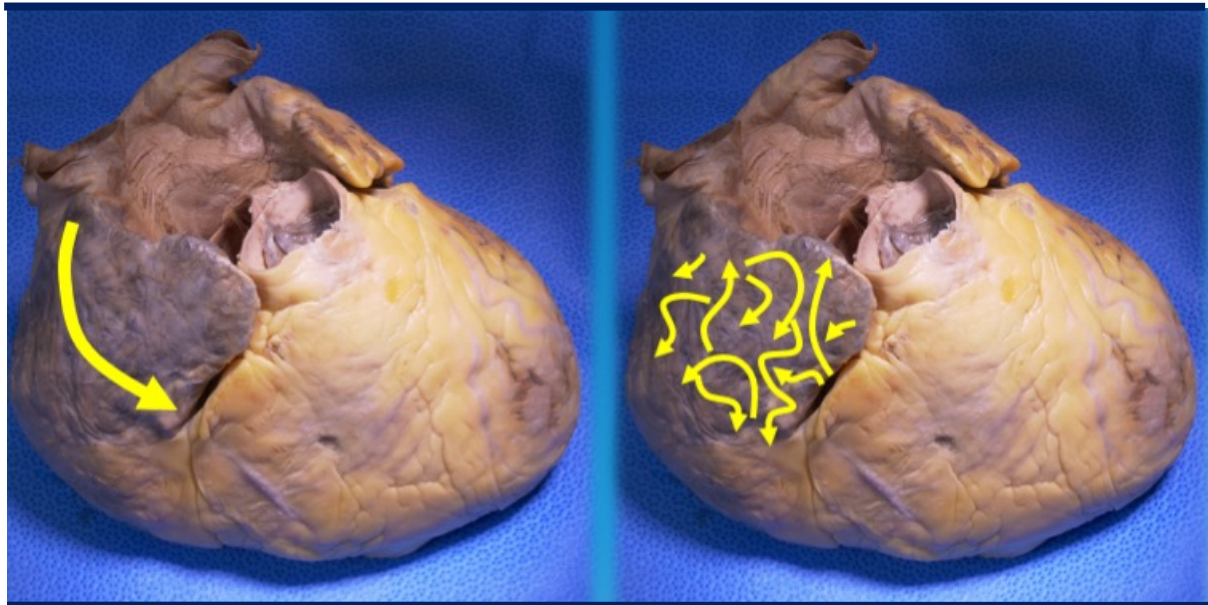
Een hartritmestoornis is elke afwijkingen van het normale hartritme. Het hartritme is dan te snel, te langzaam of onregelmatig. Hartritmestoornissen komen steeds meer voor en hartritmestoornissen worden ook wel de cardiovasculaire epidemie van de 21<sup>e</sup> eeuw genoemd. Dit komt onder andere door veroudering van de bevolking, maar ook omdat we vaak niet meer doodgaan aan ziekten die hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, zoals bijvoorbeeld een hartinfarct of een aangeboren hartafwijking. Een hartritmestoornissen kan op elke leeftijd voorkomen, zelfs bij baby's.

De meest voorkomende hartritmestoornis is boezemfibrilleren, ook wel atriumfibrilleren genoemd. Zoals de naam al aangeeft ontstaat deze hartritmestoornis in het bovenste gedeelte, de atria, van het hart. Tijdens atriumfibrilleren worden de hartspiercellen niet geactiveerd door een grote elektrische golf, maar door vele kleine elektrische golven die om elkaar heen draaien. Het ritme van het hart tijdens atriumfibrilleren is snel, ongeveer 300 slagen per minuut, en onregelmatig.

Van elke 4 mensen die ouder dan 55 jaar zijn, krijgt 1 van hen atriumfibrilleren. De kans is dus groot dat uzelf of uw familieleden ook atriumfibrilleren gaan



krijgen Op dit moment zijn er naar schatting in totaal in Nederland meer dan 200.000 mensen met de hartritmestoornissen atriumfibrilleren. En even ter vergelijking, dat is dus hetzelfde aantal als alle inwoners van de stad Eindhoven.



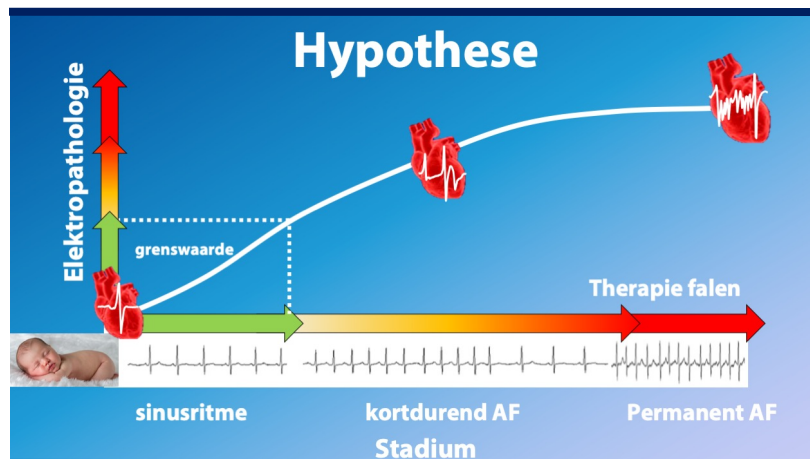
*Wat weten we daar eigenlijk over het ontstaan van deze hartritmestoornis?*

Laten we voor het gemak het ontstaan van atriumfibrilleren vergelijken met het maken van een kampvuurtje. Voor het maken van een vuurtje heb je meerdere vonken nodig, de zogenaamde triggers, en een stapel brandhout, het zogenaamde substraat. De vonk, de trigger van het kampvuur, dat zijn bijvoorbeeld overslagen in het hartritme. Echter, we voelen allemaal ons hart wel eens overslaan maar we krijgen gelukkig niet allemaal atriumfibrilleren. Dat komt omdat we te weinig triggers hebben, of omdat we wel de triggers hebben maar geen substraat, dus brandhout hebben. Zodra je substraat hebt, ontstaat bij voldoende triggers atriumfibrilleren. Beiden zijn dus een vereisten voor het ontstaan van atriumfibrilleren.

Maar wat precies het mechanisme is waardoor de triggers en het substraat een hartritmestoornis kunnen veroorzaken weten wij eigenlijk niet. Er zijn wel diverse therapieën die succesvol de triggers kunnen behandelen, maar die

bestaat nog niet voor het substraat. En derhalve is onderzoek naar het substraat van de hartritmestoornis essentieel.

