



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## "Hoe eerder, hoe beter..."

Hazekamp, M.G.

### Citation

Hazekamp, M. G. (2003). "*Hoe eerder, hoe beter..*". Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4504>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4504>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

**“Hoe eerder, hoe beter.....”**

Rede uitgesproken door

**Mark Gerard Hazekamp**

Bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de geneeskunde om werkzaam te zijn op het vakgebied van de kinderhartchirurgie aan de Universiteit Leiden op 30 september 2003.

*“Be not the first by whom the new are tried, nor yet the last to lay the old aside”*

*Alexander Pope, 1688-1744*

*Essay on Criticism*

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

## geschiedenis

Zonder onbescheidenheid mogen we zeggen dat de Leidse kinderhartchirurgie vanaf het allereerste begin vernieuwend en modern is geweest. Nieuwe technieken werden hier snel overgenomen en toegepast. Enkele operaties werden in Leiden zelfs geheel of ten dele ontwikkeld. Gerard Brom heeft een pioniersrol gespeeld bij de ontwikkeling van de chirurgie voor aangeboren hartafwijkingen: de end-to-end anastomose voor coarctatio aortae, de Brom'se modificatie van de Senning operatie en de drie patch techniek voor supravulvulaire aortastenose zijn slechts enkele voorbeelden om de grote betekenis van de helaas onlangs overleden Brom aan te geven.<sup>1,2</sup> Zijn leerling Jan Quaegebeur heeft aan de wieg gestaan van de arteriele switch operatie, de vrijwel anatomische correctie van transpositie van de grote vaten.<sup>3</sup> Het proefschrift van Quaegebeur is ook nu nog basisleerstof voor de kinderhartchirurg en de kindercardioloog.

## steeds jonger opereren

Wij hebben altijd getracht nieuwe ontwikkelingen op de voet te volgen. Kinderen steeds jonger opereren is een goed voorbeeld daarvan. Ook in Leiden zien we dat kinderen met een aangeboren hartafwijking op steeds jongere leeftijd worden geopereerd. Momenteel wordt één derde van al onze operaties uitgevoerd onder de leeftijd van 3 maanden, terwijl meer dan de helft van al onze operaties onder de leeftijd van één jaar gebeurt. Neonatale operatieve correctie is voor veel hartafwijkingen routine aan het worden. Daarnaast zien we dat er de laatste jaren een duidelijke toename is van het aantal operaties bij te vroeg geboren neonaten met een lichaamsgewicht van minder dan 2 kg.

Dat dit niet zo gewoon is als het lijkt wil ik U duidelijk maken. Voor sommige hartafwijkingen is er nooit een andere mogelijkheid geweest dan chirurgische correctie kort na de geboorte maar dit geldt slechts voor een beperkt deel van alle aangeboren hartafwijkingen. Veel operaties werden vroeger uitgesteld totdat een kind ouder en groter was geworden. Met kleinere ingrepen kon de eigenlijke correctie vooruit worden geschoven. De achterliggende gedachte was altijd dat het risico van een chirurgische correctie kleiner zou zijn bij een ouder en groter kind. Om het kind in leven te houden werden palliatieve operaties gedaan zoals shunts om meer bloed naar de longen toe te krijgen, banding van de longslagader om de bloedstroom naar de longen juist te beperken of bijvoorbeeld atrioseptectomie om de menging van zuurstofarm en zuurstofrijk bloed in het hart te bevorderen.

Onze filosofie is altijd geweest "hoe eerder, hoe beter !". Als chirurgische correctie toch nodig zal zijn, waarom zouden we dan langer wachten? Als totale correctie van een

aangeboren hartafwijking in één keer mogelijk is, waarom zouden we dan meer dan één ingreep willen doen? Waarom zouden we een blauwe baby met tetralogie van Fallot eerst een shunt geven en pas een jaar later een correctie uitvoeren als we ook kort na de geboorte met één ingreep de afwijking kunnen corrigeren? Waarom zouden we bij een pasgeborene met multiple ventrikelseptumdefecten eerst een banding van de longslagader doen en pas later het bandje weer losmaken en de septumdefecten sluiten? Waarom zouden we een atrioventriculair septumdefect bij een baby met het syndroom van Down niet kort na de geboorte corrigeren maar pas na 6 maanden?

Immers, de voordelen van complete correctie snel na de geboorte zijn duidelijk: geen maandenlange blootstelling aan de risico's van een te kleine of een te grote longflow. Minder kans op hersenbeschadigingen door zuurstofgebrek. Veel minder kans om tijdens de jaarlijkse winter-epidemie van RS-virusinfectie terecht te komen op de intensive care omdat de hartafwijking nog niet is gecorrigeerd. Niet langer achterblijven in groei en ontwikkeling. En bovendien zijn er sterke aanwijzingen dat het nog onrijpe neonatale hart volume- en drukoverbelasting minder goed kan verdragen dan het wat meer volgroeide hart....Alleen op het eerste gezicht goede argumenten om waar mogelijk complete neonatale correctie na te streven. En dan niet alleen bij die afwijkingen waar dit onontkoombaar is, maar bij alle aangeboren hartafwijkingen die chirurgisch gecorrigeerd moeten worden.

Ondanks dat we zeker in de laatste jaren een sterke toename hebben gezien van de hoeveelheid neonatale correcties blijft er toch dikwijls nog een zekere aarzeling bestaan om kinderen vroegtijdig voor operatie aan te bieden. Deels zal deze aarzeling voortkomen uit gewoontes en verwijzingspatronen van vroeger, deels komt deze terughoudendheid voort uit een onbestemd gevoel dat het operaties risico bij een neonaat hoger zal zijn dan bij een ouder kind. Aan ons dus om aannemelijk te maken dat vroegtijdige, complete correctie minstens zo veilig, zo niet veiliger is....

“Hoe eerder, hoe beter...?” Is eerder ook werkelijk beter?

Laten we proberen kritisch te bekijken of complete neonatale correctie van aangeboren hartafwijkingen inderdaad minder kans op complicaties en overlijden heeft in vergelijking met correctie op oudere leeftijd of correctie in stappen. Meerdere factoren spelen een rol.

