

Klinische genetica (44): aangeboren hartafwijkingen

Dr. C.F.M. Pulles-Heintzberger, Kindercardioloog, Maastricht

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts, Academisch ziekenhuis Maastricht

hartafwijkingen (*disorder of the heart*) - aangeboren afwijking (*congenital defect*)

De term aangeboren hartafwijkingen wordt meestal gebruikt voor aanlegstoornissen in de structuur van het hart en/of de grote vaten. De afwijking is bij de geboorte reeds aanwezig. Het moment van manifest worden van de afwijking is afwijkingsafhankelijk. Acht van de duizend levendgeborenen hebben een aangeboren hartafwijking. In Nederland betreft dat 1.400 tot 1.500 kinderen per jaar. Tegenwoordig bereikt 85% van de patiënten met een aangeboren hartafwijking de volwassen leeftijd. De kans is dus groot dat iedere huisarts hiermee te maken krijgt.

Daarnaast komen bij kinderen ook hartritmestoornissen en cardiomyopathieën voor, die aangeboren kunnen zijn. De hypertrofe cardiomyopathieën zijn reeds ter sprake gekomen in aflevering 32 van deze serie. Dit artikel handelt over de structurele hartafwijkingen ofwel de harten met aanlegstoornissen.

EXPRESINFORMATIE

De aanwezigheid van een ruis kan een eerste signaal zijn van een hartafwijking; toch is dit specifiek. Aangeboren hartafwijkingen kunnen onderscheiden worden in cyanotische en congestieve hartafwijkingen. In de baarmoeder leveren aanlegstoornissen van het hart doorgaans geen problemen op. Situaties waarbij de long- of lichaamscirculatie zodanig afwijkt dat deze afhankelijk is van toevoer van bloed via de ductus arteriosus Botalli, doen sommige klinische afwijkingen zich voor in de eerste dagen na de geboorte.

Kliniek

Klinisch gezien kunnen aangeboren hartafwijkingen worden onderscheiden in de cyanotische hartafwijkingen en de congestieve hartafwijkingen. Zoals deze indeling al aangeeft, is in de presentatie en diagnostiek van een hartafwijking het aanwezig zijn en/of het (kunnen) ontstaan van cyanose of van decompensatio cordis van belang en niet het wel of niet aanwezig zijn van een hartruis. De aanwezigheid van een ruis kan wel het eerste signaal zijn dat er een hartafwijking bestaat, doch dit is zeer specifiek. Cyanose kan optreden als in de lichaamscirculatie een deel van het bloed niet met zuurstof is verzadigd. Dit gebeurt als er sprake is van een rechts-links-shunt (bijvoorbeeld tetralogie van Fallot), van twee gescheiden circulaties (transpositie van de grote arteriën) of van totale menging van het bloed uit lichaams- en longcirculatie (bijvoorbeeld truncus arteriosus). Bij decompensatio cordis kan het hart het aangeboden bloed onvoldoende weggepompt krijgen. Hierbij kan er sprake zijn van een links-rechts-shunt met volume-overbelasting (bijvoorbeeld ventrikelseptumdefect) of van een obstructie in de voortgangsrichting van het bloed (bijvoorbeeld coarctatio aortae). Cardiomyopathieën en hartritmestoornissen behoren ook tot de groep congestieve hartafwijkingen.

Tabel 1

Herhalingsrisico's van aangeboren hartafwijkingen bij een volgend kind

Type hartgebrek	1 kind aangedaan	2 kinderen aangedaan
VSD	3%	10%
ASD	2-3%	8%
open ductus Botalli	3%	10%
hypoplastisch linker hart	3%	10%
coarctatio aortae	2%	6%
aortastenose	2%	6%
pulmonalisp stenose	2%	6%
transpositie grote arteriën	1-2%	5%
tetralogie van Fallot	2-3%	8%

Bron: Nora JJ, Berg K, Nora AH. Cardiovascular Diseases. Genetics, Epidemiology, and Prevention. Oxford University Press, New York/Oxford, 199.

