



## Versnelde veroudering bij congenitaal hartlijden

| Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

De meeste congenitale hartziekten worden sinds enkele decennia succesvol behandeld, zodat deze patiënten nu vlot de volwassen leeftijd bereiken. Toch blijkt dat deze hartkwalen en hun behandeling tot versnelde veroudering leiden, met hogere morbiditeit en mortaliteit. Prof. Philip Moons (KUL) wijdt er een wetenschappelijke studie aan.

Enkele decennia geleden waren congenitale hartziekten meestal geassocieerd met een hoge mortaliteit. Dankzij efficiënte heelkundige en medische behandelingen is de levensverwachting van deze patiënten sterk gestegen, zodat meer dan 90% de volwassen leeftijd bereikt. Naar schatting is 11% van deze volwassen populatie nu zelfs 60 jaar en ouder. Nu blijkt dat deze volwassenen op leeftijd toch een hogere morbiditeit en mortaliteit vertonen in vergelijking met de bevolking zonder congenitaal hartlijden.

Het succes op het vlak van levensverwachting heeft dus een prijs. De vastgestelde morbiditeit is wellicht het gevolg van een vroegtijdige veroudering. Het gaat immers om coronair hartlijden, hartinsufficiëntie, CVA, erectiele dysfunctie, diabetes, dementie of kanker. Deze aandoeningen komen frequenter en vroegtijdiger voor bij patiënten die tijdens hun eerste levensjaren een ingreep ondergingen ter behandeling van hun congenitale hartafwijking.

Er treedt dus een discrepantie op tussen de biologische en kalenderleeftijd.

In feite begint veroudering reeds vanaf de bevruchting. Er wordt verondersteld dat dit proces door bepaalde negatieve ervaringen tijdens de kinderjaren wordt versneld. De eerste 1000 dagen van het leven, te beginnen vanaf de conceptie, zijn doorslaggevend voor latere gezondheid en welzijn. Die 1000 dagen behelzen de zwangerschapsmaanden en de eerste twee levensjaren. Gedurende deze periode ondergaan kinderen met congenitaal hartlijden heel wat fysiologische stress, wanneer ze een aantal diagnostische en therapeutische procedures en operaties ondergaan. Men denkt hier vooral aan de blootstelling aan ioniserende stralen en verblijven op intensive care-afdelingen. Een diepgaande investigatie van veroudering en van zijn voorafgaande symptomen gedurende deze periode zou tot een beter begrip moeten leiden van de onderliggende mechanismen die hiertoe leiden en hopelijk tot de ontwikkeling van maatregelen die de veroudering tot een minimum kunnen beperken.

Foto: Baby op intensive care na hartoperatie

**In feite  
begint veroudering  
reeds vanaf de bevruchting.**

*Mothers' Kiss (1890-91),  
Mary Cassatt,  
The National Gallery of Art.*



### **Biomarkers**

“Een goede biologische marker voor versnelde veroudering is de lengte van telomeren. Dit zijn DNA-structuren die zich op het uiteinde van de chromosomen bevinden” legt prof. Moons ons uit. “Dat een verkorting van deze telomeren bij elke chromosoomrePLICATIE tijdens het leven tot veroudering leidt is al geruime tijd gekend. Deze verkorting wordt veroorzaakt door oxidatieve stress en chronische ontsteking. Ioniserende stralingen, sedentaire levensstijl, overgewicht, depressies, stress en eenzaamheid spelen hierbij een belangrijke rol. Totnogtoe heeft één wetenschappelijke studie aangetoond dat bij volwassenen die tijdens hun eerste levensjaren voor congenitaal hartlijden zijn behandeld de telomeren 23% korter zijn dan bij een controlegroep. Deze verkorting treedt wellicht reeds vroegtijdig op. Daaruit blijkt dat cardiale heelkunde of fysiologische aanpassing aan congenitaal hartlijden vroegtijdige verouderingsverschijnselen uitlokken.”

Een andere, vrij nieuwe parameter voor de bepaling van discrepantie tussen biologische en chronologische leeftijd is de zogenaamde epigenetische klok, waarbij men het aantal methylgroepen op het DNA bepaalt. Met deze methode kan de biologische leeftijd met grote accuraatheid bepaald worden.

“Versnelde veroudering is het resultaat van chronische, systemische ontsteking. Dat is inderdaad het geval voor patiënten met congenitaal hartlijden, vooral als gevolg van cardiale heelkunde. Biomarkers die hierbij gebruikt worden zijn hoog-sensitief CRP (hs-CRP) evenals soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), een indicator die voor traumatische ervaringen in de kinderleeftijd nog gevoeliger is. Aan de hand van deze parameters kan de veroudering heel precies in kaart worden gebracht, hetgeen ons hopelijk tot bepaalde interventies kan leiden om die veroudering vanaf de kinderleeftijd af te zwakken”, aldus prof. Moons.

### **Werkwijze en doelstellingen**

De wetenschappelijke studie van prof. Moons heeft als doelstelling bij kinderen met congenitaal hartlijden gedurende de eerste 1000 levensdagen de discrepantie tussen de chronologische en biologische leeftijd in kaart te brengen.