### **voorwaarden voor succesvolle neonatale chirurgie**

Om succesvol hartoperaties bij pasgeborenen te kunnen uitvoeren moet een kinderhartcentrum voldoende ervaring kunnen opbouwen. Het aantal operaties speelt daarbij een belangrijke rol. In vele publicaties is inmiddels aangetoond dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen het aantal ingrepen en de kans op postoperatieve sterfte.

Aangeboren hartafwijkingen zijn zeer uiteenlopend van aard en de chirurg die 10 keer per jaar een kind met truncus arteriosus opereert heeft in het algemeen betere resultaten dan de chirurg die diezelfde afwijking slechts één maal per jaar te zien krijgt. Natuurlijk is de chirurg niet de enige die bepalend is voor de resultaten. Er zijn vele schakels in het totale proces van eerste opvang, stabilisatie, diagnostiek, behandeling en postoperatieve zorg. Meer ervaring met eerste opvang en stabilisatie, meer ervaring met diagnostiek, meer ervaring met postoperatieve zorg zijn minstens zo belangrijk als meer chirurgisch-technische ervaring.

Wat dit alles betreft zitten we in Leiden goed. De stap om in 1995 samen met de Amsterdamse universitaire medische centra AMC en VU Medisch Centrum de zorg voor patiënten met aangeboren hartafwijkingen in één cluster te concentreren, is van groot belang geweest. Als enigen in Nederland hebben LUMC, AMC en VUMC gehoor gegeven aan de wens van de overheid om de zorg voor kinderen met aangeboren hartafwijkingen te concentreren. Grotere aantallen leiden tot betere resultaten en minder sterfte, zo simpel is het gewoon. In ons cluster, het Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam Leiden, worden op jaarbasis meer dan 400 patiënten met aangeboren hartafwijkingen geopereerd. Hiermee behoort ons centrum tot de kleine groep grotere Europese kinderhartcentra. Aanstellingen over en weer, wekelijkse gezamenlijke besprekingen in het VU Medisch Centrum, één registratie van operaties, complicaties en resultaten maken de kindercardiologen en kinderhartchirurgen tot een hechte eenheid. Al deze veranderingen zijn natuurlijk niet ineens tot stand gekomen maar met de jaren is de infrastructuur van het cluster steeds verder verbeterd.

Met name de randvoorwaarden voor chirurgie zijn in de afgelopen 10 jaar sterk verbeterd, niet eens zozeer de chirurgische techniek op zichzelf.

Allereerst is de diagnostiek en met name de echodiagnostiek beter geworden. Slokdarmechocardiografie direct vóór en direct ná operatie is van groot belang voor de exacte planning van de ingreep en voor directe controle van het operatieresultaat. Slokdarmecho wordt nu bij vrijwel alle operaties toegepast. Niet alleen bij complexe ingrepen zoals correctie van bijvoorbeeld double outlet right ventricle met non-committed VSD maar ook bij relatief eenvoudige operaties zoals sluiten van een atrium-septumdefect of resectie van een coarctatio aortae. Slokdarmechodiagnostiek vóór de operatie maakt de diagnose nauwkeuriger waardoor de operatiestrategie eventueel nog kan worden aangepast. En na de operatie zorgt transoesophageale echocardiografie voor controle van het operatieresultaat. Resterende VSD's kunnen dan nog makkelijk worden gesloten, om maar een voorbeeld te noemen. De kwaliteit en daarmee de veiligheid van ons chirurgisch handelen is hierdoor absoluut veel beter geworden. Kinderhartoperaties zonder slokdarmechocontrole zijn eigenlijk niet meer van deze tijd.

Ook door andere vernieuwingen is de veiligheid rond de operatie toegenomen. Een goed voorbeeld is de toepassing van stikstofmonoxide waarmee de postoperatieve sterfte door pulmonale hypertensie dramatisch is gedaald. Ik kan me nog als de dag van gisteren herinneren hoe we destijds stiekem stikstofmonoxide uit het proefdierlab hebben laten komen om toe te dienen aan een enkele dagen daarvoor geopereerde baby die dreigde te overlijden door pulmonaal hypertensieve crises. Het toenmalig hoofd van de intensive care verbood ons letterlijk om de stikstofmonoxide toe te dienen, de inmiddels gewaarschuwde inspecteur van de volksgezondheid had er ook nog nooit van gehoord en het slot van het verhaal is dat de crises na starten van de stikstofmonoxide binnen twee minuten over waren en dat dit kind nu nog in goede gezondheid leeft....Zonder stikstofmonoxide was het een ander en minder happy end geworden.<sup>4</sup>

Stikstofmonoxide is een gas en alleen bij beademing op de intensive care te gebruiken maar inmiddels zijn er ook andere middelen bijgekomen voor langduriger gebruik. U weet ongetwijfeld allen waar Viagra® voor dient .....maar U wist vast niet dat het ook heel effectief is om pulmonale hypertensie te bestrijden. Rond kinderhartchirurgie is Viagra® inmiddels een veel gebruikt en dankbaar medicament geworden.

Ook door verbeterde perfusietechnologie zijn de postoperatieve complicaties sterk afgenomen, onder meer door aangepaste hart-longmachines speciaal voor neonatale chirurgie, gemodificeerde ultrafiltratie en het nog maar zelden gebruiken van totaal circulatie-arrest.

Vroeger lagen kinderen in Leiden na hartchirurgie nog tussen de volwassen patiënten op de intensive care. Vanaf 1994, met de opening van intensive care kindergeneeskunde werd de postoperatieve zorg daar geconcentreerd met een duidelijk positief effect op de uitkomsten van kinderhartchirurgie.

In het begin van dit jaar heeft de Europese Vereniging voor Cardiothoracale Chirurgie (EACTS) criteria opgesteld waar een kinderhartcentrum aan moet voldoen.<sup>5</sup>

Zo'n centrum zou minimaal 250 operaties per jaar moeten doen om optimale resultaten te kunnen behalen. Iedere chirurg moet minstens 125 ingrepen per jaar doen. Wij voldoen ruimschoots aan alle eisen die in dit belangrijke rapport worden vermeld.

