



Niet-technische samenvatting 20185224

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ziekteverloop en behandeling van diastolisch hartfalen in varkens met risicofactoren
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	diastolisch hartfalen, therapie ontwikkeling, diabetes, chronische nierziekte, hoog vet dieet

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Bij hartfalen pompt het hart onvoldoende bloed rond om aan de vraag van het lichaam te voldoen. Dit kan worden veroorzaakt doordat het hart niet goed samenknijpt, bijvoorbeeld na een hartinfarct. Er is dan sprake van systolisch hartfalen. Echter, ook wanneer het hart niet meer goed kan ontspannen en dus zich niet goed kan vullen met bloed, kan er onvoldoende bloed rondgepompt worden. Deze vorm van hartfalen wordt diastolisch hartfalen genoemd. Wanneer dit gebeurt zullen de patiënten dezelfde klachten hebben als bij systolisch hartfalen, vaak optredend na een hartaanval. We weten dat de aanwezigheid van bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals
---	---

suikerziekte (diabetes mellitus), hoog cholesterol en nierschade, kunnen leiden tot de ontwikkeling van diastolisch hartfalen. Daarnaast komt diastolisch hartfalen vooral voor bij vrouwen na de overgang. Echter, tot heden weten we nog niet precies hoe deze risicofactoren precies bijdragen aan het ontstaan van diastolisch hartfalen. Dit betekent ook dat er nog geen behandeling voor deze ziekte is.

In dit onderzoek zal de ontwikkeling van diastolisch hartfalen bestudeerd worden. Het doel is om te onderzoeken welke mechanismen precies een rol spelen in de ontwikkeling van diastolisch hartfalen ten gevolge van de aanwezigheid van risicofactoren (suikerziekte, hoog cholesterol en nierschade). Daarnaast beogen we de invloed van geslacht en menopauze op de ontwikkeling van diastolisch hartfalen te bestuderen. Met deze kennis zullen we proberen een geschikte therapie te ontwikkelen en te testen. Verder, willen we begrijpen welke invloed geslacht en menopauze kunnen hebben op het succes van de therapie. Dit kunnen we onderzoeken door diabetes mellitus, hoog cholesterol en chronische nierschade te induceren in een varken. De volgende specifieke vragen willen we daarmee beantwoorden:

1. Welke mechanismen spelen een rol in de ontwikkeling van diastolisch hartfalen?
2. Welke therapieën zijn geschikt om diastolisch hartfalen te behandelen?
3. Is er een verschil in ontwikkeling en/of succes van behandeling van diastolisch hartfalen in premenopauzale vrouwen, mannen en postmenopauzale vrouwen?

Het overkoepelende doel van deze aanvraag is dus om diastolisch hartfalen beter te begrijpen in vrouwen en mannen om zo nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen en testen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Met dit project verwachten we een beter inzicht te krijgen in (1) de rol van risicofactoren op de ontwikkeling van diastolisch hartfalen, (2) een nieuwe therapie te vinden om diastolisch hartfalen mee te kunnen behandelen en (3) de invloed van geslacht en menopauze op ziekteontwikkeling van diastolisch hartfalen en effectiviteit van therapie.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Dit project zal worden uitgevoerd in naar schatting 303 varkens

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De proefdieren kunnen ongerief ervaren als gevolg van inductie van diabetes mellitus (suikerziekte), één van de belangrijkste risicofactoren voor diastolisch hartfalen. Dit induceren we door middel van het toedienen van de stof streptozotocine, wat een gedeelte van de insuline producerende cellen in de alvleesklier kapot maakt. Daardoor wordt er minder insuline geproduceerd en stijgen de glucosewaarden in het bloed. Hiervan kunnen dieren enkele dagen braakneigingen hebben.

Nierschade, een andere belangrijke risicofactor voor diastolisch hartfalen, wordt veroorzaakt door middel van een injectie van microscopisch kleine plastic bolletjes in de nierslagaders. Daardoor raken de nierslagaders verstopt en wordt de toevoer van bloed naar de filtratie eenheden beperkt. De dieren kunnen mogelijk milde pijn ervaren aan de nek waar een incisie heeft plaatsgevonden en de katheter zijn ingang vindt richting de nierslagader.