Presentatie tijdens de zwangerschap

Voor de geboorte fungeert de placenta als 'de longen' van de foetus en werken de rechter- en de linkerkant van het hart samen als één pomp, waarbij ze tezamen de gehele cardiac output voor het lichaam (de systeem- en longcirculatie) en de placenta verzorgen. Verminderde functie van de ene zijde van het hart wordt intra-uterien gecompenseerd door toename van de functie van de andere zijde. Aanlegstoornissen van het hart leveren doorgaans intra-uterien geen problemen op. Het kind zal door de hartafwijking geen achterstand in intra-uteriene groei oplopen. Ook leidt dit niet tot vroeggeboorte. Intra-uteriene bradycardiëen of tachycardiëen, alsook een verhoogd bloedvolume bij bijvoorbeeld twin-to-twin-transfusie of bij ernstige anemie, kunnen leiden tot hemodynamisch ontsporen, hetgeen zich dan uit in decompensatio cordis, ascites en/of hydrops bij de foetus.

Rond 20 weken zwangerschapsduur is met maternaal-transabdominaal-echodoppleronderzoek de morfologie en hemodynamiek van het hart van de foetus goed in beeld te brengen. Dit onderzoek wordt alleen op indicatie verricht.

Presentatie in de neonatale periode

Bij de geboorte ondergaat de circulatie van het kind grote veranderingen (zie afbeelding). De placentacirculatie valt weg, de longen nemen de taak over als gasuitwisselaar, er ontstaat een scheiding van een zuurstofarme en een zuurstofrijke circulatie, waarbij de rechterzijde van het hart de longcirculatie en de linkerzijde de systeemcirculatie gaat verzorgen. Beide circulaties zijn in serie geschakeld en krijgen evenveel ml/min te verwerken. Structurele afwijkingen kunnen na de geboorte direct tot problemen bij het kind leiden. Bij situaties waarbij de long- of de lichaamscirculatie zodanig afwijkend is aangelegd dat deze afhankelijk is van toevloed van bloed via de ductus arteriosus Botalli, doen de klinische afwijkingen van cyanose of decompensatio cordis zich in de eerste dagen na de geboorte voor als deze ductus (als normaal) sluit.

Een hartruis aanwezig vanaf de geboorte duidt op een hartafwijking waarbij een stenose in de bloedbaan aanwezig is. Immers de stenose veroorzaakt een druksprong waardoor bloed aldaar met een hogere dan normale snelheid passeert, bijvoorbeeld een pulmonalisstenose. Een ernstige stenose (op zich) kan leiden tot decompensatio cordis. Bij een tetralogie van Fallot is er sprake van een combinatie van een ruis door de pulmonalisstenose-druksprong en cyanose door de rechts-links-shunt.

Als de druk in de rechterventrikel c.q. longslagader significant gaat verschillen van de druk in de linkerventrikel c.q. aorta, kan er een links-rechts-shunt gaan optreden bij aanwezigheid van een ventrikelseptumdefect (VSD) of een open blijvende ductus arteriosus Botalli. De hiermee gepaardgaande ruis is daarom meestal op z'n vroegst ongeveer een week postnataal te horen en neemt toe in luidheid bij normale verdere daling van de longvaatweerstand in de eerste maanden. Een forse links-rechts-shunt kan leiden tot decompensatio cordis.

Zoals boven beschreven, kan de long- of de lichaamscirculatie afhankelijk zijn van bloedtoevoer via de ductus arteriosus Botalli. In geval van een ductusafhankelijke longcirculatie (bijvoorbeeld bij een pulmonalisatresie met VSD) kan het kind na de geboorte een normale rose kleur hebben.

Als in de dagen na de geboorte de ductus zich (normaal) sluit zal er daardoor minder bloed naar de longcirculatie gaan. De mengverhouding van zuurstofrijk en zuurstofarm bloed in de aorta verandert en het kind wordt blauw.

Bij een coarctatio aortae of bij een hypoplastisch linkerhart is er sprake van een ductus-afhankelijke lichaamscirculatie. Deze kinderen zijn na de geboorte rose en goed gecirculeerd. Als nu de ductus zich (normaal) sluit, ontstaat er een obstructie in de bloedbaan naar het lichaam. Hierbij verdwijnen de arteriële pulsaties in liezen c.q. in armen, hals en liezen, ontstaat onderperfusie van het lichaam met perifere vasoconstrictie en acidose. Het kind wordt bleek en slecht gecirculeerd, er ontstaat decompensatio cordis. De voeding gaat slechter, de urineproductie loopt achteruit. Deze neonaten ogen zeer ziek, zien er septisch uit. Meestal is er geen geruis te horen. Immers, als de ductus nog open is, is er geen druksprong over de ductus, en als de ductus dichtgaat neemt de bloedstroom af, waardoor er ook geen ruis te horen is.

