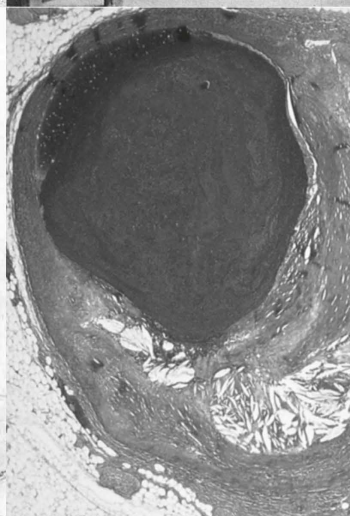
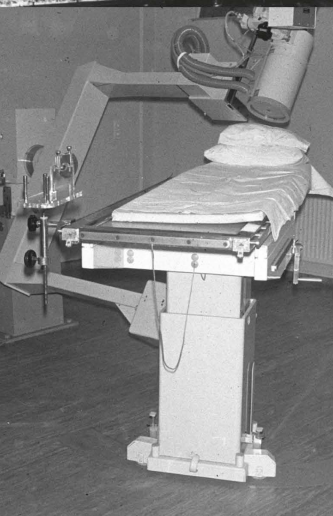
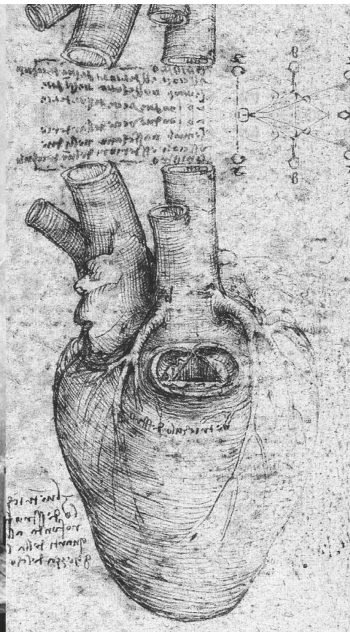


TMGN



Canon van de cardiologie



55 vensters van de
cardiologie

*Ernst E. van der Wall
Albert V.G. Brusckke
Pieter A.F.M. Doevendans
Norbert M. van Hemel*



Canon van de cardiologie

Redactie:

Ernst E. van der Wall

Albert V.G. Brusckhe

Pieter A.F.M. Doevendans

Norbert M. van Hemel



Inhoud

Voorwoord	4
Ten geleide	5
Verantwoording	7
01 Hart en vaten in de oudheid en middeleeuwen	10
02 1628 William Harvey: de eerste correcte omschrijving van de bloedsomloop	12
03 De 18e eeuw: verband tussen pathologie en klinische verschijnselen	14
04 1816 Aanzet tot verbetering van lichamelijk onderzoek	17
05 1858 Aangeboren hartafwijkingen in kaart gebracht	20
06 1902 Willem Einthoven: eerste registratie humaan electrocardiogram	23
07 1906 Atriumfibrilleren: het altijd onrustige hart	26
08 Twee iconen van de cardiale elektrofysiologie: Engelmann (1843-1909) en Wenckebach (1864-1940)	29
09 Van pols voelen tot elektrisch signaal: 200 jaar groeiend inzicht in het hartritme	32
10 1912 James Herrick: eerste beschrijving ontstaan hartinfarct	35
11 1925 De eerste mitralisklepdilatatie	38
12 1929 Eerste hartkatheterisatie	41
13 1934 Oprichting Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; de NVVC	43
14 1938 Operatieve sluiting van een persisterende ductus arteriosus (open ductus Botalli)	47
15 1944 Over durf en volharding: de ontwikkeling van aortachirurgie	50
16 1944 Eerste palliatieve operatie bij een congenitale cyanotische hartafwijking (blue baby)	53
17 1948 Epidemiologisch onderzoek van hart- en vaatziekten: preventie en risicostratificatie	56
18 1949 Van functiocardiogram naar inspanningsproef	59
19 1950 LDL-cholesterol en HDL-cholesterol	62
20 1950 Oprichting ESC: de Nederlandse bijdragen aan de Europese cardiologie	65
21 1952 Eerste openhartoperatie	68
22 1953 De hart-longmachine	70
23 1953 Niet-invasieve beeldvorming van het hart; eerste echocardiografisch onderzoek	72
24 1956 Van kunstmatige ademhaling naar reanimatie	75
25 1957 Eerste beschrijving hypertrofische cardiomyopathie; HCM	78
26 1958 Chronische elektrische hartstimulatie, van zeepdoos tot een implanteerbare personal computer	81

27	1959 De 'selectieve' coronaire arteriografie	84
28	1961 De coronary-care unit/Eerste Harthulp	87
29	1962 Farmacotherapie van hart- en vaatziekten	89
30	1964 Oprichting Nederlandse Hartstichting: de NHS	91
31	1967 De eerste harttransplantatie	94
32	1967 De eerste coronaire bypassoperaties, de hartluchtbruggen en het vervolg	96
33	1967 Geprogrammeerd stimuleren van het hart	99
34	1967 Neurocardiologie: 'the heart-brain connection'	101
35	1967 Nederland: de geboortegrond van de antitrombotische therapie	104
36	1970 Dirk Durrer: boegbeeld van ritmeonderzoek in Nederland	106
37	1972 Oprichting Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland: het ICIN	109
38	1976 Eerste HMG-CoA-reductaseremmer (statine) beschreven	111
39	1977 Eerste percutane transluminale coronaire angioplastiek	114
40	1978 Kunstmatige ondersteuning van het hart: een redder wanneer het hart het laat afweten	116
41	1980 De eerste implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) bij de mens geplaatst	119
42	1981 Ablatie van ritmestoornissen met mes en katheter	122
43	1986 Eerste coronaire stent geplaatst	125
44	1988 Oprichting Werkgroep Cardiologische Centra Nederland: de WCN	127
45	1992 Brugadasyndroom	129
46	1994 Verband tussen ontsteking en atherosclerose	132
47	1994 Het CardioVasculair Onderwijs Instituut: CVOI - oprichting en ontwikkeling	135
48	1989 Cardiogenetica: de genen die het betreft	138
49	1995 Eerste beschrijving van microarrays voor genetische variatie en genexpressie	140
50	2000 De betekenis van resynchronisatie voor patiënten met hartfalen	142
51	2001 Oprichting 'Netherlands Heart Journal': het NHJ	145
52	2001 Menselijk genoom opgehelderd	147
53	2002 Beschadigd hart gerepareerd met beenmergcellen	149
54	Nederland: hét land van de grote gemeenschappelijke onderzoeken	152
55	Huidige en toekomstige ontwikkelingen in de cardiologie	154
	Appendices	158
	Auteurslijst	166
	Literatuurlijst/bronvermelding	167
	Index van namen	186
	Colofon	192

Voorwoord

Sinds de verschijning van de historische canon van Nederland in 2006 zijn er vele varianten verschenen; iedere stad of streek heeft inmiddels zijn eigen canon en sinds 2009 is er ook een *Canon van de geneeskunde*. De *Canon van de cardiologie* is een van de vervolgen daarop en geeft een overzicht van de ontwikkeling van de cardiologie aan de hand van gedenkwaardige momenten en personen uit de Nederlandse en internationale cardiologie.

De Nederlandsche Vereeniging voor Cardiologie (NVVC) werd opgericht op 28 april 1934 ter gelegenheid van de zeventigste verjaardag van Karel Frederik Wenckebach, tien jaar na de uitreiking van de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde aan Willem Einthoven in 1924.

De erkenning van cardiologie tot zelfstandig specialisme door de toenmalige Specialisten Registratie Commissie dateert uit 1949. De opleiding bestond destijds uit drie jaar inwendige geneeskunde en twee jaar cardiologie.

De doelstellingen van de NVVC waren destijds tweeledig: het bevorderen van de kennis van hart- en vaatziekten, evenals het nemen en helpen uitvoeren van maatregelen tot bestrijding van deze ziekte en haar gevolgen en het behartigen van de beroepsbelangen van de Nederlandse cardiologen.

Bij het 80-jarige bestaan van onze vereniging staan die uitgangspunten nog steeds centraal in het reilen en zeilen van de NVVC. In deze canon wordt in 55 vensters de geschiedenis van de cardiologie prachtig weergegeven. In diverse

vensters treft u grote verdiensten aan van Nederlandse cardiologen, leden van onze vereniging, die van invloed zijn geweest op het optimaliseren van de behandeling van onze patiënten. De verbetering van de patiëntenzorg is het meest treffend in beeld te brengen aan de hand van de Nederlandse toonaangevende publicaties over de ontwikkeling van de medicamenteuze en interventionele behandelingen van het hartinfarct. Sinds de oprichting van de NVVC zijn we erin geslaagd om de mortaliteit met 75% te laten dalen. De geschiedenis van de NVVC laat heel fraai zien hoe uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek zullen leiden tot betere patiëntenzorg en een betere uitkomst en kwaliteit van leven van alle hartpatiënten. De geschiedenis laat ook zien dat het belangrijk is om als vereniging steeds het voortouw te nemen in maatschappelijke, wetenschappelijke en onderwijskundige debatten. De NVVC neemt daarom die actieve rol om samen met onze partners zichtbaar te maken hoe de kwaliteit van cardiologische zorg voor onze patiënten wordt geborgd. Op deze wijze kan de NVVC de regie houden over de drie kernelementen van de cardiologische agenda van de toekomst: patiëntenzorg, wetenschap en opleiding. Namens het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie dank ik allen die hebben bijgedragen aan de canon voor hun inspanningen. Ik wens u veel plezier met de *Canon van de cardiologie*.

Victor Umans,
voorzitter Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Ten geleide

History is more or less bunk. It's tradition. We don't want tradition. We want to live in the present, and the only history that is worth a tinker's damn is the history that we make today.

Henry Ford, 'Chicago Tribune', 1916

Een canon wordt gewoonlijk omschreven als het geheel van teksten, beelden, kunstwerken en gebeurtenissen als het referentiekader van een gedeelde cultuur of religie. Het idee van een canon is echter controversieel. Volgens sommigen is een canon een 'richtsnoer voor de elementen van onze cultuur en geschiedenis die van belang zijn om door te geven aan volgende generaties', volgens anderen is een canon 'een conservatief en onveranderlijk werkstuk, dat culturele vernieuwing belemmert'. De meesterwerken worden te zeer bewonderd en op een voetstuk geplaatst, waardoor kritische studie te weinig ruimte krijgt. De canon zou elitair zijn, onderdeel van de *high culture*. De Franse filosoof, antropoloog en socioloog Pierre Bourdieu (1930-2002) heeft betoogd dat de canon voor de elite het middel bij uitstek is om zich te onderscheiden. Zoals al aangegeven in het voorwoord, is in Nederland de laatste decennia een groot aantal canons verschenen. Zo is er een Nederlandse literaire canon, een Westerse literaire canon, een canon van de Bijbel, een Leidse canon en zijn er canons van Groningen en Limburg. Volgens Gerard Rooijackers, hoogleraar Etnologie aan de Universiteit van Amsterdam

(UvA), lijden wij Nederlanders aan 'canonitis'. Geldt dit ook voor de geneeskunde, in het bijzonder voor hart- en vaat-ziekten?

Laten wij de twee meest in het oog springende, recent gepubliceerde, interessante en lezenswaardige canons van Nederlandse bodem door een geneeskundige bril bekijken; de historische canon van Nederland en de bètacanon. In 2004 werd het idee geboren een historische canon van Nederland te vervaardigen waarmee volgens velen de gebrekkige historische kennis van de Nederlanders opgekrikt kon worden. Deze canon, opgesteld door een commissie onder leiding van Frits van Oostrom (voormalig president KNAW), werd op 16 oktober 2006 door de commissie aan de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap in het Kabinet-Balkenende III, Maria van der Hoeven, aangeboden. De canon bestaat uit vijftig geselecteerde vensters die samen een overzicht bieden van 'wat iedereen in elk geval zou moeten weten van de geschiedenis en cultuur van Nederland'. Als enige geneeskundige in de vijftig historische vensters wordt Aletta Jacobs (1854-1929) genoemd wegens haar inzet voor gelijke behandeling van vrouwen.

In reactie op de historische canon van Nederland ontstond de bètacanon vanwege de ondergeschoven rol van de exacte wetenschappen. De bètacanon betrof een lijst van vijftig onderwerpen uit de exacte wetenschappen en techniek opgesteld door een commissie van acht promi-

nente Nederlandse hoogleraren onder leiding van Robbert Dijkgraaf, eveneens voormalig president KNAW. Gedurende 2007 werd wekelijks op zaterdag in het wetenschapskatern van *de Volkskrant* een onderwerp aan de bètacanon toegevoegd waarbij jonge wetenschappers de artikelen schreven.

In de bètacanon raken van de vijftig vensters slechts drie aan de geneeskunde; hersenen, seksualiteit en levensverwachting; een drietal dat ongewild nog een trias zou kunnen zijn.

Het relatief geringe aantal geneeskundige onderwerpen in de bètacanon is opmerkelijk daar vorderingen in de geneeskunde grotendeels te danken zijn aan een groot spectrum van technische revoluties. Juist de voortgang in de cardiologie stoelt bijna volledig op technologische, fysische en chemische doorbraken: van stethoscoop tot echocardiografie, van elektrocardiogram tot radiofrequente ablaties, van coronaire arteriografie tot stenting, van moleculair tot medicijn, van ontwikkelingsbiologie tot cardiogenetica, en van pacemaker tot de interne cardioverter defibrillator. Vanzelfsprekend is het voor canonredacteurs lastig om keuzes te maken, maar dat Nobelprijswinnaar Willem Einthoven (1860-1927, figuur 1) voor zijn ontdekking van het mechanisme van het elektrocardiogram noch in de histori-



Figuur 1. Buste Willem Einthoven (Marina van der Kooi, Amsterdam).

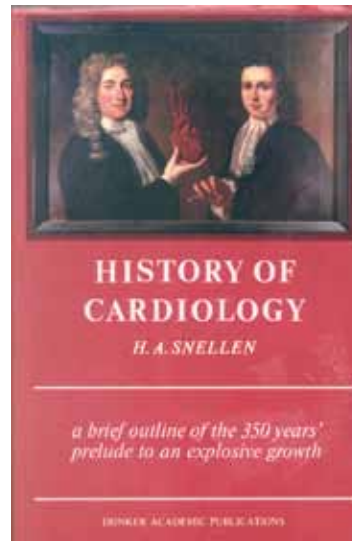
sche canon en noch in de bètacanon voorkomt, is spijtig te noemen. Alleen al aan Willem Einthoven en zijn volgelingen zou een volledige canon gewijd kunnen worden. Alle redenen voor een canon van de cardiologie.

In 2009 heeft de Stichting *Historiae Medicinae* onder redactie van Frank G. Huisman en Mart J. van Lieburg (Voorzitter *Domus Overleg*) als eerste de uiterst lezenswaardige *Canon van de Geneeskunde in Nederland* laten verschijnen. Deze canon heeft navolging gekregen en er is nu al een groot aantal canons over de verschillende geneeskundige disciplines verschenen. Wij borduren hier graag op voort en het is dan ook verheugend dat we de *Canon van de Cardiologie* het licht kunnen laten zien.

Verantwoording

Voor u ligt de *Canon van de cardiologie*. De canon is vervaardigd op verzoek van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) ter gelegenheid van haar 80-jarig bestaan in april 2014, haar 16e lustrum.

De redactie heeft 55 historische vensters samengesteld met de meest vermeldenswaardige gebeurtenissen in de cardiovasculaire geneeskunde door de eeuwen heen. Wij hebben een groot aantal experts bereid gevonden om een of meer vensters te componeren. Het hoeft geen betoog dat in de loop der tijd vele disciplines actief hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van de cardiologie: (pathologische) anatomie, medische fysica, (patho)fysiologie, elektrofysiologie, ontwikkelingsbiologie, farmacologie, kindercardiologie, vasculaire geneeskunde, hematologie, radiologie, epidemiologie, nucleaire geneeskunde, vaatchirurgie, intensiveregeneeskunde en de cardiothoracale chirurgie. In het bijzonder geldt dit de cardiothoracale chirurgie die door de tijden heen nauw verbonden is geraakt met de cardiologie. Deze gezamenlijkheid vindt men terug in de sinds de in de jaren zeventig opgerichte thoraxcentra c.q. hartcentra en de reguliere intensieve hartteambesprekingen. Wij hebben echter besloten niet te diep in te gaan op specifiek cardiochirurgisch-historische aspecten om ook deze discipline alle ruimte te geven een eigen canon te publiceren; ook op dat terrein heeft zich een indrukwekkend aantal stormachtige ontwikkelingen voorgedaan. U vindt daarom in deze canon slechts een beperkt aantal vensters gewijd aan cardiochirurgische geschiedenis. Dit geldt



Figuur 1. Snellen HA. History of Cardiology. A brief outline of the 350 years' prelude to an explosive growth. Donker Academic Publications, 1984.

mutatis mutandis voor de andere bovengenoemde vakdoemen; deze komen niet in detail ter sprake, daar wij de vertegenwoordigers van bovengenoemde specialismen niet de mogelijkheid willen onthouden een eigen vakgerichte canon te produceren.

Als startpunt hebben wij de oudheid en middeleeuwen genomen met als eindpunt recente ontwikkelingen. Vijf vensters betreffen de 17e, 18e, en 19e eeuw, maar het leeuwendeel van de vensters betreft de 20e eeuw, de eeuw waarin de meeste en grootste cardiovasculaire doorbraken

hebben plaatsgevonden. Door velen wordt, niet geheel ten onrechte, 1902 als de eerste belangrijke mijlpaal in de cardiologie beschouwd, het jaar waarin Nobelprijswinnaar Willem Einthoven zijn eerste ecg-registratie bij de mens vervaardigde. Er is geen geneeskundig terrein waarin zo veel technische vooruitgang is geboekt als de cardiovasculaire geneeskunde. Ook in het huidige tijdsgewricht worden veel belangrijke vorderingen gemaakt en het eind is nog lang niet in zicht.

Veel hebben wij te danken aan de boeken en geschriften van prof. dr. Herman Snellen (Leiden) die op grondige en indrukwekkende wijze de historie van de cardiologie heeft verwoord (figuur 1). Vervolgens hebben wij veel nuttige informatie kunnen ontleen aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG), niet alleen interessante cardiologische wetenswaardigheden van nationale bodem, maar ook verenigingsverslagen sinds de oprichting van de NVVC in 1934 tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw. Tevens is gebruikgemaakt van de tijdsbalk zoals weergegeven in het boek *Een eeuw vol cardiologische mijlpalen* dat in 2009 werd uitgegeven ter gelegenheid van het zeventigjarig bestaan van de NVVC en het veertigjarig bestaan van de Nederlandse Hartstichting (figuur 2).

Met nadruk moet worden gesteld dat wij ons primair hebben geconcentreerd op de voor ons meest saillante en aansprekende historische gebeurtenissen. Het was niet onze intentie, en dat kon het ook niet zijn, om compleetheit dan wel perfectie na te streven. Het is dan ook zeer goed mogelijk dat lezers bepaalde historische individuen en/of feiten missen in deze canon. Wij vragen hen consi-



Figuur 2. Dooper M, van der Wall EE. *Een eeuw hart- en vaatziekten in Nederland*. Uitgave Nederlandse Hartstichting, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Zwolle: Waanders Uitgevers, 2004.

deratie mede gelet op het maximale aantal vensters dat wij mochten vullen. Vele auteurs hebben bijgedragen aan onze canon. Wij hebben zo veel mogelijk getracht de individuele schrijfstijl van de auteurs te handhaven. Echter, om redenen van harmonisatie tussen vensters, bleek het soms noodzakelijk om redactionele aanpassingen te verrichten. Desondanks was overlap niet altijd te vermijden.

Wij hopen vervolgens dat de historische feiten zo veel mogelijk juist zijn weergegeven. De redactie heeft haar uiterste best gedaan om jaartallen en data te achterhalen en te controleren. Uit de geschiedkundige literatuur is ons echter gebleken dat bronnen uit het verleden niet altijd

gelijkluidende informatie verschaffen. Ook wanneer een gebeurtenis de toets der historische kritiek niet geheel kan doorstaan, is er geen reden om deze niet te beschrijven. Wij nemen aan dat we daarmee de verbeeldingskracht van de lezer kunnen prikkelen. *Never let the truth get in the way of a good story* is ook hier het adagium.

Ten slotte, hoewel onze canon een groot aantal roemruchte personen en feiten bevat, heeft de canon niet het oogmerk en de pretentie van een gedegen geschiedenisboek of leerboek. De canon wil vooral op blijmoedige wijze informatie verschaffen die bij tijd en wijle anekdotisch van aard kan zijn.

Onze canon kwam mede tot stand door de inzet van mw. Marjolijn Bontje van uitgeverij dchg, aan wie wij de nodige dank verschuldigd zijn. Wij danken tevens alle auteurs voor hun uitstekende bijdragen en inzet voor de canon. Wij danken het Bestuur van de NVVC voor de geboden mogelijkheid deze canon te componeren en wij wensen eenieder veel leesplezier toe met de *Canon van de cardiologie*.

De redactie

Ernst E. van der Wall

Albert V.G. Brusckke

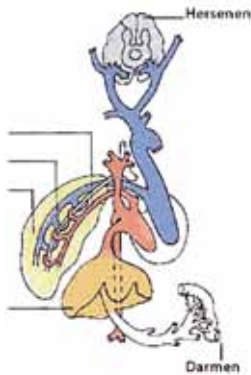
Pieter A.F.M. Doevendans

Norbert M. van Hemel

November 2013

01

Hart en vaten in de oudheid en middeleeuwen



Figuur 1. Oud model van de bloedsomloop weergegeven door Galenus.

Omstreeks 1500 v.C. ontdekte men in Egypte het verband tussen het hart en de bloedvaten. De oude Egyptenaren dachten dat in het lichaam een systeem van kanalen moest zijn zoals de irrigatiekanalen langs de Nijl. Die kanalen zouden zorgen voor transport van bloed en voeding door het lichaam.

De Griek Alcmaeon was omstreeks 500 v.C. een van de eersten die lijken opensneed om hun bouw te bestuderen. Zo ontdekte hij dat er twee soorten bloedvaten zijn met een verschillend aspect: de slagaders en de aders. De Griekse geneeskundige Hippocrates (460-377 v.C.) deed als eerste onderzoek naar ziektebeelden van het hart. Hij beschouwde het hart als een orgaan dat ziek kon worden en ontdeed daardoor de geneeskunde van mystiek en bijgeloof. Hiermee legde hij de basis voor de wetenschappelijke benadering van de geneeskunde. Hippocrates legde geen verband tussen het hart en de bloedvaten. Hij was van mening dat de hartslag die we aan de pols voelen door het bloedvat zelf werd veroorzaakt. Geneeskundigen leggen nog steeds de eed van Hippocrates af, waarbij zij onder meer geheimhouding zweren.

De Griekse wijsgeer Plato (427-347 n.C.) stelde vast dat het hart op in- en uitwendige prikkels reageerde. Daarom omschreef hij het hart als een soort alarmcen-

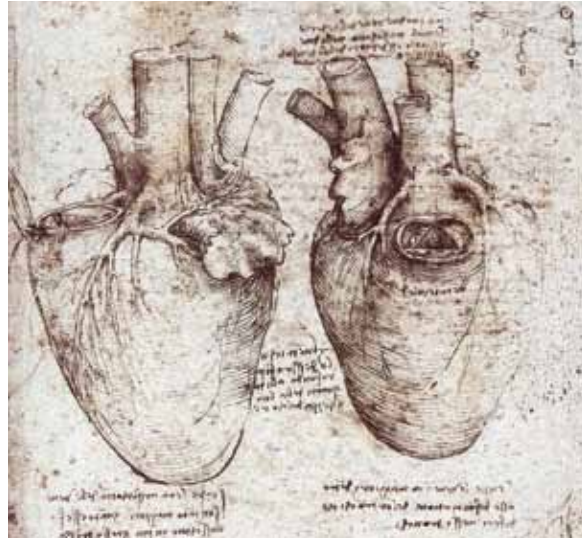
trale. Volgens Plato zorgden de longen voor afkoeling van het opspringende hart als het door hartstochten opgewonden was. De Griekse arts Claudius Galenus (129-199 v.C.) veronderstelde dat het bloed werd aangemaakt in de lever en heen en weer in de vaten bewoog (figuur 1). De Romeinse keizer Marcus Aurelius noemde Claudius Galenus 'de eerste onder de artsen en uniek



Figuur 2. Volgens Hippocrates en Galenus bestond de mens uit vier humores (lichaamssappen) en de daarmee gepaard gaande temperamenten: bloed (sanguinisch), slijm (flegmatisch), zwarte gal (melancholisch) en gele gal (choleric).

onder de filosofen'. De denkbeelden van Galenus hielden meer dan 1500 jaar stand en zijn medische en filosofische denkbeelden hebben een grote invloed gehad op de Romeinse en Islamitische geneeskunde. Tot ver voorbij de middeleeuwen meende men dat de mens uit vier *humores* (lichaamssappen) bestond, namelijk bloed (*sanguis*), slijm (*phlegma*), zwarte gal (*melainè cholè*) en gele gal (*xanthè cholè*) (figuur 2). Het idee van de vier sappen was al door Hippocrates gesuggereerd en nadien door Galenus verder gestalte gegeven. Volgens Galenus was de geneeskunde gebaseerd op de zogenoemde 'vloeistoffenleer'. Een verstoring van een van de vier lichaamssappen leidde tot ziekten en depressies. Ook werden vier temperamenten aan deze vloeistoffen toegeschreven: sanguinisch, flegmatisch, melancholisch en cholericus. Aderlaten zorgde voor wegstroming van het teveel aan bloed, waardoor het evenwicht werd hersteld. Echter, veel mensen zijn overleden aan infecties door het gebruik van niet-steriele instrumenten bij het aderlaten. Aderlaten bleef overeind tijdens de gehele middeleeuwen en werd pas halverwege de 19e eeuw definitief weerlegd.

Toen men vanaf de 16e eeuw de inwendige anatomie van mensen ging bestuderen, werd gaandeweg duidelijk dat de ideeën van Galenus niet langer stand konden houden. Voor een groot deel kwam dat doordat destijds een taboe rustte op het verrichten van secties op mensen. De Italiaanse schilder en onderzoeker Leonardo da Vinci (1452-1519) verrichtte als eerste uitvoerig sectie op opgegraven menselijke en maakte waarheidsgetrouwe illustraties van hart en bloedvaten (figuur 3). Hij concludeerde dat het hart een dikke holle spier was, die net als alle andere spieren door een slagader



Figuur 3. Illustratie van hart en bloedvaten door Leonardo da Vinci (1452-1519).

werd gevoed. De Vlaamse anatoom Andreas Vesalius (Andreas van Wesele, 1514-1564) omschreef als eerste wetenschapper op een juiste manier de bouw en functie van het hart in zijn standaardwerk *De humani corporis fabrica libri septum* (De bouw van het menselijk lichaam in zeven boeken). Vesalius komt de eer toe dat hij de term bloedsomloop introduceerde. In zijn tijd werd hij door zijn naaste collega's nauwelijks gewaardeerd en hij vertrok naar Spanje om lijfarts van Karel V en later van Philips II te worden. De vloeistoffengeneeskunde werd definitief verworpen door het werk van de Italiaan Giovanni Batista Morgagni (1682-1771) die liet zien dat ziekteprocessen herleidbaar zijn tot afwijkingen in organen en niet worden veroorzaakt door veranderingen in de samenstelling van lichaamsvochten (zie venster 3). Zo kwam er een eind aan het tijdperk van de humorale geneeskunde.

02

1628 | William Harvey: de eerste correcte omschrijving van de bloedsomloop



Figuur 1. William Harvey (1578-1657).

...the motion of the heart was only to be comprehended by God

William Harvey

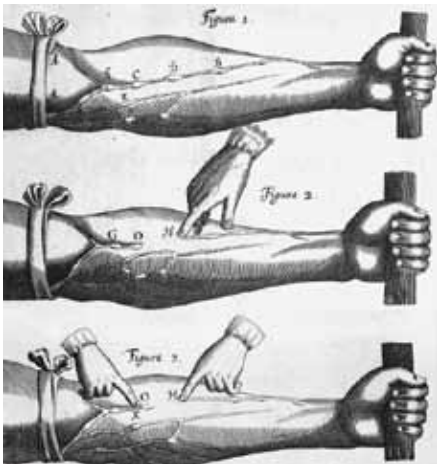
Vanaf de 16e eeuw verschoven wetenschappers meer en meer hun aandacht van bovennatuurlijke oorzaken van de natuur naar werkingsprincipes van de natuur zelf. Zo brachten de kleppen in de aders de Britse arts William Harvey (1578-1657, figuur 1) op het idee om het hart te vergelijken met een waterpomp die een vloeistof in één bepaalde richting stuwt. Een pompend hart in een hydraulisch systeem paste uitstekend in het mechanische mensbeeld. Met het eenrichtingsverkeer van het bloed heeft Harvey de bloedsomloop correct omschreven. In zijn boek *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (Anatomische oefening over de beweging van het hart en bloed) uit 1628 beschreef Harvey zijn waarneming dat er wel degelijk een circulatie bestond. Voor die tijd nam men aan, op gezag van Galenus, dat de lever continu bloed aanmaakte (zie venster 1). Harvey berekende de hoeveelheid bloed die het hart per half uur passeerde. Om deze hoeveelheid bloed het hart te laten passeren, moest er door de lever

vanuit het ingenomen voedsel een zeer grote hoeveelheid bloed per dag gevormd worden. De hoeveelheid voedsel die een persoon hiervoor moest nuttigen was veel groter dan een individu in werkelijkheid tot zich nam. Hieruit concludeerde Harvey dat het bloed in een kringloop moest bewegen om zo steeds opnieuw het hart te kunnen passeren. Hiervoor zou er in de periferie van de bloedsomloop volgens Harvey een verbinding moeten bestaan tussen slagaders en aders, die wij kennen als haarvaten.

Om te bewijzen dat deze verbindingen wel degelijk bestonden, verrichtte Harvey een experiment waarbij hij een stevige band om de arm van een persoon bond waardoor het bloed onder deze band niet kon stromen. Hierna maakte hij de band iets losser zodat het slagaderlijke bloed onder de band nog net kon gaan stromen maar het aderlijke bloed niet. Het viel hem nu op dat bij een strakke bevestiging van de band, de aders niet zichtbaar waren. Echter, toen de slagaderlijke stroom kon plaatsvinden na het losser maken van de band, waren de aders zeer goed zichtbaar en opgezwollen. Harvey bewees daarmee dat het bloed zich via de slagaders naar beneden had bewogen en via de

aders weer terug omhoog stroomde. Doordat het bloed niet verder kon dan de band, zwollen de aders op. Dit kon niets anders betekenen dan dat er inderdaad een verbinding bestond tussen aders en slagaders. Op een dergelijke manier bewees Harvey ook het bestaan van kleppen in de aders (figuur 2).

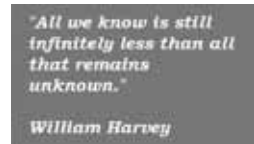
Door zijn aanpak begonnen meer wetenschappers het lichaam te zien als een machine waaraan dingen meetbaar zijn. Harvey was zijn tijd ver vooruit en uit vrees voor kritiek van vooraanstaande medici, die nog heilig geloofden in de leer van Galenus, wachtte hij met zijn publicatie totdat hij lijfarts was geworden van de Engelse koning Karel I. Vanwege de slechte vertaling van zijn boek vanuit het Latijn in het Nederlands heeft het nog jaren geduurd voordat de wetenschappelijke wereld Harvey's ontdekking algemeen accepteerde. Het zijn vooral Nederlandse medici en fysiologen geweest die het werk van Harvey hebben gepropageerd en daarop



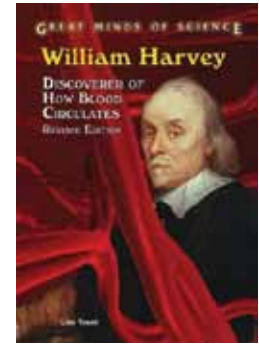
Figuur 2. Aantonen van kleppen in de venen (William Harvey: 'Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus').

hebben voortgeborduurd. De Rotterdamse medicus Zacharias Sylvius (Zacharius Van den Bossche, 1608-1664) zorgde voor een sterk verbeterde vertaling en redactie van *De motu cordis*; zijn plaatsgenoot Jacobus de Back (1592-1658) schreef in 1648 de *Dissertatio de Corde* (Verhandeling over het Hart) waarin hij Harvey's theorie bevestigde. De Leidse hoogleraar Johannes Walaeus (Jan de Wale, 1604-1649) leverde in 1640 het experimentele bewijs dat het capillaire vaatstelsel de *missing link* vormde tussen arteriën en venen.

William Harvey staat dan ook bekend als de man die de grootste verandering heeft gebracht in het beeld dat bestond over de bloedsomloop. Door een bloedvat af te binden had hij duidelijk vastgesteld dat het bloed van de slagaders naar de aders stroomde. Dit was voldoende reden om aan te nemen dat het bloed continu circuleerde met het hart als aandrijfkracht. Het hart was daarmee definitief bestempeld als de *driving force* van de bloedsomloop. Van Harvey is de uitspraak *With each movement of the heart, a pulse takes place and can be heard within the chest*. Harvey was een religieus man. De ontdekking die hij had gedaan verklaarde hij dan ook door te schrijven dat het hart naar zijn mening het centrum was van het hele lichaam. Het bloed zou telkens opnieuw naar dit centrum geleid worden om hier opnieuw gevoed te worden met levensenergie om het vervolgens naar de periferie te brengen. Hij weigerde het lichaam als een machine te zien en hij voegde op deze manier religieuze en filosofische dimensies toe aan zijn ontdekking (figuur 3). Door het werk van Harvey kwam eindelijk een eind aan de oude denkbeelden van de Griekse arts Galenus (129-199) die veronderstelde dat het bloed heen en weer in de vaten bewoog.



Figuur 3. Gevleugelde uitspraak van William Harvey.



De 18e eeuw: verband tussen pathologie en klinische verschijnselen

A disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms; the sense of strangling and anxiety make it not improperly to be called angina pectoris

William Heberden

De 18e eeuw wordt gekenmerkt door een groot aantal pathologisch-anatomische ontdekkingen en onderzoek naar de relatie tussen pathologie en klinische verschijnselen. Dit heeft mede geleid tot een sterk toegenomen belangstelling voor het klinische onderwijs aan het ziekbed, waarmee de Leidse hoogleraar Herman Boerhaave (figuur 1) wereldberoemd is geworden.

Van de vele onderzoekers en onderzoeken op cardiovasculair gebied zullen we er slechts enkele noemen. De Italiaan Giovanni Batista Morgagni (1682-1771), leerling van Valsalva, wordt de 'vader van de pathologische anatomie' genoemd. Zijn publicatie *De sedibus et causis morborum* (Over de plaatsen en oorzaken van ziekten) is het eerste grote werk waarin het klinisch beeld gerelateerd wordt aan structurele veranderingen vastgesteld bij postmortaal onderzoek. Ziekteprocessen spelen zich af in organen en niet in vloeistoffen. Daarmee was het werk van Morgagni een keerpunt in de geschiedenis waarbij de orgaangeneeskunde de plaats innam van de vloeistofgeneeskunde (solidisme versus fluidisme).



Figuur 1. Herman Boerhaave 1668-1738.

Ook op cardiovasculair gebied bevat *De sedibus* belangwekkende en voor die tijd nieuwe gegevens, zoals gedetailleerde beschrijvingen van aneurysmata van de aorta en hartklepafwijkingen. Met betrekking tot cardiale pathologie zijn ook Raymond Vieussens (figuur 2) en Jean-Baptiste de Sénac (1693-1770), lijfarts van het Franse hof, van grote betekenis geweest. Vieussens beschreef in zijn in 1715 verschenen *Traité nouveau de la structure et de la cause du mouvement naturel du coeur* niet alleen in detail anatomische en pathologische aspecten van het hart, maar tevens de samenhang tussen

kliniek en anatomie. Als eerste gaf hij een gedocumenteerde beschrijving van symptomen en anatomische afwijkingen bij mitralisklepstenose en aorta-insufficiëntie. Zijn naam leeft voort in diverse benamingen, zoals in een belangrijke collaterale vaatverbinding tussen rechter- en linkerkransslagader die nog steeds de 'Ring van Vieussens' wordt genoemd. Sénac valt de eer te beurt het eerste echte cardiologieboek getiteld *Traité de la structure du coeur, de son action at de son maladies* (1749) geschreven te hebben. Hij beklagde zich over de grote variatie van symptomen die bepaalde hartafwijkingen kunnen veroorzaken, waardoor hij betwijfelde of een accurate cardiale diagnose voor de dood ooit mogelijk zou zijn. Gelukkig heeft hij hierin geen gelijk gekregen maar als excuus daarvoor geldt dat de latere uitbreiding van diagnostische mogelijkheden destijds onmogelijk te voorzien was.

Ook op het gebied van atherosclerose of arteriosclerose, zijn in de 18e eeuw vorderingen gemaakt. Het was al eerder bekend dat arteriën bij obductie soms verhard bleken te zijn, op sommige plaatsen zelfs op bot of steen lijkend. In 1746 beschreef Brunner dat hij bij obductie van zijn schoonvader in diens aorta niet alleen verharde, maar ook abnormaal zachte gedeelten had aangetroffen. Albrecht von Haller uit Zwitserland, een leerling van Boerhaave, veronderstelde dat er sprake was van een voortschrijdend proces waarbij de afwijkingen beginnen als (wat wij tegenwoordig noemen) zachte plaques en eindigen als harde plaques. Volgens huidige inzichten is deze visie grotendeels juist

gebleken. Over de oorzaak van atherosclerose kon men slechts speculeren. De meeste onderzoekers dachten aan een ontsteking van de vaatwand, maar Boerhaave veronderstelde dat de oorzaak lag in een verminderde functie van de vasa vasorum, de kleine vaatjes die de vaatwand van grote arteriën voeden. Het is opmerkelijk dat tegenwoordig zowel ontsteking als de rol van de vasa vasorum weer in de belangstelling staat.

Tot de beste klinische observaties in de historie van de cardiologie behoren die van William Heberden

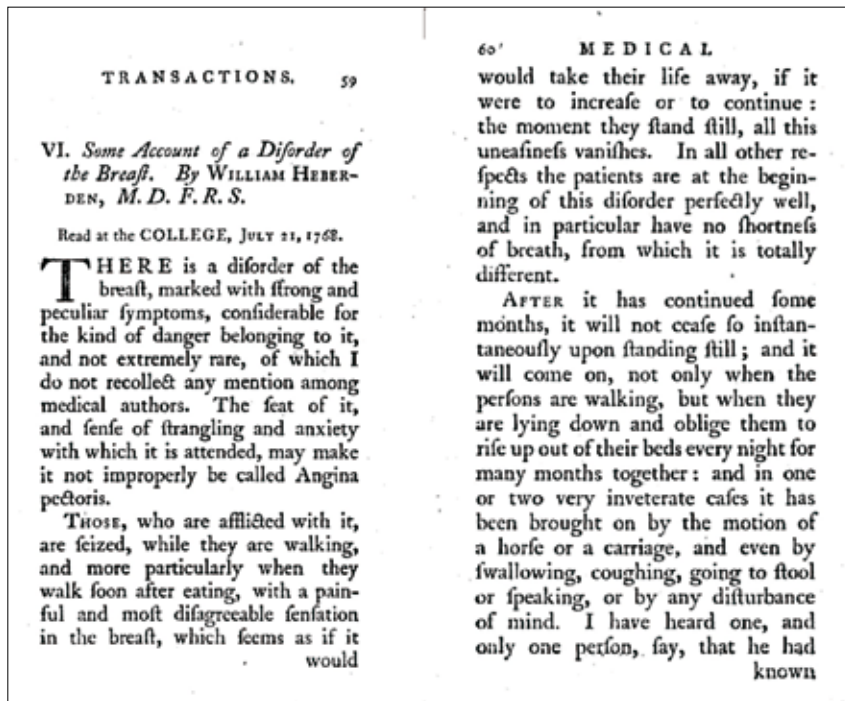


Figuur 2. Raymond Vieussens 1641-1717.

(1710-1801). In 1768 rapporteerde hij voor het eerst op een bijeenkomst van de College of Physicians over een ziektebeeld dat hij angina pectoris noemde: *a disorder of the breast marked with strong and peculiar symptoms; the sense of strangling and anxiety make it not improperly to be called angina pectoris*. Met onnavolgbare precisie beschreef hij het karakter en de duur van de aanvallen, de relatie tot lichamelijke inspanning en andere kenmerken (figuur 3). Veel later heeft onderzoek met moderne diagnostische methoden opnieuw

aangetoond dat Heberdens oorspronkelijke beschrijving nog steeds niet wezenlijk te verbeteren valt. Ook had Heberden vastgesteld dat angina pectoris niet zelden de voorbode was van plotselinge dood. Hij had echter geen flauw idee waardoor angina pectoris veroorzaakt werd. Er zijn veel hypothesen over de oorzaak van angina pectoris gelanceerd, waarvan het ontstaan in de aorta lang heeft standgehouden. In 1786 deed de Brit Edward Jenner (1749-1823), vriend en collega van Heberden, obductie bij een overleden patiënt met angina pectoris. Bij incisie van het hart hoorde hij een schrapend geluid en dacht dat een stuk kalk van het oude plafond was afgevallen maar het geluid bleek veroorzaakt te zijn door sterk verkalkte kransslagaders. Coronaire 'ossificatie' als oorzaak van angina pectoris werd in 1812 ook beschreven door John Warren in het allereerste artikel van het zojuist opgerichte *New England Journal of Medicine*.

Dit is het begin geweest van een episode waarin een aantal onderzoekers meende dat vernauwing van de kransslagaders de oorzaak was, maar veel medici bleven een andere mening toegedaan. Zo werd nog in 1857 in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) geschreven (jaar van oprichting NTvG): 'Het is nog immer onduidelijk in welke provincie van het zenuwstelsel angina pectoris eigenlijk thuishoort' en 'Organische veranderingen van de kransslagader als oorzaak niet waarschijnlijk wegens het periodieke karakter'. Pas tegen 1900 werd algemeen aangenomen dat vernauwing van de kransslagaders de werkelijke oorzaak was.



Figuur 3. De eerste twee pagina's van Heberden's 'Some account of a disorder of the breast', uitgesproken voor de College of Physicians in 1768 (Medical Transactions published by the College of Physicians).

1816 | Aanzet tot verbetering van lichamelijk onderzoek

De meeste werkelijk nuttige dingen worden ons geschonken en niet door inspanningen gewonnen

René Théophile Hyacinthe Laënnec

Tot de 17e eeuw was het lichamelijk en diagnostisch onderzoek beperkt tot het voelen (palperen) van de pols en de klinische blik van de geneeskundige bij het bekijken van de urine; door Galenus werd hieraan grote diagnostische en prognostische waarde gehecht. In de 18e eeuw propageerde een Weense arts, Leopold Auenbrugger, voor het eerst de waarde van percussie van de thorax. Dit had hij afgekeken van zijn vader die als uitbater van een restaurant via percussie het niveau van de hoeveelheid wijn in de wijnvaten controleerde. Jean-Louis Corvisart (1755-1821), lijfarts van Napoleon, beoefende naast Auenbruggers percussietechniek ook het palperen om de laagfrequente vibraties van mitralisklepstenose op te sporen. Hoewel Hippocrates al had gewezen op het nut van directe auscultatie werd pas in 1816 voor het eerst van auscultatie gebruikgemaakt met behulp van een stethoscoop; in het Grieks 'borst-onderzoeker', in het Frans *le pectorilogue*. De Franse arts René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) vond het niet gepast om zijn oor direct tegen de borstkas van zijn patiënten (in het bijzonder bij vrouwen)



Figuur 1. Laënnec demonstreert zijn stethoscoop (Lithografie van Theobald Chartran, Sorbonne, Parijs, 1889).

te moeten leggen om de hartslag te beluisteren. Eerst gebruikte hij hiervoor een opgerolde krant, later ontwikkelde hij de stethoscoop, aanvankelijk bestaande uit een houten enkelvoudige buis. Laënnec omschreef de stethoscoop als *l'auscultation médiate* (intermediair) versus *l'auscultation immédiate* (direct op de borstkas). Hij nam voor het eerst duidelijk een hartge-ruis waar (*souffle au coeur*) en was daardoor in staat om hartziekten beter vast te stellen (figuur 1). Rond

1850 werden de enkelvoudige buizen vervangen door dubbele buizen met twee oordopjes zoals zij nu nog steeds worden gebruikt. Het lichamelijk onderzoek van hart en longen kreeg mede door de stethoscoop een extra dimensie. De auscultatie ontwikkelde zich verder in de 20e eeuw. In de jaren dertig introduceerde de Amerikaanse cardioloog Samuel Levine (1891-1966) de gradatie van systolische geruisen en hij publiceerde in 1949 samen met Proctor Harvey (1918-2007) het boek *Clinical Auscultation of the Heart*.

In 1827 werden voor de eerste maal de fysisch-diagnostische verschijnselen van het complete hartblok gerapporteerd door Robert Adams (Ierland, 1791-1875) bij een 68-jarige patiënt uit Dublin die zijn bewustzijn aanvalsgewijs verloor bij een polsslag van 30 per minuut. Deze waarneming werd in 1846 gevolgd door een beschrijving van hetzelfde fenomeen door Sir William Stokes (Ierland, 1804-1878). In 1893 noemde de Fransman Henri Buchard het complete hartblok voor de eerste maal het adams-stokessyndroom.

1842 was het jaar van de eerste beschrijving van het *Signe de Musset*. Bij patiënten met het teken van Musset is er sprake van sterk pulserende carotiden (halsslagaders) bij ernstige aortaklepinsufficiëntie, meestal ten gevolge van syfilis. Het fysisch-diagnostisch verschijnsel is genoemd naar Alfred de Musset (1810-1857), een Franse dichter en minnaar van de Franse schrijfster George Sand (evenals de componist Chopin), die aan syfilis leed en daaraan ten onder ging. Om het verschijnsel te maskeren liet De Musset een baard staan (figuur 2). In 1861 beschreef de Fransman Paul-Louis



Figuur 2. Alfred de Musset en George Sand.

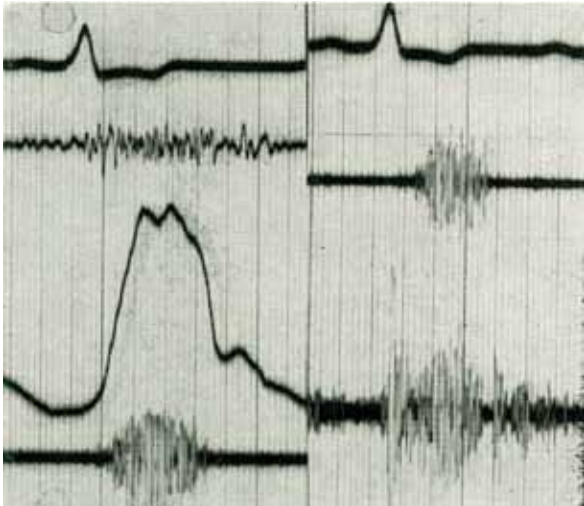
Duroziez voor het eerst zijn dubbelgeruis over de arteriae femorales bij aortaklepinsufficiëntie.

Halverwege de 19e eeuw zocht men naar een objectieve manier om de polsslag in getallen uit te drukken, in plaats van het voelen van de pols. De Franse arts en fysioloog Etienne-Jules Marey (1830-1904) ontwikkelde in 1865 voor dit doel een polsslagmeter ofwel sphygmograaf (*sphygmos* = polsslag) waarmee de polsslag objectief kon worden vastgesteld (zie ook venster 9). De pulsus alternans werd beschreven door Ludwig Traube in 1872 en Adolf Kussmaul verbond zijn naam aan de pulsus paradoxus in 1873.

De Nederlandse arts Franciscus Cornelis Donders (1818-1888) beschreef als een van de eersten in 1865 op een juiste manier het verloop van de hartslag bij mensen. Zo kon hij vaststellen hoe de samentrekking van het hart veranderde bij verschillende hartritmes (zie ook venster 8).

In 1896 ontwikkelde de Italiaan Sciapone Riva-Rocci een moderne kwiksfygmomanometer waarmee hij bloeddrukmeting kon verrichten. In het tegenwoordige medische patiëntendossier (voorheen status) is bij het lichamelijk onderzoek Riva-Rocci nog steeds als RR terug te vinden.

Hoewel Willem Einthoven (1860-1927) al in 1894 het eerste fonocardiogram vervaardigde bij gezonde individuen kwam deze techniek pas echte in zwang in de jaren vijftig van de 20e eeuw. Hendrik Hartman en Herman Snellen ontwikkelden in Leiden vanaf begin jaren vijftig de fonocardiografie ten behoeve van een meer objectieve registratie van hartgeluiden en hartgeruisen. Tevens maakte deze techniek de registratie van de carotispols en het apexcardiogram mogelijk (figuur 3). De fonocardiografie werd in de jaren zeventig overvleugeld



Figuur 3. Gelijktijdige registratie van ecg, carotispols en fonocardiogram bij een patiënt met aortaklepstenose (Hartman en Snellen, Leiden).



Figuur 4. Afbeelding van Herman Snellen op de Snellenpenning (Marina van der Kooij, Amsterdam).

door de ontwikkelingen op het terrein van de echocardiografie (dopplerecho) en andere niet-invasieve beeldvormende technieken. Echter, in een aantal landen gebruikt men fonocardiografie nog steeds bij prenataal onderzoek en bij thuismonitoring van patiënten met hartfalen en kunstkleppen. Jaarlijks wordt tijdens het najaarscongres van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) de Snellenpenning uitgereikt voor de beste posterpresentatie (figuur 4).

Veel geneeskunde studenten zijn tijdens hun studie opgevoed met het IPPA-systeem (inspectie, palpatie, percussie, auscultatie) als basis voor het fysisch-diagnostiek onderzoek. Hiertoe was het *Leerboek der Fysische Diagnostiek* van Piet Formijne een goede leidraad. Ondanks de technologische veranderingen op diagnostisch terrein is er nog steeds voldoende reden om het IPPA-systeem te handhaven.

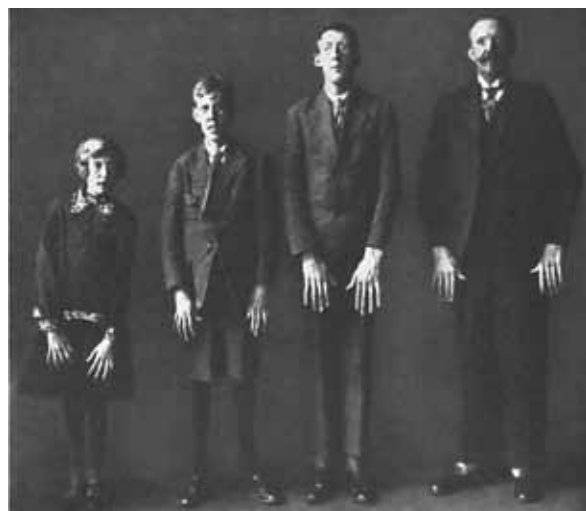
1858 | Aangeboren hartafwijkingen in kaart gebracht

In 1858 verscheen van de hand van de Londense geneeskundige Thomas Bevell Peacock het boek getiteld *On Malformations of the Human Heart*. Het was het eerste omvangrijke werk op het terrein van aangeboren hartafwijkingen met een anatomische classificatie van meer dan honderd patiënten met verschillende vormen van cardiale malformaties. Het ontbrak echter nog aan specifiek omschreven ziektebeelden.

De Duitse arts Wilhelm Ebstein (1836-1912) beschreef in 1866 voor het eerst de gelijknamige ziekte bij een 19 jaar oude patiënt. Ebsteins anomalie (ziekte van Ebstein) is een aangeboren hartafwijking waarbij het septale blad van de tricuspidalisklep is verplaatst richting de apex van de rechterventrikel. Men spreekt ook wel van atrialisatie van de rechterventrikel. Het gevolg hiervan is dat minder bloed naar de longcirculatie gepompt kan worden. In 90% van de gevallen gaat deze aandoening ook samen met een open foramen ovale cordis. Ongeveer 50% van de patiënten met de ziekte van Ebstein hebben electrocardiografische kenmerken van het wolff-parkinson-white (WPW)-syndroom (zie venster 8).

In 1888 beschreef Etienne-Louis Arthur Fallot (1850-1911) zijn tetralogie van Fallot. Hoewel de Deense anatoom Niel Stensen (1638-1686) in 1671 deze cardiale

deformatie al onderkende, komt de Leidse anatoom en chirurg Eduard Sandifort (1742-1814) de eer toe als eerste een goede klinische beschrijving van het ziektebeeld te hebben gegeven in 1777. De afwijking bestaat uit de combinatie van een vernauwing van de longslagader, een opening in de wand tussen beide hartkamers, een dusdanig verplaatste aorta dat zowel het bloed uit de linker- als de rechterkamer erin stroomt en een verdikking van de rechterkamerwand. Tetralogie van Fallot is het meest voorkomende cyanotische hartdefect en

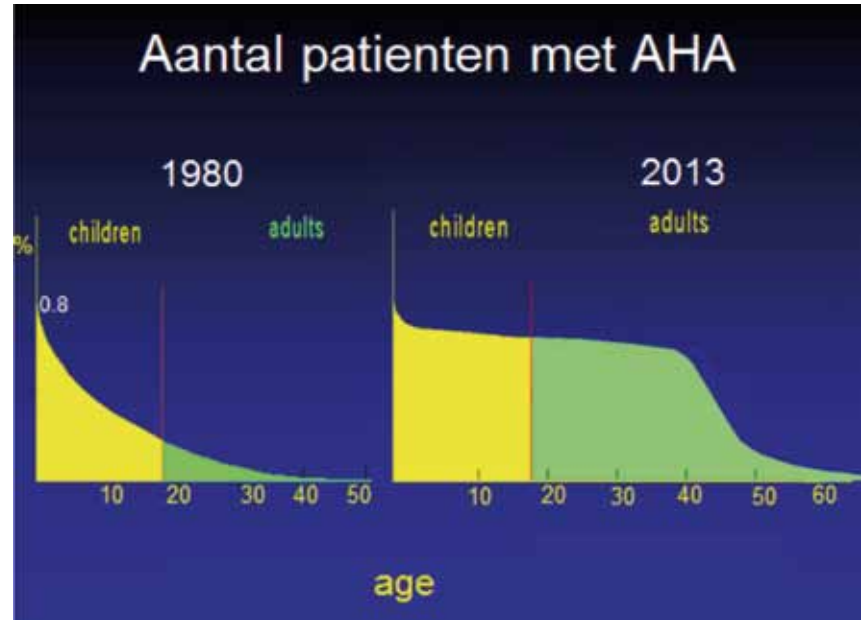


Figuur 1. Individuen met het syndroom van Marfan (www.withfriendship.com).

de belangrijkste oorzaak van het *blue baby syndrome*. Pas in 1944 kan deze afwijking met succes worden geopereerd (zie venster 16).

De Franse kinderarts Antoine Marfan (1858-1942) beschreef in 1896 als eerste een kind met het syndroom van Marfan. Het is een aangeboren en erfelijke, autosomaal dominante, afwijking van het bindweefsel die wordt veroorzaakt door een verstoring in bouw of functie van fibrillines. De belangrijkste marfanverschijnselen zijn waarneembaar aan hart, bloedvaten, ogen en skelet (figuur 1). De afwijkingen komen vaak in combinatie voor en de verschijnselen zijn te verklaren vanuit één oorzaak. In 1991 ontdekte men dat het syndroom veroorzaakt wordt door een mutatie in het fibrilline-1-gen. Daarna zijn er veel meer mutaties aangetoond. Wereldwijd heeft 1 op de 5000 mensen deze aandoening. Het komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen. In Nederland is van ongeveer 3000 mensen bekend dat zij deze aandoening hebben. Bekende mensen met waarschijnlijk het syndroom van Marfan waren Abraham Lincoln, Sergei Rachmaninov en Niccolò Paganini.

De Weense geneeskundige Victor Eisenmenger (1864-1932), lijfarts van Keizer Franz Josef, beschreef in 1897 voor het eerst de conditie van een cyanotisch hartdefect waarbij een rechts-linksshunt omdraait in een links-rechtsshunt, zoals dat kan voorkomen bij een ventrikelseptumdefect (VSD), een open ductus arteriosus (PDA) en soms bij een groot atriumseptumdefect (ASD). Pas in 1958 werd door de Engelse cardioloog



Figuur 2. Invloed van cardiothoracale chirurgie op de overleving van patiënten met aangeboren hartafwijkingen (AHA)

Paul Wood (1907-1962) deze bevinding het eisenmengersyndroom genoemd.

Veel correctieve chirurgische behandelingen werden voor het eerst toegepast in de eerste helft van de 20e eeuw (zie vensters 14 en 16 met betrekking tot correctie open ductus arteriosus en tetralogie van Fallot). Volgens Herman Snellen hebben de operaties van congenitale afwijkingen de cardiochirurgie en cardiologie nader tot elkaar gebracht. In 1964 verbond William Mustard (1914-1987) zijn naam aan de naar hem genoemde procedure; het aanleggen van een intra-atriaal septum-

defect bij patiënten met een tetralogie van Fallot. In 1966 introduceerde William Rashkind (1922-1986) de ballonseptostomie, een nieuwe kathetertechniek toegepast bij ernstig cyanotische kinderen met transpositie van de grote vaten. In 1969 bedacht de Italiaanse chirurg Giancarlo Rastelli een operatieve procedure waarbij een pulmonale of aortahomograaft conduit wordt gebruikt om pulmonale obstructie in een *double outlet* rechterventrikel met pulmonalisstenose op te heffen. In 1971 beschreef François Fontan uit Bordeaux als eerste de operatie van tricuspidalisatiesie waarbij de veneuze aanvoer direct wordt aangesloten op de longcirculatie.

Vooraf dankzij bovengenoemde indrukwekkende ontwikkelingen in de cardiothoracale chirurgie is de overleving van kinderen met aangeboren hartafwijkingen sterk verbeterd (figuur 2). Velen bereiken nu de volwassen leeftijd. Hiertoe richtte men in 2001 in Nederland de CONCOR-databank op onder auspiciën van het ICIN-Netherlands Heart Institute. Elk jaar komen in Nederland 1400 kinderen ter wereld met een aangeboren hartafwijking. CONCOR, CONgenitale CORvitia, coördineert de landelijke registratie van klinische gegevens en DNA van patiënten vanaf 18 jaar ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.



Figuur 3. Logo CONCOR (CONgenitale CORvitia).

Alle Nederlandse ziekenhuizen participeren in CONCOR. Het bundelen van gegevens door CONCOR maakt dit mogelijk. Naar schatting zijn er momenteel ruim 35.000 volwassenen met een aangeboren hartafwijking. Dit aantal groeit met ongeveer 5% per jaar. Daarnaast zijn er ongeveer 25.000 kinderen met een aangeboren hartafwijking, zodat de totale populatie in Nederland geschat wordt op 60.000 patiënten. Op dit moment (november 2013) zijn meer dan 15.000 patiënten in de CONCOR-databank opgenomen. Deze is daarmee de grootste databank ter wereld op het terrein van de *Grown Up Congenital Heart disease* (GUCH) van waaruit waardevol klinisch en genetisch onderzoek wordt verricht.

1902 | Willem Einthoven: eerste registratie humaan elektrocardiogram

The truth is all that matters - what you and I think is inconsequential

Willem Einthoven

De op Java (Semarang) geboren fysioloog Willem Einthoven (1860-1927, figuur 1) zag tijdens een demonstratie tijdens een congres in 1889, door zijn Engelse collega Augustus Waller (1856-1922), de registratie



Figuur 2. Patiënt zittend in het Universiteitsziekenhuis Leiden terwijl zijn 'telecardiogram' wordt gemaakt in het fysiologisch laboratorium op 1,5 km afstand.

van de elektrische activiteit van het hart bij zijn hondje Jimmy met behulp van een zogeheten capillaire elektrometer. Waller was zich aanvankelijk niet bewust van de grote klinische betekenis die het elektrocardiogram (ecg) zou verwerven. Destijds merkte hij op: *'I do not imagine that electrocardiography is likely to find any very extensive use in the hospital'*. Einthoven zag echter wel het klinisch perspectief, verbeterde de apparatuur en de correctieberekeningen, en beschreef in 1895 het ecg waarin hij vijf fasen onderscheidde: P, Q, R, S en T. Einthoven koos waarschijnlijk deze letters omdat volgens de toenmalige geometrische principes punten op een rechte lijn begonnen met een A, en punten op een gebogen lijn (curve) met een P.

In 1901 ontwikkelde Einthoven in Leiden de 'snaargalvanometer', een apparaat dat de elektrische activiteit van spieren registreerde. Het apparaat had echter als nadeel dat het moeilijk transportabel was; het woog 270 kg en er waren 5 mensen nodig om het te bedienen. Einthoven ontwierp een versterkersysteem en maakte, op instigatie van zijn leermeester de natuurkundige Johannes Bosscha (1831-1911), gebruik van een telegrafieverbinding tussen zijn fysiologisch laboratorium en het Academisch Ziekenhuis Leiden (figuur 2). Toen hij op 18 november 1902 's avonds van zijn werk



Figuur 1. Portret van Einthoven getekend door zijn achternicht Lucie Einthoven op 13-jarige leeftijd (1924).

Ernst van der Wall



Figuur 3. Registratie van het eerste humane ecg in 1902.

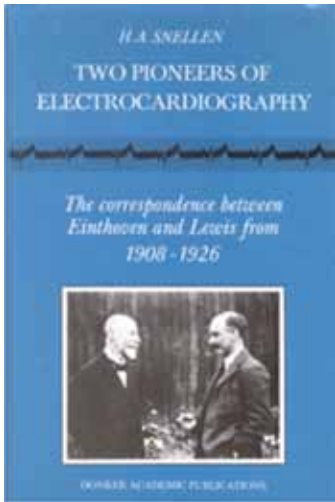
thuis kwam, kon hij op een zeer geslaagde dag terugzien. Met zijn recent ontwikkelde snaargalvanometer had hij zijn eerste 'telecardiogrammen' gemaakt die volledig aan zijn verwachtingen voldeden (figuur 3). Voor het eerst was er sprake van een succesvol ecg bij een patiënt die anderhalve kilometer verderop in het ziekenhuis zat. Een jaar later, in 1903, presenteerde Einthoven bij de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) een overzicht van de ecg's die hij inmiddels had geregistreerd, zowel bij gezonde mensen als bij mensen met diverse hartafwijkingen (figuur 3). Einthoven propageerde het ecg als een belangrijk, nieuw diagnostisch middel bij de opsporing van hartziekten. In 1906 werd hij rector magnificus van de Rijksuniversiteit Leiden. In 1912 beschreef hij tijdens een voordracht in Londen de standaardpositie voor de elektroden bij het vervaardigen van een ecg, de zogenoemde 'driehoek van Einthoven'. Al in 1908 had Einthoven zijn snaargalvanometer gepatenteerd bij Cambridge Instrument Company, waarvan de zoon van Darwin eigenaar was. Mede hierdoor werd de toepassing van het ecg ook buiten Nederland in toenemende

mate gepropageerd, onder andere door de Engelsman Sir Thomas Lewis (1881-1945), die in Londen de snaargalvanometer gebruikte van 1908 tot 1925, en door de Amerikaan James Herrick (1861-1954) om hartinfarcten te diagnosticeren (zie venster 10).

Wegens zijn grote verdiensten op het terrein van het *Elektrocardiogrammetz mekanism* ontving Einthoven op 23 oktober 1924 de Nobelprijs voor Fysiologie en



Figuur 4. Oorkonde Nobelprijs in 1924 (Boerhaave Museum, Leiden).



Figuur 5. Correspondentie tussen Einthoven en Lewis opgetekend door Herman Snellen.

