

door Pieter Lomans

Samenwerkende cardiologen hebben goed ritme te pakken

Het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) vierde in februari zijn veertigjarig bestaan. Ontstaan als vriendenclub, is het ICIN uitgegroeid tot een productief samenwerkingsverband van cardiologische instituten dat baanbrekend onderzoek mogelijk maakt.

Het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) heeft in februari zijn veertigjarig bestaan gevierd. Opgericht in 1972 door cardioloog Durrer, startte het ICIN als een samenwerking van de twee Amsterdamse universiteiten met die van Utrecht en Rotterdam. 'Dat aantal breidde zich gestaag uit', zegt Jan Weijers van

het ICIN, 'omdat veel cardiologen in Nederland door Durrer waren opgeleid.' Zo ontstond in de cardiologie een sterke, onderlinge samenhang die tamelijk uniek is in de Nederlandse wetenschap. Hoewel de overheid samenwerking stimuleert door financiering van gezamenlijke projecten, sneuvelt zo'n samenwerking vaak



VERMIST
8000 hartpatiënten
www.8000vermisten.nl

ICIN Netherlands Heart Institute
 1972 - forty years - 2012

10 jaar
concor

Posters roepen jongvolwassenen met een aangeboren hartafwijking op zich te melden bij Concor.

nadat het project is afgerond. De meerwaarde van ICIN – sinds 2011 voorzien van de toevoeging *Netherlands Heart Institute* – is dat door samenwerking van alle universiteiten, universitair medische centra (UMC's) en een aantal grote ziekenhuizen projecten mogelijk worden die anders niet haalbaar zouden zijn.

Na de afschaffing van de interuniversitaire instituten door minister Deetman, vond het ICIN vanaf 1993 onderdak bij de KNAW. 'Daar zitten we prima', zegt Weijers, 'hoewel we op een aantal punten wat afwijken van de andere instituten. Zo houden we kantoor in Utrecht, maar de meeste hoogleraren en medewerkers werken verspreid

over het hele land. We hebben een bijzonder jong en dynamisch personeelsbestand; de helft van onze medewerkers is dertig jaar of jonger. Veel onderzoekers komen op mooie vervolgbanen in binnen- en buitenland terecht.'

Het ICIN krijgt als KNAW-instituut jaarlijks 1,2 miljoen van de overheid. Daar komt nog ongeveer zes miljoen bij uit andere bronnen zoals subsidies, donaties, legaten. 'Met dat geld brengen we kennis over hart- en vaatziekten bijeen, verenigen we patiëntengroepen voor grootschalig onderzoek en onderzoek naar zeldzame aandoeningen, en schaffen we apparatuur aan die individuele centra niet kunnen betalen.'

Het Durrer centrum, een nationale data- en biobank voor cardiogenetisch onderzoek is volgens Weijers een mooi voorbeeld van een centrumoverstijgend project, zoals ICIN dat voorstaat. Datzelfde geldt voor Concor, waarin het onderzoek is gebundeld naar volwassen patiënten met een aangeboren hartafwijking. Barbara Mulder, cardioloog in het AMC en lid van de Wetenschappelijke Raad van ICIN, coördineert het project. ‘Wij onderzoeken een relatief nieuwe patiëntengroep, namelijk vol-

Probleem verholpen, zo leek het

wassen patiënten met een aangeboren hartafwijking. Tot 1970 stierven deze patiënten allemaal in de kinderleeftijd omdat hartoperaties nog niet mogelijk waren. Sinds dat wel kan zijn ze – zo was de gedachte – na een geslaagde operatie geen patiënt meer.’

8000 vermisten

Probleem verholpen, zo leek het. Maar in de jaren negentig van de vorige eeuw wordt duidelijk dat deze patiënten veel vaker dan verwacht nog met een restafwijking kampen, zoals lekkende hartkleppen, hartfalen of een ritmestoornis. Daarom moeten deze patiënten eigenlijk allemaal weer onder dokterscontrole. Mulder: ‘Van de 30.000 patiënten zijn er nu 14.000 opgenomen in Concor. Van de overigen wordt de helft waarschijnlijk behandeld, maar waar en voor welke aandoening weten we niet. De overige 8000 ex-patiënten zijn helemaal uit het medische circuit verdwenen. Om die laatste groep op te sporen hebben we de actie “8000vermisten” (www.8000vermisten.nl) in het leven geroepen.’

