

dr. Willem A. Helbing

KINDERCARDIOLOGIE: HARD VOOR EEN KIND?

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0658

KINDERCARDIOLOGIE: HARD VOOR EEN KIND?

Rede uitgesproken door

dr. Willem A. Helbing

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Faculteit der
Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit
Rotterdam, met de leeropdracht Kindercardiologie, op 1 februari 2002.

INLEIDING

Mijnheer de Rector Magnificus, mijnheer de decaan, zeer geachte toehoorders,

Aangeboren hartafwijkingen vormen, als groep, de meest voorkomende vorm van aangeboren afwijkingen. In de afgelopen 50 jaar is behandeling van de meeste vormen op grote schaal mogelijk geworden. In deze openbare les wil ik met u bespreken wat dat voor patiënten met aangeboren hartafwijkingen betekent en wat de vragen zijn die we in de komende tijd zullen moeten beantwoorden om hun vooruitzichten verder te verbeteren. Ik zal proberen uw eerste indruk, dat er in de titel van deze voordracht een spelfout gelopen is, wat te nuanceren.

Leidraad bij het uitspreken van deze rede is het motto dat pasbenoemde hoogleraren aan deze universiteit van de Rector Magnificus meekrijgen bij de voorbereiding van een oratie en dat kort kan worden samengevat als “hou het simpel, we weten wel dat u de beste bent”. Het tweede deel van dit motto is een voorbeeld van Rotterdamse humor, die voor sommigen van buiten Rotterdam moeilijk op waarde te schatten is. Het eerste deel van deze opdracht zal ik, gezien uw zeer uiteenlopende achtergronden, proberen te volgen.

De opbouw van de voordracht is als volgt: allereerst zal ik het vakgebied Kindercardiologie kort inleiden. Vervolgens zal ik ingaan op de oorzaken van aangeboren hartafwijkingen en de meest voorkomende categorieën bespreken. Daarna ga ik in op behandelmogelijkheden en de gevolgen voor de patiënten. Hierna zal ik bespreken wat naar mijn mening de wetenschappelijke vragen zijn die in de komende jaren het onderzoek in dit vakgebied aan deze universiteit richting zouden moeten geven.

HET VAKGEBIED KINDERCARDIOLOGIE

Voor de meeste van u is het bekend, dat Kindercardiologie het vakgebied is dat zich bezig houdt met de diagnostiek, ofwel het vaststellen en benoemen, en de behandeling van hartafwijkingen, aangeboren of verworven, bij het groeiende en zich ontwikkelende individu. De grootste groep patiënten in dit vakgebied wordt gevormd door de kinderen met een aangeboren bouwfout in het hart. Er worden per jaar in Nederland ongeveer 1500 kinderen geboren met een hartafwijking. Ongeveer de helft daarvan heeft een, soms zeer ingewikkelde, behandeling nodig.

Vergelijken we dit aantal met andere belangrijke ziektebeelden bij kinderen, zoals bijvoorbeeld kanker of suikerziekte, niet toevallig ziektebeelden waar in de afgelopen 1,5 jaar aan deze universiteit leerstoelen voor in het leven zijn geroepen, dan zien we dat aangeboren hartafwijkingen ongeveer drie keer zo veel voorkomen (tabel 1).

	<i>Nieuwe patienten / jaar</i>	<i>Overleden patienten / jaar</i>	<i>Blijvende problemen</i>
Aangeboren hartafwijkingen	1500	70	30 %
Kanker	425	150	80 %
Suikerziekte	500		100 %

Tabel 1: aantallen nieuwe patiënten (< 18 jaar) per jaar, geschatte aantallen overleden patiënten (< 18 jaar) per jaar en geschat percentage restafwijkingen voor 3 verschillende ziektecategorieën in Nederland.

Cardiac defects associated with gene mutations

Protein	Species	Cardiac defect	Protein	Species	Cardiac defect
Signalling molecule			Transcriptor factor		
Neregulin	Mouse	Absent myocardial trabeculation	dHAND	Mouse ,	Hypoplastic right ventricle,
ErbB2, B4	Mouse	Absent myocardial trabeculation		Zebrafish	arch defects
Neurotrophin-3	Mouse	Outflow tract defects	COUP-TFII	Mouse	Hypoplastic atria
Neurotrophin-1	Mouse	Outflow tract and arch defects	Nkx2.5	Mouse,	Looping, conduction defect,
Endothelin-1	Mouse	Outflow tract and arch defects		Human	atrial septal defect
Jagged-1	Human	Pulmonary stenosis, outflow tract	TBX5	Human	Ventricular septal defect
TGF-β	Mouse	Cardiac valve defects			atrial septal defect
Endoglin	Human	Arteriovenous malformations	NF-Atc	Mouse	Absent valves
Cell adhesion molecule			Smad6	Mouse	Thickened valves
VCAM	Mouse	Epicardial dissolution	Pax3	Mouse	Persistent truncus arteriosus
α4 integrin	Mouse	Epicardial dissolution	RXR/RAR	Mouse	Outflow tract, aortic arch,
Versican	Mouse	Hypoplastic right ventricle			myocardial defects
Ion channel			Mfn1	Mouse	Interrupted aortic arch
HERG	Human	Long QT, Brugada syndrome	Gridlock/HRT2	Mouse	Coarctation of aorta
SCN5A	Human	Long QT syndrome	NF-1	Mouse	Outflow tract defects, thin
KVLQT1	Human	Long QT syndrome			myocardium
MinK	Human	Long QT syndrome	TFAP2B	Human	Patent ductus arteriosus
Transcriptor factor			N-Myc	Mouse	Thin myocardium
GATA-4	Mouse	Cardiac bifida	TEF-1	Mouse	Thin myocardium
GATA-5	Zebrafish	Cardiac bifida	WT-1	Mouse	Epicardial dissolution
Fog-2	Mouse	Cardiac alignment, coronary artery defects			
MEF2C	Mouse	Hypoplastic right and left ventricles			

Tabel 2: Moleculaire factoren die een rol spelen in de hartontwikkeling.
Uit: referentie 1.

Velen van u zullen weten dat suikerziekte en kanker op de kinderleeftijd ziektes zijn die voor de meeste patiënten levenslang gevolgen hebben. Voor aangeboren hartafwijkingen is dat beeld genuanceerder, zoals ik met u zal bespreken.

VORMEN VAN AANGEBOREN HARTAFWIJKINGEN

Het hart ontwikkelt zich in de eerste weken van de zwangerschap van een holle buis tot een ingewikkelde ruimtelijke structuur met 2 boezems, 2 kamers, 4 kleppen en daarop aangesloten 2 holle aders, 4 longaders en de long- en lichaamsslagader. Het zuurstofarme bloed, dat in de rechter helft van het hart komt en naar de longen moet worden gepompt, en het zuurstofrijke bloed, dat in de linker harthelft komt en uiteindelijk in de aorta terecht moet komen, worden gescheiden gehouden door tussenschotten tussen de verschillende hartcompartimenten.

Het zal u, in deze tijd van enorme belangstelling voor het ontrafelen van het menselijk DNA, niet verbazen dat genetische factoren bij het ontstaan van het hart een grote rol spelen. Naast genetische invloeden spelen ook invloeden uit de omgeving van het zich ontwikkelende kind een rol bij het ontstaan van hartafwijkingen. Voorbeelden hiervan zijn bepaalde infecties van de moeder, bijvoorbeeld rode hond, het gebruik van bepaalde medicijnen of alcohol vroeg in de zwangerschap of suikerziekte van de moeder. Een recent overzicht van de huidige kennis van de factoren die in de cel zelf bij de hartontwikkeling betrokken zijn, is samengevat in tabel 2. Zoals u in tabel 2 ziet is er op dit moment een groot aantal factoren bekend, die ik niet in detail wil bespreken. De belangrijkste boodschap van dit overzicht is dat de meeste van deze factoren vooralsnog alleen bekend zijn uit onderzoek bij andere soorten dan de mens, hetgeen aangeeft dat we nog veel te leren hebben.