Geneeskunde (figuur 4). Behoudens aan Augustus Waller had Einthoven veel te danken aan Thomas Lewis, met wie hij intensief van gedachten wisselde (figuur 5). In zijn lezing bij de Nobelprijsuitreiking sprak Einthoven de volgende woorden: *'It is my conviction that the general interest in the electrocardiogram would certainly not be so high nowadays if we had to do without his (Lewis!) work, and I doubt whether without his valuable contribution I should have the privilege of standing before you today'*. Einthoven is tot nu toe de enige Nederlander die als individu de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde heeft ontvangen; de tweede (en tot nu toe laatste) Nederlander was de arts-patholoog Christiaan Eijkman (1858-1930); hij ontving in 1929, samen met de Britse biochemicus Sir Frederick Gowland Hopkins,

de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde voor zijn onderzoek naar de ziekte beriberi in Nederlands-Indië.

In de Verenigde Staten was het Frank Wilson (1890-1952) die eind jaren twintig de elektrocardiografie in Amerika introduceerde en moderniseerde. Het hoeft geen betoog dat Einthoven, zijn tijdgenoten en opvolgers, de cardiologie een definitief gezicht hebben gegeven. Zonder het ecg is de huidige cardiologie nog steeds ondenkbaar!

Vanzelfsprekend wordt Einthoven op velerlei wijzen gememoreerd (figuur 6). Sinds 1990 bestaat de Einthoven Dissertatieprijs, een initiatief van zowel de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) als het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN). De Einthoven Dissertatieprijs wordt jaarlijks uitgereikt tijdens het voorjaarscongres van de NVVC aan de drie beste proefschriften op cardiovasculair terrein (Appendix E). Eveneens wordt tegenwoordig jaarlijks in het LUMC de Einthovenpenning (figuur 7) door de Universiteit Leiden uitgereikt aan een gerenommeerd cardiovasculair onderzoeker. Deze traditie gaat terug tot 1956 toen Paul Dudley White, *the Father of American Cardiology*, de eerste Einthovenlezing hield (zie ook venster 17).



Figuur 7. Einthovenpenning (Marina van der Kooi, Amsterdam).



Figuur 6. Postzegel uit 1993 met beeltenis Einthoven.

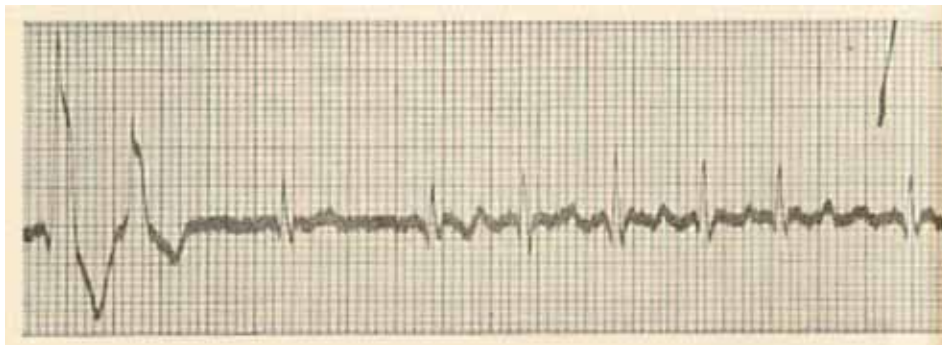
07

1906 | Atriumfibrilleren: het altijd onrustige hart

Toen William Harvey in 1628 bijzondere bewegingen van de rechterboezem opmerkte bij proefdieren die dood gingen, had hij niet kunnen bevroeden dat de ritmestoornis die hij toen zag, namelijk atriumfibrilleren (AF), de meest voorkomende aritmie van de 21e eeuw in de westerse wereld zou worden. Dit wordt mede veroorzaakt door de vergrijzing van de bevolking. Recent onderzoek heeft laten zien dat het aantal individuen met AF, in het bijzonder 55-plussers, tussen 2010 en 2060 zal verdubbelen. In 1854 beschreef William Stokes voor het eerst het lichamelijke onderzoek bij een patiënte met AF met de woorden: *'During which the action of the heart became greatly excited, extremely irregular, and attended by a loud bellows murmur'*. Kennelijk gebruikte Stokes daarbij de stethoscoop die door Laënnec in 1816

was geïntroduceerd (zie venster 4). De Fransman Marey registreerde AF met zijn grafische techniek (zie vensters 4 en 9) en het was de Franse neuroloog Edme Vulpian uit Parijs (1826-1887) die de uitdrukking *mouvement fibrillaire* gebruikte om de snelle bewegingen van de boezems bij dierexperimenten te beschrijven. Daarmee ontstond de term *pulsus irregularis perpetuus* ofwel chronisch AF.

Willem Einthoven publiceerde in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* op 1 december 1906 het eerste electrocardiogram (ecg) met atriumfibrilleren bij een patiënt met een onrustige pols. Hij noemde dit *pulsus inaequalis et irregularis* (figuur 1). Einthoven ging in dit belangwekkende artikel niet in op de afwe-



Figuur 1. *Pulsus Inaequalis et Irregularis* (1906). Afleiding van linkerhand en linkervoet.

zigheid van P-golven. Wel vermoedde hij dat de irregulaire kameractiviteit pathologisch was. Hij stelde vast dat bij patiënten met een irregulaire pols geen goede polscurven konden worden gemaakt. Met het electrocardiogram kon hij aantonen dat er wel degelijk ventriculaire activatie plaatsvond en dat er ook ventriculaire extrasystolen moesten zijn. Een adequate electrocardiografische registratie van AF bij de mens werd in 1909 gemaakt door de onderzoekers Carl Rothberger en Heinrich Winterberg. Zij wezen erop dat AF in het ecg kon worden herkend door het totale irregulaire kamerritme, afwezigheid van P-toppen en oscillaties van de stringgalvanometer die de fibrillatiegolven weergaven. Het was de Engelse cardioloog Sir Thomas Lewis (University College Londen) die de bevindingen van Einthoven bevestigde (zie ook venster 6) en het verschijnsel in 1909 voor het eerst *auricular fibrillation* noemde. De term *auricular fibrillation* was zo vreemd nog niet, omdat bij sterk gedilateerde atria, zoals men deze ziet bij mitralisklepstenose, het linkerhartoor buitengewoon opgezwollen is en zichtbaar fibrilleert. Vanaf het moment dat AF met het ecg kon worden vastgelegd, ontstond de zoektocht naar mechanismen en oorzaken van de ritmestoornis. Al in 1895 meende Engelmann dat AF ontstond door multipole ectopische foci die onafhankelijk met maximale snelheid vuurden. Thomas Lewis verwierp rond 1920 deze opvatting met zijn theorie dat er slechts één excitatiegolf tijdens AF steeds door de atria liep. Hij steunde daarbij op de *circus movement*-theorie die in 1908 al door de Amerikaanse zoöloog Alfred Mayer was geformuleerd. Het was de Engelsman George Mines (Cambridge) die in 1913 de condities voor het optreden van de excitatiecirkel beschreef met de re-

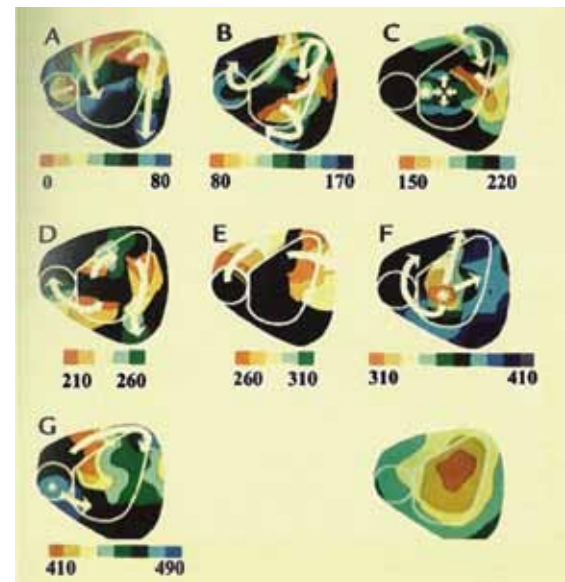
latie tussen golflengte en duur van refractaire perioden (het *wavelength-concept*) en het feit dat experimenteel AF met extrasystolen kon worden ontregeld. Pas in de jaren negentig van de vorige eeuw werd het door de invoering van de echocardiografie mogelijk de fibrillerende atria niet-invasief in beeld te brengen. Met deze geavanceerde techniek kon ook vaak de oorzaak van verwijding van de atria en het daaruit voortvloeiende AF worden opgespoord, zoals linkerkamerhypertrofie of klepgebreken. Hoe de snelle en onregelmatige boezemactiviteit de kamer activeert wordt bepaald door voortgeleiding in de AV-knoop. Mathematisch onderzoek van de RR-intervallen tijdens AF in rust en inspanning door Frits Meijler (Utrecht) toonde in 1970 het random RR-interval aan, waarop een eeuw eerder Rothberger en Winterberg al wezen. Fred Wittkamp (Utrecht) bewees in 1988 dat met ventriculaire stimulatie met oplopende frequentie een afname van de variabiliteit van de RR-intervallen ontstond dat leidde tot het concept van *rate stabilization pacing*, een methode die evenwel niet doorbrak in de behandeling van AF met pacemakers. In 1998 documenteerde Michel Haissaguerre in Bordeaux dat automatische foci in uitlopers van myocardiaal weefsel in de venae pulmonales AF konden induceren. Dat opende de deur voor gerichte katheterablatie of ritmechirurgie wanneer antiaritmica falen (zie ook venster 42).

Gordon Moe en Abilskow in Utica (Upper State New York) kwamen rond 1960 met dierexperimenten en computersimulaties tot de conclusie dat AF alleen overleefde wanneer de atria groot genoeg zijn om voldoende multiple AF-*wavelets* simultaan te laten bestaan, waar-

bij ook het autonome zenuwstelsel een cruciale factor is. In ons land werkte Maurits Allestie (Maastricht) dit concept verder uit met de bepaling van het kritisch aantal simultaan optredende wavelets dat nodig is voor AF en het begrip *leading circle reentry* (figuur 2). Onderzoek bij geiten leerde dat AF remodeling van atriaal weefsel uitlokte waarmee Maurits Wijffels (destijds Maastricht) kon aantonen dat *atrial fibrillation begets atrial fibrillation*. Dit idee kreeg duidelijke consequenties: een snelle en geslaagde conversie van AF naar sinusritme zou het risico op een recidief verkleinen. Het bleek dat het routinematig uitvoeren van een cardioversie bij atriumfibrilleren niet tot de gewenste verlichting van de symptomen en vermindering van complicaties leidde. In 1996 stelden Sopher en Camm voor om AF in te delen met drie P's: paroxismaal, persisterend, en permanent. Het is de vraag of deze codering stand kan houden omdat hierbij het accent ligt op tijdsduur. De huidige richtlijnen voor de behandeling van AF, die inmiddels tientallen pagina's omvatten, laten zien dat oorzaken, beloop en complicaties van AF zo variabel zijn dat de 3-P-formule te kort schiet bij de individuele patiënt, kortom een *misnomer*.

In ons land onderzochten tussen 1988 en 2002 onderzoekers onder leiding van Harry Crijns (Maastricht) de effecten van het snel onderbreken van AF met elektroshock- en/of farmacotherapie. In 1992 werd het eerste Nederlandse congres over AF in Amsterdam gehouden, getiteld *Atrial fibrillation, a treatable disease?* waarbij toen vooral de medicamenteuze behandeling werd benadrukt. Chirurgie van AF met Guiraudon's *corridor*, de atriale defibrillator en de risico's van trombo-embolische

complicaties werden toen voor het eerst besproken. Bij falen van conversie van AF ontstond het dilemma of het beter is om te kiezen tussen een nieuwe cardioversie of AF te accepteren; *rate control* versus *rhythm control*. Dit vraagstuk leidde tot de Amerikaanse AFFIRM-studie en de Nederlandse RACE-onderzoeken, aangestuurd door Isabelle van Gelder (Groningen) en Harry Crijns in het begin van deze eeuw. Beide onderzoeken bewezen dat frequentiecontrole niet leidde tot hogere morbiditeit en mortaliteit dan ritmecontrole. Gelet op de verhoogde kans op cardiale en cerebrovasculaire complicaties bij AF is meer epidemiologisch inzicht nodig over het toekomstig aantal patiënten met AF, waardoor de gezondheidszorg voor deze patiëntenpopulatie beter kan worden georganiseerd. Tot dan toe zal het hart onrustig blijven.



Figuur 2. Endocardiale excitatiekaarten van het rechteratrium ter bepaling van het kritisch aantal simultaan optredende 'wavelets' dat nodig is voor boezemfibrilleren: 'leading circle reentry'.

Twee iconen van de cardiale elektro- fysiologie: Engelmann (1843-1909) en Wenckebach (1864-1940)

More than our profession, family life and friendship – just in one word the 'HEART' – is the true background of our existence

Karel Frederik Wenckebach

De beschrijving van de atrioventriculaire geleidingsstoornis die wij kennen als het wenckebachblok zou niet tot stand zijn gekomen zonder voorafgaand onderzoek van Wilhelm His jr., bekend om de naar hem genoemde bundel van His (1893) en vooral van de Duitse fysioloog Theodor Wilhelm Engelmann (1843-1909, figuur 1). De in 1843 in Leipzig geboren Engelmann bracht het grootste en meest vruchtbare deel van zijn leven door in Utrecht. Hij promoveerde daar in 1867 onder leiding van zijn schoonvader, de hoogleraar (fysioloog en oogarts) Franciscus Cornelis Donders (1818-1898), op een oogheelkundig onderwerp. Engelmann volgde zijn schoonvader op en was van 1897 tot 1899 hoogleraar Fysiologie aan de Utrechtse Hoogeschool. Later werd hij tot hoogleraar Fysiologie in Berlijn benoemd waar hij in 1909 stierf. In zijn Utrechtse periode (1889-1897) introduceerde Engelmann begrippen als extrasystole, compensatoire pauze na de extrasystole en *concealed*

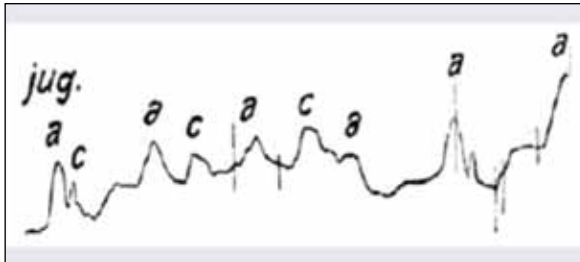


Figuur 1. Theodor Wilhelm Engelmann (1843-1909).



Figuur 2. Karel Frederik Wenckebach (1864-1940).

conduction. De elektrofysiologische mechanismen van deze fenomenen observeerde hij met de registraties van drukcurven van atria en ventrikels van het gestimuleerde, geïsoleerde haaienhart. Engelmann maakte ook het eerste elektrocardiogram met een 'differentiaal rheotoom', een instrument dat alternerend een stimulus aan het weefsel gaf en de resulterende stroom die erdoor liep registreerde. Hiermee kon grofweg de duur van de actie golf worden bepaald.



Figuur 3. Wenckebach AV-geleidingsstoornis zichtbaar met de vena jugulariscurve.

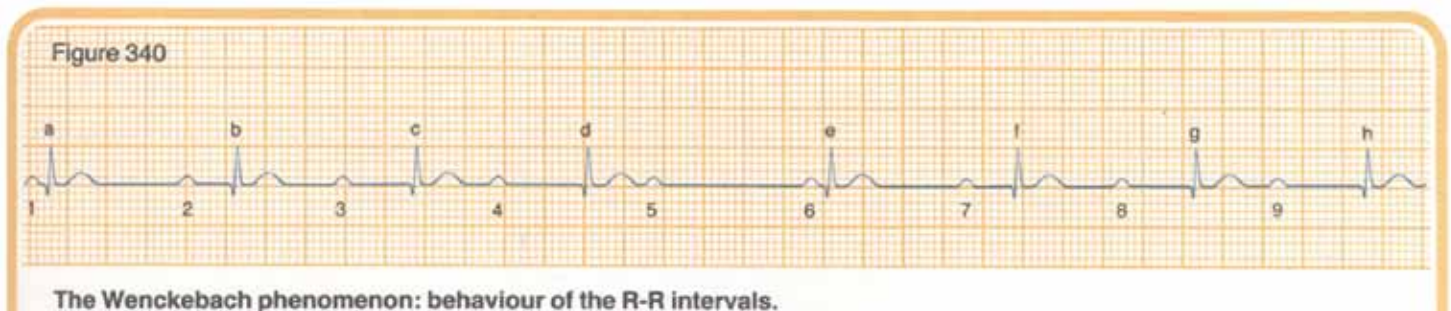
In Wenckebachs boek *Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens* vermeldt de auteur dat hij veel van Engelmann, op wiens laboratorium hij werkte, heeft geleerd. Met name noemt hij studies van het abnormale hartritme en de werking van geneesmiddelen voor hartziekten.

Karel Frederik Wenckebach (figuur 2) werd in 1864 in den Haag geboren en begon in 1881 aan zijn studie geneeskunde aan de Utrechtse Hoogeschool. In 1888 verdedigde hij zijn proefschrift *Over de structuur en ontwikkeling van de bursa van Fabricius*, een zakvormig lymfoïd orgaan in het dak van de cloaca van vogels. Aanvankelijk werkte Wenckebach in het zoologisch instituut, maar zijn kleurenblindheid dwong hem over te gaan naar de fysiologie. In 1891 vestigde hij zich als huisarts in Heerlen. In die periode werd hij vaak geconfronteerd met een onregelmatig hartritme. Bij de auscultatie van de periodieke irregulariteit van een oudere vrouw, herkende hij de extrasystolen met de compensatoire pauze. Zijn fascinatie voor de verschillende ritmestoornissen die Wenckebach bij zijn patiën-

ten vaststelde, voerde hem terug naar het fysiologisch laboratorium van Engelmann. Daar leerde hij de techniek van de kymografische registraties en begonnen zijn onderzoeken naar onregelmatige hartritmes.

In 1899 registreerde en beschreef Wenckebach voor het eerst het fenomeen van het regelmatig uitvallen van een hartslag die hij aanvankelijk de 'Luciani perioden' noemde. De Italiaan Luigi Luciani had namelijk in 1872 dit ritmepatroon beschreven bij het haaienhart. Wenckebach overwoog dat dit ritmepatroon ontstond door geblokkeerde voortgeleiding in de 'atrio-ventriculaire groeve'. Met de vena jugularis pulscurve beschreef hij de geleidelijke toename van de geleidingsduur tussen atria en ventrikels tot de voortgeleiding stopte, gevolgd door een pauze, een patroon dat duidelijk verschilt van extrasystolie (figuur 3). In 1906 werd deze AV-geleidingsstoornis door Einthoven voor het eerst op het ecg vastgelegd waarbij men een progressieve verlenging van de PQ-interval tot uitval van het QRS-complex waarnam (figuur 4). In 1924 werd het wenckebachfenomeen door Woldemar Mobitz (Sint Petersburg) bestempeld als Mobitz I. Wenckebach merkte verder ook op dat extrasystolie meestal goedaardig was en waarschuwde zijn collega's daar niet te veel aandacht aan te geven.

In 1912 kwam Wenckebach, sinds 1901 als hoogleraar Interne geneeskunde verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Groningen, in contact met een patiënt die in Nederlands-Indië regelmatig kinine gebruikte tegen malaria en hier extra van innam om zijn hartritmestoornissen te onderdrukken. Wenckebach nam deze waar-



Figuur 4. Wenckebachse perioden op het electrocardiogram: progressieve verlenging PR-interval tot uitval van het QRS-complex.

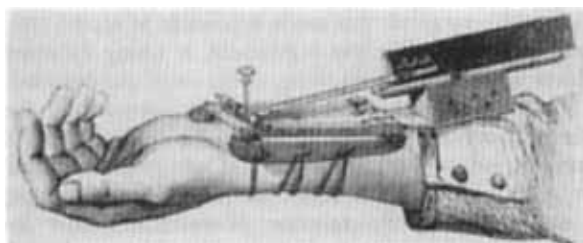
neming serieus en propageerde als een van de eersten het gebruik van kinine. In de jaren daarna werd de kinabast verder gezuiverd tot kinidinesulfaat, dat vroeger vaak werd gebruikt bij atriumfibrilleren.

Wenckebach werd later benoemd als hoogleraar aan de universiteit van Strassburg in de Elzas, destijds Duitsland (1911-1914) en vervolgens aan die van Wenen (1919-1924), waar hij onder andere de cardiale manifestaties van de ziekte beriberi bestudeerde en onderzoek verrichtte bij de Oostenrijkse troepen aan het oostfront tijdens de Eerste Wereldoorlog. Elf jaar na zijn pensioneringoverleed Wenckebach, bekend om zijn

bescheidenheid, in 1940 in Wenen. Zijn wetenschappelijke en klinische bijdragen zijn allesbehalve bescheiden, reden waarom hij vele prestigieuze onderscheidingen ontving, waaronder het erevoorzitterschap van de in 1934 opgerichte Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). Zijn naam is verbonden aan het Wenckebach Instituut van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de Stichting Wenckebach in Heerlen, die ieder jaar een Wenckebachsymposium organiseert. Tijdens elk najaarscongres van de NVVC wordt de Wenckebachpenning uitgereikt aan degene die het is vergund om de Wenckebach Lecture te houden (zie Appendix D).

Van pols voelen tot elektrisch signaal: 200 jaar groeiend inzicht in het hartritme

Vóór 1800 moest men zich behelpen met het voelen van de pols om het hartritme te beschrijven. William Heberden, die voor het eerst angina pectoris nauwkeurig beschreef, merkte in 1772 op dat observaties van de pols *chiefly existed in the imagination of the writers who described them*. Met de komst van registraties van pulsaties aan de pols en de hartpunt op een draaiende, be-roete trommel – de kymograaf van de Duitse fysioloog Carl Ludwig uit 1847 – of met de sfygmograaf van de Franse fysioloog Etienne-Jules Marey (1830-1904), kon het hartritme pas goed worden bestudeerd. Marey ontwikkelde in 1865 een polsslagmeter ofwel sfygmograaf (sfygmōs = polsslag, zie ook venster 4). Het apparaatje werd om de pols gebonden, rustend op de polslagader (figuur 1). Een schrijvertje, dat in het ritme van



Figuur 1. Sfygmomanometer van Etienne-Jules Marey (1830-1904) waarmee de pulsatie van de pols konden worden geregistreerd.

de polsslag meebeweegt, kraste een dunne lijn op een glasplaatje dat met roet is bedekt (figuur 2). Zo kon men de polsslag en het hartritme objectief vaststellen. Toen het ecg door Willem Einthoven in 1902 werd geïntroduceerd, werden de P-top, PQ-interval, het QRS-complex en de T-top gebruikt om de elektrische uitslagen te definiëren (zie ook venster 6).

De discussie of het zenuwstelsel het hartritme aanstuurde, en volgens de gebroeders Weber in Duitsland was dat in 1845 vooral de nervus vagus, of dat de impulsen in het hart zelf ontstonden – de myogene genese – heeft lang geduurd. In 1907 ontdekten de Schotse anatoom Sir Arthur Keith (1866-1955) en de Engelse fysioloog Martin William Flack (1882-1931) gespecialiseerd weefsel rond de sinus venosus, zoals beschreven in hun boek *The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart*. Thomas Lewis concludeerde in 1910 aan de hand van elektrofysiologisch-histologisch onderzoek dat het hier om de 'pacemaker' van het hart ging en de sinusknop werd een begrip. Het atriale golffront maakt vooral de P-golf en enkele internodale bundels dragen daaraan bij, waaronder de mediane



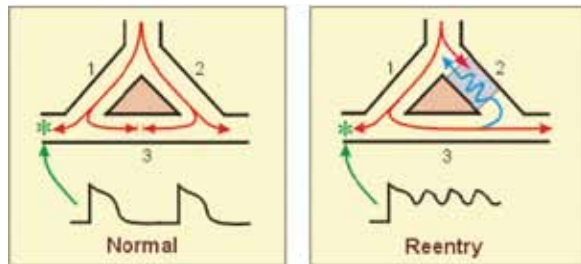
Figuur 2. Via de sphygmomanometer van Marey werden de bewegingen van de perifere puls overgebracht op een kwikkolom en vervolgens op een schrijver die de bewegingen registreerde op beroet papier dat op een draaiende trommel was gemonteerd.

bundel van Wenckebach beschreven in 1906. In ons land hebben Lennaart Bouman, Tobias Op 't Hof en hun medewerkers (AMC) veel experimenteel werk verricht aan de sinoatriale knoop.

De in Zwitserland geboren Wilhelm His jr. (1863-1934), die aan de Universiteit van Berlijn werkte, ontdekte in 1893 de naar hem genoemde spierbundel, de verbinding tussen atria en ventrikels. De aansluiting van de hisbundel op de atria en anderzijds de ventrikels werd in 1906 vastgesteld door de Japanse student Sunao Tawara (1873-1952), die in het laboratorium van de Duitse arts en patholoog Karl Albert Ludwig Aschoff (1866-1942) in Marburg werkte. De Britse arts Hay, leerling van Wenckebach, beschreef als eerste afwijkingen in de atrioventriculaire (AV)-knoop (1905) en een jaar later registreerde Willem Einthoven als eerste met

het ecg een experimenteel hartblok bij een hond. Aan het tweedegraads AV-blok zijn de namen Woldemar Mobitz (1924) en Karel Frederik Wenckebach (1899) definitief verbonden. Veel onderzoekers exploreerden rond 1970 de AV-knoopfunctie, zoals de Amerikanen Moe, Hoffmann en Han, de Tsjechen Pick en Langendorf, en in ons land Chiel Janse en Rein Schuilenburg. Geprogrammeerde hartstimulatie, ontworpen door de fysicus Henk van der Tweel en klinisch uitgebreid toegepast door Hein Wellens, werd onmisbaar voor ritmeonderzoek (zie venster 33).

In 1893 beschreef de Engelse fysioloog Albert Frank Stanley Kent (1863-1958) accessoire AV-spierbundels, maar pas in 1930 zagen de Amerikanen Louis Wolff, John Parkinson en Paul Dudley White (WPW) de rol van deze bundels voor het pre-excitatie-/WPW-syndroom en cirkeltachycardieën (figuur 3). Het pre-excitatie-syndroom werd in ons land bestudeerd door Jan Roos, Hein Wellens en vele andere cardiologen en elektrofysiologen. Vermeldenswaard is nog dat de patholoog-anatoom Anton Becker (AMC) samen met zijn Engelse collega Robert Anderson rapporteerde dat de bekende bundel van Kent een *misnomer* is en moet worden vervangen door 'knopen' van Kent of bij voorkeur, accessoire AV-spierbundels, zoals hiervoor al is aangegeven. In 1916 werd door de Duits-Amerikaanse fysioloog Jean George Bachmann (1877-1959) een unieke spierbundel beschreven die een rol speelt bij de voortgeleiding van het rechter- naar het linkeratrium. Tijdens normaal hartritme is deze bundel de snelste route waarlangs de elektrische activatie het linkeratrium bereikt.



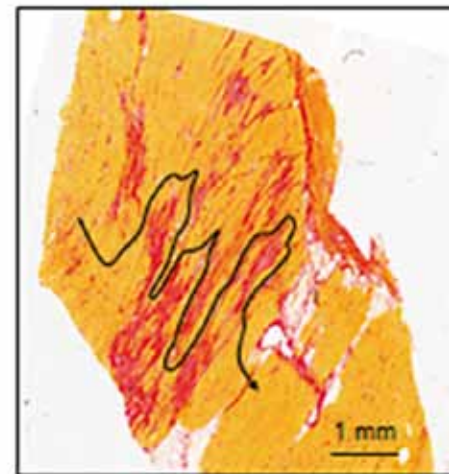
Figuur 3. Schematische weergave van de accessoire bundel bij re-entry AV-tachycardie.

In 1839 werden eerst de subendocardiale vezels in de ventrikels als onderdeel van het geleidingssysteem door de Tsjechische fysioloog Jan Evangelista Purkinje (1787-1869) ontdekt. De intraventriculaire bundeltakken kwamen aan het licht door experimenten van de Oostenrijkers Rothberger en Eppinger, die een totaal geleidingsblok creëerden door in 1910 de bundels door te snijden. De Amerikanen Fahr en Wilson beschreven het rechter- en linkerbundeltakpatroon op het ecg in 1920 en de Argentijnen Rosenbaum, Elizari en Lazzari het hemiblok in 1970. Het is interessant om nu achteraf te constateren dat het normale geleidingssysteem van het hart anachronistisch is ontdekt; als eerste de Purkunjevezels en als laatste de sinuatriale knoop. Totale excitatie van het humane hart werd voor het eerst beschreven door Dirk Durrer en medewerkers in 1970 (zie venster 36). Jacques de Bakker en medewerkers van het AMC toonden aan hoe zigzaggeleiding in geïnfarceerd humaan myocard de voor kamertachycardiën noodzakelijke impulsvertraging veroorzaakte (figuur 4).

De genese van repolarisatiestromen, met name ST-T-afwijkingen en de polariteit van de T-golf, bleef lange

tijd een intrigerend vraagstuk. In 1980 beschreven Chiel Janse en medewerkers (AMC) op cellulair niveau het begrip *injury current* bij ischemie en ont koppeling tussen beschadigde en overlevende cellen bij het infarct. De vorm en hoogte van de T-top kon worden toegeschreven aan de ventriculaire gradiënt, die ontstaat uit de variaties van de transmembraanactiepotionen. Afwijkingen van het QT-interval die ritmestoornissen uitlokken worden beschreven in de vensters 44 en 47.

Uit dit korte overzicht komt de kolossale vooruitgang in onze kennis van het (ab)normale hartritme in de laatste tweehonderd jaar naar voren. Als William Heberden nog zou leven, zou hij ongetwijfeld zijn mening over ritmeonderzoekers moeten herzien en erkennen dat van subjectiviteit geen sprake meer is.



fibrosis
myocardium

Figuur 4. Zigzag voortgeleiding in geïnfarceerd hartweefsel.

1912 | James Herrick: eerste beschrijving ontstaan hartinfarct

There is no reason why the stoppage of a coronary artery must of necessity cause sudden death

James Herrick

In 1912 publiceerde de Amerikaan James Herrick (1861-1954, figuur 1) in *The Journal of the American Medical Association* (JAMA) een geruchtmakend artikel over het ontstaan van een myocardinfarct (*heart attack*). Voordien was een infarct per definitie dodelijk en men noemde het *apoplexia cordis*. Herrick poneerde dat acute trombose in een coronaire arterie aanleiding geeft tot het ontstaan van een hartinfarct. De afloop hoefde niet per definitie fataal te zijn. Hoewel Herrick niet de eerste was die deze theorie poneerde, bleek uiteindelijk zijn JAMA-artikel doorslaggevend te zijn. In 1919 was Herrick een van de eersten die het gebruik van het elektrocardiogram propageerde bij de diagnostiek van het acute myocardinfarct (figuur 2).

In 1926 werd in voor het eerst in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) gerapporteerd over het bestaan van een hartinfarct door dr. A.K.J. de Haas, een van de eerste voorzitters van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC, zie ook venster 13).

Hartinfarct. — In „*the American Heart Journal*“, Vol. I, no. 2 vestigt H. A. CHRISTIAN de aandacht op deze ziekte, die veelvuldig voorkomt en dikwijls niet wordt herkend. Hoewel het electrocardiogram oorspronkelijk het ziektebeeld deed herkennen, is dit nu door de overige klinische gegevens voldoende bepaald, om ook zonder dit onderzoek herkend te worden.

Het is van belang deze ziekte te herkennen. De juiste diagnose biedt een niet te verwaarloozen kans op herstel.

De pijn van de eerste groep is zeer heftig en van zeer bijzondere aard. De zetel is achter het borstbeen, maar ook wel in het epigastrium. Niets kan deze pijn verlichten, ook nitroglycerine niet. De patiënt ziet er angstig, bleek uit en is door koud zweet bedekt. Maagverschijnselen (misselijkheid, braken) komen veel voor. Alle patiënten vertoonnen dyspnoe, en kenmerkend is de wanverhouding, tusschen deze dyspnoe en de geringe veranderingen, die aan hart of longen zijn waar te nemen.

De hartwerking is zwak, dikwijls arhythmisch. De bloeddruk



Figuur 1. James B. Herrick 1861-1954.

En over de behandeling:

Voor de behandeling is volkomen rust en goede verpleging een eerste vereischte. De pijn verlichte men door morphine (nitroglycerine helpt niet). In herstellende gevallen moet 6—7 weken bedrust gehouden worden. De bloeddruk is een goede gids voor de beoordeling van den loop der ziekte (stijging is gunstig).

CHRISTIAN dient vooral coffeine (0.3—0.6 gr. per dag) in ader of spier en in zeer ernstige gevallen adrenaline toe. Hij waarschuwt tegen een „te veel“ in de toediening van cardiotonica.

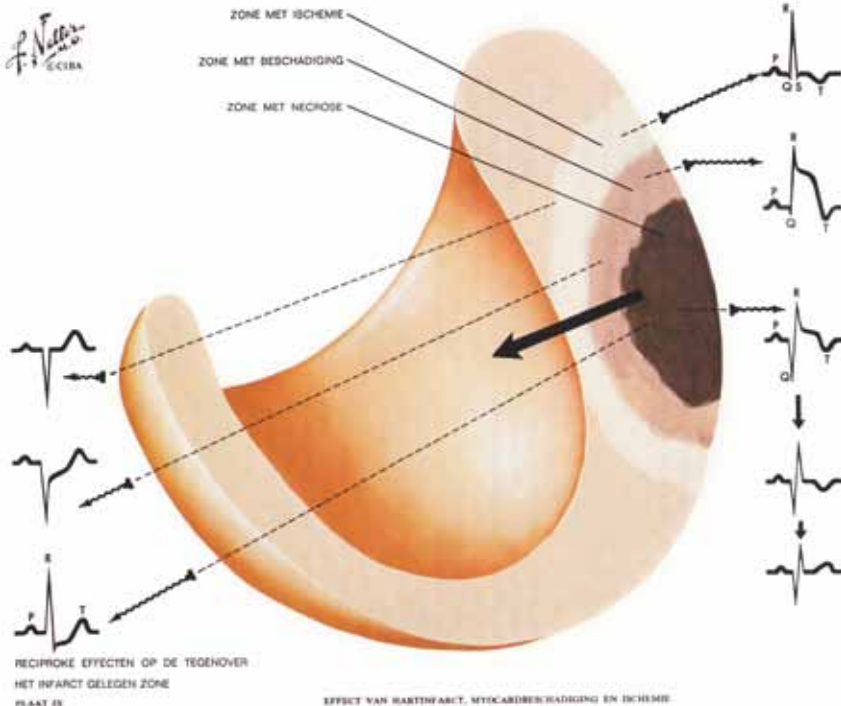
Dat de ziekte voor de praktijk van belang is blijkt hieruit, dat CHRISTIAN in het „Peter Bent Brigham Hospital“ in 10 jaar 70 gevallen heeft waargenomen. Hiervan overleden 45 en 25 herstelden. In 28 gevallen werd de lijkopening verricht, die steeds de diagnose bevestigde.

A. K. J. DE HAAS.

Tussen 1857 (oprichting NTvG) en 1940 werd de term hartinfarct in het NTvG slechts 5 maal gebruikt. In 1941 meldde Sluijter in het NTvG over het ontstaan van een hartinfarct: 'Vroeger was het een ziekte van de biologische aftakeling, thans ziet men haar reeds 10-20 jaar voor de physiologische involutie als uiting eener voortijdige afstomping der sociale persoonlijkheid'.

Ernst van der Wall

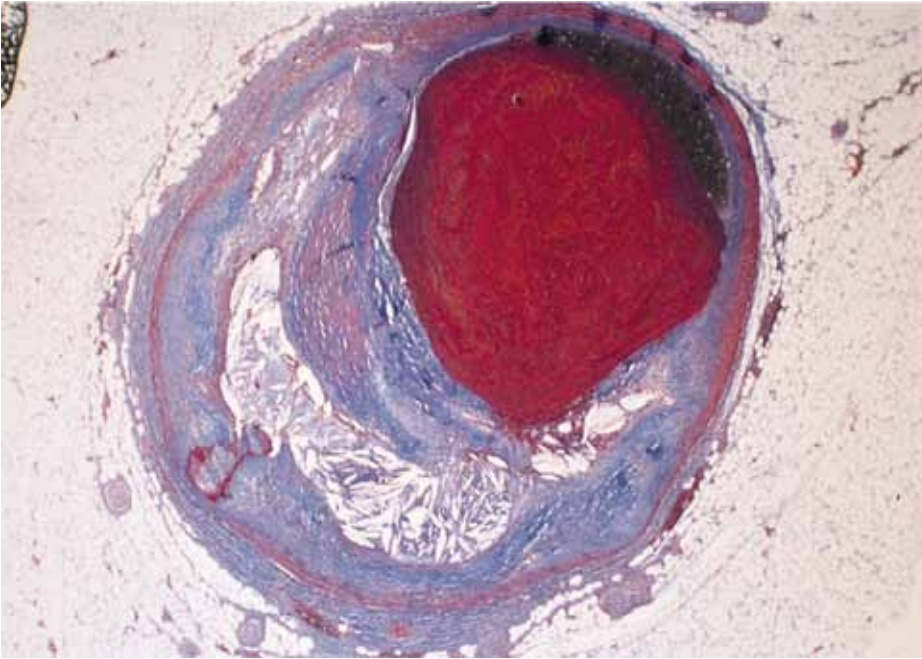
In 1944 rapporteerde het NTVG het volgende over be-
loop en behandeling van het hartinfarct:



Figuur 2. Anatomische en electrocardiografische effecten van hartinfarct, myocardbeschadiging en ischemie.

Het acute stadium bestond uit het verstrekken van morfine en euphylline; echter geen nitraten: dit werd te gevaarlijk geacht! Het subacute stadium bestond uit lichamelijke en geestelijke rust ondersteund door luminal, en het chronische stadium bestond uit verlof om op te staan, een juiste levensstijl, en zondig kortwerkende nitraten. Zelfs tot in de jaren zestig bestond de behandeling van het hartinfarct slechts uit pijnstilling, zuurstoftoediening, nitroglycerine en weken bedrust. Gelukkig kwam daar een kentering in met het installeren van *coronary-care units* (CCU's) eind jaren zestig/begin jaren zeventig. Bedroeg de ziekenhuissterfte aan een acuut hartinfarct aanvankelijk 30% of meer, de introductie van hartbewakingen in de jaren zestig heeft tot een drastische vermindering van de mortaliteit geleid (zie venster 28).

In 1958 publiceerde A. Fletcher het eerste onderzoek waarbij patiënten kort na een myocardinfaarct met succes werden behandeld met het stolseloplossende middel streptokinase. De behandeling bouwde voort op de ontdekking van de aanmaak van een stolseloplossende stof door streptokokken door Tillet en Garner in 1933. Nader onderzoek door de microbioloog Christensen leidde in 1945 tot de opheldering van het achterliggende moleculaire mechanisme. De bacteriële streptokinase zette een eiwit in het menselijk bloed (plasminogeen) om in een actieve vorm (plasmine), die vervolgens in staat was bloedstolsels af te breken (fibrinolyse). In 1957 beschreven Sol Sherry en medewerkers voor het eerst de optimale dosering streptokinase bij de mens om adequaat trombolysie te bewerkstelligen. Nadat eind jaren



Figuur 3. Trombus in de kransslagader als oorzaak van hartinfarct.

zeventig Marcus DeWood (Verenigde Staten) met behulp van coronaire arteriografie had laten zien dat een hartinfarct gepaard ging met de vorming van trombi in de kransslagaders (figuur 3), en dat lokaal toedienen van streptokinase de vaten weer doorgankelijk maakte, nam trombolyse een hoge vlucht. In 1976 had Eugene Chazov (toenmalige Sovjet-Unie) al zijn eerste bevindingen met intracoronaire toediening van streptokinase gepubliceerd. Zijn resultaten bleven grotendeels beperkt tot het Russisch grondgebied en het was Peter Rentrop (Duitsland/Verenigde Staten) die in voor het eerst in 1979 de gunstige bevindingen met intracoronaire streptokinase wereldkundig maakte.

Een grootschalig Nederlands multicenteronderzoek onder auspiciën van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) toonde in 1986 aan dat de behandeling met intracoronaire trombolytica zeer effectief was en ook een gunstig effect had op de lange termijn (zie ook venster 53).

De huidige behandeling van het acute hartinfarct bestaat, naast de standaard *dual antiplatelet therapy* hoofdzakelijk uit primair dotteren en vervolgens stenten van de verantwoordelijke vernauwing, zoals in 1993 werd aangetoond door de cardiologen uit Zwolle en in de jaren daarna door de Benestent Study Group uit Rotterdam (zie vensters 38 en 42).

11

1925 | De eerste mitralisklepdilatatie

De ontwikkeling van de chirurgie van verworven klepafwijkingen en het ontstaan van hartteams

In de tijd dat er nog geen antibiotica waren en de hygiënische omstandigheden doorgaans slecht, kwamen infecties met bètahemolytische streptokokken, en als gevolg daarvan reumatische hartziekten, frequent voor. Een geveesde afwijking was mitralisklepstenose die vooral bij jonge vrouwen een belangrijke doodsoorzaak was. Begin 1923 deed de Amerikaanse chirurg Elliott Cutler (1888-1947), werkzaam op de afdeling chirurgie van Harvard Medical School, een poging bij een 12-jarig meisje met een mitralisklepstenose de klepopening te verwijderen met een instrument dat hij de *cardiovalvulotome* noemde. Het resultaat was echter vooral dat van de mitralisklepstenose een mitralisklepinsufficiëntie werd gemaakt terwijl de mortaliteit onacceptabel hoog was (90%). Cutler staakte de procedure in 1928. In 1925 rapporteerde de Londense chirurg Henry Souttar (1875-1964) als eerste hoe hij via een kleine opening in het linkerhartoor een stenotische mitralisklep met de vinger had kunnen verwijderen. Aanvankelijk vond het succes van de ingreep weinig weerklank en het bleef Souttars enige mitralisklepdilatatie.

Pas in de tweede helft van de jaren veertigontsond hernieuwde interesse in de mitralisklepchirurgie. Met



Figuur 1. C.L.C. van Nieuwenhuizen.

enkele modificaties op de eenvoudige splijting van de klep, zoals het mesje van Charles Bailey uit Pittsburgh (die ook de term commissurotomie introduceerde) dat op de vinger van de chirurg bevestigd werd en later de dilatator van Logan/Tubbs, die via de apex van de linkerventrikel werd ingevoerd, werden goede resultaten verkregen met als gevolg dat de gesloten mitralisklepchirurgie, die op het kloppende hart kon worden uitgevoerd, geleidelijk wereldwijd werd toegepast. In de jaren veertigwas er in de meeste centra een goede samenwerking tussen chirurgen en cardiologen, wat begrijpelijk is omdat de chirurgie zich in hoog tempo ontwikkelde en de cardiologie zich vooral bezig-

hield met patiënten met congenitale hartafwijkingen of hartklepaandoeningen die kandidaten voor operatie waren, of hopelijk in de toekomst geopereerd zouden kunnen worden.

In het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht, een centrum van thoraxchirurgie onder leiding van M.C.A. Klinkenberg (1891-1985), waar sinds 1942 al een 'longstation' functioneerde, nam de cardioloog C.L.C. van Nieuwenhuizen (1908-1988, figuur 1) – doorgaans CLC en door intimi Tom genoemd – in 1947 het initiatief tot het oprichten van een 'hartteam', waaraan naast cardiologen en cardiochirurgen ook anesthesiologen, radiologen, en later een klinisch biochemicus en andere specialisten deelnamen. Het hartteam, dat snel grote bekendheid verwierf en veel navolging kreeg, bleek een hecht en uiterst effectief samenwerkingsverband en vormde de basis voor een gedegen en snelle ontwikkeling van de hartchirurgie. In deze context is het niet verwonderlijk dat de chirurg Gerard Brom (1915-2003, in 1950 benoemd tot hoogleraar te Leiden) al in 1948 in het St. Antonius Ziekenhuis met succes een start maakte

met het verrichten van mitralisklepcommisurotomieën. Recent Rotterdams onderzoek heeft laten zien dat een multidisciplinair hartteam bestaande uit een klinisch, niet-invasieve cardioloog, een interventiecardioloog, en een cardiothoracaal chirurg optimale diagnostiek en behandeling biedt voor de individuele patiënt.

Met de komst van de hart-longmachine in 1953 (zie venster 22) namen de mogelijkheden van klepchirurgie gigantisch toe en kwamen ook mitralisinsufficiëntie en aortaklepaandoeningen (de laatste leenden zich minder goed voor gesloten ingrepen) binnen chirurgisch bereik. In 1961 rapporteerden Albert Starr, chirurg in Portland, Oregon, en zijn ingenieur Lowell Edwards (1898-1982) voor het eerst over hun resultaten van vervanging van de mitralisklep door een mechanische klepprothese die veel gelijkenis toonde met de eerdere balprothese van de Amerikaanse chirurg Charles Hufnagel (1916-1989, figuur 2a en 2b, zie ook venster 21). Doorgaans functioneerde de klepprothese zowel in de aorta- als de mitralispositie redelijk, maar de grootte van de klep,



Figuur 2a. Starr-Edwardsklep uit 1960.



Figuur 2b. Latere versie van de Starr-Edwardsklep



Figuur 2c. Klep met twee bladen ('bileaflet').

de matige hemodynamische kwaliteiten en frequente trombo-embolische complicaties waren belangrijke problemen. Pogingen om deze problemen op te lossen hebben geresulteerd in meer dan 70 types mechanische kunstkleppen, waarvan nu nog maar enkele typen worden gebruikt, zoals de *bileaflet*-klep (figuur 2c). Mede door het gebruik van uit de ruimtevaart afkomstige materialen, waaronder pyrolytische koolstof, zijn de doelstellingen gedeeltelijk gehaald. De huidige kleppen hebben goede hemodynamische eigenschappen en zijn extreem duurzaam, maar de trombogeniciteit die levenslang gebruik van anticoagulantia noodzakelijk maakt is een probleem gebleven. De inmiddels ontwikkelde biologische klepprothesen, zoals de aortahomograaf, gemaakt uit varkenskleppen of pericard van runderen (figuur 3) hebben het probleem van trombo-embolische complicaties grotendeels opgelost, maar deze kleppen hebben een beperkte levensduur. Het valt buiten het kader van dit venster om alle andere ontwikkelingen te bespreken, maar in ieder geval mogen we vaststellen dat de ideale kunstklep nog niet is ontwikkeld. Dit is ook een stimulans geweest voor het ontwikkelen van effectieve klepparende operaties,



Figuur 3. Carpentier-Edwards Perimount bovine pericard-aortaklepprothese.

wat vooral bij mitraliskleppoperaties tegenwoordig vaak de eerste keuze is. Al in 1980 publiceerde de Fransman Alain Carpentier zijn 10 jaar lange gunstige ervaringen met mitraliskleppreconstructies bij patiënten met mitralisklepinsufficiëntie, een procedure die in toenemende mate wordt toegepast (gemiddeld 75% in 2010 in Nederland).

Gelukkig is het niet onrealistisch te verwachten dat met nieuwe weefseltechnologieën uiteindelijk kleppen beschikbaar zullen komen die nauwelijks onderdoen voor natuurlijke kleppen.

1929 | Eerste hartkatheterisatie

In het algemeen wordt de eerste succesvolle hartkatheterisatie toegeschreven aan de jonge Duitse chirurg Werner Forssmann (figuur 1). Hoewel het werk van Forssmann de basis heeft gelegd voor de latere klinische ontwikkeling van hartkatheterisaties, moeten hierbij toch enkele kanttekeningen worden geplaatst. Al in de 19e eeuw waren door fysiologen, in het bijzonder Cheveau, Marey en Claude Bernard, hartkatheterisaties bij honden en paarden verricht. Vooral het werk van Bernard (figuur 2) is bekend geworden, mede door zijn gedetailleerde beschrijvingen van de techniek van katheterisatie van linker- en rechterhartgedeelte, en zijn druk- en temperatuurmetingen in de verschillende com-



Figuur 2. Claude Bernard (1813-1878) met zijn leerlingen geschilderd door Léon-Augustin Lhermitte. Wellcome Library.

partimenten van het hart. De arts Bleichroeder is waarschijnlijk de eerste geweest die hartkatheterisatie bij de mens heeft verricht. In 1905 bracht Bleichroeder via een armvene urologische katheters in bij zichzelf en bij enkele patiënten. Wegens gebrek aan röntgencontrole (de radiologie stond nog in de kinderschoenen) valt niet met zekerheid te zeggen of Bleichroeder het rechterhartgedeelte heeft bereikt, maar er zijn aanwijzingen dat dit wel het geval was. Hij was een bescheiden man die pas in 1912 zijn ervaringen publiceerde. Onder het Naziregime werd hij als directeur van zijn ziekenhuis ontslagen en hij overleed kort daarna. Zijn werk heeft nooit de erkenning gekregen die het verdient.



Figuur 1. Werner Forssmann.

Forssmann was vooral geïnteresseerd in de mogelijkheid om bij chirurgische noodsituaties medicamenten toe te dienen via een hartkatheter, maar was zich tevens bewust van het diagnostisch potentieel. Nadat hij bij een proef met een menselijk kadaver had ervaren dat het gemakkelijk was een urologische katheter via een armvene tot in het rechterhartgedeelte op te voeren, besloot hij tot een experiment bij zichzelf. In 1929 wist hij een collega te overreden hem daarbij te helpen. Het bleek eenvoudig (*spielend leicht*) te zijn om de katheter tot 35 cm op te voeren maar op dit punt werd de collega door angst bevangen en moest het experiment worden beëindigd. Een week later deed Forssmann het alleen en bereikte met een flink geoliede urologische katheter

moeiteloos, volgens Forssmann reeds na 3 à 4 seconden, een punt waarbij de katheter het rechteratrium bereikt moest hebben. Met een röntgenopname bevestigde hij de positie van de katheter (figuur 3). In zijn eerste publicatie, waarin hij ook zijn ervaringen bij een patiënt met buikvliesontsteking beschrijft, vermeldt Forssmann de experimenten van Bleichroeder niet, maar hij corrigeert deze omissie kort daarna met een *Nachtrag* in hetzelfde tijdschrift. Zijn publicatie werd niet overal met enthousiasme ontvangen en hij werd in zijn eigen kliniek zelfs suïcidaal genoemd. Ondanks veel tegenwerking ging Forssmann door met zijn experimenten waaronder ook proefnemingen met röntgenologische contrastmiddelen. Klinisch vond zijn werk aanvankelijk weinig navolging, waarschijnlijk mede omdat er nauwelijks therapeutische consequenties waren. Pas rond 1936 raakten de van oorsprong Franse arts Andre Cournand (1895-1988) en de Amerikaan Dickinson Richards (1868-1928), beiden werkzaam in New York, geïnteresseerd en begonnen hartkatheterisaties geschikt te maken voor klinische toepassing. Tal van problemen moesten worden opgelost, onder andere moest in plaats van de urologische katheters een geschikte hartkatheter worden ontworpen (nog steeds is de cournandkatheter in gebruik) en moest de röntgenapparatuur worden aangepast. Cournand en Richards slaagden erin hartkatheterisaties te ontwikkelen tot een algemeen geaccepteerde en klinisch zinvolle, diagnostische methode waarvoor zij in 1956, samen met Forssmann, de Nobelprijs ontvingen.

Aanvankelijk waren hartkatheterisaties beperkt tot onderzoek van het rechterhartgedeelte. Bij katheterisatie van het linkerhartgedeelte moet de katheter via een



Figuur 3. Resultaat van de eerste hartkatheterisatie die Werner Forssmann (1904-1979) bij zichzelf uitvoerde. De katheterpunt ligt in het rechteratrium; verder opvoeren was onmogelijk omdat de katheter daarvoor te kort was.

slagader tegen de bloedstroom in worden opgeschoven en moet de aortaklep worden gepasseerd om de linker-kamer te bereiken. Vooral dit laatste werd te moeilijk en wellicht ook te gevaarlijk geacht. In 1950 publiceerde Henry Zimmerman als eerste dat hij aortakleppen had gepasseerd bij patiënten met een syfilitische aortaklepinsufficiëntie. Korte tijd later lukte het ook normale aortakleppen te passeren. Hierna zijn er nog vele verbeteringen en uitbreidingen geïntroduceerd, waarbij onder andere de Nederlandse bijdragen van de hoogleraren fysiologie Gerrit Mook en Pim Zijlstra (Universiteit Groningen) met hun methode van zuurstofmetingen in het bloed en de, nu helaas grotendeels in onbruik geraakte, kleurstofverduunningmethode aan verbetering van de diagnostiek hebben bijgedragen.

In Nederland is hartkatheterisatie in de kliniek geïntroduceerd rond 1947 door Herman Snellen in Leiden en C.L.C. van Nieuwenhuizen in het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht.

1934 | Oprichting Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; de NVVC



Figuur 1. Logo Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC).

De Nederlandsche Vereeniging voor Cardiologie (NVVC) werd opgericht op 28 april 1934 ter gelegenheid van de 70e verjaardag van Karel Frederik Wenckebach, 10 jaar na de uitreiking van de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde aan Willem Einthoven in 1924 (figuur 2). De officiële oprichting van de NVVC in 1934 werd een maand uitgesteld wegens de begrafenis van Koningin-Moeder Emma in maart van dat jaar. Wenckebach (Wenen) werd tot erevoorzitter benoemd en de internist prof. dr. Willem Abraham Kuenen (1873-1951, Leiden) trad aan als de eerste voorzitter van de NVVC. De NVVC werd als volgt in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) aangekondigd: 'De Vereeniging is zuiver wetenschappelijk, iedere arts of diergeneeskundige, die belang stelt in de Cardiologie, kan zich bij den secretaris als candidaatlid-lid opgeven. De contributie is vastgesteld op fl 5 per jaar.'

Prof. Kuenen en dr. A.K.J. de Haas (1881-1943) waren beurtelings voorzitters tot 25 oktober 1941, toen de NVVC voor de laatste maal tijdens de Tweede Wereldoorlog vergaderde in Leiden met Kuenen als voorzitter. Men vergaderde in die tijd op zondag! Na de oorlog werd door de NVVC weer voor het eerst op 7 december 1946 in Utrecht vergaderd onder voorzitterschap van dr. Rutger L.J. van Ruyven, die in 1951 in Utrecht tot de eerste hoogleraar cardiologie in Nederland zou worden benoemd. De erkenning van cardiologie tot zelfstandig specialisme door de toenmalige Specialisten Registratie Commissie (SRC) dateert uit 1949. De opleiding bestond destijds uit 3 jaar inwendige geneeskunde en twee jaar cardiologie. Dit werd in de jaren zestig gewijzigd in twee jaar inwendige geneeskunde en drie jaar cardiologie en in de jaren tachtig uitgebreid tot vier jaar cardiologie. Het Concilium Cardiologicum waakt over de kwaliteit van de opleiding (Appendix H).



Victor Umans
Ernst van der Wall



Figuur 2. Oprichting NVVC, 28 april 1934; zittend in het midden erevoorzitter Karel Frederik Wenckebach.

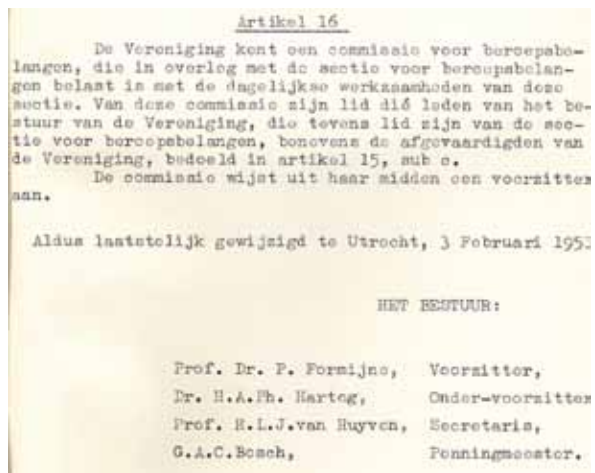
De eerste statuten van de NVVC stammen uit 1951 met de hoogleraar inwendige geneeskunde prof. dr. Piet Formijne (1899-1995) als toenmalige voorzitter (figuur 3). Aanvankelijk hadden alle voorzitters een academische statuur. Daar ook de niet-academische cardiologen een steeds grotere stem kregen en mede gezichtsbepalend werden in het Nederlandse cardiologische krachtenveld, besloot men begin jaren tachtig om alternerend een academische en een niet-academische voorzitter te benoemen voor een maximale periode van twee jaar. In 1983 werd Albert Brusckke (Nieuwegein, Leiden) benoemd tot de eerste niet-academische voorzitter. Deze traditie volgt men met succes tot op de dag van vandaag

(Appendix A). Begin jaren negentig werd de systematiek eenmalig doorbroken met achtereenvolgens twee niet-academische cardiologen als voorzitter. Dit had te maken met de terugtrekking van de beoogde academische hoogleraar om persoonlijke redenen. Ook nam in de laatste 20 jaar het aantal vrouwen in opleiding tot cardioloog gestaag toe en onlangs werd de mannelijke voorzitterslijn doorbroken door Barbara Mulder (AMC) als inkomend voorzitter te benoemen.

Eind jaren tachtig bleek de opkomst bij de voor- en najaarsvergaderingen gaandeweg achteruit te lopen tot nauwelijks dertig aanwezigen per vergadering met een

dieptepunt van twintig leden op het voorjaarscongres 1992 in het UMCU. Men vergaderde destijds bij toerbeurt in de academische ziekenhuizen. Het was onder voorzitterschap van Rogier van Nieuwenhuizen dat de vereniging nieuw leven werd ingeblazen. Om de aanwezigheid van de leden te vergroten ontstond het idee dat de acht hoogleraren-afdelingshoofden ieder afzonderlijk een presentatie zouden geven over een verschillende aspect van antitrombotische behandeling. De verwachting was dat zij veel leden zouden aantrekken. Dit bleek een schot in de roos. In hotel het Speulderbos in Garderen kwamen bijna tweehonderd leden naar het Najaarscongres van de NVVC in 1992. Een ongekend succes. 'De posters vielen van de muur, maar de vereniging stond op' sprak later voorzitter Rogier van Nieuwenhuizen.

Het aantal congresdeelnemers groeide gestaag en tegenwoordig bezoeken meer dan 500 leden zowel het voor- als najaarscongres. Het aantal leden van de



Figuur 3. De eerste formele statuten van de NVVC in 1951.

NVVC bedraagt momenteel meer dan 1500. Vergaderde het bestuur aanvankelijk op diverse locaties (in restaurants, bij voorzitters thuis en telefonisch), in 1997 vond het bestuur zijn vaste domicilie bij het ICIN aan de Catharijnesingel in Utrecht, waarbij het bureau destijds werd opgezet en ingericht door de CVOI-medewerkers Hanneke Lankhof en Katharina Schick (zie venster 47).

De doelstellingen van de NVVC waren in 1951 in beginsel tweeledig (statutair vastgelegd):

het bevorderen van de kennis van hart- en vaatziekten, alsmede het nemen en helpen uitvoeren van maatregelen tot bestrijding van deze ziekte en haar gevolgen; het behartigen van de beroepsbelangen van de Nederlandse cardiologen.

Deze doelstellingen hebben ertoe geleid dat de NVVC vorm heeft kunnen geven aan het vakgebied van de cardiologie en specialistische zorg voor cardiale patiënten in het bijzonder. Een van de grootste veranderingen die herinnerd mag worden is de start van de CCU met de introductie van ritmebewaking en later hemodynamische bewaking. Dat de NVVC een van de *founding nations* van de European Society of Cardiology (ESC) was, geeft aan dat zij al vroegtijdig een vooraanstaande positie had en nog steeds heeft in de wereld. Drie Nederlanders hebben als president van de ESC gediend: Herman Snellen, Paul Hugenholtz en Maarten Simoons (zie venster 20).

Met de maatschappelijke veranderingen die zich het afgelopen decennium hebben voorgedaan is ook de positie van de NVVC van een andere orde geworden.



NHJ-uitgave ter gelegenheid van het 75-jarig bestaan van de NVVC in 2009.

De huidige NVVC is niet meer een vereniging voor cardiologen maar nog meer een vereniging voor cardiologie geworden. Sinds twee jaar verenigt de NVVC niet alleen cardiologen, maar ook andere zorgprofessionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten en treedt namens hen op bij de beleidsvorming op het gebied van de cardiovasculaire zorg in de volle omvang van het veld. Om deze missie te kunnen uitvoeren is de NVVC faciliterend, stimulerend en richtinggevend, en zoekt zij samenwerking met die instellingen/instaties die (mede) een bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van de kwaliteit van de cardiovasculaire zorg in Nederland. Om de visie van de NVVC beter uit te kunnen dragen is gekozen voor een

beleid gebaseerd op drie pijlers: patiënt, publieke zaak en professional. Deze beleidsvisie geeft daarmee weer dat iedere patiënt snelle toegang tot veilige zorg van goede kwaliteit moet krijgen. De NVVC zal zich nadrukkelijk mengen in en waar mogelijk sturing geven aan het maatschappelijke debat over transparantie en verantwoording. Om deze taken goed te kunnen uitvoeren dient de professional goed te zijn opgeleid, te blijven investeren in na- en bijscholing en een adequate beloning en uitdagende en plezierige werkomgeving te krijgen. De NVVC heeft daarmee een actieve rol om samen met onze partners zichtbaar te maken hoe de kwaliteit van cardiologische zorg voor onze patiënten wordt geborgd. Daartoe streeft de NVVC naar een levendige verbinding met onze dichtbij staande partners, patiëntenorganisaties zoals de Hart- en Vaatgroep, de Nederlandse Hartstichting, de Vereniging voor Hart- en Vaatverpleegkundigen en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT).

Met de viering van een tachtigjarige verjaardag is het uitdagend om naar de toekomst te kijken. Voor de eerste jaren zal het huidige bestuur een stap proberen te zetten naar het versterken van de kennis van onze patiënten. Betere kennis van en meer betrokkenheid bij hun ziekte zal mogelijk leiden tot beter zelfmanagement met eerdere herkenning van alarmsymptomen. Met het toetreden van allied professionals binnen onze vereniging is het uitdagend om deze twee ontwikkelingen met elkaar te verbinden. Wellicht dat we bij de negentigste verjaardag van onze vereniging meer aandacht hebben voor cardiovasculaire gezondheid in plaats van cardiovasculaire ziekte.



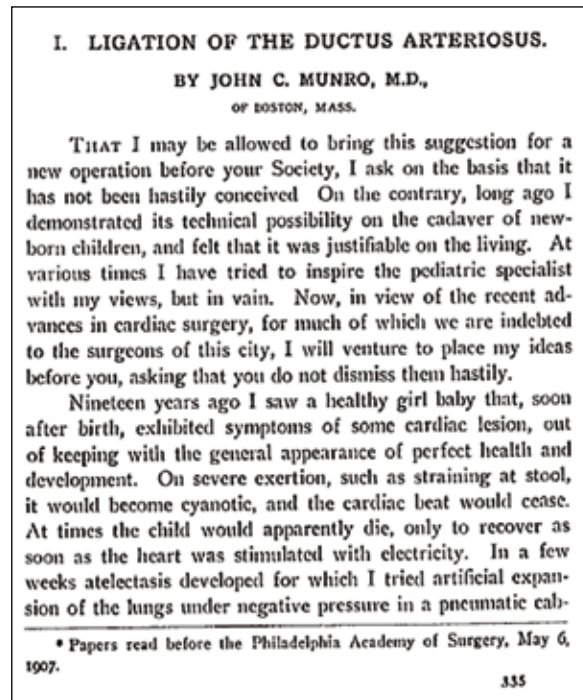
Figuur 4. 50-jarig bestaan NVVC; Sonesta Koepelkerk, Amsterdam, 1984.