Via een nadere kindercardiologische evaluatie wordt het diagnostisch traject afgerond en wordt follow up geregeld. Soms is operatieve correctie of catheterinterventie (ballondilatatie, stenting, sluiting van vat of septumdefect met een device) nodig. Antibacteriële endocarditisprofylaxe wordt afgesproken in geval van structurele hartafwijkingen, uitgezonderd het atrium-septumdefect type II (ASD II). Het eerste half jaar na een chirurgische of catheterinterventie is altijd (ook na sluiten van een ASD II) deze subacute bacteriële endocarditisprofylaxe geïndiceerd. Zowel na spontane normalisatie van de cardiale situatie, bijvoorbeeld na het spontaan sluiten van een VSD, evenals wanneer een half jaar na interventie geen restafwijking meer aanwezig is, kan deze profylaxe vervallen. Cardiologische controle is gewenst zolang de hartafwijking bestaat, maar na een interventie blijft deze het hele leven geïndiceerd.

Casus

Sanne, het eerste kind van Piet en Merel werd gezond geboren, maar de huisarts hoorde op de vijfde dag een ruisje en verwees hen naar de kinderarts. Onderzoek vervolgens bij de kindercardioloog leerde dat Sanne een VSD had en wel dusdanig groot dat zij op de leeftijd van 6 maanden geopereerd werd. Gelukkig verliep alles voorspoedig maar de schrik zat er goed in, niet alleen bij Piet en Merel maar ook bij de familie. De zuster van Piet, die 4 maanden zwanger is, toonde zich erg bezorgd over het risico voor haar baby. Zij kwam op het spreekuur en vroeg om een echo. De huisarts belde met de klinisch geneticus in de regio of hiervoor wel een (anders dan psychologische) indicatie bestond: er bleek een empirisch risico van maximaal 1% van een structureel hartgebrek te bestaan. Dit risico is nauwelijks hoger dan het populatierisico, maar in deze situatie bestaat toch een medische indicatie voor een echo-onderzoek rond 20 weken. Aldus geschiedde en gelukkig was het onderzoek normaal.

Sanne groeide voorspoedig op en toen zij twee was ontstond een nieuwe kinderwens bij Piet en Merel. Hoe groot zou voor hun de kans op herhaling zijn?

EXPRESINFORMATIE

Vaak is een zacht geruis te horen bij de gezonde peuter of kleuter, wat meestal onschuldig is. Van de hartafwijkingen is een geïsoleerd VSD de meest voorkomende. Het merendeel van de aangeboren hartafwijkingen ontstaat door interacties van omgevingsfactoren en genetische factoren. Hier horen ook de teratogene oorzaken bij, bijvoorbeeld diabetes en overmatig alcoholgebruik. Daarnaast kunnen ook chromosoomafwijkingen en monogene aandoeningen een oorzaak zijn bij hartafwijkingen.

Het opgroeiende kind met een onschuldig 'ruisje'

Bij zeer veel gezonde peuters, kleuters en schoolgaande kinderen is een zacht geruis te horen. Meestal betreft het een onschuldig, muzikaal klinkend, systolisch geruis over het traject van de linker ventrikel en de arteria carotis. De luidheid van deze ruis is inspanning-, temperatuur-(koorts) en houdingafhankelijk. Over het ontstaan van deze ruis zijn de boeken nog niet gesloten; gedacht werd/wordt aan windketelfunctie van de aorta, groot slagvolume, anemie en een overstekend spiertje in de linker ventrikel.

Daarnaast kennen we een onschuldig continue geruis, de venous hum. Dit geruis is gerelateerd aan invloed van de zwaartekracht op de bloedstroom uit het hoofd naar het rechter atrium en is te horen bij een zittend of staand kind, net onder de rechter clavicula. Bij draaien van het hoofd of dichtdrukken van de rechter halsvene, verdwijnt dit geruis.

De meest voorkomende aangeboren hartgebreken

Een geïsoleerd VSD is de meest voorkomende hartafwijking. De incidentie hiervan is circa 30% van alle aangeboren hart/vaatafwijkingen. Een incidentie van ongeveer 10% heeft een ASD, een persisterende ductus arteriosus Botalli en een coarctatio aortae. Aorta- en pulmonalisstenose hebben een incidentie van rond de 5%. Van de cyanotische hartafwijkingen komen de transpositie van de grote arteriën (8%) en de tetralogie van Fallot (7%) het meest voor.