## ***Elektropathologie***



Mijn hypothese is dat het substraat van atriumfibrilleren ontstaat door een specifieke beschadiging van de elektrische geleiding in de hartspier, zogenaamde *elektropathologie*. Elektropathologie leidt tot veranderingen in de vorm van elektrische signalen. Elektrische signalen kunnen derhalve als indicatoren van de hoeveelheid elektropathologie gebruikt worden.

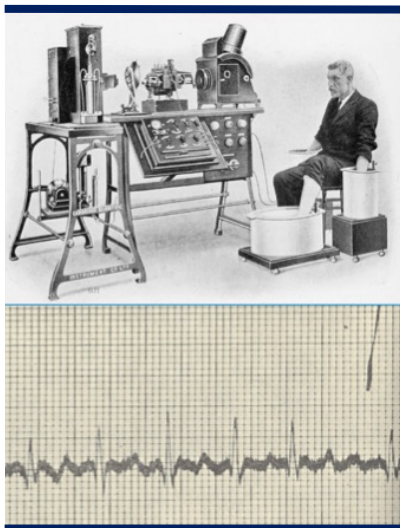
Als je jong bent heb je nauwelijks elektropathologie, maar in de loop van je leven wordt de mate van elektropathologie groter, door bijvoorbeeld ziekten die ontstaan zoals een hoge bloeddruk, diabetes of een hartklepafwijking. En er zit ongetwijfeld een erfelijke gevoeligheid bij. Als je een bepaalde grenswaarde overschrijdt, ontstaat een hartritmestoornis. De ernst en uitgebreidheid van de elektropathologie bepaalt het stadium van de hartritmestoornis, dus of je kortdurende of langdurende episodes hebt. En hoe meer elektropathologie er is, des te moeilijker de hartritmestoornis te behandelen is. Dus eigenlijk willen we mensen met atrium fibrilleren zo snel mogelijk opsporen.

## ***Diagnostiek van hartritmestoornissen***

*Hoe kunnen we mensen met een hartritmestoornis zoals AF zo snel mogelijk op sporen?*

Meestal bent u zich helemaal niet bewust van uw eigen hartritme; u voelt of hoort uw eigen hartritme niet. Soms voelen wij onze hartslag als het hart een extra slag maakt of als je intensief gesport hebt. De simpelste meting om je hartritme te voelen is de vinger aan de pols. Dat kunt u ook bij uzelf doen, u legt 2 vingers aan de duimzijde van de pols. Hierbij wordt de drukgolf gevoeld, die ontstaat doordat het hart het bloed door het lichaam heen pompt.

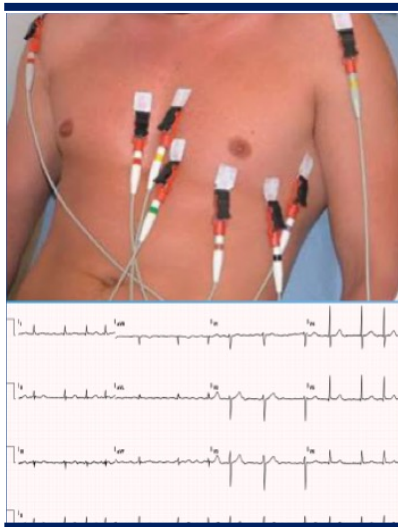
De eerste beschrijving van een hartritmestoornis die met behulp van deze techniek ontdekt werd dateert uit 3000 jaar voor Christus. Het betreft een arts aan het hof van een Chinese keizer die beschrijft hoe hij bij een patiënt een snelle en onregelmatige pols voelt. Deze eenvoudige vorm van diagnostiek wordt tot vandaag de dag nog steeds veelvuldig gebruikt om een eerste indruk van de hartslag te krijgen.



Aan het eind 19e eeuw is het ook bekend dat elke hartslag gepaard gaat met elektrische stromen.

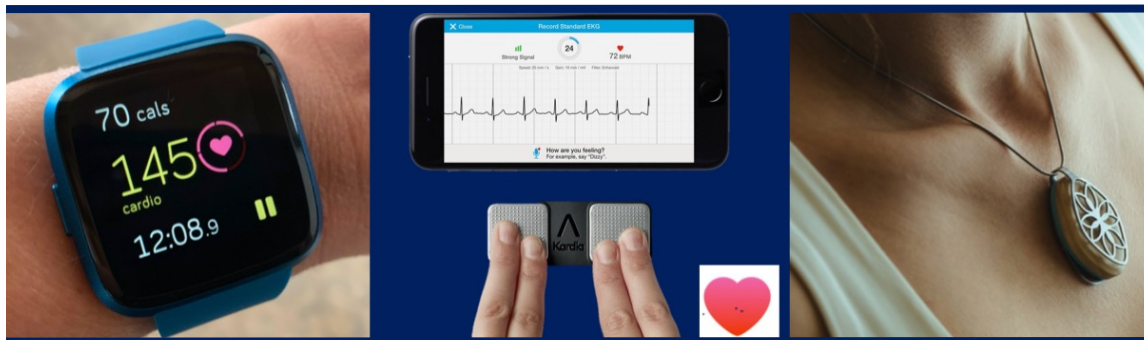
De arts William Einthoven ontwikkelde voor het eerst een apparaat om het elektrisch veld van het hart te meten, de elektrocardiograaf. En met behulp van de elektrocardiograaf werd in het begin van de 19e eeuw het eerste elektrocardiogram van de hartritmestoornis atriumfibrilleren gemaakt.

Vandaag de dag worden elektrocardiogrammen nog veelvuldig gemaakt in de dagelijkse klinische praktijk maar alleen vragen we de patiënt niet meer hun handen en voet in een zoutoplossing te steken.



De vinger aan de pols en het elektrocardiogram is echter alleen geschikt voor diagnostiek van hartritmestoornissen als je op dat moment ook de hartritmestoornis hebt. En heel veel mensen hebben juist hartritmestoornissen niet continu, maar in kortdurende aanvallen. Maar het meten van je hartritme is eigenlijk een onderdeel van ons dagelijks leven geworden.

Ik schat dat ongeveer tussen de 90 en 95% van de mensen wel eens de hartslag gemeten heeft met behulp een wearable device. Mobiele telefoons, smart watches en armbandjes meten onze hartslag via allerlei apps tijdens onze dagelijkse activiteiten. En ondanks het invoeren van de Europese privacywet, maakt de gemiddelde burger een tegengestelde beweging en we hebben er geen enkele moeite mee onze persoonlijke gegevens over ons hartritme in te vullen via allerlei apps in de clouds van bijvoorbeeld google of Apple.