Ik kom nu bij U terug met de vraag "Is eerder ook werkelijk beter?" Ik heb U duidelijk gemaakt dat aan de randvoorwaarden voor een goed functionerend centrum inmiddels is voldaan. Er wordt voldoende gedaan zowel wat absolute aantallen betreft als wat diversiteit van ingrepen betreft, de chirurgen opereren genoeg om hun ervaring op te bouwen en op niveau te houden, neonatologie, kindercardiologie, anesthesiologie, perfusietechnologie en intensive care zijn kwalitatief goed, dus vroege en complete correctie van aangeboren hartafwijkingen zou goed moeten kunnen.

## resultaten

De overall mortaliteit na kinderhartchirurgie is de laatste jaren niet hoger dan 3 % geweest. Als we 1995 met 2002 vergelijken dan is het aantal ingrepen onder de 3 maanden toegenomen van 18 % in 1995 tot 32 % in 2002. De mortaliteit van ingrepen onder de 3 maanden was toen, in 1995, nog meer dan 10 % en is nu gedaald tot 3,8 %. Dus met een toename van het percentage en de absolute aantallen ingrepen bij pasgeborenen is de postoperatieve overleving in die groep verbeterd. De veiligheid van neonatale operaties is dus inderdaad met de jaren groter geworden.

Voor veel hartafwijkingen is de mortaliteit de laatste jaren verder gedaald: de sterfte voor atrioventriculair septumdefect is nu vrijwel nul, voor transpositie van de grote vaten is de sterfte minder dan 3 %, complexe transposities inbegrepen en voor truncus arteriosus is de mortaliteit eveneens zeer laag. Onze resultaten van chirurgie voor links hypoplastisch hart komen in de richting van die van Noord-Amerikaanse centra met veel ervaring op dat gebied...

Om U een voorbeeld te geven zal ik het volgende vertellen: in de periode 1980 tot 2002 zijn hier 151 kinderen met een compleet atrioventriculair septumdefect geopereerd. Hoe later deze afwijking wordt gecorrigeerd, hoe groter de kans op onomkeerbare vaatafwijkingen in de longen door pulmonale hypertensie. Aanvankelijk werd aangenomen dat operatie vóór de leeftijd van anderhalf jaar voldoende vroeg was om irreversibele pulmonale hypertensie te kunnen voorkomen maar we zien dat in de loop der jaren de leeftijd bij operatie steeds verder is gedaald. Nú worden deze kinderen bij voorkeur binnen één tot twee maanden na de geboorte geopereerd. In deze groep van 151 kinderen zagen we dat de sterfte na operatie 21 % was in de periode 1980-1984, 26 % tussen 1985-1989, en vervolgens daalt naar 22 % in de jaren 1990-1995, 11 % in de periode 1995-1999 en 0 % in de laatste jaren. Ook het aantal heringrepen na een dergelijke correctie is gedaald van 14 % in de periode 1980 tot 1984 tot vrijwel 0 % in de laatste jaren. Dus met een daling van de operatieleeftijd is de sterfte ook dramatisch gedaald.

Veel van deze kinderen met atrioventriculair septumdefect hebben het syndroom van Down. Ook andere hartafwijkingen komen voor bij het syndroom van Down en als we naar al onze aan hun hart geopereerde Down kinderen kijken dan zien we dat de operatieleeftijd in deze hele groep drastisch is gedaald in 10 jaar tijd. Van 1991 tot en met 1993 was voor deze groep de gemiddelde leeftijd bij operatie nog 19 maanden tegenover een operatieleeftijd van gemiddeld 3 maanden in de periode 1998 tot en met 2000. Dit alles met een enorme daling van de mortaliteit.

Dus bij de meeste hartafwijkingen zien we dat de leeftijd van complete correctie is gedaald, soms zelfs sterk is gedaald terwijl de kans op postoperatieve sterfte veel lager

is geworden. Vroeger opereren betekent dus niet per se onveiliger opereren. Sterker nog, onze ervaring van de afgelopen 20 jaar leert ons dat vroeger opereren betere resultaten heeft gegeven. Dus we kunnen inderdaad zeggen “hoe eerder, hoe beter...”

Als ik spreek over “hoe eerder hoe beter” bedoel ik daarmee hoe eerder de afwijking compleet gerepareerd is, hoe beter dat is. Ik spreek in dit betoog niet over de zogenaamde monoventriculaire hartafwijkingen maar alleen over de hartafwijkingen die biventriculair gecorrigeerd kunnen worden. Veel hartafwijkingen komen voor in combinatie met afwijkingen aan de aortaboog. In Leiden is door Quaegebeur al heel vroeg begonnen om combinaties van hartafwijkingen en aortaboogpathologie, zoals coarctatio aortae en aortabooginterruptie met één ingreep te corrigeren. Dus niet eerst de coarctatie opereren via een laterale benadering en enkele weken later bijvoorbeeld een arterial switch operatie uit te voeren via de voorzijde. Nee, altijd is het onze policy geweest om met één operatie, met uiteindelijk dus maar één litteken voor de patiënt, alle afwijkingen tegelijkertijd te corrigeren. Ook hier geldt dat de voordelen evident zijn: één incisie, één ziekenhuisopname en wat nog veel belangrijker is, geen resterende hartafwijking in de postoperatieve fase. Om na te gaan of deze radicale filosofie nu ook echt uiteindelijk veiliger zal zijn is voor ons in Leiden moeilijk te zeggen omdat we in feite geen vergelijkingsmateriaal hebben binnen ons eigen centrum. Immers, we hebben er altijd al naar gestreefd om met één ingreep alle afwijkingen te behandelen.<sup>6</sup> Uit de literatuur blijkt dat deze zogenaamde one-stage strategie uiteindelijk minder sterfte geeft. Ook door anderen wordt aangegeven dat de overleving uiteindelijk met een radicale correctie in één stap beter zal zijn, ook al lijkt het percentage van postoperatieve catheter-interventies misschien iets hoger te zijn.<sup>7</sup>