Oorzaken van congenitale hartafwijkingen

Het wordt steeds duidelijker dat het optreden van de meeste (circa 85%) aangeboren hartafwijkingen het resultaat is van meervoudige interacties tussen omgevingsfactoren en verschillende genetische factoren. Dit wordt ook wel multifactorieel genoemd. Teratogene oorzaken horen ook bij deze groep. Bekende teratogenen die een verhoogd risico geven op een structurele hartafwijking zijn maternale diabetes, overmatig alcoholgebruik, maternale rubella, sommige anticonvulsiva en retinoïnezuur. Chromosoomafwijkingen (8-10%) en monogene aandoeningen (3-5%) behoren tot andere groepen die een oorzakelijk verband hebben met hartafwijkingen.

Met de huidige mogelijkheden van genoomanalyse blijken specifieke defecten in bepaalde *pathways* in de embryogenese aantoonbaar te zijn, die sterk correleren met bepaalde structurele afwijkingen. De regio 22q11 (zie hieronder) is hier een voorbeeld van. Onderzoek is ondermeer gaande naar een genetische basis voor stoornissen in de lateralisatie, de ontwikkeling van rechter en linker structuren in het lichaam; gekende afwijkingen zijn rechts en links isomerisme (twee rechter atria met beiderzijds rechter longtype en asplenie, c.q. twee linker atria met beiderzijds linker longtype en polysplenie) en (partiële) situs inversus.

EXPRESINFORMATIE

Bij kinderen die een of meerdere (andere) congenitale afwijkingen vertonen, wordt naar verhouding vaker een hartafwijking gezien. Bij 50% van de kinderen met Downsyndroom en bij 10% van de meisjes met het Turnersyndroom, komt een hartafwijking voor. Een stoornis in de ontwikkeling van de kieuwbogen en hun derivaten (zoals kieuwzakken en kieuwboogarteriën) kan leiden tot een diversiteit aan hart/vaatafwijkingen qua bouw en ernst.

Chromosoom afwijkingen

Hartafwijking:	denk aan:
AVSD	trisomie 21
coarctatio aortae	Turnersyndroom
conotruncale afwijking	22q11-deletie
subvalvulaire aortastenose	7q11-deletie

Monogene aandoeningen

Hartafwijking:	denk aan:
pulmonaalstenose	Noonansyndroom
aortaworteldilatatie	Marfansyndroom

Het hart als signaal voor een klinisch genetische diagnose

Een hartafwijking wordt relatief vaker gezien bij kinderen die een of meerdere andere congenitale afwijkingen hebben en/of dysmorfe kenmerken hebben. Dit kan in het kader van bijvoorbeeld een chromosoomafwijking, een monogeen syndroom of een associatie zijn. In principe blijven vroeg lethale aandoeningen zoals een trisomie 13 of 18 hier buiten beschouwing.

• Chromosoomafwijkingen

50% van de kinderen met trisomie 21, Downsyndroom, heeft een hartafwijking. Meestal betreft dat een atrioventriculair septumdefect (AVSD). Het gewone VSD staat op de 2^e plaats van voorkomen (zie aflevering 12).

10% van de meisjes met Turnersyndroom, heeft een hartafwijking. Het merendeel heeft een coarctatio aortae, terwijl een bicuspide aortaklep/valvulaire aortastenose minder vaak voorkomt (zie aflevering 9). Verschillende submicroscopische chromosoomafwijkingen gaan gepaard met een verhoogd risico op een congenitale hartafwijking: we noemen hier de 22q11- en de 7q11-deletie. Een 22q11-deletie is de genetische basis voor het velo-cardio-faciaalsyndroom (VCF, zie aflevering 21). Hierbij is sprake van een stoornis in de ontwikkeling van de kieuwbogen en hun derivaten als kieuwzakken en kieuwboogarteriën.