*Zijn de huidige wearable devices geschikt om een bevolking onderzoek naar hartritmestoornissen te kunnen starten?*

Allereerst zijn wearable devices om het hartritme te meten nogal duur en dus niet geschikt voor screening op grote schaal. Ten tweede is de kwaliteit van de registraties vaak matig. Vaak wordt ook niet continu het hartritme geregistreerd waardoor kortdurende hartritmestoornissen gemist worden. Ook zijn er veel

fout positieve detecties van hartritmestoornissen waardoor iemand ten onrechte denkt dat hij of zij een hartritmestoornis heeft. En dan hebben we het nog niet gehad over de enorme hoeveelheden ritmeregistraties; meer dan 100.800 hartslagen per persoon per dag. Wie gaat dat beoordelen? Hiervoor zullen we dus volledig op kunstmatige intelligentie moeten kunnen vertrouwen. Dat effectieve diagnostiek en therapie van hartritmestoornissen in de huidige klinische praktijk vandaag de dag nog steeds een grote uitdaging is wil ik graag illustreren aan de hand van een verhaal van een patiënte die recent bij mij op het spreekuur kwam.

Het betreft een 47-jarige mevrouw met al meer dan 15 jaar de hartritmestoornis atriumfibrilleren. Haar klachten begonnen met hartkloppingen die slechts enkele minuten duurden. Zij kreeg een verwijzing voor de psycholoog, om beter om te leren gaan met stress. Vijf jaar later kwam zij op de spoedeisende hulp met hartkloppingen die niet meer vanzelf stopten. Toen werd voor het eerst de diagnose atriumfibrilleren gesteld.

In de jaren daarna heeft zij alle behandelingen die voor hartritmestoornissen bestaan reeds gehad. Diverse medicijnen: geen effect maar wel veel bijwerkingen. Meer dan 17 keer een elektrische schok gehad om atriumfibrilleren te stoppen, maar binnen een week kwam de hartritmestoornis weer terug. Vier keer ablatie therapie in verschillende ziekenhuis ondergaan, echter geen resultaat. En nu komt zij naar een academisch ziekenhuis met de vraag of ik een nieuwe behandeling voor haar heb die wel gaat helpen.

Ik kan haar geen behandeling bieden die zij niet al geprobeerd heeft. Uiteindelijk verlaat patiënte teleurgesteld mijn spreekkamer en dat is de harde realiteit voor veel patiënten met complexe hartritmestoornissen: uitbehandeld zijn, geen genezing mogelijk.

Stel dat we atriumfibrilleren in een vroeg stadium met een wearable device kunnen opsporen, dan kunnen we alleen maar zeggen dat op grond van een hartritmeregistratie een patiënt atriumfibrilleren heeft. Echter aan de hand van het elektrocardiogram zeggen dat iemand atriumfibrilleren heeft, is net zoiets als zeggen dat iemand buikpijn heeft, je weet dan ook niet of de maag, darm of lever het probleem is.

Maar op dit moment bestaat er helemaal geen techniek om de ernst en uitgebreidheid van de elektro-pathologie die ten grondslag ligt aan bijvoorbeeld atriumfibrilleren uit het elektrocardiogram te halen.

Om elektro-pathologie te kunnen meten –dus het stadium van de hartritmestoornis te bepalen- zou je het liefst een meetinstrument direct op de hartspier willen leggen. Pas dan kun je de elektrische geleiding tot op de millimeter nauwkeurig in kaart brengen. Dus letterlijk met je hand op het hartritme.



## **Met de Hand op het Hartritme**

En dat doen we dus nu ook. Een openhartoperatie biedt immers de mogelijkheid om met een hoge resolutie daadwerkelijk de elektrische geleiding door de hartspier zelf te onderzoeken. En de chirurg ziet ook precies waar de signalen op het hart geregistreerd worden. Op 01-09-2010 verrichtte wij samen met de hartchirurg Charles Kik in het Erasmus MC de eerste intra-operatieve metingen. Een elektrode van  $1\text{cm}^2$  met 60 meet punten werd op de wijsvinger van de chirurg bevestigd om vervolgens via een specifiek patroon over het hart te bewegen.

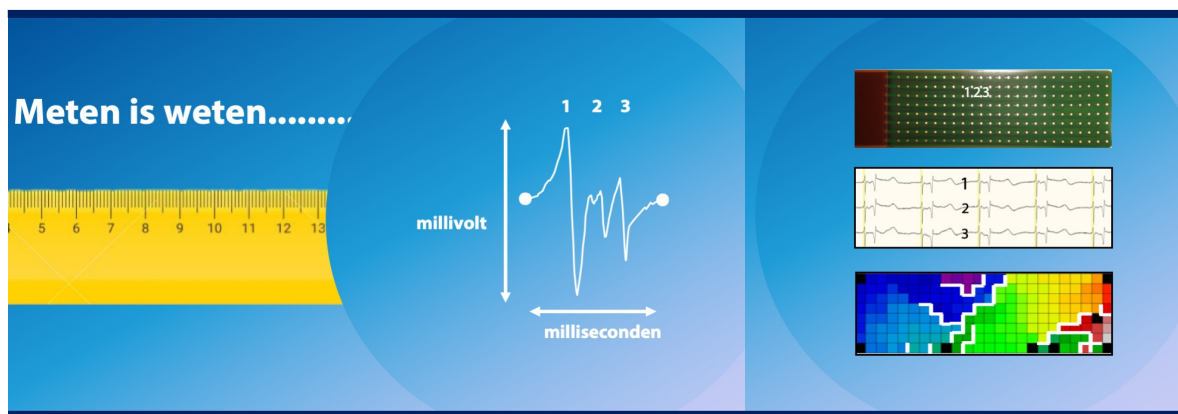
In de jaren daarna hebben wij in samenwerking met Wouter Serdijn van de Technische Universiteit Delft de elektrode verder verbeterd tot de huidige elektrode. En met deze elektrode kan op meer dan 2000 plaatsen met een onderlinge afstand van 2 millimeter de elektrische geleiding gemeten worden. Tijdens een openhartoperatie verzamelen wij van elke patiënt grote hoeveelheden complexe signalen. U moet daarbij denken aan meer dan 400.000 signalen per patiënt. Deze signalen kunnen niet geanalyseerd worden met behulp van commercieel verkrijgbare mapping software en deze moeten wij dus zelf ontwikkelen.

En samen met sterrenkundige Maarten Roos en de groep van Alle-Jan van de Veen van de Technische Universiteit Delft zijn wij een platform aan het ontwikkelen om eigenschappen van elektrische signalen te kunnen kwantificeren.

Wat kunnen we dan zoal meten aan de elektrische geleiding van het hart? Allereerst kunnen we eigenschappen van elektrische signalen kwantificeren door bijvoorbeeld de hoogte, breedte en het aantal pieken te meten. Met behulp van elektrische signalen kunnen wij vervolgens ruimtelijke

activatiepatronen reconstrueren en de elektrische golven visualiseren. Ook de eigenschappen van activatiepatronen kun je kwantificeren.