Als u zich realiseert hoe complex de hartontwikkeling is, dan kunt u zich wel voorstellen dat er een scala van verschillende aangeboren hartafwijkingen bekend is. Deze hartafwijkingen kunnen op meerdere manieren worden ingedeeld. Hartchirurgen delen aangeboren hartafwijkingen in 3 groepen in; de simpele, matig ernstige en complexe afwijkingen. Hierbij is het vooral het operatierisico dat de indeling bepaald. Door kindercardiologen wordt meestal een op de fysiologie van de afwijkingen gebaseerde indeling gebruikt, waarbij ook drie groepen onderscheiden worden:

Ten eerste de afwijkingen met links-rechts (L-R) shunt. Dit zijn afwijkingen waarbij de normale scheiding van de longdoorbloeding en de lichaamsdoorbloeding ten dele ontbreekt. Normaal gesproken is de weerstand in het bloedvatstelsel van de longen veel lager dan de weerstand in het bloedvatstelsel van het lichaam. Als een deel van de scheiding ontbreekt zal het bloed, uiteraard, de weg van de minste weerstand nemen. Gevolg is dat bij dit

soort hartafwijkingen de hoeveelheid bloed die door het bloedvatstelsel van de longen stroomt groter is dan de hoeveelheid bloed die door het lichaam stroomt. Deze afwijkingen kunnen leiden tot snelle vermoeibaarheid, grotere gevoeligheid voor luchtweginfecties, achterblijven van de groei en beschadigingen van het longvaat bed. Voorbeelden van dergelijke afwijkingen met L-R shunt zijn het ventrikelseptumdefect, een gat in het tussenschot van de kamers en het atriumseptumdefect, een gat in het tussenschot van de boezems.

Een tweede groep wordt gevormd door de afwijkingen met rechts-links (R-L)shunt. Bij deze groep is de doorbloeding van het longvat bed verminderd of worden zuurstofarm en zuurstofrijk bloed in het hart gemengd. Het meest opvallende kenmerk van kinderen met dit type hartafwijkingen is blauwzucht (cyanose), door een verminderd zuurstofgehalte in het slagaderlijke bloed. Hierdoor hebben ze minder uithoudingsvermogen en vaak een belemmerde groei. Een typisch voorbeeld van een afwijking uit deze groep is de transpositie van de grote vaten. Hierbij zijn de long- en lichaamsslagader verkeerd om met de hartkamers verbonden. Hierdoor wordt zuurstofarm bloed het lichaam in teruggepompt, en zuurstofrijk bloed naar de longen. Deze afwijking is zonder ingrijpen niet met het leven verenigbaar.

De derde groep betreft de afwijkingen met obstructies. Hierbij wordt de doorstroming van het bloed belemmerd door een vernauwing of onderontwikkeling in het hart of in de grote bloedvaten. Voorbeelden hiervan zijn aangeboren vernauwingen van de klep van de longslagader of van de lichaamsslagader, een vernauwing in de grote lichaamsslagader en het hypoplastisch linker hart syndroom, waarbij de linkerharthelft te klein is.

Deze indelingen op grond van operatierisico of onderliggende fysiologie zijn zeker nuttig en worden in de praktijk dagelijks gebruikt. Voor patiënten en hun ouders is het echter veel relevanter om de volgende indeling te gebruiken:

- a. afwijkingen waarvoor geen behandeling nodig is.
- b. afwijkingen die volledig hersteld kunnen worden.
- c. afwijkingen die gerepareerd kunnen worden.
- d. afwijkingen die niet behandeld kunnen worden.

Afwijkingen die in groep a. thuishoren zijn bijvoorbeeld het kleine VSD of de lichte vernauwing van de aortaklep. De levensduur van patiëntjes met dit soort afwijkingen is dezelfde als die van gezonde leeftijdsgenootjes en zij zullen in hun ontwikkeling niet belemmerd worden door de hartafwijking.

In groep b. vinden we een groot deel van de behandelbare hartafwijkingen, zoals het grote ventrikelseptumdefekt (VSD). Na behandeling, meestal door middel van een operatie, onderscheiden de harten van deze patiënten zich in essentie niet meer van een normaal hart. Dit houdt in dat voor deze patiënten verwacht kan worden dat ze na behandeling een normale levensverwachting hebben. Ze zullen in hun functioneren niet belemmerd worden door de behandelde hartafwijking.

In groep c., de gerepareerde hartafwijkingen, horen al die afwijkingen thuis waarbij het niet haalbaar is na behandeling een normale bouw van het hart of een normaal bloedsomlooppatroon te bereiken. In deze groep vinden we alle afwijkingen waarbij ook na operatie nog een vernauwing overblijft of lekkage van kleppen onvermijdelijk is, of waarbij ook na behandeling een van de hartcompartimenten onvoldoende ontwikkeld blijft. Ook al die afwijkingen waarbij een conduit, een kunstmatige verbinding tussen het hart en een groot bloedvat, geplaatst moet worden tijdens een operatie worden in deze groep ingedeeld. De vooruitzichten op langere termijn van deze groep zijn verschillend, maar in veel gevallen niet onverdeeld gunstig. Ik kom daar nog op terug.

Groep d., de niet behandelbare afwijkingen, is een groep die steeds kleiner wordt.

Deze indeling maakt duidelijk dat het hebben van een aangeboren hartafwijking een zeer verschillend vooruitzicht biedt. Het kan zijn dat deze nauwelijks of geen gevolgen voor de gezondheid heeft, maar aan de andere kant kan er ook een situatie optreden die alleen maar benoemd kan worden als: hard voor een kind.

PATIËNTENPOPULATIE

Hoeveel patiënten met een aangeboren hartafwijking zijn er eigenlijk in Nederland, zou u zich af kunnen vragen. Verrassend genoeg, in ons sterk georganiseerde land, kennen we het exacte aantal patiënten met een aangeboren hartafwijking niet. Aangenomen wordt dat er in het jaar 2000 in Nederland ongeveer 30.000 à 40.000 patiënten (kinderen en volwassenen) met een zogenaamde simpele hartafwijking leefden, ongeveer 30.000 à 40.000 met een matig ernstige afwijking en ongeveer 10.000 met een complexe hartafwijking. Het aantal volwassenen zal de komende jaren fors toenemen, als gevolg van de verbeterde behandelmogelijkheden. De verandering in het patroon van operatieve behandelingen van aangeboren hartafwijkingen in de afgelopen 20 jaar in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, geeft een goede indruk van de ontwikkeling op dit gebied. In die periode was er een afname van het aantal ingrepen die alleen bedoeld waren om zoveel mogelijk vermindering van de symptomen te geven, zonder dat een feitelijke reparatie of correctie mogelijk was, van 14 % naar ongeveer 10 % van het totale aantal operaties bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen. De meeste operaties waarbij hartafwijkingen hersteld of gerepareerd worden, zijn zogenaamde openhartoperaties. Het percentage hiervan in het totaal van alle hartoperaties bij kinderen < 18 jaar nam in de afgelopen 20 jaar toe van 55 % naar 75 %. Deze openhartoperaties werden ook op steeds jongere leeftijd uitgevoerd, tegenwoordig meestal in de eerste levensmaanden. Ingedeeld naar

complexiteitscategorie zagen we een afname van ongeveer 70 % naar ongeveer 50 % voor de categorie simpele hartafwijkingen en een spectaculaire stijging van 2 % naar ongeveer 30 % in de operaties voor complexe afwijkingen.