Embryonaal ontstaan uit de kieuwboogarteriën en de craniaal-bilateraal-aangelegde dorsale aortae: enerzijds de aorta ascendens, aortaboog en de arcusvaten: a. brachiocephalica met de rechter a. subclavia en a. carotis, de a. carotis sinistra en de a. subclavia sinistra, en anderzijds de a. pulmonalis met rechter en linker tak en ductus arteriosus Botalli. Stoornissen in deze ontwikkeling kunnen leiden tot een diversiteit aan hart/vaatafwijkingen qua bouw alsook qua ernst. Voorbeelden zijn: tetralogie van Fallot (15% heeft een 22q11-deletie), rechter aortaboog, pulmonalis atresie, truncus arteriosus, transpositie van de grote arteriën (d-TGA).

Het Williams-Beurensyndroom wordt veroorzaakt door een submicroscopische deletie 7q11. Er is een herkenbaar gelaat en gedragsprofiel; de mentale retardatie is licht tot matig. Aan het hart wordt vaak een supravulvaire aortastenose en een perifere pulmonalisstenose vastgesteld. Op latere leeftijd is er een algehele arteriopathie en hypertensie komt vaker voor (zie aflevering 43).

• Monogene aandoeningen

Het Noonansyndroom gaat vaak gepaard met een pulmonalisstenose en/of een myopathie (zie aflevering 42). Bij het Marfansyndroom is een bindweefselstoornis aanwezig, welke zich cardiaal uit in dilatatie van de aortawortel en aorta ascendens en een mitralis insufficiëntie (zie aflevering 33). Gebleken is dat zowel bij het Noonan- als bij het Marfansyndroom, de hartafwijkingen wel bij de geboorte reeds aanwezig kunnen zijn, maar vaker valt op dat de cardiale afwijkingen in de loop van de kinderleeftijd ontstaan.

Tabel 2		
Herhalingsrisico's van aangeboren hartafwijkingen voor een kind*		
Type hartgebrek	moeder	vader
ASD	6%	1-2%
VSD	ca 10%	2-3%
Valvulaire aortastenose	15-20%	5%
Coarctatio aortae	4%	2%
Valvulaire pulmonalisstenose	7%	2%

* Cijfers nog niet voor alle hartafwijkingen betrouwbaar beschikbaar.

Bron: Mulder BJM, Pieper PG, Spitaels SEC, red. Aangeboren hartafwijkingen bij volwassenen. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 1999.

Volwassenen met een aangeboren hartafwijking

Met de verbeterde mogelijkheden voor therapie/chirurgie wordt de groep volwassenen met een aangeboren hartafwijking groter. 85% van de patiënten met een aangeboren hartafwijking bereikt nu immers de volwassen leeftijd. Kinderwens kan aan de orde komen en de vraag naar het eventuele herhalingsrisico; een verwijzing naar de klinisch geneticus is vaak zinnig. Ook de vraag of, in geval van een vrouw, het hart de belasting van een zwangerschap aan kan, is een belangrijke. Dit is een uitgelezen kans voor preconceptioneel advies, te geven door de behandelend cardioloog.

Het ASD, op de kinderleeftijd ongeveer 7% van het totaal aan aangeboren hartafwijkingen, is bij volwassenen de grootste groep met circa 30%. Meestal betreft het een ostium secundum defect (ASD II) en is de aandoening asymptomatisch, soms zijn er ritmestoornissen. Een zwangerschap is voor de vrouw in de regel geen probleem.

Het VSD is op de kinderleeftijd de meest frequente hartafwijking met ongeveer 30%, op volwassen leeftijd is dit veel minder vaak voorkomend. Eventuele klachten zijn afhankelijk van de grootte en een zwangerschap is voor de vrouw meestal geen probleem.

Een open ductus Botalli komt bij de kinderen in 5-10% van de totale groep voor, op volwassen leeftijd is het zeldzaam. De tetralogie van Fallot, bij kinderen ongeveer 10%, is onbehandeld zeldzaam op volwassen leeftijd.

Met de verbetering van operatieve en catheterinterventie mogelijkheden neemt de overleving van personen met een ernstige aangeboren hartafwijking toe, waardoor steeds meer patiënten met aangeboren hart/vaatafwijkingen de volwassen leeftijd bereiken. Zwangerschap, met verlaging van de perifere vaatweerstand, toename van de cardiac output, hypotensie of sterke schommelingen in de bloeddruk, de kans op afklemming van de vena cava inferior van de zwangere door de grote uterus, kan voor de vrouw een bedreiging tijdens de zwangerschap en/of partus zijn.