Concor brengt niet alleen de klinische gegevens van alle patiënten in kaart, maar ook hoe oud ze worden en waaraan ze overlijden. Een kwart overlijdt aan ritmestoornissen, een groot deel aan hartfalen. Mulder: ‘Als bekend is wat de risicofactoren zijn, kunnen patiënten op basis van hun persoonlijke risicofactoren gecontroleerd en behandeld worden.’

Om de erfelijke oorzaak van nog onbekende hartafwijkingen te achterhalen wordt ook DNA van de patiënten verzameld. Het zoeken naar eventuele genetische fouten gebeurt in nauwe samenwerking met onderzoekers van het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en

Stamcelonderzoek van de KNAW. ‘Zij gebruiken zebravisjes, die vanaf de eerste ontwikkeling in het ei tot en met de eerste dagen van hun bestaan helemaal transparant zijn. Zo is te zien of fouten in bepaalde genen tot hartproblemen leiden.’ Mulder geeft aan dat het in de praktijk meestal iets ingewikkelder in elkaar zit dan gedacht, omdat mensen met exact dezelfde genafwijking bij leven toch heel andere ziekteverschijnselen kunnen hebben. Bij patiënten met het Marfansyndroom, een erfelijke bindweefselaandoening, vergelijken we nu de genexpressie in huid- en hartcellen. Verschil in deze patronen biedt mogelijk aanknopingspunten voor een antwoord.’

epidemie van de 21e eeuw

Een ander productief project is dat van ICIN-hoogleraar Isabelle van Gelder, cardioloog in het UMC Groningen. Haar onderzoek richt zich op boezemfibrilleren, de meest voorkomende hartritmestoornis. Tijdens boezemfibrilleren worden de boezems heel snel en chaotisch geactiveerd, waardoor ze snel samentrekken. Het bloed staat daardoor vrijwel stil in de boezems. Dat leidt tot een verhoogd risico op een herseninfarct. Daarnaast worden de impulsen in de boezems snel en onregelmatig doorgegeven aan de hartkamers, waardoor het hart niet optimaal klopt. De patiënt kan minder, is moe en kortademig en voelt vaak de snelle, onregelmatige hartslag. In tegenstelling tot kamerfibrilleren – dat zonder ingrijpen snel tot de dood leidt – heeft boezemfibrilleren lange tijd te boek gestaan als een tamelijk onschuldig verschijnsel.

Boezemfibrilleren is een sluipmoordenaar

‘Intussen weten we beter’, zegt Van Gelder. ‘Vooral in de leeftijdscategorie boven de vijftig, zestig jaar is boezemfibrilleren een sluipmoordenaar die toeslaat, tenzij we de juiste behandeling geven. Veroudering, obesitas, langdurige hoge bloeddruk en een ongezonde leefstijl verhogen de kans op boezemfibrilleren, dat zelf weer een aanzienlijk hogere kans geeft op een herseninfarct, hartfalen of voortijdig overlijden. Iemand van zestig met boezemfibrilleren heeft vijf keer zoveel kans op een herseninfarct dan een leeftijdsgenoot zónder.’ Van Gelder noemt de aandoening ‘een van de epidemieën van de 21e eeuw’. ‘Het aantal mensen met deze aandoening neemt

namelijk sterk toe: naar verwachting telt Nederland over tien, twintig jaar een miljoen patiënten met boezemfibrilleren.