“Vooreerst zullen we de biologische leeftijd van deze kinderen bepalen aan de hand van hogervermelde reeds bestaande en nieuwe biomarkers. Een tweede doelstelling bestaat er in klinische, psychologische en sociale factoren van veroudering te bepalen bij kinderen met congenitale hartaandoeningen. Ten slotte onderzoeken we in welke mate deze bevindingen verschillen met dezelfde parameters bij gezonde kinderen”, verduidelijkt prof. Moons.

De kinderen worden gedurende hun eerste levensweek gediagnosticeerd en behandeld in de universitaire ziekenhuizen van Leuven en Gent.

Een kind dat een hartoperatie heeft ondergaan.



In deze gespecialiseerde centra worden jaarlijks ongeveer 150 kinderen met congenitale cardiale aandoeningen behandeld. “We vermoeden dat bij deze pasgeborenen kinderen de telomeren 5% korter zijn en dat deze lengte verder beïnvloed wordt door invasieve procedures en intensieve behandelingen.

Daarenboven zal de epigenetische klok ons informatie bezorgen omtrent de discrepantie tussen biologische en chronologische leeftijd. We maken geen a priori selectie van aangeboren hartaandoeningen, omdat de heterogeniteit van deze patiëntenpopulatie net de rijkdom voor dit onderzoek is.

Het is onze hypothese dat kinderen die een grotere fysiologische impact van hun hartaandoening ervaren, sneller ‘verouderen’. We weten bv uit voorgaand onderzoek dat de telomeerlengte van kinderen die intensieve zorg hebben nodig gehad na hartoperatie, korter is dan van gezonde kinderen. Onze hypothese is dat we dit verschil ook zullen zien met kinderen die wel

een aangeboren hartaandoening, maar geen invasieve of intensieve therapie behoeven.”

.....  
**Het risico op morbiditeit/mortaliteit hangt af van de epigenetische leeftijd, die mogelijk niet hetzelfde is als de chronologische leeftijd.**  
 .....

De inclusie van de patiënten is reeds in 2023 begonnen en zal ongeveer twee jaar in beslag nemen. De eerste resultaten bij volwassenen worden over 2 à 3 jaar verwacht. Voor de pasgeborenen zal het wat langer duren, omdat de recrutering trager loopt, en omdat hier een longitudinale opvolging tijdens de eerste twee levensjaren wordt uitgevoerd. Hier worden de eerste resultaten eerder over 4-5 jaar verwacht.

Zijn er aanwijzingen dat vroegtijdige

veroudering bij deze patiënten kan verholpen worden?

“Op dit ogenblik weten we dit nog niet. In algemene termen weten we dat voldoende fysieke activiteit en gezonde voeding de verouderingsprocessen tegengaan. Of dit ook bij deze populatie het geval is, kunnen we niet hardmaken. Het zal alleszins goed voor hen zijn, maar of het voldoende zal zijn om de veroudering te vertragen, is zeer de vraag. Dat is bv iets waar we in het onderzoek bij de volwassenen zicht op trachten te krijgen,” besluit prof. Moons.

Het cross-sectionele onderzoek bij volwassenen en pasgeborenen wordt ondersteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO). Dankzij de steun van het Fonds voor Hartchirurgie worden pasgeborenen longitudinaal opgevolgd. Dit gaat belangrijke informatie opleveren om te zien wat de grootste ‘drivers’ voor biologische veroudering zijn bij deze kinderen. ■

## Multicentrisch onderzoek



*New York City I* (1942), Piet Mondrian.

Het onderzoeksproject over versnelde veroudering bij aangeboren hartziekten omvat patiënten uit de Universitaire Ziekenhuizen van Leuven en Gent. Deze multicentrische studie vereist een nauwe samenwerking tussen onderzoekers van de verschillende centra onder leiding van professor Philip Moons.



Professor Philip Moons (KUL)

**Philip Moons** is hoogleraar aan het Academisch Centrum voor Verpleeg- en Vroedkunde Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg van KU Leuven; wetenschappelijk leider van de onderzoeksgroep Transitie in de gezondheidszorg aan het Instituut voor Gezondheids- en Zorgwetenschappen van de Universiteit van Göteborg in Zweden ...

Hij won ook de Bernheimprijs 2005 van ons Fonds voor zijn proefschrift over *veranderingen in de kwaliteit van leven van volwassenen met een aangeboren hartaandoening*.

Professor **Ruth Heying** is cardioloog in het Departement Kindergeneeskunde van het UZ Leuven. De behandeling van neonatale hartpatiënten is een belangrijk onderdeel van haar klinisch werk. Sinds 2019 heeft ze een onderzoeksmandaat van het FWO (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek). Haar onderzoek richt zich op ontwikkelingscardiologie.

**Katya De Groot** is hoogleraar pediatrische en foetale cardiologie aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Universiteit Gent. Ze werkt sinds 2002 als kinder- en foetaal cardioloog in de dienst Kindergeneeskunde van het UZGent. Foetale cardiologie is een van haar vele expertisedomeinen.

Beiden zijn betrokken bij de klinische follow-up van kinderen met aangeboren hartaandoeningen vanaf de geboorte. Hun klinische expertise maakt het mogelijk om de resultaten van het onderzoek naar versnelde veroudering bij aangeboren hartziekten te begrijpen en te vertalen naar mogelijke interventies.

**Bo Daelman** behaalde een master in biomedische wetenschappen aan de Universiteit Hasselt en voert dit project uit in het kader van zijn doctoraat.

De gegevensverzameling voor dit project moet in 2026 voltooid zijn. ■