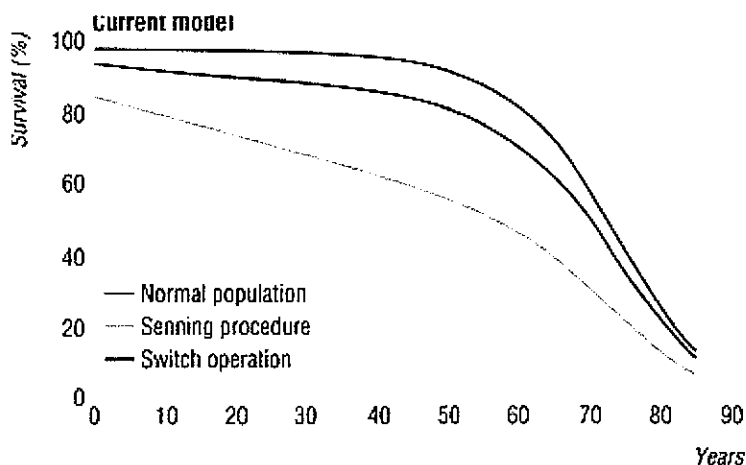
Kortom: met behulp van chirurgische behandeling is er steeds meer mogelijk. Van sommige hartafwijkingen is de behandeling door de technische vooruitgang verbeterd, in andere gevallen is behandeling die vroeger onmogelijk was inmiddels wel uitvoerbaar. Dit leidt ertoe dat het aantal patiënten uit de eerder genoemde groep d. steeds verder daalt. Daar staat een stijging van het aantal patiënten in groep c., de gerepareerde afwijkingen, tegenover. De gevolgen voor de patiënten zijn aanzienlijk, zoals ik in het volgende deel zal bespreken.

BEHANDELMOGELIJKHEDEN

Wat zijn nu die verbeterde behandelingen waar ik al een paar keer aan gerefereerd heb en wat zijn de gevolgen voor de patiënten? Graag wil ik dit illustreren aan de hand van enkele voorbeelden.

De meest gebruikte vorm van behandeling voor aangeboren hartafwijkingen is een operatie. Het klassieke voorbeeld van verbeterde operatieve mogelijkheden is de behandeling van de transpositie van de grote vaten. Zoals gezegd is dit een niet met het leven verenigbare afwijking. Vanaf de jaren 1960 werd het mogelijk kinderen met deze afwijking operatief te behandelen. Dit gebeurde door het bloed vanuit de linker- en rechterboezem om te leiden, zodanig dat het zuurstofrijke bloed via de rechterkamer de aorta bereikte. Dit was weliswaar geen normaal bloedsomloop patroon, maar de kinderen konden op deze manier een vrijwel normaal leven leiden. Op lange termijn bleek de rechterhartkamer echter niet goed bestand tegen de abnormale taak om het bloed door het lichaam te pompen. Het lag natuurlijk ook meer voor de hand om de grote bloedvaten, die verkeerd om aangesloten zijn, om te draaien en op die manier een normale bloedsomloop te maken. Dit werd eind jaren 1970 mogelijk toen, onder andere door verbeterde anaesthesietechnieken, de chirurgen de expertise konden opbouwen om het moeilijkste deel van deze operatie uit te voeren. Dit is het omzetten van de kransslagaders van de oude aorta naar de nieuwe, een essentieel onderdeel van deze operatie die de arteriële ompolingsoperatie wordt genoemd. Het is een van de mooiste voorbeelden van een volledige correctie van een aangeboren hartafwijking. Voor de patiënten die met een arteriële ompolingsoperatie zijn geopereerd zijn de vooruitzichten met de nieuwe behandel mogelijkheden aanzienlijk verbeterd ten opzichte van de oude situatie, zoals uit figuur 1 blijkt. Hierin ziet u de levensverwachting voor gezonde mensen en 2 groepen patiënten met een transpositie. U ziet dat de levensverwachting voor de patiënten behandeld met de oude techniek (Senning operatie) duidelijk slechter is dan die voor gezonde leeftijdsgenoten.

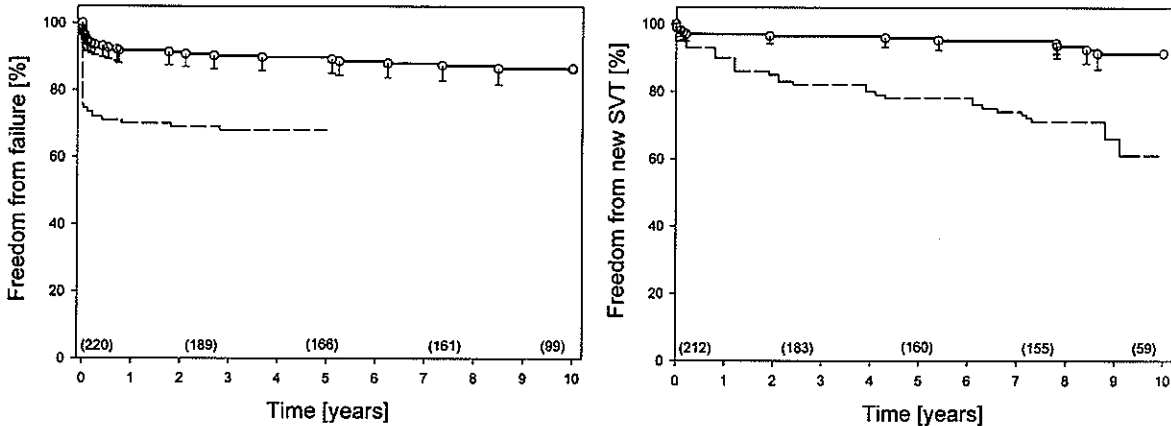
De verwachting voor patiënten behandeld met de nieuwe techniek is volgens de huidige inzichten heel vergelijkbaar met die van gezonde mensen. Er zijn op dit moment overigens nog duizenden patiënten die volgens de oude techniek behandeld zijn.



Figuur 1: Grafische weergave van de *geschatte* overlevingsduur van gezonde mensen en 2 patiëntengroepen met transpositie van de grote vaten. De bovenste lijn betreft gezonde mensen, de middelste lijn patiënten geopereerd met een arteriële ompolingsoperatie (arteriële switch), de onderste lijn patiënten geopereerd met een atriale ompolingsoperatie (Senning techniek). Horizontale as: tijd in jaren na operatie. Verticale as: Percentage patiënten dat in leven is na operatie. Uit: referentie 12.