1938 | Operatieve sluiting van een persisterende ductus arteriosus (open ductus Botalli): het begin van de operatieve behandeling van congenitale hartafwijkingen

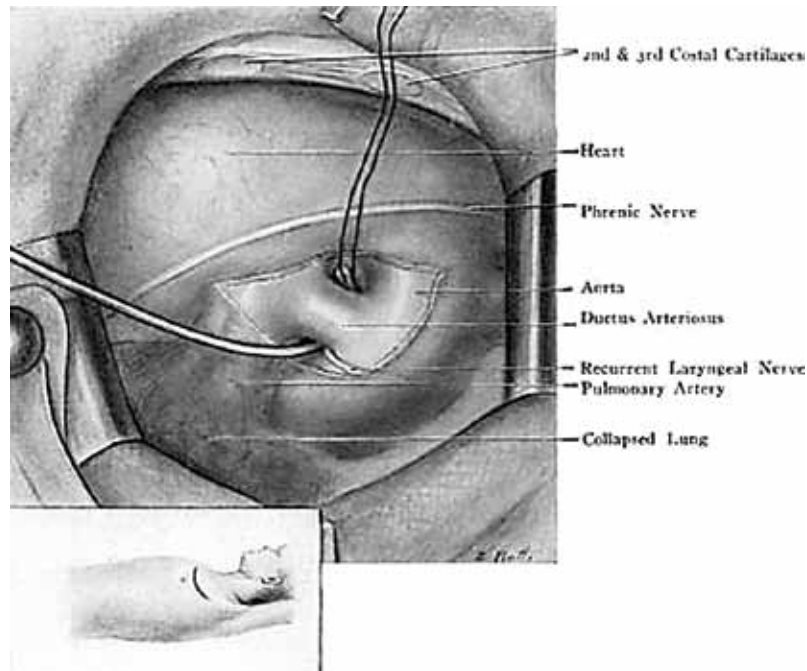
If an operation is difficult, you are not doing it properly

Robert Edward Gross

Eigenlijk zou men kunnen zeggen dat een persisterende ductus arteriosus voor het eerst werd gesloten door John Munro in Boston. In 1907 beschreef Munro voor de Philadelphia Academy of Surgery de klinische verschijnselen en de bevindingen bij obductie van overleden patiënten met een persisterende ductus arteriosus en rapporteerde hij uitvoerig hoe hij bij de overleden patiënten postmortaal erin was geslaagd op betrekkelijk eenvoudige wijze de ductus te ligeren (figuur 1). Zijn rede was vooral bedoeld om chirurgen te overtuigen dat operatieve sluiting tijdens het leven mogelijk moest zijn. Zijn pleidooi vond geruime tijd weinig weerklank tot in 1938 de 33-jarige chirurg Robert Edward Gross (1905-1988), enthousiast gemaakt door de met hem samenwerkende cardioloog Hubbard, een techniek voor de operatie ontwikkelde door te oefenen op



Figuur 1. Gedeelte van de voordracht van John C. Munro voor de Philadelphia Academy of Surgery in 1907.



Figuur 2. Beschrijving van het ligeren van een persisterende ductus arteriosus door Robert E. Gross (1905-1988).

dieren en overleden patiënten (figuur 2). Toen hij de tijd rijp achtte om levende patiënten te opereren werd deze poging echter geblokkeerd door het hoofd van de kinderafdeling, William Ladd. Zelfs een positief advies van een externe deskundige, de bekende Paul Dudley White, kon het betreffende hoofd niet op andere gedachten brengen. Dit bracht Gross ertoe te wachten tot zijn superieur met vakantie was, waarna hij met succes op 26 augustus 1938 de operatie verrichtte bij de 7-jarige Lorraine Sweeney (figuur 3), wat spoedig wereldbekend werd en op grote schaal navolging kreeg. Hiermee was de operatieve behandeling van congenitale hartafwijkingen begonnen. Aanvankelijk waren er

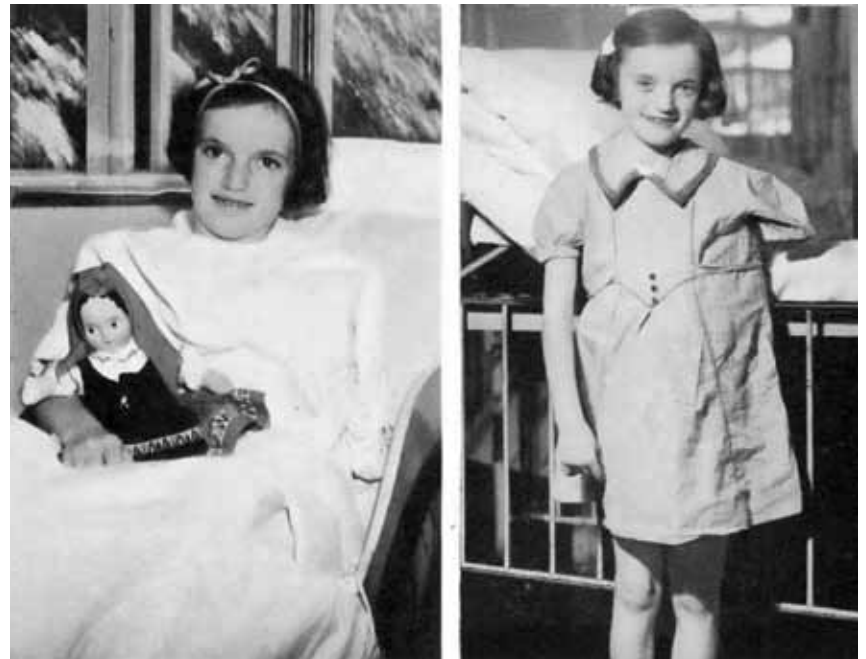
nog veel complicaties bij het sluiten van een ductus, in het bijzonder postoperatieve infecties die soms fataal waren. Ook kwam het voor dat de rekanalisatie van de ductus optrad omdat deze als het ware door de ligatuur heen groeide, wat later werd voorkomen door de ductus te doorsnijden en de beide einden dicht te hechten. Na enige tijd werd het sluiten van een persisterende ductus arteriosus een 'routine' operatie met zeer lage mortaliteit en morbiditeit.

Het is onduidelijk wie in Nederland als eerste deze operatie heeft verricht. In een gedenkboek van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein/Utrecht vermeldt

de auteur Rob Wolf dat de chirurg Marie Chretien Albert Klinkenbergh (1891-1985) de operatie in 1940 verrichtte maar in 1942 vermeldt de Haagse chirurg Exalto dat de eer toekomt aan Samuel M. Kropveld (1885-1978), die in de 1941 in het Nederlands Israëlitisch Ziekenhuis in Amsterdam een persisterende ductus arteriosus ligeerde. Deze onzekerheid kan ten dele verklaard worden door het (gelukkige) feit dat in die periode niet alles gepubliceerd werd, maar ook de zojuist uitgebroken Tweede Wereldoorlog zal een rol hebben gespeeld. In de oorlogsjaren moest de joodse chirurg Kropveld de concentratiekampen van Mauthausen, Auschwitz en Ebensee trachten te overleven, wat hem ook lukte, maar men kan zich voorstellen dat na de oorlog zowel Kropveld als Klinkenbergh wel andere prioriteiten had dan zich druk te maken over wie de eerste ductusoperatie had verricht. Hoe dit ook zij: beide chirurgen zijn van grote verdienste geweest voor de start van de hartchirurgie in Nederland.

Na de succesvolle sluiting van de ductus arteriosus richtte Gross, samen met zijn collega Charles Hufnagel (1916-1989), uitvinder van de eerste kunstklep in 1952 (zie vensters 11 en 21), zijn aandacht op een andere congenitale vaatafwijking: de coarctatio aortae. Deze keuze is begrijpelijk omdat destijds openhartchirurgie nog niet mogelijk was (zie venster 21) en de chirurgie van congenitale cardiovasculaire afwijkingen noodgedwongen beperkt bleef tot *circling around the heart*. In 1945 berichtten Gross en Hufnagel over hun succes bij dierexperimenten die ze hadden verricht als voorbereiding op een klinische toepassing, waarbij ze echter

niet wisten dat in oktober 1944 Clarence Crafoord in Zweden al twee patiënten met een coarctatio aortae met succes had geopereerd. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat ook hier de oorlogssituatie, waarbij informatie-uitwisseling tussen de Verenigde Staten en Europa via internationale congressen en persoonlijke contacten praktisch niet meer bestond, een grote rol heeft gespeeld. Ook ging in deze periode de aandacht meer uit naar het chirurgisch behandelen van kogelwonden in de thorax dan naar chirurgie van congenitale hartziekten. Het stemt tot nadenken dat in deze periode toch ook op het laatste gebied nog goede voorde- ringen zijn gemaakt.



Figuur 3. Het eerste patiëntje van Gross, Lorraine Sweeney, op de eerste en derde postoperatieve dag.

15

1944 | Over durf en volharding: de ontwikkeling van aortachirurgie



Figuur 1. Michael DeBakey (1908-2008).

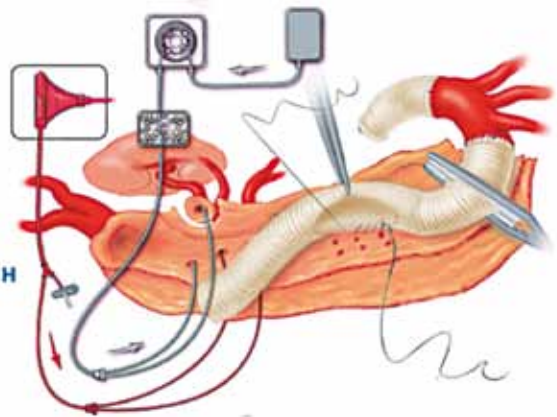
Hoewel de eerste aortachirurgische experimenten al dateren van het begin van de 20e eeuw, zijn we vooral in de afgelopen 65 jaar getuige geweest van een spectaculaire ontwikkeling van vaat- en aortachirurgie. Op 19 oktober 1944 begon de aortachirurgie met de resectie en end-to-end anastomose van een coarctatio aortae door de Zweedse cardiochirurg Clarence Crafoord (1899-1984), een jaar voordat de Amerikaan Robert Gross (1905-1988) de procedure uitvoerde. Omdat toen nog prothesemateriaal ontbrak was interpositie met een homograft een logische volgende stap. In 1956 werd de eerste geslaagde operatie voor een abdominaal aneurysma door Dubost in Parijs uitgevoerd, waarbij het aneurysma in zijn geheel werd verwijderd. Later bleek dat het eenvoudiger was om de aorta te openen en de prothese als een inlay te gebruiken, wat ook nu nog wordt gedaan.

De beperkte beschikbaarheid en houdbaarheid van de homograft leidden tot de ontwikkeling van de vaatprothesen, die aanvankelijk gemaakt werden van nylon en later van teflon en dacron. De cardio-thoracaal chirurg Michael DeBakey (1908-2008, figuur 1) speelde daarbij een grote rol en met Denton Cooley (Houston, Verenigde Staten) verrichte hij in 1953 de eerste succesvolle resectie en graftinterpositie van een thoracaal aneurysma. Bij deze techniek maakte men nog ge-

bruik van het afklemmen van de aorta waarbij snelheid geboden was.

De uitgebreidere thoraco-abdominale aneurysmata vormden een nog grotere uitdaging. In 1955 werd voor het eerst gebruikgemaakt van een tijdelijke omleiding van de circulatie. Stanley Crawford (1922-1972) uit Houston ontwikkelde deze techniek verder en publiceerde in 1974 de eerste grote serie behandelde patiënten. Joseph Coselli bouwde het aantal behandelde patiënten uit tot het grootste van de wereld. Chirurgen die belangrijk hebben bijgedragen aan de thoraco-abdominale aortachirurgie in ons land zijn onder anderen Theodore Theodorides in het Academisch Ziekenhuis Utrecht (UMCU), Freddy Vermeulen en Raf de Geest in Utrecht/Nieuwegein en Frans Buskens en Stephan Skotnicki in Nijmegen.

Ter voorkoming van ernstige complicaties worden operaties voor thoraco-abdominale aneurysmata tegenwoordig uitgevoerd met een aantal maatregelen, zoals omleiding van het bloed via de biomedicuspomp of (partiële) extracorporele circulatie eventueel met diepe koeling, spinaalvochtdrainage, metingen van zenuwprikkels in het ruggenmerg en nefroplegie (figuur 2). Ondanks de introductie van de percutane endoprothesebehandeling voor het thoracaal aneurysma en zelfs



Figuur 2. Thoraco-abdominale operaties zijn tegenwoordig gebaseerd op omleiding van het bloed via de biomedicuspomp of (partiële) extracorporele circulatie, eventueel met diepe koeling, spinaalvocht-drainage, metingen van zenuwprikkels door het ruggenmerg en nefroplegie.

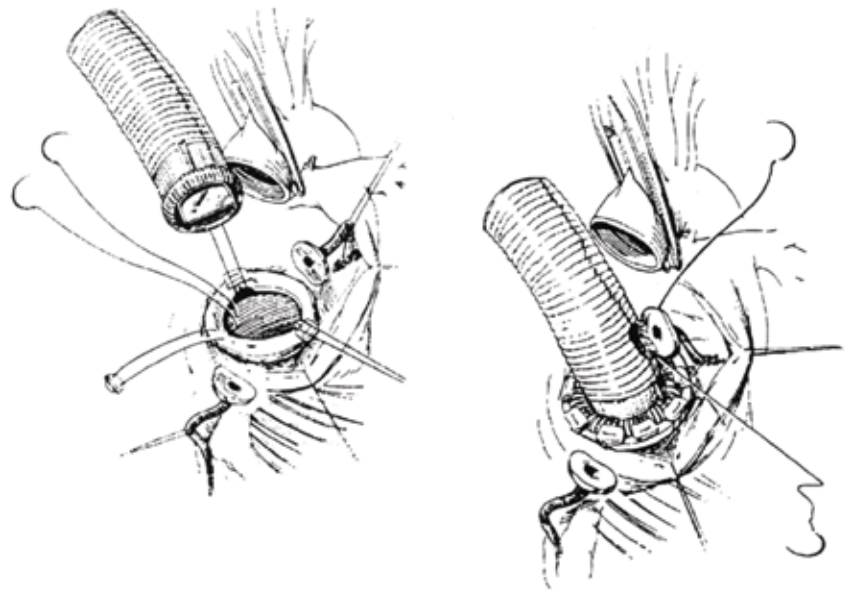
thoraco-abdominale aneurysma bleef het aantal voor de klassieke operatie in aanmerking komende patiënten gelijk. De rol van de percutane behandeling bij de type b-dissectie is nog niet uitgekristalliseerd tenzij natuurlijk sprake is van malperfusie van zij- of eindtakken en ruptuur, waarbij een spoedindicatie bestaat. Idealiter kan de meest objectieve beslissing over open-repair versus endo-repair het best gemaakt worden in de omstandigheden dat de cardio-thoracaal chirurg beide technieken beheerst en in voldoende grote aantallen uitvoert.

Cardiologen spelen een onmisbare rol bij aorta ascendens- en boogoperaties omdat zij ook onderzoek naar eventuele klepafwijkingen, hartfunctie en coronaire pathologie voorafgaand aan de operatie moeten uitvoe-

ren. Voortbouwend op het pionierswerk van Charles Hufnagel (1916-1989) uit Washington in 1952 met de implantatie van de eerste hartklep, was de ontwikkeling van de aanvankelijke diepe koeling in een ijsbad tot de huidige hart-longmachine indrukwekkend, waarbij met name de bescherming van het hart en de hersenen tijdens de langdurige operaties alle aandacht vroeg. Bij een verwijding van de aortaboog kan nu veilig elk segment daarvan worden vervangen door toepassing van technieken als diepe koeling aangevuld met antegrade hersenperfusie. De indicatie hiervoor ontstaat wanneer de operatie lang(er) dreigt te duren, zoals het geval is in complexe situaties als type A dissectie.



Figuur 3. Hugh Bentall (1920-2012).

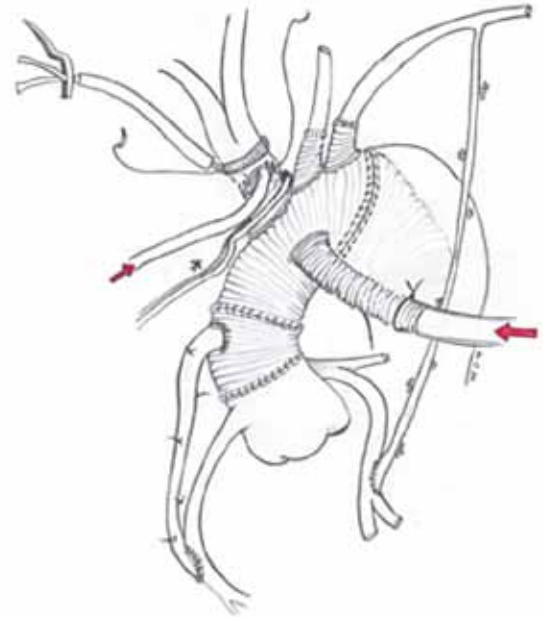


Figuur 4. Bentalloperatie: vervanging aorta descendens met aortaklep.

Een doorbraak was in 1968 de eerste operatie die door de Engelse chirurg Hugh Bentall (1920-2012, figuur 3) werd uitgevoerd, waarbij hij de aorta ascendens vervangt door een prothese met daarin de aortaklep, en de coronaire vaten via een zijbuis werden ingehecht (figuur 4). Waar mogelijk kon de eigen aortaklep worden gespaard, al rees de vraag of complexe reparaties van bijvoorbeeld bicuspide kleppen op lange termijn zich konden meten met de uitstekende resultaten van de bentalloperatie (figuur 5).

Kennis van genetische afwijkingen, zoals de relatie tussen de bicuspide aortaklep met ascendensdilatie, hebben geleid tot duidelijke richtlijnen voor operaties van de aorta thoracalis. Deze geven aan bij welke diameter moet worden geopereerd, wat leidt tot uitstekende operatieresultaten en een proactieve houding bij een verwijde ascendens. Dit geldt ook voor de veelal oudere patiënt met een verwijde aorta zonder aortaklepafwijking. Hiermee wordt de indicatiestelling beter gestandaardiseerd.

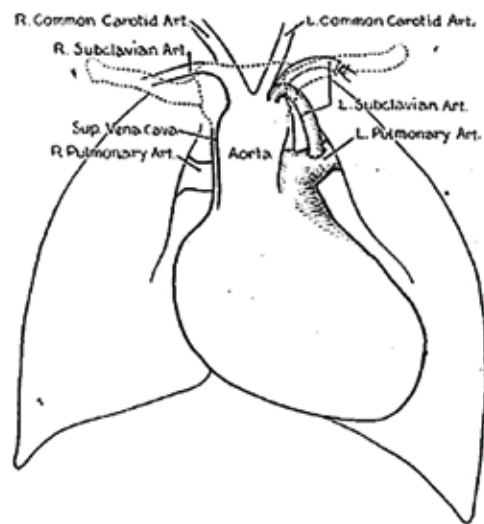
Ondanks de enorme vlucht in kennis en kunde rondom de behandeling van de aorta-afwijkingen kunnen we nog steeds vertrouwen op basale chirurgische principes en technieken van de pioniers van dit specialisme.



Figuur 5. Bij een verwijding van de boog kan nu veilig elk segment daarvan worden vervangen door technieken als diepe koeling aangevuld met antegrade hersenperfusie als de operatie langer dreigt te duren, bijvoorbeeld in complexe situaties als type A dissectie.

1944 | Eerste palliatieve operatie bij een congenitale cyanotische hartafwijking (blue baby)

Als hoofd van een pediatrie afdeling van de Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore zag de kinder cardioloog Helen Taussig (1898-1986) veel kinderen met verworven en congenitale hartafwijkingen, waaronder regelmatig cyanotische (*blue*) baby's. Het viel Taussig op dat cyanotische baby's met pulmonalisatie of ernstige pulmonalisstenose stierven of klinisch sterk achteruitgingen rond het tijdstip dat de ductus arteriosus sloot. Kennelijk was de longcirculatie vanuit de aorta en via de ductus voor deze kinderen van levensbelang. Toen de Amerikaanse chirurg Robert Gross (1905-1988) in 1939 had aangetoond dat een ductus arteriosus chirurgisch gesloten kon worden (zie venster 14) kwam Helen Taussig op het idee Gross te vragen of hij niet alleen een ductus kon sluiten, maar er ook een kon en wilde maken. Met enige verontwaardiging antwoordde Gross dat hij wel degelijk een ductus kon maken, maar wees Taussigs voorstel af met de mededeling dat hij het als zijn taak zag ductussen te sluiten en er niets voor voelde er een te maken. Opmerkelijk genoeg volgde Gross met deze botte weigering het voorbeeld van zijn vroegere baas toen hij toestemming vroeg een ductus te mogen sluiten. Overtuigd van de juistheid van haar visie liet Taussig zich door deze afwijzing niet uit het



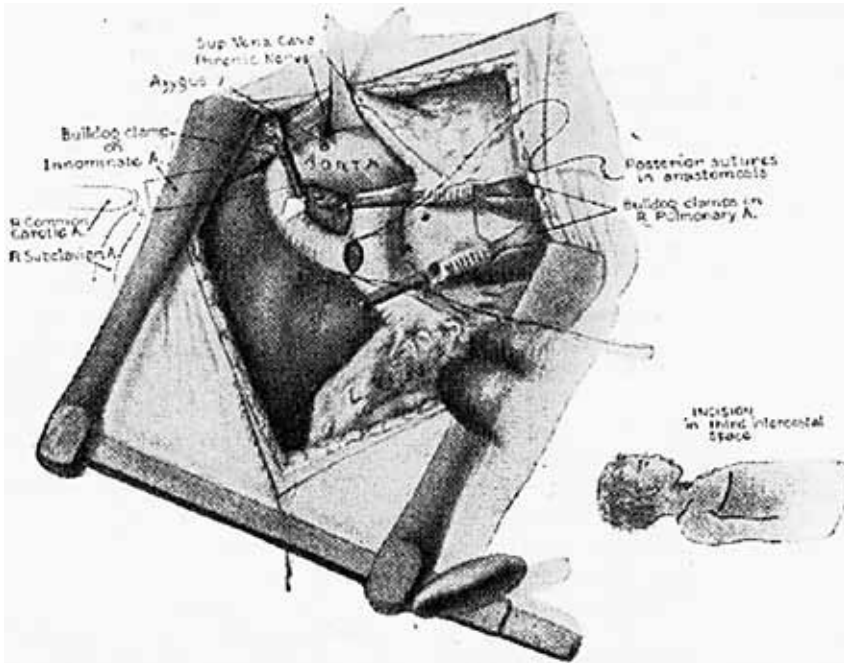
Figuur 1. Schema van de eerste blalock-taussigshunt. De linker arteria subclavia werd doorsneden en end-to-side op de linkertak van de arteria pulmonalis gehecht.

veld slaan en wachtte tot zij een bereidwilliger chirurg kon vinden, wat al snel gebeurde.

De Amerikaanse chirurg Alfred Blalock (1899-1964), die enige ervaring had met het sluiten van persistente ductussen, werd door het Johns Hopkins Hospital aangetrokken met de opdracht zich toe te leggen op

de chirurgie van caorctatio aortae. Het kostte Taussig weinig moeite hem voor haar idee te winnen, waarop Blalock een serie dierexperimenten opzette. Het creëren van een ductus arteriosus bleek een te grote kans op complicaties te geven zodat gedacht werd aan het anastomoser van een lichaamsarterie met de arteria pulmonalis. Gezien de goede collaterale verbindingen tussen beide carotiden en de arteriae vertebrales werd de mogelijkheid overwogen om aan één zijde de arteria subclavia op te offeren en deze te anastomoser met de arteria pulmonalis. De circulatie van de betref-

fende arm zou dan moeten plaatsvinden via een retrograde bloedstroom van een collateraal gevulde arteria vertebralis. In dierexperimenten leek deze hypothese bevestigd te worden en op 29 november 1944 vond de eerste operatie plaats bij een kind van 15 maanden, bij wie de diagnose tetralogie van Fallot (pulmonalistenose of atresie dextropositie van de aorta – ventrikel septumdefect – rechterventrikelhypertrofie) was gesteld (zie ook venster 5). De linker arteria subclavia, die helaas van een klein kaliber bleek te zijn, werd met de linkertak van de arteria pulmonalis geanastomoseerd. Na de operatie was de linkerarm kouder dan de rechter, maar de circulatie bleek desondanks voldoende te zijn. Na een aanvankelijk stormachtig postoperatief beloop kon het patiëntje in een verbeterde toestand ontslagen worden. In 1945 beschreven Blalock en Taussig in de JAMA hun ervaringen bij dit kind en twee andere patiëntjes die met succes geopereerd waren (figuur 1 en 2). Interessant zijn de precisie en gedetailleerdheid waarmee de patiëntjes en de procedures zijn beschreven, maar nog indrukwekkender zijn de gedrevenheid en compassie van de betrokken artsen die zo duidelijk uit het artikel naar voren komen. Kenmerkend is ook wat Helen Taussig later vertelde over de operatie van het derde patiëntje op het moment dat de chirurg de vaatklemmen had verwijderd: '(...) He (de chirurg) said: 'I feel a beautiful thrill', and almost simultaneously the anaesthesiologist called out: "He is in a lovely color now. I walked to the end of the table and saw the child with bright pink cheeks and cherry red lips'.



Figuur 2. Tekening van een operatie waarbij de arteria anonyma (truncus arteriosus) werd geanastomoseerd met de rechtertak van de arteria pulmonalis.

Het effect van de publicatie in de *JAMA* was overweldigend. Dit was het moment waarop veel ouders van cyanotische kinderen hadden gewacht en binnen twee jaar hadden meer dan vijfhonderd kinderen de operatie van Blalock en Taussig ondergaan. In dit verband moet ook de assistent van Blalock, Vivien Thomas, worden genoemd die meer dan dertig jaar lang met Blalock samenwerkte. In 1946 introduceerde Willis Potts een nieuw type shunt waarbij een verbinding tussen aorta en arteria pulmonalis werd gemaakt, wat het voordeel had dat de chirurg de grootte van de shunt kon bepalen en een kleine arteria subclavia geen beperking meer vormde; anderzijds kon de shunt ook weleens te groot uitvallen.

In Nederland kwam kort na deze ontwikkelingen een team tot stand dat veel gelijkenis toonde met het team van Blalock en Taussig. Caro Bruins (1914-2005, figuur 3), die op advies van Herman Snellen twee jaar bij Helen Taussig had gewerkt, kwam in 1949 terug naar Leiden om als eerste in Nederland een centrum voor kindercardiologie op te zetten en in 1951 werd Gerard Brom in Leiden benoemd als hoogleraar thoraxchirurgie. Tussen Bruins en Brom ontstond een hechte samenwerking waardoor Leiden snel een centrum voor kindercardiologie en kinderhartchirurgie met grote



Figuur 3. Caro Bruins, grondlegger van de Nederlandse kindercardiologie.

internationale reputatie werd. Vanzelfsprekend heeft de komst van de hart-longmachine, waarmee correctieve operaties mogelijk waren geworden, palliatieve operaties grotendeels obsoleet gemaakt, maar inmiddels hadden veel kinderen dankzij een shuntoperatie een bijna normaal leven gekregen en vaak konden zij later correctief geopereerd worden.

17

1948 | Epidemiologisch onderzoek van hart- en vaatziekten: preventie en risicostratificatie

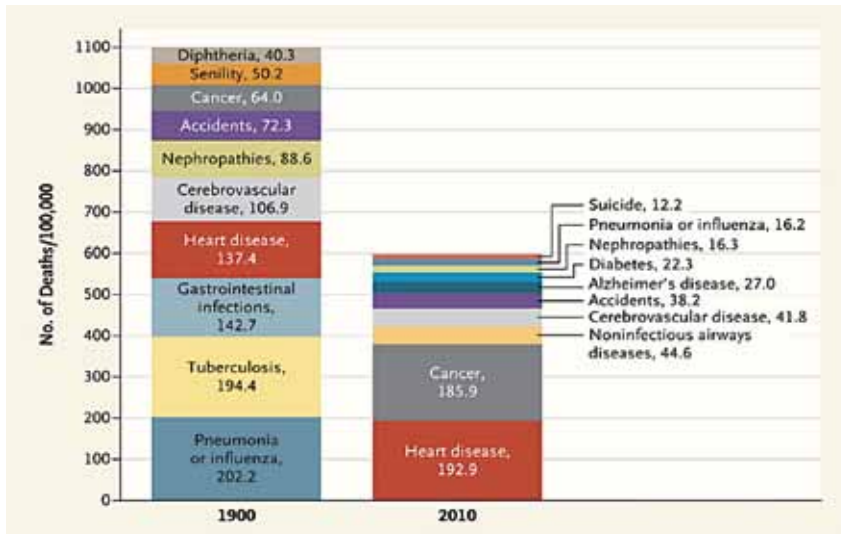
The most important advance of all is emphasis on prevention; heart disease before 80 is our fault, not God's will or nature's will

Paul Dudley White

In de eerste helft van de 20e eeuw verminderde de sterfte door infectieziekten, en werden hart- en vaatziekten de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland en de overige westerse landen (figuur 1). Na de Tweede Wereldoorlog werden daarom verschillende grote onderzoeken opgezet naar de oorzaken van deze aandoeningen: longitudinale studies en vergelijkende studies. In 1948 werd door het National Heart Institute in de Verenigde Staten (tegenwoordig National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) de aanzet gegeven tot de Framingham Heart Study (zie ook venster 19). In totaal 5200 gezonde burgers tussen 30 en 60 jaar, mannen en vrouwen afkomstig uit Framingham (Massachusetts, Verenigde Staten) werden elke 2 tot 4 jaar uitgebreid medisch onderzocht. Hun leefgewoontes werden in kaart gebracht en het optreden van ziekten en overlijden werd minimaal 6 jaar gevolgd. In een stroom van publicaties werden tal van risicofactoren (een term die

voortkomt uit de Framingham-studie) voor hart- en vaatziekten beschreven: roken, hoge bloeddruk, cholesterol, overgewicht, diabetes, weinig beweging en stress. In de eerste belangrijke publicatie uit 1961 van William Kannel en medewerkers, werd aangetoond dat primaire preventie een gunstig effect had op de incidentie van hart- en vaatziekten. Onderzoek in de jaren zeventig door de epidemioloog Sir Geoffrey Rose (1926-1993), verbonden aan de London School of Hygiene and Tropical Medicine, toonde het effect aan van roken en (gebrek aan) lichamelijke activiteit voor het optreden van hart- en vaatziekten. Klassiek is de vergelijking tussen de stilzittende chauffeurs en de trap lopende conducteurs in de Londense dubbeldekkers.

In dezelfde periode is de in Nederland de Zevenlandenstudie opgezet onder leiding van Daan Kromhout (Wageningen), waarin gegevens werden vergeleken tussen populaties in Finland, Griekenland, Italië, Japan, Nederland, Servië en de Verenigde Staten. Dit onderzoek vestigde de aandacht op voeding en toonde aan dat de relatie tussen risicofactoren en het optreden van hart- en vaatziekten niet in alle landen het zelfde was. Zo was, bijvoorbeeld, een relatief hoge cholesterol-



Figuur 1. Oorzaken van sterfte in 1900 en in 2010.

concentratie in Finland sterker geassocieerd met hart- en vaatziekten dan in Griekenland of Japan. Nederlandse onderzoekers hebben aan dit onderzoek bijgedragen met gegevens uit Zutphen. Later werden in Nederland verschillende andere grote epidemiologische studies opgezet, zoals de Rotterdam study, vroeger ERGO, waarin een breed scala van ouderdomsziekten wordt bestudeerd en onderzocht in Vlagtwedde (onder leiding van Jo May en Jaap Nieveen, Groningen) en Vlaardingen, vooral gericht op COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*). De gegevens van deze epidemiologische studies zijn in de laatste jaren bijeengebracht in grote, internationale consortia, die genetische kenmerken in kaart brengen die mede verantwoordelijk zijn voor het optreden van hart- en vaatziekten en andere ziekten. Terwijl in de vorige eeuw vooral aandacht werd gegeven aan hart- en vaatziekten bij mannen, is de laatste tien

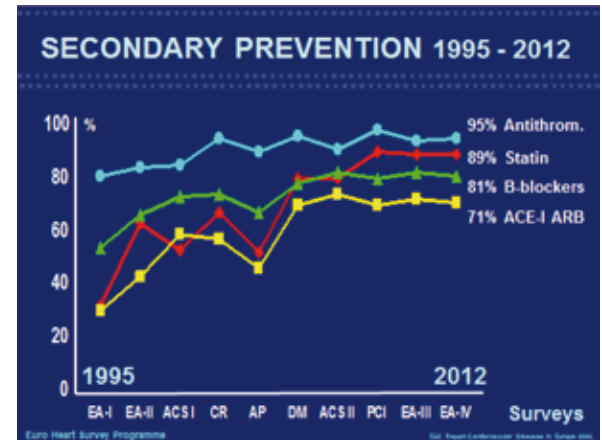
jaar aandacht gevraagd voor het inzicht dat deze ziekten ook bij vrouwen veelvuldig voorkomen, en dat er vrouwspecifieke risicofactoren zijn, zoals het optreden van hoge bloeddruk tijdens een zwangerschap. Om inzicht te krijgen in het individuele risico op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten zijn de genoemde risicofactoren gecombineerd in een risicoscore. Hart- en vaatziekten hebben geen herkenbare oorzaak, maar het risico is multifactorieel. De meest bekende, de framinghamrisicoscore, werkte vrij goed in Nederland, maar overschatte het risico in de mediterrane landen en onderschatte het risico in bijvoorbeeld Finland. Daarom heeft de European Society of Cardiology (ESC) een groot aantal Europese studies samengebracht en SCORE ontwikkeld, een risicomodel dat aangepast kan worden aan de verdeling van risicofactoren in de verschillende landen en de daar bekende sterftepatronen.



Figuur 2. Paul Dudley White (1886-1973): vader van de Amerikaanse cardiologie.

Het inzicht in de invloed van risicofactoren maakte het mogelijk om preventieve maatregelen te adviseren. Dit concept werd in 1944 geïntroduceerd door de aan de Harvard University werkzame Paul Dudley White (1886-1973), de *Father of American Cardiology* (figuur 2). Preventieve maatregelen konden worden genomen voor de hele bevolking, zoals verbetering van de voeding (minder harde vetten, minder zout, en toevoegen van LDL-cholesterolverlagende bestanddelen aan margarine, onder meer door Unilever) en maatregelen om het roken te verminderen door accijnsverhoging en het verbieden van roken in openbare gelegenheden. Daarnaast werd personen met een verhoogd risico op harten vaatziekten geadviseerd om hun risico te verlagen door gedragsverandering en eventueel medicatie. In de jaren zeventig van de vorige eeuw werd vooral aandacht gegeven aan het verlagen van individuele risicofactoren, zoals een te hoge bloeddruk, of een te hoog cholesterolgehalte. Tegenwoordig adviseren de

Europese en Nederlandse richtlijnen om bij mensen op middelbare leeftijd het risicoprofiel in kaart te brengen en een risicoscore (SCORE) toe te passen alvorens preventieve maatregelen te adviseren. Preventie van harten vaatziekten is sinds 1964 een aandachtsgebied van de Nederlandse Hartstichting (zie venster 30). Aandacht voor preventie is onder meer gevraagd door dr. Bart Dekker (oud-directeur Nederlandse Hartstichting) en de hoogleraren Alex Arntzenius (Leiden), Ad Dunning (Amsterdam), Paul Hugenholtz en Maarten Simoons (Rotterdam). De Europese EUROASPIRE-onderzoeken – waaraan ook Nederlandse centra deelnemen – en andere registraties, hebben in kaart gebracht in hoeverre de richtlijnen voor preventie in de praktijk worden gevolgd. Het blijkt bij patiënten met bekende harten vaatziekten dat medicatie tegenwoordig adequaat wordt voorgeschreven (figuur 3), maar dat helaas nog te veel mensen, ook na een hartinfarct, blijven roken en veel te zwaar zijn.



Figuur 3. Medicatie wordt tegenwoordig na een doorgemaakte hartinfarct adequaat voorgeschreven; EUROASPIRE IV.

1949 | Van functiocardioqram naar inspanningsproef

Two things are bad for the the heart; running up stairs and running down people

Bernard Baruch (1870-1965, Amerikaans staatsman)

Bij tal van hartaandoeningen heeft het hart voldoende capaciteit om in rust goed te functioneren, maar ontbreekt de reservecapaciteit die nodig is bij inspanning. Door de patiënt tijdens inspanning met meetapparatuur te observeren, krijgt men een indruk van de conditie en reservecapaciteit van het hart. Lichamelijke inspanning is de meest fysiologische belasting en kan worden gemeten met de fietsergometer of de loopband (figuur 1). Dit onderzoek wordt meestal uitgevoerd op de hartfunctieafdeling waar onder gecontroleerde omstandigheden het hart wordt belast en met meetapparatuur wordt geobserveerd.

De cardioloog Willem Mosterd, met een grote belangstelling voor sportgeneeskunde, bestudeerde het effect van inspanning op het hart buiten het ziekenhuis op de Amersfoortse Berg. Een doktersassistente liep met de patiënt mee en met een walkietalkie bracht zij Mosterd op de hoogte van eventuele klachten. Terwijl tegelijkertijd het elektrocardiogram (ecg) werd overgeseind naar het ziekenhuis, leverde de patiënt zijn inspanning in zijn



Figuur 1. De fietsergometer.

natuurlijke habitat. Samen met Janus Jongbloed (1895-1974), de Utrechtse fysioloog die ook een hart-long-machine ontwikkelde, onderzocht Mosterd de effecten van inspanning bij professionele atleten. In 1959 werden voor het eerst cardiale metingen uitgevoerd tijdens het zwemmen, waarbij atleten de kabels, waarmee de signalen naar de opname apparatuur werden verzonden, door het water moesten meetrekken!

De afstand tussen de inspanningsfysiologie naar sportcardiologie bleek maar een kleine stap. Ondanks de

*Maarten Jan Cramer
Jacob Six*

grote waarde van het rust-ecg bij vele, vooral aangeboren hartaandoeningen, bleek dit bij atherosclerotisch coronarialijden niet het geval te zijn. Arthur Master beschreef al in 1929 de betekenis van de veranderingen op het ecg dat voor en direct na de gestandaardiseerde inspanning met een trapje met twee treden werd geregistreerd, de two-steptest van Master (figuur 2). Hij borduurde hierbij voort op de inspanningsonderzoeken die al eind 19e en begin 20e eeuw waren verricht. Carl Ascoop, cardioloog in het St. Antonius Ziekenhuis (Nieuwegein), probeerde als een van de eersten in Nederland de diagnostische waarde van ischemieopsporing met het ecg bij inspanning te verbeteren met nieuwe criteria. In 1971 publiceerde hij dat het beter is om geleidelijk de belasting op te voeren op een fietsergometer dan de reeds decennialang toegepaste two step test van Master. Maarten Simoons (Erasmus MC) exploreerde de kwantitatieve, automatische, computerondersteunde analyse van het ecg bij inspanning. De nucleair geneeskundige Fred Verzijlbergen (Nieuwegein) bestudeerde met isotopenonderzoek de ischemie van het hart onder fysieke inspanning of farmacologische belasting van het hart. Ernst van der Wall droeg er in het VUmc/LUMC ook aan bij dat myocardperfusiescintigrafie in Nederland een erkende onderzoeksmethode werd (zie ook venster 23).

In de uitgave van het *Nederlands leerboek der cardiologie* uit 1978 werden drie pagina's gewijd aan de het ecg bij inspanning die eindigden met het adagium: 'Evenals bij het rust-ECG zal men ook hier de uitkomsten moeten



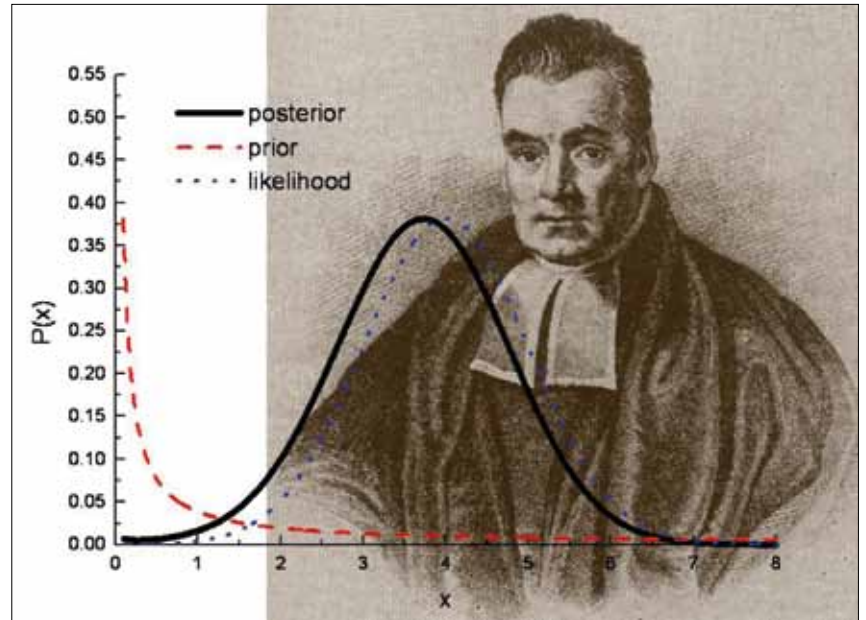
Figuur 2. De two-steptest van Master.

interpreteren in het kader van het totale klinische beeld'. Hier geldt het 250 jaar oude theorema van de Engelse wiskundige en Presbyteriaanse dominee Thomas Bayes (1701-1761, figuur 3), die aangaf dat de waarde van een diagnostische test afhing van de a-priorikans op de gebeurtenis of aandoening.

Andere indicaties om een ecg bij inspanning uit te voeren, zijn de bepaling van de inspanningstolerantie, bijvoorbeeld voor en na hartrevalidatie, van de chronotrope competentie, het opwekken van ritmestoornissen en het testen van medicamenten. Naast onderzoek naar myocardischemie, heeft ook de hemodynamische aanpassing aan de inspanning met veranderingen van hartfrequentie en bloeddruk betekenis. Door bij fietsergometrie ook de zuurstofopname en koolzuurproductie te meten (Vo₂max-test), kan de pompwerking van het hart geanalyseerd worden, zoals bij hartfalen. De Utrechtse fysioloog Janus Jongbloed ontwikkelde met de cardioloog Van Nieuwenhuizen (St. Antonius Ziekenhuis) het 'functiocardiogram', dat aan de Vo₂max-test vooraf ging. In 1949 werd in het *Nederlands Tijdschrift*

voor Geneeskunde deze methode voor het eerst beschreven: 'Een nieuwe hartfunctieproef, die berust op de doorlopende registratie van het zuurstof verbruik tijdens rust en lichte arbeid. De steilheid van de zuurstoflijn bij de overgang van rust tot arbeid houdt verband met de functionele toestand van het hart'. In 1957 publiceerden zij in het tijdschrift *Circulation* de resultaten van hun ingenieuze hartfunctietest, waarbij een zeer ruime helm en een zogenoemde 'diaferometer' werden gebruikt.

Hoewel er diverse nieuwe methoden worden ontwikkeld om de functie van het hart te onderzoeken, is er tot heden geen eenvoudig, goedkoop, gemakkelijk herhaalbaar en dagelijks bruikbaar alternatief voorhanden voor de standaard- ergometrie.



Figuur 3. Thomas Bayes (1702-1761).

19

1950 | LDL-cholesterol en HDL-cholesterol



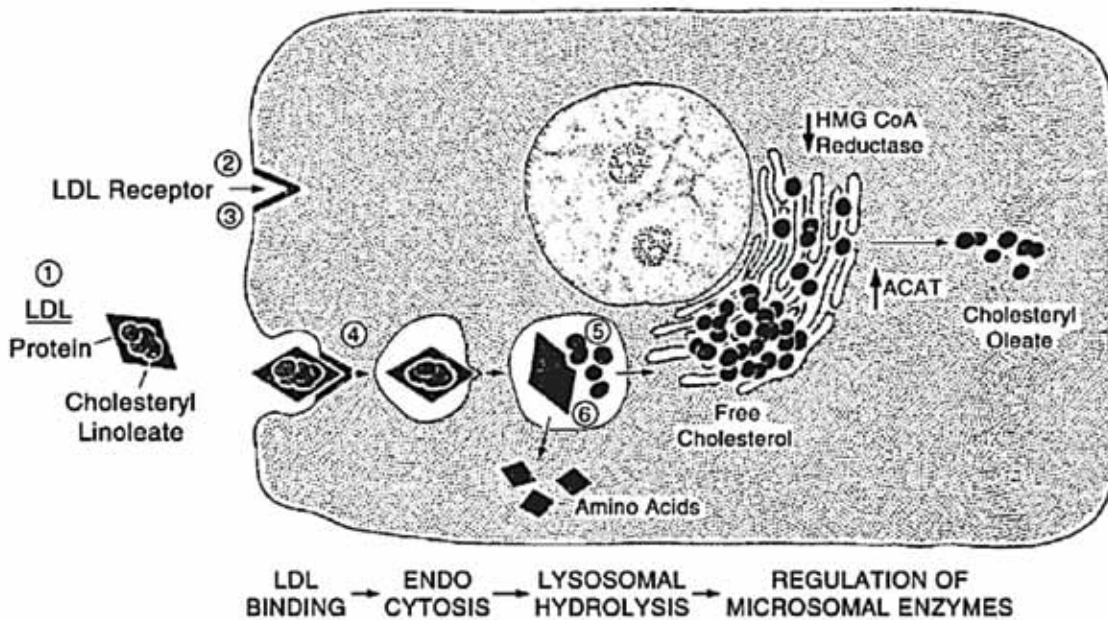
Figuur 1. William Kannel (1924-2011).

De vier meest voorkomende cholesterolhoudende deeltjes in bloed zijn hogedichtheidlipoproteïnen (HDL), lagedichtheidlipoproteïnen (LDL), zeer lagedichtheidlipoproteïnen (VLDL) en chylomicronen die op grond van hun dichtheid in een ultracentrifuge zijn te scheiden. De Amerikaanse wetenschapper John Gofman (1918-2007), die zijn kennis over ultracentrifuges had opgedaan tijdens de ontwikkeling van de atoombom, verlegde vanaf 1947 aan de Universiteit van Californië (Berkeley) zijn interesse naar het onderzoek van cholesterolhoudende deeltjes in bloed. In 1950 rapporteerde hij dat het cholesterol in bloed voornamelijk voorkwam in HDL en LDL. In 1956 stelde hij vast dat een toename van de serum-LDL-cholesterolconcentratie gepaard ging met een toegenomen kans op een hartinfarct, terwijl een toename van de serum-HDL-cholesterolconcentratie juist gepaard ging met een lagere kans op een infarct. Gofman was echter zijn tijd zo ver vooruit dat zijn bevindingen door de medische wereld helaas niet op waarde werden geschat.

In een groot bevolkingsonderzoek toonde de Framingham Heart Study in 1961 onder leiding van William Kannel (figuur 1, 1924-2011) dat bij inwoners van Framingham verhoging van het serumcholesterolgehalte correleerde met de kans op een cardiale aandoening

(zie ook venster 17). Deze bevinding stimuleerde het onderzoek naar de rol van het cholesterolmetabolisme in het lichaam bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Michael Brown en Joseph Goldstein, die hun onderzoek richtten op het LDL-cholesterolmetabolisme en de rol van de LDL-receptor bij hart- en vaatziekten, ontdekten in 1974 de LDL-cholesterolreceptor in de lever. Opname van circulerend LDL door de LDL-receptor verhoogde de intracellulaire cholesterolconcentratie, wat leidde tot 1) remming van enzymen, zoals 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A (HMG-CoA)-reductase, die verantwoordelijk zijn voor de novo cholesterol synthese, en 2) remming van de LDL-receptordichtheid op het levelcelmembraan (figuur 2). Hiervoor ontvingen Brown en Goldstein in 1985 de Nobelprijs (figuur 3). Donald Fredrickson deelde afwijkende lipoproteïnencombinaties bij de mens in 5 verschillende fenotypes (LDL, HDL, VLDL en de chylomicronen), waarvan type 2a een verhoogde serum-LDL-cholesterolconcentratie weergaf die meestal het gevolg was van een mutatie in de LDL-receptor.

Om de medische wereld ervan te overtuigen dat cholesterolverlaging, en met name LDL-cholesterolverlaging, het risico op atherosclerose en coronariairlijden verlaagt, startte de National Institutes of Health (NIH) in 1970



Figuur 2. De LDL-receptor, de opname van LDL-receptor met hieraan gebonden LDL-deeltje en intracellulaire processen die leiden tot 1) regulatie van enzymen, zoals HMG-CoA-reductase, die verantwoordelijk zijn voor de novo cholesterol synthese, en 2) regulatie van de LDL-receptordichtheid op de levelcelmembraan.

een groot gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek, de Coronary Primary Prevention Trial. Dit onderzoek toonde aan dat een vermindering van het totaal serumcholesterol met 13,4% en van serum-LDL-cholesterol met 20,3% – teweeggebracht met het medicament colestyramine (Questran®) bij 3800 mannen zonder hartziekten of andere ziekten – resulteerde in 19% minder complicaties. Deze belangrijke resultaten leidden tot minstens twee inzichten: 1) gezonde mensen kunnen relatief hoog serum-LDL-cholesterol hebben, en 2) verlaging van relatief hoog serum-LDL-cholesterol leidt tot verminderde kans op atherosclerose en coronariaalijden. Voorts is uit vele onderzoekingen gebleken dat HDL-

cholesterol een anti-atherosclerotische werking heeft. In dit verband moet ook de Leiden Intervention Trial genoemd worden waarin de Leidse hoogleraar Alex Arntzenius (1922-1995) als een van de eersten aantoonde dat de verhouding totaal cholesterol/HDL-cholesterol correleerde met de progressie van coronariaalijden.

Gebaseerd op het werk van Brown en Goldstein startte de Japanner Akira Endo in de vroege jaren zeventig met een onderzoek dat nagaat of er schimmels zijn die de cholesterol synthese kunnen remmen. Hij had succes in 1976, wat zou leiden tot de introductie van HMG-CoA-reductaseremmers, de statines, voor behan-

deling van hypercholesterolemie bij de mens in 1987 (zie venster 38). Omdat de serum-HDL-cholesterolconcentratie een negatieve risicofactor voor hart- en vaatziekten bleek te zijn, is veel onderzoek gedaan naar farmacotherapie ter verhoging van HDL-cholesterol, maar dat heeft nog slechts beperkte resultaten opgeleverd. Onduidelijk is of verhoging van het HDL-cholesterol in alle gevallen een beschermend effect heeft. HDL is een complexe en heterogene stof en de verschillende subklassen verschillen in hun anti-atherogene werking. Voorts heeft HDL een aantal functies die niet of slechts ten dele afhankelijk zijn van de cholesterollading, zoals anti-inflammatoire effecten, een anti-oxidatieve werking en stimulatie van de stikstofoxide (NO)-productie. De komende jaren zal blijken of interventies die gericht



Figuur 3. Nobelprijswinnaars Joseph Goldstein en Michael Brown (1985) wegens aantonen LDL-receptor in 1974.

zijn op bepaalde HDL-subklassen meer therapeutisch succes hebben dan een globale verhoging van het HDL-cholesterolgehalte.

1950 | Oprichting ESC: de Nederlandse bijdragen aan de Europese cardiologie

De European Society of Cardiology (ESC) werd in 1950 opgericht in Parijs aan de vooravond van het Wereldcongres Cardiologie aldaar. De Zweed Gustav Nylin was van 1950-1965 de eerste president. De ESC organiseerde tussen 1952 en 1972 om de vier jaar een internationale bijeenkomst waarvan de eerste in Londen in 1952. Een ESC-congres kon destijds het best worden gekarakteriseerd als een reisgezelschap van eminente hoogleraren uit diverse Europese medische faculteiten dat ergens in Europa bij elkaar kwam op uitnodiging van een nationale cardiologenvereniging. Henri Denolin uit Brussel (president ESC 1976-1980) en Franz Loogen uit Dusseldorf (president ESC 1980-1984), probeerden in het begin van de jaren zeventig de ESC-congressen te moderniseren met voorstellen over tijdstippen, opzet, organisatievorm en financiering. Zoals te verwachten was, voelden de nationale cardiologenverenigingen zich bedreigd door deze uitdaging wegens mogelijke financiële risico's en eventuele absentie van hun leden bij nationale activiteiten. De Rotterdamse hoogleraar Paul Hugenholtz (Erasmus MC, president ESC 1984-1988) proefde veel weerstand bij deze introverte en verzuilde organisaties, een houding die in die jaren ook in ons land bestond. Men kon toch immers beter deelnemen



Figuur 1. Logo European Society of Cardiology (ESC).

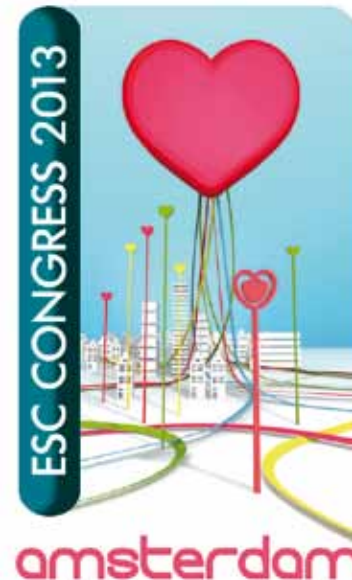
aan de jaarlijkse congressen van de American College of Cardiology (ACC) en American Heart Association (AHA) die de competitieve bedevaartplaats vormden van wetenschap en uitwisseling van kennis.

Toch nam de NVVC in 1976 dat risico en het toenmalige bestuur verzocht de hoogleraren Jan Roos en Dirk Durrer (beiden Amsterdam) samen met Paul Hugenholtz (Rotterdam) om het Europees congres in Amsterdam te organiseren. Durrer verzocht Hugenholtz om assistentie: *'Want jij weet hoe ze dat in Amerika doen en je hebt tijd want Rotterdam wordt toch niks'*. Dit trio kreeg carte blanche van het bestuur van de NVVC om een ESC-congres te organiseren, waarmee het mogelijk

Paul Hugenholtz

werd om een onafhankelijk multinational wetenschappelijk comité met jonge onderzoekers en deskundigheid uit aanverwante disciplines, zoals de cardiochirurgie, in te stellen. Het Amsterdamse ESC-congres in 1976, gehouden in de RAI, werd een enorm succes; zelfs de Russen namen deel met de eerste intracoronaire streptokinasebehandeling van het myocardinfarct. Het wetenschappelijke comité ad hoc verzamelde overal in Europa wetenschappelijke en klinische noviteiten die op dit congres werden gepresenteerd. De ESC was daarmee herboren en nog wel op Nederlands grondgebied. De Dutch Soirée werd een begrip. Achteraf gezien legde dit congres de basis voor een eigen Europese congresorganisatie. 'Them were the days' zeggen de ons toen steunende Amerikanen nu nog. Nog meer telt dat jonge Europese cardiologen die toen daar met 7000 man aanwezig waren, meemaakten wat de cardiologie in Europa te bieden had. Na lang verzet van de Franse cardiologen (alle grote Europese congressen waren per definitie bilinguaal), werd Engels vanaf het Amsterdamse congres in 1976 de voertaal waarmee de ESC de communicatie enorm verbeterde. Bij het aftreden van Hugenholtz als ESC-president in 1988 werd het besluit genomen om voortaan ieder jaar een Europees congres te organiseren met een roulerende congresplaats.

De NVVC leverde ook het idee van de 'Working Group', bedoeld om de Europese samenwerking boven de nationale verenigingen, rond een speciaal thema of methode, verder uit te bouwen. Dit concept werd door de ESC omarmd en later geïntensiveerd. De eerste Europese



Figuur 2. Aankondiging 35e ESC-congres in Amsterdam in 2013.

Working Group vond plaats in 1978 in Brighton met daarna Pavia (1981), Spa (1983), Brighton (1985), en voor het laatst in Santiago de Compostella (1987). De impact van deze bijeenkomsten op de General Assembly van de ESC leidde tot een onafhankelijke ESC Scientific Committee dat zorgde voor de programmering van de Europese congressen. Het Europese 'cardiale weefsel' werd nu ijzersterk: verticale draden van inmiddels 36 nationale verenigingen en organisaties vormden met 25 horizontale draden van de Working Groups een hecht netwerk. Vanaf 1988 (Wenen) werd het ESC-congres een jaarlijkse evenement. Het 35e ESC-congres, gehouden in Amsterdam in 2013 (figuur 2), leerde ons dat deze jaarlijkse aanpak nog steeds effectief is met

wetenschap van hoog niveau, uitstekende communicatie *across the board*. Het ESC-congres kende een groei van 8000 deelnemers in 1988 in Wenen tot meer dan 30.000 in 2013 in Amsterdam. Hiermee is het ESC-congres uitgegroeid tot de grootste cardiovasculaire, wetenschappelijke ontmoeting ter wereld. Hiervoor heeft de Nederlander Paul Hugenholtz op dynamische en inspirerende wijze de basis gelegd. In 1992 werd het European Heart House opgericht in Sophia Antipolis (Frankrijk) als zenuwcentrum van de ESC, waar werkgroepen en commissies kunnen vergaderen en men ook cursussen organiseert. De jarenlange investeringen in onderzoek en klinische zorg hebben ons ook het European Heart Journal met een impactfactor van bijna 15 en de bijhorende deelspecialisme-tijdschriften (*Family Journals*) opgeleverd die kunnen wedijveren met vergelijkbare uitgaven.

Onze NVVC kan trots zijn op de rol die het als gangmaker in Europa heeft gespeeld. In de vorige eeuw waren dat de presidenten Herman Snellen van 1972-1976 (figuur 3) en Paul Hugenholtz van 1984-1988; beiden werden zelfs tot *Honorary President* benoemd. In deze eeuw was Maarten Simoons president van de ESC van 2000-2002 en daarnaast zijn er twee Nederlandse vicepresidenten te noemen: Ernst van der Wall, van 2006-2008, en Jeroen Bax van 2012-2014. Deze ESC-bestuursleden hadden daarbij een grote inbreng naast de onnoembare vele NVVC-leden die in commissies, werkgroepen, onderwijsorganen de Europese cardiologie hebben gediend en nog steeds dienen. Die



Figuur 3. Herman Snellen, eerste Nederlandse erevoorzitter van de ESC (portret Paul Citroen).

werkzaamheden vonden niet alleen plaats van achter hun terminal, spreekgestoelte of *bedside*, maar ook in het Europese Heart House (figuur 4). Met het nieuwe *succursale* in Brussel zijn er voor de NVVC nog vele zaken te regelen die onze professionele rol in ons land kunnen versterken. Hier geldt het adagium: *E Pluribus Unum!*



Figuur 4. European Heart House, Sophia Antipolis, Frankrijk.

21

1952 | Eerste openhartoperatie

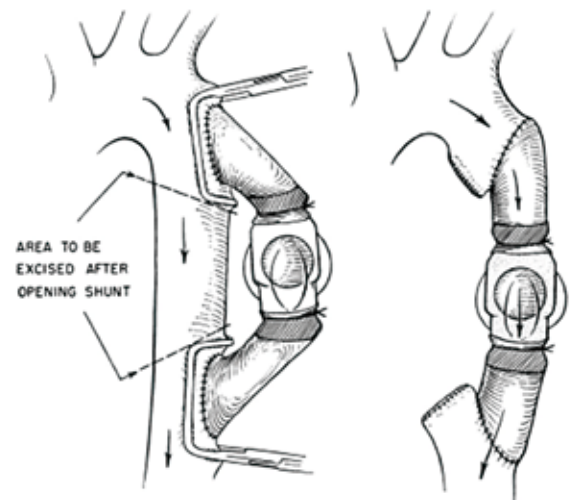


Figuur 1. Inktflesje met balstop.

Geruime tijd voorafgaand aan de introductie van 'open' hartoperaties werden 'gesloten' hartoperaties verricht, dat wil zeggen: operaties waarbij het hart niet of nauwelijks werd geopend en de pompfunctie van het hart ongestoord bleef. Dit betrof vooral operaties buiten het hart, zoals het sluiten van een persisterende ductus arteriosus, het opheffen van een coarctatio aortae, of het verwijderen van het pericard bij pericarditis constrictiva. Laatstgenoemde afwijking kwam tamelijk frequent voor als gevolg van tuberculeuze pericarditis, en pericardectomieën werden al vanaf 1940 in Nederland verricht. Minder populair, maar niet minder opmerkelijk, was de operatieve behandeling van aortaklepinsufficiëntie – niet zelden het gevolg van lues – die in 1952 voor het eerst door de chirurg Charles Hufnagel (1916-1989) in Washington DC werd verricht. Geïnspireerd door de bekende balstop, zoals velen zich van vroegere inktflessen zullen herinneren (figuur 1), maakte hij een kunstklep die hoog in de aorta descendens werd geïmplanteed (figuur 2). Vanzelfsprekend had dit alleen effect op de circulatie in de gebieden distaal van de kunstklep, maar desondanks was er generaal een gunstig effect aantoonbaar. Ook werden geslotenhartklepoperaties verricht (zie venster 11), maar ondanks alle vorderingen bleven veel hartafwijkingen chirurgisch onbehandelbaar omdat deze een openhartoperatie vereisten, wat inhield dat het hart geruime tijd uitgeschakeld zou moeten worden en de circulatie zou stoppen. Zon-

der bijzondere maatregelen treedt echter bij stilstand van de circulatie al na ongeveer drie minuten onherstelbare hersenschade op zodat de beschikbare tijd voor een operatieve ingreep te kort zou zijn.

Het verhaal gaat dat de Canadese hartchirurg Wilfred Bigelow (1913-2005) in Toronto op het idee kwam koeling te gebruiken nadat een sterk onderkoelde coma-teuze jonge vrouw het ziekenhuis was binnengebracht. De oorzaak van het probleem was excessief alcoholge-



Figuur 2. Operatie voor aorta-insufficiëntie door Charles Hufnagel in 1957. Om de aorta niet te lang te hoeven afklemmen werd volgens de hier getoonde techniek eerst een bypass in de aorta descendens aangelegd door middel van een dacron graft met de balstopklep. Vervolgens werd het gedeelte van de aorta tussen de side-to-side-anastomose geresecteerd.

bruik waarna patiënte buiten in de sneeuw bewusteloos was geraakt. Eigenlijk was zij al opgegeven toen zij tot ieders verbazing snel en volledig herstelde. Kennelijk had de 'alcoholnarcose' haar gered. Het is onduidelijk of deze anekdote juist is, maar een feit is in ieder geval dat Bigelow rond 1946 met dierexperimenten startte waarmee hij aantoonde dat bij daling van de lichaamstemperatuur tot 26 à 30°C onder diepe narcose, waarbij alle spiercontracties (waaronder door de kou veroorzaakte rillingen) geëlimineerd werden, het mogelijk was de circulatie 8 à 10 minuten te stoppen zonder dat er cerebrale of andere restverschijnselen waren. Dit fenomeen kan verklaard worden door een remming van het metabolisme bij kou, zoals ook bij dieren in de winterslaap voorkomt (hibernatie). Een presentatie van zijn resultaten in 1950 was voor velen een stimulans ook onderzoek te gaan doen naar de mogelijkheden van hypothermie en het zouden uiteindelijk Walton Lillehei (1918-1999) en John Lewis (1916-1993) uit Minneapolis zijn die op 2 september 1952 voor het eerst een patiënt onder hypothermie opereerden; het betrof een 5-jarig meisje met een atriumseptumdefect dat met succes gesloten kon worden. Bijna gelijktijdig startte de hartchirurg Henry Swan (1913-1996) in Denver met operaties van congenitale hartafwijkingen onder hypothermie. In 1958 publiceerde hij een serie van 377 geopereerde patiënten van wie 205 met een atriumseptumdefect. De operatiemortaliteit was hierbij 6,8%, wat voor die periode een goed resultaat was, temeer wanneer we bedenken dat de diagnostiek destijds nog verre van perfect was en het een enkele maal voorkwam dat een patiënt onder een foute of onvolledige diagnose op de operatietafel kwam. Kort na de eerste presentaties van de resultaten werd het voorbeeld van Swan,



Figuur 3. Operatiekamer voor hartoperaties onder koeling zoals door Henry Swan werd gebruikt. Op de voorgrond het bad waarin de patiënt met ijsblokjes werd gekoeld.