Oké, meten is dus weten, maar weten we eigenlijk wel wat we nu precies moeten meten? Nou, eigenlijk niet. Niemand weet nu precies welke kenmerken van elektro-pathologie gerelateerd zijn aan het ontwikkelen van atriumfibrilleren. Maar wat zijn de eigenschappen van abnormale geleiding?

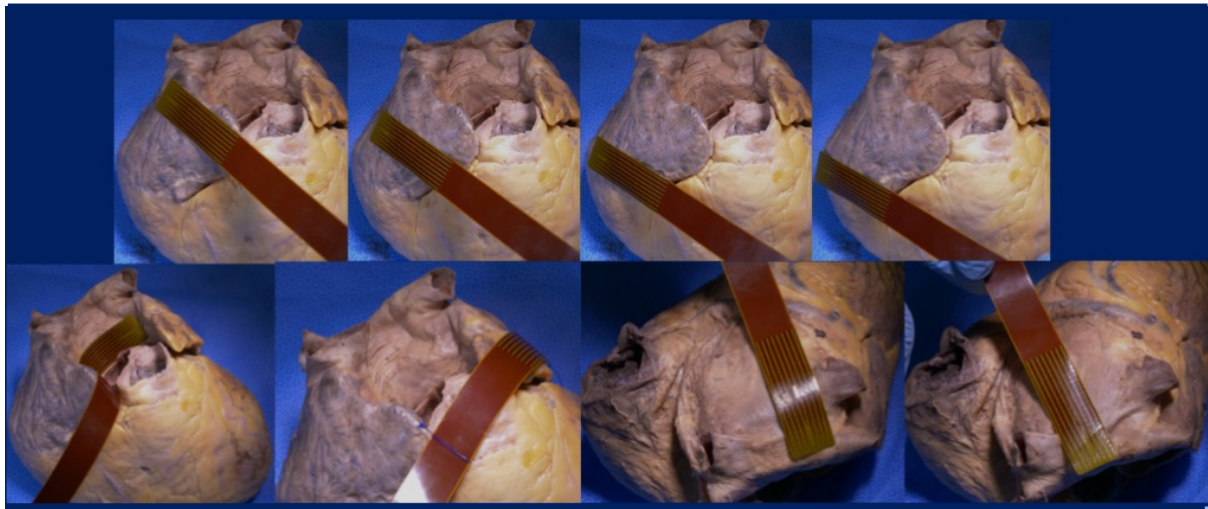


Allereerst moeten we onderzoeken wat de kenmerken van normale elektrische geleiding zijn, voordat we kunnen bepalen wat de kenmerken van abnormale eigenschappen zijn.

Over de eigenschappen van elektrische geleiding in de boezems tijdens het normale hartritme, het sinusritme, was eigenlijk heel weinig bekend. Dankzij een enthousiaste groep hartchirurgen en promovendi hebben wij inmiddels het sinusritme van honderden patiënten zonder hartritmestoornissen tot in detail in kaart gebracht en diverse kenmerken van elektrische geleiding gemeten.



## Het SinusRitme



En wat hebben wij hier nu van geleerd? Ik laat u slechts enkele uitkomsten van onze studies zien. In de patiënten die wij bestudeerd hebben bleek ook dat zelfs tijdens het normale hartritme in patiënten zonder hartritmestoornissen, verspreid over de boezems gebieden met een zekere mate van abnormale elektrische geleiding, dus elektropathologie, aanwezig zijn. Maar de mate van elektropathologie is blijkbaar onvoldoende om hartritmestoornissen te kunnen veroorzaken.

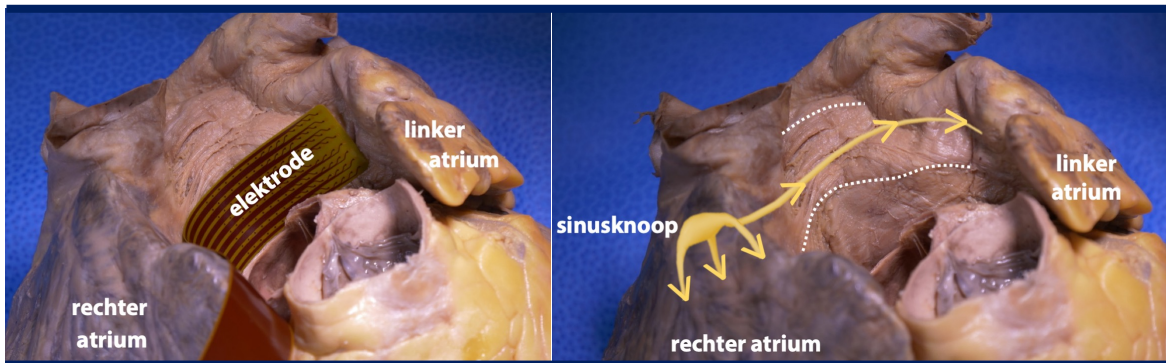
Stel we nemen uit onze studie populatie 5 patiënten. Het zijn allemaal mannen van 67 jaar, met een hoge bloeddruk, vernauwingen in de kransslagaderen. En ondanks het feit dat ze allemaal hetzelfde klinische profiel hebben, zijn er toch duidelijke verschillen in de elektrische activatiepatronen tussen deze patiënten. De locatie van de gebieden met elektropathologie verschillen in zowel de rechter als linker boezem en ook de ernst van de elektropathologie verschilt van patiënt tot patiënt. Met andere woorden, mensen met dezelfde kenmerken en ziektes kunnen elektrisch toch heel verschillend zijn. Deze bevinding benadrukt het belang van individualisatie van diagnostiek van hartritmestoornissen als een eerste stap in verbetering van de therapie.

Ook overgewicht heeft een invloed op je normale hartritme. Als je patiënten met dezelfde leeftijd, hetzelfde geslacht en onderliggende hartziekten met en zonder overgewicht met elkaar vergelijkt, vinden we veel meer geleidingsstoornissen in de patiënten met overgewicht. Tevens ontwikkelen patiënten met overgewicht vaker voor het eerst atriumfibrilleren episodes na een openhartoperatie. Zij hadden niet alleen meer episodes maar die episodes zijn ook nog langer in vergelijking met mensen met een normaalgewicht.

Tevens de leeftijd blijkt een invloed te hebben op de mate van elektro-pathologie. We hebben patiënten opgedeeld in jonger dan 60 jaar, tussen de 60 en 70 jaar en ouder dan 70 jaar en dan zien we met name een toename in elektro-pathologie na het 70<sup>e</sup> jaar.