Een andere ontwikkeling die zich in de afgelopen 20 a 25 jaar heeft voorgedaan is de mogelijkheid om hartafwijkingen waarbij 1 van beide hartkamers onderontwikkeld is, zodanig te behandelen dat toch de normale scheiding tussen long- en lichaamscirculatie, waar ik eerder over sprak, bereikt wordt. Hiertoe wordt in een aantal operatieve stappen, meestal 2, een bloedsomloop gemaakt, waarbij de aanwezige hartkamer het zuurstofrijke bloed door het lichaam pompt. Het zuurstofarme bloed dat door de longen moet om zuurstof op te nemen, zal passief door de longen stromen door rechtstreekse verbindingen van beide holle aders met de longslagader. Er is dus geen pompend hartspierweefsel dat de bloedstroom door de longen vergemakkelijkt. Dit type bloedsomloop wordt, naar de bedenker ervan, Fontan circulatie genoemd. Voor kinderen met een hartafwijking waarbij er maar één functionerende kamer is dit een levensreddende operatie. De beste resultaten die over deze operatie gerapporteerd zijn, ziet u in de overlevingscurves van figuur 2 samengevat. U ziet dat na 10 jaar ongeveer 10 % van de patiënten overleden is, of ingrijpende nieuwe operaties heeft moeten ondergaan (fig. 2

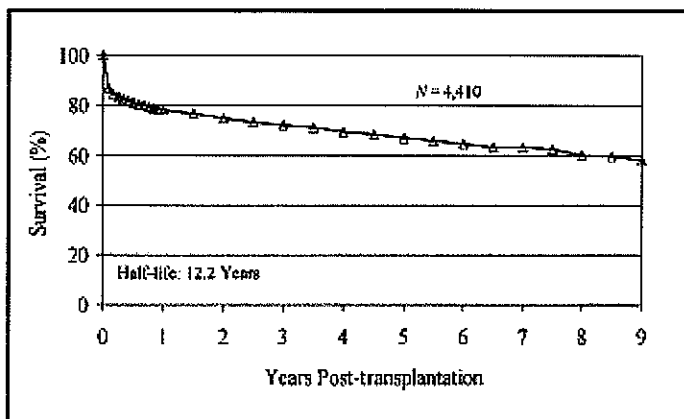
links). Ook heeft na 10 jaar ongeveer 10 % van de patiënten een stoornis van het hartritme (fig. 2 rechts). De recente resultaten, in de bovenste curve, zijn overigens wel veel beter dan de resultaten van patiënten langer geleden geopereerd met ten dele andere technieken, zoals in de onderste curves aangegeven. Deze figuren geven aan dat enorme winst bereikt is met dit soort complexe behandelingen. Echter op lange termijn zijn meerdere complicaties te verwachten in deze groep, waaronder hartfalen, ritmestoornissen, bloedstollingsafwijkingen en eiwitverlies via de darmen.



Figuur 2: Grafische weergave van percentage patiënten die na een Fontan operatie nog in leven zijn zonder re-operatie (linker grafiek) of zonder supraventriculaire ritmestoornis (rechter grafiek). De getrokken lijn betreft recent geopereerde patiënten, de gestippelde lijn historische controles. Horizontale as: tijd in jaren na operatie. Verticale as: Percentage patiënten. SVT: supraventriculaire tachycardie. Uit: referentie 13.

Een laatste voorbeeld van een relatief nieuwe operatieve behandelvorm is de harttransplantatie bij kinderen. Al sinds het begin van de jaren 1980 worden bij jonge kinderen, inclusief zuigelingen, harttransplantaties verricht op een groeiend aantal plaatsen in de wereld. Hoewel de Nederlandse Kindercardiologie en Kinderhartchirurgie altijd voorop meegelopen hebben met nieuwe ontwikkelingen, is pas onlangs de discussie over de wenselijkheid van dit soort behandelingen in Nederland positief afgerond. Hiermee zal een laatste redmiddel voor een op andere manier onbehandelbare kinderen in het reguliere pakket van behandelingen komen. Met harttransplantaties is overigens in Rotterdam ook bij kinderen al jaren ervaring opgedaan. Uit hart voor kinderen en hun ouders wordt dit soort behandelingen aangeboden. Het is inmiddels wel duidelijk dat een harttransplantatie niet een definitieve oplossing voor alle problemen is. Dit blijkt uit de overlevingscurve in figuur 3. U ziet hierop dat 12 jaar na transplantatie 50 % van de patiënten overleden is. Vergeleken met het alternatief, 100 % sterfte, is dat een enorme vooruitgang.

De prijs die hiervoor betaald wordt is dat deze kinderen grote kans hebben op onder andere hoge bloeddruk, kransslagadervernauwingen en nierfunctiestoornissen. Vanuit het perspectief van het kind is dat hard en weinig aantrekkelijk.



Figuur 3: Grafische weergave van overleving na harttransplantatie bij kinderen. Horizontale as: tijd na transplantatie in jaren. Verticale as: percentage patiënten dat in leven is. Uit referentie 14.

Ik heb een aantal voorbeelden gegeven van verbeterde behandel-mogelijkheden met behulp van een operatie. Tegenwoordig hoeven sommige hartafwijkingen echter helemaal niet meer geopereerd te worden. In plaats daarvan kunnen sommige afwijkingen behandeld worden door middel van een katheterinterventie. Dit is een ingreep waarbij met behulp van een slangetje dat wordt ingebracht via een groot bloedvat, meestal in de lies, het hart bereikt kan worden. Een goed voorbeeld van deze ontwikkeling is de behandeling van het atriumseptumdefect. Dit is een relatief veel voorkomende afwijking. Ongeveer 10 % van de kinderen met een aangeboren hartafwijking heeft een dergelijk defect. Sinds enkele jaren kan in ongeveer de helft van de gevallen dit gat gesloten worden met een zogenaamd 'device', een term die geen goede Nederlandse vertaling kent. De ooit door een lid van de Raad van Bestuur van een van de academische ziekenhuizen voorgestelde term 'speeltje' heeft geen algemene erkenning gevonden. U ziet op dit filmpje hoe een dergelijk device ingebracht wordt in een atriumseptumdefect. De procedure wordt gevolgd met behulp van echocardiografie vanuit de slokdarm. Het device is aanvankelijk nog aan een kabel verbonden, waarmee het zonodig weer verwijderd kan worden. Als het op de goed plaats is gebracht, wordt de kabel losgemaakt en is het gat gedicht. Met verschillende types devices is inmiddels ervaring opgedaan, en met de beste ervan worden jaarlijks in Nederland ongeveer 60 kinderen en een toenemend aantal volwassenen behandeld. Ook voor de

behandeling van klepvernauwingen en voor de sluiting van een open gebleven ductus Botalli worden bij voorkeur katheterinterventies gebruikt. Hiermee is het in ongeveer een kwart van alle kinderen met een aangeboren hartafwijking mogelijk geworden operatie te vervangen of uit te stellen tot oudere leeftijd. De voordelen hiervan zijn duidelijk: minder lange ziekenhuis opname en geen littekens meer op en rond de borstkas. Dit type littekens brandmerkt mensen als hartpatiënten, iets waarvan de gevolgen verstrekkend kunnen zijn. Een ander voordeel waarvan het belang niet genoeg benadrukt kan worden is dat op deze manier het gebruik van de hart-longmachine vermeden wordt. Om een hart goed te kunnen opereren, zal de chirurg het hart moeten stilleggen. Het is duidelijk dat dit alleen kan als de bloedsomloop en de zuurstofvoorziening van het lichaam wordt overgenomen door de hart-longmachine, tijdens de periode dat het hart niet pompt. Dit is niet een volledig onschadelijke behandeling. Het gebruik van de hart-longmachine is, naast andere factoren, in verband gebracht met veranderingen in hersenactiviteit rond de operatie en met latere stoornissen in de verstandelijke en motorische ontwikkeling. Hoewel het methodologisch moeilijk is om in dit soort onderzoek de effecten van de hart-longmachine te onderscheiden van die van allerlei andere factoren, is een strategie die het gebruik van de hart-longmachine vermijdt wenselijk.

Natuurlijk wordt vanuit chirurgische hoek erop gewezen dat het implanteren van stukken metaal en kunststof in het hart op lange termijn ook problemen zou kunnen geven. De chirurgen hebben daarin gelijk. Nauwkeurige nacontrole van deze patiënten is dan ook van het grootste belang. Daarnaast zullen we natuurlijk door moeten gaan met de verbetering van dit soort technieken.