Verder hebben de dieren ongerief, in de vorm van desoriëntatie en pijn, tijdens het bijkomen uit de narcose en tijdens het herstel van de 3 operaties (katheter inbrengen om diabetes mellitus te induceren, chronische nierschade induceren en het plaatsen van de inwendige katheters).

Dieren kunnen ongerief ervaren door de inwendige katheters voor metingen aan hart en longen en het kan voorkomen dat dieren ziek worden als deze geïnfecteerd raken.

De dieren kunnen ongerief ervaren vanwege individuele huisvesting.

Dieren die diastolische hartfalen ontwikkelen kunnen kortademig worden in uitzonderlijke gevallen.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Het ongerief voor de proefdieren wordt ingeschat als gering voor de controle dieren die geen operaties hoeven te ondergaan en matig voor de controle dieren die wel een operatie moeten ondergaan en de dieren die risicofactoren geïnduceerd krijgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten worden de dieren geëuthanaseerd en zullen het hart en verschillende andere orgaanweefsels worden verzameld voor verder onderzoek.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Met de dierexperimenten zoals beschreven in deze aanvraag worden de veranderingen van het hart en het vaatstelsel bestudeerd die leiden tot diastolisch hartfalen. Dit is een complex, multifactorieel ziekteproces dat langzaam ernstiger wordt en waarvan van tevoren onbekend is hoe precies het verloop zal zijn. Hierdoor is een langdurig *in vivo* diermodel nodig en kan er geen gebruik gemaakt worden van simulatieprogramma's of studies *in vitro*.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Doordat een deel van de dieren chronisch geïnstrumenteerd wordt, kunnen herhaalde metingen in de tijd, binnen één dier worden verricht in wakkere toestand. Ook kan binnen één dier zowel het ontstaan van diastolisch hartfalen, als de therapeutische behandeling vervolgd worden. Daarnaast kan

de afwijkende hartfunctie direct gekoppeld worden aan diverse biomarkers in het bloed, hart en longweefsel binnen één dier. Dit vergroot de power van de statistische berekeningen, waardoor minder dieren nodig zijn om de vraagstelling te beantwoorden.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij knaagdieren de ontwikkeling van de risicofactoren en uiteindelijk diastolisch hartfalen anders verloopt dan bij mensen, daarom zal dit onderzoek verricht worden in varkens. Bij deze diersoort bestaat wel grote overeenkomst met het hart, longen en de bloedvaten van de mens.

Door te kiezen voor het varken als diermodel, is het mogelijk om diastolisch hartfalen te induceren met risicofactoren die ook bijdragen aan het ontstaan van deze ziekte bij mensen. De methoden om de doorbloeding en functie van het hart te meten, zijn deels door ons laboratorium ontwikkeld en omvatten deels beeldvormingsmethoden die in patiënten ook gebruikt worden in het ziekenhuis. De uitgebreide metingen die we uitvoeren in de dieren stellen ons in staat om het ziekteverloop te monitoren, indien nodig in te grijpen en daarmee het dierenwelzijn goed te bewaken.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

We laten de dieren wennen aan de onderzoekers en de proefomstandigheden om stress te minimaliseren en de dieren worden zo lang mogelijk in groepshuisvesting gehouden. Door dieren te belonen als ze bepaalde handelingen die nodig zijn voor het experiment vrijwillig uitvoeren, bijv. het lopen naar de verschillende ruimtes waar de experimenten uitgevoerd worden, wordt stress geminimaliseerd. De ernst van diabetes wordt vervolgd door regelmatig glucose en ketonen te meten in urine en plasma, indien nodig wordt insuline toegediend. Daarnaast zal de voedingsinname van de dieren goed in de gaten gehouden worden en eventuele insuline toediening daarop aangepast worden. De chirurgische ingrepen worden uitgevoerd door deskundig personeel, onder algehele diepe anesthesie en steriele omstandigheden. Daarnaast wordt rondom de operatie adequate pijnstilling en antibiotica toegepast. Als ernstig hartfalen optreedt, wordt het dier uit proef genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