En dan natuurlijk de meest interessante vraag: verschilt het sinusritme van mensen met hartritmestoornissen van sinusritme van mensen zonder hartritmestoornissen? En dat antwoord is ja, het verschilt en met name ter plaatse van de bundel van Bachmann.

## De bundel van Bachmann



Een openhartoperatie biedt ook de unieke mogelijkheid om de bundel van Bachmann te bestuderen. Dit is een klein spierbundeltje gelegen tussen de linker en rechter boezem aan de buitenzijde van het hart. Deze structuur werd ontdekt in 1907 en werd altijd beschouwd als *de* snelweg waar elektrische golven tijdens een normale hartslag van de rechter naar de linkerboezem overstaken zodat beide boezems tegelijkertijd kunnen samentrekken. Echter had niemand dit ook daadwerkelijk onderzocht.

Onze mapping techniek maakte het voor het eerst mogelijk om de elektrische geleiding door deze bundel in een mensenhart te meten. Samen met hartchirurg Yannick Taverne hebben wij vervolgens de elektrische geleiding in relatie tot de anatomie in kaart gebracht.

Allereerst bleek de bundel van Bachmann helemaal geen snelweg te zijn, maar geleidt de elektrische golf net zo snel door de bundel van Bachmann als door de rest van het boezemweefsel.

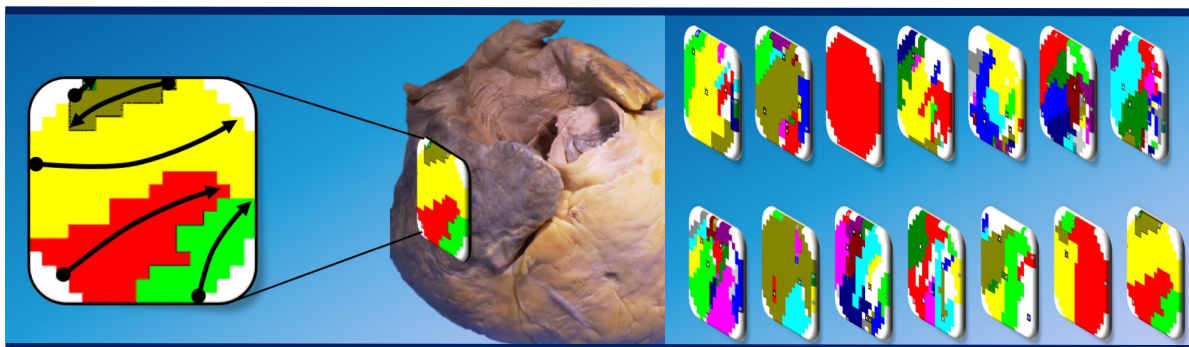
Ook was het activatiepatroon van de bundel van Bachmann niet altijd van rechts naar links, maar soms werd de bundel in het midden geactiveerd via tot destijds nog onbekende verbindingen tussen de atria en de bundel van Bachmann. En zo

zie je dus dat zelfs aan het sinusritme, wat te normaal werd beschouwd om te onderzoeken, er eigenlijk nog veel te ontdekken valt.

Nu we eindelijk weten wat de elektrische eigenschappen van het normaal hartritme zijn, kunnen we de elektrische eigenschappen van abnormale hartritmes gaan onderzoeken.

## Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren is een moeilijke ritmestoornis om te onderzoeken. Dat komt omdat het activatiepatroon continu verandert. Elke milliseconde ziet het activatiepatroon van de boezems er weer anders uit. Dus in een dynamisch activatie patroon moet je op zoek gaan naar een statische parameter van elektro-pathologie.



De eerste vraag die we wilden beantwoorden is of de elektrische geleiding in een patiënt met kortdurend AF verschilt van een patiënt met langdurig AF. En dat bleek het geval te zijn.

Naarmate het AF langer bestaat zien we een toename van het aantal golven. Er zijn geen grote brede golffronten meer maar vele smalle golven die langs elkaar lopen gescheiden door gebieden waar de elektrische geleiding geblokkeerd wordt. Kortom, het activatie patroon wordt naarmate de tijd verstrekt complexer door een grotere mate van elektro-pathologie.

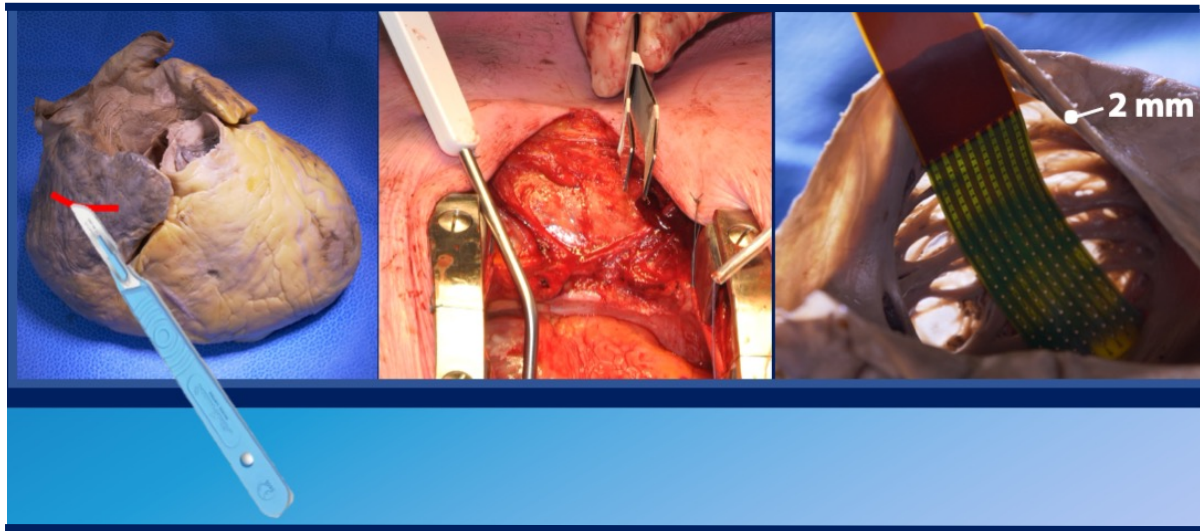
Een belangrijk kenmerk van het langdurig bestaan van AF is de aanwezigheid van focale golven, golven die als het ware uit het niets aan de buitenzijde van het hart verschijnen en zich over de oppervlakte van de hartspier verspreiden.

Hieronder ziet u een gebied van 4X4 cm groot op de rechterboezem. Elke keer als er een focale golf ontstaat verschijnt er een zwart sterretje. Deze sterren verschijnen elke keer op een andere plek en soms op meerdere plaatsen tegelijkertijd. De grootte van de ster geeft weer hoe vaak een focale golf op die ene plaats tijdens slechts 8 seconde atriumfibrilleren voorkomt. Deze nieuwe golven komen verspreid over het gehele mapping gebied voor en hebben geen voorkeursplaats. En dit verschijnsel van focale golven maakt het activatiepatroon tijdens atriumfibrilleren nog veel complexer.