Lillehei en Lewis op grote schaal gevolgd. Er werden verschillende methoden ontwikkeld om hypothermie te bereiken, zoals externe koeling van het bloed naar het idee van de Amsterdamse chirurg Ite Boerema (1902-1980) en de Schot E. Delorme. Meestal echter werd de methode van Swan gevolgd waarbij de patiënt onder narcose werd gebracht en vervolgens in een bad met ijs werd gekoeld tot een lichaamstemperatuur van 28 à 30°C bereikt was (figuur 3). Ook in Nederland werd laatstgenoemde methode gevolgd; op deze wijze werden bijvoorbeeld in het St. Antonius Ziekenhuis (destijds Utrecht) 400 patiënten in de periode 1955-1962 geopereerd. Uiteindelijk zou echter de 'klassieke hypothermie' het veld moeten ruimen voor de hart-longmachine zoals beschreven in venster 22.

1953 | De hart-longmachine

Zoals beschreven in het vorige venster maakte operatie met behulp van hypothermie chirurgische behandeling van een aantal, vooral congenitale, hartafwijkingen mogelijk, maar 1 probleem bleef de beschikbare tijd die maximaal 8 à 10 minuten bedroeg en te kort was voor complexe operaties. Gezocht werd naar een mogelijkheid om het hart tijdelijk te kunnen uitschakelen en de circulatie mechanisch in stand te houden. Bij uitschakeling van het hart stopt ook de longcirculatie zodat tevens gezorgd moest worden voor een alternatieve oxygenatie van het bloed, met andere woorden: er moest een hart-longmachine worden ontwikkeld. Het overnemen van de pompwerking van het hart was geen groot probleem omdat hiervoor de reeds bestaande

'rollerpomp' geschikt bleek te zijn; de oxygenatie van het bloed zonder de bloedcellen de beschadigen was echter wel een struikelblok.

De Utrechtse fysioloog Jacob Jongbloed was een van de eersten die een hart-longmachine construeerde die werkte, althans in dierexperimenten, en waarover hij in 1949 rapporteerde (figuur 1). Hij werd in zijn pogingen om een hart-longmachine voor klinisch gebruik te ontwikkelen, wat uiteindelijk ook lukte, vooral gesteund door het hoofd van het Utrechtse St. Antonius hartteam C.L.C. van Nieuwenhuizen (zie ook venster 11). Door een samenloop van omstandigheden is de machine van Jongbloed echter nauwelijks bij patiënten gebruikt.



Figuur 1. Het eerste model van de hart-longmachine van Jongbloed uit 1948 die de basis vormde voor een latere hart-longmachine voor klinisch gebruik (eigendom Universiteitsmuseum Utrecht, in bruikleen Boerhaave museum Leiden).

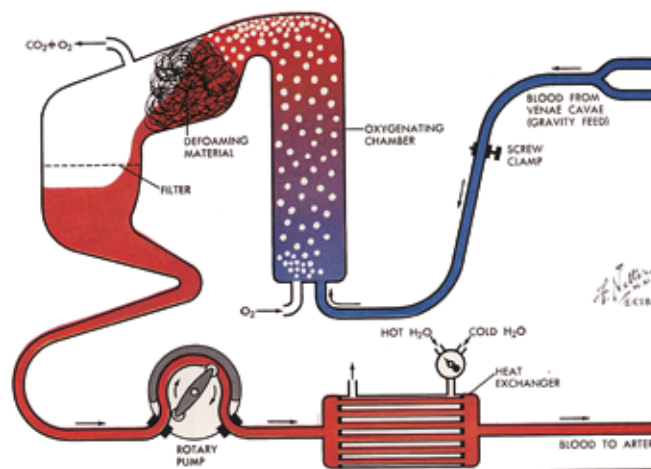
In 1939 had de chirurg John Gibbon (1903-1973) in Philadelphia een machine ontworpen met een zeer kleine capaciteit, juist genoeg voor perfusie van een kat. Na een lange pauze in de oorlogsjaren ontwikkelde hij een hart-longmachine waarmee hij in 1953 de eerste succesvolle openhartoperatie bij de mens verrichtte. Het betrof een 18-jarig meisje met een groot atriumseptumdefect II. Helaas overleden twee volgende patiënten waarna Gibbon stopte met openhartchirurgie, maar nog wel in wetenschappelijke zin bleef werken aan verbetering van zijn hart-longmachine. In Gibbons machine werd veneus bloed verspreid over een dunne laag (film) waarover zuurstof werd geleid. Het aldus geoxygeneerde bloed werd vervolgens in de arteriële

circulatie gepompt. Gibbon is later met veel eer overladen terwijl andere pioniers zijn vergeten. Leo Eloester, niet wars van superlatieven, schreef over hem: *'Gibbon's idea and its elaboration take their place among the boldest and most successful feats of man's mind'*.

Na 1953 zijn diverse hart-longmachines ontworpen die op hetzelfde principe berustten, dat wil zeggen: het met zuurstof in aanraking brengen van een dunne film bloed. De Amerikaan John Kirklin (1917-2004), werkzaam in de Mayo Clinic in Rochester, verfijnde de hart-longmachine en maakte deze geschikt voor routinegebruik. Met behulp van een *vertical screen oxygenator* konden patiënten met een tetralogie van Fallot met succes worden geopereerd. Een van de bekendste machines, die ook in Nederland werd gebruikt, was de in 1956 geïntroduceerde Kay-Cross hart-longmachine die gebruikmaakte van roterende schijven. Dit apparaat voldeed in de praktijk redelijk goed, maar een van de problemen was het grote *priming volume*, dat wil zeggen: de hoeveelheid vers bloed die nodig was om het apparaat voor gebruik te vullen. Hiertoe waren vijf tot tien bloeddonoren nodig zodat voor een openhartoperatie in totaal minstens tien maar vaak tientallen (tot zo'n vijftig) donoren nodig waren. In het St. Antonius Ziekenhuis (destijds Utrecht), waar een groot aantal openhartoperaties werd verricht, gaf dit ondanks de grote inspanningen van het toenmalige hoofd van de Utrechtse bloedtransfusiedienst, dr. Els Borst, soms problemen, vooral als het patiënten met een zeldzame bloedgroep betrof. Aan de medewerkers van het ziekenhuis, vooral die van het hartteam, werd dan ook meteen na indiensttreding gevraagd in noodgevallen in te willen springen. Dat dit meer dan alleen een theoretische mogelijkheid was, bewijst de ervaring van de auteur van dit

venster die, in bezit van de veelgevraagde bloedgroep O-negatief, de consequenties van zijn toestemming meer dan eens aan den lijve heeft ondervonden.

Na de film- (of schijf)oxygeneratoren werden *bubble oxygenators* geïntroduceerd waarmee kleine belletjes zuurstof in het veneuze bloed werden gebracht (figuur 2). Voordelen van deze machine waren het veel kleinere primingvolume en de relatief lage kosten, een nadeel was een grotere beschadiging van de bloedcellen waardoor deze oxygenator minder geschikt is voor langdurige operaties. Tegenwoordig worden vooral membraanoxygenatoren gebruikt waarmee gasuitwisseling (en dus oxygenatie) plaatsvindt via gaspermeabele membranen. Dit mechanisme lijkt het meest op de natuurlijke gasuitwisseling in de longalveoli. Een belangrijk voordeel hiervan is dat er geen direct contact meer is tussen bloed en zuurstof zodat schuimvorming niet hoeft te worden gecorrigeerd en nauwelijks beschadiging van de bloedbestanddelen optreedt.



Figuur 2. Principe van de 'Bubble Oxygenator' getekend door F. Netter.

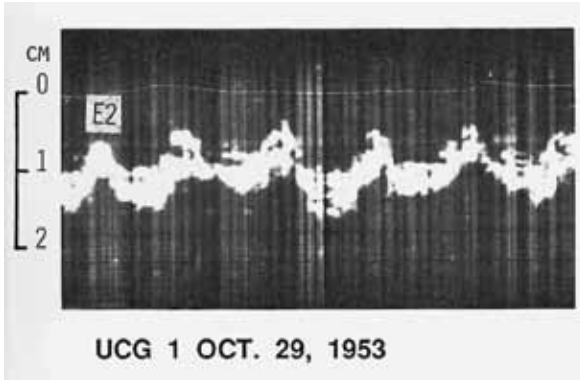
1953 | Niet-invasieve beeldvorming van het hart; eerste echocardiografisch onderzoek

Reeds voor en ook in de Tweede Wereldoorlog verrichten diverse onderzoekers (onder andere de Oostenrijker Dussik, de Duitser Keidel en de Amerikaan Ludwig) medisch onderzoek met behulp van ultrageluid. Toch was het in de begin jaren vijftig de Zweedse cardioloog Inge Edler (1911-2001), werkzaam in Lund, Zweden, die internationale bekendheid verwierf met de toepassing van ultrageluid bij patiënten met hartafwijkingen. Samen met fysicus Helmuth Hertz, zoon van Nobelprijswinnaar Gustav Hertz, maakte hij in 1952 een sonarapparaat geschikt voor de toepassing van cardiaal ultrageluid (figuur 1). Het eerste echocardiografische beeld werd in 1953 vervaardigd en werd destijds *ultrasound cardiography* (UCG) genoemd (figuur 2). In 1954 publiceerden Edler en Hertz in een Zweeds tijdschrift de continue registratie van de bewegingen van de hartspier met hun ultrageluidreflectoscoop. In 1955 vertrouwde Edler de beelden van de echografie voldoende om de diagnose mitralisklepstenose te kunnen stellen. Vanwege zijn pionierswerk wordt Edler de *father of echocardiography* genoemd. Samen met Hertz ontving hij in 1977 de Albert Lasker Clinical Medical Research Award, de 'Amerikaanse Nobelprijs'. Presentaties tijdens internationale congressen in de vroege jaren zestig (onder

andere een aansprekende film tijdens het ESC-congres in 1960) deden de belangstelling voor de echocardiografie toenemen, evenals technische vorderingen zoals de (kleuren)dopplerechografie. Niet alleen de bewegingen van het hart, maar ook de bloedstroom in de vaten kon in beeld worden gebracht. In 1973 toonde Harvey Feigenbaum (Indianapolis, Verenigde Staten) voor het eerst echocardiografisch wandbewegingsstoornissen van de linkerkamer aan. Feigenbaum komt de eer toe het begrip ultrasound cardiography definitief te hebben



Figuur 1. Helmuth Hertz en Inge Edler. Demonstratie eerste echocardiografieapparaat in 1953.



Figuur 2. De eerste echocardiografische registratie (mitralisklep).

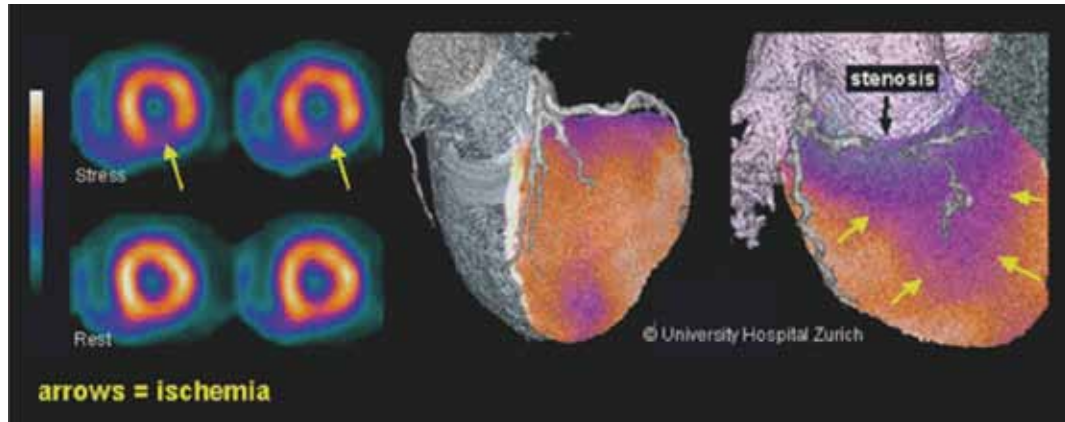
omgezet in de wereldwijd gebruikte term echocardiografie. In Nederland profileerden Jos Roelandt (Rotterdam), Nicolaas (Klaas) Bom (Rotterdam, ICIN) en Cees Visser (Amsterdam, ICIN) de rol van de echocardiografie. Klaas Bom was de eerste onderzoeker ter wereld die in 1971 de basis legde voor de *linear array* tweedimensionale (2D) echocardiografie. Tevens dient hier de cardioloog Wisse Smit uit Amersfoort gememoreerd te worden voor zijn echocardiografisch onderzoek eind jaren zestig.

Vanaf de jaren tachtig wordt niet-invasieve beeldvorming van hart en bloedvaten eveneens mogelijk gemaakt door gebruikmaking van nucleaire technieken, magnetische resonantie-imaging (MRI) en de computertomografie (CT). De nucleaire cardiologie werd in 1975 in Nederland op de wereldkaart gezet door Frans Wackers (Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam, later Yale University, New Haven, Verenigde Staten). Met behulp

van radio-isotopen kon men voor het eerst de doorstroming en het metabolisme van het hart niet-invasief in beeld brengen. De nucleaire technieken werden vervolgens toegepast in onder andere Nieuwegein, Leiden, Amsterdam en in Groningen (in het bijzonder de PET-techniek). In de jaren tachtig werd MRI geïntroduceerd voor brede cardiovasculaire toepassingen, zoals bepaling van infarctgrootte, hartfunctie, klepafwijkingen en congenitale malformaties. Aan de cardiovasculaire MRI-ontwikkelingen binnen Nederland zijn met name de onderzoeksgroepen uit Amsterdam (Bert van Rossum, VUmc) en Leiden (Ernst van der Wall, LUMC) verbonden. Voor het ontwikkelen van de MRI-techniek ontvingen Paul Lauterbur (1929) en Peter Mansfield (1933) in 2003 de Nobelprijs voor Geneeskunde en Fysiologie. In de jaren negentig nam CT een steeds hogere vlucht, die vooral te danken is aan technische ontwikkelingen



Figuur 3. CT-afbeelding van hart en coronaire vaten.



Figuur 4. SPECT-CT-afbeelding van het hart; Oliver Gaemperli en Philipp A Kaufmann, University Hospital Zurich, Zwitserland.

van de CT-apparatuur. De CT-scanners hebben zich sinds 1994 ontwikkeld van enkelvoudige 'slice'-scanner tot een 320-slice-scanner, waarmee men snel en effectief het hart van patiënten kan onderzoeken bij een relatief geringe stralingsbelasting. Cardiale CT heeft het mogelijk gemaakt om de anatomie van de kransslagaders nauwkeurig af te beelden. In Nederland hebben onderzoeksgroepen uit Rotterdam (Pim de Feyter) en Leiden (Jeroen Bax) de waarde van cardiale CT aangetoond bij de risicostratificatie van patiënten verdacht van coronarialijden (figuur 3).

Een moderne ontwikkeling is hybride imaging zoals PET-CT en SPECT-CT waarbij zowel functionele als anatomische informatie wordt geïntegreerd (figuur 4). Deze gecombineerde benadering levert meer betrouwbare diagnostiek dan ieder van de beeldvormende modaliteiten afzonderlijk. Vanzelfsprekend zijn bij de toepassing van de geavanceerde cardiale beeldvormende technieken nucleair geneeskundigen en radiologen sterk betrokken. Een multidisciplinaire aanpak levert optimale diagnostiek voor de individuele patiënt verdacht van en bekend met cardiale afwijkingen.

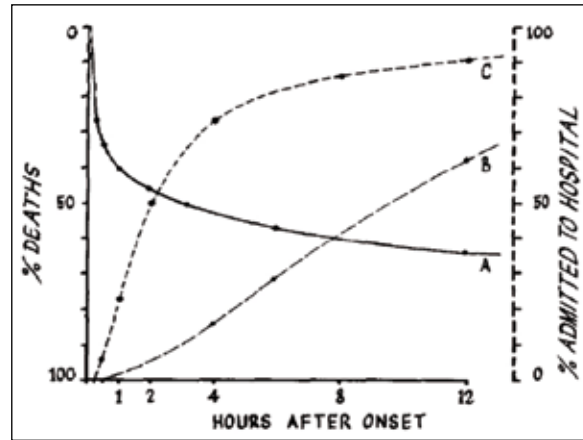
1956 | Van kunstmatige ademhaling naar reanimatie

Reanimatie zoals wij die nu toepassen is het resultaat van een evolutie in kennis en vaardigheden die een eeuw omvat. De heroïsche acties zoals het anaal toedienen van tabaksrook, het slachtoffer rollen over een ton of de armbewegingen van de methode van Holger Nielsen, die in historische overzichten vaak worden gepresenteerd, wijzen er enerzijds op dat het op gang helpen van de ademhaling de hoogste prioriteit had – verdrinking was een belangrijke oorzaak van plotse linge dood – en anderzijds dat fysiologische principes nog geen grote rol speelden. Pas in de 20e eeuw kwamen atherosclerotische hartziekten en dodelijke hart-ritmestoornissen als belangrijkste oorzaak naar voren.

Mond-op-mondventilatie verkreeg een plaats na de levensreddende ervaringen van Jim Elam in het University of Minnesota Hospital tijdens een polio-epidemie in 1946, waarna Peter Safar in het Baltimore City Hospital in 1956 de effectiviteit bewees door deze techniek toe te passen op gesedeerde en gecurarisierde medisch studenten en staf. De hypoxie van de niet-ademende vrijwilligers werd door mond-op-mondbeademing door Safar gecorrigeerd.

Het effect van borstcompressies is ontdekt door de toevallige observaties van Jude, Knickerbocker en Kouwenhoven in 1960, dat de druk op de borstkas, benodigd

om defibrillatorpaddles te activeren, ook leidde tot een drukgolf in de slagader. Tot de dag van vandaag is er discussie in hoeverre borstcompressie tijdens reanimatie leidt tot samenpersen van het hart: ‘hartpomp’ of de volumeverkleining van de gehele borstkas: ‘thoraxpomp’. Door de combinatie van mond-op-mondbeademing en borstcompressies was de moderne basale reanimatie geboren. Toepassing door leken buiten het ziekenhuis



Figuur 1.
 Lijn A: snelheid van intreden van de dood na begin klachten van een hartinfarct. Binnen een uur is 40% van de patiënten overleden.
 Lijn B: het gebruikelijke opnamepatroon ten tijde van de publicatie in 1969; na 6 uur is pas de helft van de patiënten in het ziekenhuis.
 Lijn C: met een mobiele hartbewaking is na 2 uur al 50% van de patiënten onder bewaking, maar dan zijn toch de meeste patiënten al overleden.



Figuur 2. De eerste gelijkstroomdefibrillator: “Lown defibrillator”, 1960. Exemplaar in Physio-Control museum.

verdubbelde de overlevingskans bij een hartstilstand. Het was de verdienste van Bart Dekker, de eerste medisch directeur van de Nederlandse Hartstichting van 1971 tot 1985, om in Nederland reanimatie door leken

op grote schaal te organiseren (zie ook venster 30). Daardoor is Nederland een van de landen waar omstanderreanimatie het meest wordt toegepast.

De eerste registratie van ventrikelfibrilleren bij de mens is afkomstig van August Hoffman, gepubliceerd in het tijdschrift *Heart* in 1912. Dat een elektrische stroom ventrikelfibrilleren kon beëindigen was al bekend, maar de Amerikaanse hoogleraar hartchirurgie Claude Beck (1894-1971), die het motto ‘*hearts too good to die*’ gebruikte, defibrilleerde inwendig met succes in 1947 voor het eerst een 14-jarig kind met een aangeboren hartafwijking. Paul Zoll (1911-1999) verrichtte de eerste externe defibrillatie in 1956 (zie ook venster 26). De Amerikaanse cardioloog Bernard Lown verbeterde in 1960 de effectiviteit aanzienlijk met de gelijkstroom (DC)-defibrillatie terwijl recent de bifasische golfvorm de effectiviteit verder verbeterde en de bouw van kleinere, ook inplanteerbare, defibrillatoren toeliet. Lown was in 1960 ook een van de oprichters van Physicians for Social Responsibility. In 1985 ontving hij de Nobelprijs voor de vrede als een van de International Physicians for the Prevention of Nuclear War.

Ondanks deze ontwikkelingen lukte het maar niet de overlevingskans tot boven 10% te laten stijgen. Een beperkende factor bleek de alarmering en lange aanrijtijd van de ambulance te zijn: zelfs goede omstander-

reanimatie kon dat niet voldoende compenseren. Een doorbraak was de ontwikkeling van de automatische externe defibrillator (AED) waardoor leken al kunnen defibrilleren vóór aankomst van de ambulance. Na een eerste trial in het jaar 2000 bij de politie en brandweer in Noord-Holland bleek de AED veilig en effectief en



Figuur 3. Moderne automatische externe defibrillator (AED).

werd defibrillatie door een AED voor leken al in 2002 toegelaten. De AED is nu zo geaccepteerd dat in Nederland in meer dan 50% van de gevallen een AED is aangesloten vóór aankomst van de ambulance. Een toenemend aantal patiënten is dan al weer bij bewustzijn!

Ook de zogeheten 'postreanimatiezorg' – behandeling in het ziekenhuis van patiënten die buiten het ziekenhuis zijn gereanimeerd – is sterk verbeterd. Door primaire percutane coronaire interventie (PCI), ook van nog bewusteloze patiënten, en sinds 2003 door koeling op de intensive care gedurende 24 uur tot 32-34°C, is ook de overlevingskans van de opgenomen patiënt nu verdubbeld tot circa 50%.

In Nederland is door de grote bereidheid tot en vaardigheid in basale reanimatie, de acceptatie van de AED, consequent toepassen van primaire PCI en therapeutisch koelen de kans om een hartstilstand te overleven gestegen van 9% in 1995 tot circa 23% in 2011. Daardoor wordt jaarlijks het leven met goede kwaliteit behouden van zo'n 2000 mensen. Een verdere verbetering van de overlevingskans tot 40% is voorstelbaar.

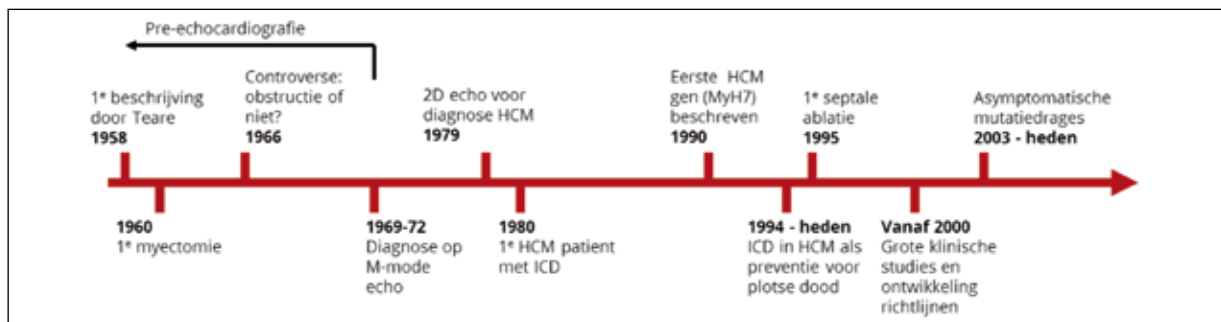
25

1957 | Eerste beschrijving hypertrofische cardiomyopathie; HCM

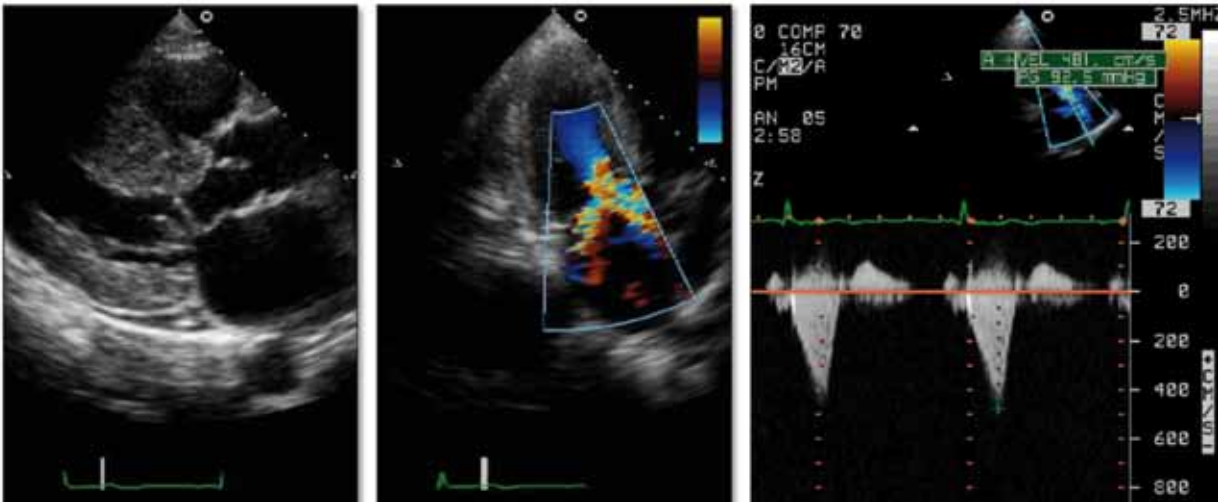
Het is meer dan 55 jaar geleden (1957) dat het ziektebeeld hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is beschreven door Sir Russell Brock tijdens een openhartoperatie voor pulmonalisstenose en door Donald Teare (1958) bij obductie van 9 jonge mensen die plotseling waren overleden. De kenmerken die werden gevonden waren een asymmetrische spierhypertrofie voornamelijk van het interventriculaire septum. Bovendien bleek bij histologie een abnormale spierstructuur (*myocardial fiber disarray* genoemd) te bestaan. In de afgelopen 50 jaar zijn na deze initiële beschrijvingen talloze studies verschenen die de geheimen van dit ziektebeeld hebben trachten te ontrafelen.

De beschrijving van het klinische beeld in al zijn verschijningsvormen is mede vormgegeven door de vrij-

wel simultane ontwikkeling van echocardiografie in deze periode (figuur 1). De ziekte wordt gedefinieerd als het bestaan van een linkerkamerhypertrofie zonder dat een andere oorzaak van deze hypertrofie is gevonden. De ziekte heeft een prevalentie van 1:500 in de normale populatie. In meer dan 70% van de patiënten is een obstructie aanwezig, hetzij in rust, hetzij bij inspanning of na de valsavamanoeuvre. Of inderdaad sprake was van een obstructie en daarmee van een intraventriculaire gradiënt is lange tijd een vorm van controverser geweest. Met name de groep van Braunwald vond dat er sprake was van een obstructie en de groep van Criley gaf aan dat er ten gevolge van de spierhypertrofie sprake was van dichtdrukken van de drukkatheter in de linkerkamer en dat de gradiënt dus een artefact was (figuur 1).



Figuur 1. De tijdslijn van hypertrofische cardiomyopathie.



Figuur 2. Echocardiografische weergave van HCM met links duidelijk het verdikte verticale septum en de SAM van het voorste mitralisklepblad. In het midden is de turbulentie in de linkerventrikeluitstroombaan te zien, evenals achterwaarts gerichte jet van de mitralisklepinsufficiëntie. Ten slotte is rechts de verhoogde gradiënt goed te zien met de kenmerkende laatsystolische piek.

Deze controverse heeft lange tijd ook de verdere behandeling gedomineerd. Geloofde je in een obstructie dan werd de patiënt geopereerd, geloofde je dat niet dan werd de patiënt mediceenaal behandeld. Deze controverse is tot een eind gekomen, mede door de inzichten die de echocardiografie heeft verschaft. Met echocardiografie werd, behalve een asymmetrische septumhypertrofie ook een abnormale systolische beweging van de mitralisklep (SAM) gevonden. Deze SAM verklaarde het functionele karakter van de gradiënt en het optreden van een mitralisklepinsufficiëntie. Het pathofysiologisch mechanisme van de ziekte is dan ook beschreven als *eject, obstruct, leak* (figuur 2).

Ten gevolge van de linker- en/of rechterkamerhypertrofie treedt een moeilijkere vulling van de linker- (of

rechter)kamer op, welke de dyspneuklachten kan verklaren. Verder klagen de patiënten over angina pectoris, waarschijnlijk te verklaren door discrepantie tussen coronaire flow en de mate van hypertrofie van de hartspier.

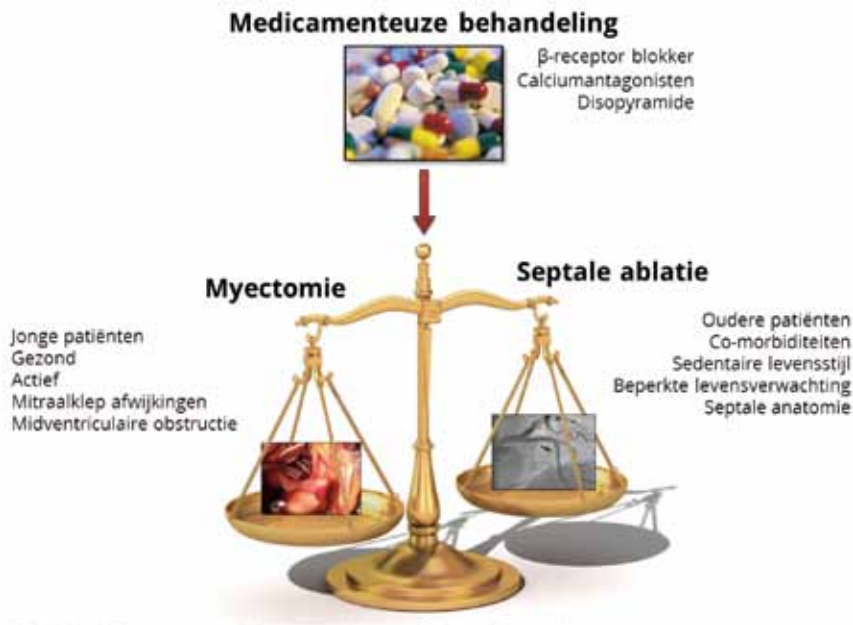
Syncope of duizelingen worden verklaard door een bloeddrukdaling bij inspanning of het optreden van ventriculaire ritmestoornissen. In een beperkt aantal gevallen is het optreden van plotselinge dood, meestal als gevolg van het optreden van ventrikelfibrilleren, de eerste manifestatie van de ziekte. Bij jonge atleten die plotseling zijn overleden is in 40% van de gevallen sprake van HCM als oorzaak.

In 1990 werd de eerste mutatie in een sarcomeergeen beschreven. In 2013 waren er meer dan 1000 mutaties in 11 sarcomeergenen (voornamelijk MYH7, MYBPC3,

TNT) bekend. Deze ontwikkeling in de genetica heeft geleid tot genetische screening bij patiënten en familieleden. Op dit ogenblik zijn er veel asymptomatische gendragers bij wie het natuurlijk beloop van de afwijking nog niet bekend is. Ook heeft men trachten te verklaren of er een relatie was tussen genotype en/of fenotype. Tot nu toe is deze relatie niet gevonden.

De huidige behandeling is als volgt: asymptomatische patiënten krijgen geen medicatie; heeft de patiënt klachten en een obstructie dan wordt een behandeling ingesteld met negatieve inotropica, zoals

β -receptorblokkade, calciumantagonisten of disopyramide. Blijven de patiënten ondanks medicinale therapie klachten houden en blijft de gradiënt meer dan 50 mmHg in rust dan kan invasieve therapie worden aangeboden door middel van een myocardiale septectomie (*morrowprocedure*) of percutaan door middel van lokale alcoholtoediening en ablatie van het interventriculaire septum (figuur 3). In Rotterdam wordt niet alleen een *morrowprocedure* gedaan, maar volgt in de meeste geopereerde patiënten ook plastic van de mitralisklep middels een inhechting van een pericardpatch in de mitralisklep (de *Erasmus approach*). Beide technieken hebben een lage operatieve mortaliteit en een langdurige overleving die vergelijkbaar is met niet-obstructieve HCM-patiënten. Bij patiënten die geen obstructie hebben en er toch een ernstige HCM bestaat moet gehandeld worden naar bevinding. Bij optreden van ventriculaire tachycardie, bestaan van ernstige hypertrofie (spierdikte van meer dan 30 mm), familiegeschiedenis van plotselinge dood en het optreden van een bloeddrukval bij inspanning kan het implanteren van een ICD worden overwogen.



Figuur 3. De behandeling van symptomatische obstructie in hypertrofische cardiomyopathie.

Pionier in de behandeling en diagnostiek van HCM en inzicht in de pathofysiologie was professor Evert van der Wall uit het UMC Groningen. Verder heeft het Thoraxcentrum Rotterdam nationaal en internationaal bijgedragen aan het begrip en de behandeling van de ziekte. In het algemeen is de Nederlandse cardiologie zeer actief geweest in het begrijpen van dit heterogene, interessante ziektebeeld.

1958 | Chronische elektrische hartstimulatie, van zeepdoos tot een implanteerbare personal computer

Voordat de pacemaker was uitgevonden was de prognose van een patiënt met een totaal atrioventriculair blok zeer ongunstig. Met behulp van externe elektrische stimulatie, in 1952 geïntroduceerd door de Amerikaanse cardioloog Paul Zoll (1911-1998, Harvard, Verenigde Staten), en de transveneuze methode van Furman was alleen tijdelijke behandeling van een blok mogelijk. De doorbraak kwam in 1958 toen bij de Zweed Arne Larsson in Zurich de eerste ventriculaire pacemaker werd geïmplanteerd (figuur 1). De fysicus Rune Elmqvist was de ontwerper en de chirurg Åke Senning implanteerde de pacemaker met een linkszijdige thoracotomie op het epicard. Deze stimulator moest helaas al na een week worden vervangen wegens draadbreuk. Larsson bleek desondanks een goede reclame voor de pacemaker: pas in 2002, 86 jaar oud en 26 pacemakers later, kwam hij te overlijden. In ons land werd in 1962 de eerste pacemaker in het Academisch Ziekenhuis Leiden geïmplanteerd door de hartchirurg Gerard Brom. Spoedig daarna implanteerde de cardiothoracaal chirurg Jaap Homan van der Heide in het Academisch Ziekenhuis Groningen zijn eerste pacemaker, waarvoor de fysicus Jan Willem van den Berg en de cardioloog Bert Thalen de experimentele voorbereidingen troffen. Omdat het Gronings



Figuur 1. De eerste pacemaker van Elmqvist (1958).

fysisch laboratorium niet voldoende stimulators kon maken werd de productie overgenomen door de firma Vitatron in Dieren, die omstreeks 1975 de eerste pacemaker met uitgebreide diagnostiek ontwierp.

De Leidse fysicus Frans Rodrigo bouwde in 1960 met zijn technisch medewerker Anton Koops een eigen uitwendige pacemaker met eenvoudige schakelingen en een batterij, die wegens zijn uiterlijk de 'zeepdoos'

werd genoemd (figuur 2). Ook Sennings pacemaker kon alleen maar impulsen met een vaste frequentie afgeven en de nikkel-cadmiumbatterij moest regelmatig van buitenaf worden opgeladen. De Amerikaanse ingenieur Greatbatch ontwikkelde de kwik-zinkbatterij die de levensduur van de pacemaker belangrijk verlengde. Hoewel de plutoniumbatterij een dertigjarige levensduur leverde, is om diverse redenen deze batterij slechts in kleine series toegepast. De latere lithiumbatterij uit 1973 bleek een veilige en voorspelbare energiebron te zijn. Vanaf 1983 werden steroïden-afgevendelektroden gebruikt terwijl de unipolaire of bipolaire geleiders werden geïsoleerd met silicone. Ook

deze ontwikkelingen bevorderden de levensduur van de geïmplanteerde pacemaker.

Toen rond 1967 het sick sinus syndroom ingeburgerd raakte, werd atriale stimulatie onmisbaar. In ons land begon de hartchirurg Hardjowijono (Groningen) in 1974, met transmediastinale epicardiale atriale implantaties. Later kwam actieve fixatie van geleiders op de markt en konden zij op iedere gewenste plaats worden aangebracht. Dat opende de weg voor endocardiale atriale implantaties die voor het eerst werden uitgevoerd door Mamdouh El Gamal (Eindhoven) in 1977 en Norbert van Hemel (Utrecht) in 1978.

De komst van de tweekamerstimulatie vereiste meer pacemaker programmering voor stimulatie en sensing, onderdrukking van interferentie door stoorsignalen en automatische opslag van het dagelijks pacemaker functioneren en eigen hartritme. Technische vooruitgang bracht de eenvoudige pacemaker in vier decennia naar de implanteerbare personal computer door toevoeging van programma's voor individuele aanpassing aan de pacemakerdrager, zoals *rate responsive pacing* met diverse sensoren rond 1970 en *minimal ventricular pacing* ter voorkoming van hartfalen.

Met de komst van biventriculaire stimulatie eind jaren negentig, waarin de cardiothoracaal chirurg Patricia Bakker (Utrecht) een voortrekker was, ontstond de niet-farmacologische behandeling voor hartfalen (zie venster 50). Grote gecontroleerde onderzoeken toonden aan dat door biventriculaire resynchronisatie de kwaliteit van leven en levensduur van de patiënt met hartfalen konden worden verbeterd.



Figuur 2. Zeepdoos van Frans Rodrigo en Anton Koops (Leiden, 1960).

In de beginjaren waren problemen met geleiders en de generator, evenals het, afhankelijk van de fabrikant, verschil in connectie tussen beide schering en inslag: dat vereiste intensieve samenwerking tussen cardiologen, medisch technici en de pacemakerindustrie. Daarom werd in 1972 de zelfstandige Nederlandse Werkgroep Hartstimulatie opgericht waarin Bert Thalen (figuur 3), Arend Jan Dunning, Frans Rodrigo, Leo van Dijk en Willem Mosterd de koers bepaalden. Naast wetenschappelijke vergaderingen werd voorlichting gegeven en kreeg de patiënt de nationale pacemakerkaart. Steeds meer implantaties noodzaakten tot de oprichting van de Stichting Pacemaker Registratie Nederland (SPRN) in 1982 om gegevens over patiënten en pacemakerproducten te verzamelen. Toen in 2007 de SPRN werd overgenomen door de NCDR/DIPR waren de gegevens van ruim 100.000 pacemakerpatiënten opgeslagen.



Figuur 3. Bert Thalen (Groningen) 1939-1982.

Of de biologische pacemaker de technische stimulator ooit zal vervangen is nog onduidelijk. Verdere automatisering en telefonische controles maken de pacemaker van vandaag dermate efficiënt dat de strijd met de biologische variant voorlopig gewonnen lijkt.

1959 | De 'selectieve' coronaire arteriografie

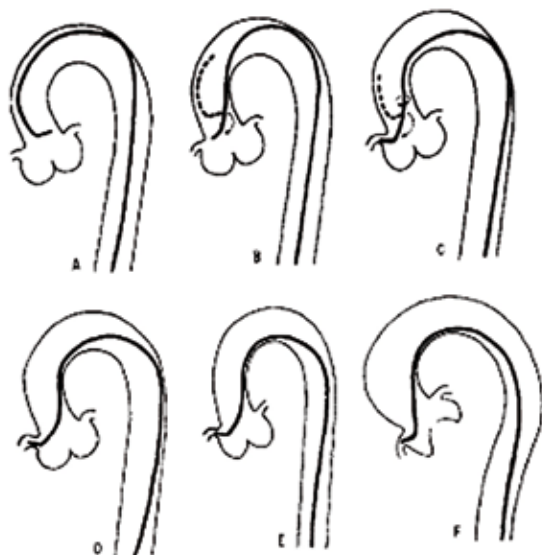
Aan het einde van de 19e eeuw, ongeveer een maand nadat Wilhelm Röntgen zijn ontdekking van 'eine neue Art Strahlen' had gepubliceerd, beschreven Haschek en Lindenthal al hoe zij bloedvaten in een geamputeerde hand met behulp van contrastmateriaal 'röntgenologisch' zichtbaar hadden gemaakt. Het zou echter duren tot 1953 nadat Sven Seldinger een praktische methode had geïntroduceerd om angiografiekatheters percutaan in arteriën te brengen, dat arteriografie in vivo (waaronder coronaire arteriografie) veel belangstelling kreeg. Er werden verschillende zogenoemde semiselectieve methoden voor coronaire arteriografie ontwikkeld waarbij contrastmateriaal via speciaal gevormde katheters in de aorta zo dicht mogelijk bij de oorsprong van de coronaire arteriën werd ingespoten. Deze ontwikkelingen vonden vooral in Zweden plaats en werden daar op beperkte schaal klinisch toegepast. De resultaten waren soms redelijk, maar vaak ook onbruikbaar. Men zal zich afvragen waarom de contraststof niet direct in de kransslagaders werd geïnjecteerd. De voornaamste redenen hiervoor waren technische beperkingen (zo waren de beschikbare katheters beter geschikt voor urologische dan cardiale toepassingen) en de gegronde vrees dat introductie van een zuurstofvrije vloeistof bij een reeds pathologisch beperkte coronaire circulatie tot ernstige complicaties zou leiden.



Figuur 1. F. Mason Sones (1918-1985) (rechts) naast André Courmand (1895-1988) op de Einthoven Meeting (Past and Present Cardiology) te Leiden in 1979.

In oktober 1958 maakte Mason Sones (figuur 1) in de Cleveland Clinic een aortogram bij een 26-jarige man met reumatische klepafwijkingen. Tot verbijstering van alle aanwezigen bleek de katheter in de aorta per ongeluk te ver doorgeschoven te zijn zodat de gehele hoeveelheid contrast in de rechterkransslagader werd gespoten. De patiënt kreeg hierop een hartstilstand en toen Sones op het punt stond de thorax te openen voor een openhartmassage (geslotenhartmassage was nog onbekend) herstelde de patiënt spontaan. Sones zag onmiddellijk de consequenties van dit voorval dat erop

leek te wijzen dat contrastinjecties in de kransslagaders niet zo gevaarlijk waren als werd aangenomen en na verkregen toestemming van het hoofd van de kliniek (*Go ahead, as long as you don't hurt anyone*) ontwikkelde hij in korte tijd de technische benodigdheden, waaronder speciale katheters en aangepaste röntgenapparatuur, voor de zogenoemde 'selectieve coronaire angiografie'. Dit betekende een doorbraak in de toenmalige kennis van coronaire hartziekten en legde de basis voor de ontwikkeling van coronaire chirurgie en andere interventies. Ook werd de coronaire arteriografie de gouden standaard waarmee de uitkomsten van niet-invasieve diagnostische methoden werden vergeleken.



Figuur 2. Beschrijving van Melvin P. Judkins (1922-1985) van zijn nieuwe techniek om de rechter coronaire arterie te sonderen bij verschillende vormen van de aorta.

In de loop der jaren is het principe van de selectieve coronaire angiografie ongewijzigd gebleven. Er zijn wel enkele modificaties geïntroduceerd waarvan de methode van Melvin Judkins de bekendste is. Mason Sones bracht zijn katheter, die een dun en flexibel uiteinde had, in via de arteria brachialis; Melvin Judkins daarentegen gebruikte voorgevormde katheters die hij met de seldingermethode inbracht (figuur 2). Een andere modificatie is van recenter datum en bestaat uit vervanging van de oude beeldversterkers door zogenaamde *flat panels* en vervanging van opnames op 35mm-film, zoals reeds door Sones werd gebruikt, door digitale opnames.

Belangrijk voor de verdere ontwikkeling van de coronaire angiografie zijn de Nederlandse bijdragen van Werner Ludwig, Hans Reiber en Nico Pijls geweest. De radioloog Ludwig bedacht als eerste een systeem waarmee de kransslagaders niet alleen vanuit de linker- en rechterzijde van de patiënt konden worden gefilmd, zoals destijds gebruikelijk was, maar ook in craniale en caudale richtingen (figuur 3). Dit systeem heeft de precisie van de coronaire angiografie duidelijk verbeterd en het principe ervan wordt nu algemeen toegepast, hoewel met meer geavanceerde (en ook veel duurdere) apparatuur. Hans Reiber (Rotterdam, Leiden) mag de pionier op het gebied van de zogenaamde kwantitatieve coronaire angiografie (QCA) worden genoemd. Hij slaagde erin de coronaire angiografische beelden met behulp van de computer nauwkeurig en objectief te analyseren. Deze methode is door voortdurend onder-



Figuur 3. Katheterisatiekamer in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht in 1973 met als eerste de mogelijkheid voor het maken van geanguleerde opnamen volgens het ontwerp van J. Werner Ludwig.

zoek op een steeds hoger niveau gekomen en is niet alleen van belang voor de patiëntenzorg, maar is ook voor evaluatie van behandelingsresultaten de standaard geworden (zie venster 38).

Nico Pijls (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven) was een van de eersten die in de jaren negentig een methode ontwikkelde waarmee het mogelijk werd de fysiologische betekenis van obstructies in de coronaire arteriën, zoals vastgesteld door middel van coronaire angiografie, te berekenen. Zijn methode, die berust op het vaststellen van de *flow reserve* ofwel *fractional flow reserve* (FFR), kan worden gezien als een essentiële uitbreiding van het angiografische onderzoek met belangrijke consequenties voor de behandeling van patiënten.

1961 | De coronary-care unit/ Eerste Harthulp

Het concept van de coronary-care unit (CCU) is ontstaan als gevolg van de onaanvaardbaar hoge sterfte bij patiënten die opgenomen werden met een hartinfarct. Rond 1960 bedroeg dit meer dan 30%. Patiënten kregen bedrust en coumarine om veneuze trombose te voorkomen. Rupturen en pompfalen werden gezien als de belangrijkste doodsoorzaken en volgens sommigen was er geen eer aan te behalen.

De oprichting van CCU's werd ingeleid door twee ontwikkelingen: inzicht in het belang van ritmestoornissen en de ontwikkeling van reanimatie. In publicaties van de Amerikaanse cardioloog Paul Dudley White in de jaren dertig van de vorige eeuw werden ritmestoornissen bij slechts 17% van de patiënten gezien als doodsoorzaak. Er was geen goede ritmeregistratie mogelijk en post mortem werden veel sterfgevallen verklaard als *myocardial failure*. Meltzer en Kitchell konden in de jaren zestig met monitoren vaststellen dat ongeveer de helft van de sterfte werd veroorzaakt door ritme- en geleidingsstoornissen. Bovendien werd duidelijk dat deze stoornissen vooral in de eerste dagen na een hartinfarct optraden. Het lag dus voor de hand om de patiënten in die periode intensief te bewaken.

Bovendien werd het mogelijk om de ritme- en geleidingsstoornissen te behandelen. Inwendige hartmassage was in 1933 al beschreven bij dierproeven door Hooker en



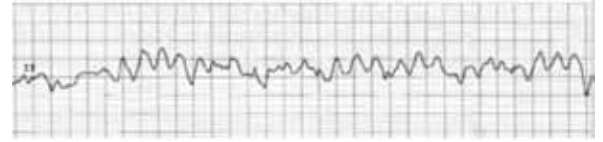
Figuur 1. Desmond Julian, grondlegger van de CCU in 1961.

Kouwenhoven. In 1960 rapporteerden Kouwenhoven en collega's in het tijdschrift *JAMA* de eerste uitwendige hartmassage. Inwendige defibrillatie was in 1947 door de hartchirurg Beck voor het eerst uitgevoerd bij een 14-jarige jongen aan het eind van een operatie wegens een misvormde thorax (zie ook vensters 24 en 26). Uitwendige toepassing door de Amerikaanse cardioloog Paul Zoll in 1956 maakte behandeling mogelijk zonder thoracotomie. Transveneuze pacing werd geïntroduceerd, zelfs met zo veel succes dat in sommige centra 1 op 3 patiënten een pacingelektrode kregen.

Aanvankelijk was er bij een hartstilstand veel tijdverlies in de behandeling. Om dit te beperken bleek het

nodig dat er permanent getraind personeel bij de patiënt aanwezig was. Het bleek het best om de verpleging te scholen zodat zij de eerste handelingen zelf konden verrichten. De eerste afdelingen voor hartbewaking werden volgens deze principes ingericht. In 1961 ontwikkelde in Edinburgh de Brit Desmond Julian (figuur 1) het concept van de coronary-care unit: de hartbewakingseenheid. Dit concept kreeg navolging in Londen (Shillingford), Toronto (Brown), Philadelphia (Meltzer) en Sydney (White, Bauer). Door Thomas Killip en John Kimball werden in 1967 uitstekende resultaten gerapporteerd over de behandeling van kamerfibrilleren (figuur 2), maar het resultaat was minder gunstig wanneer dit werd voorafgegaan door pompfalen of shock. De medicamenteuze behandeling werd eveneens verbeterd. Lidocaïne bleek dodelijke ritmestoornissen te kunnen voorkomen. Aanvankelijk werd het middel gegeven aan patiënten die *warning arrhythmias* vertoonden, onder anderen door Bernard Lown en medewerkers. Onderzoek met behulp van continue bandopnamen door Henk Lie (Amsterdam) in 1974, liet zien dat deze waarschuwingen optraden bij slechts de helft van de patiënten met kamerfibrilleren. Het verschijnsel *warning arrhythmias* bleek dus geen betrouwbare parameter voor het starten van antiaritmische medicatie.

In de loop van de jaren zijn tientallen geneesmiddelen onderzocht ter beperking van de myocardschade. Alleen bètablokkerende middelen en trombolysen hebben verbetering gegeven. Die laatste zijn nu in welvarende delen van de wereld vervangen door percutane coronaire interventie (PCI), met opnieuw drastische verlaging van de mortaliteit (zie venster 43).



Figuur 2. Ritmestroom met kamerfibrilleren.

Het gevaar van vroege ritmestoornissen vormde in 1978 ook de aanleiding voor het oprichten van een Eerste Harthulp (EHH) door Dirk Durrer in het Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam, de eerste ter wereld. Dit bleek inderdaad belangrijke tijdswinst op te leveren. Curieus genoeg werd in datzelfde jaar nog een gerandomiseerd door Hill onderzoek gepubliceerd in *The Lancet* met de vraag of het wel nodig was om patiënten met een acuut hartinfarct op te nemen! De installatie van hartbewakingseenheden resulteerde direct al in een daling van meer dan 50% van de ziekenhuissterfte aan een acuut myocardinfarct.

In recente jaren zijn de functies van de CCU en de EHH sterk veranderd. Met succesvolle reperfusetherapie zijn de grote complicaties van een hartinfarct in het ziekenhuis zeldzaam geworden. In de huidige tijd worden op de CCU ook patiënten met ritmestoornissen of acuut hartfalen behandeld, en rondom PCI-procedures. Er gaan zelfs stemmen op om de CCU te integreren in afdelingen voor intensive care. Op de voor- en nadelen daarvan wordt hier niet ingegaan.

Ook de EHH heeft andere functies gekregen. Met de prehospital triage van patiënten met pijn op de borst worden velen van hen direct aangeboden aan de CCU of het katheterisatielaboratorium, zonder presentatie op de EHH. Daar wordt nu vooral aandacht besteed aan het andere eind van het spectrum: het uitsluiten van acute cardiale problematiek.

1962 | Farmacotherapie van hart- en vaatziekten

Hoewel het gebruik van cardiale medicatie al in 1785 begon met de toediening van *digitalis* (vingerhoedskruid) door William Withering (figuur 1) kreeg de farmacotherapie van hart- en vaatziekten aan het begin van de 20e eeuw een krachtige impuls met gericht gebruik van *digitalis* en de introductie van kinine (*Cinchona*), later kinidine door Karel Frederik Wenckebach (1864-1940). 'I owe my reputation to the fact, that I use *digitalis* in doses the text books say are dangerous and in cases the text books say are unsuitable', zegt Wenckebach in *The Lancet* in 1937. Wenckebach was ook de eerste die de gunstige effecten van kinine beschreef op ritmestoorissen, in het bijzonder recent ontstaan boezemfibrilleren, overigens een toevalsbevinding. Het was een van zijn patiënten opgevallen dat kinine, dat hij gebruikte bij malaria-aanvallen, ook effectief bleek bij een onregelmatig hartritme.

Digitalis was lang het enige effectieve middel bij hartfalen, waarschijnlijk voornamelijk door het reguleren van de kamere frequentie bij het meestal ook aanwezige chronisch atriumfibrilleren. Kinidine was lange tijd het middel van eerste keuze voor herstel en behoud van sinusritme bij boezemfibrilleren, maar wordt tegenwoordig nog maar sporadisch gebruikt in verband met de soms ernstige bijwerkingen. Dat gold ook voor



Figuur 1. William Withering en de introductie van *digitalis* (foxglove).

nieuwere, vaak effectievere middelen als flecaïnide en het oudere disopyramide. De vrees voor pro-aritmische effecten heeft deze klasse Ia- en Ic-middelen verdrongen, hoewel al decennia geleden door Myerburg in 1989 werd aangetoond dat combinatie met een bètablokkerend middel dat risico aanzienlijk verkleinde.

In 1948 publiceerde Raymond Ahlquist het geniale concept van de alfa- en beta-adrenerge receptoren, in 1962 gevolgd door de introductie van de beta-adrenerge antagonist (bètablokker) propranolol door de Schotse Nobelprijswinnaar James Black (1924-2010, figuur 2). Propranolol, geregistreerd door ICI en snel gevolgd door meer selectieve bètablokkers, begon zijn opmars



Figuur 2. James Black (1924-2010), Nobelprijswinnaar voor het ontwikkelen van het eerste bètablokkerende middel.

als antihypertensivum. De komst van propranolol betekende een ware doorbraak in de behandeling van angina pectoris, waarvoor tot dan toe alleen de nitraten beschikbaar waren. Nitroglycerine, dat door veneuze verwijding het hart ontlast, werd al ruim een eeuw toegepast. Na een reeks grote trials bleken bètablokkerende middelen effectief te zijn voor secundaire preventie na een myocardinfarct. De toepassing van bètablokkerende middelen bij voortgeschreden hartfalen volgde op het inzicht dat in deze categorie patiënten de up-regulatie van bètareceptoren contraproductief werkte op hart en circulatie. Daarnaast ontwikkelde aan het eind van de jaren zestig de Duitser Albrecht Fleckenstein calcium-antagonisten ter bestrijding van hypertensie en angina pectoris. Het geneesmiddel nifedipine bleek echter niet onverdeeld gunstig te zijn bij patiënten met onstabiele angina pectoris en hartfalen.

In 1970 introduceerde John Vane, op aangeven van zijn postdoc Sergio Ferreira, het potentiële belang van de remming van het angiotensine-converterend enzym (ACE) voor de behandeling van essentiële hypertensie. In de jaren zeventig werd voor het eerst een ACE-remmer geïsoleerd door David Cushman en Miguel Ondetti. Dit leidde in 1977 tot de registratie van de ACE-remmer captopril door de farmaceut E.R. Squibb. Aan de indicatie van captopril voor essentiële hypertensie werd een belangrijke bijdrage geleverd door de Universiteit Groningen, waar ook het initiatief ontsproot captopril toe te passen bij hartfalen en bij het acute myocardinfarct, gericht op de secundaire preventie van hartfalen. Een reeks analogen volgde, waarbij ACE-remmers ook renoprotectief bij diabetes mellitus type 2 bleken te zijn.

De laatste grote doorbraak in de 20e eeuw was de uitvinding eind jaren zeventig van de cholesterolsynthese en HMG-CoA-reductaseremmers door de Japanner Akira Endo. Merck bracht eind jaren tachtig simvastatine op de markt, waarmee voor het eerst een snelle en zeer effectieve daling van het LDL-cholesterol werd bereikt. Een fundamentele aanpak van atherosclerose leek in zicht en die gedachte was de basis van tal van studies naar regressie van coronaire sclerose, waaronder ook het in Nederland geïnitieerde MAAS- en REGRESS-onderzoek (zie ook vensters 19, 38 en 54).

Nederland heeft de afgelopen halve eeuw een grote reputatie opgebouwd met de methodologie en verantwoorde, veilige uitvoering van hoogwaardig geneesmiddelenonderzoek, in alle fasen: van translationeel onderzoek, de verschillende klinische fasen van onderzoek tot en met landmarktrials. Naast al de genoemde regressiestudies waren er vooraanstaande initiatieven voor en bijdragen aan trials op het terrein van hartfalen, trombolysen en restenose.

Hoewel interventies met katheter en scalpel aan hart en vaten het afgelopen decennium het gebruik van geneesmiddelen op een aantal terreinen hebben teruggedrongen, zullen geneesmiddelen toch vaak de behandeling in eerste aanleg blijven en in vele gevallen zelfs de enige mogelijke blijken, c.q. het *ultimum refugium* zijn bij een falende interventie en/of voortschrijdend hartlijden. Daarom zal ook voor de moderne cardioloog, gesteund door de ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, optimale kennis van de farmacotherapie van hart- en vaatziekten onontbeerlijk blijven.

1964 | Oprichting Nederlandse Hartstichting: de NHS

De Nederlandse Hartstichting, wie kent niet de Hartstichting? Vijftig jaar geleden opgericht, in 1964, door de hoogleraren cardiologie Herman Snellen en C.L.C. 'Tom' van Nieuwenhuizen. Voorafgaand aan de jaren zestig van de vorige eeuw was het aantal hartinfarcten in Nederland en omliggende landen sterk toegenomen en de belangrijkste doodsoorzaak geworden.



Figuur 1. Logo Nederlandse Hartstichting (NHS).

De Hartstichting richtte zich allereerst op voorlichting: verstandige voeding, niet roken, bewegen en de klachten die wijzen op een hartinfarct. Reanimatie bij een hartstilstand en revalidatie van hartpatiënten werden aandachtspunten. Burgers werden geschoold in reanimatie, wat resulteerde in betere overlevingskansen na een collaps, die anders een plotse dood zou zijn geweest. De Hartstichting en de NVVC werkten samen in de Commissie Hartrevalidatie, die onder meer richtlijnen voor revalidatie van hartpatiënten heeft opgesteld, zowel voor patiënten na een hartinfarct, als patiënten met hartfalen. De aantallen patiënten met verschillende vormen van hart- en vaatziekten werden in kaart ge-



Figuur 2 en 3. Links: Herman Snellen. Rechts: C.L.C. van Nieuwenhuizen.

bracht en jaarlijks gepubliceerd in de 'Cijferbrochures': aangeboren hartafwijkingen, hartinfarcten, beroertes, hartfalen, hartritmestoornissen, hartoperaties, dotterbehandelingen, pacemaker- en ICD-implantaties (figuur 4). Mede met steun van de Hartstichting werden steeds meer ambulances uitgerust met monitoren voor bewaking van het hartritme en ook met defibrillatoren. Wij zijn er nu aan gewend dat bij patiënten met een hartinfarct de diagnose vaak al door de ambulancemedewerkers wordt gesteld, en dat direct met de behandeling wordt begonnen. Vijftig jaar geleden eiste het overtuigingskracht om dit in te voeren. Ook

*Maarten Simoons
Marina Senten*



Figuur 4. De 'Cijferbrochure' van 2012.

de zorg voor patiënten met een beroerte is sterk verbeterd, mede dankzij inspanningen van de Hartstichting. In navolging van de coronary-care units werden in veel ziekenhuizen stroke units ingericht.

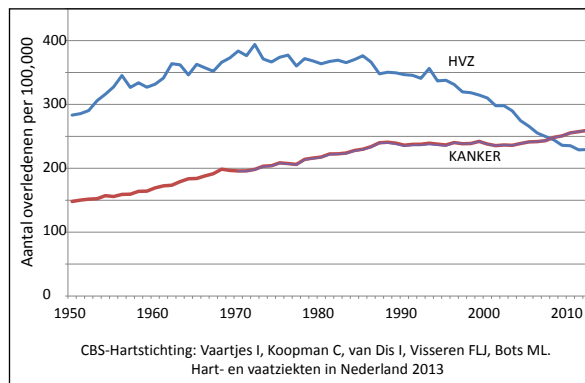
Het werk van de Hartstichting werd vanaf het begin gesteund door bijdragen van vele Nederlanders, bijeengebracht door de Vrienden van de Hartstichting, vrijwilligers die veel tijd en energie gaven en geven aan de bestrijding van hart- en vaatziekten.

Geleidelijk ontwikkelde de Hartstichting zich tot een professionele organisatie, met name onder leiding van dr. Bart Dekker (figuur 6), directeur van 1971 tot 1987, gericht op voorlichting en fondsenwerving voor wetenschappelijk onderzoek naar hart- en vaatziekten. Mede dankzij de activiteiten van de Hartstichting is het aantal hartinfarcten sinds een piek in de jaren zeventig gedaald, en zijn hart- en vaatziekten niet meer de belangrijkste oorzaak van overlijden in Nederland. Zowel

de preventie als de diagnostiek en de behandeling van hart- en vaatziekten zijn enorm verbeterd. Deze ziekten zijn echter niet verdwenen. Een toenemend aantal patiënten, vooral ouderen, lijdt aan chronische vormen van hart- en vaatziekten.

Onderzoeksvorstellen werden en worden beoordeeld door de Wetenschappelijke Advies Raad, ook vrijwilligers, gesteund door referenten uit Nederland en soms uit het buitenland. Het aantal aanvragen werd zo groot dat enkele jaren geleden werd besloten het programma aan te passen. In plaats van een groot aantal relatief kleine subsidies, van maximaal € 250.000, werd gekozen voor ondersteuning van grotere programma's waarin meerdere onderzoekscentra samenwerken met bedragen tot € 5.000.000 voor een periode van 5 jaar. Op deze wijze werd de samenwerking van onderzoekers in Nederland bevorderd, terwijl de kleinere subsidies eerder versnippering van het onderzoek tot gevolg hadden. De grotere subsidies worden toegekend na beoordeling door toponderzoekers uit het buitenland, en in overleg met de NWO (Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek), de KNAW (Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen) en de Nederlandse Universiteiten, samengebracht in CVON (CardioVasculair Onderzoek Nederland, figuur 7).

Bovengenoemde subsidies werden en worden toegekend op basis van voorstellen die door de onderzoekers zijn ontwikkeld, bottom-up. Daarnaast werden enkele specifieke onderwerpen gesteund die, naar het oordeel



Figuur 5. Sterfte in Nederland a.g.v. hart- en vaatziekten en kanker.

van de Hartstichting nog onvoldoende tot ontwikkeling waren gekomen, top-down. Voorbeelden zijn het Moleculaire Cardiologieprogramma (1994-2009) en Hartziekten bij vrouwen (2013-2018). Ook heeft de Hartstichting bijgedragen aan grote Nederlandse programma's als CTMM (Center for Translational Molecular Medicine) en BMM (BioMedical Materials).



Figuur 6. Dr. Bart Dekker, directeur van de Nederlandse Hartstichting van 1971 tot 1987.



Figuur7. Logo CardioVasculair Onderzoek Nederland (CVON).

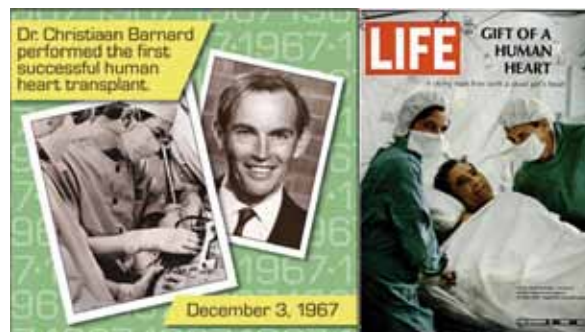
Naast de programmasubsidies ondersteunt de Hartstichting talentvolle (jonge) onderzoekers in verschillende stadia van hun ontwikkeling met persoonlijke subsidies, het zogenoemde Dekker-programma. Het totale bedrag dat de Hartstichting uitgeeft aan wetenschappelijk onderzoek is gestegen van € 70.000 in 1962 naar € 1.230.000 (1972), € 3.720.000 (1982), € 10.988.000 (1992), € 12.471.000 (2002) en zelfs € 32.400.000 in 2012.