Een kleine twintig jaar geleden startte Van Gelder met steun van het ICIN het RACE I onderzoek, later gevolgd door een tweede, gelijknamige studie. Beide onderzoeken, gepubliceerd in het prestigieuze *New England Journal of Medicine*, halen gevestigde behandelingen onderuit en leiden al snel tot nieuwe richtlijnen. Van Gelder: 'Voorheen was ritmehersel de eerste behandelkeus, ook als de ritmestoornis al lang bestond of de patiënt oud was. Voor patiënt en dokter was het een belangrijke stap voorwaarts dat acceptatie van de ritmestoornis het gangbare beleid werd. In het vervolgonderzoek werd duidelijk dat het

We moeten de patiënt behandelen, niet zijn hartritme

medicinaal terugschroeven van de verhoogde hartslag óók geen voordeel opleverde. We moeten de patiënt behandelen, niet zijn hartritme!

Momenteel richt Van Gelder haar onderzoek op patiënten die nog maar relatief kort boezemfibrilleren hebben. Door een vroege behandeling, onder andere met leefstijladviezen, verlaging van de bloeddruk en beweging, probeert ze het hartritme van haar patiënten stabiel te houden.

beeld van het hart

Aan het werk van Nico de Jong, ook ICIN-hoogleraar en verbonden aan het Thoraxcentrum van het Erasmus MC in Rotterdam, is af te lezen dat het ICIN ook het meer fundamentele, interdisciplinaire onderzoek steunt. De Jong heeft een exacte opleiding achter de rug als hij halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw met het ICIN in contact komt. Dan begint zijn zoektocht naar de toepassing van ultrageluid voor medische beeldvorming, speciaal voor het hart. 'Met ultrageluid zijn heel goed structuren zichtbaar te maken', zegt De Jong. 'De hartbeweging, de kleppen, de beweging van de hartwand: dat komt allemaal prachtig in beeld. Maar het bloed zie je niet. Toen zijn we op zoek gegaan naar contrastmiddelen die daarbij kunnen helpen en uiteindelijk uitgekomen bij kleine gasbelletjes met een dun vetlaagje.'

De Jong: 'Met een CT-scan of angiografie zie je of de grote bloedvaten verstopt zitten, maar niet of er

"natuurlijke bypasses" zijn aangelegd die het achterliggende hartweefsel toch nog van bloed voorzien. Die fijnmazige bloeddelta's komen ineens wél tevoorschijn als je ultrageluid gebruikt in combinatie met die hele kleine belletjes.'

Ultrageluid met belletjes heeft ook therapeutische mogelijkheden. De Jong: 'Diverse studies onderzoeken of schade aan het hart te herstellen is met stamcellen. Helaas blijft slechts een fractie van alle stamcellen hangen op de beschadigde plaats waar ze hun werk moeten doen. Samen met collega's in het VUmc onderzoeken we nu een hele nieuwe techniek. We plakken de stamcellen aan onze gasbelletjes en voorzien die belletjes van antilichamen die zich specifiek hechten aan beschadigde hartcellen. Om de kans op contact te vergroten sturen we de gasbelletjes met ultrageluid naar de beschadigde plek en "duwen" ze daar dan tegen de vaatwand, zodat ze zich nog makkelijker hechten. Deze techniek is ook bruikbaar om een minutieus beeld te krijgen van de schade op celniveau.'

25 miljoen beelden per seconde

Mogelijk kunnen dergelijke processen nog verder bestudeerd worden met de unieke Brandaris-camera die De Jong maakte in samenwerking met de Universiteit Twente. De camera, die opnames maakt met 25 miljoen beelden per seconde (!), wordt op dit moment gebruikt om te zien hoe vibrerende belletjes in staat zijn om de celwand te openen. 'We zien dat medicijnen op die manier makkelijker de cel instromen', legt De Jong uit. Het is juist deze samenwerking tussen sterk verschillende onderzoeksgroepen, tussen fundamenteel onderzoekers en klinici, die het ICIN zo waardevol maakt. ICIN-hoogleraar De Jong: 'Dit heeft de afgelopen veertig jaar in elk geval geleid tot ontdekkingen en inzichten die anders niet zouden zijn gerealiseerd.'