Maar het wordt nóg veel complexer..... Als wij de golven aan de buitenkant zien ontstaan, kunnen we oorsprong van zo een focale golf dan aan de binnen zijde vinden?

## Endo-Epicardiale Asynchrony



Door een kleine snee in de wand van de boezem te maken en het weefsel te klemmen tussen 128 meetpunten hebben wij simultaan de elektrische activatie aan de binnen- en buitenkant van het hart tijdens atriumfibrilleren gemeten. Aangezien de dikte van de hartwand slechts 2 tot 3 mm dik is, verwachten wij helemaal geen verschillen te vinden. Tot onze verbazing bleken er echter grote verschillen te zijn.

Laten we de hartspierwand vergelijken met een autoweg. Een auto stelt een elektrische golf voor. Dus tijdens sinusritme rijdt er af en toe een auto over de snelweg, op regelmatige afstand.

Tijdens de eerste episode van atriumfibrilleren zijn er veel golven aanwezig, dus veel auto's op de weg. De hele boezemwand wordt synchroon geactiveerd, dat wil zeggen dat alle auto's op dezelfde banen van de snelweg op hetzelfde moment dezelfde kant op gaan.

Tijdens langdurig bestaand atriumfibrilleren is er sprake van asynchrone activatie. De binnen- en buitenzijde van de hartwand worden op verschillende tijdstippen geactiveerd. De elektrische golven lopen zelfs verschillende

richtingen op. En er zijn veel golven zijn die door de wand heen van de binnen naar de buitenlaag, of vice versa oversteken.

Als we dit proces met autoverkeer vergelijken, dan betekent dat dat de auto's hun rijbaan verlaten en dwars over steken naar een andere rijbaan, auto's rijden in tegengestelde richting en er ontstaat een verkeerschaos.



En dat zien we ook in de signalen terug. Tijdens synchrone activatie zijn de signalen aan 2 kanten van de hartwand identiek aan elkaar, maar bij de asynchrone activatie zijn de signalen verschillend.



In een patiënt met langdurig atriumfibrilleren kan het oversteken van golven tussen de binnen- en buitenzijde van het hart binnen 1 minuut in beide atria al meer dan 8000 keer

optreden! Door deze wijze van meten hebben wij dus een heel nieuw mechanisme voor het persistent worden van atriumfibrilleren ontdekt.

Maar hoe is deze asynchrone activatie nu eigenlijk mogelijk? Wat is er nu veranderd aan de structuur van de boezemwand waardoor deze asynchrone activatie ontstaat?

Dat weten we eigenlijk niet en om hier meer inzicht in te krijgen onderzoekt Bianca Brundel hartspierweefsel en bloed van onze patiënten, op zoek naar

specifieke veranderingen in de eiwithuishouding van de hartspiercel die abnormale elektrische activatiepatronen kunnen verklaren.

*Wat betekenen deze observaties voor de behandeling van AF?*

De beste behandeling die we nu kunnen bieden aan een patiënt met atriumfibrilleren is ablatie therapie. Ablatie therapie richt zich meestal op het isoleren van de meest voorkomende triggers -dus de vonken. Dat helpt niet als er sprake is van elektrische asynchronie en er andere triggers zijn. De afgelopen 3 decennia is er heel veel tijd en geld besteed aan het ontwikkelen van katheters waardoor ablatie procedures nog sneller en makkelijker worden.

Maar desondanks al deze inspanningen verbeteren de behandelingsresultaten van patiënten met vooral de wat meer persisterende vormen van AF nauwelijks; wereldwijd ligt het gemiddelde slagingspercentage van ablatie therapie tussen de 50 tot 60%. En daarnaast kunnen we ook niet voorspellen bij welke patiënten ablatie therapie wel zinvol zal zijn.

### **Patiënten met Congenitale Hartafwijkingen**

Een bijzondere groep patiënten met hartritmestoornissen zijn de patiënten met aangeboren hartafwijkingen. Dit zijn alle patiënten waarbij de bouw van het hart afwijkend is, doordat zij bijvoorbeeld maar 1 hartkamer in plaats van 2 hebben. Ons onderzoek heeft aangetoond dat deze patiënten al op een vrij jonge leeftijd, dat wil zeggen voor het 50<sup>e</sup> jaar, atriumfibrilleren ontwikkelen. Ook zijn hartritmestoornissen in deze groep vrij agressief, binnen gemiddeld 3 jaar tijd na de eerste episode is het AF continu aanwezig. Behandeling van hartritmestoornis in deze groep is vooral moeilijk omdat de hartspier uitgebreid beschadigd is door vaak meerdere openhartoperaties in combinatie met de persisterende druk- en volume overbelasting. Er is daardoor dus een uitgebreid



substraat. Daarnaast hebben wij ook aangetoond dat in deze groep veel meer triggers voorkomen.

*Dus kort samengevat, wat is nu de huidige stand van zaken ten aanzien van diagnostiek en therapie van atrium fibrilleren?*

- De hartritmestoornis AF komt frequent voor
- AF veroorzaakt veel klachten en kan ernstige complicaties veroorzaken
- Het substraat van AF is heel complex, met name in patiënten met aangeboren hartafwijkingen.
- De exacte structurele veranderingen die ten grondslag liggen aan AF zijn onbekend.
- Het stadium van AF, dus de ernst en de uitgebreidheid van elektro-pathologie kunnen we nog niet bepalen.
- Huidige behandelingen zijn weinig tot niet effectief.

## **Verlanglijst van een elektrofysioloog**

Aangezien we ons in de sinterklaastijd bevinden, dacht ik, laat ik maar een verlanglijst samenstellen.