De zorg voor en het onderzoek naar hart- en vaatziekten in Nederland staat op een hoog peil. De Hartstichting heeft in de vijftig jaar van haar bestaan hieraan een belangrijke bijdrage geleverd. Dit kon dank zij de bijdragen van velen. Ook in de komende jaren zullen hopelijk veel patiënten met hart- en vaatziekten mogen profiteren van de resultaten van voortgaand onderzoek, mede mogelijk gemaakt door de steun van veel Nederlanders.

1967 | De eerste harttransplantatie

In 1967 meldde de hartchirurg Norman Shumway (1923-2006, Stanford, Verenigde Staten) klaar te zijn voor de eerste harttransplantatie bij de mens. De eer van de primeur ging echter naar de Zuid-Afrikaanse chirurg Christian Barnard (1922-2001) in het Grootte Schuur Ziekenhuis in Kaapstad (figuur 1 en 2). Gebruikmakend van de protocollen van Shumway en Lower, onder wiens leiding hij enkele maanden experimenteel onderzoek had gedaan, verving hij het zieke hart van de 55-jarige Louis Washkansky door het hart van de 25-jarige Denise Darvall, die na een auto-ongeval hersendood was. De operatie slaagde. Omdat het verschijnsel 'afstoting' inmiddels bekend was uit dierexperimenteel onderzoek werd het hart enkele malen bestraald en kreeg de hartontvanger corticosteroïden en azathioprine toegediend. Deze medicijnen (immunosuppressiva) moesten de reactie van het afweersysteem (immuunsysteem) op het 'niet eigen' hart onderdrukken. Binnendringen van ontstekingscellen in het hart (= afstoting) zou namelijk de pompfunctie van het hart stilleggen. Washkansky overleed na 18 dagen ten gevolge van een longontsteking, die een bijkomend gevolg was van de anderszins noodzakelijke onderdrukking van het afweersysteem.

Chirurgen over de hele wereld wilden natuurlijk niet achterblijven zodat in 1968, in 17 centra, 102 transplantaties werden verricht. De resultaten waren desastreus

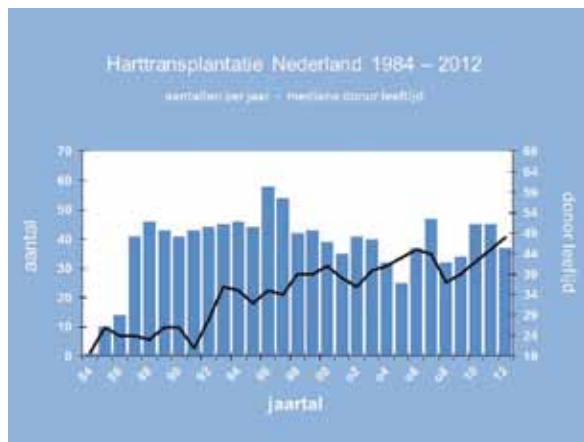


Figuur 1 en 2. Eerste aankondigingen van een succesrijke harttransplantatie door Christiaan Barnard in 1967.

(figuur 3). In 1971 zijn 146 van de 170 getransplanteerde patiënten al overleden. Door stug volhouden van een handvol centra is harttransplantatie uiteindelijk uitgegroeid tot een reële behandelingsoptie. Een belangrijke ontwikkeling was de hartbiopsie: een minuscuul hapje uit de hartspier, genomen met een dun tangetje dat via de halsader in de rechterhartkamer werd geschoven. Onder de microscoop was vervolgens te zien of er ontstekingscellen in de hartspier zaten. Afstoting kon zo in een vroeg stadium worden vastgesteld. Met azathioprine en corticosteroïden ter voorkoming van en antithymocytenglobuline als behandeling van afstoting steeg daarna de eenjaarsoverleving na harttransplantatie van 23% naar 46% in 1978.

Pas toen het immunosuppressivum cyclosporine, dat in 1980 werd geïntroduceerd, een aanzienlijke verbetering

van de overleving teweegbracht, achtten ook chirurgen in Nederland, Oostenrijk, Spanje en Italië de tijd rijp voor harttransplantatie. Een werkgroep, bestaande uit thoraxchirurgen, cardiologen en transplantatie-internisten van de academische ziekenhuizen van Groningen, Leiden, Rotterdam, Utrecht en het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein probeerde in 1983 tot overeenstemming te komen over centralisatie van harttransplantaties in Nederland, in 1 of 2 ziekenhuizen. Dit lukte echter niet. Daarop bereidden de teams uit Rotterdam en Leiden de eerste harttransplantatie in het geheim voor met een gezamenlijk protocol. Zonder toestemming van staatssecretaris Van der Reijden van Volksgezondheid en vooruitlopend op het advies van de Gezondheidsraad werd uiteindelijk op 24 juni 1984 de eerste harttransplantatie in Nederland uitgevoerd, in Rotterdam, door de cardiothoracale chirurgen Egbert Bos (Erasmus MC) en Hans Huysmans (LUMC). Kort daarop wees de staat-



Figuur 4. Aantal harttransplantaties in Nederland van 1984 tot 2012.

secretaris het Academisch Ziekenhuis Rotterdam aan als het centrum dat in 1985, in samenwerking met het Academisch Ziekenhuis Leiden, jaarlijks 10 transplantaties mocht uitvoeren. Het samenwerkingsverband tussen de academische ziekenhuizen van Utrecht en Groningen kreeg toestemming om vanaf 1986 ook 10 transplantaties per jaar te verrichten in Utrecht. Voorwaarde voor de subsidiëring van deze transplantaties was deelname aan een evaluatieonderzoek. Op grond van de uitkomsten van dit onderzoek besliste vervolgens staatssecretaris Dees in juli 1989 tot opname van harttransplantatie in het verstrekkingenpakket.

In Nederland steeg het aantal harttransplantaties na 1986 tot 40 à 50 per jaar, maar schommelt het aantal de laatste jaren slechts rond de 40 als gevolg van het tekort aan geschikte donoren (figuur 4). Dit tekort bestaat ondanks het feit dat de donorcriteria in de loop der jaren zijn verruimd en de mediane donoorleeftijd inmiddels is gestegen tot 49 jaar. Het transplantatieteam van het UMC Groningen, dat in 2007 ook een vergunning voor harttransplantatie kreeg, verwachtte het aantal transplantaties per jaar te kunnen verdubbelen door verdere verruiming van de donoracceptatieregels. Deze verwachting is echter niet uitgekomen. De resultaten van harttransplantatie in Nederland zijn uitstekend en beter dan de internationale overlevingspercentages gemeld in de *Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation*. Het tienjaarsoverlevingspercentage na harttransplantatie is inmiddels gestegen naar 70%.

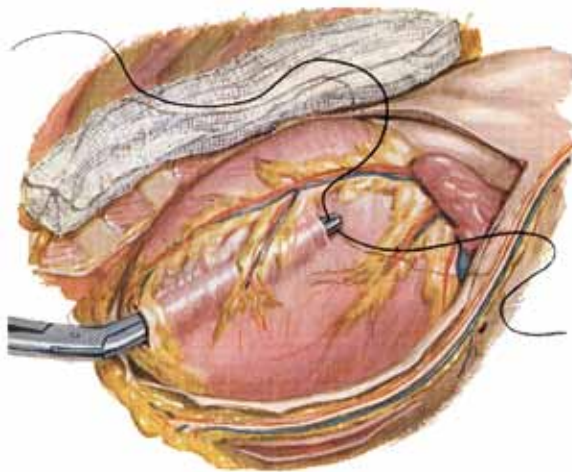


Figuur 3. De eerste resultaten waren desastreus.

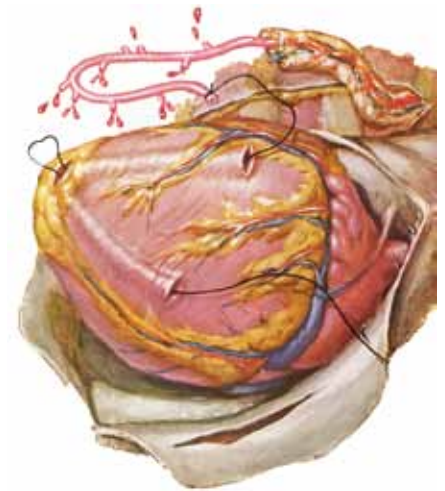
1967 | De eerste coronaire bypassoperaties, de hartluchtbruggen en het vervolg

De eerste effectieve chirurgische methode voor de behandeling van coronarialijden werd al in de jaren veertig van de vorige eeuw geïntroduceerd door de Canadese hartchirurg Arthur Vineberg (1903-1988). Hij was werkzaam in Montreal, en implanteerde een bloedende slagader van de borstwand, de arteria thoracica interna (destijds de arteria mammaria interna genoemd), in de hartspier in de verwachting dat zich

een collateraal vaatnet van de geïmplanteerde arterie naar de coronaire circulatie zou ontwikkelen (figuur 1). Het werk van Vineberg was mede gebaseerd op de diverse revascularisatieprocedures die de Amerikaanse chirurg Claude Schaeffer Beck (1894-1971) sinds 1935 uitvoerde in de Cleveland Clinic. Later kon Mason Sones (zie venster 27) angiografisch aantonen dat dit collaterale vaatnet onder bepaalde omstandigheden inderdaad



Figuur 1a. De vinebergoperatie. De linker arteria thoracica (mammaria) interna wordt van de borstwand losgemaakt en er wordt een tunnel gemaakt in het myocard, in dit geval onder een diagonale tak van de ramus descendens anterior.

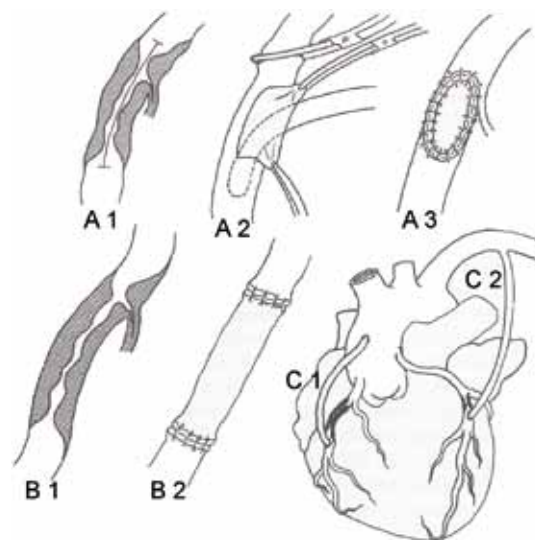


Figuur 1b. Er is een tweede tunnel gemaakt en de bloedende arteria thoracica interna wordt in de tunnels getrokken en daar gefixeerd.

tot stand kwam. In Groningen kon de latere Utrechtse hoogleraar cardiothoracale chirurgie Jaap Bredée de effectiviteit experimenteel bevestigen. Hierna werd de operatie volgens Vineberg, met enkele modificaties, gedurende enige tijd een algemeen geaccepteerde procedure die vanaf 1965 ook in Nederland op kleine schaal werd uitgevoerd, voor het eerst door de cardiochirurg Pierre Kuijpers uit Nijmegen en Sander Schaepkens van Rimpst (1917-1986) uit Utrecht. Buiten de Verenigde Staten en Europa was het de Russische hartchirurg Kolossov die de eerste *mammaria interna*-operaties verrichtte en daarover rapporteerde in 1967.

Met de introductie van de coronaire arteriografie en de veelbelovende ontwikkelingen in de algemene vaatchirurgie, kon het niet lang duren voordat getracht werd de atherosclerotische obstructies in de kransslagaders direct operatief te behandelen. De eerste operaties werden begin jaren zestig uitgevoerd en bestonden uit het verwijderen van de atherosclerotische plaques (endarteriëctomie). De resultaten van endarteriëctomie waren slecht zodat in veel gevallen werd overgegaan op het verwijden van de vernauwde arterie door middel van een *patch graft* en later door vervanging van het zieke segment door een stuk ader uit het been: de veneuze interpositiegraft (figuur 2). Ook voor deze operaties waren de langetermijnresultaten echter hoogstens matig en bovendien was de linker coronaire arterie slecht toegankelijk voor deze technieken.

In 1967 begon de uit Argentinië afkomstige René Favalaro (1923-2000), thoraxchirurg in de Cleveland Clinic, met bypassoperaties, een techniek die in de chirurgie van perifere vaten al langer met succes werd toege-



Figuur 2. Ontwikkeling van de directe coronaire chirurgie. A = 'Patch graft'-techniek met pericard patch. B = veneuze grafitinterpositie. C1 = veneuze bypassgraft op rechter coronaire arterie. C2 = linker arteria thoracica interna bypassgraft op linker coronaire arterie.

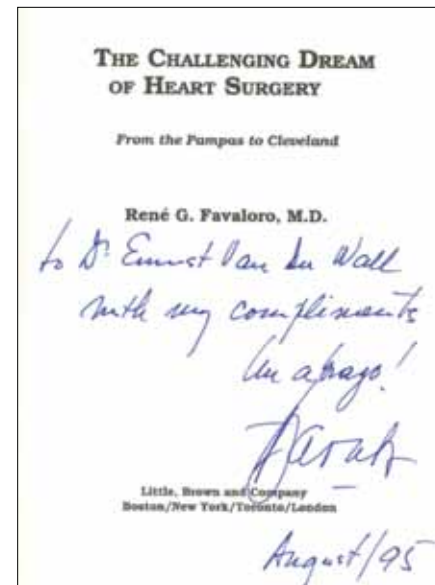
past. Bij deze operaties werden de atherosclerotische plaques niet verwijderd, maar overbrugd met een vene uit het been die van de aorta naar het gezonde deel van de kransslagader, stroomafwaarts van de vernauwing, werd gelegd (figuur 2). Hoewel Favalaro niet de eerste chirurg was die deze operatie verrichtte (een soortgelijke operatie was al in november 1964 door Michael DeBakey (1908-2008) in Houston verricht), was hij wel de eerste die aantoonde dat de coronaire bypassoperatie met betrekkelijk weinig risico bij een groot percentage van de patiënten met coronarialijden kon worden verricht. Favalaro en W. Dudley Johnson uit Milwaukee, die kort na elkaar en waarschijnlijk onafhankelijk van elkaar met coronaire bypasschirurgie zijn begonnen, hebben de basis gelegd voor een verantwoord begin

van deze nieuwe en effectieve behandeling van de grote groep van patiënten met coronarialijden.

Kort na de introductie maakte de coronaire bypasschirurgie wereldwijd een explosieve groei door. Dit werd door diverse factoren in de hand gewerkt, zoals de uitbreiding van faciliteiten voor coronaire arteriografie en de steeds beter wordende resultaten van chirurgie. Voorts waren de mogelijkheden van een alternatief door middel van medicamenteuze behandeling van coronarialijden zeer beperkt (behalve anticoagulantia en nitraten was er vrijwel niets); het onderzoek in de Cleveland Clinic, dat in 1973 aantoonde dat het natuurlijk (niet-chirurgische) beloop van coronarialijden veel desastreuzer was dan algemeen werd aangenomen, was ook een stimulans.

In Nederland leidde de toegenomen vraag naar chirurgische behandeling tot grote problemen. Uitbreiding van de chirurgische capaciteit was dringend noodzakelijk, maar werd door de regering geweigerd zodat de wachttijden voor patiënten opliepen tot meer dan een jaar. Het is te danken aan het moedige optreden van de hartpatiënt Henk Fievet, oprichter van de Nederlandse Hartpatiënten Vereniging, en Piet van Overveld, die in 1974 met een groep sympathisanten het gebouw van de Tweede Kamer bezetten, dat de impasse werd doorbroken. Ook organiseerden zij van 1976 tot 1984 luchtbruggen naar Houston, Londen en Genolier (Zwitserland). In het topjaar 1978 werden hierdoor 1179 van de 4059 Nederlandse patiënten die een openhartoperatie ondergingen in het buitenland geopereerd. In 1984 was de capaciteit in Nederland ten opzichte van 1976 ruimschoots verdubbeld, maar helaas namen na 1988 de wachttijden weer toe.

Na de introductie van de veneuze grafts zijn veel verbeteringen en uitbreidingen geïntroduceerd, zoals sequentiële bypasses waarmee meerdere stenoses met één graft overbrugd kunnen worden en het gebruik van zowel de linker als de rechter arteria thoracica interna als bypass. Een belangrijke ontwikkeling is ook geweest het plaatsen van bypasses met kloppend hart, zonder gebruikmaking van de hart-longmachine, waarmee de Leidse hoogleraar cardiothoracale chirurgie Hans Huysmans al in 1973 in het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht begon. Deze techniek is de laatste jaren weer meer in de belangstelling gekomen, mede dankzij het gebruik van een immobilisatieapparaat voor het hart dat ontworpen werd door de Utrechtse hoogleraar Cees Borst en door hem de 'Octopus' werd genoemd.

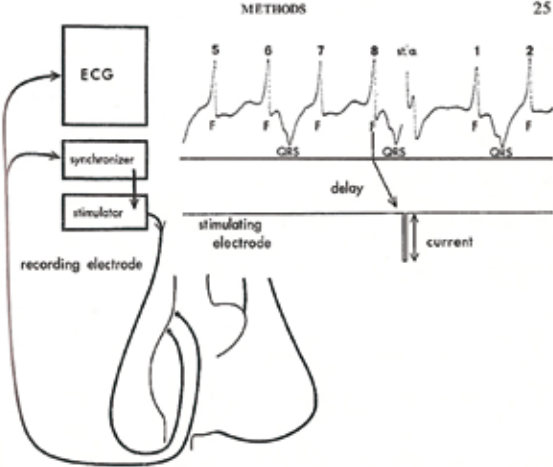


Figuur 3. Handtekening van Favoloro in zijn boek 'The challenging dream of heart surgery'.

1967 | Geprogrammeerd stimuleren van het hart: de basis van de moderne aanpak van hartritme-stoornissen

Dagelijks ziet de cardioloog bij patiënten afwijkingen van het hartritme op het elektrocardiogram en daarmee rijzen er vragen over de oorzaak en plaats van de afwijking in het hart, de prognostische betekenis (goed-aardig dan wel kwaadaardig), en de juiste benadering. De aanpak van hartritmestoornissen beleefde een doorbraak in de jaren zeventig door katheterdraden op verschillende plaatsen in boezem en kamer en langs het atrioventriculaire geleidingssysteem van het hart naar te leggen. Door deze katheterdraden met registratie- en stimulatieapparatuur te verbinden, kon men de plaats van oorsprong en het mechanisme van de ritmestoornis bepalen (figuur 1).

Onafhankelijk van elkaar werd deze aanpak in 1967 in Nederland geïntroduceerd door de onderzoeksgroep van Dirk Durrer in Amsterdam, en in Frankrijk door Philippe Coumel (figuur 2) en Robert Slama. Een belangrijke rol bij de ontwikkeling van geprogrammeerd stimuleren van het hart was in Amsterdam de intensieve samenwerking tussen de afdeling Cardiologie in het Wilhelmina Gasthuis en de afdeling Medische Fysica van Henk van der Tweel in Amsterdam.

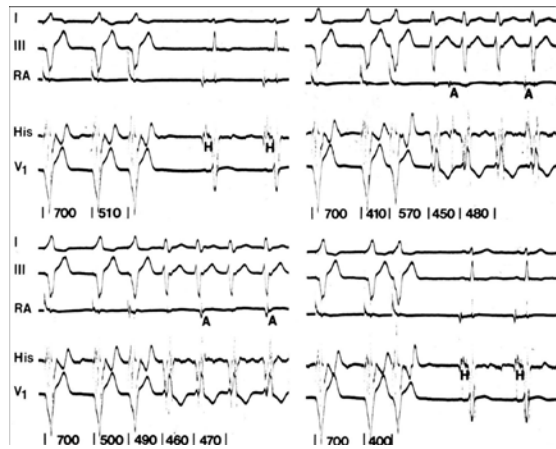


Figuur 1. Schematische weergave van hartstimulatie: synchronisatie van het intra-atriale signaal van een atriumflutter met een electrode en een geprogrammeerde extrastimulus via de andere elektrode.



Figuur 2. Philippe Coumel 1935-2004.

Al snel werd duidelijk dat met deze methodiek een nieuwe wereld werd geopend voor de diagnostiek en behandeling van hartritmestoornissen. Er werd gestart met het onderzoek van supraventriculaire ritmestoornissen en werd kort daarna gevolgd door analyse van ritmeafwijkingen op kamerniveau (figuur 3 en 4). In 1971 werd door Hein Wellens (Amsterdam, Maastricht)

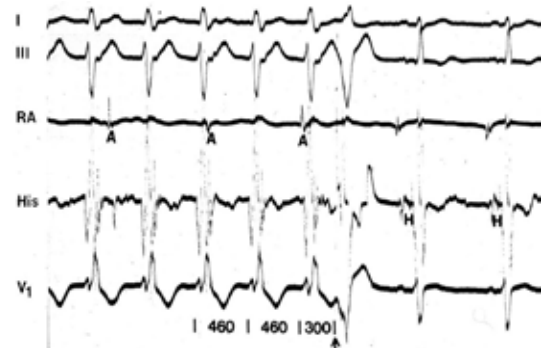


Figuur 3. Opwekken van een kamertachycardie met geprogrammeerde extrastimuli met intervallen van 500 tot 410 ms (registratie uit 1971).

het eerste boek over geprogrammeerd stimuleren van het hart gepubliceerd, getiteld *Electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias*. Nederland werd daarmee de bakermat van deze nieuwe ontwikkeling. Uit de hele wereld kwamen cardiologen naar ons land om zich erin te bekwamen. Na terugkeer in hun land van herkomst zorgden zij ervoor dat op vele plaatsen de nieuwe techniek in gebruik werd genomen. Snel werd duidelijk dat men met geprogrammeerd stimuleren van het hart de bij de patiënt optredende hartritmestoornis kon opwekken, lokaliseren en termineren. Dit leidde tot nieuwe behandelingsmogelijkheden, zoals het chirurgisch onderbreken van het tachycardiemechanisme, het beëindigen van tachycardiaaanvallen met behulp van een pacemaker door middel van antitachycardie pacing, en het bepalen van het meest effectieve antiaritmische geneesmiddel. Ook

werd geprogrammeerde hartstimulatie de basis voor de behandeling van hartritmestoornissen met behulp van katheterablatie. Hiermee kunnen wij patiënten blijvend van hun hartritmestoornis genezen.

Een ander belangrijk gevolg van het geprogrammeerd stimuleren van het hart om de ritmestoornis van de patiënt op te wekken en te lokaliseren, was dat men in Nederland met deze nieuwe kennis gewapend, het 12-afleidingenelektrocardiogram zorgvuldiger is gaan bekijken. Dat heeft het mogelijk gemaakt om ook met deze veel goedkopere techniek de plaats van ontstaan en het mechanisme van een ritmestoornis vast te stellen en de juiste behandeling te kiezen. Dagelijks worden wereldwijd 2,5 miljoen ecg's geregistreerd en het ecg is dan ook de meest gebruikte techniek (*het werkpaard*) in de cardiologie. Nederland mag er trots op zijn dat wij, nu al meer dan een eeuw sinds Einthoven, steeds een vooraanstaande rol hebben gespeeld in het ontwikkelen van het optimale gebruik van het elektrocardiogram.



Figuur 4. Bij dezelfde patiënt als in figuur 3 kan met een extrastimulus van 300 ms de kamertachycardie worden beëindigd.

1967 | Neurocardiologie: 'the heart-brain connection'

In 1967 publiceerde Stewart Wolf in *The Journal of the Oklahoma State Medical Association* het artikel *Neurocardiology*. Wolf (1914-2005) was een pionier van de psychosomatische geneeskunde, maar gaandeweg is de betekenis van het begrip neurocardiologie verruimd. Tegenwoordig wordt dit goed samengevat in de definitie die David Goldstein in 2012 gaf: *Neurocardiology refers to physiological and pathophysiological interplays of the nervous and cardiovascular systems*. Een breed interdisciplinair aandachtsgebied dat zich niet gemakkelijk in een venster laat vangen!

De rusthartfrequentie heeft een belangrijke prognostische waarde. Rosenblueth en Simeone toonden in 1934 aan dat de hartfrequentie benaderd kan worden door het product van de intrinsieke hartfrequentie, de versnelling door sympathische invloed en de vertraging

door parasympathische invloed. Door achtereenvolgens complete adrenerge blokkade met behulp van een bèta-blokkerend middel en complete cholinerge blokkade met behulp van atropine toe te passen, kunnen deze componenten, en derhalve de sympathovagale balans worden gemeten. De rusthartfrequentie heeft een belangrijke prognostische waarde.

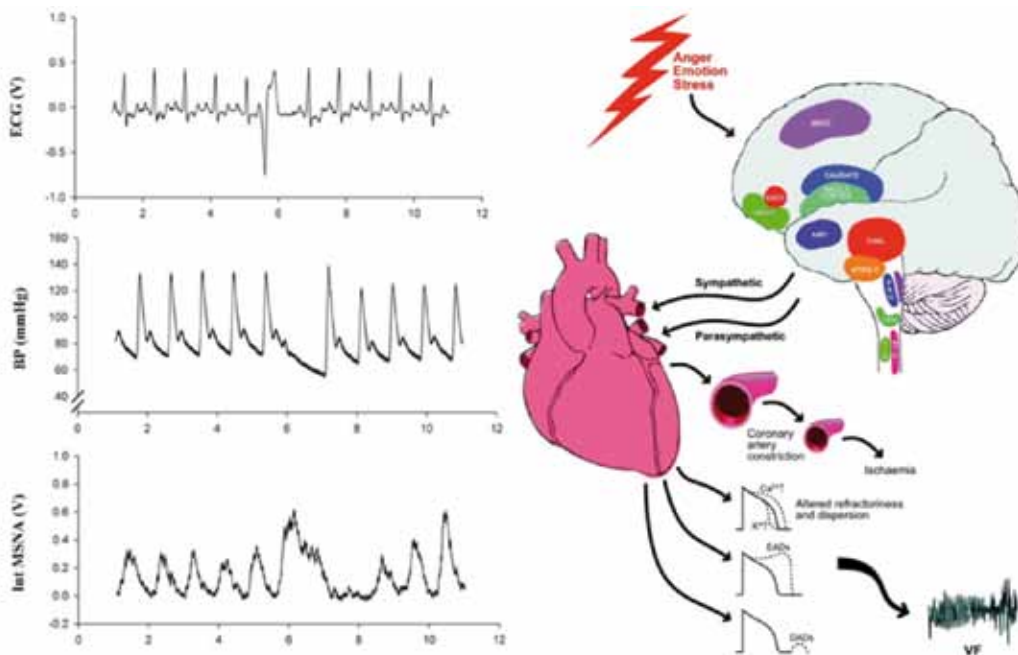
Eind jaren zestig van de vorige eeuw begonnen Sleight en Pickering in Oxford invasief baroreflexsensitiviteit te schatten door farmacologisch een bloeddrukverandering te induceren en vervolgens de reflexmatige verandering van het interval tussen hartslagen te meten. Niet lang daarna begon Sayers in Londen met hartritmevariabiliteitsanalyse. Analyse van de slag-op-slagvariabiliteit van het hartritme geeft inzicht in hoe het autonome zenuwstelsel voortdurend het cardiovasculaire systeem controleert.



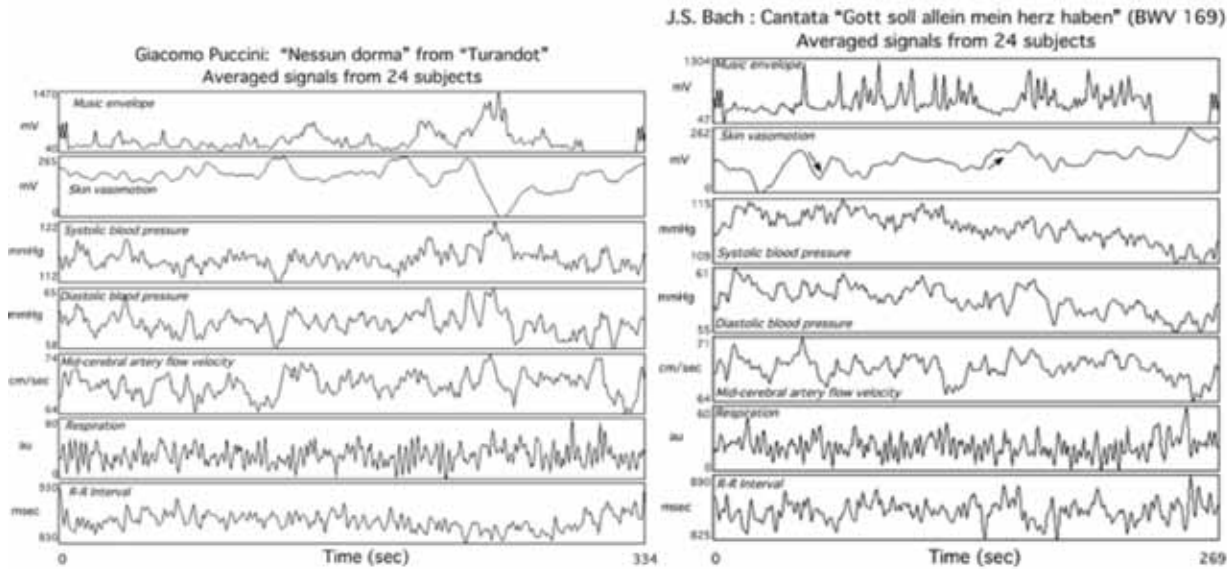
Figuur 1. Continue meting van de arteriële bloeddruk op basis van het principe van Peñáz.

De fysioloog Peňáz uit Brno (Tsjechië) patenteerde in 1968 een methode om de arteriële bloeddruk non-invasief continu te meten aan de vinger (figuur 1). Op basis van dit meetprincipe werd later onder andere door Karel Wesseling en collega's in Amsterdam de Finometer (oorspronkelijk Finapres) vervaardigd. Dit maakte het mogelijk om naast hartritmevariabiliteit (doorgaans in het ecg gemeten) ook bloeddrukvariabiliteit te meten. Door gemeenschappelijke analyse van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit was het vanaf de jaren tachtig mogelijk om non-invasief de baroreflexsensitiviteit te schatten. La Rovere en anderen toonden aan dat een verlaagde baroreflexsensitiviteit prognostisch ongunstig is.

In de jaren zestig en zeventig werd in Uppsala (Zweden) in de groep van Hagbarth de microneurografie bij mensen ontwikkeld. Met name in de peroneuszenuw registreerde men sympathische activiteit. Dit heeft geleid tot belangrijke inzichten in de reactie van de sympathicusactiviteit op veranderingen in de bloeddruk, ook ten gevolge van ritmestoornissen. In de jaren tachtig en negentig ontstond, onder andere door het onderzoek in de groepen van Zipes en Antzelevitch, een duidelijker beeld van de inhomogeniteit van de elektrofyysiologische eigenschappen van het hart en de inhomogeniteit in de sympathische en parasympatische innervatie van het hart, wat aritmogene situaties op kan leveren (figuur 2).



Figuur 2. In het linkerdeel van de afbeelding is in het ecg een extrasystole te zien die in de bloeddruk (BP) geen pulsatie veroorzaakt. Rechts is te zien hoe bij mentale belasting het autonome zenuwstelsel de elektrofyysiologische eigenschappen van het hart kan veranderen en zo ritmestoornissen kan opwekken.



Figuur 3. Polygrafie tijdens het luisteren naar Puccini (links) en Bach (rechts). Het is duidelijk te zien, onder andere aan de hoogte en het verloop van de bloeddruk, dat Bach ontspannend werkt. Ook is te zien dat de luisteraars reageren op het crescendo bij Puccini, onder andere met bloeddrukstijging.

Music is the only religion that delivers the goods

Frank Zappa

Velen onder hen die in muziek geïnteresseerd zijn, houden zich wel eens bezig met de vraag wat de invloed van muziek is op het cardiovasculaire systeem. Of de vraag of er bijna letterlijk muziek in het hart zit (*With a song in my heart*). Deze vragen horen thuis bij de neurocardiologie omdat zowel het hoofd als het hart bij dit onderwerp betrokken zijn.

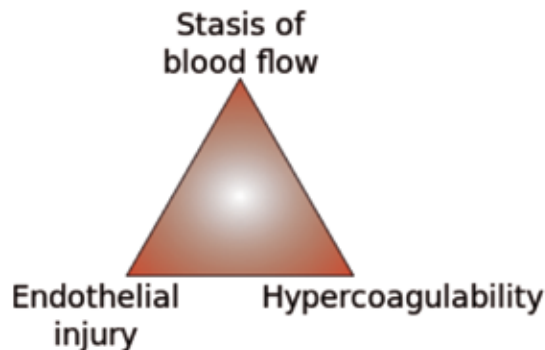
Om met het laatste punt te beginnen: het hart genereert ontegenzeggelijk een ritme. Muzikaal gezien komt dat echter niet veel verder dan een boombox, en hoe

mooi zo'n beat ook kan zijn voor sommigen, voor velen zit er weinig afwisseling in, en is de muziek niet interessant. Het ritme wordt bovendien een beetje minder fraai als er hartritmevariabiliteit aan te pas komt, en ritmestoornissen zouden in een enigszins vast patroon moeten voorkomen om interessant te worden als ritme. Een andere vraag is wat er met het cardiovasculaire systeem gebeurt tijdens het luisteren naar muziek. Daarvan kan gezegd worden wat eenieder al aanvoelt: dan gebeurt er inderdaad 'iets'. Wat er precies gebeurt hangt af van het soort muziek: in feite dobbert de toehoorder mee op de golven van de aangeboden muziek, die exciterend of relaxerend kan werken (figuur 3).

35

1967 | Nederland: de geboortegrond van de antitrombotische therapie

In 1856 postuleerde de befaamde Berlijnse patholoog Rudolf Virchow (1821-1902) dat trombose een pathologische vorm is van bloedstolling in een bloedvat. De drie sleutelementen van trombose waren volgens hem: 1) een beschadigde vaatwand, 2) veranderingen in bloedstroomsnelheid en 3) afwijkende samenstelling van het bloed; de zogeheten trias van Virchow (figuur 1). Zijn postulaten werden jarenlang verguist, omdat tot ver in de 20e eeuw de gangbare mening was dat trombose een postmortaal artefact is (figuur 2). We weten nu dankzij de angiografie en echocardiografie wel beter. En dit heeft geleid tot veel vaak levensreddende vormen van antitrombotische therapie. Bij niet iedereen in Nederland is bekend dat op veel punten Nederlandse onderzoekers hiervoor de eerste steen hebben gelegd.



Figuur 1. Trias van Virchow.

Secundaire preventie na het hartinfarct bestond gedurende enige decennia uitsluitend uit behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA), zoals acenocoumarol en fenprocoumon. Dit was gebaseerd op de uitkomsten van klinische trials uit de jaren veertig tot zeventig van de vorige eeuw in de Verenigde Staten en Engeland. Deze onderzoeken gingen vaak mank aan een slecht design en wankel uitkomstmaten. Dankzij de introductie van computers werden in Nederland al in de jaren zestig placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken gedaan op dit gebied. Ook deze lieten een enorm voordeel zien in het voorkómen van een re-infarct, én ook van een beroerte. Onbekend was evenwel hoe lang met VKA moest worden doorgegaan.

De eerste dubbelblinde(!) trial in Nederland werd uitgevoerd in 1967: de befaamde 60+ Reinfarction Trial. Dit onderzoek werd geleid door Fredy Loeliger (Leiden) en Jan Tijssen (Amsterdam) en liet overtuigend zien dat staken van anticoagulantia na vijf jaar grote risico's op recidief en beroerte inhield. Daarmee was de wereldstandaard gezet. Begin jaren tachtig druppelden de eerste resultaten met aspirine binnen vanuit Engeland en de Verenigde Staten, eerst in de neurologie en later in de cardiologie, waar de auteur destijds aan meegewerkt heeft. De eenvoud, de patiëntvriendelijkheid en

het effect waren, ook in Nederland, de dolksteek voor de VKA na het hartinfarct. Toch deed zich de volgende vraag voor: wat is beter na een hartinfarct, aspirine of VKA? Ook hier liep Nederland voorop door deze vragen te beantwoorden in de bekende ASPECT-2-, APRICOT-2- en CABADAS (na CABG) -onderzoeken (zie ook venster 54). In twee van de drie onderzoeken bleken VKA-effectiever dan aspirine. Ook deze resultaten hebben invloed gehad op de Europese en Amerikaanse richtlijnen.

Lang werd vermoed dat preventie van beroerte bij atriumfibrilleren (AF) het best kon geschieden met VKA, maar enig bewijs ontbrak. Men achtte gerandomiseerd onderzoek onmogelijk, omdat deze duizenden, ja zelfs tienduizenden patiënten zouden moeten insluiten gelet op de relatieve geringe incidentie van beroerte bij atriumfibrilleren. Toch is het gelukt, mede dankzij de European Atrial Fibrillation Trial, geleid door de neuroloog Jan van Gijn en epidemioloog Ale Algra (beiden Utrecht), die lieten zien dat VKA enorm effectief zijn na een eerste beroerte bij AF. Ook dit onderzoek veranderde mede de richtlijnen, evenals overigens het bekende Nederlandse TIA-onderzoek onder dezelfde leiding, dat een hoge tegen een lage dosis aspirine onderzocht na een TIA of lichte beroerte.

Waarin Nederland achterliep en -loopt, is de introductie van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) bij AF. Hoewel veel Nederlandse patiënten werden ingesloten in de grote en succesvolle VKA-gecontroleerde trials met in totaal ruim 55.000 patiënten, was de overheid traag met goedkeuring én vergoeding van deze



Figuur 2. Virchow (1821-1902), 'The father of modern pathology' doceert zijn befaamde trias.

geavanceerde middelen. Dit doet denken aan de het clopidogreldrama uit de jaren negentig bij patiënten die gestent waren. Ook hier gebeurden ongelukken, omdat goedkeuring en vergoeding niet gerealiseerd werden. In tegenstelling tot de introductie van de NOAC's, ging de beroepsgroep de overheid hier wél te lijf en werd dankzij een juridische actie onder leiding van toenmalig NVVC-voorzitter Jaarsma clopidogrel goedgekeurd en vergoed. Zo niet met de NOAC's, waar de beroepsgroep juist een afwachtende houding aannam, zodat de fabrikanten helaas zover gingen om de middelen direct aan de patiënten te vergoeden.

Al met al heeft Nederland tot ongeveer 2005 voorop gestaan in de wetenschap op het gebied van de trombosezorg, en heeft het ook de implementatie met de trombosediensten en nieuwe plaatjesremmers sterk bevorderd. Het is te hopen dat deze draad weer wordt opgepakt. De *Leidraad Introductie Nieuwe Antistollingsmiddelen* is een goede nieuwe start.

36

1970 | Dirk Durrer: boegbeeld van ritmeonderzoek in Nederland



Figuur 1. Dirk Durrer 1918-1984.

Primo movens ultimum moriens (Wat het eerst beweegt sterft het laatst)

Dirk Durrer, 1958

Toen Dirk Durrer (figuur 1), geboren in 1918 in Schiedam en opgeleid tijdens de oorlogsjaren door de latere hoogleraar Van Ruyven in Utrecht, in 1946 in het voormalig Wilhelmina Gasthuis (WG) in Amsterdam (figuur 2) zijn werkzaamheden begon, had hij een wetenschappelijk georiënteerde cardiologie voor ogen. Daartoe was hij immers door de hoogleraar Formijne aangetrokken. In 1952 promoveerde Durrer summa cum laude aan de Universiteit van Amsterdam op een proefschrift over de elektrische activatie van de linkerventrikel van het hart. In 1957 werd Durrer benoemd als hoogleraar Cardiologie en Klinische Fysiologie aan de Universiteit van Amsterdam. Het zou nog twaalf jaar duren voordat in 1969 het specialisme Cardiologie onafhankelijk werd van de Interne Geneeskunde en een zelfstandige afdeling werd. Drie jaar later werd een eigen gebouw, gedeeltelijk betaald met kruiswoordpuzzels in het dagblad *De Telegraaf*, op het terrein van het ziekenhuis geopend. Tot grote spijt van Durrer en zijn medewerkers werd later het Academisch Medisch Centrum (AMC) aan de oostelijke rand van de stad gebouwd en moest

zijn eigen afdeling daarin in 1981 opgaan. Zijn afkeer daarover verwoordde hij in de rede die hij op de 351e Dies Natalis van de Universiteit Amsterdam hield, maar de verhuizing was onomkeerbaar.

Ondanks deze frustratie kon Durrer (hij overleed in 1984) terugzien op een indrukwekkende bijdrage aan nieuwe klinische en experimentele kennis van de cardiofysiologie en hartritmestoornissen. Zijn indrukwekkende status in de wetenschappelijke wereld werd duidelijk door talloze onderscheidingen, met onder meer de Distinguished Scientist Award van de American College of Cardiology. De stroom van onderzoekers die vanaf



Figuur 2. Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam.

1950 naar zijn laboratorium en kliniek kwamen om kennis op te doen, getuigden het meest van zijn betekenis voor de cardiologie.

De aanzet hiervoor ontstond rond 1950 door de inspirerende samenwerking tussen Durrer en de fysicus Henk van der Tweel. Dit leidde tot de zelfgemaakte programmeerbare elektrische stimulator en een vierkanaalsoscilloscoop, waarmee activatiepatronen van de linkerkamerwand van de hond in kaart werden gebracht en de genese van het electrocardiogram werd verkend. De volgende stap was de toepassing van geprogrammeerde elektrische hartstimulatie in de hartkatheterisatiekamer, ontworpen door Leo Schoo, waarmee ritmestoornissen konden worden opgewekt en getermineerd (zie venster 33). Deze methode leverde inzicht in de mechanismen en locatie van accessoire AV-bundels en tachycardieën bij het WPW-syndroom, de genese van echobeats, aberrante intraventriculaire geleiding, dual AV-geleiding en AV-nodale tachycardieën. Medewerkers die in de jaren 1960-1975 onder leiding van Durrer deze onderwerpen exploreerden waren Van Dam, Van Lier, Van der Kooij, Buller, Zimmerman, Roos, Wellens, en Schuilenburg.

Eind jaren zestig werden waarnemingen van de totale excitatie van het menselijk hart uitgevoerd, met als resultaat de meest geciteerde publicatie van de Amsterdamse groep in 1970 in het tijdschrift *Circulation*. Toen bestond er nog geen harttransplantatie noch verzoek om donatie. Bij patiënten met een 'cerebrale dood', meestal als gevolg van een verkeersongeluk, werd na



Figuur 3. Durrernaald.

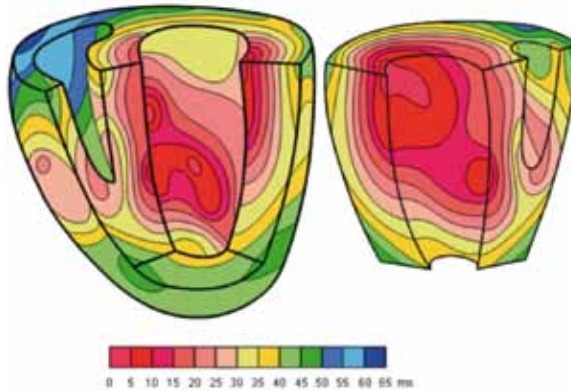
toestemming van de familie, via thoracotomie het hart uitgenomen. Met langendorfperfusie en dierlijk bloed kon het hart nog 4 tot 6 uur in een kloppende toestand gehouden worden, waarbij epicardiale, transmurale en endocardiale activatietijden werden gemeten met maximaal 870 'durrernaalden' die 10 tot 20 elektroden bevatten (figuur 3). Met bi- en unipolaire elektrogrammen werd de lokale depolarisatie in kaart gebracht. Voor het eerst in de geschiedenis brachten Dirk Durrer, Ruud van Dam, Gerrit Freud, Chiel Janse, Frits Meijler en Robert Arzbacher de totale depolarisatie van het hart van zeven mensen in kaart (figuur 4).

De bouw van een Eerste Harthulp (EHH) in 1978 typeerde een nieuwe fase in Durrer's bestaan (zie venster 28) en bracht een serie onderzoeken op gang over het ischemisch myocard met thema's als primair ventrikelfibrilleren, lidocaïne voor de preventie van fatale kamerritmestoornissen (Henk Lie), de betekenis

van natriumnitroprusside bij het acute myocardinfarct (Joost Durrer) en AV-geleidingsstoornissen bij het infarct (Fred Tans). Ook werd de prognose van jonge patiënten met een doorgemaakt hartinfarct al dan niet met coronaire afwijkingen vastgelegd (George David). Zoals te verwachten lokten klinische observaties experimenteel onderzoek uit: Chiel Janse en Frans van Capelle, samen met de buitenlanders Kleber, Downar en Cardinal, leverden nieuwe inzichten in de mechanismen, tijdsbeloop en elektrocardiografische veranderingen van geïsoleerde proefdierharten tijdens acute coronaire afsluitingen. De *border zone* tussen ischemisch en nor-



Prof. Durrer en Prinses Juliana bij de opening van de nieuwe Hartkliniek in het Wilhelmina Gasthuis in 1972.



Figuur 4. Totale excitatie van het hart.

maal weefsel kon worden gekenschetst met typische metabole, histochemische en morfologische veranderingen en daarmee werd de reden voor van fatale kameritmestoornissen duidelijker.

In ons land leven nog veel leerlingen van Durrer met een grote affiniteit voor het elektrocardiogram en hartitmestoornissen. Dirk Durrer kan trots en tevreden zijn met zijn professionele nazaten die voor ons land een grote reputatie op het terrein van de elektrocardiologie en elektrofysiologie hebben opgebouwd.

1972 | Oprichting Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland: het ICIN

In 1972 richtte Dirk Durrer (zie venster 37) het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) op.



Figuur 1. ICIN-logo 2013.

Het doel dat Durrer voor ogen stond, was gezamenlijke coördinatie van wetenschappelijk onderzoek in de academische cardiologische centra van de universitaire medische centra in Nederland. Daarnaast optimale inzet van deskundigheid, talent en geld voor de cardiovasculaire wetenschap. Dat idee bleek levensvatbaar en zo werken sinds 42 jaar alle 8 academische cardiologische centra van Nederland samen binnen het ICIN (figuur 2). Het ICIN is daarmee een unieke netwerkstructuur, zowel binnen Nederland, Europa als wereldwijd. Na Durrer werd Frits Meijler (Utrecht) directeur van het ICIN in de periode 1983-1993. In 1993 werd het ICIN een instituut van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). De periode Meijler werd gevolgd door een duo-directoraat met Hein Wellens (Maastricht) en Klaas Bom (Rotterdam) van 1993-2003 (figuur 2). In 2003 werd het directoraat overgenomen door Cees

Visser (Amsterdam) en Wiek van Gilst (Groningen). Door het vroegtijdig overlijden van Cees Visser werd in 2007 de cardioloog-directeur opgevolgd door Ernst van der Wall (Leiden). Wiek van Gilst nam na 10 jaar directoraat ICIN afscheid en werd in januari 2014 aangesteld als Wetenschappelijk Directeur van de Hartstichting. In het najaar van 2012 onderging het ICIN zijn 6-jaarlijkse evaluatie door een internationale externe commissie die het ICIN als *Centre of Excellence* aanmerkte. Het ICIN verricht wetenschappelijk onderzoek op vijf hoofdlijnen: atherosclerose, hartritmestoornissen, aangeboren hartafwijkingen, fartfalen en beeldvorming.



Figuur 2. ICIN als netwerkorganisatie.



Figuur 3. Prins Bernard en prof. Hein Wellens bezichtigen het nieuwe ICIN-onderkomen aan de Catharijnesingel in Utrecht.

Ernst van der Wall



Figuur 5. Installatie ICIN-hoogleraren in 2006.



Figuur 6. 40-jarig bestaan ICIN (Netherlands Heart Journal, februari 2012).

1. Het atherosclerose onderzoek is gericht op de grote klinische problemen die veroorzaakt worden door het dichtslibben van de bloedvaten (aderverkalking).
2. Hartritmestoornissen zijn de belangrijkste oorzaak van plotse dood, ook al op jonge leeftijd. Genetische oorzaken dienen daarom al vroeg te worden opgespoord.
3. Het aantal volwassenen dat een aangeboren hartafwijking overleeft neemt drastisch toe door sterk verbeterde cardiothoracale chirurgie. Deze groep verdient optimale zorg en begeleiding. Nader onderzoek naar de genetische basis van erfelijke hartziekten is noodzakelijk.
4. Hartfalen komt in toenemende mate voor in de vergrijzende bevolking. In de toekomst is het mogelijk om patiënten met hartfalen met nieuwe hartspiercellen, ontwikkeld uit ongedifferentieerde stamcellen, beter te behandelen (stamceltherapie).
5. Beeldvorming van het hart en de vaten is onmisbaar geworden voor een adequate diagnostiek van patiënten met diverse hartafwijkingen. Zo kan men tegenwoordig al in een vroege fase atherosclerose en hartfalen opsporen (vroegdiagnostiek).

Over de jaren heeft het ICIN een dominante rol gespeeld bij de uitvoering van multicentrisch onderzoeken zoals het ICIN-trombolysisonderzoek, CABADAS, REGRESS, RACE, ICTUS, HEBE, ATHERO-EXPRESS, ZAHARA, en BIOMARCS. In 2001 werd onder auspiciën van het ICIN de grootse databank ter wereld met volwassen patiënten met aangeboren hartafwijkingen opgericht (CONCOR) en in 2008 een (inter)nationale cardiogenetische faciliteit (het Durrer Centrum). Recent



Figuur 4. Installatie ICIN-hoogleraren in 1986: Pedro Brugada, Cees Visser en Patrick Serruys.

is een strategische samenwerking opgezet met universiteiten en ziekenhuizen in Singapore met het doel een gezamenlijke databanken op te zetten op het terrein van atherosclerose en vaatpathologie. Veel onderzoek werd en wordt verricht in samenwerking met de WCN, de NVVC en de NHS (zie ook venster 54).

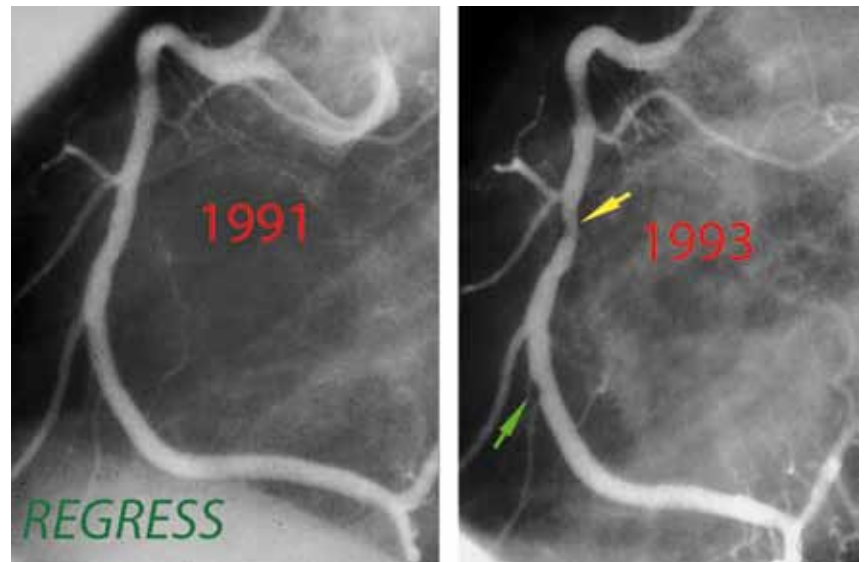
Via ICIN-stimuleringsfondsen, ICIN-fellows, en ICIN-hoogleraren (figuur 4 en 5), en het recent opgezette Young ICIN draagt het ICIN wezenlijk bij aan de wetenschappelijke vooruitgang op cardiovasculair terrein, zowel nationaal als internationaal.

In februari 2012 vierde het ICIN zijn 40-jarig bestaan (figuur 6). De naam werd in januari 2013 gewijzigd in ICIN-Netherlands Heart Institute.

1976 | Eerste HMG-CoA-reductase-remmer (statine) beschreven

Vanaf ongeveer 1970 kwamen nieuwe wetenschappelijke inzichten beschikbaar dat bloedcholesterolspiegels verlaagd konden worden door middel van de remming van het 3-hydroxy-3methylglutarylco-enzym-A (HMG-CoA)-reductase. Dit enzym speelt namelijk een belangrijke rol bij de synthese van cholesterol (zie ook venster 19). In 1971 startte de Japanse onderzoeker Akira Endo (1933) een onderzoek naar microbiële producten die in staat zijn het HMG-CoA-reductase, een belangrijk enzym in de synthese van LDL-cholesterol, te blokkeren. In 1973 stuitte hij op de schimmel *Penicillium citrinum*. De stof citrinine, aanvankelijk getest als antibioticum, bleek zeer goed in staat HMG-CoA te remmen. In 1976 isoleerde Endo voor het eerst een statine als remmer van HMG-CoA-reductase. Jaren van onderzoek volgden waaruit onder andere bleek dat het middel – inmiddels mevastatine gedoopt – bij proefdieren en bij mensen met een primaire hypercholesterolemie inderdaad het cholesterol in het bloed effectief kon verlagen. Deze bevindingen stimuleerden onderzoek naar nog betere mevastatineanalogen en begin jaren negentig werden drie statines (lova-, simva- en pravastatine) goedgekeurd en op de markt gebracht ten behoeve van cholesterolverlaging. De gangbare naam voor deze klasse werd 'vastatines' en in de praktijk werd dit verder afgekort tot 'statines'. Deze medicamenten konden

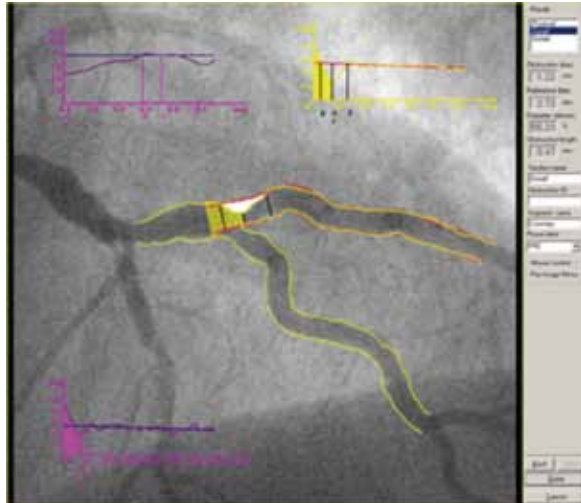
het LDL-cholesterol met ongeveer 25-35% verlagen. De centrale vraag was uiteraard of LDL-cholesterolverlaging ook resulteerde in minder progressie van atherosclerose, minder noodzaak voor revascularisatie-procedures (PCI's en coronaire bypassoperaties) en uiteindelijk ook in minder hartinfarcten en minder doden. Om deze vragen te beantwoorden werden midden jaren negentig twee soorten onderzoeken tegelijkertijd uitgevoerd waarbij hart- en vaatpatiënten of een statine kregen of een placebo gedurende vele jaren en wer-



Figuur 1. Voortgang van atherosclerose in de kransslagaders in 2 jaar tijd.

den deze patiënten nauwkeurig vervolgd. Deze types onderzoek waren:

1. angiografische onderzoeken: hierbij wordt door middel van herhaalde coronaire angiografieën eventuele voortgang of regressie van atherosclerose in de kransslagaders met computerondersteunde kwantitatieve analyse (zie ook venster 27) gemeten (figuur 1 en 2). Bij latere onderzoeken heeft IVUS (intravasculaire ultrasound) van de kransslagaders geleidelijk terrein gewonnen als vervanging van of in combinatie met angiografisch vervolgonderzoek;
2. klinische gebeurtenisonderzoeken: hierbij wordt nauwkeurig bijgehouden wie tijdens de studielooptijd een revascularisatieprocedure moet ondergaan, of een hartinfarct krijgt of eventueel sterft.

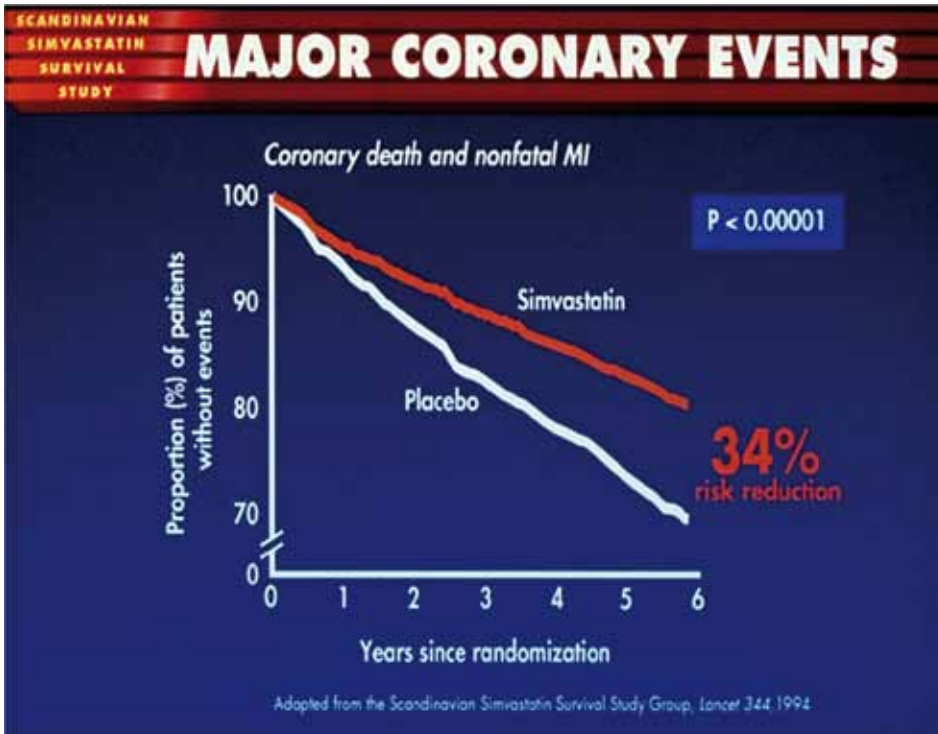


Figuur 2. Kwantitatief angiografisch onderzoek naar vernauwingen in de coronaire vaten.

Beide onderzoeken hebben zeer belangrijke informatie opgeleverd en hebben ook een zeer grote en waardevolle Nederlandse bijdrage gekend die nog immer voortduurt. Angiografische onderzoeken, zoals het door het ICIN ondersteunde REGRESS-onderzoek en het Rotterdamse MAAS-onderzoek, lieten duidelijk zien dat er gemiddeld minder progressie, en soms zelfs regressie, van atherosclerose in de kransslagaders is door behandeling met een statine. De klinische gebeurtenisonderzoeken met statines, het 4S-onderzoek was hiervan het prototype met 4444 bestudeerde patiënten in Scandinavië, lieten het 35% minder voorkomen van revascularisatieprocedures, hartinfarcten en ook hartdood zien! (figuur 3).

Werden de eerste onderzoeken alleen nog bij hartpatiënten uitgevoerd met een fors verhoogd cholesterol, al spoedig volgden onderzoeken in hartpatiënten met een relatief normaal cholesterol of vervolgens in mensen met een verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten en een verhoogd cholesterol, maar (nog) zonder evidente hartklachten, zoals bijvoorbeeld het WOSCOPS-onderzoek. Ook in al deze categorieën werden vergelijkbare gunstige resultaten gevonden. In aanvullende onderzoeken werd daarna gevonden dat krachtigere nieuwe statines (zoals atorvastatine in de PROVE-IT-studie) die nog meer LDL-cholesterolreductie (tot 50%) kunnen geven bij bepaalde patiëntcategorieën zelfs een nog grotere ziektereductie kunnen geven.

Deze gunstige resultaten hebben aanleiding gegeven, zoals verwoord in Nederlandse en internationale richt-



Figuur 3. Resultaten van het Scandinavische 4S onderzoek (Scandinavian Simvastatin Survival Study).

lijnen, dat in principe bij alle patiënten met hart- en vaatziekten of een fors verhoogde kans hierop, cholesterolverlaging door middel van statines moet worden gestart of tenminste overwogen. Het is echter nog niet helemaal duidelijk welke statines de voorkeur verdienen en hoe intensief de behandeling moet zijn, of wat de

streefwaarden van potentieel atherogene lipiden moeten zijn. Hoe dit ook zij: vast staat in ieder geval dat statines wereldwijd hebben bijgedragen aan een sterk verbeterde prognose van patiënten met coronarialijden en personen die een verhoogde kans daarop hebben.

39

1977 | Eerste percutane transluminale coronaire angioplastiek



Figuur 1. Charles Dotter (1920-1985).



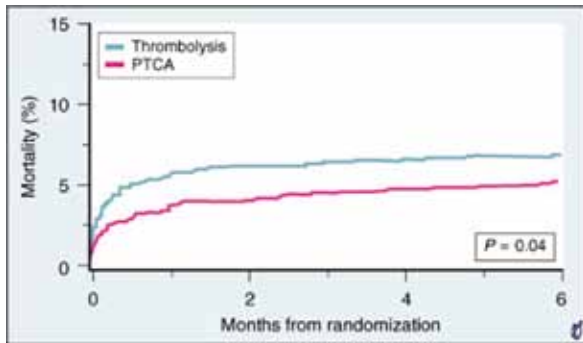
Figuur 2. Andreas Grüntzig (1939-1985).

Op 16 september 1977 verrichtte de cardioloog Andreas Grüntzig de eerste percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) in Zürich, Zwitserland. In de volksmond wordt deze techniek ook wel dotteren genoemd naar de Amerikaanse radioloog Charles Dotter (1920-1985, figuur 1) die deze techniek samen met Melvin Judkins (1922-1985) in 1964 introduceerde. Dotter ontwierp een apparaat waarmee twee röntgenopnamen per seconde werden gemaakt: een record voor die tijd. Ook ontwikkelde hij nieuwe katheters waarmee contrastvloeistof in de aders werd gebracht en waarmee hij drukmetingen in slagaders uitvoerde. In 1963 opende Dotter met behulp van zo'n katheter per ongeluk een vernauwing in een slagader. Op 16 januari 1964 volgde de eerste doelbewuste verwijding van een stenose in een slagader in het bovenbeen van een 82-jarige vrouw. Het kostte de radioloog Dotter veel moeite cardiologen te overtuigen van het nut van de door hem bedachte behandeling. Pas nadat de naar Zwitserland uitgeweken Oost-Duitser Andreas Grüntzig (figuur 2) in de jaren zeventig de methode verder uitwerkte voor de coronaire vaten en de katheter voorzag van een ballon, waarmee de vernauwing in de vaten kan worden opgerekt, was de interventiecardiologie geboren. Na een voorzichtig begin in 1977 met 7 procedures bij 5 patiënten, hebben percutane coronaire

interventies (PCI) een hoge vlucht genomen in de cardiologische praktijk.

Dr. Sjef Ernst verrichtte in april 1980 in het oude Sint Antonius Ziekenhuis in Utrecht de eerste PTCA-procedure in Nederland. De PTCA-procedures werden destijds uitsluitend uitgevoerd in een centrum met hartchirurgie; alleen patiënten met stabiele angina pectoris, eentakscoronarialijden kwamen in aanmerking voor PTCA. Deze criteria werden geleidelijk aan verruimd toen bleek dat het aantal voorziene complicaties binnen de perken kon worden gehouden. Wel geldt dat zowel een PTCA-centrum als een interventiecardioloog aan een aantal kwaliteitsvoorwaarden moet voldoen, waaronder een minimaal aantal procedures om door de NVVC geaccrediteerd te blijven.