Een nog niet eerder genoemde hartafwijking is pulmonaalatresie met ventrikelseptumdefect en MAPCA's, Major Aorto Pulmonary Collateral Arteries, grote arteriële verbindingen van de aorta naar de longen toe. Kenmerkend voor deze afwijking is het ten dele of volledig ontbreken van normale longslagaders, die dan ook nog eens niet met het hart zijn verbonden zoals het hoort. De longen worden van bloed voorzien door abnormale vaten die uit de aorta of andere grote slagaders ontspringen. Tot voor kort werd deze afwijking in meerdere stappen geopereerd: eerst werd aan de ene kant een nieuwe longslagader gecreëerd door de abnormale arteriën los te maken van de aorta, aan elkaar te verbinden en met een kunststof shunt een nieuwe bloedtoevoer te garanderen, enkele weken tot maanden later werd hetzelfde gedaan aan de andere kant, dat wil zeggen twee zogenaamde unifocalisaties, één links en één rechts. Tenslotte werden de beide nieuw gevormde longslagadersurrogaten via een derde incisie vanaf de voorzijde met elkaar en met het hart verbonden. In veel gevallen kon het ventrikelseptumdefect pas later bij een 4<sup>e</sup> operatie worden gesloten. Minimaal 4 operaties, minstens zoveel hartcatheterisaties en nog meer ziekenhuisopnames en tenslotte de absolute zekerheid dat er nog meer operaties nodig zullen zijn om de klephoudende verbinding tussen rechter hartkamer en longslagader telkens opnieuw te

moeten vervangen in de loop van het verdere leven. Voorwaar geen gemakkelijke weg om te moeten gaan. Temeer daar het resultaat lang niet altijd goed is. Natuurlijk weten we wel dat niet ingrijpen vrijwel altijd leidt tot overlijden op jonge of jong-volwassen leeftijd. Maar veel van deze kinderen zijn ook nog eens vrijwel zonder symptomen en dat maakt het heel moeilijk om de ouders van zo'n kind te overtuigen dat deze keten van operaties echt nodig is.

## dilemma's

Ik noem U deze hartafwijking om duidelijk te maken welke de dilemma's zijn waar we met ons team voor kunnen komen te staan. Theoretisch is het beter om ook deze afwijking pulmonaalatresie, VSD en MAPCA's met één ingreep zo vroeg mogelijk te verhelpen. Ook in de literatuur wordt hiervan melding gemaakt al lijken slechts enkele centra in de wereld nu nog in staat te zijn om dit betrouwbaar en veilig te kunnen doen.<sup>8</sup> Maar momenteel is het nog steeds zo dat bij deze afwijking het risico van een radicale éénstaps-benadering hoger is dan dat van een meerstappenplan. Hoeveel hoger weten we niet exact omdat de patiëntengroep zeer heterogeen is. Toch ben ik ervan overtuigd, gesteund door onze eigen ervaringen, dat uiteindelijk zal blijken dat een complete correctie via een sternotomie beter zal zijn dan de tot nu toe gebruikelijke meerstaps benadering. Er zal zeker een learning curve zijn, niet alleen voor de chirurg maar voor het hele team en de vraag is dan altijd of een dergelijke radicale nieuwe aanpak nu al te rechtvaardigen is. Is het hogere initiële risico van een nieuwe operatie te verdedigen? Waarschijnlijk zouden we dit hogere risico alleen mogen nemen als het uiteindelijke resultaat op de lange termijn beter zal zijn. Jammer genoeg komen we daar pas na jaren achter....

Een zelfde dilemma deed zich destijds voor bij de introductie van de arterial switch operatie voor transpositie van de grote vaten aan het eind van de jaren '70. Er bestond in die tijd al een goede operatie in de zin van de Senning of Mustard procedure. Deze technieken werden toen al meer dan 15 jaar veilig gebruikt en de resultaten waren goed. Toch bleef er na correctie met deze techniek een anatomische mismatch bestaan: het bloed volgde wel weer de normale wegen maar de rechter hartkamer bleef gekoppeld aan de aorta en bleef dus verantwoordelijk voor het in stand houden van de lichaamscirculatie. Aangezien de rechter hartkamer niet is gemaakt om levenslang tegen een hoge druk in te pompen is er grote kans dat uiteindelijk rechter kamerfalen zal ontstaan na de Senning of Mustard operatie. Nu weten we dit met zekerheid, toen, aan het eind van de jaren '70, was dat nog lang niet zo duidelijk. Toch werd door een kleine groep chirurgen, op theoretische gronden de arterial switch operatie ingevoerd als "anatomische" correctie van transpositie van de grote vaten. Hierna stonden ook de hartkamers immers weer op hun goede plaats.<sup>9</sup> Van meerdere kanten werden hiertegen protesten gehoord die erop neerkwamen dat de conventionele behandeling veilig en effectief was en dat het nog lang niet zeker was

dat de Senning en Mustard operatie op langere termijn problemen zouden geven.<sup>10</sup> Leiden was in die tijd een centrum waar grote ervaring met de Senning en Mustard operatie bestond; toch kozen de chirurgen ervoor om louter op theoretische gronden de arterial switch operatie te introduceren in de hoop op uiteindelijk een betere toekomst voor hun patiënten. De eerste arterial switch in Leiden werd uitgevoerd in 1977 door Brom en de Engelse chirurg Donald Ross, deze patiënt leeft in goede gezondheid tot op de dag van vandaag maar 6 van de eerste 10 patiënten overleefden het niet. Er was dus een zekere moed voor nodig om door te gaan met deze nieuwe operatie. Uiteindelijk werd de arterial switch een routine operatie; inmiddels zijn er in Leiden zo'n 280 switches gedaan met de laatste 5 jaar een mortaliteit van slechts enkele procenten, de complexe transpositievormen meegerekend. De kamerfunctie blijft goed en de kans op late mortaliteit in onze serie is nul bij een follow-up van nu maximaal 26 jaar. Nu pas kunnen we aantonen dat de uitkomsten van de arterial switch operatie op lange termijn duidelijk beter zijn dan die van de Senning of Mustard operatie. Pas nu kunnen we zeggen dat de learning curve en de hogere initiële mortaliteit van de arterial switch operatie de moeite waard zijn geweest.<sup>11,12</sup>