GEVOLGEN VOOR PATIËNTEN

Hartfalen

In het voorgaande heb ik een beeld geschetst van vooruitgang in techniek en steeds toenemende mogelijkheden. Dit heeft ertoe geleid dat vrijwel alle aangeboren hartafwijkingen behandelbaar geworden zijn. Vooral voor de kinderen uit groep c., de 'gerepareerde' groep, is het duidelijk dat hen een aantal onzekerheden wacht. Verminderd uithoudingsvermogen, het vooruitzicht van meerdere hartoperaties, een verhoogde kans op hartritmestoornissen en uiteindelijk wellicht hartfalen, het tekortschieten van de pompfunctie van het hart, zijn factoren waarmee rekening gehouden zal moeten worden. In ons frequente overleg met de cardiologen voor volwassenen met aangeboren hartafwijkingen worden we keer op keer geconfronteerd met patiënten, die mede dankzij de hulp van kinderhartchirurg en kindercardioloog volwassen geworden zijn, maar die op relatief jonge leeftijd hartfalen ontwikkelen. Cijfers uit grote populaties over dit probleem ontbreken. Op grond van beschikbare informatie kan geschat worden dat ongeveer 1/3 van

alle patiënten gecontroleerd in grote centra voor aangeboren hartafwijkingen aan hartfalen overlijdt. Ook is de gemiddelde levensverwachting aanzienlijk korter dan normaal. Dat is natuurlijk nooit de bedoeling geweest van alle inspanningen van patiënt, ouders en dokters, in de tijd dat de patiënt nog kind was.

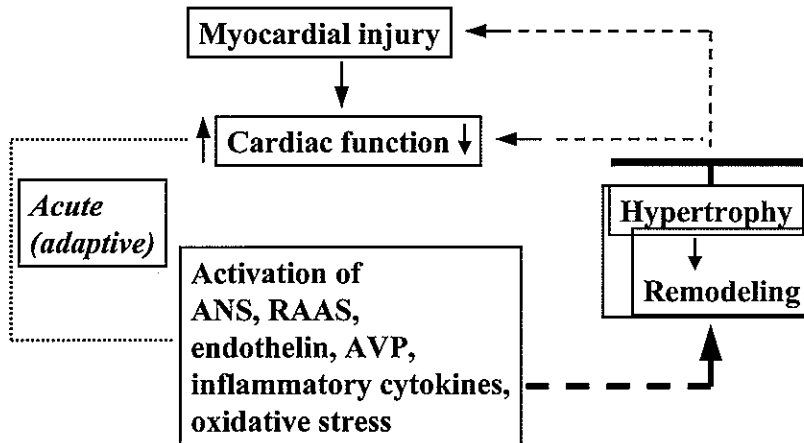
Wat is hier aan de hand? De problemen die zich op volwassen leeftijd voordoen, zijn een direct gevolg van de gebeurtenissen op de kinderleeftijd. Blijkbaar is het repareren van de aangeboren hartafwijking bij veel patiënten niet voldoende. Dit kan een aantal dingen betekenen:

- a. het zou kunnen zijn dat in de periode voorafgaand aan de zogenaamd definitieve behandeling er al zoveel schade aan de hartspier aangericht is dat latere problemen onvermijdelijk zijn, ook al zijn er na de operatie op het eerste gezicht geen restafwijkingen.
- b. blijvende afwijkingen na de behandeling, zoals vernauwingen of lekkages, die overigens vaak onvermijdelijk zijn, zijn de oorzaak van latere problemen.
- c. intrinsieke afwijkingen in het hartspierweefsel zijn een integraal onderdeel van bepaalde types aangeboren hartafwijkingen en daardoor is hartfalen niet te vermijden met conventionele middelen,
- d. of we hebben te maken met een combinatie van deze factoren.

Er zijn meerdere verschillen tussen de belastingen waaraan een hart blootgesteld is bij verworven of bij aangeboren hartafwijkingen. Een daarvan is dat er bij aangeboren hartafwijkingen met R-L shunts te weinig zuurstof in het slagaderlijke bloed aanwezig is. Dit is een onwenselijke situatie, die zo snel mogelijk verholpen moet worden. Het is een van de drijfveren geweest achter het op steeds jongere leeftijd opereren van patiënten. Vaak duurt deze periode met weinig zuurstof in het bloed enkele dagen, soms veel langer, tot zelfs enkele jaren. In hoeverre door dit te lage zuurstofgehalte veranderingen in de hartspier optreden is niet tot op moleculaire details bekend. Het is bekend dat in hartspierweefsel van kinderen met dit type afwijkingen de energievoorziening kwetsbaarder is dan normaal. Ook is bekend dat de hoeveelheid bindweefsel in de hartspier kan toenemen. Hoe dit precies ontstaat en wat we er aan zouden kunnen doen om dit tegen te gaan, is minder goed uitgezocht. Ook is niet goed bekend wat er met de hartspier gebeurt als we er, na kortere of langere tijd, in slagen de normale toestand te herstellen. Vragen die we ons moeten stellen zijn: Is er dan blijvende schade aangericht? Wat is de invloed van de combinatie van abnormale belastingsvormen die bij aangeboren hartafwijkingen vaak gezien worden?

In het proces dat leidt tot hartfalen staat de ontwikkeling van myocardhypertrofie, verdikking van de wand van het hart, centraal. Hypertrofie ontstaat ten gevolge van een abnormale belasting die schade veroorzaakt aan het hartspierweefsel. Door een abnormale belasting komt een cascade van reacties op gang. Aanvankelijk dient hypertrofie om deze belasting beter het hoofd, of

zouden we moeten zeggen het hart, te kunnen bieden. De omvang van de hartspiercellen neemt toe en daarnaast treden er veranderingen op in de hartspiervezels omgevende weefsels, zoals bloedvaten en het bindweefsel. Hoe het ontstaan van hypertrofie door allerlei processen gereguleerd wordt, is in figuur 4 aangegeven.



Figuur 4: Schematische weergave van processen betrokken bij ontstaan van hypertrofie van de hartspier. Uit referentie 15.

De details van dit schema zijn op dit moment niet zo belangrijk. Het beeld is vooral bedoeld om aan te geven dat er vele factoren zijn die een rol spelen bij hypertrofie. Deze factoren leiden uiteindelijk tot veranderingen in: a.) de samenstelling van de eiwitten die de hartspiercellen doen samentrekken, b.) de processen die deze samentrekking en ook de ontspanning die daarop moet volgen, beïnvloeden, c.) de eiwitten die de verbinding vormen tussen de samentrekkende eiwitten en de rest van de hartspiercel en d.) de receptoren, de antennes op de celwand, die deze processen kunnen beïnvloeden. Het proces van hypertrofie leidt uiteindelijk tot veranderingen in de vorm en afmetingen van de hartkamers. Dit wordt remodeling genoemd. Dit proces van hypertrofie en remodeling, aanvankelijk bedoeld als aanpassingsmechanisme, zal uiteindelijk overgaan in hartfalen.

In de dagelijkse praktijk van de cardiologie van aangeboren hartafwijkingen moeten we ons steeds realiseren dat zowel de onderliggende mechanismes die tot hartfalen leiden, als ook de medicijnen die bij de behandeling gebruikt worden, vooral bestudeerd en uitgetest zijn in de linkerhartkamer en bij verworven hartafwijkingen. Dit maakt dat keuzes voor toepassing bij aangeboren hartafwijkingen, die behalve de genoemde verschillen in belastingen ook vooral invloed hebben op de rechterhartkamer, vaak niet goed gefundeerd zijn.