Vanaf de jaren tachtig nam het totaal aantal PTCA-behandelingen drastisch toe. Naast het oprekken van vernauwingen werd een groot aantal andere technieken ontwikkeld, waaronder het plaatsen van een stent, atherectomie (het met een klein mesje wegsnijden van zieke stukjes binnenbekleding van de vaatwand) en rotablatie (het met een 'tandartsboortje' openen van een verstopt bloedvat), laser en brachytherapie (het met laserenergie of bestraling behandelen van een vernau-

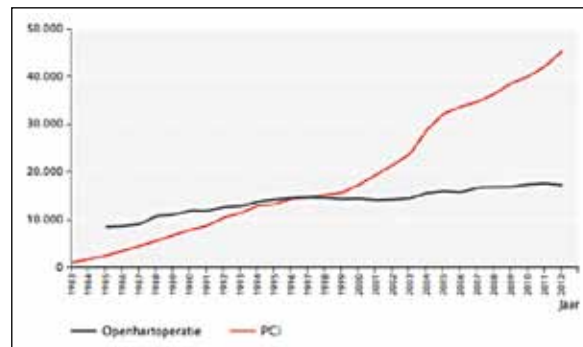


Copyright © 2005 by Elsevier Inc.

Figuur 3. Primaire PTCA bij acuut myocardinfarct leidt tot betere overleving dan trombolyse.

wing of verstopping) en diverse methoden om stolsels weg te zuigen. Veel van deze technieken werden enkele jaren enthousiast toegepast en verdwenen daarna weer geheel of gedeeltelijk uit de dagelijkse praktijk omdat ze beperkte toegevoegde waarde bleken te hebben of soms zelfs ronduit slechte resultaten gaven of complicaties veroorzaakten. De belangrijkste uitzondering hierop vormde de introductie van stentplaatsing vanaf de jaren negentig (zie venster 43). De huidige behandeling van het acute hartinfarct bestaat hoofdzakelijk uit direct uitgevoerde primaire percutane interventies (PCI's) van het afgesloten coronairvat zoals in 1993 voor het eerst werd aangetoond door de cardiologen

uit Zwolle. De onderzoeksgroep van Zijlstra liet in 1993 zien dat onmiddellijke PCI resulteerde in een grotere doorgankelijkheid van de infarctgerelateerde coronaire arterie, kleinere infarctgrootte en een betere linkerkamerfunctie dan intraveneuze toediening van streptokinase. De primaire PCI-procedure verving daarna hand over hand de behandeling met fibrinolytica in de acute fase van het hartinfarct. Ook na 5 jaar follow-up in 1999 ging primaire PCI gepaard met minder hartinfarcten en een lagere mortaliteit dan toediening van streptokinase (figuur 3). Het huidige jaarlijkse aantal PCI's in Nederland bedraagt ruim 40.000 en acute coronaire syndromen, waaronder het hartinfarct zijn het belangrijkste indicatiegebied geworden (figuur 4).



Figuur 4. Aantal openhartoperaties en PCI's in Nederland van 1983-2012. Bron Begeleidingscommissie Hartchirurgie Nederland (BHN).

1978 | Kunstmatige ondersteuning van het hart: een redder wanneer het hart het laat afweten

Op 2 december 1982 werd door de hartchirurg Willem DeVries aan de universiteit van Utah (Salt Lake City) het totale kunsthart, de Jarvik 7, voor de eerste maal als een permanente pomp bij de gepensioneerde tandarts Barney Clark geïmplantéerd; dit was een historische gebeurtenis. De Jarvik 7 (genoemd naar de ingenieur Robert Jarvik) bestond uit 2 pompkamers met een inflow- en een outflowklep en een membraan die pneumatisch werd aangedreven door een 1.8 m lange verbindingskabel. Gedurende 112 dagen was de toestand van Barney Clark *stable but critical*, kreeg hij een nieuw kunsthart vanwege een gebroken klep, had enkele CVA's en kwam te overlijden toen de aandrijving van het kunsthart vanwege een uitzichtloze situatie werd uitgezet.

De Jarvik 7 werd daarna gebruikt als overbrugging naar een harttransplantatie. Het totale kunsthart was een van de steunharten die in de jaren 60-70 jaren van de vorige eeuw in de Verenigde Staten in het programma van de National Institute of Health ontwikkeld was.

De Jarvik 7 was ontwikkeld door het Division of Artificial Organs van de University of Utah onder leiding van de Nederlander W.J. (Pim) Kolff (1911-2009). Kolff had in de Tweede Wereldoorlog de kunstnier met als mem-



Figuur 1. Heartmate I.

braan cellofaan van de slager uitgevonden en toegepast bij een jonge vrouw. In 1950 emigreerde hij naar de Verenigde Staten en vestigde zich na een periode in de Cleveland Clinics in Salt Lake City, de stad van de Mormonen.

In het dierenlaboratorium van Kolff verbleef in 1982 het schaap Teddy Bear, waarbij een Jarvik 7-kunsthart was geïmplantéerd. Er waren veel schapen en kalveren aan Teddy Bear voorafgegaan, maar hij leefde langer dan 300 dagen, waarmee een wereldrecord werd gevestigd.

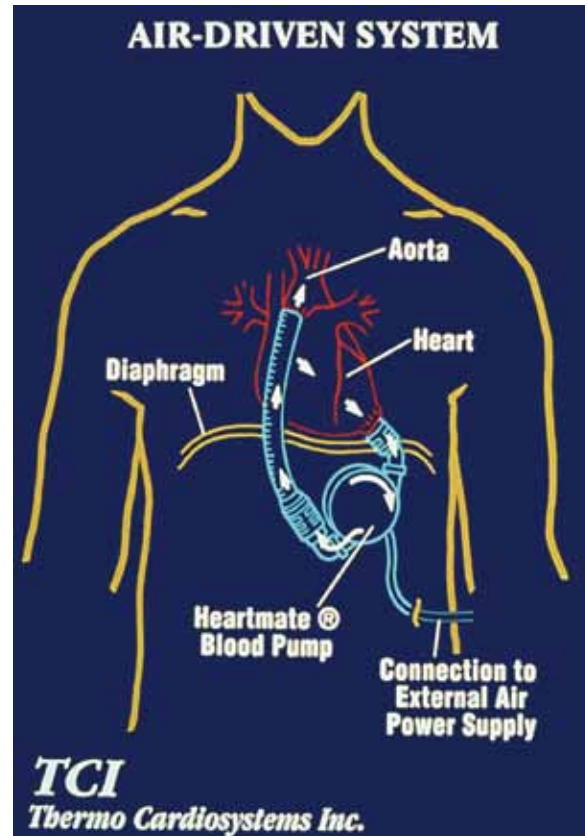
Mede op grond van dit dierexperimentele succes werd er door de FDA toestemming gegeven voor een implan-
tatie bij de mens.

In Nederland werd in 1993 in het UMC Utrecht voor de eerste maal een semipermanente ondersteuningspomp, de Heartmate, geïmplanteerd bij een jonge vrouw die een groot hartinfarct had doorgemaakt en in cardio-
gene shock verkeerde, ter overbrugging naar harttrans-
plantatie. Deze linkerventrikel-ondersteuningspomp (*left ventricular assist device*, LVAD; de Heartmate I) pompte het bloed van de linkerhartkamer naar de aorta
ascendens. De Heartmate I is een groot apparaat dat in de buikwand werd geplaatst en pneumatisch door een apparaat buiten het lichaam werd aangedreven (figuur 1). Na vijf maanden werd bij patiënte met suc-
ces een harttransplantatie uitgevoerd en ze is tot op de dag van vandaag in leven.

De implantatie van het totale kunsthart en die van de LVAD markeren de geschiedenis van de mechanische ondersteuning van de bloedsomloop met implanteer-
bare apparaten. Belangrijke problemen die zich bij toe-
passing van LVAD voordoen zijn nog steeds infectie van de aandrijflijn of het inwendige van de pomp (0,67 inci-
denten per patiëntjaar), cerebrovasculaire accidenten (0,19 incidenten per patiëntjaar) en bloedingen (0,43 incidenten per patiëntjaar).

Totale kunstharten waarbij het eigen hart wordt ver-
wijderd en vervangen door een pomp voor zowel de rechter- als de linkerhartkamer, hebben niet de vlucht
genomen die in 1982 verwacht werd. Enkele andere to-

tale kunstharten, zoals het Berlin Heart, het CardioWest Heart, worden in beperkte mate toegepast. Ondersteu-
ningspompen zoals LVAD's hebben een ontwikkeling
doorgemaakt van grote, zware apparaten die pneu-
matisch (Heartmate I) of elektrisch (Novacor) werden
aangedreven naar kleine, lichte axiaal (Heartmate III)
en centrifugaal (Centrimag) werkende ondersteunings-
pompen.



Figuur 2. TCI Heartmate: 'brug naar transplantatie'-programma.

Aanvankelijk werden ondersteuningspompen gebruikt voor tijdelijke ondersteuning tot de hartfunctie was hersteld of als overbrugging naar harttransplantatie wanneer herstel zich niet voordeed (figuur 2). Inmiddels is gebleken dat bij sommige patiënten met een ondersteuningspomp de algemene conditie over een langere periode gewaarborgd blijft. Zij kunnen buiten het ziekenhuis hun dagelijkse activiteiten doen, zoals winkelen, en het uitvoeren van hun vroegere werkzaamheden. Omdat er ook patiënten zijn met contra-indicaties voor transplantatie, worden de moderne axiale en centrifugale pompen nu ook als een definitieve behandeling ingezet. De zeer hoge kosten van meer dan 100 duizend euro per gewonnen levensjaar, worden echter niet vergoed en belemmeren een uitgebreide toepassing van deze behandeling. Daarom worden in het LUMC de betekenis en kosten van permanente ondersteuning met een kunsthart met een prospectieve studie onderzocht. Momenteel werken de NVVC en NVT aan een gezamenlijk LVAD-document.

In 1985 werd voor het eerst in het Hôpital Broussais in Parijs cardiomyoplastie toegepast bij een patiënt met ernstig hartfalen. Daarbij werd in twee stadia de linker musculus latissimus dorsi vrijgeprepareerd en

in de thorax opgeborgen, om later rond de linker- en rechterkamer gewikkeld te worden, waarmee het 'wikkelhart' ontstond. Na een periode van aanpassing werd deze spier 2:1 synchroon met de hartfrequentie gestimuleerd. Aangenomen werd dat het wikkelhart de systolische functie van de ventrikels ondersteunde en de dilatatie en wandspanning als gevolg van het hartfalen beperkte. Rond 1997 hadden circa 1000 patiënten over de hele wereld cardiomyoplastie ondergaan. Langetermijnstudies toonden een toename van de ejection fraction van de linkerkamer en beter inspanningsvermogen, terwijl de hartgrootte onveranderd bleef. In het Broussais-onderzoek was de zevenjaarsoverleving ruim 50% van patiënten met een zeer ernstig hartfalen. In ons land werden in het Maastricht UMC en het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein het wikkelhart bij een klein aantal patiënten toegepast. De Maastricht-groep toonde in 1998 aan dat de spiertransformatie naar het *fatigue-resistant* type spiercel en de achteruitgang van de musculus latissimus dorsi bij patiënten erg variabel waren. Cardiomyoplastie als alternatief voor harttransplantatie leidde niet tot een doorbraak daar er zeer hoge eisen worden gesteld aan de chirurgische techniek, interdisciplinaire samenwerking en de omstrede langetermijneffecten.

1980 | De eerste implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) bij de mens geplaatst

Het jaar 2014 is belangrijk voor de Nederlandse cardiologie omdat dit jaar onder meer de 30e verjaardag van de behandeling van levensbedreigende hartritmestoornissen met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) markeert. De eerste ICD-implantatie in Nederland werd in april 1984 uitgevoerd in het Academisch Ziekenhuis in Utrecht (AZU), het latere Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Dit ziekenhuis speelde toen al een voortrekkersrol in de behandeling van hartritmestoornissen; plaatsen van oorsprong van ritmestoornissen werden door de hartchirurg weggesneden en in 1983 werd voor het eerst in Nederland de zogenaamde katheterablatie uitgevoerd. Beide behandelingen zijn echter niet altijd mogelijk of bieden onvoldoende bescherming tegen plotselinge dood door een ritmestoornis. De ICD kan dan uitkomst bieden.

De ICD was in die eerste jaren een apparaat met de grootte van een sigarendoosje dat wegens die omvang in de buik moest worden geïmplant. Na thoracotomie werden epicardiale elektroden geplaatst die verbonden werden met de ICD. Het elektronische apparaat herkent zelfstandig hartritmestoornissen die vervolgens met een gelijkstroom schok of overpacen kunnen worden beëindigd. De eerste ICD-implantatie in 1984 werd

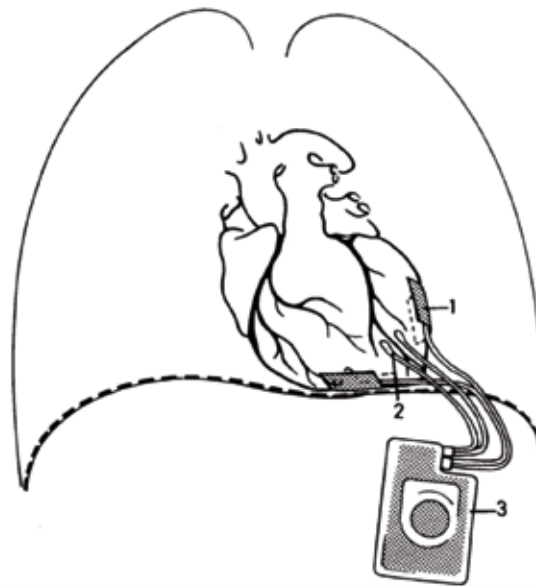


Figuur 1. Patchelektroden (matjes) die tijdens de eerste jaren van ICD-implantatie op het hart genaaid moesten worden.

uitgevoerd door de cardiothoracaal chirurg Olaf Penn in samenwerking met de technicus Seah Nisam en de cardioloog Richard Hauer. De patiënt waarbij de ICD werd geplaatst had een zeer slechte kamerfunctie na diverse hartinfarcten. Hij was gereanimeerd vanwege kamerfibrilleren. Na de eerste implantatie nam het AZU deel aan een internationale ICD-studie en in 1985 kreeg de ICD na gebleken effectiviteit, de Amerikaanse *FDA approval*.

De geschiedenis van de ontwikkeling van de ICD begon veel eerder. De plotselinge dood van zijn opleider en vriend Harry Heller in 1967 als gevolg van steeds terug-

kerend kamerfibrilleren, bracht Michel Mirowski (1924-1990) op de gedachte een apparaat te ontwikkelen dat direct inwendig kan ingrijpen bij kamerfibrilleren. Omdat de stroomstoot rechtstreeks aan het hart kan worden afgegeven, berekende Mirowski dat het vermogen van een inwendige defibrillator maar een fractie hoefde te zijn van die van een uitwendige defibrillator. In 1970 ontwierp Mirowski samen met Morton Mower het prototype. Na uitgebreide proeven bij honden implanteerde Mirowski op 4 februari 1980, dus vier jaar voorafgaand aan de eerste implantatie in Nederland,



Figuur 2. De ligging van defibrillator en elektroden na implantatie via thoracotomie. (1) Patch-elektroden; (2) epicardiale afleid elektroden; (3) interne defibrillator. Tegenwoordig wordt vrijwel altijd endocardiale stimulatie met de ICD geplaatst in een pocket onder het sleutelbeen toegepast.

in het Johns Hopkins Medical Center te Baltimore (Verenigde Staten) voor het eerst een ICD bij een mens.

Terug naar Nederland. De eerste ICD's werden aanvankelijk door de verzekering vergoed. Dit veranderde al snel toen bleek dat de kosten hoog zouden worden. Zelfs na goedkeuring van de FDA weigerden de verzekeringsmaatschappijen de behandeling met een ICD te betalen. De cardiologische professie diende eerst aan te tonen dat de gunstige resultaten in Amerika ook voor de Nederlandse patiënt golden! Moeizame jaren volgden. Diverse opnamebrieven uit die tijd eindigen met het aangeven van twee alternatieven: 'Permanente opname op een hartbewakingsafdeling of ontslag uit het ziekenhuis na ICD-implantatie'. Het gevolg was dat patiënten soms twee maanden langer opgenomen bleven in afwachting van de financiële toestemming voor implantatie. Op initiatief van de Gezondheidsraad volgde van 1989 tot 1995 een kosteneffectiviteitsanalyse die gunstig uitviel, waarna de ICD als behandelingsmethode werd geaccepteerd en dus ook betaald.

De ICD werd vervolgens verder ontwikkeld. Het apparaat werd kleiner, waardoor het niet meer in de buikholte, maar sinds 1990 onder het sleutelbeen kan worden geplaatst. Trans veneus opgevoerde endocardiale elektroden maken thoracotomie dan overbodig. De ICD werd gecombineerd met een pacemaker, waarmee zowel een te snel als een te langzaam ritme kan worden gecorrigeerd. Morton Mower ontwikkelde ter behandeling van pompfalen van het hart de biventriculaire pacemaker. Met dit apparaat komt elektrische



Figuur 3. Cardiostim-bijeenkomst in Nice in 1989. Zittend geheel rechts Michel Mirowski met daarnaast Helmut Klein. Staand tweede van links Morton Mower. Staand eerste van rechts Seah Nisam. Daartussen van links naar rechts Karl Heinz Kuck, Samuel Levy en Richard Hauer.

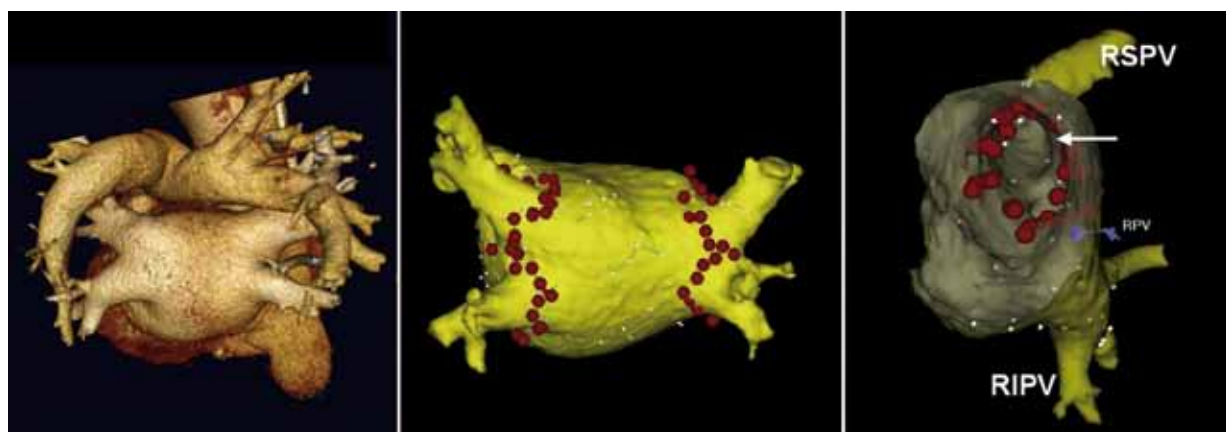
resynchronisatie van de kamers tot stand waarmee de contractiliteit van het hart verbetert (zie venster 50). Een wereldprimeur volgde: In het AZU werd de eerste implantatie van de biventriculaire pacemaker in 1994 door de cardiothoracaal chirurg Patricia Bakker uitgevoerd. Tegenwoordig wordt bij patiënten met slechte pompfunctie vaak resynchronisatie met een ICD gecombineerd. Sinds 2009 mag elk ziekenhuis in ons land ICD-implantaties uitvoeren, mits aan de door consensus verkregen NVVC-voorwaarden wordt voldaan. In 2014 zijn er 29 implanterende ziekenhuizen in Nederland, die gezamenlijk meer dan 5000 ICD-implantaties verrichten.

1981 | Ablatie van ritmestoornissen met mes en katheter

Tot de jaren zeventig van de vorige eeuw had de cardioloog die ritmestoornissen behandelde alleen maar receptpapier ter beschikking om digitalis, anti-aritmica of bètablokkerende middelen voor te schrijven. Een enkele keer kon daarbij een pacemaker met door de patiënt geactiveerde *burst pacing* als ondersteuning dienen. Afgezien van de beperkte effecten, leverde deze behandelingen vaak veel bijwerkingen, intoxicaties en pro-aritmische effecten op; het was het tijdperk van *trial and error*.

Een nieuwe bladzijde werd omstreeks 1970 omgeslagen toen James Cox (St. Louis, Verenigde Staten) en Gerard Guiraudon (Parijs/London, Canada) de methoden van

de hartchirurg Sealy voor de behandeling van tachycardieën bij het wolf-parkinson-whitesyndroom (WPW) verbeterden. Daarna kwam de chirurgische cryoablatie voor tachycardieën vanuit het atrioventriculaire gebied. Ook ventriculaire tachycardieën (VT), die ontstonden uit een infarctlitteken bij een aneurysma, kwamen rond 1975 in aanmerking voor chirurgische behandeling. In Nederland introduceerde in 1980 Guiraudon de endocardiale omcirkelende ventriculotomie in het St. Antonius Ziekenhuis, een methode die later door Vermeulen, Defauw en Van Hemel vaak werd toegepast. Wegens de hoge operatiemortaliteit werd ventriculotomie later vervangen door endocardiale resectie van aritmogeen

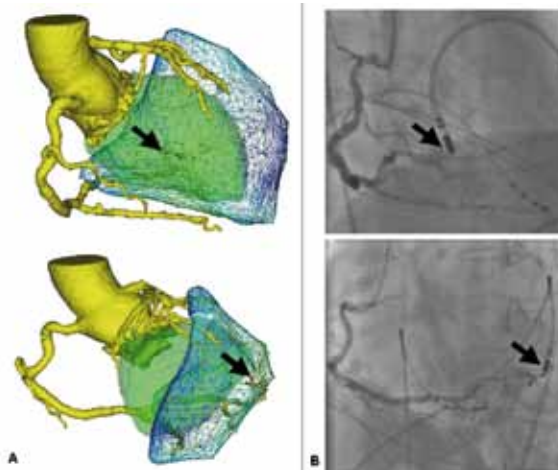


Figuur 1. Gereconstrueerde CT-afbeeldingen van de venae pulmonales en de locaties van de ablatie bij een patiënt met boezemfibrilleren.

littekenweefsel. Deze door Alden Harken, Leonard Horowitz en de cardioloog Mark Josephson (Boston, 1980) ontworpen techniek vereiste wel intra-operatieve *mapping*. In het AMC ontwikkelde in het begin van de jaren tachtig de elektrofysioloog Jacques de Bakker daarvoor de intra-operatieve ballon-mapping.

VT-chirurgie verspreidde zich daarna over ons land en bracht samenwerking tussen ritmecentra tot stand. Dit leidde in 1983 tot een nationale VT-studie die de chirurgische ablatie met amiodarone vergeleek wat diverse publicaties opleverde. Rond 1985 kwam ook de ICD ter beschikking voor de preventie en behandeling van kamerritmestoornissen. De chirurgische behandeling van atriumfibrilleren begon rond 1985 met de *left atrial isolation* volgens Cox, de 'corridoroperatie' volgens Guiraudon, en de 'mazeoperatie' volgens Cox en John Boineau, waarbij uitgebreide isolatie-incisies in de boezems en rond de venae pulmonales werden gemaakt voor het termineren van *multiple wavelets*, volgens het concept van Gordon Moe en Maurits Allesie (Maastricht). In de laatste jaren wordt meestal met thoroscopische benadering een 'mini-mazeoperatie' uitgevoerd.

Het gerucht gaat dat de eerste onbedoelde katheterablatie plaatsvond in de handen van Guy Fontaine en Robert Frank in Hopital Yves Rostand in Parijs. Door een verkeerde schakeling werd DC (*direct current*)-stroom, uit een defibrillator op de katheter waarmee de AV-knoop werd afgeleid, afgegeven waardoor men de AV-voortgeleiding uitschakelde. Melvin Scheinman



Figuur 2. Kathetertip (pijl) ter plaatse van de rechter coronaire arterie bij de locatie van de ablatie.

(San Francisco, Verenigde Staten) doorzag meteen het therapeutische effect van deze misser en introduceerde na technische aanpassingen in 1981 DC katheterablaties van de AV-knoop. Was het Scheinman aan de westkust van de Verenigde Staten, het was James Callagher aan de oostzijde daarvan (Duke University, Durham, North Carolina), die in 1982 voor het eerst hisbundelablatie verrichtte bij negen patiënten met een supraventriculaire tachycardie. De eerste katheterablaties werden nog door middel van DC-shockablatie uitgevoerd. Dit werd al snel gevolgd door de introductie van de zogenoemde radiofrequente katheterablatie (RFCA)-procedure. Vele onderzoeken lieten daarna zien dat verschillende soorten ritmestoornissen met succes konden worden behandeld. Het werd zelfs mogelijk om patiënten met AV-nodale re-entry tachycardieën of met

het WPW-syndroom te genezen. Begin jaren negentig betekende dit voor veel patiënten een dramatische ommekeer in hun leven. Niet zelden werden zij al vele jaren behandeld met ineffectieve en vaak toxische geneesmiddelen en nu konden zij genezen uit controle worden ontslagen. Het is op dit moment eigenlijk nog ondenkbaar dat een patiënt met een WPW-syndroom niet door middel van RFCA geholpen kan worden! Ook voor patiënten met VT betekende katheterablatie een verandering. Na de eerste procedures gebaseerd op het werk van vooral Mark Josephson werden ook in Nederland VT-ablatieprocedures uitgevoerd.

Het baanbrekende werk van Michel Haissaguerre (Bordeaux) in 1998 met de vondst van prikkelcentra in de venae pulmonales resulteerde in de grootschalige introductie van RF-katheterablatie als behandeling van patiënten met boezemfibrilleren (dit overigens zonder dat er ooit een groot gerandomiseerd onderzoek was uitgevoerd!). Isolatie van de inmonding van deze venae te samen met lineaire ablaties vormde het concept van katheterbehandeling van boezemfibrilleren dat nu in diverse variaties wordt toegepast. Nu meer dan 20 jaar na de introductie van RFCA-procedures kunnen veel patiënten met symptomatische ritmestoornissen succesvol worden behandeld. Het succes van RFCA voor

boezemfibrilleren is veel beter dan wordt bereikt met anti-aritmische medicatie; bijna 85% van de patiënten blijft in sinusritme na 1 jaar en 52% na 5 jaar.

Hoewel door de introductie van katheterablatietechnieken chirurgische interventies zijn af genomen, zien wij nu toch weer een groei van het aantal chirurgische ingrepen. Vooral bij de behandeling van patiënten met kamerritmestoornissen zijn dit feitelijk hybride ingrepen waarbij cardiologen en chirurgen met behulp van geavanceerde imagingtechnieken patiënten kunnen behandelen. Ook patiënten met aangeboren hartafwijkingen en ritmestoornissen kunnen nu vaak succesrijk worden behandeld.

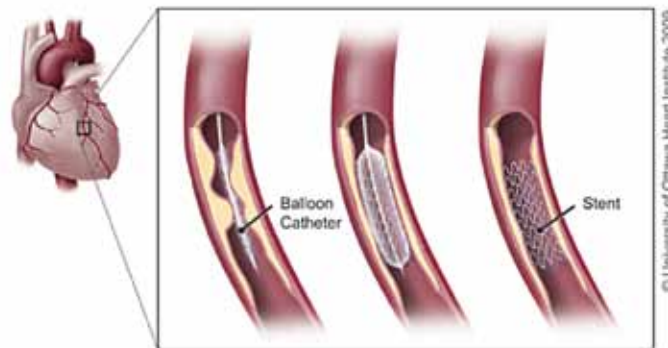
Naar verwachting zal het aantal ablatie- en hybride procedures blijven toenemen en, mogelijk ondersteund door nieuwe robotgestuurde kathetertechnieken, zal het succespercentage van de procedures verder stijgen. Voor het optimaliseren van de resultaten blijft fundamenteel onderzoek noodzakelijk! In feite, zoals vanaf het begin is samengewerkt tussen cardiologen, chirurgen en fundamentele onderzoekers, zal ook in de toekomst moeten samengewerkt aan de ontwikkeling van inzicht en nieuwe technieken. Daarmee ziet de toekomst van patiënten met onbehandelbare ritmestoornissen er aanzienlijk veel beter uit dan veertig jaar geleden.

1986 | Eerste coronaire stent geplaatst

Al spoedig na de invoering van de PTCA-techniek (zie venster 39) bleek dat het oprekken van vernauwde kransslagaders met een ballon soms niet de afdoende behandeling was. De vaatwand veerde terug (*recoil*) en vaak ontstond op de behandelde plek weefselgroei, waardoor het vat opnieuw verminderd doorgankelijk werd (restenose). Charles Dotter merkte dit zelf al op en bedacht aan het begin van de jaren tachtig een oplossing: een metalen gaasje of veertje dat de vaatwand op de behandelde plaats van het bloedvat van binnenuit moest ondersteunen. Hij ontwierp de eerste 'stent' en deed hiermee dierproeven. Op 28 maart 1986 plaatste de Fransman Jacques Puel in Toulouse voor het eerst een stent in een kransslagader bij een mens. Een jaar later beschreef hij, samen met de Zwitser Ulrich Sigwart, de resultaten van het plaatsen van coronaire stents bij 19 patiënten. Het technische concept is in de loop der jaren in principe hetzelfde gebleven: in opgevouwen toestand wordt de op een ballon gemonteerde stent op de plaats van de laesie gebracht en vervolgens opgeblazen waardoor de stent zijn uiteindelijke vorm en positie krijgt (figuur 1 en 2). De stent bleek een vooruitgang in het tegengaan van restenose. Echter, een groot probleem diende zich aan: stenttrombose, het plotseling dichtstollen van de stent met vaak een hartinfarct en niet zelden de dood tot gevolg. Verschillende regimes met bloedverdunners werden onderzocht (onder andere heparine en vitamine K-antagonisten) maar het

bleef een ernstige en potentieel letale complicatie. De stent werd daardoor aanvankelijk alleen gebruikt als noodmaatregel bij het uitscheuren van een kransslagader (dissectie) door het dotteren met een ballon.

In de jaren die volgden werd de stent weliswaar voortdurend verbeterd, maar de belangrijkste vooruitgang bestond uit het verbeteren van de bloedverdunding met name door de introductie van ticlopidine en later clopidogrel. Dit laatste middel was duur en werd aanvankelijk niet vergoed door verzekeraars, hetgeen een grote strijd opleverde tussen de NVVC en officiële instanties, met name overheid en ziektekostenverzekeraars. Dit is een zwarte bladzijde in de cardiologische geschiedenis aangezien waarschijnlijk meerdere mensen onnodig overleden doordat zij niet de juiste bloedverdunding kregen wegens het ontbreken van adequate financiële vergoeding



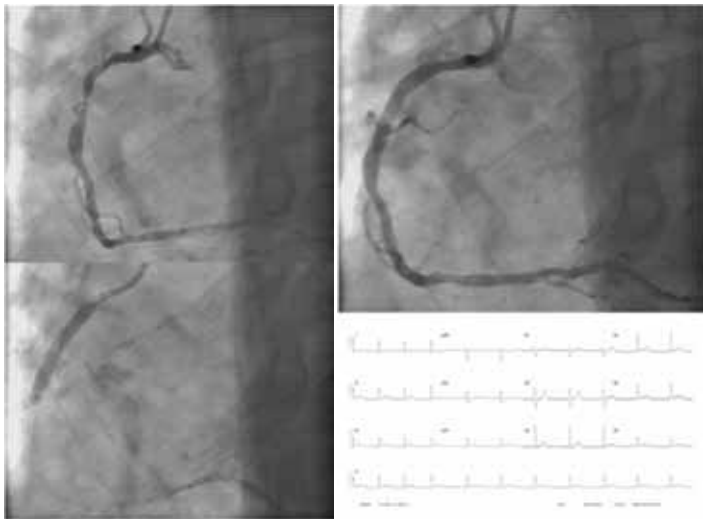
Figuur 1. Positioneren van een stent in een coronaire arterie.

(zie ook venster 35). Het Benestent-onderzoek (acroniem voor België-Nederland-Stent) onder leiding van Patrick Serruys (Erasmus MC, Rotterdam) verdient een speciale vermelding aangezien deze baanbrekende, in Nederland en België uitgevoerde studie, als eerste aantoonde dat coronaire stents daadwerkelijk het optreden van restenose en recoil tegengaan. De zegetocht van de stents ging door en leidde ertoe dat bij vrijwel iedere PTCA-procedure uiteindelijk stents werden geplaatst, ook bij het acute hartinfarct (zie ook venster 10). Niet alleen het ontwerp en het materiaal veranderden, de stents werden ook voorzien van medicijnen (*drug-eluting* stents, DES) die het optreden van restenose wisten terug te dringen. In 2002 werd voor het eerst de superioriteit van DES versus 'gewone' *bare-metal* stents (BMS) beschreven in een studie die ook voor een groot deel in Nederland werd uitgevoerd. Toch bleef er zorg bestaan over stenttrom-

bose, met name lange tijd na DES-plaatsing. Een nieuw concept van een stent die geleidelijk oplost (*bioabsorbable scaffold*) werd uitgebreid onderzocht en lijkt voornog veelbelovend. Echter, de moderne techniek heeft de huidige generatie stents zo goed weten te maken dat het concept nauwelijks te verbeteren valt, waarbij zelfs stents geplaatst kunnen worden in complexe afwijkingen in verkalkte en kronkelige vaten, bij een hartinfarct, bij diabetes en bij zeer oude mensen.

De rol van stents in relatie tot optimale revascularisatie (in het bijzonder coronaire bypasschirurgie) werd onderzocht in de mede in Nederland geïnitieerde en uitgevoerde SYNTAX-studie en heeft patiënten kunnen identificeren die specifiek baat hebben bij stentbehandeling door middel van de SYNTAX-score. Bij een zeer hoge score lijkt op lange termijn coronaire bypasschirurgie (nog wel) beter te zijn. Met de nieuwste generatie stents (zoals de *bioabsorbable* stents) wordt onderzocht of bij meervatslijden een gecombineerde, zogenaamde hybride benadering (dat wil zeggen: DES in combinatie met minimaal invasieve chirurgie) kan leiden tot betere klinische resultaten. Voor zijn pionierswerk op het terrein van de interventiecardiologie ontving Patrick Serruys de Distinguished Scientist Award van de American College of Cardiology (ACC). Serruys was daarmee de tweede cardioloog in Nederland die na Dirk Durrer deze eer te beurt viel.

De ontwikkeling van de stent heeft aangetoond dat een goede samenwerking tussen klinische dokters, onderzoekers in het laboratorium, en de farmaceutische en technologische industrie tot belangrijke gezondheidswinst kan leiden. Dit mag een belangrijke constatering heten.



Figuur 2. Links: Voor (boven) en tijdens (onder) stentimplantatie. Rechts: Na de stentimplantatie en bijbehorend ecg.

1988 | Oprichting Werkgroep Cardiologische Centra Nederland: de WCN

De Werkgroep Cardiologische Centra Nederland (WCN) werd in 1988 opgericht als een onafhankelijke netwerkorganisatie van 58 niet-academische cardiologische maatschappen. De WCN is een vaste partner van een groot deel van de farmaceutische bedrijven als het gaat om klinisch cardiovasculair onderzoek. De WCN staat voor *good clinical practice* (GCP) en kwaliteit. Alle WCN-cardiologen hebben een academische researchachtergrond en zijn ervaren in het doen van (inter)nationale studies.

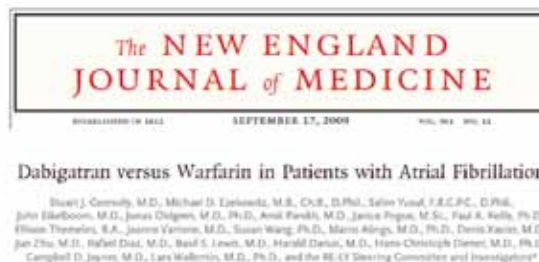
De WCN heeft zich ten doel gesteld intensief betrokken te zijn bij multicenteronderzoeken door samen te werken met de farmaceutische industrie, non-profitonderzoeksinstituten en klinische researchorganisaties van initieel protocoldesign tot en met de uiteindelijke uitvoering en publicatie. Onderzoeksvorstellen worden geanalyseerd en beoordeeld door het bestuur en bureau van de WCN, voordat deze, al dan niet na consultatie van inhoudsdeskundigen, aan de leden wordt voorgelegd. Strikte naleving van de kwaliteitseisen en vlotte uitvoering van het protocol is hierbij gegarandeerd.

In het Holland Heart House werkt de WCN samen met de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland

(ICIN). Ook bestaat een samenwerking met het Vasculaire Research Netwerk (VRN). Internationaal heeft de WCN nauwe banden met onderzoeksgroepen als TIMI (Boston), Duke University, en PHRI (Ontario, Canada). In de afgelopen 10 jaar hebben via WCN-klinieken 20.823 patiënten deelgenomen aan veelal internationale multicenteronderzoeken. Vaak was de Nederlandse bijdrage groter dan verwacht van een land met een kleine 16 miljoen inwoners. De WCN-strategie om voor elk onderzoek een cardioloog aan te wijzen als studiedirecteur – verantwoordelijk voor het goed reilen en zeilen van het onderzoek – en onderlinge competitie te stimuleren, speelt hierbij zeker een rol. Een mooi voorbeeld van onderzoek waaraan de WCN een wezenlijke bijdrage heeft geleverd, van design (medeauteurs Jan Hein Cornel en Peter Dunselman) tot rekrutering van deelnemers, is het CORONA-onderzoek



Figuur 1. Logo 25 jaar WCN.



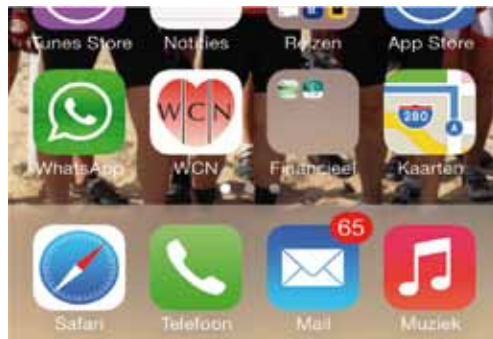
Figuur 2. Publicatie RE-LY-onderzoek in het 'NEJM'.

waarvan de voornaamste bevindingen zijn gerapporteerd in *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. De voor de dagelijkse praktijk relevante conclusie van het CORONA-onderzoek was: *'Rosuvastatin did not reduce the primary outcome or the number of deaths from any cause in older patients with systolic heart failure, although the drug did reduce the number of cardiovascular hospitalizations'*. Het RE-LY-onderzoek, geïnitieerd door PHRI uit Canada, is van belang voor de bepaling van de waarde van nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC's) bij de behandeling van boezemfibrilleren. Ook dit onderzoek, waarin Marco Alings namens de WCN een belangrijke rol had, haalde het *NEJM* (figuur 2).

Nederlandse onderzoeken waaraan de WCN (in nauwe samenwerking met ICIN) heeft bijgedragen zijn

Ranglijst deelnemende centra	
# centrum	incl
1 Tilburg, 2Steden	97
2 Deventer, Deventer	73
3 Tilburg, Elisabeth	68
4 Hoofddorp, Spaarne	62
5 Leiderdorp, Rijnland	60
6 Amersfoort, Meander	57
7 Roosendaal, FranRoos	46
8 Nijmegen, CWZ	39
9 Enschede, MSTwente	34
10 Goes, DeRuyter	33
11 Zutphen, GeineZutph	33

Figuur 4. Ranglijst van Reduce-it.



Figuur 3. Afbeelding van de WCN-app.

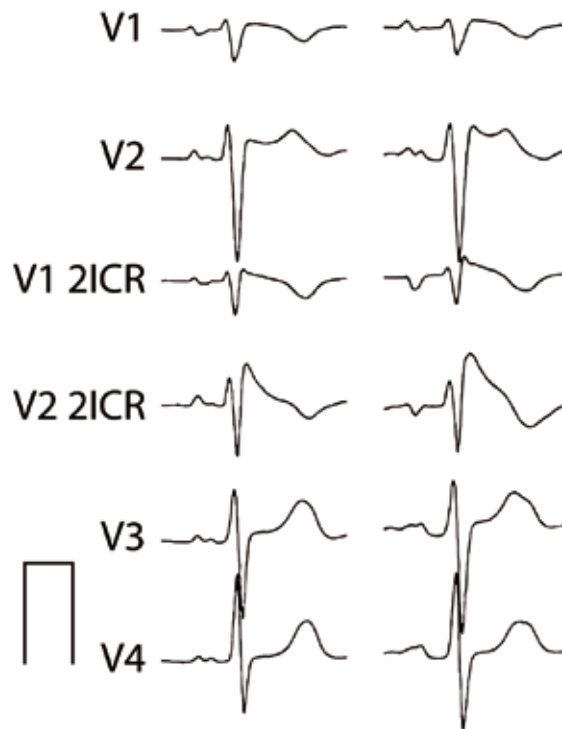
REGRESS (lipidenonderzoek), ICTUS (acute coronaire syndromen), het BIOMARCS-onderzoek (biomarkers) en de RACE-studies (boezemfibrilleren, zie ook venster 54).

25 jaar oud gaat de WCN ook mee in de digitale tijd: de WCN-app informeert leden over activiteiten, onderzoeken, actuele ontwikkelingen, en – niet onbelangrijk – welke kliniek het voortvarendst includeert (www.wcnweb.nl, figuur 3 en 4).

1992 | Brugadasyndroom

De gebroeders Pedro en Josep Brugada beschreven in 1992 een subgroep van patiënten met idiopathisch kammerfibrilleren met een karakteristiek ecg-patroon. Dit ecg-patroon bestond uit een convexe ST-segmentelevatie in de rechts precordiale afleidingen gevolgd door een negatieve T-top en werd het onderscheidende kenmerk van het brugadasyndroom (figuur 1). Sinds deze eerste beschrijving is veel vooruitgang geboekt in het nader karakteriseren van het brugadasyndroom. De prevalentie blijft echter moeilijk te schatten, omdat het ecg van de patiënten tijdelijk kan normaliseren. Wel is bekend dat het in Zuidoost-Azië veel voorkomt en overlapt met het aldaar beschreven *sudden unexplained death syndrome*. In Noordoost-Thailand wordt het brugadasyndroom zelfs beschouwd als de belangrijkste natuurlijke doodsoorzaak onder jonge mannen (20-49 jaar). Ook in Europa zijn de meeste patiënten man (man-vrouwverhouding 2,6:1, FINGER registry) en wordt de diagnose rond hun 45e levensjaar gesteld. Het brugadasyndroom komt vaak familiair voor en is tot heden met mutaties in 12 verschillende genen geassocieerd. *Loss-of-function*-mutaties in SCN5A, het gen dat voor de alfasubunit van het cardiale natriumkanal codeert, worden het meest frequent (15-25%) bij patiënten aangetroffen. Andere mutaties met een klinisch relevante prevalentie zijn gelokaliseerd in de genen die voor de $\alpha 1$ - en $\beta 2b$ -subunit van het L-type calciumkanaal coderen. De gecombineerde prevalentie van deze mutaties die de

L-type calciumstroom verminderen is 2-9%. Uitlokkende factoren van het brugada-ecg-patroon en ritmestoornissen zijn rust en slaap, koorts, het eten van een rijke maaltijd, hypokaliëmie en sommige medicamenten

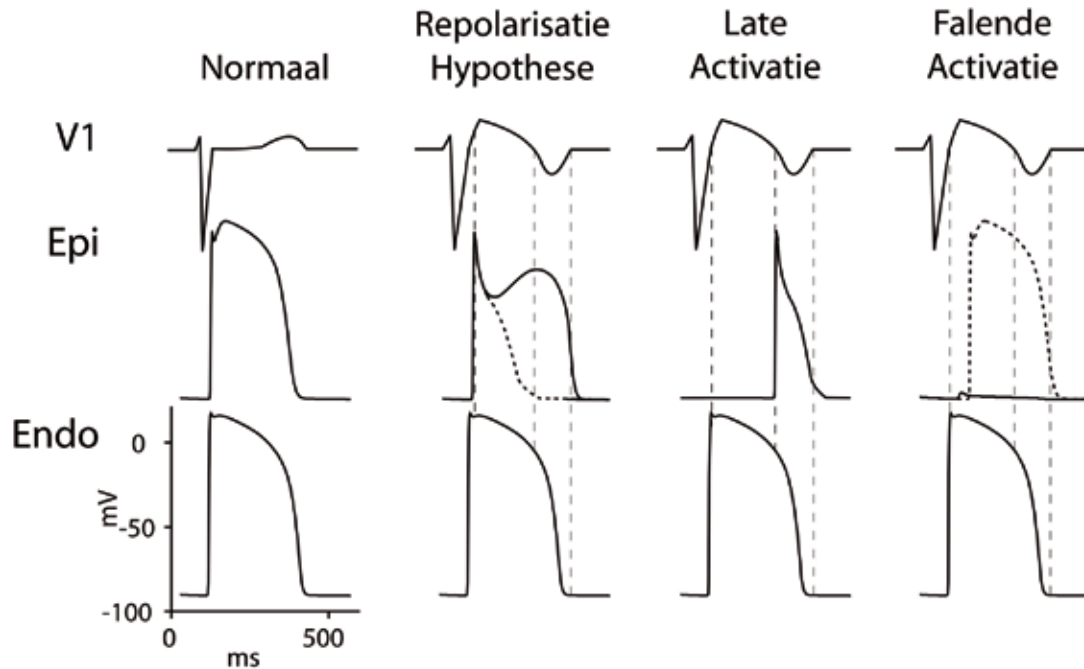


Figuur 1. ECG-afleidingen van een patiënte met het brugada-syndroom voor (links) en na provocatie met flecaïnide (rechts). De afleidingen V1 en V2 werden ook in de tweede intercostaalruimte (2ICR) geplaatst om de gevoeligheid van het ecg voor het brugada-ecg-patroon te vergroten. IJking 200ms, 1 mV.

(zie www.brugadadrugs.org). Van deze medicamenten worden natriumkanalblokkers, zoals flecaïnide en ajmaline, gebruikt om het brugada-ecg-patroon te provoceren om daarmee de diagnose te stellen bij patiënten met een (tijdelijk) genormaliseerd ecg.

Ter voorkoming van plotse hartdood wordt patiënten geadviseerd geen medicamenten te gebruiken die het brugadasyndroom kunnen provoceren, antipyretica te gebruiken bij koorts en excessieve alcoholconsumptie te vermijden. Hiernaast vormen implanteerbare

cardioverter-defibrillatoren tegenwoordig de hoeksteen van de preventie van plotse hartdood in hoogrisico-patiënten. Dit betreft vooral patiënten met bewezen ventriculaire ritmestoornissen of symptomen daarvan in aanwezigheid van een ongeprovoceerd brugada-ecg-patroon. Dragerschap van een SCN5A-mutatie of een familiair voorkomen van plotse hartdood zijn niet geassocieerd met een verhoogd risico op ritmestoornissen. In exceptionele gevallen worden verder isoprenaline en kinidine gebruikt om ritmestoornissen te voorkomen.



Figuur 2. Veronderstelde mechanismen van het brugada-ecg-patroon. Epi = subepicardiale actiepotentiaal, endo = subendocardiale actiepotentiaal.

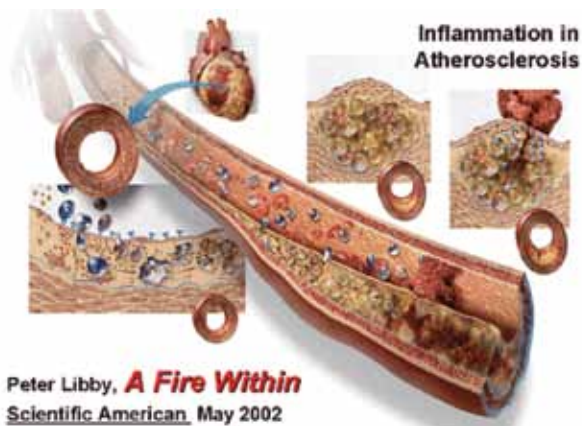
Over het pathofysiologische mechanisme van het brugadasyndroom bestaat onenigheid. Van de voorgestelde mechanismen heeft de zogenoemde repolarisatiehypothese lang de meeste populariteit genoten. Deze hypothese is gebaseerd op regionale verschillen in de stromen tijdens de vroege fasen van de actiepotentiaal over de wand van de rechterkamer en beschouwt het brugadasyndroom als een *channelopathy*, een primair functionele afwijking in een ionkanaal. In diermodellen kunnen deze regionale verschillen een diepe notch en zelfs zeer korte actiepotentiaal veroorzaken in het subepicard wat zich uit als ST-elevatie op het ecg. Een tweede hypothese is gebaseerd op subtiele tekenen van structurele myocardiële afwijkingen en intraventriculaire geleidingsabnormaliteiten in brugadasyndroompatiënten. Volgens deze activatiehypothese wordt het brugadasyndroom veroorzaakt door zeer late, dan wel falende activatie van het subepicard van de rechterkamer wat te zien is als ST-elevatie op het ecg (figuur 2). De activatiehypothese suggereert dat de oorzaak van het

brugadasyndroom niet primair functioneel is, maar dat veranderde ionstromen de rol van belangrijke modificerende factor vervullen.

In de controverse rondom het pathofysiologisch mechanisme en ook in de behandeling van brugadasyndroompatiënten lijkt evenwel een doorbraak te komen. In 2011 werd een serie casussen door Nademanee en collega's gepubliceerd waarin bij epicardiale mapping gefractioneerde en zeer late activatie in de rechterkameruitstroombaan werd aangetoond bij patiënten met recidiverende ritmestoornissen. Radiofrequente epicardiale katheterablatie alhier normaliseerde het ecg en liet het aantal episoden van kamerfibrilleren spectaculair afnemen. Deze resultaten moeten nog gereproduceerd worden in bij voorkeur minder symptomatische patiënten. Het motief om epicardiale metingen en ablaties te verrichten is echter aanwezig en opheldering van het pathofysiologische mechanisme van het brugadasyndroom lijkt binnen handbereik.

1994 | Verband tussen ontsteking en atherosclerose

In 1994 toonden Allard van der Wal en Anton Becker (AMC) een direct verband aan tussen het openscheuren van atherosclerotische plaques en de mate van ontsteking in de plaque. In bloedvaten van patiënten die overleden aan een hartinfarct vonden zij veel geactiveerde macrofagen op die plaatsen waar de plaque gescheurd was, wat leidde tot stolselvorming. Dit onderzoek bevestigde het inzicht dat atherosclerose een lokaal ontstekingsproces is. Deze theorie sluit aan bij de *response-to-injury*-theorie die de Amerikaan Russell Ross al sinds de jaren zeventig verkondigt. Atherosclerose is volgens Ross een reactie van het vaatweefsel op beschadiging. Mechanische beschadiging, maar ook stoffen uit sigarettenrook of een hoog cholesterolgehalte kunnen schade geven aan het endotheel, wat een lokale ontstekingsreactie in gang zou kunnen zetten. Deze ontstekingsreactie induceert een afbraak van bindweefsel waardoor de plaque in de vaatwand verder verzwakt en gevoelig maakt voor een ruptuur. Toch kunnen we de progressie van atherosclerose nog niet optimaal afremmen met het gebruik van ontstekingsremmende medicijnen. Hieruit blijkt dat ontsteking weliswaar een trigger is voor verzwakking van de atherosclerotische plaque, maar dat er ook andere factoren van belang zijn in dit proces. Zo werd in 1996 door de onderzoeksgroep van Virmani gevonden dat bij 20% van de hartinfarcten



Figuur 1. Mechanisme van ontsteking bij atherosclerose.

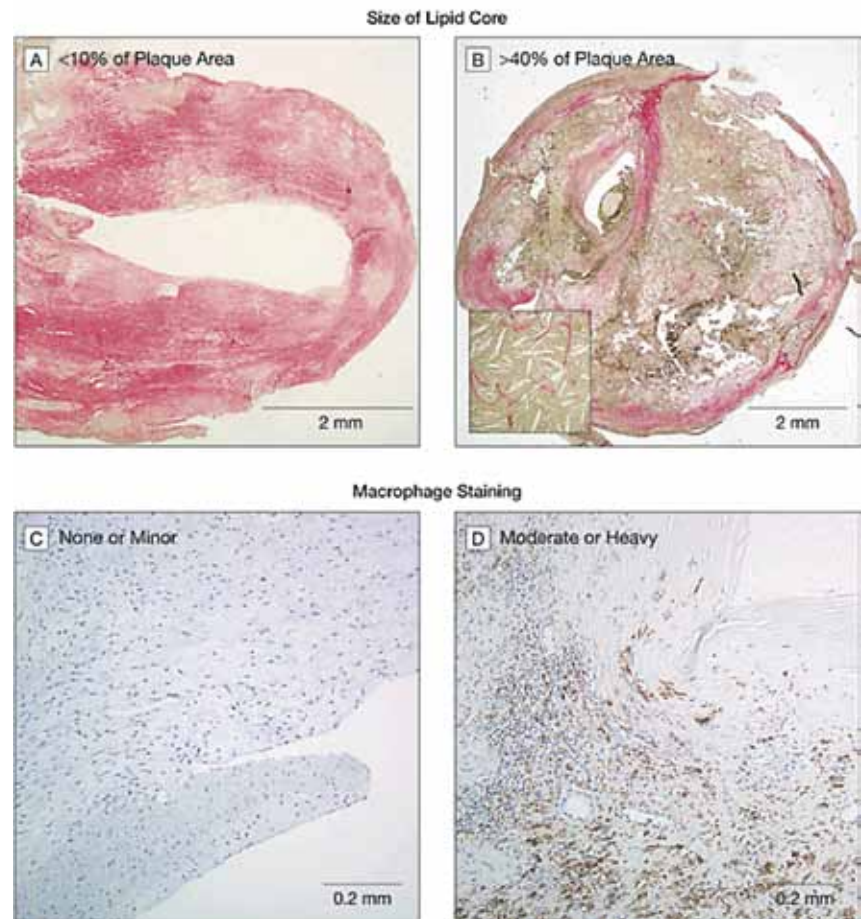
sprake was van een soort 'erosie' met stolselvorming zonder dat er sprake is van een plaqueruptuur. Dit erosietype van atherosclerotische complicaties werd significant meer gevonden bij (jonge) vrouwen.

Het onderzoek naar de rol van ontsteking in atherosclerose heeft een enorme impuls gekregen in de jaren negentig, toen onderzoekers de beschikking kregen over genetisch gemodificeerde dieren die atherosclerose ontwikkelden. In atherosclerotische muizen werd het mogelijk de rol van verschillende ontstekingscellen in atherosclerose beter in kaart te brengen. In deze muizen werd duidelijk dat niet alleen macrofagen maar ook

T-lymfocyten, dendritische cellen en mestcellen een rol kunnen spelen in de progressie van de ziekte. Een muis is echter geen mens en er is toenemende twijfel of deze proefdieren het ziekteproces in de mens goed simuleren. Deze twijfel wordt mede gevoed door een recent artikel waarin werd aangetoond dat ontstekingsreacties in de muis en in de mens grote verschillen laten zien. Grote proefdiermodellen voor onderzoek naar aderverkalking zijn echter beperkt beschikbaar en erg kostbaar. Tevens vond men al in de jaren negentig aanwijzingen voor de relatie tussen mondhygiëne en de gezondheid van hart en vaten. Men ontdekte vervolgens dat in de plaques van verkalkte aders dezelfde bacteriën voorkwamen die verantwoordelijk zijn voor tandplaque. De bacteriën waren waarschijnlijk afkomstig uit de mond en hadden een belangrijke invloed op de incidentie van hart- en vaatziekten. Individuen die slechts eenmaal per dag hun tanden poetsten, bleken 30 tot 40% meer kans te hebben op het krijgen van een hartaanval. Men speculeerde dat bacteriën vanuit de mond via de spijsvertering in de plaques terecht komen. In de plaques bleek ook een bacterie voor te komen, *Chryseomonas*, die daarin nog nooit eerder was aangetroffen. Deze bacterie speelt een rol bij myocarditis, een ontsteking van de hartwand. Men neemt aan dat de bacteriën op meer locaties in het lichaam een rol spelen bij de werking van het immuunsysteem en het vetmetabolisme.

Een pionier op het terrein van ontsteking en atherosclerose is Peter Libby (Harvard Medical School, Verenigde Staten) die reeds twintig jaar baanbrekend

werk heeft verricht op voornoemd terrein (figuur 1). Ook in Nederland is grensverleggend onderzoek verricht naar de onderlinge samenhang van inflammatie, trombose en atherosclerose. Het Athero-Express onder-



Figuur 2. Hellings WE, Pasterkamp G et al. Atherosclerotische compositie van de plaque en het optreden van restenose na carotis-endarterectomie.

zoek (UMC Utrecht) ging bij vijfhonderd patiënten de relatie na tussen de compositie van de atherosclerotische plaque en het optreden van restenose na carotidendarterectomie na één jaar aan de hand van duplex ultrageluid. Men toonde duidelijk aan dat de compositie van de plaque een onafhankelijke voorspeller was van het optreden van restenose na endarterectomie van de carotisarterie (figuur 2).

Ondanks de toegenomen inzichten in de rol van ontsteking in aderverkalking is het nog steeds wachten op geneesmiddelen die op dit proces aangrijpen. Voorsnog wordt het therapeutische veld gedomineerd door medicijnen die cholesterol verlagen. Aan deze medicijnen worden ook ontstekingsremmende effecten toegedicht. De gevolgen van een plaqueruptuur, zoals stolselvorming, kunnen wel geremd worden door het gebruik van medicijnen die stolselvorming en aggregatie van bloedplaatjes tegengaan.

1994 | Het CardioVasculair Onderwijs Instituut: CVOI - oprichting en ontwikkeling

Het CardioVasculair Onderwijs Instituut (CVOI) mag wel hét nationale onderwijsinstituut voor hart- en vaatziekten genoemd worden (figuur 1). Het CVOI is opgericht in januari 1994 door drie stakeholders in de Nederlandse cardiologie: de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NWVC), het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) en de Nederlandse Hartstichting (NHS). Het doel was en is het garanderen van de continuïteit en kwaliteit van het cardiovasculair onderwijs in Nederland. Met de oprichting van het CVOI beoogden hierboven genoemde partijen het cardiovasculaire onderwijs onder te brengen bij de beroepsgroep zelf, en daarmee de dreigende wildgroei aan cardiovasculaire cursussen tegen te gaan. Vastgesteld kan worden dat deze missie geslaagd is. Door de inzet van de medewerkers is het CVOI uitgegroeid tot de belangrijkste aanbieder van cardiovasculair onderwijs in Nederland. Dit is ook de verdienste geweest van de leiding van het instituut. Het is veelzeggend dat het CVOI in de twintig jaar van zijn bestaan slechts vier directeuren heeft gehad, in volgorde van anciënniteit, prof. dr. Herre Kingma, dr. Rolf Michels, dr. Maarten Jan Cramer en, sinds 2012, prof. dr. Jaap Deckers. In 2013 heeft het CVOI de Cedeo-erkenning verkregen (figuur 2). Deze

wordt uitsluitend verleend aan organisaties waarvan is gebleken dat minimaal 80% van de deelnemers tevreden tot zeer tevreden is over de kwaliteit van de opleidingen en de performance van het opleidingsinstituut.

Het aantal deelnemers en het aantal georganiseerde cursussen is geleidelijk toegenomen. Sinds de oprichting hebben ruim 20.000 cardiologen en cardiologen in



Figuur 1. Logo CardioVasculair Onderwijs Instituut (CVOI).



Figuur 2. CVOI-medewerkers Katharina Schick (links) en Laura Boerboom met de prestigieuze Cedeo-erkenning van het CVOI.

*Katharina Schick
Jaap Deckers*

opleiding (aios) CVOI-cursussen gevolgd in een divers veld van cardiovasculaire onderwerpen. De groei van vooral de laatste jaren is te verklaren door een toenemende behoefte aan kwalitatief hoogstaand en onafhankelijk onderwijs. Zowel het aantal als de diversiteit van cursussen is sinds de oprichting sterk toegenomen. Waren er in 1994 nog maar 8 cursussen, in 2012 bood het CVOI niet minder dan 40 onderwijsactiviteiten aan. Deze groei illustreert dat steeds meer partijen in het cardiovasculaire veld samenwerking met het CVOI hebben gezocht en gevonden.

Het CVOI is een aparte stichting, gelieerd aan, maar onafhankelijk van de NVVC. Het bestuur bestaat uit vertegenwoordigers van het bestuur van de NVVC, de Commissie Kwaliteit en het Concilium Cardiologicum. Het onderwijsprogramma komt tot stand dankzij een Programmacommissie, met vertegenwoordigers van het al genoemde Concilium, maar ook van Juniorkamer en van 'uit het veld'. Deze commissie stelt ieder jaar het curriculum samen. De doelgroep is divers: cardiologen, cardiologen in opleiding, maar ook hartfunctielaboranten, echolaboranten en andere (para)medici waaronder



Figuur 3. CVOI-onderwijs aan aios in 3D.

verpleegkundig specialisten en *physician assistants*. Een deel van de onderwerpen keert jaarlijks of om het jaar terug, maar het cursusprogramma, docenten en deelnemers kunnen variëren, parallel aan de ontwikkelingen van het cardiologische vakgebied. Vanzelfsprekend worden wettelijke voorschriften en vereisten nauwkeurig in acht genomen, en programmacommissie en cursusleiding zijn verantwoordelijk voor de inhoud van de programma's.

De (verplichte) opleidingscursussen voor aios cardiologie worden al jaren ook door het CVOI georganiseerd (figuur 3). Sinds 2011, toen het Centraal College Medisch Specialismen de kaders voor de gemoderniseerde, competentiegerichte, medisch specialistische vervolgoopleidingen vaststelde, is ervoor gekozen de opleiding per opleidingsjaar in te vullen. Op dit moment zijn er vijf opleidingscursussen, waaronder anamnese en lichamelijk onderzoek, in het eerste jaar van de opleiding. Daarnaast komen de belangrijkste cardiovasculaire ziektebeelden in het derde jaar van de opleiding aan bod. Ook coördineert het CVOI, in samenwerking met de Europese Vereniging van Cardiologie, de landelijke bekwaamheidstoets voor de Nederlandse aios cardiologie aan het eind van hun opleiding.

Zo maken aanstaande cardiologen tijdens hun opleiding kennis met het CVOI. Maar ook daarna speelt het CVOI een belangrijke rol in de nascholing en herregistratie van de Nederlandse cardiologen. Naast de 'gewone' nascholingscursussen zijn er e-learning modules (figuur 4) en, sinds kort, vaardigheidstrainingen. Naast medische



Figuur 4. CVOI-e-learning special.

inhoudelijke onderdelen komen hierbij aspecten van samenwerking en communicatie aan bod. Dergelijke competenties vormen in toenemende mate een onderdeel van de moderne cardiologische praktijkuitvoering, en zullen in de toekomst ongetwijfeld meer nadruk krijgen. Hiernaast moet ook de steeds nauwere samenwerking tussen CVOI en de diverse NVVC-commissies genoemd worden. Ook kan het CVOI de opleidingsregio's wellicht ondersteunen met decentrale vormen van scholing. Op deze wijze hoopt het CVOI mee te gaan met de tijd, in de hoop en verwachting om ook in de komende jaren garant te blijven staan voor kwalitatief hoogstaand en onafhankelijk onderwijs, vóór en dóór Nederlandse cardiologen.