Een verlanglijst van een elektrofysioloog voor de patiënten met hartritmestoornissen. Ik wil graag hebben:

### Vroegdiagnostiek van atriumfibrilleren

- Wearable sensor die continu het hartritme meet
- Automatische detectie van atriumfibrilleren
- Bloedtest

### Stadiëring

- Elektrische biomarker
- Biologische biomarker
- Non-invasieve 'imaging' marker

### Nieuwe inzichten

- Elektrische mechanismen
- Moleculaire mechanismen

### Nieuwe therapie

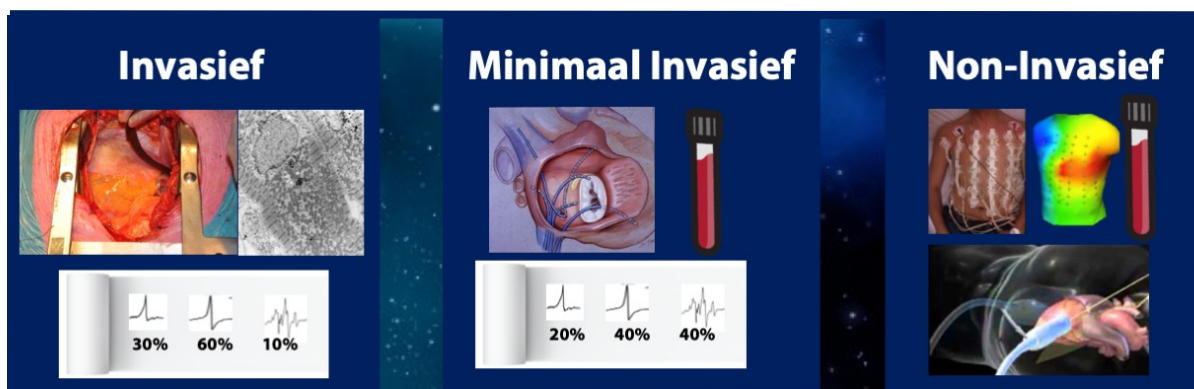
- Individualisatie
- Target: elektropathologie

En als ik dat allemaal heb, hoe ziet de toekomst die ik voor ogen heb er dan uit?



## AtriumFibrilleren Fingerprinting

We gebruiken in de kliniek de huidige diagnoses paroxysmaal, persistent of permanent AF niet meer. In plaatst daarvan gebruiken we de elektro-pathologie score. Dit is een score welke informatie geeft over veranderingen in zowel de elektrische signalen als de eiwithuishouding van de hartspiercel. Deze zogenaamde bio-elektrische fingerprint is ontwikkeld door tijdens een openhartoperatie elektrische signalen direct aan de oppervlakte van de hartspier te meten en te correleren met veranderingen in de eiwit huishouding in de hartspiercel. Deze gouden standaard bio-elektrische fingerprint wordt gebruikt om minder invasieve endovasculaire -dat wil zeggen via de bloedbaan naar de binnenzijde van het hart- fingerprint te ontwikkelen. Uiteindelijk ontwikkelen we de non-invasieve fingerprint, bestaand uit een bloedonderzoek, en specifieke metingen aan body surface potentials. We kunnen het substraat van hartritmestoornissen onderzoeken door gebruik te maken van instrumenten, uitgerust met multi-modale sensing technieken, welke elektrische signalen tegelijkertijd met high frame rate echocardiografische beelden registreert.

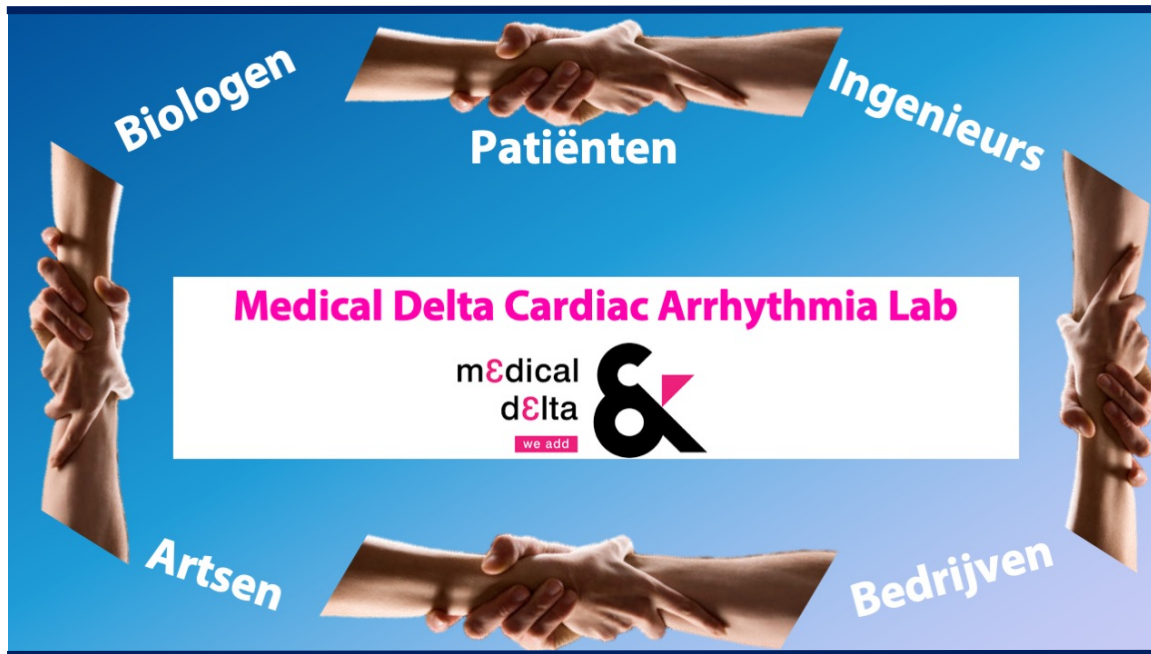


*Niet alleen de diagnostiek maar ook de behandeling van AF is veranderd.*

De atriumfibrilleren fingerprints worden gebruikt om de ernst van de hartritmestoornis, dus het stadium, te bepalen en op basis van stadium de juiste therapie te selecteren. Op deze wijze wordt therapie van atriumfibrilleren geïndividualiseerd.

Met behulp van de endovasculaire fingerprint kunnen wij beter patiënten selecteren die geschikt zijn voor ablatie, dat zijn dus de patiënten met veel triggers en weinig tot geen substraat.

AF wordt behandeld met een nieuwe groep medicijnen die niet ingrijpen op de elektrische stromen zoals de huidige anti-aritmische medicatie, maar op de verstoorde eiwithuishouding in de hartspiercellen. Deze medicijnen worden ontwikkeld door het ontrafelen van moleculaire mechanismen op een *arrhythmia-on-a-chip platform* en vervolgens de impact op de elektrische geleiding te bestuderen.



## Medical Delta Cardiac Arrhythmia Lab


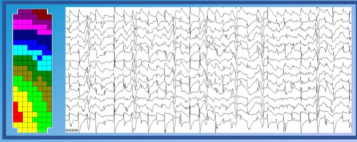

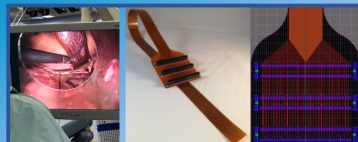

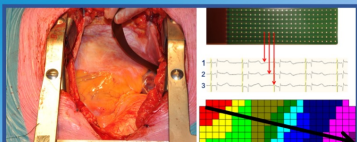

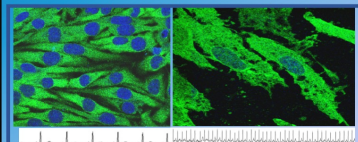
Om dit allemaal te bereiken hebben wij het Medical Delta Cardiac Arrhythmia Lab opgericht. Binnen dit lab werken artsen, biologen, ingenieurs, bedrijven en patiënten samen. Onze ambitie is de burden van hartritmestoornissen in de Nederlandse samenleving te verminderen door innovatie in diagnostiek en therapie van hartritmestoornissen, gedreven door nieuwe kennis van de elektro-pathologie.