Kinderhartchirurgie is een jong vak en veranderingen in behandelstrategie zijn niet uitzonderlijk, zelfs niet als de gangbare therapie nog geen tijd heeft gehad om zijn waarde te bewijzen. Een nieuwe operatie wordt dus vaak ingevoerd zonder een degelijk bewijs en zonder degelijke ethische overwegingen. Alleen het vermoeden dat een nieuwe techniek op theoretische gronden uiteindelijk betere resultaten zal geven kan al voldoende reden zijn om deze nieuwe techniek ook in de praktijk te gaan toepassen. Natuurlijk heeft U gelijk als U zegt dat een nieuwe operatie pas geïntroduceerd zou mogen worden als er aan voorwaarden van wetenschappelijke bewijslast en medisch-ethische commissies is voldaan. Maar nieuwe operaties kunnen simpelweg niet altijd in het begin evidence based zijn. Regelgeving die introductie van nieuwe technieken onderwerpt aan strenge bewijslast en ethische overwegingen zal het momentum uit de chirurgie doen verdwijnen. Innovatie zou niet meer mogelijk zijn en de arterial switch operatie zou pas legaal zijn geworden in het jaar 2000 als er voldoende bewijs zou zijn verzameld om aan te tonen dat de Senning en Mustard operatie op de lange termijn een minder goede uitkomst hebben. Natuurlijk overdrijf ik een beetje maar toch moet ik er niet aan denken dat onze allesomvattende Nederlandse regelgeving zich in extenso met deze materie zou gaan bemoeien.

Laat ik U mee terugnemen naar de pulmonaalatresie met VSD en MAPCA's. Ook hier zal introductie van een nieuwe techniek, radicale one stage correctie, een learning curve geven. Toch ben ik ervan overtuigd dat dit de weg is die we zullen moeten gaan om uiteindelijk en op lange termijn een betere levensverwachting en een betere kwaliteit van leven te krijgen voor onze patiënten, ook al moeten we daarvoor misschien initieel een hogere sterfte accepteren. Omdat de huidige meerstaps behandeling van pulmonaalatresie zwaar en niet zonder risico's is en tot nu toe geen geweldige lange

termijn resultaten geeft is de discussie hier gelukkig iets minder scherp dan destijds bij de introductie van arterial switch operatie. Ook hier geldt “hoe eerder hoe beter...” Vroege correctie heeft als voordeel dat er nog geen pulmonale hypertensie bestaat en dat er nog geen hinderlijke vaatnieuwgroei is met een verhoogd bleedingsrisico. Chirurgie voor pulmonalisatie, VSD en MAPCA's is in feite niet alleen hartchirurgie maar voor een groot deel chirurgie van het achterste mediastinum, de collaterale arteriën bevinden zich aan de rugzijde en het is vele malen gemakkelijker om de MAPCA's te mobiliseren en naar voren te brengen in een klein kind dan in een volwassene patiënt.

## **grenzen**

Natuurlijk moeten we kritisch blijven kijken naar de grenzen van wat mogelijk is. Er zijn aanwijzingen dat eerder niet in alle gevallen beter is, in ieder geval nu nog niet. Ik doel hier op de speciale groep van te vroeg geboren babies met een aangeboren hartafwijking. Hoewel het technisch wel mogelijk is om te opereren bij een gewicht van 2 kg of minder lopen we hier toch tegen de grenzen van onze mogelijkheden aan. De nog niet voltooide ontwikkeling van verschillende organen maakt dat hartchirurgie gecompliceerd wordt door hersenbloedingen, darmnecrose en longproblematiek. Niet zozeer het lichaamsgewicht als wel de zwangerschapsduur lijkt hierbij de meest kritische factor te zijn. Voor deze groep is het “hoe eerder, hoe beter” nog niet vanzelfsprekend. Onder een lichaamsgewicht van 1500 gram willen we nu nog liever geen operatie met cardiopulmonale bypass doen, andere operaties zijn meestal wel mogelijk. Tussen de 1500 en 2000 gram lichaamsgewicht is het meestal een individuele afweging of het verstandiger is om nog langer te wachten of om toch wél de ingreep uit te voeren. Enkele weken wachten is voor beademingsafhankelijke premature neonaten ook niet zonder risico's. We zien overigens nu al dat er steeds vaker complexe ingrepen bij steeds kleinere kinderen worden verricht.<sup>13</sup>

## **verbeteringen**

Aan ons de taak om er voor te zorgen dat dit ook steeds veiliger zal kunnen. Op meerdere gebieden zijn verbeteringen nodig. Ik wil iets dieper met U ingaan op twee punten.

Hart-long machine, extracorporele circulatie ofwel cardiopulmonale bypass is nog steeds voor verbetering vatbaar. Hoe kleiner het lichaamsgewicht van de patiënt, hoe groter de verdunningsfactor en hoe meer water de patiënt zal vasthouden. Bovendien is de activatie van het ontstekingssysteem groter bij neonaten. Verdere reductie van de inhoud van de hart-long machine, bloedvriendelijke coating van alle slangen, technieken om circulatiestilstand volledig te vermijden...al deze factoren trachten we te perfectioneren en uiteindelijk zal cardiopulmonale bypass hopelijk niet langer een beperkende factor meer zijn.

Een tweede punt van zorg is de kwaliteit van de conduits die in de kinderhartchirurgie worden gebruikt. Bij veel aangeboren hartafwijkingen wordt een nieuwe klephoudende verbinding gemaakt tussen rechter hartkamer en longslagader. Tot voor kort hebben we hiervoor menselijke longslagader homografts gebruikt. Het nadeel van deze homografts is hun korte levensduur. Snelle verkalking, kleplekkage en – vernauwing zijn normaal na implantatie bij kinderen. Hier geldt “hoe eerder, hoe beter” zeker niet omdat hoe jonger de patiënt, hoe korter de levensduur van de homograft.<sup>14</sup> Na neonatale implantatie is dikwijls binnen enkele jaren een tweede operatie nodig om de homograft te vervangen. Om die reden is onderzoek naar de mechanismen van homograftdegeneratie al jaren lang onderwerp van de research binnen onze afdeling. Boviene vena jugularis grafts, gefabriceerd uit –klephoudende– koeienhalsaders lijken op dit moment misschien een veelbelovend alternatief te worden. Een vergelijkend onderzoek tussen deze grafts en humane homografts is nu gestart. Uiteindelijk zullen deze conduits echter ook verkalken en zal vervanging nodig zijn. Idealiter zou een patiënt een lichaamseigen klepprothese moeten kunnen krijgen. Ondanks dat er nog een lange weg valt te gaan zijn de eerste veelbelovende schreden gezet op het pad van tissue engineering samen met de afdeling Anatomie/Embryologie.