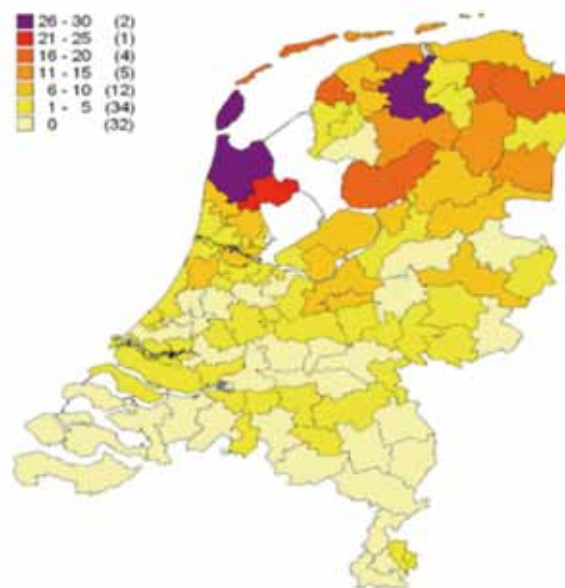
48

1989 | Cardiogenetica: de genen die het betreft

De meeste cardiovasculaire aandoeningen zijn het resultaat van een interactie tussen vele genetische (polygenetische) en omgevingsfactoren. Sommige, wat zeldzamere, hartziekten zijn echter het resultaat van defecten in individuele genen. Deze monogenetische aandoeningen worden van oudsher en de laatste jaren in toenemende mate herkend in families, met niet zelden een indrukwekkende (familie)anamnese van cardiovasculaire pathologie inclusief plotselinge hartdood op jonge leeftijd. Sinds het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw, is identificatie van het onderliggende gendefect vaak mogelijk en dat heeft de weg geopend tot presymptomatische diagnostiek en, zo nodig, vroegtijdige behandeling.

In 1989 werd het eerste gen dat verantwoordelijk is voor een monogenetische cardiale aandoening ontdekt door de Boston-groep onder leiding van 'de Seidmanns': Christine en John Seidmann. Het betrof het zware keteneiwit verantwoordelijk voor een van de subvormen van hypertrofische cardiomyopathie (HCM). In de jaren daarna volgden meer genen voor HCM en midden jaren negentig kwamen, dankzij het werk van Mark Keating uit Salt Lake City, daar de eerste ionkanaalgenen bij, die verantwoordelijk bleken voor bijvoorbeeld het lange-QT-intervalsyndroom (LQTS). Nu, ruim vijf-

tien tot twintig jaar later, zijn er vele tientallen genen bekend waarin veranderingen (mutaties) kunnen leiden tot een of meerdere ziektebeelden (www.cardiogenetica.nl). Voor gedilateerde cardiomyopathie zijn dat er bijvoorbeeld ruim veertig. Door deze ontwikkeling zijn ook ziekten, waarvan lang gedacht werd dat het één ziekte was, uiteengevallen in verschillende subtypes, berustend op het (mono-) genetische substraat. Deze

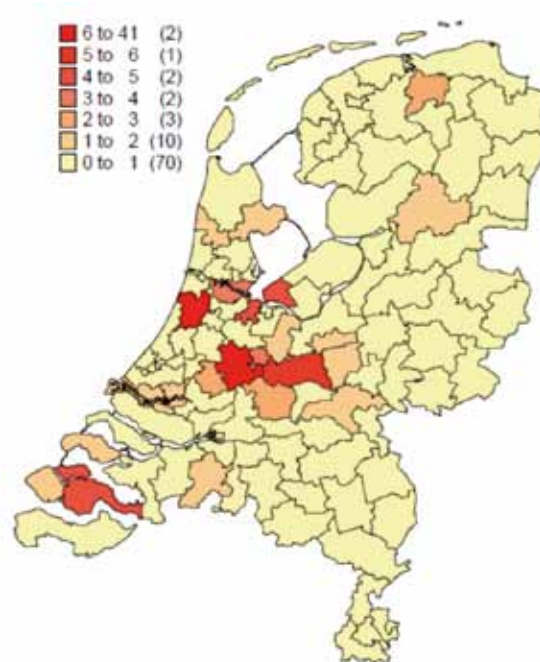


Figuur 1. Verdeling van individuen in Nederland met een genetische afwijking in het fosfolamban (PLN) -gen dat leidt tot een cardiomyopathie.

subtypes verschillen soms zelfs in belangrijke details qua prognose en behandeling. Dat geldt zeker in het geval van het LQTS, waar dus deels een genspecifieke behandeling is ontstaan. In enkele gevallen heeft de opheldering van de genetisch basis zelfs geleid tot een hele nieuwe behandeling. Een goed voorbeeld is het gebruik van flecaïnide bij familiale inspanningsgebonden kamerritmestoornissen (onderzoek van Bjorn Knollmann, Vanderbilt University, Nashville).

Het testen van genen gebeurde tot vrij recent nogal gericht. Als gedacht werd aan bijvoorbeeld het type 1-LQTS werd het bijbehorende gen gescreend. Technische ontwikkelingen maken dat dit tegenwoordig op veel grotere schaal kan gebeuren en ook gebeurt, met anno 2013 voor elk ziektebeeld 'genpakketten' (zoals alle ionkanalen voor het LQTS). Deze ontwikkeling zal doorgaan en verwacht wordt dat screening van alle exonen of zelfs van het hele genoom de toekomst zal worden. In deze ontwikkeling is nog wel de analyse van een en ander (wat is nu pathogeen en wat niet?) een belangrijk probleem.

In Nederland blijken bepaalde genetische ziekten in bepaalde regio's op relatief grote schaal voor te komen. De generatie waar de genetisch verandering is ontstaan, is soms redelijk nauwkeurig op te sporen en omdat mensen in de vorige generaties eigenlijk altijd in de buurt bleven wonen van waar ze geboren zijn, hoopt het aantal patiënten met een bepaald ziekte zich in bepaalde regio's op (figuur 1). Pas de laatste generaties zie je dan ook dat elders in Nederland deze



Figuur 2. Individuen met een afwijking op chromosoom 7 dat predisponeert voor idiopathisch kamerebrilleren.

ziekte(n) voorkomen. De cardiologieafdelingen van het AMC en het UMC Groningen zijn erg actief op dit terrein. Voorbeelden zijn een cardiomyopathiegen met zijn oorsprong in de Noord-Nederland (inmiddels zijn enkele honderden Nederlandse patiënten geïdentificeerd) en een stukje erfelijk materiaal op chromosoom 7 waar een tot op heden nog onbekende genetische variant huist die predisponeert voor idiopathisch kamerebrilleren (figuur 2). Het aardige hiervan is dat je op basis van de afkomst van de patiënt (geboorteregio) dan al vaak de verantwoordelijke genetische verandering kan voorspellen.

1995 | Eerste beschrijving van microarrays voor genetische variatie en genexpressie

Een grote doorbraak in het onderzoek naar de erfelijkheid van hartspierziekte kwam met de ontdekking van mutaties in eiwitten die van belang zijn voor de opbouw van de sarcomeer. Een enkele verandering van een base in het DNA die aanleiding gaf tot een aminozuurverandering met een hypertrofe cardiomyopathie tot gevolg, werd beschreven. Daarmee was de race voor het vinden van de oorzaken van de monogenetische oorzaken van spierziekten in het hart begonnen.

Tot halverwege de jaren negentig van de vorige eeuw was het nauwelijks mogelijk gedegen onderzoek te doen naar de genetische achtergrond van hart- en vaatziekten en dan met name op het terrein van atherosclerose. De reden hiervoor is dat de meeste hart- en vaatziekten zogeheten multigenetische aandoeningen zijn: er zijn diverse genen tegelijk bij betrokken. Ook hebben veranderingen in het DNA vaak een subtiel effect (*single nucleotide polymorphism, SNP*). Doordat DNA-onderzoek steeds goedkoper en sneller werd, ontstonden er mogelijkheden om naar verschillende SNP's tegelijkertijd te gaan kijken. Tot aan de ontwikkeling van de chip, die nu gebruikt wordt om naar alle SNP's van een persoon te kijken. Dit zijn belangrijke vorderingen voor het onderzoek naar erfelijke factoren



Figuur 1A. 'Sequencing'-gel voor 1995.

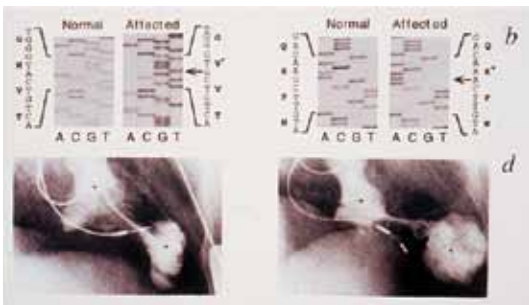
(*genetics*). Een SNP bepaalt bijvoorbeeld de reactie op een tabletje clopidogrel.

Daarnaast vermoedt men dat hart- en vaatziekten niet alleen ontstaan als gevolg van specifieke afwijkingen (mutaties) in een of meer genen, maar eerder doordat diverse genen op een verkeerd moment actief zijn.

In 1995 beschreef Patrick Brown (Stanford University, Verenigde Staten) in het wetenschappelijk tijdschrift *Science* als eerste een methode die het mogelijk maakt de activiteit van diverse genen in een cel tegelijk te

bepalen: de zogeheten microarray. Hij slaagde erin het DNA van alle genen van gist zodanig op een plaatje te brengen, dat dit materiaal zich kan binden aan het aanwezige messenger-RNA (mRNA) in een gistcel. Messenger-RNA wordt aangemaakt als een bepaald gen in een cel actief is en overgaat tot de aanmaak van een eiwit. Door het mRNA te voorzien van een fluorescerend label, was Brown in staat de genactiviteit in de cel op een bepaald moment te meten. De afgelopen jaren is gebleken dat zogenoemde microRNAs (miRNAs) een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van het hart en ook bij patiënten met hartziekten. MiRNAs zijn kleine stukjes RNA (qua chemische structuur vergelijkbaar met DNA), die niet coderen voor een eiwit, maar wel

de expressie van genen beïnvloeden. De mens heeft ongeveer 20.000 genen die coderen voor eiwitten, welke via een tussenstap van mRNA worden samengesteld uit aminozuren. Verbetering van de microarray heeft ertoe geleid dat in een keer de activiteit van alle 20.000 genen in een cel of weefsel tegelijk kan worden bepaald. Naast deze circa 20.000 stukken coderend DNA heeft de mens nog véél meer DNA in het genoom, waarvan lang werd gedacht dat het geen functie vervulde omdat het niet codeert voor eiwit. We weten nu dat een groot deel hiervan wel wordt vertaald in stukjes RNA. Dit RNA leidt echter niet tot aanmaak van eiwitten maar vervult zelf een rol in de cel. MiRNAs vallen onder deze klasse van niet-coderend RNA. MiRNAs kunnen de expressie van mRNAs beïnvloeden door te interfereren met hun translatie naar eiwit en bepalen zo het verloop van allerlei processen in de cel. MiRNAs vervullen ook belangrijke functies in stamcellen en spelen een rol in de verschillende herstelprocessen na een doorgemaakt hartinfarct. Bovenstaande ontwikkelingen maken het mogelijk de relatie te onderzoeken tussen afwijkende genactiviteiten (genexpressie of *genomics*) – zowel in tijd als in plaats – en het ontstaan en voortschrijden van hart- en vaatziekten.

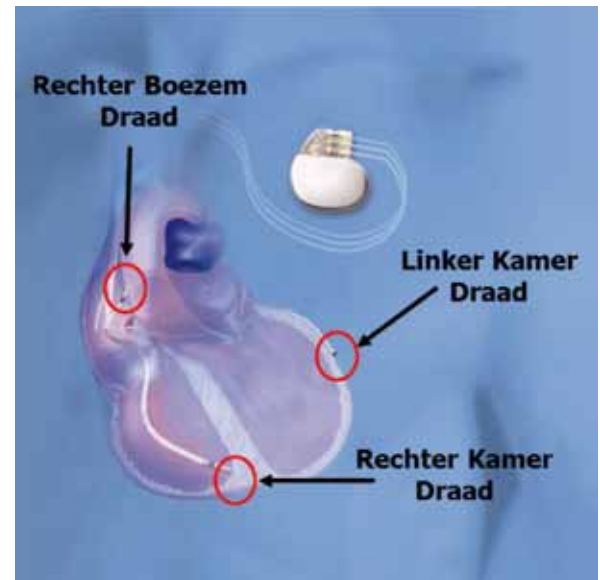


Figuur 1B. 'Sequencing'-gel na 1995.

50

2000 | De betekenis van resynchronisatie voor patiënten met hartfalen

Ondanks de sterk verbeterde medicamenteuze en intensieve behandeling in de laatste twintig jaar, is de prognose van de patiënt met hartfalen ongunstig gebleven. Gelet op de geringe beschikbaarheid van harttransplantaties, onvoldoende verbetering van de linkerventrielfunctie met coronaire bypassoperatie, chirurgische behandeling van mitralisklepdilatatie of de chirurgische ventriculaire *reshaping*, richtte de aandacht zich rond 1990 op elektrische resynchronisatie met pacing van beide ventrikels als een mogelijke behandeling van de falende hartspeer. Wanneer de contractiekracht van de linkerventrikel afneemt en de myocardspier dit verschijnsel onvoldoende kan compenseren, volgt dilatatatie van de linkerventrikel (*remodeling*) en abnormale ontleding van de ventrikels om de circulatie zo veel mogelijk te handhaven. Dit mechanisme van hartfalen leidt ook bij sommige patiënten tot een niet-synchrone elektrische activatie (dissynchronie) tussen linker- en rechterventrikels en ook in de ventrikels zelf. Het was de cardiothoracaal chirurg Patricia Bakker die in 1993 als een van de eersten ter wereld biventriculaire pacing in het UMC Utrecht introduceerde en daarover publiceerde in 2000. Bij twaalf patiënten toonde zij het nut van biventriculaire pacing aan met verbetering van de

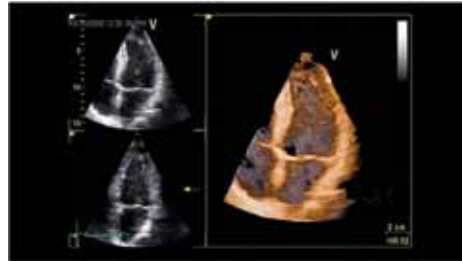


Figuur 1. Positie van de rechterboezemdraad, linker en rechter kamerdraad bij CRT.

linkerkamerfunctie bij patiënten met eindstadium hartfalen. Met aanvankelijk epicardiale en later endocardiale geleiders werden rechter- en linkerventrikel gestimuleerd na voorafgaande atriale stimulatie (figuur 1). Met programmeerbare instellingen van het atrioventriculaire en het interventriculaire interval werd gepoogd om de

vertraagde voortgeleiding tussen en in de kamers, die zichtbaar wordt met een verbreed QRS-complex, weer zo uniform mogelijk te maken (resynchronisatie) om daarmee de pompfunctie van het hart te herstellen. Cardiale resynchronisatietherapie (CRT) was geboren en bleek een behandelingsmethode die bij patiënten met hartfalen met een linkerbundeltakblok bij minstens 60% van de implantaties effectief was met verbetering van de functionele status, afname van omvang van de linkerventrikel en toename van de ejectionfraction van de linkerventrikel. Dit resulteerde in minder ziekenhuisopnamen wegens hartfalen.

Een stroom van CRT-onderzoeken over instellingen en technieken van biventriculaire stimulatie, beeldvorming, mechanismen die tot *reverse remodeling* leiden met gunstige klinische resultaten op korte en lange termijn, zag vanaf 2000 het licht. In Europa toonden in 2002 Auricchio en medewerkers de onmiddellijke verbetering van de linkerventrikelfunctie aan. In de Verenigde Staten lieten de grote, gerandomiseerde Miracle- (2002) en CARE-HF-onderzoeken (2005) een duidelijke verbetering zien van klinische parameters en linkerventrikelfunctie met een afname van mortaliteit op de middellange termijn. In ons land exploreerden cardiologen in het LUMC de betekenis van echocardiografie voor de optimalisatie van stimulatie-intervallen en de relatie tussen symptomatische verbetering van hartfalen en de mate van echocardiografische afname van intra- en interventriculaire mechanische dissynchronie (figuur 2). In Maastricht verschaften Prinzen met



Figuur 2. Gunstige effect van CRT op de linkerkamer vastgesteld met echocardiografie.

MRI-mapping van regionale strain en contracties van hondenhartten inzicht in mechanismen van hartfalen geprovoceerd door ventriculair stimuleren en de daarop volgende dissynchronie.

Toen bleek dat CRT een verbetering van de linkerkamerfunctie kon teweegbrengen en ook patiënten met een minder ernstige vorm van hartfalen voor CRT in aanmerking kwamen, werd duidelijk dat de kans op plotse hartdood door ventriculaire ritmestoornissen bij CRT-patiënten toenam. Deze overweging was aanleiding tot de Companion-studie waaruit bleek dat CRT niet alleen veel beter was dan alleen optimale medicamenteuze behandeling, maar dat toevoeging van de ICD aan CRT een onmiskenbare afname van de mortaliteit en ziekenhuisopnamen voor hartfalen opleverde. Samen met diverse andere studies kon daarmee CRT de status van een klasse 1-, level- of evidence A-indicatie verwerven. De InSync Italian Registry, georganiseerd door M. Gasparini uit Rome, was een van de eerste grote onderzoeken die een duidelijk, langetermijnverbetering van de overleving toonde bij patiënten met hartfalen die

werden behandeld met de combinatie CRT-ICD, vooral bij niet- ischemische oorzaak van het hartfalen.

Ondanks de groeiende ervaring en toegenomen technische mogelijkheden voor biventriculaire stimulatie van de afgelopen 10 jaar, stellen de klinische CRT-resultaten met 20 tot 30% non-responders teleur. Het uitblijven van verbetering wordt toegeschreven aan eventuele disfunctie van de rechterkamer, de suboptimale plaats van epicardiale linkerkamerstimulatie al dan niet in het infarctlitteken, en onvoldoende QRS-breedte. De voor de operatie bepaalde ANP- en BNP-markers bleken geen voorspellende waarde te bezitten. Rekening houdend met een placebo-effect, hadden ook leeftijd en geslacht geen voorspellende waarde.

Hoewel in de afgelopen jaren de criteria zijn opgesteld voor CRT-behandeling, zoals NYHA-klasse 3 of 4, linkerventrikel-ejectiefractie minder dan 35%, QRS-duur > 120 ms met linkerbundeltakblok, en optimale medicamenteuze behandeling, zijn betere selectiecriteria nodig om met deze relatief dure en complexe behandeling meer successen te boeken. Concluderend kan men stellen dat op basis van de huidige resultaten CRT-mortaliteit en ziekenhuisopnamen verminderen bij patiënten met symptomatisch en chronische hartfalen. CRT is daarom een waardevolle, niet-farmacologische toevoeging aan de behandeling van patiënten met hartfalen.

2001 | Oprichting 'Netherlands Heart Journal': het NHJ

De geschiedenis van het *Netherlands Heart Journal* gaat in feite terug tot november 1987 toen het *Nederlands Tijdschrift voor Cardiologie* werd opgericht door Jacob Six (Nieuwegein); de uitgever was Mediselect, die in Leusden zetelde. Het tijdschrift accepteerde alleen artikelen in het Nederlands. In maart 1988 werd het *Netherlands Journal of Cardiology* opgericht door Norbert van Hemel (Nieuwegein), met als uitgever Insert, onder toezicht van de Nederlandse Hartstichting (Den Haag). Dit tijdschrift nam zowel Nederlandstalige als Engelstalige artikelen op. In 1994 fuseerde het *Nederlands Tijdschrift voor Cardiologie* en *Netherlands Journal of Cardiology* tot het tijdschrift *Cardiologie* onder auspiciën van de NHS en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC). *Cardiologie* kende een verspreidingsgebied in Nederland en in België, met een speciale uitgave voor het Vlaamse contingent (*Tijdschrift voor Cardiologie*) en de Waalse gemeenschap (*Journal de Cardiologie*). Eind jaren negentig werd door de hoofdredactie besloten om volledig naar de Engelse taal over te gaan met de uiteindelijke bedoeling om geïndexeerd te worden door PubMed.

In april 2001 vond de oprichting van het *Netherlands Heart Journal* (NHJ) plaats waarbij het NHJ het officiële orgaan werd van de NVVC (figuur 1). Ernst van der Wall (Leiden) werd voorzitter van de hoofdredactie. Het NHJ



Figuur 1. Links: laatste editie *Cardiologie* (maart 2001). Rechts: eerste editie NHJ (april 2001).

verschijnt 11 maal per jaar, de juli- en augustusuitgave vormen samen 1 editie. In 2005 werd Bohn Stafleu van Loghum (BSL, Houten) de uitgever die later onderdeel zou worden van het Springer Concern. Een van de eerste stappen was opname van NHJ in Embase (Excerpta Medica database), de biomedische databank van Elsevier in 2005. In 2006 werd het NHJ opgenomen in PubMed Central (PMC, figuur 2) een vrij toegankelijk archief van biomedische en levenswetenschappelijke tijdschriften in de Verenigde Staten. In 2007 werd het NHJ geïndexeerd door PubMed (www.pubmed.gov). PubMed is een via het internet gratis toegankelijke zoekstelsel die de MEDLINE-databank met referenties naar medisch

Jan Schoones
Ernst van der Wall



Figuur 2. NHJ opgenomen in PubMedCentral in 2006.

wetenschappelijke artikelen doorzoekt. PubMed wordt geproduceerd en onderhouden door U.S. National Library of Medicine (NLM). Vrijwel alle medisch-belangrijke publicaties van de laatste tientallen jaren zijn daarin te vinden, in het algemeen met minimaal een samenvatting van het artikel, vaak met een link naar het complete artikel. PubMed bevat tegenwoordig meer dan 23 miljoen biomedische referenties. Men kan in 1 keer ruim 5600 life science tijdschriften uit 80 landen doorzoeken. De dekkingsperiode is vanaf 1946 en de databank wordt dagelijks bijgewerkt (1 nieuwe referentie per 30 seconden). PubMed is daarmee de belangrijkste literatuurdatabank op het gebied van de geneeskunde. In 2008 trad het NHJ toe tot de Web of Science (WoS). De WoS is een veelgebruikte database, die bestaat uit 3 afzonderlijke citatiedatabases waarvan de Science Citation Index (SCI, 1945-heden) de belangrijkste is voor natuurwetenschappen, wiskunde, geneeskunde en technische wetenschappen. Het bevat bibliografische gegevens van artikelen uit ongeveer 9500 wetenschap-

pelijke tijdschriften vanaf 1900. Het bijzondere van WoS is dat het ook citaties bevat. Bij iedere beschrijving van een tijdschriftartikel staan de bronnen (citaties) vermeld die de auteur heeft gebruikt om zijn artikel te schrijven. Mede gebaseerd op citaties wordt jaarlijks de impactfactor van een tijdschrift bepaald. Het NHJ kreeg voor het eerst een impactfactor in 2010 van 1,4 die tot aan 2013 constant is gebleven en in 2014 de 2,0 hoopt te passeren.

Het NHJ verzorgt speciale uitgaven zoals bij het 75-jarig bestaan van de NVVC in 2009 (zie venster 13), het 10-jarig bestaan van het NHJ (figuur 3), het 40-jarig bestaan van het ICIN in 2012 (zie venster 37) en publiceert maandelijks CVOI-e-learning artikelen (zie venster 47). Jaarlijks worden tijdens het voorjaarscongres van de NVVC 2 Durrerprijzen uitgereikt; een aan de auteurs met het beste originele artikel op klinisch terrein en een op basaal gebied. De prijs bestaat uit de beeltenis van een uil, het lievelingsdier van Dirk Durrer (zie appendix F).



Figuur 3. Speciale uitgave bij het 10-jarig bestaan van het NHJ.

2001 | Menselijk genoom opgehelderd

Op 12 februari 2001, twee jaar voor de geplande datum van 2003 – het halve eeuwfeest van de beschrijving van de structuur van het DNA door de Amerikanen James Watson (1928) en de Engelsman Francis Crick (1916-2004) – klonk het verlossende woord: *De complete volgorde van het menselijk genoom is opgehelderd*. De volgende landen hadden aan het *human genome-project* deelgenomen: China, Frankrijk, Duitsland, Japan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

Niet alleen werd gestreefd naar het bepalen van alle 3 miljard baseparen in het menselijk genoom met een minimale onnauwkeurigheid, maar ook om alle genen in deze sequenties te identificeren. De jarenlange nek-aan-nekrace tussen het publieke Human Genome Project met publieksgeld en het op commerciële basis werkende Celera Genomics, opgericht door Craig Venter en investeerders, om als eerste de complete code van 'het boek des levens' te ontcijferen, eindigde in een fotofinish. Al in 2000 werd de opheldering van het genoom door President Bill Clinton geclaimd, samen met de directeur van het National Institute of Health (NIH), Francis Collins. Op 14 april 2003 werd voor het eerst een persbericht uitgegeven met de mededeling dat het project met succes was afgerond en dat nu 99% van het genoom met een nauwkeurigheid van 99,99% bekend was. Het duurde echter nog een jaar om alle stukjes informatie te koppelen tot complete chromosomen en het geheel te publiceren in *Nature*. Het was een



Figuur 1. President Bill Clinton maakte in 2002 bekend dat de complete volgorde van het menselijk genoom is opgehelderd. Links Graig Venter (Celera Genomics), rechts Francis Collins (directeur NIH).

mooi staaltje van eigengereidheid van Craig Venter en puur ondernemerschap door gebruik te maken van de zogenaamde *shotgun approach* en massale geautomatiseerde sequentieanalyse.

Een van de meest verrassende uitkomsten van het menselijk genoomproject was het relatief veel geringere aantal genen dat werd aangetroffen: slechts 20.000-30.000, terwijl voor die tijd schattingen van meer dan het dubbele aantal circuleerden. Dat het menselijk genoom relatief zo weinig genen bevatte was voor velen een domper op de feestvreugde. Niet meer dan een nietig plantje als de zandraket (26.000 genen).

En nauwelijks meer dan het uit 1000 cellen bestaande wormpje *Caenorhabditis elegans* (19.000 genen). Desondanks zijn de verwachtingen voor de toekomst hoog gespannen. De menselijke basenparenvolgorde is momenteel opgeslagen in databanken en via het internet toegankelijk. Voor het raadplegen werden speciale computerprogramma's ontwikkeld, want zonder zulke programma's zijn de gegevens nagenoeg onbruikbaar. Nu de complete volgorde van het menselijk genoom bekend is, zal het gemakkelijker worden nieuwe genen te vinden. Genen die mogelijk ook verband houden met het ontstaan van ziekten, bijvoorbeeld hart- en vaat-aandoeningen. Of genen die betrokken zijn bij het op het juiste moment aan- en uitschakelen van processen in cellen en weefsels. Inmiddels is het in kaart brengen van alle genetische informatie van een individu al te

realiseren voor ongeveer 1000 euro. In de Verenigde Staten wordt deze service niet alleen massaal aangeboden, maar ook nog vaak vergoed door verzekeraars. De techniek is altijd handig om uit te zoeken wie de biologische ouders zijn. Ook zijn van alle soldaten in de Verenigde Staten DNA-monsters opgeslagen, wat altijd handig kan zijn bij onvoorziene calamiteiten en identificatieproblemen.

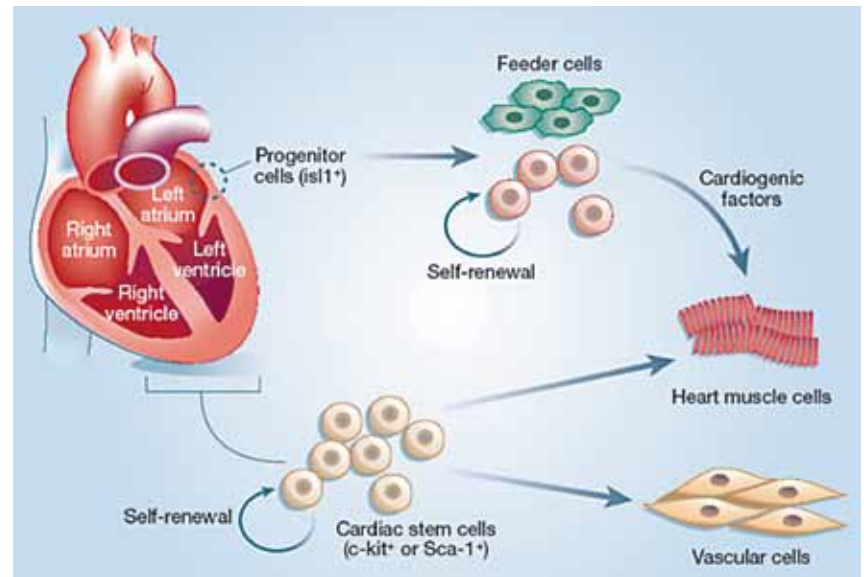
De verwachting is dat bij dit laatste vooral die stukken van het genoom betrokken zijn die tot nu toe worden aangeduid als 'junk DNA'. Door recente ontdekkingen is het woord junk-DNA snel aan het vervagen. Op de stukken DNA tussen de genen bevinden zich weer actieve stukken die kunnen zorgen voor kleine stukjes regulerend RNA, de zogenoemde microRNAs (zie venster 49).

2002 | Beschadigd hart gerepareerd met beenmergcellen

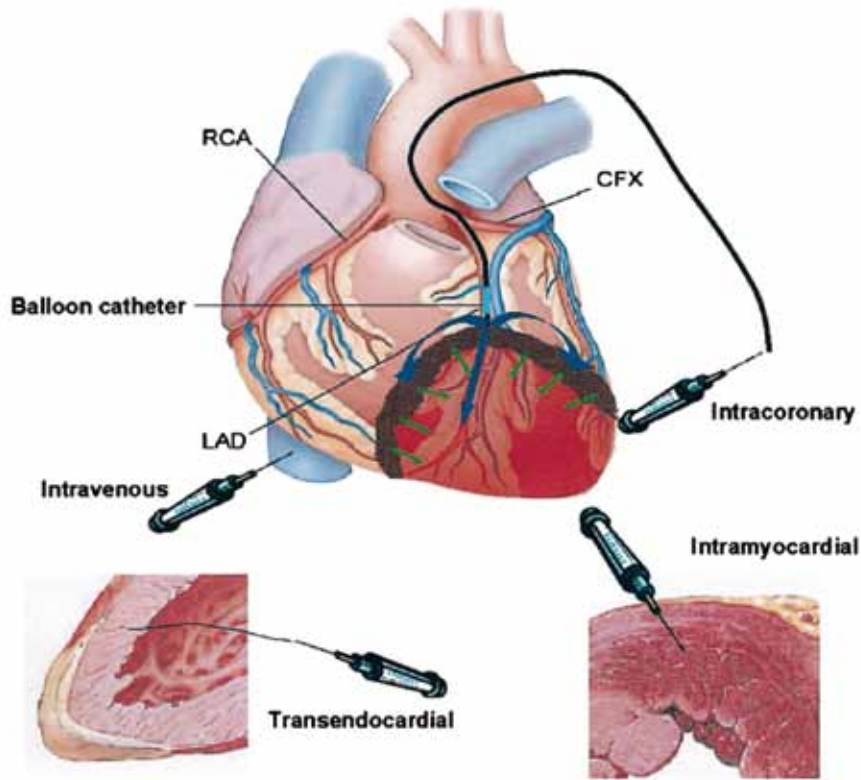
Een jaar nadat muizen waren behandeld met autologe stamcellen uit beenmerg door Orlic in 2001, werd de nieuwe kennis al toegepast bij de mens. Tijdens het jaarlijkse congres van de American Heart Association (AHA) werden de eerste geslaagde pogingen tot orgaanregeneratie – het repareren van weefsel of een orgaan met behulp van levende cellen – bij een beschadigd hart wereldkundig gemaakt (figuur 1). De onderzoeker Strauer (Heinrich Heine Universiteit, Düsseldorf) rapporteerde in 2002 succesvolle behandeling met autologe stamcellen bij 10 patiënten met een doorgemaakt hartinfarct (figuur 2). Het inspuiten van autologe stamcellen uit het beenmerg tijdens een PTCA-procedure liet verbetering van de linkerkamerfunctie zien. Ook nam de bloeddorstrooming van de hartspier toe, evenals de snelheid waarmee het hart kon samentrekken. Bij 204 patiënten die intracoronaire perfusie van autologe voorloperbeenmergcellen ontvingen, werd significante toename van de linkerventrikelfunctie waargenomen door Zeiher en medewerkers uit Frankfurt (REPAIR AMI-onderzoek), vooral bij patiënten met een linkerventrikelfunctiefractie < 49%.

Perin (Texas Heart Institute, Houston) meldde op zijn beurt het succesvol gebruik van stamcellen bij elf patiënten met ernstig hartfalen. De fysieke conditie van

de patiënten nam toe na behandeling met stamcellen en de patiënten meldden minder pijn op de borst. Inmiddels werd gebruikgemaakt van meer geselecteerde stamcellen (mesenchymale stamcellen) bij zowel een doorgemaakt infarct als behandeling voor hartfalen. Daarnaast is toestemming noodzakelijk voor heterologe stamcelinjectionen na een doorgemaakt myocardinfarct. Onderzoekers in Leiden toonden aan dat celinjectionies



Figuur 1. Schematische figuur waarin wordt aangegeven dat in het hart zelf stamcellen zijn terug te vinden.



Figuur 2. Wijze van toediening van stamcellen in het hart.

een gunstig effect hebben op vaatvorming en verbetering van myocardperfusie in behandelde gebieden. Evenwel, de door het ICIN geïnitieerde, gerandomiseerde HEBE-onderzoek bij tweehonderd (subacute) infarctpatiënten liet zien dat intracoronaire infusie van mononucleaire beenmerg- en perifere bloedcellen de regionale en globale functie van de linkerventrikel niet verbeterde (figuur 3).

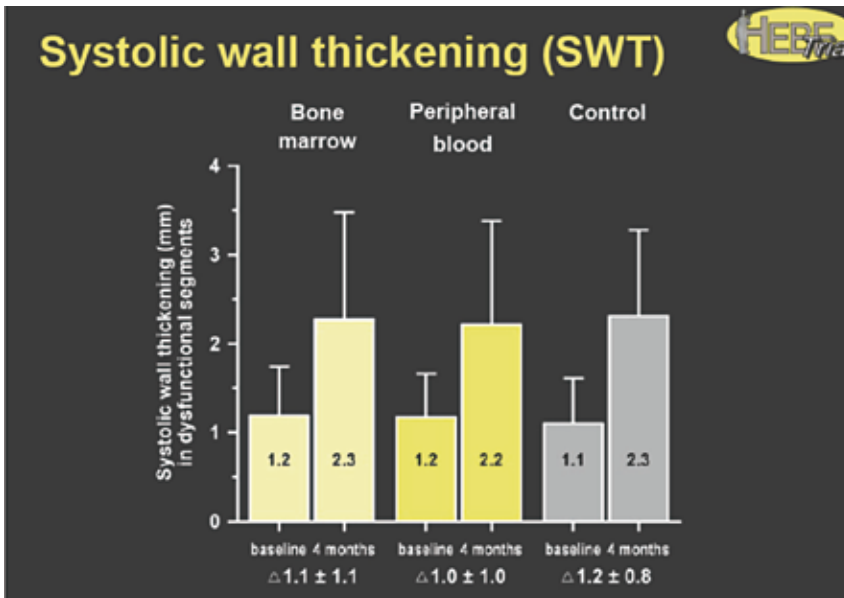
Ondanks navolging met veel klinische onderzoeken over de hele wereld is er nog steeds veel controverse over deze behandeling, mede doordat geen enkele onderzoeksgroep de resultaten van Orlic kon reproduceren, en later bleek ook dat Strauer nogal onzorgvuldig was geweest met het verzamelen van gegevens. Ten aanzien van de spieraangroei verschuift de aandacht geleidelijk van het concept dat geïnjecteerde cellen uitgroeien tot cardiomyocyten naar een stimulerend

effect van de getransplanteerde cellen op de endogene reparatieve capaciteit. Want het is wel duidelijk geworden dat ook het hart geen terminaal gedifferentieerd orgaan is, maar wel degelijk – zij het in beperkte mate – regeneratieve capaciteit heeft. In het hart, en vooral in de harttoortjes, bevinden zich cardiale stamcellen die ook geactiveerd en gemobiliseerd kunnen worden. Vanwege dit besef is de aandacht aan het verschuiven van stamceltransplantatie naar de paracriene prikkels die noodzakelijk zijn om het hart de gelegenheid te geven zichzelf te herstellen. Onderzoekers zien in celtransplantatie en daarvan afgeleide producten zoals exosomen – eventueel in combinatie met het stimuleren van spe-

cifieke genen – een ideale manier om in de toekomst hart- en vaatziekten te behandelen.

Concluderend: *So far, stem cells have not been FDA approved to treat any heart disease in the United States (The Why files, 14 October 2013).* Aan de andere kant dient men zich ook het volgende te realiseren: *It's not unusual for these revolutionary technologies to take a decade or more before they start to enter clinical practice.*

Vooralsnog zullen er nog de nodige onderzoeken moeten volgen om de exacte positie van celinjecties in de cardiologie te bepalen.



Figuur 3. Uitkomst HEBE-onderzoek: geen verschil in het primaire eindpunt tussen controlegroep en de patiënten die stamcelinjecties uit bloed of beenmerg ontvingen.

Nederland: hét land van de grote gemeenschappelijke onderzoeken

Richtlijnen zijn steeds meer gebaseerd op evidence, die veelal alleen wordt gegenereerd door gerandomiseerd klinisch onderzoek (RCT = *randomized controlled trial*). Alleen deze vorm van onderzoek is gevrijwaard van vooroordeel (bias), die zo vaak bij retrospectief en observationeel onderzoek wordt aangetroffen. Zo kunnen nieuwe behandelmethoden worden afgezet tegen de gebruikelijke behandelwijzen, in de hoop dat ze beter zijn voor onze patiënten. Ook kunnen simpelere technieken worden vergeleken met belastende, bestaande vormen door zogenaamde non-inferioriteitstesten. Het is nodeloos te melden dat voor dergelijke gerandomiseerde trials veel patiënten nodig zijn, vooral voor de non-inferioriteitsonderzoeken.

Nederland heeft een grote reputatie op het gebied van medisch wetenschappelijk onderzoek. Er zijn bijna honderd cardiologische klinieken, die in potentie klinische trials zouden kunnen doen. Daarnaast zijn er de dertien hartcentra, waar alle invasieve hartingrepen voorhanden zijn. De acht academische klinieken hiervan zijn verenigd in het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN), opgericht in de jaren zeventig van de vorige eeuw door Dirk Durrer en Jan Roos (Amsterdam, zie ook venster 37). Binnen de ICIN-constellatie wordt hoogwaardig cardiologisch onderzoek gedaan,

ook in de vorm van klinische trials, die bij voorkeur in de acht academische ziekenhuizen gezamenlijk worden gedaan. Hierdoor kunnen veel patiënten worden geïncludeerd, hetgeen de statistische kracht van de uitkomsten ten goede komt. Echter, bij de meest hierna vermelde onderzoeken werd ook intensief samengewerkt met de niet-academische klinieken, zoals veelvuldig met de Werkgroep Cardiologische Centra Nederland (WCN). De WCN werd opgericht in de jaren tachtig door Peter Dunselman (Groningen, Breda) en Herre Kingma



Figuur 1. Landkaart REGRESS; deelnemende centra.

(Nieuwegein) en is een verzamelde groep van ongeveer zestig niet-academische cardiologische klinieken, die door de organisatie waren goedgekeurd voor het doen van gemeenschappelijk onderzoek (zie ook venster 44).

Het eerste succesvolle voorbeeld van de ICIN-samenwerking was het intracoronaire streptokinaseonderzoek in het begin van de jaren tachtig bij het acute hartinfarct, geleid door Maarten Simoons (Rotterdam). Hier werd voor het eerst bewezen dat reperfusie therapie daadwerkelijk mensenlevens redde. Een tweede belangrijke ICIN-multicentertrial uit het begin van de jaren negentig was het CABADAS-onderzoek onder leiding van de internist-hematoloog Jan van der Meer (Groningen). In dit onderzoek bij 948 patiënten die een coronaire bypassoperatie hadden ondergaan, werd de eenjaarsdoorgankelijkheid van de bypasses bestudeerd, waarbij men 3 verschillende behandelingen vergeleek: lage dosering aspirine, lage dosering aspirine plus dipyridamol, en orale anticoagulantia. Er werd geen significant verschil in doorgankelijkheid tussen de 3 behandelwijzen vastgesteld. Een derde groot ICIN-project was het REGRESS-onderzoek met Albert Brusckhe (Leiden) en Henk Lie (Amsterdam) als *'principal investigators'*. Hier werd met kwantitatieve coronaire angiografie gekeken naar de invloed van pravastatine op progressie en regressie van coronaire atherosclerose bij 885 patiënten met bekend coronariaalijden: een belangrijk, bewerkelijk en intensief onderzoek, waaraan alle universitaire en veel niet-universitaire klinieken meewerkten (figuur 1).

Werkte de WCN aanvankelijk in opdracht van derden, later werd ook samen met het ICIN onderzoekerge-

initieerd (*investigator-driven*) onderzoek gestart. Bekende voorbeelden zijn de diverse RACE-onderzoeken (figuur 2) geleid door Harry Crijns (Groningen, Maastricht) en Isabelle van Gelder (Groningen) naar de optimale ritmebehandeling van atriumfibrilleren, de APRICOT-trials naar coronaire reocclusie geleid door Freek Verheugt (Nijmegen, Amsterdam) en het belangrijke ICTUS-onderzoek (figuur 3) naar optimale behandeling van het non-ST-elevatie acuut coronair syndroom onder leiding van Rob de Winter (Amsterdam). Later werden onder auspiciën van het ICIN, mede ondersteund door de Nederlandse Hartstichting, de zeer geavanceerde HEBE-onderzoeken gedaan met celtherapie onder leiding van Jan Piek (Amsterdam) en Felix Zijlstra (Groningen, Rotterdam), het HEBE 1-onderzoek (figuur 4, zie ook venster 53), en later met hormoontherapie (erythropoëtine) ook door Adriaan Voors en Dirk Jan van Veldhuisen (beiden Groningen), en het HEBE 3-onderzoek. Een recent initiatief vormen de multicentrische BIOMArCS-onderzoeken (figuur 5) onder leiding van Eric Boersma (Rotterdam). In dit onderzoek kijkt men bij patiënten met een acuut coronair syndroom naar de voorspellende waarde van biomarkers op mogelijke toekomstige complicaties.

Door de goede verstandhouding tussen ICIN, WCN, NVVC en NHS konden deze wereldwijd bekende, nationale klinische trials tot stand worden gebracht en heeft Nederland zijn reputatie voorgoed gevestigd. Waar in andere ons omringende landen dergelijke netwerken niet bestaan, bloeien ze in Nederland als nooit tevoren. 'Samen sterk zijn' is het devies en het poldermodel past hier goed bij.



Figuur 2. Logo ICTUS.



Figuur 3. Logo HEBE.



Figuur 4. Logo RACE 3.



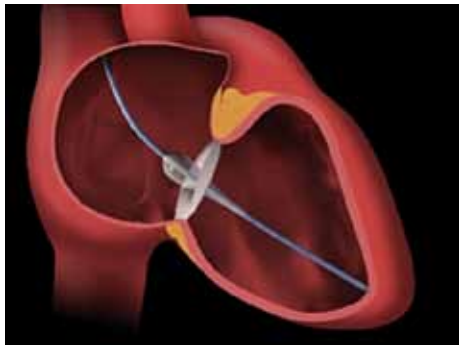
Figuur 5. Logo BIOMArCS.

Huidige en toekomstige ontwikkelingen in de cardiologie

I can't understand why people are frightened of new ideas. I'm frightened of the old ones

John Cage (musical innovator)

De continue interactie tussen ingenieurs en cardiologen zorgt voor een niet aflatende stroom aan belangrijke klinische ontwikkelingen. Binnen de interventiecardiologie is de percutane klepplaatsing daar een perfect voorbeeld van. In 2002 rapporteerde de Fransman Alain Cribier in het tijdschrift *Circulation* de eerste menselijke implantatie van een kunstmatige aortaklep bij een 57-jarige man met een ernstige aortaklepstenose. Daarmee was de TAVI-procedure geboren (*transcatheter aortic valve implantation*).



Figuur 1. TAVI-procedure. De percutane aortaklep wordt via een katheter gepositioneerd ter hoogte van het aortakleplak.



Figuur 2. De percutane aortakunstklep wordt ontplooid.

ter aortic valve implantation). Deze ingreep wordt nu al op grote schaal toegepast in centra met thoraxchirurgie, in nauwe samenwerking met de cardioloog en cardiochirurg (figuur 1-4). Men is nu in staat patiënten helpen die voorheen als inoperabel werden beschouwd. Tevens geeft TAVI een dramatische verbetering van de kwaliteit van leven en de prognose. Ook bij deze techniek is het indrukwekkend te zien hoe snel een complexe procedure in enkele jaren steeds eenvoudiger wordt en zeer gemakkelijk toepasbaar. Sinds Alain Cribier 10 jaar

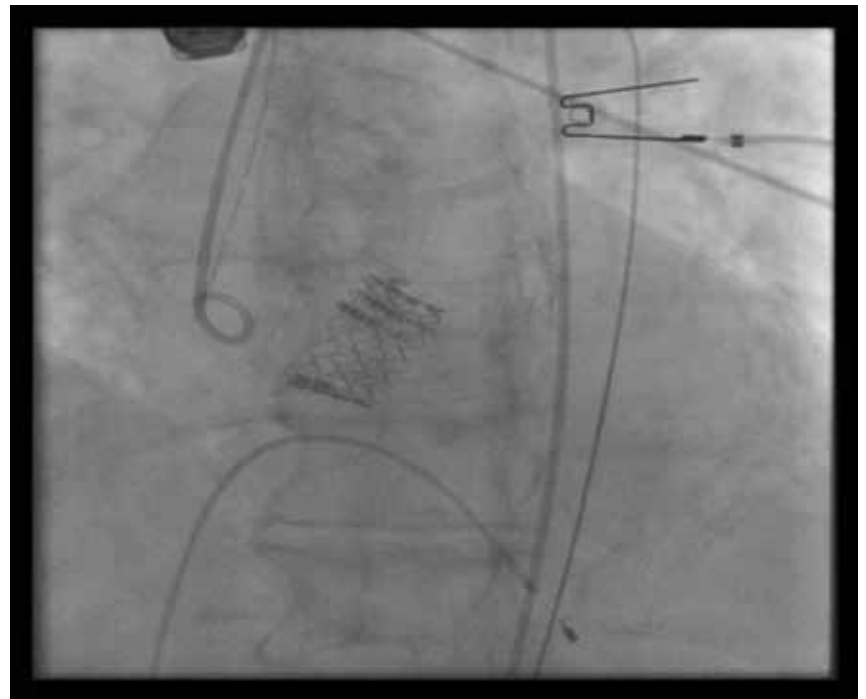
geleden de eerste TAVI-procedure uitvoerde, zijn meer dan 50.000 patiënten behandeld met deze procedure, waarvan een aanzienlijk aantal in Nederland.

In het kielzog van de aortaklep wordt de pulmonalisklep meegenomen (in het bijzonder bij patiënten met aangeboren hartafwijkingen) en de volgende klep op het lijstje is de mitralisklep. Het is te verwachten dat een volledig nieuwe klep, de huidige clip (ter verkleining van het ostium) gaat vervangen. Eind oktober 2013 werd de MitraClip (Abbott) door de FDA goedgekeurd voor patiënten met belangrijke symptomatische degeneratieve mitralisklepinsufficiëntie en een hoog operatierisico. Op termijn zal de percutane procedure steeds meer operatieve ingrepen gaan vervangen, vanzelfsprekend afhankelijk van de uitkomsten van lopende studies. Momenteel werken NVVC en NVT aan een gezamenlijk document over de percutane klepimplantatie.

Renale denervatie is niet nieuw. *If you want to find something new, do not go to the library.* Dat moeten de ontwikkelaars van de renale denervatietechniek ook bedacht hebben. Het concept dat het doornemen van de nierarteriën een bloeddrukverlaging geeft is al honderd jaar oud. In die tijd werd dit chirurgisch gedaan. De huidige techniek is wel nieuw: een simpele radiofrequente ablatiekatheter om perivasculaire schade te maken en daarmee de autonome nierinnervatie te reduceren. Deze relatief simpele ingreep, die wel pijnlijk is, geeft een blijvend verlaagde bloeddrukdaling in een grote meerderheid van patiënten met onbehandelbare hypertensie. Nu zijn ook ingenieurs weer in beeld. In twee

jaar tijd zijn er twintig alternatieve technieken opgekomen. Het meest recent zijn de data van een techniek waarbij de procedure niet-invasief wordt uitgevoerd. Dit zijn spannende ontwikkelingen.

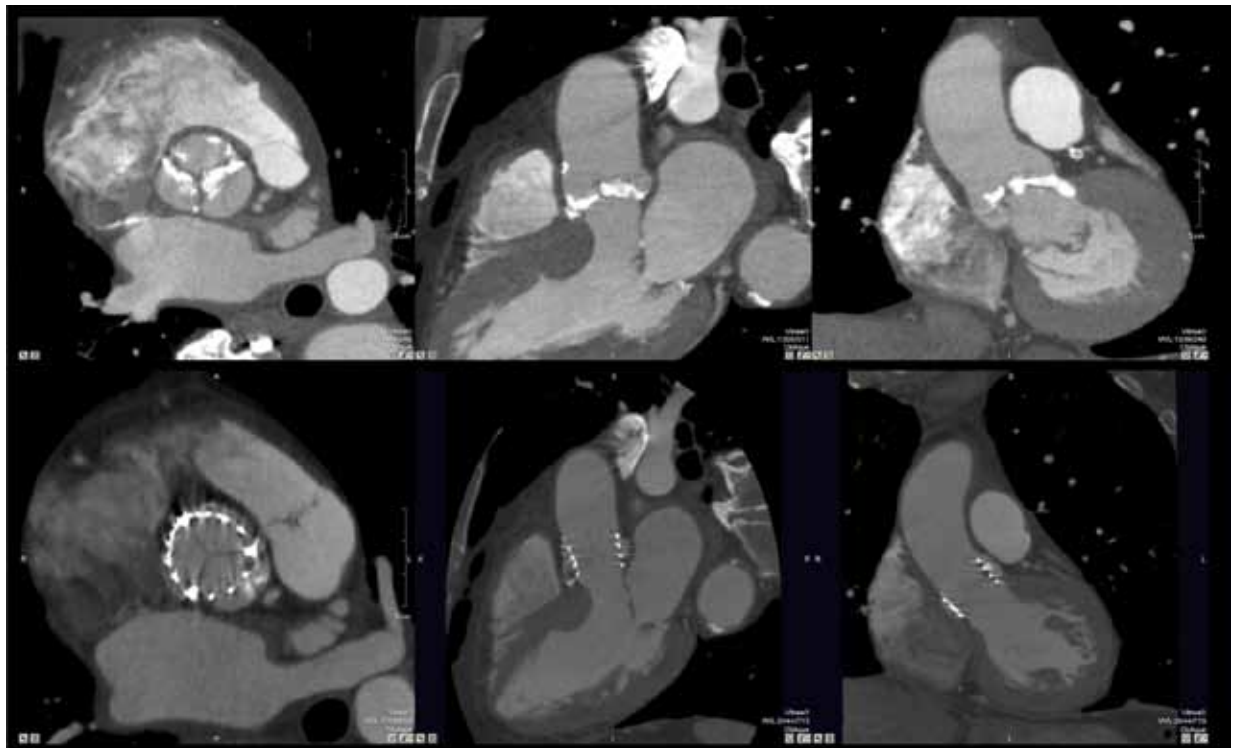
Sommige patiënten hebben een absolute contra-indicatie voor vitamine K-antagonisten of de nieuwe orale anticoagulantia als trombineremmers, voor de preventie van trombo-embolische complicaties door atriumfibrilleren. Omdat de trombusvorming het meest in deze



Figuur 3. Röntgenopname van geïmplanteerde percutane aortakunstklep (met dank aan Frank van der Kley, Robert Klautz, en Martin Schlij, LUMC).

omstandigheden lijkt plaats te vinden in het linkerhartoor, kan chirurgische verwijdering of percutane afsluiting met een 'paraplu' van het linkerhartoor het risico daarop verminderen. Sinds 2008 zijn diverse modellen ter beschikking gekomen die door interventiecardiologen worden geplaatst. De frequentie van complicaties van de implantatieprocedure bestaande uit belangrijke bloedingen, pericard tamponnade en dislocatie, kan oplopen tot 20% maar dient gezien te worden als de resultaten van een *learning curve*. Obstakels voor een

wijdverspreide toepassing zijn de complicatierisico's, de moeilijkheidsgraad van de procedure en de hoge prijs van de behandeling. Of percutane afsluiting voor deze indicatie beter is in de preventie van trombo-embolische complicaties dan de nieuwe orale anticoagulantia is nog onzeker omdat trombusvorming bij niet-valvulair atriumfibrilleren ook elders en door andere oorzaken kan ontstaan. Verder onderzoek is nodig voor de therapeutische plaatsbepaling van percutane afsluiting van het linkerhartoor met speciale apparatuur.



Figuur 4. CT-beelden voor en na percutane aortakleemplaatsing. Bovenste rij: ernstig verkalkte aortaklep. Onderste rij: na TAVI-procedure.



Figuur 5. Logo ZAHARA-onderzoek.

Terwijl in de vorige eeuw hart- en vaatziekten vooral bij mannen werden waargenomen, is vooral de laatste tien jaar het inzicht gerezen dat cardiovasculaire ziekten ook bij vrouwen veelvuldig voorkomen. Hiermee werd de gynecardiologie geboren (Angela Maas, Zwolle/Nijmegen). Er zijn duidelijke vrouwspecifieke risicofactoren, zoals het optreden van hoge bloeddruk tijdens een zwangerschap en een andere presentatie van klachten. Het ICIN ondersteunt al geruime tijd de zogenoemde ZAHARA-onderzoeken (Els Pieper, Groningen) met als doel om bij vrouwen met aangeboren hartafwijkingen meer inzicht te krijgen in het ontstaan van complicaties tijdens de zwangerschap, zoals hoge bloeddruk en zwangerschapsvergiftiging, maar ook in het ontstaan van complicaties bij kinderen (figuur 5). Ook binnen de NVVC is een Werkgroep Gender opgericht (Yolande Appelman,

Amsterdam) om meer aandacht te vragen voor hart- en vaatziekten bij vrouwen (figuur 6). De Nederlandse Hartstichting en het ICIN gaan in de nabije toekomst cardiovasculair genderonderzoek ondersteunen.

De kwaliteit van de zorg moet omhoog met lagere kosten. De hiervoor beschreven technieken zullen daar een beperkte rol in spelen. Wellicht is het beter inzetten van ICT, diagnose en behandelalgoritmes en digitale arts-patiëntcommunicatie van potentieel groter belang. Door de patiënt thuis te bedienen, ondersteund door meetapparatuur en voorzien van hulpmiddelen, kan het poli bezoek terug en hopelijk ook de opnamefrequentie. De patiënt zal geleidelijk steeds meer de eigenaar worden van de 'status' en zelf de volledigheid van het medisch dossier controleren. Ook kan door moderne communicatie op afstand geconsulteerd worden. Op momenten dat patiënt en arts daarvoor kiezen. De patiënt kan zelf thuis bepalingen doen, nu nog eenvoudige metingen als bloeddruk en gewicht, maar ook bloedbepalingen door middel van de 'eenvingerprik'. Deze ontwikkelingen gaan een verandering geven van het eigenaarschap van alle gegevens. Maar ook – en dat is nog veel belangrijker – een verandering in de arts-patiëntrelatie. Kennis maakt macht, en veel kennis komt primair bij de patiënt te liggen.



Figuur 6. Logo werkgroep Gender van de NVVC.

Appendix A

Voorzitters NVVC

1934	prof. dr. Karel Frederik Wenckebach (erevoorzitter)†	1993-1995	drs. Rogier van Nieuwenhuizen
1934-1941	prof. dr. Willem Abraham Kuenen†, dr. A.K.J. de Haas† (ieder afwisselend voorzitter)	1995-1997	prof. dr. Jos R.T.C Roelandt
1941-1946	prof. dr. Rutger L.J. van Ruyven†	1997-1999	drs. Joost W.J. van Wesemael
1948-1956	prof. dr. Piet Formijne†	1999-2001	prof. dr. Freek W.A. Verheugt
1956-1961	prof. dr. Henri A.P. Hartog†	2001-2003	* dr. Menko Jan de Boer
1961-1964	prof. dr. Herman A. Snellen†	2003-2005	prof. dr. Ernst E. van der Wall
1964-1970	dr. A. Dick Erkelens†	2005-2007	dr. Wybren Jaarsma
1970-1976	dr. Antoon P.M. Verheugt†	2007-2009	prof. dr. Harry J.G.M. Crijns
1976-1979	prof. dr. Jaap Nieveen†	2009-2011	dr. Marcel C.G. Daniels
1979-1981	prof. dr. Paul G. Hugenholtz (erevoorzitter)	2011-2013	prof. dr. Martin J. Schalij
1981-1983	prof. dr. Frits L. Meijler†	2013-2015	dr. Victor A.W.M. Umans
1983-1985	* dr. Albert V.G. Brusckke		
1985-1987	prof. dr. Hein J.J. Wellens		
1987-1989	prof. dr. Willem L. Mosterd		
1989-1991	prof. dr. Etienne O. Robles de Medina†		
1991-1993	dr. Rolf Michels		

*Ten tijde van hun voorzitterschap NVVC nog geen hoogleraar

Appendix B

Ereleden NVVC

dr. Just M. de Beijer†
 prof. dr. A. Gerard Brom†
 prof. dr. Albert V.G. Brusckhe
 dr. Bart Dekker
 dr. Marcel C.G. Daniëls
 drs. Henk J.M. Dohmen
 drs. Mamdouh I.H. El Gamal
 prof. dr. Norbert M. van Hemel
 prof. dr. Paul G. Hugenholtz
 prof. dr. K.I. (Henk) Lie
 prof. dr. Willem J. Kolff†
 prof. dr. Frits L. Meijler†
 drs. G. Peter Molhoek
 drs. Rogier van Nieuwenhuizen
 prof. dr. Jos R.T.C. Roelandt
 prof. dr. Herman A. Snellent†
 dr. Antoon P.M. Verheugt
 drs. Fred E.E. Vermeulen
 prof. dr. Ernst E. van der Wall
 prof. dr. Hein J.J. Wellens

Appendix C

Leden met erepenning NVVC

dr. Jeroen J.J. Bucx
 dr. Renee B.A. van den Brink
 dr. Maarten Jan Cramer
 dr. A. Jon Funke Küpper
 prof. dr. J. Herre Kingma
 prof. dr. K. I. Henk Lie
 dr. H. Rolf Michels
 dr. G. Peter Molhoek
 prof. dr. C.L.C. (Tom) van Nieuwenhuizen †
 drs. Peter Polak
 prof. dr. Martin J. Schalijs
 dr. Rein M. Schuilenburg
 dr. Antoon P.M. Verheugt †
 dr. Rombout F. Visser
 prof. dr. Ernst E. van der Wall



Erepenning NVVC met op de voorzijde beeltenissen van Wenckebach en Einthoven en op de keerzijde de bloedsomloop. Penning vervaardigd door Marina van der Kooi, Amsterdam.

Appendix D

NVVC Wenckebach Lecturers

1997	prof. dr. Maurits A. Allesie
1998	prof. dr. Nico H.J. Pijls
1999	prof. dr. Mart J. van Lieburg
2000	niet gehouden
2001	prof. dr. Maarten L. Simoons
2002	prof. dr. Norbert M. van Hemel
2003	prof. dr. Anton E. Becker
2004	prof. dr. Jos R.T.C. Roelandt
2005	prof. dr. Frans J.Th. Wackers
2006	prof. dr. K.I. (Henk) Lie
2007	prof. dr. Paul G. Hugenholtz
2008	prof. dr. Ernst E. van der Wall
2009	prof. dr. Lars Rydén
2010	dr. H.W.M. (Thijs) Plokker
2011	prof. dr. Lars Wallentin
2012	dr. Ruud W. Koster
2013	dr. Aggie H.M.M. Balk



Wenckebachpenning vervaardigd door Marina van der Kooi, Amsterdam.

Appendix E

Winnaars ICIN/NVVC Eindhoven dissertatieprijs

1990	dr. Barbara J.M. Mulder
1991	dr. Arne Sippens Groenewegen
1992	dr. Nico H.J. Pijls
1993	dr. Caroline Lucas, dr. Maarten Suttorp
1994	dr. Albert Meijer
1995	dr. Menko Jan de Boer
1996	dr. Willem A. Bax
1997	dr. Maurits Wijffels
1998	dr. Wenguang Li
1999	dr. Arnoud van 't Hof
2000	dr. Robert Tieleman
2001	dr. Maarten Groenink



Beeld van het hart vervaardigd door Felicia ter Poorten-Boogerd, Rotterdam (www.bronzensculpturen.nl).

Appendix F

2002	dr. Jur M. ten Berg
2003	dr. Martijn Meeuwissen
2004	dr. Niels van Royen
2005	dr. Rutger J. Hassink
2006	dr. G.Kees Hovingh
2007	dr. Monique R.M. Jongbloed
2008	dr. Niels Riksen
2009	dr. Linda van Laake
2010	dr. Daniel Pijnappels
2011	dr. Pim Tonino
2012	dr. Fatih Arslan
2013	dr. Ronnie Pisters

Winnaars NVVC/NHJ Durrer prijs

Beste klinische en basale artikel jaarlijks gepubliceerd in het Netherlands Neart Journal (alleen eerste auteurs vermeld)

	<i>Klinisch</i>	<i>Basaal</i>
2006	mw. C.A. Geluk	mw. M. Stein
2007	S. Rasoul	A.E. Loot
2008	G.J.R. ten Kate	P. van Vliet
2009	T.C.D. Rettig	mw. L. Wong
2010	P. Knaapen	C. Freund
2011	M. Voskuil	mw. N.S. van Ditshuijzen
2012	F.A. Bracke	mw. K.Y. van Spaendonck-Zwarts



Beeld van uil vervaardigd door Felicia ter Poorten-Boogerd, Rotterdam (www.bronzensculpturen.nl).

Appendix G

Hoogleraren klinische cardiologie in Nederland

De hoogleraren klinische cardiologie in Nederland zijn ingedeeld naar universiteitsstad en chronologisch gerangschikt naar generatie afdelingshoofden. Tevens zijn per generatie de contemporaine hoogleraren cardiologie niet-afdelingshoofden genoemd (indien van toepassing).

N.B. Met een bullet zijn de hoogleraren aangegeven direct verbonden aan de klinische afdelingen cardiologie.