Psychosociale gevolgen

Naast de lichamelijke problemen waar een deel van de patiënten met aangeboren hartafwijkingen mee geconfronteerd wordt, ook na optimale behandeling, zijn er ook andere aspecten van het hebben van een aangeboren hartafwijking die aandacht vragen. Hierbij doel ik dan vooral op de psychosociale kant. Aan het hart worden, zoals u weet, allerlei andere betekenissen toegekend, naast die van pomp in de bloedsomloop. Het hart is bron van leven en liefde. Als daaraan iets mankeert bij een kind waarvan ouders al voor de geboorte veel verwachtten, dan is de ontdekking van een bouwfout in dat hart een teleurstelling met bijna magische kanten. De blijdschap van ouders die na een onzekere periode te horen hebben gekregen dat er echt niets met het hart van hun kind mis is, is iedere keer weer een bijzondere gebeurtenis om mee te maken. Tegelijkertijd is het met deze achtergrond van belang ons af te vragen of aandacht voor het zo goed mogelijk herstellen van de aangeboren afwijking voldoende is om het kind en de omgeving waarin dit kind leeft op een goede manier te laten functioneren. We hebben het dan in feite over kwaliteit van leven. Onderzoek aan deze universiteit in de jaren 1990 verricht onder leiding van mijn voorganger, Prof. Hess, samen met de vakgroep Kinderpsychiatrie onder leiding van Prof. Verhulst, in een grote groep geopereerde patiënten met verschillende types aangeboren hartafwijkingen, gaf aan dat de patiënten zelf of hun ouders de kwaliteit van leven vaak goed beoordeelden. Bij medisch onderzoek bleken er aanzienlijke percentages restproblemen te zijn, vooral hartritmestoornissen en verminderde functie van de hartkamers. In het psychologische deel van het onderzoek bleek dat ouders van oudere kinderen en jonge adolescenten, onafhankelijk van het type hartafwijking, meer probleemgedrag rapporteerden over hun kinderen. Hierbij kunt u denken aan teruggetrokken gedrag of aan angsten en/of depressieve stemmingen. Deze problemen werden overigens door de patiënten zelf niet gerapporteerd, met uitzondering van lichamelijke klachten en denkstoornissen. Ook werd duidelijk dat oudere kinderen met aangeboren afwijkingen vaker dan leeftijdsgenoten in een sociaal isolement kunnen verkeren. Lichamelijke beperkingen, maar ook meer dan strikt noodzakelijke bescherming door bijvoorbeeld de ouders of op school, kunnen hierbij een rol spelen. Dit is zeker iets dat nadere aandacht verdient. Het onderzoek wordt inmiddels dan ook herhaald bij dezelfde patiënten die destijds onderzocht zijn, onder leiding van dr. Meijboom in het Thoraxcentrum van dit ziekenhuis.

De uitkomsten van het kwaliteit van leven onderzoek zijn al langere tijd bekend. Ze sluiten goed aan bij vragen die we als kindercardiologen vaak krijgen van ouders en kinderen. Deze vragen gaan over wat de kinderen wel en niet mogen in het dagelijks leven, denk bijvoorbeeld aan de gymnastiekles op school of aan het lid worden van een sportclub. Vaak heb ik de indruk dat de

medische informatie die we daarover geven door ouders moeilijk te vertalen is op een manier die door de buitenwereld begrepen wordt en moeilijk kan worden omgezet in een voor het kind adequate reactie. Behalve het geven van medische informatie zouden we ons als artsen meer moeten verplaatsen in de vragen die ons eigenlijk gesteld worden. Deze zijn tweeledig. Ten eerste: hoe richt ik mijn leven in met een hartafwijking, met andere woorden wat heb ik ten gevolge van die hartafwijking te verwachten. Ten tweede: hoe integreer ik die afwijking in mijn dagelijks bestaan, ofwel 'hoe vertel ik het m'n vriendje'. Op die eerste vraag kan het antwoord alleen gegeven worden door voorgaand onderzoek naar de uitkomsten van huidige behandelingen. Op die tweede vraag blijven we tot nu toe vaak het antwoord schuldig.

BETEKENIS VOOR ONDERZOEK

Wat betekent de ontwikkeling die de Kindercardiologie heeft doorgemaakt voor het wetenschappelijk onderzoek? Het Nederlandse kindercardiologisch onderzoek is traditioneel sterk gericht geweest op evaluatie van uitkomsten. Door de snelle ontwikkelingen en daarmee gepaard gaande voortdurende aanpassingen van de behandelingen voor aangeboren hartafwijkingen, is evaluatie van uitkomsten niet eenvoudig geweest. 'Evidence based' behandelingen zijn hierdoor relatief schaars. Dit is nog versterkt door de relatief kleine patiënten aantallen en de verspreiding van die patiënten over relatief veel centra. De mede door deze achtergrond ingegeven plannen om te komen tot centralisatie van de zorg voor aangeboren hartafwijkingen in minder centra dan tot nu toe, is in Nederland bestuurlijk en politiek niet haalbaar gebleken.

Het beeld dat ik hiervoor geschetst heb van vele typen aangeboren hartafwijkingen op kinderleeftijd is zowel voor wat betreft aantal patiënten als wat betreft de gevolgen voor de kwaliteit van leven van de kinderen en hun ouders en later andere levenspartners heel vergelijkbaar met de gevolgen van ziektes zoals bijvoorbeeld kanker, suikerziekte of chronische longproblemen. Dit betekent dat de inzet van personeel en middelen door overheid en/of andere subsidie verlenende instanties voor onderzoek op het gebied van aangeboren hartafwijkingen minstens even groot zou moeten zijn als die op eerdergenoemde andere gebieden. Het is de vraag of dat op dit moment zo is.

Willen we echt wat doen voor deze patiënten, jong of oud, dan moeten we bij de kinderen beginnen. De huidige beroepsgroep zal binnen de beperkingen die het gevolg zijn van relatief beperkte schaal per centrum, middelen moeten vinden om de relevante vragen die we hebben op het gebied van preventie en behandeling van deze afwijkingen te beantwoorden. Het voor de hand liggende antwoord is verbeterde nationale samenwerking. Hiermee zal het ook voor subsidieverleners herkenbaarder worden waar in geïnvesteerd wordt.

Het klinisch onderzoek in de Kindercardiologie in Rotterdam zal zich blijven richten op de effectiviteit van behandelingen, in samenwerking met de Cardiothoracale chirurgie en op de late effecten van aangeboren hartafwijkingen, met inachtneming van wat ik hierover net gezegd heb. Voor wat betreft de evaluatie en ontwikkeling van kathetergebonden interventies speelt in onze afdeling dr. Maarten Witsenburg daarbij een belangrijke rol.

Bij de evaluatie van de behandel-effectiviteit en lange termijn resultaten zal er vooral aandacht zijn voor het vroegtijdig herkennen van dreigend hartfalen en de behandeling daarvan. Voor een dynamisch orgaan als het hart zijn snelle beeldvormende technieken essentieel. In het geval van aangeboren hartafwijkingen moeten we met die technieken daarnaast ook in staat zijn om betrouwbare metingen te doen aan hartkamers met zeer verschillende ruimtelijke vormen. MRI (Magnetic Resonance Imaging), ook wel kernspinresonantietomografie genoemd, en echocardiografie, waaronder 3-dimensionale echocardiografie, zijn daarvoor uitstekende hulpmiddelen. MRI is een techniek waarbij met behulp van veranderingen in een magneetveld dat rond de patiënt is aangelegd, afbeeldingen van het lichaam gemaakt kunnen worden. Het Erasmus Medisch Centrum biedt voor cardiovasculair MRI onderzoek een goede technische infrastructuur op de afdeling Radiologie, waar dit onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met Prof. Pattynama. De aanwezigheid van het laboratorium voor experimentele echocardiografie van Prof. Bom is een andere stimulans voor goed gebruik van beeldvormende technieken in ons onderzoek. In onze kindercardiologische groep zijn dr. Adri Cromme, dr. Derk Jan ten Harkel en dr. Lennie van Osch, ondersteund door Joke Ponsen, echocardiografiste, degenen die het wetenschappelijk onderzoek op dit terrein mee vormgeven.