### **adolescenten met aangeboren hartafwijkingen**

We weten inmiddels hoe belangrijk het is om een goed functionerende pulmonaalklep te hebben. Het aantal patiënten dat lang na een vroegere correctie van hun tetralogie van Fallot, dikwijls tientallen jaren later, een vervanging van de lekkende eigen pulmonaalklep heeft ondergaan loopt inmiddels tegen de honderd. In nauwe samenwerking met de afdelingen Cardiologie en Radiologie hebben we inmiddels met zekerheid aangetoond dat de rechter kamerfunctie en daarmee de klinische conditie van de patiënt hierdoor sterk verbeteren.<sup>15</sup> Ik noem U dit voorbeeld uit onze steeds groter wordende groep re-operaties bij volwassenen om aan te geven dat kinderhartchirurgie niet ophoudt bij de leeftijd van 18 jaar. Ook deze patiënten worden door de kinderhartchirurg geopereerd en het is dan ook beter om te spreken van “chirurgie voor aangeboren hartafwijkingen” dan van “kinderhartchirurgie”. Binnen deze groep zien we dat het aantal ingrepen langzaam maar zeker ieder jaar weer toeneemt en nu gaat het in ons centrum om zo’n 60 à 70 operaties op jaarbasis. Ook voor hen geldt uiteindelijk “hoe eerder, hoe beter” maar dat betekent niet dat recidief operaties daarmee verleden tijd zullen zijn. In feite zullen alle patiënten bij wie een klepprothese op jonge leeftijd wordt geïmplantéerd meerdere malen in hun leven vervanging van deze kleppen moeten ondergaan. Veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van de percutane klepimplantatie zullen de pijn iets verzachten maar onderzoek naar de ideale klepprothese zal voorlopig bittere noodzaak blijven.

Juist omdat de nieuwe ontwikkelingen elkaar zo snel opvolgen en dikwijls al klinische praktijk zijn geworden nog vóórdat de daaraan voorafgaande technieken goed zijn geë-

valueerd blijft het belangrijk om kritisch naar ons werk te kijken. Ook in de hartchirurgie bestaat de “hype” van het moment ! Ik zal U een voorbeeld geven: de Ross-operatie waarbij de aangetaste aortaklep werd vervangen door de pulmonaalklep van de patiënt zelf was 10 jaar geleden nog extreem in de mode. We dachten dat we met de zogenaamde pulmonaalkleputograft de ideale klepprothese hadden gevonden, eigen weefsel, geen afstoting, geen thrombo-embolische complicaties, geen medicatie nodig en bovenal een klep met groeipotentieel ! Ideaal dus! Inmiddels weten we dat er soms aneurysmatische verwijding van de pulmonaalkleputograft optreedt, soms maar zeker niet altijd. Momenteel bevinden we ons op de neergaande lijn van de aanvankelijke golf van enthousiasme en de Ross-operatie lijkt in diskrediet te raken. Maar het is nu veel te vroeg om het kind met het badwater weg te gooien ! Zeker in de kinderhartchirurgie is er plaats voor de Ross-operatie al moet verder onderzoek duidelijk maken bij welke patiënten we latere aneurysmavorming kunnen verwachten en bij welke juist niet.<sup>16</sup> Door met preoperatief micro-array onderzoek de specifieke kenmerken van de vaatwand van een patiënt te analyseren kunnen we misschien in de toekomst voorspellen welke patiënten goede lange termijn resultaten van hun Ross-operatie zullen hebben.

Dames en heren, ik heb geprobeerd U duidelijk te maken dat het belangrijk is om aangeboren hartafwijkingen vroegtijdig, het liefst al kort na de geboorte te corrigeren. Ik heb uiteengezet dat vroege correctie ook daadwerkelijk veilig kan zijn.

Toch zijn we er nog lang niet. We zullen ons moeten blijven inspannen om de veiligheid van chirurgie van aangeboren hartafwijkingen nog verder te vergroten, we zullen ons best moeten blijven doen om het aantal reoperaties door bijvoorbeeld te snel verkalkte conduits verder te beperken en we moeten ons goed realiseren dat voldoende grote aantallen operaties de basis zijn van kwaliteitsverbetering. De samenwerking met de Amsterdamse academische ziekenhuizen en het Juliana kindziekenhuis in Den Haag is daarom van groot belang en moet waar nodig nog verder worden geïntensiveerd en verbeterd.

Samenvattend blijft “hoe eerder, hoe beter” de richtlijn voor ons handelen in de kinderhartchirurgie maar continue kritische evaluatie van onze resultaten blijft van groot belang net als uitbouwen van ondersteunend onderzoek.

## **dankwoord**

Tenslotte wil ik nog enkele woorden van dank uitspreken.

*Mijnheer de Rector Magnificus en College van Bestuur van de Universiteit,*

Ik ben U dank verschuldigd voor het in mij gestelde vertrouwen dat U heeft getoond bij het oprichten van de leerstoel kinderhartchirurgie.

*Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC,*

Uw steun heeft deze leerstoel mogelijk gemaakt. Ik ben U zeer erkentelijk dat U hiermee het belang onderstreept van een relatief klein klinisch vakgebied. Hoewel de kinderhartchirurgie in absolute aantallen het niet haalt bij andere vakken, opereert dit vak dikwijls op de grens van het mogelijke. Deze “cutting edge” karakteristieken maken dat kinderhartchirurgie continu nieuwe technologieën nodig heeft, genereert en onderzoekt. Mijn dank voor de mogelijkheden die U mij in het LUMC hiervoor heeft geboden.

*Hooggeleerde Huysmans, beste Hans,*

Jij hebt mij aan de start van mijn carrière als kinderhartchirurg de steun gegeven die ik toen hard nodig had. In feite was ik in 1993 nog lang niet volledig opgeleid als kinderhartchirurg en toch moest de Leidse kinderhartchirurgie blijven draaien. Jouw onvoorwaardelijke steun heeft dit mogelijk gemaakt en ook later heb je de kinderhartchirurgie altijd actieve “back-up” gegeven. Mijn oprechte dank hiervoor.