Samenwerking binnen dit laboratorium is dus transdisciplinaire samenwerking; grenzen tussen de verschillende disciplines vervagen en wij werken vanuit onze eigen expertise gezamenlijk aan een oplossing voor een medisch probleem. Concepten uit diverse disciplines worden volledig geïntegreerd toegepast. Een mooi voorbeeld hiervan is cloud tracking, een techniek die binnen de sterrenkunde gebruikt wordt om wolken op de planeet Venus te identificeren. Deze techniek kan ook toegepast worden om elektrische golven tijdens AF te visualiseren. Hetzelfde geldt voor cluster algoritmes om sterrenstelsels in het heelal te vinden. En wat dacht u van de technieken die

gebruikt worden om data van satellieten te analyseren? Die technieken kun je ook op signalen van het hart toepassen.

Het Cardiac Arrhythmia Lab berust op 4 peilers en deze peilers worden aangestuurd door een bioloog, twee ingenieurs en een medisch specialist. De eerste peiler richt zich op het ontwikkelen en testen van elektrische signaal registratie technieken. Een voorbeeld hiervan is een instrument welke signalen van de hartspier kan registreren met een hoge resolutie en gebruikt kan worden tijdens bijvoorbeeld openhartchirurgie of minimaal invasieve chirurgie.

De tweede peiler betreft het ontwikkelen en testen van signalen analyse technieken om de honderd-duizenden signalen die wij van elke patiënt verzamelen te analyseren. In de derde peiler worden de resultaten van de eerste 2 peilers toegepast om elektrische mechanismen van hartritmestoornissen te ontrafelen en elektrische markers te identificeren om het stadium van hartritmestoornissen te bepalen. De vierde peiler onderzoekt welke moleculaire mechanismen ten grondslag liggen aan de elektrische afwijkingen.

 Prof. Dr. Ir. Alle-Jan vd Veen	<b>Signaal-analyse technieken</b> 	 Prof. Dr. Ir. Wouter Serdiin	<b>Bio-electronica</b> Signaal-registratie technieken Implanteerbare bio-electronica 
 Prof. Dr. Bianca Brundel	<b>Elektrische mechanismen</b> Mapping: van cel tot orgaan Elektrische Markers 	 Prof. Dr. Bianca Brundel	<b>Moleculaire mechanismen</b> Van Cel tot Orgaan Biologische Markers 



Ook patiënten doen bij ons actief mee. Samen met biologe Bianca Brundel hebben wij de Stichting Atrial Fibrillation Innovation Platform opgericht. Het doel van deze stichting is patiënten regelmatig te informeren over resultaten en voortgang van wetenschappelijk onderzoek naar atriumfibrilleren, te betrekken bij het opzetten van wetenschappelijk onderzoek en de mogelijkheid te bieden zelf deel te nemen aan onze projecten. Inmiddels hebben wij de eerste pilotstudie lopen, welke bedacht was door een patiënte waarvoor wij inmiddels een subsidie hebben gekregen.



## Translatieele Elektrofysiologie

Centraal in dit laboratorium staat de translatieele elektrofysiologie. Translatieele elektrofysiologie vormt de brug tussen het laboratorium en de kliniek en richt zich op het toepassen van inzichten van fundamenteel onderzoek in de dagelijkse klinische praktijk.

Elektrische signalen spelen dus een sleutelrol in innovatieve diagnostische en therapeutische ontwikkelingen. Signalen gemeten aan een individuele hartspiercel of het gehele hart.

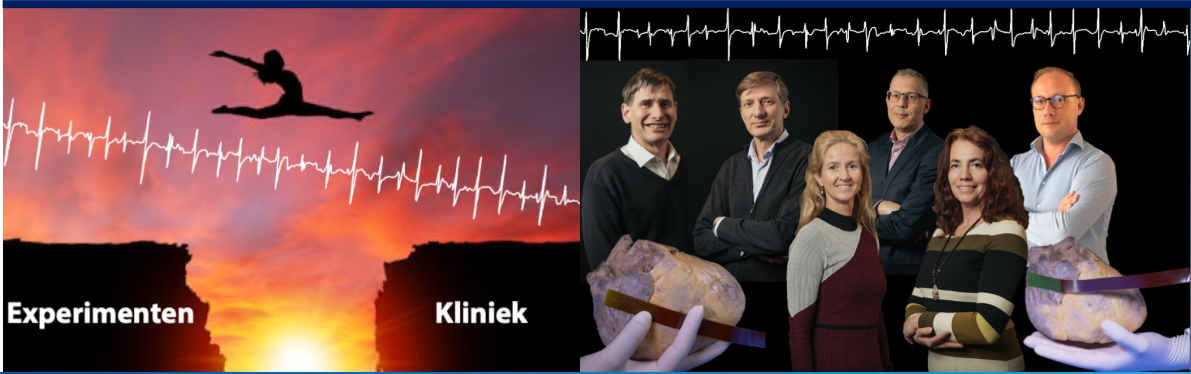
Wat betekenen deze signalen, wanneer zijn ze normaal of abnormaal? Waardoor precies worden deze abnormale signalen veroorzaakt? Hoe zijn deze signalen gerelateerd aan het ontstaan van hartritme stoornissen? Wat verandert er precies in de hartspiercel waardoor abnormale elektrische signalen ontstaan? En hoe kunnen we dit proces weer omkeren? Hoe kunnen we de hoeveelheid abnormale elektrische signalen minder invasief of non-invasief meten?

Het onderzoek doe ik samen met biologen, ingenieurs, en andere wetenschappers aan mijn zijde, wat onderzoek doe je tenslotte nooit alleen. De wetenschap beoefenen is meer dan alleen een beroep, het is een wijze van denken, denken over de grenzen van je eigen discipline.

In de komende jaren zal ik mij tot het uiterste inspannen om de behandeling van hartritme stoornissen te verbeteren, dat beloof ik u,

*met mijn hand op het hart.*

Ik heb gezegd.



Experimenten

Kliniek



*Life is a dance, driven by the rhythm of your own heartbeat*

**Erasmus MC**

Universitair Medisch Centrum Rotterdam