Echocardiografie en MRI zijn technieken waarmee vanaf de buitenkant van de patiënt hartfunctie gemeten kan worden. Voor een optimaal begrip van de hartfunctie is combinatie met metingen in het hart zelf nodig. Een goede methode om dit te doen is door bestudering van de relatie tussen de druk in een hartkamer en het volume van die kamer en de veranderingen van die factoren in de tijd en onder invloed van verschillende belastingen van het hart. Dit is bijvoorbeeld mogelijk door gebruik te maken van de conductantiekatheter. Deze techniek is zeer bruikbaar gebleken voor hartfunctieonderzoek in patiënten en in proefdieren. Deze meettechniek zullen we de komende jaren gebruiken om meer inzicht te krijgen in de mechanismen die lijden tot hartfalen bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen en om dit mogelijke falen in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen. Daarbij is het van belang dat we leren herkennen wanneer de verdikking van de hartwand als aanpassing aan een abnormale belasting overgaat in een situatie die het begin is van hartfalen. Aangezien het niet praktisch is om vaak in het hart zelf te meten, zoeken we daarbij naar methodes die het mogelijk maken dat we met niet al te belastende technieken dit omslagpunt leren herkennen. Naast beeldvorming van het hart

kan daarbij gedacht worden aan het opsporen in het bloed van vroege signalen van myocardschade, bijvoorbeeld veranderingen in biochemische markers.

Veel vragen die we op dit gebied hebben, zullen niet door onderzoek in patiënten beantwoord kunnen worden. Zoals eerder gezegd zijn sommige van de belastingstypen van het hart bij aangeboren hartafwijkingen anders dan die bij verworven afwijkingen. Dit houdt in dat we in proefdieren de gevolgen van aangeboren hartafwijkingen voor het hart na zullen moeten bootsen om hierover meer te leren. Dergelijke modellen zijn onvoldoende ontwikkeld. We willen deze modellen verder ontwikkelen met dr. Michiel Dalinghaus, kindercardioloog uit onze groep, die zijn sporen heeft verdiend op het gebied van dierexperimenteel onderzoek. Daarbij zullen we samenwerken met de afdeling farmacologie van deze universiteit, met name met dr. Schoemaker, die hier samen met dr. Rolf Berger, binnenkort mijn Groningse collega, in de afgelopen tijd heeft gewerkt aan dergelijke modellen. Overigens is het beschikbaar blijven van een unit voor chronisch proefdier onderzoek, ook in grotere dieren, daarvoor essentieel.

Het is bekend dat bij hartfalen de 'activiteit' van genen in de hartspeer verandert. Er wordt al langere tijd nagedacht over de fantastische mogelijkheden die er zouden ontstaan, ook in de behandeling van hartfalen, als we er in zouden slagen om in een door ons gewenst patroon genen te kunnen aan- en uitschakelen. Hoewel er momenteel spectaculaire resultaten geboekt worden, mede door het gebruik van embryonale stamcellen, lijkt toepassing van dit soort technieken bij patiënten met aangeboren hartafwijkingen nog relatief ver weg. Daarbij komt dat genactiviteit niet in een 1-op-1 relatie gekoppeld is aan een verandering van functie van een cel. Tussen het 'aanschakelen' van een gen en het veranderen van de functie moeten meerdere stappen genomen worden. Uiteindelijk zullen het vooral veranderingen in eiwitten zijn die bepalen welke functie een cel uitoefent. Wij hebben er dan ook voor gekozen om in ons dierexperimentele werk naar oorzaken van hartfalen niet bij het gen te beginnen, maar bij het eiwit. Uiteindelijk zal blijken dat beide benaderingen niet zonder elkaar kunnen en dat zij beide gebruikt zullen worden om patiëntbehandelingen te ontwikkelen. Het onderzoek dat gebruikt maakt van dergelijke technieken, vaak 'genomics' en 'proteomics' genoemd, zal bijdragen aan het ontrafelen van verschillen in gen- en eiwitactiviteit tussen normale harten en afwijkende harten. Dit is een dynamisch onderzoeksgebied, waarbinnen we op dit moment vooral samenwerken met het laboratorium cardiobiochemie van Prof. Lamers.

Overigens is de beste preventie van alle problemen op het gebied van aangeboren hartafwijkingen, de preventie van die afwijkingen zelf. Met het stijgen van het aantal volwassenen met een aangeboren hartafwijking neemt ook de kans toe dat patiënten met aangeboren hartafwijkingen kinderen krijgen. Dit vergroot de noodzaak van nader onderzoek naar genetische factoren in het ontstaan van aangeboren afwijkingen. In onze groep is dr. Ingrid

Frohn bijzonder geïnteresseerd in dat onderwerp. Gezien de complexiteit van het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen ligt het, ondanks snelle vorderingen die gemaakt zullen worden in de ontrafeling van deze processen met genomics en proteomics technieken, niet voor de hand dat op korte termijn preventie mogelijk zal blijken. In samenwerking met embryologisch geïnteresseerde groepen en de groepen verloskunde en genetica zullen we onze bijdrage leveren aan onderzoek op dit gebied.

Zoals eerder besproken is de beoordeling en beïnvloeding van de kwaliteit van leven een essentieel onderdeel van de zorg voor patiënten met aangeboren hartafwijkingen. We zijn nog betrekkelijk slecht geïnformeerd over de effecten van nieuwe behandelstrategieën op de kwaliteit van leven. We verwachten dat de trend naar vervanging van operaties door katheterinterventies en de trend naar operaties op jongere leeftijd een verbetering van de kwaliteit van leven zal geven. Aan de andere kant is het van groot belang om met name in de groep gerepareerde afwijkingen, waar we zoals geschetst veel restafwijkingen verwachten, de kwaliteit van leven goed in de gaten te houden. Mw. Lisbeth Utens, klinisch psycholoog met een grote deskundigheid op dit gebied, zal de komende tijd het onderzoek begeleiden waarbij de factoren, die de kwaliteit van leven beïnvloeden, zullen worden nagegaan. Doel van dit onderzoek is daarnaast ook het ontwikkelen van praktische instrumenten om kwaliteit van leven te meten. Daarnaast streven we ernaar methoden te ontwikkelen om deze kwaliteit te beïnvloeden. Naast voortgaande verbeteringen in de medische behandeling kan hierbij gedacht worden aan de ontwikkeling van op de specifieke problemen van deze groepen patiënten gerichte counseling, zelfhulpgroepen, assertiviteitstrainingen, verbeterd voorlichtingsmateriaal enzovoort. Als kindercardiologen zullen wij de medische achtergrond-informatie verstrekken die nodig is voor het opzetten van dergelijke programma's.

PLAATS IN ONDERWIJS/OPLEIDING

Dames en heren studenten,

Het vak Kindercardiologie maakt een beperkt deel uit van uw opleiding. Vanuit klinisch standpunt is dat terecht, want er zijn gezondheidsproblemen die veel vaker voorkomen. Voor de opleiding van kinderartsen, cardiologen, gynaecologen, anesthesisten, hartchirurgen, klinisch genetici en radiologen, een belangrijke taak in een academisch kinderziekenhuis, is dat anders. Met name voor kinderartsen en in toenemende mate voor cardiologen is een adequate kennis van de Kindercardiologie belangrijk en wij werken er hard aan om u deze kennis mee te geven. Voor allen die een meer dan alleen klinische belangstelling hebben is dit een vakgebied waar vele aspecten bij elkaar

komen. Om die reden is het een vak waar gelukkig ieder jaar weer een aantal van u het hart aan verliest. Wij zullen dit blijven stimuleren.