*Hooggeleerde Dion, beste Robert*

Jouw onvermoeibare inzet en tomeloze energie zijn mij altijd een voorbeeld geweest. “Frappez toujours” en het onmogelijke wordt mogelijk. In je ondersteuning van de kinderhartchirurgie en al het daaraan gekoppelde onderzoek was je altijd enthousiast en ondersteunend. Ik heb veel van je klepsparende operatietechnieken geleerd en ik ben ervan overtuigd dat veel kinderen hiervan in de toekomst zullen profiteren.

*Zeergeleerde Kalsbeek, van Rijn en Snijders,*

Helaas kan dr. Kalsbeek deze oratie niet meer meemaken, maar hij heeft mij samen met jullie de beginselen van de chirurgie bijgebracht en ik verzeker U dat kinderhartchirurgie zonder chirurgische basisprincipes echt niet mogelijk is !

*Zeergeleerde Aytug, beste Zuf,*

Jij hebt mij letterlijk “steek voor steek” en “stap voor stap” de technische basis van de cardiothoracale chirurgie geleerd. Al jouw lessen aan de operatietafel zijn een solide basis geweest om op door te bouwen.

*Zeergeleerde Schoof en Koolbergen, beste Paul en Dave,*

Ik had me geen betere collegae kinderhartchirurgen kunnen wensen ! Ons vak is mentaal en fysiek soms zwaar en jullie altijd aanwezige steun heeft mij door moeilijke momenten heengeholpen. Jullie chirurgische en wetenschappelijke kwaliteiten hebben

de kinderhartchirurgie in Leiden en Amsterdam tot een grote en bloeiende onderneming gemaakt. Samen staan we sterk.

*stafleden van de afdeling Thoraxchirurgie,*

Beste Michel, Giuseppe, Robert en Arend, kinderhartchirurgie floreert beter binnen een afdeling cardiothoracale chirurgie dan als een op zichzelf staand subspecialisme, daar ben ik van overtuigd. Uitwisseling van ideeën en leren van een ieders specialiteiten is er altijd in onze afdeling geweest. Mijn dank daarvoor.

*Hooggeleerde Ottenkamp, beste Jaap,*

Onder jouw hoede is er een hechte groep van inmiddels 13 kindercardiologen en fellows gegroeid die behalve in het LUMC ook in het AMC en het VU Medisch Centrum werken. Een ieder met zijn of haar speciale kennis en vaardigheden. Al onze patiënten worden gezamenlijk besproken vóór en ná de operatie en uitwisseling van patiënten en kindercardiologen in alle richtingen binnen de 3 centra van ons cluster is eerder regel dan uitzondering. Nogmaals, het belang van grote aantallen en continue feed-back voor de kwaliteit van het kinderhartchirurgische handelen kan niet genoeg worden benadrukt.

Het is helaas niet mogelijk om alle kindercardiologen hier te noemen maar toch wil ik één uitzondering maken.

*Zeergeleerde Sobotka-Plojhar, beste Martha,*

Zeker in de turbulente beginjaren van ons centrum ben jij altijd een rots in de branding geweest voor mij en ik wil je daar vanaf deze plaats nog eens extra voor bedanken

*Hooggeleerde Wit en waarde Holl, beste Jan-Maarten en Robert,*

Gelukkig heeft de kinderhartchirurgie binnen het Willem-Alexander Kinder- en Jeugd Centrum altijd een speciaal plekje gehad. Ik ben jullie veel dank verschuldigd daarvoor. De recente samenvoeging van de secretariaten tot ons Interdivisionele Kinderhartcentrum is weer een volgende stap in de goede richting. Met Evelien, Margriet en Angela in het LUMC en Ruby in het AMC zijn we op de goede weg.

*Hooggeleerde van der Wall en de Roos, zeergeleerde Vliegen, beste Ernst, Albert en Hubert,*

Bijna 95 % van wat wij als kinderhartchirurgen opereren komt uiteindelijk terecht bij de cardioloog. Inmiddels zijn er in Nederland meer volwassenen dan kinderen met een –meestal al geopereerde– aangeboren hartafwijking. Een kundige en meelevende

zorg voor al deze mensen is onze gezamenlijke plicht. Met jullie blijven we werken aan een continue evaluatie van onze vroegere kinderhartoperaties, waarbij de moderne MRI-techniek inmiddels onmisbaar is gebleken.

Dames en heren, kinderhartchirurgie kan niet bestaan zonder de samenwerking met andere disciplines. In Leiden mogen we ons gelukkig prijzen met goede kindercardi-anesthesiologen, uitstekende intensive cares kindergeneeskunde, neonatologie en thoraxchirurgie. We hebben perfusionisten die altijd naar verbetering van de bestaande technieken hebben gestreefd. Zonder de inzet van de operatie- en anesthesie assistenten en de verpleegkundigen op alle locaties zouden we nooit zorg van kwaliteit hebben kunnen bieden.

*Hooggeleerde van de Berg, beste Paul,*

Onze kinder intensive care en de kinderintensivisten blijven van hoge kwaliteit, ondanks dat we jullie soms heel zwaar belasten. Het aantal bedden moet omhoog en ik hoop dat we er met zijn allen in zullen slagen om snel uit te breiden.

*Hooggeleerde Gittenberger-de Groot, beste Adri,*

Leidse kinderhartchirurgie en het lab voor Anatomie/ Embryologie zijn vanouds met elkaar verbonden. Samen trachten we antwoord op vele vragen te krijgen, ondermeer nu op de vraag waarom de nieuwe aortawortel na de arterial switch operatie soms later dilateert.<sup>17</sup> Het tissue engineering project met Marco de Ruiter brengt ons hopelijk verder in de zoektocht naar de ideale klepprothese.<sup>18</sup> Samen met Margot Bartelings en Arnold Wenink organiseren we nu al jaren de succesvolle Boerhaave cursus “Congenital Heart Disease”. Het belang van de Leidse collectie aangeboren hartafwijkingen is daarbij van onschatbare waarde. Laten we niet vergeten dat deze collectie een van de grootste ter wereld is !