Amsterdam: Wilhelminagasthuis (WG)/Binnengasthuis (BG)/Academisch Medisch Centrum (AMC)

- 1) prof. dr. Dirk Durrer †
- 2) prof. dr. Ad D. Dunning †
- 3) prof. dr. K.I. (Henk) Lie
- 4) prof. dr. Arthur A.W. Wilde, prof. dr. Jan J. Piek, prof. dr. Barbara J.M. Mulder, prof. dr. Ron J.G. Peters, prof. dr. Rob J. de Winter, prof. dr. Yigal M. Pinto
- prof. dr. M.J. (Chiel) Janse, prof. dr. Jacques M. de Bakker, prof. dr. Connie R. Bezzina

Amsterdam: Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc)

- 1) prof. dr. Jan P. Roos, prof. dr. Freek W.A. Verheugt (*later St. Radboud UMC*)
- 2) prof. dr. Cees A. Visser †, prof. dr. Frans C. Visser, prof. dr. Alf Arnold
- 3) prof. dr. Albert C. van Rossum, prof. dr. Niels van Royen
- prof. dr. Nico Westerhof, prof. dr. Walter J. Paulus, prof. dr. Jolanda van der Velden

Groningen: Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

- 1) prof. dr. Jaap J. Nieveen †
- 2) prof. dr. Evert van der Wall †
- 3) prof. dr. K.I. (Henk) Lie (*later AMC*)
- 4) prof. dr. Harry J.G.M. Crijns, prof. dr. J. Herre Kingma
- 5) prof. dr. Dirk Jan van Veldhuisen, prof. dr. Felix Zijlstra (*later Erasmus MC*), prof. dr. Isabelle C. van Gelder, prof. dr. Adriaan A. Voors, prof. dr. Maarten P. van den Berg, prof. dr. Rudolf A. de Boer
- prof. dr. Wiek van Gilst, prof. dr. Hans L. Hillege

Leiden: Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC)

- 1) prof. dr. Herman A. Snellen †
- 2) prof. dr. Ed Varnauskas
- 3) prof. dr. Alex C. Arntzenius †, prof. dr. Beert Buis †
- 4) prof. dr. Albert V.G. Brusckhe
- 5) prof. dr. Ernst E. van der Wall, prof. dr. J. Wouter Jukema, prof. dr. Jeroen J. Bax
- 6) prof. dr. Martin J. Schalij, prof. dr. Katja Zeppenfeld, prof. dr. Douwe E. Atsma
- prof. dr. Henk E. ter Keurs, prof. dr. Jan Baan, prof. dr. Louis M. Havekes, prof. dr. Arnoud van der Laarse

Maastricht: Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)

- 1) prof. dr. Hein J.J. Wellens, prof. dr. Pedro Brugada, prof. dr. Frits W.H.M. Bär
- 2) prof. dr. Harry J.G.M. Crijns, prof. dr. Anton P.M. Gorgels, prof. dr. Johannes L. Waltenberger, prof. dr. Leo Hofstra, Prof. dr. Hans Peter Brunner-La Rocca
- prof. dr. Maurits A. Allesie, prof. dr. Leon J. de Windt

Nijmegen: Universitair Medisch Centrum St. Radboud (UMCN)

- 1) prof. dr. J. Th. C. (Dick) Vonk †
- 2) prof. dr. Tjeerd van der Werf, prof. dr. Nico H.J. Pijls
- 3) prof. dr. Freek W.A. Verheugt, prof. dr. Joep L.R.M. Smeets
- 4) prof. dr. Menko Jan de Boer, prof. dr. Harry Suryapranata, prof. dr. Angela H. Maas

Rotterdam: Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC)

- 1) prof. dr. Paul G. Hugenholtz, prof. dr. Geert T. Meester, prof. dr. Jan Pool
- 2) prof. dr. Jos R.T.C. Roelandt, prof. dr. Patrick W. Serruys, prof. dr. Pim J. de Feyter, prof. dr. Luc J.L.M. Jordaens

- 3) prof. dr. Maarten L. Simoons, prof. dr. Wim J. van der Giessen†, prof. dr. Jolien W. Roos-Hesselink
- 4) prof. dr. Felix Zijlstra, prof. dr. Peter de Jaegere, prof. dr. Jaap W. Deckers
- prof. dr. Nicolaas (Klaas) Bom, prof. dr. J.L. (Koos) Lubsen, prof. dr. A.F. (Ton) van der Steen, prof. dr. H. (Eric) Boersma, prof. dr. Dirk J. Duncker, prof. dr. Nico de Jong

Utrecht: Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)

- 1) prof. dr. Rutger L. van Ruyven †
- 2) prof. dr. Frits L. Meijler †, prof. dr. Ariaen N.E. Zimmerman, prof. dr. Willem L. Mosterd
- 3) prof. dr. Etienne O. Robles de Medina †, prof. dr. Cees Borst, prof. dr. Norbert M. van Hemel, prof. dr. Richard N.W. Hauer
- 4) prof. dr. Pieter A. F. M. Doevendans
- prof. dr. Ton J. Ruigrok, prof. dr. Cees J.A. Van Echteld, prof. dr. Gerard Pasterkamp, prof. dr. Marc A. Vos

Twente: Technische Universiteit Twente

- prof. dr. Clemens von Birgelen

Appendix H

Ziekenhuizen met Opleiding Cardiologie en de Opleiders Cardiologie 2013

Ziekenhuizen met volledige opleiding

Ziekenhuis

AMC Amsterdam
 Catharina-Ziekenhuis Eindhoven
 Erasmus MC Rotterdam
 HagaZiekenhuis Den Haag
 Isala klinieken Zwolle
 LUMC, Leiden
 MUMC Maastricht
 Medisch Spectrum Twente Enschede
 OLVG Amsterdam
 St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
 UMCG Groningen
 UMC St. Radboud Nijmegen
 UMCU Utrecht
 VUmc Amsterdam

Opleider

dr. R.B.A. van den Brink
 dr. J.M. van Dantzig
 dr. F.J. ten Cate
 dr. M.J.W. Götte
 dr. A.R. Ramdat Misier
 prof. dr. M.J. Schalij
 prof. dr. H.J.G.M. Crijns
 dr. P.M.J. Verhorst
 vacant
 dr. J.M. ten Berg
 dr. P.P. van Geel
 prof. dr. J.L.R.M. Smeets
 dr. J.H. Kirkels
 dr. G. Veen

Plaatsvervangend opleider

prof. dr. A.A.M. Wilde
 prof. dr. N.H.J. Pijls
 prof. dr. J.W. Deckers
 dr. H. Ramanna
 dr. A.W.J. van 't Hof
 prof. dr. J.W. Jukema
 dr. E.C. Cheriex
 dr. M.F. Scholten
 drs. T.A. Slagboom
 dr. M.C.E.F. Wijffels
 dr. M.P. van den Berg
 dr. A.P.J. van Dijk
 prof. dr. P.A.F.M. Doevendans
 prof. dr. A.C. van Rossum

Ziekenhuizen met gedeeltelijke opleiding

Ziekenhuis

Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht
 Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht Breda
 Atrium Medisch Centrum Parkstad Heerlen
 Bronovo den Haag
 Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen
 Deventer Ziekenhuis
 Diaconessenhuis Utrecht
 Gelre Apeldoorn
 Groene Hart Ziekenhuis, Bleulandlocatie, Gouda
 Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch
 Kennemer Gasthuis, locatie Zuid, Haarlem
 Maasstad Ziekenhuis, locatie Clara, Rotterdam
 Martini Ziekenhuis Groningen
 Maxima Medisch Centrum, Veldhoven
 Meander Medisch Centrum Amersfoort
 Medisch Centrum Alkmaar
 Rijnland Ziekenhuis Leiderdorp
 Rijnstate Ziekenhuis Arnhem
 Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam
 Sint Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam
 Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp
 Tergooiziekenhuizen locatie Hilversum
 TweeSteden Ziekenhuis vestiging Tilburg
 VieCuri Medisch Centrum Venlo
 Westfriesgasthuis Hoorn

Opleider

dr. M.J.M. Kofflard
 dr. A.M.W. Alings
 dr. J.A. Kragten
 dr. P.R.M. van Dijkman
 dr. A.J.M. Oude Ophuis
 dr. J. van Wijngaarden
 dr. W.R.P. Agema
 dr. B.E. Groenemeijer
 dr. M.W.J. van Hessen
 dr. M.C.G. Daniëls
 dr. R. Tukkie
 dr. P.C. Smits
 dr. J.L. Posma
 dr. R.J.A.M. Verbunt
 dr. P.J. Senden
 dr. J.H. Cornel
 dr. C.J.H.J. Kirchhof
 dr. H.A. Bosker
 dr. A.H. Liem
 dr. W.G. de Voogt
 dr. A.J. Vooge
 dr. J.T. Keijer
 dr. J.W.G.M. Widdershoven
 dr. J.G. Meeder
 dr. P.F.M.M. van Bergen

Plaatsvervangend opleider

drs. J.B.L. ten Kate
 dr. J. Vos
 dr. ir. C.J.M. van den Berg
 dr. J. Frederiks
 dr. E.J.P. Lamfers
 dr. D.J.A. Lok
 dr. C.E.E. van Ofwegen-Hanekamp
 dr. R.A. Waalewijn
 drs. E.G. Weijers
 dr. H.W.J. Meijburg
 dr. A.J. Funke Küpper
 dr. T.A. Bruning
 dr. R.G. Tieleman
 dr. R.F. Visser
 dr. A. Mosterd
 dr. G.P. Kimman
 dr. C.M.H.B. Lucas
 dr. F.F. Willems
 dr. A.J.M. van Miltenburg-van Zijl
 dr. J.M. Schroeder-Tanka
 drs. D.A.M. Odekerken
 dr. E.M. Buijs
 dr. W.H. Aarnoudse
 dr. B.M. Rahel
 drs. P. Dekkers

Auteurslijst

- Dr. Aggie H.M.M. Balk, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. Menko Jan de Boer, St Radboud UMC, Nijmegen
- Prof. dr. Albert V.G. Brusckke, LUMC, Leiden
- Dr. Folkert ten Cate, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Maarten Jan Cramer, UMCU, Utrecht
- Prof. dr. Jaap W. Deckers, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. Pieter A.F.M. Doevendans, UMCU, Utrecht
- Prof. dr. Wiek H. van Gilst, UMCG, Groningen
- Prof. dr. Richard N.W. Hauer, UMCU, Utrecht
- Prof. dr. Norbert M. van Hemel, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/UMCU, Utrecht
- Dr. Mark G. Hoogendijk, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Prof. dr. Paul G. Hugenholtz, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. J. Wouter Jukema, LUMC, Leiden
- Dr. Ruud W. Koster, AMC, Amsterdam
- Prof. dr. J. Herre Kingma, UMCG, Groningen
- Prof. dr. Arnoud van der Laarse, LUMC, Leiden
- Dr. Michelle Michels, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Wim Morshuis, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. A. Mosterd, Meander Ziekenhuis, Amersfoort
- Prof. dr. Barbara J.M. Mulder, AMC, Amsterdam
- Prof. dr. Gerard Pasterkamp, UMCU, Utrecht
- Prof. dr. Ron J. Peters, AMC, Amsterdam
- Prof. dr. Martin J. Schalij, LUMC, Leiden
- Drs. Jan W. Schoones, LUMC, Leiden
- Katharina B. Schick, CVOI, Utrecht
- Dr. Marina Senten, Nederlandse Hartstichting, Den Haag
- Prof. dr. Maarten L. Simoons, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Jhr. Jacob Six, Hofpoort Ziekenhuis, Woerden
- Dr. Cees A. Swenne, LUMC, Leiden
- Prof. dr. Henry van Swieten, St Radboud UMC, Nijmegen
- Dr. Victor A.W.M. Umans, MCA, Alkmaar
- Prof. dr. Freek W.A. Verheugt, OLVG, Amsterdam
- Prof. dr. Ernst E. van der Wall, LUMC, Leiden
- Prof. dr. Hein J.J. Wellens MUMC, Maastricht
- Prof. dr. Arthur A.M. Wilde, AMC, Amsterdam
- Prof. dr. Felix Zijlstra, Erasmus MC, Rotterdam

De redactie is cardiothoracaal chirurg prof. dr. Hans Huysmans (LUMC, Leiden) erkentelijk voor zijn adviezen met betrekking tot de cardiochirurgische vensters.

Literatuurlijst/bronvermelding

Ten Geleide

- Haneveld GT. Het mirakel van het hart. Ambo: Baarn, 1991.
- Doevendans P, Hellema H, Willems F. Wijzers in de Cardiologie. Excerpta Medica: Amsterdam, 1998.
- Fanu J le. The Rise & Fall of Modern Medicine. Abacus: London, 1999.
- Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. Tex Heart Inst J 2002;29:164-71.
- Braunwald E. The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future. J Am Coll Cardiol 2003;42:2031-41.
- Huisman FG, Lieburg MJ van. Canon van de geneeskunde in Nederland. Elsevier Gezondheidszorg: Amsterdam, 2009
- Braunwald E. The rise of cardiovascular medicine. Eur Heart J 2012;33:838-46.

Verantwoording

- Dooper M, Wall EE van der. Een eeuw vol cardiologische mijlpalen. Een caleidoscopische blik. In: Een eeuw hart- en vaatziekten in Nederland (Eds. Klaassen A, Manger Cats V, Heshusius M, Wall EE van der). Waanders Uitgevers: Zwolle, 2004.

Hoofdstuk 1

- Singer C. Elements, humour, and qualities. A history of biology. Abelard Schuman: London, New York, 1959.
- Snellen HA. History of Cardiology. A brief outline of the 350 years' prelude to an explosive growth. Donker Academic Publications, 1984.

- Louisa Young. The book of the heart. Doubleday: New York, 2003.
- Gijn J van. Lief en Leed. Geneeskunde voor iedereen. Atlas Contact: Amersfoort, 2011.

Hoofdstuk 2

- Harvey W. On the Motion of the Heart and Blood in Animals. George Bell and Sons: London, 1889.
- Huisman FG, Lieburg MJ van. Canon van de geneeskunde in Nederland. Elsevier Gezondheidszorg: Amsterdam, 2009.

Hoofdstuk 3

- Warren J. Remarks on angina pectoris. N Engl J Med (and Surgery) 1812:1:1-11.
- Snellen HA. A disorder of the breast. Kooyker scientific publications: Rotterdam, 1976.
- Proudfit WL. On the origin of concept of ischaemic heart disease. Br Heart J 1983;50:209-12.
- Snellen HA. History of cardiology. A brief outline of the 350 years' prelude to an explosive growth. Donker Academic Publications; Rotterdam, 1984-34-52.
- Acierno LJ. The history of cardiology. The Parthenon Publishing Group Limited: Casterton Hall, Carnforth, Lancs. 1994.
- Loukas M, Clarke P, Tubbs RS, Kapos T. Raymond Vieussens. Anat Sci Int 2007;82:233-6.
- Gobée C. Belangrijk geval van angina pectoris. Ned Tijdschr Geneesk 1857;1:152-3.

Hoofdstuk 4

- Williams G. The age of Miracles. Medicine and Surgery in the Nineteenth Century. Academy Chicago Publishers: Chicago, 1987.
- Laennec RTH. De l'Auscultation Médiante ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur. Brosson & Chaudé: Parijs, 1819.
- Hartman H. Fonocardiografie en polscurven, in het bijzonder bij aortastenose. Proefschrift Leiden, 1964.

Hoofdstuk 5

- Ebstein W. Über einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin: Leipzig, 1866:238-54.
- Marfan A. 'Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement'. Bulletins et memoires de la Société medicale des hôpitaux de Paris 13 (3rd series) 1896:220-6.
- Kuyser PJ. Ned Tijdschr Geneesk 1953;97.II.22; 1399-1404.
- Sanchez LH, Bilgutay AM, Siegal DL, Lillehei W. Valvular prosthesis for prevention of pulmonary regurgitation in correction of the pulmonary stenosis in tetralogy of Fallot. Surg Forum 1961;12:62-4.
- Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, Fowler R, Kidd L. The surgical management of transposition of the great vessels. J Thorac Cardiovasc Surg 1964;48:953-8.
- Rastelli GC. A new approach to 'anatomic' repair of transposition of the great arteries. Mayo Clin Proc 1969;44:1-12.
- Bartelings M, Gittenberger-de Groot A. Morphogenetic considerations on congenital malformations of the outflow tract.

Part 1: Common arterial trunk and tetralogy of Fallot. Int J Cardiol 1991;32: 213-30.

- Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W, Voors AA, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, et al. Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. Heart 2005;91:801-5.

Hoofdstuk 6

- Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol 1887;8:229-34.
- Einthoven W. Un nouveau galvanometre. Arch Neerl Sci Exactes Nat 6 1901:623-33.
- Einthoven W. Die galvanometrische registrering des menschlichen elektrocardiogramms, zugleich eine beurteilung der anwendung des kapillar-electrometers in physiologie. Pflugers Arch 99 1903:472-80.
- Einthoven W. Le télécardiogramme. Arch Int Physiol 1906;4:132-64.
- Barker LF. Electrocardiography and phonocardiography; A collective review. Bull Johns Hopkins Hosp 1910;21:358-98.
- Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. Shaw and Sons: Londen, 1920; preface.
- Waart A de. Het levenswerk van Willem Einthoven. Erven Bohn: Haarlem, 1957.

Hoofdstuk 7

- Einthoven W. Het tele-cardiogram. Ned Tijdschr Geneesk 1906;50 (II):1517-47.
- Cushney AR, Edmunds CW. Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. In: Bulloch W, ed. Studies in pathology. University of Aberdeen: Aberdeen, Scotland, 1906;95-110.
- Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. Br Med J 1909;2:1528.

- Rothberger CJ, Winterberg H. Vorhoffklimmern und Arrhythmia Perpetua. Wien Klin Wochenschr 1909;22:839-44.
- Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. J Physiol 1913;46:349-83.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abilskov JA. A computer model of atrial fibrillation Am Heart J 1964;67:200-20.
- Figuur 1. Einthoven W. Le télécardiogramme. Arch Int Physiol 1906;4:132-64.
- Figuur 2. Ravelli, Alessie, et al. Circulation 1994;89:2107-16.

Hoofdstuk 8

- Moore WD, Engelmann TW. Notices, Dutch and Scandinavian. J Anat Physiol 1868;2:432-6.
- Engelmann TW. Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. Dritte Abhandlung. Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihre Bedeutung für den Herzrhythmus. Pflug Arch Ges Physiol 1895;59:309-49.
- Engelmann TW. Professor of physiology, Utrecht (1889-1897). Some papers and his bibliography. With an Introduction by Dr. Frits L. Meijler and a Foreword by Dr. Dirk Durrer. Amsterdam, 1984.
- Wenckebach KF. Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. Zeitschrift für klinische Medizin 1899;37:475-88.
- Wenckebach KF. Die unregelmässige Herzstätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Engelmann: Leipzig, 1914.
- Wenckebach KF. Cinchona derivatives in the treatment of heart disorders. J Am Med Assoc.1923; 81:472-4.
- Engelmann TW. Über das elektrische Verhalten des tätigen Herzens. Pflügers Arch 1878;17:68.
- Figuur 4. Derek J. Rowlands. Understanding the Electrocardiogram, ICI Limited, Cheshire England, 1980.

Hoofdstuk 9

- Fye WB. Disorders of the heart beat: a historical overview from antiquity to the mid-20th century. Am J Cardiol 1993;72:1056-70.
- Kent AFS. Researches on the structure and function of the mammalian heart. J Physiol 1893;14: 233-54.
- Anderson RH, Becker AE. Stanley Kent and accessory atrioventricular connections. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;81:649-58.
- Bachmann JG. The inter-auricular time interval. Am J Physiol 1916;41:309.
- Zipes DP, Jalife J. Cardiac Electrophysiology and arrhythmias. Grune and Stratton Inc: Orlando,1985.
- Moe GK, Preston JB, Burlington JB. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. Circulation Research 1956;4:357-75.
- Figuur 1 en 2. EJ Marey. La circulation de sang. G. Masson, Parijs 1881.
- Figuur 4. Bakker JM de et al. Circulation. 1993; 88:915-26.

Hoofdstuk 10

- Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. J Am Med Assoc 1912;250:1757-65.
- Tillett WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med 1933;58:485-502.
- Christensen LR. Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by Streptococcal fibrinolysin. J Gen Physiol 1945;28:363-83.
- Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. Trans Assoc Am Physicians 1958;71:287-96.

- Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI.
- Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct. *Ter Arkh.* 1976;48:8-19. Russian. No abstract available.
- Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979;2:354-63.
- Figuur 2. Clinical Symposia. Electrocardiografie voor de medicus practicus. Eindredactie Roos JP. CIBA Corporation 1986.
- Figuur 3. DeWood MA et al. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.

Hoofdstuk 11

- Bailey CP. The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). *Dis Ches* 1949;60:377-93.
- Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg* 1961;154:726-40.
- Eijgelaar A, Homan van der Heide JN, Dorlas JC, Nieveen J, Wall E van de, Oostenrijk JF. Het belang van reguliere controle bij patienten met een hartklepprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1969;113:1590-3.
- Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Relland J, Lessana A, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:338-48.
- Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S2230-9.
- Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Leading Opinion. Prosthetic heart valves: catering for the few. *Biomaterials* 2009;29:385-406.

- Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr, et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2510-8.

Hoofdstuk 12

- Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929;8:2085-7.
- Forssmann W. Nachtrag. *Klin Wochenschr* 1929;8:2287.
- Benatt AJ. Cardiac catheterization. A historical note. *Lancet* 1949;253:746-7.
- Buzzi A. Claude Bernard on cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1959;4:405-9.
- Zimmerman HA. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation* 1950;1:357-9.
- Mook GA, Zijlstra WG. Quantitative evaluation of intracardiac shunts from arterial dye dilution curves. *Acta Med Scand* 1961;170:703-15.
- Sette P, Dorizzi RM, Azzini AM. Vascular access: an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to André F. Cournand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards. *J Vasc Access* 2012;13:137-44.
- Figuur 3. *Klinische Wochenschrift* 1929;8:2086.

Hoofdstuk 13

- Meijler FL. Vijftig jaar Nederlandse Vereniging voor Cardiologie of, Nederland, de bakermat van de electrocardiografie. *Ned Tijdschrift Geneesk* 1984;128:571-3.
- Wall EE van der. 28 April 2004: 70 years Netherlands Society of Cardiology. What has it brought and taught us? *Neth Heart J* 12;2004:141-3.
- Crijns HJ, Wall EE van der. 2009: 75 years of the Netherlands Society of Cardiology. *Neth Heart J* 2009;17:128-9.

- Wall EE van der, Boer MJ de, Doevendans PA, Wilde AA, Zijlstra F. Major achievements in cardiology in the past century: influence on Dutch cardiovascular medicine. *Neth Heart J* 2009;17:136-9.

Hoofdstuk 14

- Munro JC. Ligation of the ductus arteriosus. *Ann Surg* 1907;46:335-8.
- Exalto J, Tummers JC. De behandeling van den opengebleven ductus Botalli. *Ned Tijdschr Geneesk* 1942;110:2772-8.
- Gross RE. Surgical management of the patent ductus arteriosus. *Ann Surg* 1939;110:321-56.
- Jones JC. The present status in congenital heart disease. *Calif Med* 1947;66:341-3.
- Brom AG, Gelissen HJ, Schaepekens van Rimpst AL. In memoriam. Dr. M. C. A. Klinkenbergh. *Neth J Surg* 1986;38:96-7.
- Wieberdink J. Dr. SM Kropveld; het begin van de Nederlandse hartchirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2238.
- Figuur 1. *Annals of Surgery* 1907;46:335-8.
- Figuur 2. *Annals of Surgery* 1939;110:344.
- Figuur 3. *Annals of Surgery* 1939;110:337.

Hoofdstuk 15

- Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. *Ann Surg* 1910;52:83-95.
- Gross RE. Surgical correction for coarctation of the aorta. *Surgery* 1945;18:673-8.
- Thompson JE. Early history of aortic surgery. *J Vasc Surg* 1998;28:746-52.
- Crafoord C. The surgical treatment of coarctation of the aorta. *Surgery* 1947;21:146.
- Crawford ES. Thoraco-abdominal and abdominal aortic aneurysms involving renal, superior mesenteric, celiac arteries.

Ann Surg 1974;179:763-72.

- Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338-9.
- Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1491-505.

Hoofdstuk 16

- Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *J Am Med Assoc* 1945;128:189-202.
- Potts WJ, Smith S, Gibson S: Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery. Certain types in congenital heart disease. *J Am Med Assoc* 1946;132:627-31.
- Taussig HB. On the evolution of our knowledge of congenital malformations of the heart. The Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation* 1965;31:768-77.
- Taussig HB. Personal memories of surgery of tetralogy. In: Snellen HA, Dunning AJ, Arntzenius AC, editors. *History and perspectives of cardiology*. Leiden University Press: Leiden, 1981:159-63.
- McNamara DG. The Blalock-Taussig operation and subsequent progress in surgical treatment of cardiovascular disease. *J Am Med Assoc* 1984;251:2139-41.
- Thomas, Vivien T. *Partners of the Heart: Vivien Thomas and his work with Alfred Blalock*. University of Pennsylvania Press: Pennsylvania, 1985.
- Hazekamp MG. Very early repair of tetralogy of Fallot: we can, but should we? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:654-5.
- Figuur 1 en 2. Blalock A, Taussig HB. *J Am Med Assoc* 1945;128:190-92.

Hoofdstuk 17

- Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med* 2012;366:2333-8.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
- Bijnen FC, Feskens EJ, Caspersen CJ, Giampaoli S, Nissinen AM, Menotti A, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors among elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 1996;143:553-61.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revorski N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
- Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet*. 1977;1:105-9.
- Kromhout D, Bosschieter EB, Lezenne Coulander C de. Dietary fibre and 10-year mortality from coronary heart disease, cancer, and all causes. The Zutphen study. *Lancet* 1982;2:518-22.
- Kotseva K, Wood D, Backer G de, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- Figuur 1. Jones DS et al. *N Engl J Med* 2012;366:2333-8.

Hoofdstuk 18

- Loomis AL. Rest and Exercise in Heart Disease. *Trans Am Climatol Assoc Meet* 1889;6:253-68.
- Lambert G. The exercise blood pressure test of myocardial efficiency. *Br Med J* 1918;2:366-8.

- Master AM, Oppenheimer ET. A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. *Am J Med Sci* 1929;177:223-42.
- Jongbloed J, Nieuwenhuizen CL van, Goor H van. Continue registratie van gasuitwisseling als hartfunctieproef. *Ned Tijdschr Geneesk* 1949;93:3541-6.
- Jongbloed J, Goor H van, Nieuwenhuizen CL van. A heart function test with continuous registration of oxygen consumption and carbon dioxide production. *Circulation* 1957;15:54-63.
- Mosterd WL, Jongbloed J. Analysis of the stroke of highly trained swimmers. *Int Z Angew Physiol* 1964;20:288-93.
- Six J. De cardiologie vereenvoudigd. Boom Lemma: Den Haag, 20136.

Hoofdstuk 19

- Gofman JW. Blood lipoproteins and atherosclerosis. *J Clin Invest* 1950;29:815-6.
- Gofman JW. Serum lipoproteins and the evaluation of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1956;64:590-5.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revorski N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
- Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science* 1976;191:150-4.
- Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc* 1984;251:365-74.
- Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, Reiber JH, Brusckhe AV, Buis B, et al. Diet, lipoproteins, and the progression

of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985;312:805-11.

- Figuur 2. Brown MS, Goldstein JL. *Science* 1976;191:150-4.

Hoofdstuk 20

- Hugenholtz PG. How did the European Society of Cardiology actually begin? And where is it now? Limited supply! Write to Heart House, Rue des Colles, 2035, Sophia Antipolis 06903 France.
- Snellen HA. Birth and growth of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1980;1:5-7.
- Wall EE van der. In commemoration of Professor Dr Herman Adrianus Snellen, Honorary President of the European Society of Cardiology 1972-1976. *Eur Heart J* 1999;20:845-7.
- Verheugt FW, Martin JF, Ryden L. European Cardiology: 50 years. *Lancet* 2000;356:671-2.

Hoofdstuk 21

- Bailey CP. The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). *Dis Chest* 1949;60:377-9.
- Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival of dogs at low body temperature. *Ann Surg* 1950;132:849-66.
- Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9.
- Hufnagel CA, Diaz Vikgas P, Nahas H. Experiences with new types of aortic valvular prostheses. *Ann Surg* 1958;147:636-44.
- Delorme EJ. Experimental cooling of the blood-stream. *Lancet*. 1952;2:914-5.

- Figuur 1. Foto ter beschikking gesteld door de firma P.W. Akkerman, Den Haag.

- Figuur 2. Hufnagel CA et al. *Ann Surg* 1958;147:636-44.

Hoofdstuk 22

- Jongbloed J. The mechanical heart-lung system. *Surg Gynecol Obstet* 1949;89:684-91.
 - Jongbloed J. A mechanical heart-lung device for use in man. *S Afr Med J* 1951;25:840-2.
 - Gibbon JH Jr, Miller BJ, Dobell AR, Engell HC, Voigt GB. The closure of interventricular septal defects in dogs during open cardiectomy with the maintenance of the cardio-respiratory functions by a pump-oxygenator. *J Thorac Surg* 1954;28:235-40.
 - Lillihei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL. The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump-oxygenator. *J Thorac Surg* 1958;35:154-91.
 - Björk VO, Sternlieb JJ, Davenport C. From the spinning disc to the membrane oxygenator for open-heart surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1985;19:207-16.
 - Cohn LH. Fifty years of open-heart surgery. *Circulation* 2003;107:2168-70.
 - Iwashita H, Yuri K, Nosé Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs* 2004;7:111-20.
 - Figuur 2. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume 5, The Heart. Illustraties door Frank H. Netter, Ciba, 1969.
- ## Hoofdstuk 23
- Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sallsk Lund Forh* 1954;24:40.

- Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:118-36.
- Edler I, Gustafson A. Ultrasonic cardiogram in mitral stenosis; preliminary communication. *Acta Med Scand* 1957;159:85-90.
- Roelandt JR. Seeing the invisible: a short history of cardiac ultrasound. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:8-11.
- Wisse Smit J. Echo-diagnostiek, toepassing in de cardiologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1971;115:839.
- Bom N, Lancée CT, Honkoop J, Hugenholtz PG. Ultrasonic viewer for cross-sectional analyses of moving cardiac structures. *Biomed Eng* 1971;6:500-3.
- Dorp WG van, Roelandt JR. Inleiding tot de echocardiografie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975;119:1109-16.
- Kamp O. History of echocardiography in the Netherlands: 30 years of education and clinical applications. *Neth Heart J*. 2008;16:16-20.

Hoofdstuk 24

- Zoll PM, Linenthal AJ, Norman LR, Paul MH, Gibson W. Treatment of unexpected cardiac arrest by external electric stimulation of the heart. *N Engl J Med* 1956;254:541-6.
- Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *J Am Med Assoc* 1960;173:1064-7.
- Lown B, Neumann J, Amarasingham R, Berkovits BV. Comparison of alternating current with direct current electroshock across the closed chest. *Am J Cardiol* 1962;10:223-33.
- Pantridge JF, Adgey AA. Pre-hospital coronary care. The mobile coronary care unit. *Am J Cardiol* 1969;24:666-73.
- Vreede-Swagemakers JJ de, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, Ree JW van, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based

study in the maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:15005.

- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
- Berdowski J, Blom MT, Bardai A, Tan HL, Tijssen JG, Koster RW. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2011;124:2225-32.
- Figuur 1. Pantridge JF and Adgey AA. *Am J Cardiol* 1969;24:666-73.

Hoofdstuk 25

- Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep* 1957;106:221-38.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
- Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960;22:403-14.
- Cohen J, Effat H, Goodwin JF, Oakley CM, Steiner RE. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1964;26:16-32.
- Dorp WG van, Cate FJ ten, Vletter WB, Dohmen H, Roelandt J Familial prevalence of asymmetric septal hypertrophy. *Eur J Cardiol* 1976;4:349-57.
- Cate FJ ten, Hugenholtz PG, Roelandt J. Ultrasound study of dynamic behaviour of left ventricle in genetic asymmetric septal hypertrophy. *Br Heart J* 1977;39:627-33.
- Wall E van der. Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;65:266.
- Cate FL ten, Soliman OI, Michels M, et al. Long-term

outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3:362-9.

Hoofdstuk 26

- Larsson B, Elmquist H, Ryden L, Schüller H. Lessons from the first patient with an implanted pacemaker:1958-2001. *PACE* 2003;26:114-24.
- Homan van der Heide JN, Hilbert J.Th.Thalen. In Hemel NM van, Wittkamp FHM, Ector H, editors. *The Pacemaker Clinic of the 90's, Essentials in Brady-Pacing*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht/Boston/London, 1995, IX-XII.
- Beck H, Boden WE, Patibandla S, Kireyev D, Gutpa V, Campagna F, et al. 50th Anniversary of the first succesful permanent pacemaker implantation in the United States: historical review and future directions. *Am J Cardiol* 2010; 106:810-8.
- Bakker PFA. Cardiac stimulation as nonpharmacological treatment of heart failure.In: Hemel NM van, Wittkamp FHM, Ector H, editors. *The Pacemaker Clinic of the 90's, Essentials in Brady-Pacing*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht/Boston/London, 1995; 85-179.
- Hooijschuur C, Dijk A. Vijf en twintig jaar nationale pacemaker en ICD-registratie: een onmisbare schakel in de zorg en communicatie verzorgd door de SPRN. In: Dassen WRM, editor. *Vijf en twintig jaar Stichting Pacemaker Registratie Nederland*. SPRN: Groningen, 2007;52-68.
- Mosterd WL. The first 20 years of bradypacing in the Netherlands - with special reference to organisational structures. *Neth Heart J* 2008;16(Suppl 1):S5-8.
- Hemel NM van, Wall EE van der. 8 October 1958, D-Day for the implantable pacemaker. *Neth Heart J* 2008;16 (Suppl 1):S3-4.

Hoofdstuk 27

- Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-8.
- Judkins MP. Selective coronary arteriography. Part 1: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89:815-24.
- Abrams HL. The development of angiocardiology. In: Snellen HA, Dunning AJ, Arntzenius AC, editors. *History and perspectives of cardiology*. Leiden University Press: Leiden, 1981:17-32.
- Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985;71:280-8.
- Pijls NH, Bruyne B de, Peels K, Voort PH van der, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
- Bruschke AVG, Sheldon WC, Shirey EK, Proudfit WL. A half century of selective coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2139-44.
- Figuur 1. Bruschke AV et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2142.
- Figuur 2. *Radiol* 1967;89:816.

Hoofdstuk 28

- Hooker DR, Kouwenhoven WB, Langworthy OR. The effect of alternating electrical currents on the heart. *Am J Physiol* 1933;103:444-54.
- Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc* 1947;135:985-6.
- Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction. *Lancet* 1961;2:840-4.

- Meltzer LE. Coronary care units can help decrease deaths. *Mod Hosp* 1965;104:102-4.
- Yu PN, Fox SM 3rd, Imboden CA Jr, Killip T 3rd. Coronary care unit. A specialized intensive care unit for acute myocardial infarction. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1965;34:23-6.
- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
- Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr, Thorn GW. The coronary care unit. New perspectives and directions. *J Am Med Assoc* 1967;199:188-98.
- Gianelly R, Groeben JO von der, Spivack AP, Harrison DC. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967;277:1215-9.

Hoofdstuk 29

- Wenckebach KF. An oration on the use of foxglove at the bedside. *Br Med J* 1930;1:181-4.
- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
- Black JW, Stehenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962;2:311-4.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Cox MM, Huikuri H, Terracall E, Interian A Jr, et al. Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation* 1989;80:1571-9.
- Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring HJ, Freund HJ. On the method of action of new types of coronary dilators with simultaneous oxygen-saving myocardial effects, prenylamine and iproveratril. *Z Kreislaufforsch* 1967;56:839-58.
- Lubsen JL, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary

care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A-25A.

- Ferreira SH, Greene LH, Alabaster VA, Bakhle YS, Vane JR. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I converting enzyme. *Nature* 1970;225:379-80.
- Cushman DW, Pluscec J, Williams NJ, Weaver ER, Sabo EF, Kocy O, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by analogs of peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Experientia* 1973;29:1032-5.

Hoofdstuk 30

- Putto JA. De Nederlandse Hartstichting. *Geneeskd Gids* 1964;42:367-70. Stam H. Challenges for the 'new' Netherlands Heart Foundation. *Neth Heart J* 2006;14:193-4.
- Velde A van der, Leeuwen T van, Welie S van, Stam H, Klaassen A. Hoge kwaliteit onderzoek met steun van de Nederlandse Hartstichting. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010;154:A803.
- Wall EE van der. CVON: an original Netherlands Cardiovascular Research Initiative. *Neth Heart J* 2012;20:435-6.

Hoofdstuk 31

- Shumway NE, Lower RR. Special problems in transplantation of the heart. *Ann N Y Acad Sci* 1964;120:773.
- Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J* 1967;41:1271-4.
- Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, Bieber CP, Jamieson SW, Shumway NE. Cardiac transplantation: 1980. *Transplant Proc* 1981;13:199-206.
- Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, www.isHLT.org (Registries/slides).

- Nederlandse Transplantatiestichting, www.transplantatiestichting.nl.

Hoofdstuk 32

- Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg* 1935;102:801-13.
- Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 1946;55:117-9.
- Vineberg AM, Kato Y. Implantation of the right and left internal mammary arteries with epicardiectomy and free omental graft: a preliminary experimental report. *Can Med Assoc J* 1965;93:709-10.
- Bredée JJ. Myocardischemie en revascularisatie. Proefschrift. Van Gorcum & Comp. BV: Assen, 1971.
- Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Fergusson DJG, Lozada JS. Double internal mammary artery-myocardial implantation: clinical evaluation of results in 150 patients. *Circulation* 1968;37:549-55.
- Friedberg HD, Johnson WD, D'Cunha GF. Operation for angina pectoris. *Br Med J* 1968;4:57.
- Figuur 1a-b. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume 5, The Heart. Illustraties door Frank H. Netter, Ciba, 1969.
- Figuur 2. Favaloro RG: The challenging dream of heart surgery. From the Pampas to Cleveland. Little, Brown and company, Boston, 1994, p. 97.

Hoofdstuk 33

- Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, Wellens HJ. The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1967;36:644-62.

- Wellens HJ, Tan SL, Bär FW, Düren DR, Lie KI, Dohmen HM. Effect of verapamil studied by programmed electrical stimulation of the heart in patients with paroxysmal re-entrant supraventricular tachycardia. *Br Heart J* 1977;39:1058-66.
- Wellens HJ. 25 years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2004; 1:19C-25C.

Hoofdstuk 34

- Wall EE van der, Gilst WH van. Neurocardiology: close interaction between heart and brain. *Neth Heart J* 2013;21:51-2.
- Armour JA, Ardell JL. Basic and clinical neurocardiology. Oxford University Press, Inc: Oxford, 2004.
- Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol* 1934;110:42-55.
- Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109-21.
- Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
- Figuur 1. Afbeeldingen vervaardigd door de auteur.
- Figuur 2. Linkerdeel uit: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R1157. Rechterdeel uit: *Heart* 2011;97:69.
- Figuur 3. *Circulation* 2009;119:3171.

Hoofdstuk 35

- Virchow R, Rokitzky K. Phlogose und thrombose im Gefässsystem. *Ges. Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin: Frankfurt*, 1856:458.
- Wright IS. The use of the anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and blood vessels. *Ann Intern Med* 1949;30:80-91.

- Second report of the Working Party on Antioagulant Therapy in Coronary Thrombosis to the Medical Research Council. An assessment of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *BMJ*1984;ii:837-43.
- Loeliger EA, Hensen A, Kroes F, Dijk LM van, et al. A double-blind trial of long-term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand*1967;182:549-66.
- Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet*1980;ii:989-94.
- Es RF van, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
- Brouwer MA, Bergh PJPC van den, Vromans RPJW, et al. Aspirin plus medium intensity coumadin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after successful thrombolysis for suspected acute myocardial infarction: results of the APRICOT-2 study. *Circulation* 2002;106:659-65.
- Meer J van der, Hillige HL, Kootstra GJ, et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. *Lancet* 1993;342:257-64.
- Roos JP, Dam RT van, Durrer D. Epicardial and intramural excitation of normal heart in six patients 50 years of age and older. *Br Heart J* 1968;30:630-7.
- Durrer D, Dam RT van, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899-912.
- Opthof T, Janse MJ, Kleber AG, Wellens HJJ, Wilde AA, Coronel R. The works of Dirk Durrer (1918-1984). *Neth Heart J* 2012;20:430-3.
- Burchell HW. Dirk Durrer Thirty-five years of cardiology in Amsterdam. *Int J Cardiol* 1987;14:239-54.
- Figuur 4. Durrer et al. *Circulation* 1970;41:899-912.

Hoofdstuk 37

- Meijler FL, editor. Brains for Hearts. 25 jaar Interuniversitaire Cardiologie in Nederland. Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, 1997.
- Gilst WG van, Wall EE van der, Helmers-Kersten M, editors. Time for Reflection 1972-2007. 35 jaar interuniversitaire cardiologie in Nederland. Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland. GrafiaMedia: Almere, 2007.
- Wall EE van der, Bakker JMT de, Weijers J, Steen AF van der, Gilst WH van, editors. Special issue in honour of the 40th anniversary of the ICIN-Netherlands Heart Institute. *Neth Heart J* 2012;20 (February, Supplement 2).

Hoofdstuk 36

- Durrer D, Tweel LH van der. Spread of activation in the left ventricular wall of the dog. *Am Heart J* 1953;46:683-91.
- Kooi MW van der, Durrer D, Dam RT van, Tweel LH van der. Electrical activity in sinus node and atrioventricular node. *Am Heart J* 1956;51:684-700.
- Durrer D, Roos JP. Epicardial excitation of the ventricles in a patient with wolff-Parkinson-White syndrome (type B) *Circulation* 1967;35:15-21.

Hoofdstuk 38

- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976;29:1346-8.
- Jukema JW, Bruschke AV, Boven AJ van, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in

symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.

- Vos J, Feyter PJ de, Kingma JH, Emanuelsson H, Legrand V, Winkelmann B, et al. Evolution of coronary atherosclerosis in patients with mild coronary artery disease studied by serial quantitative coronary angiography at 2 and 4 years follow-up. The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS) Investigators. *Eur Heart J* 1997;18:1081-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
- Figuur 1. Jukema JW, Bruschke AV et al. The REgression GRowth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 1995;91:2528-40.
- Figuur 2. Reiber JHC et al. *Circulation* 1985;71:280-8.
- Figuur 3. *Lancet* 1994;344:1383-9.

Hoofdstuk 39

- Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654-70.
- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
- Zijlstra F, Boer MJ de, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
- Zijlstra F, Hoorntje JC, Boer MJ de, Reiffers S, Miedema K,

Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.

- Hart- en Vaatziekten in Nederland 2011. Cijfers over risicofactoren, ziekte en sterfte. Nederlandse Hartstichting.
- Figuur 3. Zijlstra F et al. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.

Hoofdstuk 40

- Pifarre R, Sullivan HJ, Montoya A, Bakhos M, Grieco J, Foy BK, et al. The use of the Jarvik-7 total artificial heart and the Symbion ventricular assist device as a bridge to transplantation. *Surgery* 1990;108:681-5.
- Levinson MM, Smith RG, Cork R, Gallo J, Icenogle T, Emery R, et al. Three recent cases of the total artificial heart before transplantation. *J Heart Transplant* 1986;5:215-28.
- Schoenmakers MCJ, Bal ET, Swieten HA van. Cardiac surgery and operative mortality in 1992 and 2002: the St Antonius experience. *Neth Heart J* 2006;14:132-8.
- Lok SI, Martina JR, Hesselink T, Rodermans BF, Hulstein N, Winkens B, et al. Single-centre experience of 85 patients with a continuous-flow left ventricular assist device: clinical practice and outcome after extended support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e233-8.
- Chacques JC, Marino J-P, Lajos P, Zegdi R, D'Attellis, Fornes P, et al. Dynamic cardiomyoplasty: clinical follow-up at 12 years. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1997;12:560.
- Ommen GV van, Penn OC, Swart JB de, Smets MJ, Lucas C, Wellens HJ. Cardiomyoplastie: een nieuw alternatief in chronisch hart falen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1748-50.
- Davidse JH, Veen FH van der, Lucas CM, Penn OC, Daemen MJ, Wellens HJJ. Structural alterations in the latissimus dorsi muscles in three patients more than 2 years after a cardiomyoplasty procedure. *Eur Heart J* 1998;19:310-8.

Hoofdstuk 41

- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-4.
- Freericks MP, Hauer RN, Hitchcock JF, Penn OC, Meursing BT, Robles de Medina EO. Initial Dutch experiences with the implantable automatic defibrillator. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:951-4.
- Kastor JA, Moss AJ, Mower MM, Weisfeldt ML. Michel Mirowski: a man with a mission. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:864-5.
- Wever EF, Hauer RN, Capelle FL van, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995;91:2195-203.
- Bakker PF, Meijburg HW, Vries JW de, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredée JJ. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:395-404.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- Hauer RN. The dawn of a new era in the struggle against sudden cardiac death. *Neth Heart J* 2009;17:111-2.
- Bracke FA, Dekker LR, Voort PH, Meijer A. Primary prevention with the ICD in clinical practice: not as straightforward as the guidelines suggest? *Neth Heart J* 2009;17:107-10.

Hoofdstuk 42

- Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, Cabrol C. Encircling endocardial ventriculotomy: a new surgical treatment for life-threatening ventricular tachycardias resistant to medical treatment following myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1978;26:438-44.
- Bakker JM de, Janse MJ, Capelle FJ van, Durrer D. Endocardial mapping by simultaneous recording of endocardial electrograms during cardiac surgery for ventricular aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:947-53.
- Gonzalez R, Scheinman M, Margaretten W, Rubinstein M. Closed-chest electrode-catheter technique for His bundle ablation in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:H283-7.
- Sealy WC, Gallagher JJ, Kasell J. His bundle interruption for control of inappropriate ventricular responses to atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1981;32:429-38.
- Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982;306:194-200.
- Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66.
- Figuur 1. Tops et al. *Eur Heart J* 2010;31:542-11.
- Figuur 2. Zeppenfeld et al. *Circulation* 2006;114:e51-2.

Hoofdstuk 43

- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- Serruys PW, Jaegere P de, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-

stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, et al. RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
- Schuijff JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Warda HM, Vliegen HW, et al. Feasibility of assessment of coronary stent patency using 16-slice computed tomography. *Am J Cardiol* 2004;94:427-30.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
- Bier JD, Zalesky P, Li ST, Sasken H, Williams DO. A new bio-absorbable intravascular stent: in vitro assessment of hemodynamic and morphometric characteristics. *J Interv Cardiol* 1992;5:187-94.
- Beusekom HM, Schwartz RS, Giessen WJ van der. Synthetic polymers. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:145-8.
- Figuur 2. Schuijff JD et al. *Am J Cardiol* 2004;94:427-30.

Hoofdstuk 44

- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators.

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

- Figuur 2. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

Hoofdstuk 45

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
- Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, Gelder IC van, Ginneken AC van, et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 1999;44:507-17.
- Alings M, Wilde A. 'Brugada' syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
- Hoogendijk MG, Opthof T, Postema PG, Wilde AA, Bakker JM de, Coronel R. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:283-90.
- Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270-9.
- Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome: two decades of progress. *Circ J* 2012;76:2713-22.

Hoofdstuk 46

- Wal AC van der, Becker AE, Loos CM van der, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
- Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977;86:675-84.
- Clinton SK, Libby P. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1292-300.
- Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
- Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, Averill MM, Vivekanandan-Giri A, Vickery T, et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E715-24.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
- Figuur 1. Libby P. *Sci Am* 2002;286:46-55.
- Figuur 2. *J Am Med Assoc* 2008;299:547-54.

Hoofdstuk 47

- www.cvoi.nl
- Gorgels APM, Smeets JLRM. *Leerboek Electrocardiologie*. Bohn Stafleu van Loghum: Houten, 2004.
- Voors AA, Kirkels JH. *Leerboek Hartfalen*. Tweede geheel herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum: Houten, 2007.
- Wall EE van der, Werf F van der, Zijlstra F. *Cardiologie*. Bohn Stafleu Van Loghum: Houten, 2008.
- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *ESC Text-*

book of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press: Oxford, 2009.

Hoofdstuk 48

- Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989;321:1372-8.
- Berg MH van den, Wilde AA, Robles de Medina EO, Meyer H, Geelen JL, Jongbloed RJ, et al. The long QT syndrome: a novel missense mutation in the S6 region of the KVLQT1 gene. *Hum Genet* 1997;100:356-61.
- Langen IM van, Birnie E, Schuurman E, Tan HL, Hofman N, Bonsel GJ, Wilde AA. Preferences of cardiologists and clinical geneticists for the future organization of genetic care in hypertrophic cardiomyopathy: a survey. *Clin Genet* 2005;68:360-8.
- Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-3.
- Janssens AC, Wilde AA, Langen IM van. The sense and nonsense of direct-to-consumer genetic testing for cardiovascular disease. *Neth Heart J* 2011;19:85-88.

Hoofdstuk 49

- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999-1006.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. WTCCC and the Cardiogenics Consortium.

Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443-53.

- Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995;270:467-70.
- Doevendans PA, Jukema JW, Spiering W, Defesche JC, Kastelein JJ. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2001;80:161-72.

Hoofdstuk 50

- Bakker PF, Meijburg HW, Vries JW de, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:395-404.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
- Bax JJ, Wall EE van der, Schalij MJ. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1803-4.
- Gasparini M, Lunati M, Bocchiardo M, Mantica M, Gronda E, Frigerio M, et al. Cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy: preliminary results from the InSync Implantable Cardioverter Defibrillator Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:148-51.
- Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, Veire N van de, Ypenburg C, Boersma E, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 2007;116:1440-8.

- Ypenburg C, Wall EE van der, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging in cardiac resynchronization therapy. *Neth Heart J* 2008;16:S36-40.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
- Figuur 1. Ypenburg C et al. *Neth Heart J* 2008;16:S36-40.
- Figuur 2. Bleeker et al. *Circulation* 2007;116:1440-8.

Hoofdstuk 51

- Boer MJ de, Wall EE van der. Towards better cardiovascular journals. *Neth Heart J* 2008;16:151-2.
- Wall EE van der. Increasing recognition of NHJ: a first-time impact factor of 1.4! *Neth Heart J* 2010;18:399.
- Wall EE van der, Boer MJ de, Doevendans PA, Wilde AA, Zijlstra F. Journal metrics for the Netherlands Heart Journal. *Neth Heart J* 2011;19:159-61.
- Opthof T. The impact factor of the Netherlands Heart Journal in 2013. *Neth Heart J* 2013;21:319-21.

Hoofdstuk 52

- Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1953;18:123-31.
- Carr G. The humane genome project. *Nat Genet* 2000;26:21.
- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-47.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-45.
- Istrail S, Sutton GG, Florea L, Halpern AL, Mobarry CM, Lippert R, et al. Whole-genome shotgun assembly and

comparison of human genome assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1916-21.

- Rooij E van, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007;316:575-9.

Hoofdstuk 53

- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701-5.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913-8.
- Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110 (suppl 1) II213- 8.
- Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
- Laan A van der, Hirsch A, Nijveldt R, Vleuten PA van der, Giessen WJ van der, Doevendans PA, et al. Bone marrow cell therapy after acute myocardial infarction: the HEBE trial in perspective, first results. *Neth Heart J* 2008;16:436-9.
- Ramshorst J van, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, et al. Intramyocardial bone marrow

cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2009;301:1997-2004.

- Figuur 2. Strauer BE, Kornowski R. *Circulation* 2003; 107:929-93.

Hoofdstuk 54

- Simoons ML, Brand M van den, De Zwaan C, Verheugt FWA, Remme WJ, Serruys PW, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. a randomized trial by the Interuniversity Cardiology Institute in The Netherlands. *Lancet* 1985;2:578-81.
- Meer J van der, Hillege HL, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *Lancet* 1993;342:257-64.
- Jukema JW, Bruschke AV, Boven AJ van, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
- Gelder IC van, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- Gelder IC van, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
- Meijer A, Verheugt FWA, Werter CJ, Lie KI, Van der Pol JM, Van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of

reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993;87:1524-30.

- Brouwer MA, Bergh PJPC van den, Vromans RPJW, Aengevaeren WRM, Veen G, Hertzberger DP, et al. Aspirin plus medium intensity coumadin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after successful thrombolysis for suspected acute myocardial infarction: results of the APRICOT-2 study. *Circulation* 2002;106:659-65.
- Winter RJ de, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1094-104.
- Onsea K, Agostoni P, Voskuil M, Samim M, Stella PR. Infective complications after transcatheter aortic valve implantation: results from a single centre. *Neth Heart J* 2012;20:360-4.
- Figuur 1. Webb JG et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:89-93.
- Figuur 2. Buellesfeld L, Windecker S. *Eur Heart J* 2011; 32:33-37.
- Figuur 4. Tops LF et al. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:321-30.

Hoofdstuk 55

- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
- Webb JG, Munt B, Makkar RR, Naqvi TZ, Dang N. Percutaneous stent-mounted valve for treatment of aortic or pulmonary valve disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:89-93.
- Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijf JD, Mayo JR, Pasupati S, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:321-30.
- Buellesfeld L, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence is catching up with reality. *Eur Heart J* 2011;32:133-7.
- Cribier A. Historical perspective: 10th year anniversary of TAVI. *EuroIntervention* 2012;8:Q15-7.

Index van namen

Abilskow	27	Bernard, Claude	41
Adams, Robert	18	Bigelow, Wilfred	68
Ahlquist, Raymond	89	Black, James	89
Alcmaeon	10	Blalock, Alfred	53
Algra, Ale	105	Bleichroeder	41
Allessie, Maurits	28, 123	Boerema, Ite	69
Anderson, Robert	33	Boerhaave, Herman	14
Antzelevitch	102	Boersma, Eric	153
Appelman, Yolande	157	Boineau, John	123
Arntzenius, Alex	58	Bom, Klaas	109
Arzbaecher, Robert	107	Borst, Cees	98
Aschoff, Karl Albert Ludwig	33	Bos, Egbert	95
Ascoop, Carl	60	Bosscha, Johannes	23
Auenbrugger, Leopold	17	Bouman, Lennaart	33
Aurelius, Marcus	10	Bourdieu, Pierre	5
		Bredée, Jaap	97
Bachmann, Jean George	33	Brock, Sir Russell	78
Back, Jacobus de	13	Brom, Gerard	39
Bailey, Charles	38	Brown, Michael	62
Bakker, Jacques de	34, 123	Brown, Patrick	140
Bakker, Patricia	82, 121, 142	Brugada, Pedro en Josep	129
Barnard, Christian	94	Bruins, Caro	55
Bax, Jeroen	67, 74	Bruschke, Albert	44, 153
Bayes, Thomas	60	Buchard, Henri	18
Beck, Claude Schaeffer	76, 96	Buskens, Frans	50
Becker, Anton	33, 132		
Bentall, Hugh	52	Callagher, James	123
Berg, Jan Willem van den	81	Camm	28

Capelle, Frans van	108	Donders, Franciscus Cornelis	18, 29
Chazov, Eugene	37	Dotter, Charles	114, 125
Cheveau	41	Dunning, Ad	58
Christensen	36	Dunning, Arend Jan	83
Clinton, Bill	147	Dunselman, Peter	127, 152
Collins, Francis	147	Duroziez, Paul-Louis	18
Cornel, Jan Hein	127	Durrer, Dirk	34, 65, 88, 99, 106, 109, 126, 152
Corvisart, Jean-Louis	17	Durrer, Joost	108
Coumel, Philippe	99	Dussik	72
Cournand, Andre	42		
Cox, James	122	Ebstein, Wilhelm	20
Crafoord, Clarence	49	Edler, Inge	72
Cramer, Maarten Jan	135	Eindhoven, Willem	4, 6, 8, 19, 23, 26, 32
Crawford, Stanley	50	Eisenmenger, Victor	21
Cribier, Alain	154	Elam, Jim	75
Crick, Francis	147	Elizari	34
Crijns, Harry	28, 153	Elmqvist, Rune	81
Cushman, David	90	Endo, Akira	63, 90, 111
Cutler, Elliott	38	Engelmann	30
		Eppinger	34
Dam, Ruud van	107	Ernst, Sjef	114
Darvall, Denise	94	Exalto	49
David, George	108		
DeBakey, Michael	50, 97	Fahr	34
Deckers, Jaap	135	Fallot, Etienne-Louis Arthur	20
Defauw	122	Favaloro, René	97
Dekker, Bart	58, 76, 92	Feigenbaum, Harvey	72
Delorme, E.	69	Ferreira, Sergio	90
Denolin, Henri	65	Feyter, Pim de	74
DeVries, Willem	116	Fievet, Henk	98
DeWood, Marcus	37	Flack, Martin William	32
Dijkgraaf, Robbert	6	Fleckenstein, Albrecht	90
Dijk, Leo van	83	Fletcher, A.	36

Fontaine, Guy	123	Heller, Harry	119
Fontan, François	22	Hemel, Norbert van	82, 122, 145
Formijne, Piet	44, 106	Herrick, James	24, 35
Forssmann, Werner	41	Hertz, Gustav	72
Frank, Robert	123	Hertz, Helmuth	72
Freud, Gerrit	107	Hippocrates	10
		His, Wilhelm jr.	29, 33
Galenus, Claudius	10	Hoffman, August	76
Gamal, Mamdouh El	82	Hoffmann	33
Garner	36	Hof, Tobias Op 't	33
Gasparini, M.	143	Homan, Jaap	81
Geest, Raf de	50	Hooker	87
Gelder, Isabelle van	28, 153	Hopkins, Sir Frederick Gowland	25
Gijn, Jan van	105	Horowitz, Leonard	123
Gilst, Wiek van	109	Hufnagel, Charles	39, 49, 51, 68
Gofman, John	62	Hughenoltz, Paul	45, 58, 65
Goldstein, David	101	Huisman, Frank G.	6
Goldstein, Joseph	62	Huysmans, Hans	95
Gross, Robert Edward	47, 50, 53		
Grüntzig, Andreas	114	Jaarsma	105
Guiraudon, Gerard	122	Jacobs, Aletta	5
		Janse, Chiel	33, 34, 107, 108
Haas, A.K.J. de	35, 43	Jenner, Edward	16
Hagbarth	102	Johnson, W. Dudley	97
Haissaguerre, Michel	27, 124	Jongbloed, Jacob	70
Haller, Albrecht von	15	Jongbloed, Janus	59, 60
Han	33	Josef, Franz	21
Harken, Alden	123	Josephson, Mark	123, 124
Hartman, Hendrik	19	Judkins, Melvin	85, 114
Harvey, Proctor	18	Julian, Desmond	88
Harvey, William	12		
Hauer, Richard	119	Kannel, William	62
Heberden, William	15, 34	Keating, Mark	138

Keidel	72	Lown, Bernard	76, 88
Keith, Sir Arthur	32	Luciani, Luigi	30
Kent, Albert Frank Stanley	33	Ludwig, Carl	32, 72
Killip, Thomas	88	Ludwig, Werner	85
Kimball, John	88		
Kingma, Herre	135, 152	Maas, Angela	157
Kirklin, John	71	Mansfield, Peter	73
Klinkenbergh, M.C.A.	39, 49	Marey	26, 41
Knollmann, Bjorn	139	Marey, Etienne-Jules	18, 32
Kolff, W.J. (Pim)	116	Marfan, Antoine	21
Kouwenhoven	87	Master, Arthur	60
Kropveld, Samuel M.	49	Mayer, Alfred	27
Kuenen, Willem Abraham	43	May, Jo	57
Kuijpers, Pierre	97	Meer, Jan van der	153
Kussmaul, Adolf	18	Meijler, Frits	27, 107, 109
		Michels, Rolf	135
Ladd, William	48	Mines, George	27
Laënnec, René Théophile Hyacinthe	17, 26	Mirowski, Michel	120
Langendorf	33	Mobitz, Woldemar	30, 33
Lankhof, Hanneke	45	Moe, Gordon	27, 33, 123
Larsson, Arne	81	Mook, Gerrit	42
Lauterbur, Paul	73	Morgagni, Giovanni Batista	11, 14
Lazzari	34	Mosterd, Willem	59, 83
Levine, Samuel	18	Mower, Morton	120
Lewis, John	69	Mulder, Barbara	44
Lewis, Sir Thomas	24, 27	Munro, John	47
Libby, Peter	133	Musset, Alfred de	18
Lieburg, Mart J. van	6	Mustard, William	21
Lie, Henk	88, 107, 153	Myerburg	89
Lillehei, Walton	69		
Lincoln, Abraham	21	Nielsen, Holger	75
Loeliger, Fredy	104	Nieuwenhuizen, C.L.C. van	39, 42, 70, 91
Loogen, Franz	65	Nieuwenhuizen, Rogier van	45

Nieveen, Jaap	57	Rooijackers, Gerard	5
Nylin, Gustav	65	Roos, Jan	33, 65, 152
		Rosenbaum	34
Ondetti, Miguel	90	Rosenblueth	101
Oostrom, Frits van	5	Rose, Sir Geoffrey	56
Overveld, Piet van	98	Ross, Russell	132
		Rossum, Bert van	73
Paganini, Niccolo	21	Rothberger, Carl	27, 34
Parkinson, John	33	Ruyven, Rutger L.J. van	43, 106
Peacock, Thomas Bevill	20		
Peñáz	102	Safar, Peter	75
Perin	149	Sand, George	18
Pick	33	Sandifort, Eduard	20
Pickering	101	Sayers	101
Piek, Jan	153	Scheinman, Melvin	123
Pieper, Els	157	Schick, Katharina	45
Pijls, Nico	85, 86	Schoo, Leo	107
Plato	10	Schuilenburg, Rein	33
Potts, Willis	55	Seidmann, Christine en John	138
Prinzen	143	Seldinger, Sven	84
Puel, Jacques	125	Sénac, Jean-Baptiste de	14
Purkinje, Jan Evangelista	34	Senning, Åke	81
		Serruys, Patrick	126
Rachmaninov, Sergei	21	Sherry, Sol	36
Rashkind, William	22	Shumway, Norman	94
Rastelli, Giancarlo	22	Simeone	101
Reiber, Hans	85	Simoons, Maarten	45, 58, 60, 67, 153
Rentrop, Peter	37	Six, Jacob	145
Richards, Dickinson	42	Skotnicki, Stephan	50
Riempst, Sander Schaepkens van	97	Slama, Robert	99
Riva-Rocci, Sciapone	19	Sleight	101
Rodrigo, Frans	81, 83	Smit, Wisse	73
Roelandt, Jos	73	Snellen, Herman	8, 19, 21, 42, 45, 55, 67, 91

Sones, Mason	84, 96	Virchow, Rudolf	104
Sopher	28	Visser, Cees	73, 109
Souttar, Henry	38	Voors, Adriaan	153
Starr, Albert	39	Vulpian, Edme	26
Stensen, Niel	20		
Stokes, Sir William	18	Wackers, Frans	73
Strauer	149	Walaeus, Johannes	13
Swan, Henry	69	Wal, Allard van der	132
Sweeney, Lorraine	48	Waller, Augustus	23, 25
Sylvius, Zacharias	13	Wall, Ernst van der	67, 73, 109, 145
		Wall, Evert van der	80
Tans, Fred	108	Warren, John	16
Taussig, Helen	53	Washkansky, Louis	94
Tawara, Sunao	33	Watson, James	147
Teare, Donald	78	Weber, gebroeders	32
Thalen, Bert	81, 83	Wellens, Hein	33, 99, 109
Theodorides, Theodore	50	Wenckebach, Karel Frederik	4, 30, 33, 43, 89
Thomas, Vivien	55	Wesseling, Karel	102
Tijssen, Jan	104	White, Paul Dudley	33, 58, 87
Tillet	36	Wilson, Frank	25, 34
Traube, Ludwig	18	Winterberg, Heinrich	27
Tweel, Henk van der	33, 99, 107	Winter, Rob de	153
		Withering, William	89
Vane, John	90	Wolff, Louis	33
Veldhuisen, Dirk Jan van	153	Wolf, Rob	49
Venter, Craig	147	Wolf, Stewart	101
Verheugt, Freek	153	Wood, Paul	21
Vermeulen, Freddy	50, 122		
Verzijlbergen, Fred	60	Zijlstra, Felix	115, 153
Vesalius, Andreas	11	Zijlstra, Pim	42
Vieussens, Raymond	14	Zimmerman, Henry	42
Vinci, Leonardo da	11	Zipes	102
Vineberg, Arthur	96	Zoll, Paul	76, 81, 87

Colofon

Redactie:

Ernst E. van der Wall

Albert V.G. Brusckke

Pieter A.F.M. Doevendans

Norbert M. van Hemel

Alle rechten voorbehouden aan de uitgever. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar worden gemaakt, in enige vorm op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteur verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen uitgever en auteur geen enkele aansprakelijkheid voor fouten en overige onjuistheden aanvaarden. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

De uitgever heeft alles in het werk gesteld voor de afbeeldingen in deze uitgave bij de rechthebbenden toestemming voor publicatie te verkrijgen. Zij die desondanks menen aanspraak te kunnen maken op auteursrechten, kunnen zich melden bij de uitgever.


© 2014 dchg medische communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

telefoon 023 551 48 88

www.dchg.nl

 Uitgeverij DCHG (Haarlem) heeft het Trefpunt toestemming gegeven de Canon-serie als pdf op de TMGN-website beschikbaar te stellen. Het copyright blijft in handen van DCHG: zonder toestemming van de uitgever mogen deze TMGN-scans niet elders worden aangeboden.

ISBN/EAN: 978-94-90826-32-1



ISBN: 978-94-90826-32-1