Van belang hierbij zijn de aard en ernst van de hart/vaatafwijkingen, medicijngebruik, kans op saturatiedaling tot < 85% (bijvoorbeeld bij rechts-links-shunting) en de kans op het ontstaan van hartritme stoornissen. Ervaring met volwassenen met een aangeboren structurele hartafwijking is groeiende.

Genetic counseling en prenatale diagnostiek

Indien een kind geboren wordt met een hartafwijking is een van de eerste vragen die de ouders stellen of 'het erfelijk is'. Vaak is de achtergrond van deze vraag het risico van een hartafwijking bij eventuele volgende kinderen, bij reeds bestaande broers en zussen en voor toekomstige kleinkinderen. Ook een volwassene die zelf met een congenitale hartafwijking geboren werd, kan naar het herhalingsrisico vragen. Bij vrouwen is ook de vraag aan de orde of zij fysiek een zwangerschap aankunnen.

Bij een normaal ontwikkelend kind met een geïsoleerd hartgebrek zonder specifieke oorzaak wordt gebruik gemaakt van empirische gegevens om het herhalingsrisico te bepalen. Het populatierisico is, zoals eerder genoemd 8:1.000 pasgeborenen. De verhoging van dit risico hangt af van het type hartgebrek, zie tabel 1. Het risico van herhaling omvat niet alleen het hartgebrek dat bij het vorige kind optrad maar 'any' hartgebrek! Empirische herhalingsrisico's zijn ook, zij het nog beperkt, beschikbaar voor aanstaande ouders die zelf met een hartafwijking geboren werden, zie tabel.

Bij een specifieke oorzaak van een hartgebrek, zoals bij een 22q11-deletie, wordt de erfelijkheidsadvisering vanuit dat kader uitgevoerd. In de *genetic counseling* worden de handelingsopties besproken in geval van een verhoogd risico.

Veel ouders maken graag gebruik van echo-onderzoek tijdens de zwangerschap, vooral om te weten of men rekening moet houden met de geboorte van een kind met een hartgebrek. Deze echo wordt rond 20 weken zwangerschapsduur gemaakt; bij deze termijn zijn veelal grote structurele afwijkingen te zien c.q. uit te sluiten. De meeste echo's prenataal worden verricht vanuit een a priori verhoogd risico. Dit is dus in de situatie van een eerder kind met een hartgebrek c.q. de man of vrouw is zelf geboren met een hartgebrek. Echter, ook vrouwen met diabetes mellitus of epilepsie komen voor dit type echo in aanmerking vanwege een a priori verhoogd risico van structurele afwijkingen bij het kind. Als bij een prenataal echo-onderzoek onverwacht een hartgebrek wordt gezien, hangt het van de situatie af of er op dat moment een indicatie bestaat voor prenatale genoomdiagnostiek. Hierbij valt te denken aan: zijn er meerdere congenitale afwijkingen; is het een hartgebrek dat bij een bepaalde chromosoomafwijking of bepaald syndroom zou kunnen passen?

Epiloog

De huisarts wordt geregeld geconfronteerd met kinderen of zelfs volwassen met een aangeboren hartafwijking en/of een syndroom, of een familielid met een dergelijke afwijking. Naast de benodigde medische zorg speelt de vraag naar oorzaak, erfelijkheid en herhalingsrisico een grote rol. Risico's van herhaling zijn veelal nog empirisch bepaald.



Aanbevolen literatuur:

Bossina et al, Aangeboren hartafwijkingen bij kinderen, Stafleu, 1969.

Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease. Churchill Livingstone, imprint of Elsevier Limited, 2003. ISBN 0 443 071039.

Moore KL. The Developing Human. Clinically oriented embryology. W.B.Saunders Company, 1982.

Mulder BJM, Pieper PG, Spitaels SEC, red. Aangeboren hartafwijkingen bij volwassenen. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 1999. ISBN 90 313 2784 0.

Nora JJ, Berg K, Nora AH. Cardiovascular Diseases. Genetics, Epidemiology, and Prevention. Oxford University Press, New York/Oxford, 1991, p59.

Pierpont MEM, Moller JH, eds. Genetics of cardiovascular disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1987.

Brande JL van den, Heymans HAS, Monnens LAH. Kindergeneeskunde. Elsevier/Bunge, 1998, 3^e druk, blz 215 – 138 hoofdstuk 10 aangeboren afwijkingen en blz 449 – 477 hoofdstuk 17 aangeboren hartafwijkingen. ISBN 90 6348 501 8.