CONCLUSIES

Dames en heren, in het voorgaande is veel niet besproken, zoals de problematiek rond ritmestoornissen, de relatie tussen risicofactoren voor verworven hart- en vaatziekten en mogelijkheden van preventie op jonge kinderleeftijd, de gevolgen van de multiculturele samenleving voor de Kindercardiologie, het feit dat kindercardiologische zorg in een groot deel van de wereld ontbreekt, enzovoort. Ik heb een beeld geschetst van wat kan worden genoemd de paradox van het succes van de Kindercardiologie. Enorme vorderingen op het gebied van diagnostiek, pre-operatieve behandeling, operatietechnieken, intensive care en katheterinterventies hebben geleid tot mogelijkheden om vrijwel alle kinderen met aangeboren hartafwijkingen te behandelen. Een groot deel van hen zal daardoor in hun groei en ontwikkeling, in de breedste zin van het woord, niet door de hartafwijking geremd hoeven te worden. Bij een niet onbelangrijk deel van deze kinderen moet echter geconstateerd worden dat hun vooruitzichten niet in alle opzichten gunstig zijn. Een goed gekozen inzet van mensen en middelen zal nodig zijn om de vooruitzichten van deze groeiende groep patiënten te verbeteren, uit hart voor het kind.

DANKWOORD

Mijnheer de rector magnificus, mijnheer de decaan, dames en heren, De snelle ontwikkelingen op het gebied van de biomedische wetenschappen maken dit een inspirerende tijd om de leeropdracht Kindercardiologie aan deze Universiteit te aanvaarden. Graag wil ik enkele woorden van dank uitspreken aan hen die dit mogelijk gemaakt hebben.

Daarbij is het niet mogelijk om iedereen persoonlijk te noemen. Velen hebben bijgedragen, of zullen in de toekomst bijdragen aan het succes van een functie als deze. Ook hen die ik niet expliciet noem dank ik voor hun steun.

Het college van Bestuur van de Erasmus universiteit en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik zal mijn uiterste best doen om, ook in het binnenkort te vormen Erasmus universitair Medisch Centrum, de door ons gewenste vooraanstaande positie van de Kindercardiologie waar te maken.

Hooggeleerde Büller, beste Hans, ook jou dank ik voor het uitgesproken vertrouwen. Als ambassadeur en uitzetter van de grote lijnen van wat je zelf wel genoemd hebt het A-merk Sophia kinderziekenhuis heb je willen

investeren in de Kindercardiologie. Ik verwacht veel van de samenwerking die we op open en inhoudsgerichte wijze hebben ingezet.

Waarde kindercardiologen, hartfunctieassistentes, echolaborante, technici en secretaresses, samen de groep Kindercardiologie Sophia kinderziekenhuis, jullie hebben mij, na enkele jaren genoten te hebben van de relatieve vrijheid die de hoogleraarloze periode bood, alle ruimte gegeven om mijn door de organisatie gewenste plaats in het team in te nemen. Het is een plezier met jullie, als vooruitstrevende, academisch denkende en patiëntgerichte collega's, te mogen bouwen aan al onze plannen.

Hooggeleerde Bogers, beste Ad, als hoofd van de Cardiothoracale chirurgie en eminent Kinderhartchirurg ben je een enthousiaste, constructieve en daarmee onmisbare sparring-partner in de verdere uitbouw van de congenitale cardiologie in Rotterdam. Dank daarvoor.

Hooggeleerde Roelandt, beste Jos, ik heb grote waardering voor de rol die je als hoofd van de cardiologie speelt in het benadrukken van het belang van het continuüm tussen Kindercardiologie en Cardiologie voor volwassen met aangeboren hartafwijkingen. Mede hierdoor is er tussen de Kindercardiologie in het Sophia kinderziekenhuis en de Cardiologie in het Thoraxcentrum een uitstekende samenwerking gegroeid, die we verder zullen uitbouwen.

Hooggeleerde Rohmer, beste John, veel van wat ik over Kindercardiologie gezegd heb vanmiddag is mogelijk gemaakt door het werk van de pioniers op dit gebied. Jij bent een van die pioniers. Ik ben je dank verschuldigd voor de opleiding die ik in dit vak in je toenmalige afdeling in Leiden mocht krijgen. Je integere manier van afwegen van de belangen van alle betrokkenen in dit gebied kan nog altijd als voorbeeld gelden.

Hooggeleerde Ottenkamp, beste Jaap, leermeester, promotor, mentor en sinds mijn benoeming hier collega afdelingshoofd. Jou ben ik dankbaar voor de ervaring die ik onder jouw hoede heb mogen opdoen in het LUMC. Regelmatig hebben wij gespeculeerd over een goede rolverdeling in het belang van de West-Nederlandse Kindercardiologie en wat mij betreft zullen we daar in de komende jaren de vruchten van plukken.

Hooggeleerde de Roos, beste Albert, als een van mijn promotoren, net als ik oorspronkelijk uit een niet-cardiologisch moederspecialisme afkomstig, leerde je mij, met veel relativiseringsvermogen, de verschillende kanten van het cardiologisch wetenschappelijk spel zien. Een onmisbaar aspect in het uitoefenen van mijn huidige functie.

Mijn ouders dank ik voor alles wat ze hebben bijgedragen aan het feit dat ik hier nu sta. Hoewel ze beide deze dag niet meer kunnen meemaken, hebben we het plezier over deze benoeming gelukkig nog kunnen delen.

Judith, Joost en Adam, zoals wel vaker heb ik ook vanmiddag veel van jullie geduld gevraagd. Ik weet dat jullie liever een ander verhaal gehoord hadden. Maar ja, het was nu eenmaal een speciale gelegenheid vandaag en ik ben blij dat jullie erbij waren. Ik weet ook dat jullie liever willen dat ik voor speciale

momenten met jullie een andere pet opzet dan vanmiddag. Dat is hierbij afgesproken.

Lieve Beatrijs, je weet dat ik het mede jouw verdienste vind dat ik deze positie heb kunnen aanvaarden. Ik ben ervan overtuigd dat we hierdoor, ook buiten de werksfeer, een boeiende en kansrijke periode ingaan.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Srivastava D, Olson EN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000;407:221-26.
2. Stark J, Gallivan S, Lovegrove J, et al. Mortality rates after surgery for congenital heart defects in children and surgeon's performance. *Lancet* 2000;355:1004-07.
3. Bellinger DC, Wypij D, Du Plessis AJ, et al. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121: 374-83
4. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr* 2000;137:646-52.
5. Stieh J, Kramer HH, Harding P, Fischer G. Gross and fine motor development is impaired in children with cyanotic congenital heart disease. *Neuropediatrics* 1999;30:77-82.
6. Oechslin EN, Harrison DA, Connely MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1111-1116.
7. Webb GD, Williams RG. 32nd Bethesda Conference: "care of the adult with congenital heart disease". *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1162-1165
8. Webb GD, Williams RG. Care of the adult with congenital heart disease: introduction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1166
9. Summary of recommendations: care of the adult with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1167-1169
10. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Jr, et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1170-1175.
11. Foster E, Graham TP, Jr., Driscoll DJ, et al. Task Force 2: special health care needs of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1176-1183.
12. Bull C, Yates R, Sarkar D, Deanfield J, de Leval M. Scientific, ethical, and logistical considerations in introducing a new operation: a retrospective cohort study from paediatric cardiac surgery. *BMJ* 2000;320:1168-73.
13. Stamm C, Friehs I, Mayer JE Jr, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:28-41.
14. Boucek MM, Faro A, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourth Official Pediatric Report--2000. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:39-52.
15. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102: IV14-23.