*Hooggeleerde Bruijn, beste Jan-Antonie,*

Ons onderzoek van de laatste jaren met jou en Emile de Heer heeft geleid tot nieuwe inzichten in de processen die plaatsvinden na implantatie van een hartklephomograaft. Met in situ hybridisatie voor het Y-chromosoom konden we aantonen dat donorcellen niet het eeuwige leven hebben zoals eerder door veel anderen werd gepropageerd.<sup>19</sup>

*Hooggeleerde de Mol, beste Bas,*

Na een wat aarzelende start werken we nu in het AMC perfect samen op het gebied van kinderhartchirurgie en chirurgie voor volwassenen met aangeboren hartafwijkin-

gen. Jouw steun is daarbij van groot belang geweest. Samen nog meer klepresearch projecten opzetten staat nog op mijn verlanglijstje.

*Hooggeleerde Heijmans, beste Hugo,*

Zonder jouw tomeloze inzet was er nooit een cluster Amsterdam/ Leiden gekomen. Ik ben je veel dank verschuldigd voor alle uren die we samen aan de vergadertafel hebben doorgebracht.

*Dames en heren ouders van kinderen met aangeboren hartafwijkingen*

Aan U ben ik denk ik wel de meeste dank verschuldigd! U heeft het tenslotte samen met ons aangedurfd om Uw kind een dikwijls risicovolle operatie te laten ondergaan en Uw leven wordt dikwijls in grote mate bepaald door de hartafwijking van Uw kind. Ik besef heel goed welke enorme consequenties een niet optimaal verlopen operatie kan hebben en U kunt ervan uitgaan dat er mij veel aan gelegen is om onze stijgende lijn voort te zetten. Ik hoop dat ik Uw vertrouwen waard ben geweest en waard zal blijven.

*Tenslotte, dames en heren studenten,*

Kinderhartchirurgie maakt geen deel uit van het curriculum en U ziet mij maar zelden in de collegezaal. Toch heeft U altijd in grote getale de weg naar ons kunnen vinden voor afstudeerprojecten en stages waaruit regelmatig publicaties en presentaties zijn voortgekomen. Ga zo door !

*naaste familie en vooral mijn lieve dochter Claudia,*

Jullie wil ik nog eens extra dankzeggen voor alle steun in de afgelopen periode.

Als laatste nog dit. Sommigen onder U hebben zich wellicht afgevraagd waarom het “hoe eerder, hoe beter” niet op deze oratie van toepassing is geweest. Mijn antwoord daarop is “beter laat dan nooit !”

Ik heb gezegd.

## referenties

- 1 Brom AG. Narrowing of the aortic isthmus and enlargement of the mind. J Thorac Cardiovasc Surg 50:166 (1965)
- 2 Hazekamp MG, Kappetein AP, Schoof PH, Ottenkamp J, Witsenburg M, Huysmans HA, Bogers AJ. Brom's three-patch technique for repair of supra-valvular aortic stenosis.. J Thorac Cardiovasc Surg 118:252-8 (1999)
- 3 Quaegebeur JM, Rohmer J, Ottenkamp J, Buis T, Kirklin JW, Blackstone EH, Brom AG. The arterial switch operation. An eight-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 92:361-84 (1986)
- 4 Gesink-van der Veer BJ, Hazekamp MG, de Beaufort AJ, Stolk B, Helbing WA. Nitric oxide to combat pulmonary hypertension in an infant following heart surgery for septum defect. Ned Tijdschr Geneesk 138:2502-6 (1994)
- 5 Daenen W, Lacour-Gayet F, Aberg T, Comas JV, Daebritz SH, Di Donato R, Hamilton JR, Lindberg H, Maruszewski B, Monro J. Optimal Structure of a Congenital Heart Surgery Department in Europe. By EACTS Congenital Heart Disease Committee(1). Eur J Cardiothorac Surg 24:343-51 (2003)
- 6 Hazekamp MG, Quaegebeur JM, Singh S, Hardjowijono R, Bogers AJ, Ottenkamp J, Rohmer J, Witsenburg M, Hess J, Bos E, et al. One stage repair of aortic arch anomalies and intracardiac defects. Eur J Cardiothorac Surg 5:283-6 (1991)
- 7 Sandhu SK, Beekman RH, Mosca RS, Bove EL. Single-stage repair of aortic arch obstruction and associated intracardiac defects in the neonate. Am J Cardiol 75:370-3 (1995)
- 8 Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, Moore P, Parry AJ, Teitel DF, Hanley FL. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients. Circulation 101:1826-32 (2000)
- 9 Yacoub M. The case for anatomic correction of transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 78: 3-6. (1979)
- 10 Fleming WH. Why switch? J Thorac Cardiovasc Surg 78:1-2 (1979)

- 11 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* 320:1168-73 (2000)
- 12 Mavroudis C. A partnership in courage. *Ann Thorac Surg* 75:1366-71 (2003)
- 13 Reddy VM, Hanley FL. Cardiac surgery in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg* 9:91-5(2000)
- 14 Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E, Bruggemans EF, Huysmans HA, Dion RA, Bruijn JA. The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homograft valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:689-97(2002)
- 15 Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, van der Wall EE, Hazekamp MG. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 106:1703-7 (2002)
- 16 Elkins RC. The Ross operation: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 68 (3 Suppl):14-8 (1999)
- 17 Lalezari S, Hazekamp MG, Bartelings MM, Schoof PH, Gittenberger-de Groot AC. Pulmonary artery remodeling in transposition of the great arteries: relevance for neo-aortic root dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press 2003)
- 18 Grauss RW, Hazekamp MG, van Vliet S, Gittenberger-de Groot AC, de Ruiter MC. Decellularization of rat aortic valve allografts reduces leaflet destruction and extracellular matrix remodelling. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press 2003)
- 19 Hazekamp MG, Koolbergen DR, Braun J, Sugihara H, Cornelisse CJ, Goffin YA, Huysmans HA. In situ hybridization: a new technique to determine the origin of fibroblasts in cryopreserved aortic homograft valve explants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:248-57(1995)

