



Niet-technische samenvatting 2015134

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project | Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer.

1.2 Looptijd van het project | 5 jaar.

1.3 Trefwoorden (maximaal 5) |
Aangeboren hartafwijkingen
Behandeling
Pulmonale hypertensie
Ontwikkeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. | Fundamenteel onderzoek

| Translationeel of toegepast onderzoek

| Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

| Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier

| Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort

| Hoger onderwijs of opleiding

| Forensisch onderzoek

| Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

Dit project heeft als doel de prognose van patiënten met aangeboren hartafwijkingen te verbeteren.

Hiertoe zullen wij:

- de bijdragen van groei en celdeling aan het aanpassingsvermogen van het hart op aangeboren hartafwijkingen bestuderen;
- de effecten hiervan op de al bekende aanpassingsmechanismen bestuderen.

Met de verworven kennis is het mogelijk op zoek te gaan naar behandelmogelijkheden om hartfalen bij patiënten met aangeboren hartafwijkingen te voorkomen of te genezen. Ook kan de kennis gebruikt worden om hartfalen bij deze patiëntengroep in een vroege fase te herkennen en risicofactoren hiervoor aan te wijzen.

Aangeboren hartafwijkingen zijn de meest voorkomende geboortefwijkingen. Ondanks de sterke verbetering in overleving van aangeboren hartafwijkingen op jonge leeftijd overlijden veel patiënten op volwassen leeftijd aan de gevolgen hiervan. Belangrijke doodsoorzaken die gerelateerd zijn aan aangeboren hartafwijkingen zijn hartfalen, hoge bloeddruk in de longen en hartritme stoornissen. Het falen van de rechter hartkamer is de belangrijkste voorspeller van overlijden bij twee van deze oorzaken: hoge bloeddruk in de longen en hartfalen.

Rechtsfalen is een speciale vorm van hartfalen, ook omdat de rechter hartshelft op veel punten wezenlijk anders is dan de linker hartshelft: de vorm is anders, de rechter hartshelft is opgebouwd uit andere voorlopercellen en hij reageert heel anders op prikkels.

De behandeling van patiënten met rechtsfalen wordt belemmerd doordat wij:

- Niet goed weten welke signalen erbij betrokken zijn;
- De patiënten pas laat herkennen;
- Er geen specifieke therapie is voor deze vorm van hartfalen.

De oorzaken van rechter kamer falen zijn niet bekend, maar vermoedelijk speelt een langdurige overbelasting van het hart een belangrijke rol. Deze overbelasting kan worden veroorzaakt door verhoogde druk en/of door een te hoog bloedvolume in de rechter hartkamer. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat dit leidt tot verminderde ontspanning van het hart. Dit veroorzaakt een gestoorde functie van de rechter kamer in de rustfase van het hart.

Eerdere pogingen om behandelstrategieën voor rechter kamer falen te vinden, hebben bij dierproefexperimenten slechts geleid tot beperkte verbetering. Geneesmiddelen die bewezen effectief zijn bij de behandeling van linker kamer falen, hebben op de rechter kamer een gering effect.

In tegenstelling tot wat lang werd gedacht, hebben hartcellen de mogelijkheid om ook na de geboorte te delen en schade die het

In tegenstelling tot wat lang werd gedacht, hebben hartcellen de mogelijkheid om ook na de geboorte te delen en schade die het hart ondergaat (in enige mate) te herstellen. Wij vermoeden dat de groei en ontwikkeling van het hart op de kinderleeftijd een beschermend effect heeft op de hierboven beschreven doodsoorzaken. Het versterken van beschermende signalen kan ook een belangrijke strategie zijn om falen uit te stellen of te voorkomen. In het experiment willen we onderzoeken of en hoe de groei en celdeling tijdens de ontwikkelingen van het hart kunnen bijdragen aan de aanpassing op aangeboren hartafwijkingen. Een betere behandeling van rechter hartkamer falen van patiënten met aangeboren hartafwijkingen is het uiteindelijke doel.

- | | |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Wij verwachten dat de resultaten die voortkomen uit dit project bijdragen aan een verbeterde kennis over de mechanismen, het herkennen van het ziektebeeld en de behandeling ervan. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Dit project zal gebruik maken van muizen (geschat aantal: 1620) en ratten (geschat aantal: 1145). |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | <p>Bij beide diersoorten zullen onder algehele verdoving en met pijnstilling via chirurgische ingrepen aangeboren hartafwijkingen worden nagebootst.</p> <p>De operatie zal, ondanks goed ingestelde pijnstilling, kunnen zorgen voor pijn na de operatie.</p> <p>De nagebootste effecten van aangeboren hartafwijkingen zullen zorgen voor hartfalen; de dieren worden hierbij kortademig, houden vocht vast en zullen zich minder goed kunnen inspannen.</p> |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Wij delen de dierproeven in op de schaal: matig. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na de dierproef zullen de dieren worden gedood. De organen van de dieren zullen worden bewaard voor verder onderzoek. Dit materiaal kan dan in de toekomst voor eventuele andere onderzoeken worden gebruikt. |

4.1 **Vervanging**

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

Het doel van deze studie vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Op dit moment is het niet mogelijk dierproefvrije alternatieven te gebruiken. Een belangrijke reden daarvoor is dat de functie van het hart is het verpompen van bloed naar de organen. Die pompfunctie kunnen we niet in een losse cel bestuderen. Wel kunnen we delen van de analyses doen op losse cellen. Waar mogelijk zullen we dat eerst gebruiken om signalen te onderzoeken.

4.2 **Vermindering**

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

Met behulp van voorafgaande onderzoeken met kleine hoeveelheden dieren kunnen we ervoor zorgdragen dat het microchirurgisch team de chirurgische technieken goed onder de knie krijgt, voordat we beginnen met de werkelijke dierproeven. Deze dierproeven op kleine schaal zullen ons veel informatie geven om de uiteindelijke grote onderzoeken optimaal in te richten met gebruik van een zo klein mogelijke groep dieren.

Door orgaanweefsel van de dieren na de experimenten op te slaan, kunnen we deze materialen in de toekomst voor nieuwe onderzoeken gebruiken zonder dat hier nieuwe dieren voor nodig zijn.

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.

De proeven zullen worden uitgevoerd in muizen en ratten. Deze dieren zijn geschikt voor dit onderzoek omdat er zeer veel ervaring mee is opgedaan en de kennis erover groot is. Omdat muizen en ratten dieren zijn die algemeen gebruikt worden voor ziektemodellen, bestaat bovendien de mogelijkheid om orgaanweefsel op te slaan voor toekomstige experimenten.

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

Wij maken gebruik van goed ingestelde pijnstilling en verdoving bij de chirurgische ingrepen.

Als er mogelijk negatieve gevolgen ontstaan voor het welzijn van de proefdieren, zullen wij het experiment zo snel mogelijk beëindigen. Hiervoor stellen wij heldere eindpunten op waarop wij inschatten dat het ongerief van de dieren het afgesproken niveau overschrijdt. De dieren zullen regelmatig worden beoordeeld op symptomen passend bij hartfalen. Deze informatie is van belang voor het onderzoek, maar ook om de eindpunten goed in de gaten te kunnen houden.

De dieren zullen na aankomst in het lab een week rust krijgen om te wennen aan de omstandigheden. De dieren worden in

groepen van maximaal vijf gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.

Alle ingrepen worden uitgevoerd onder algehele verdoving en er is sprake van adequate pijnstilling. De dieren worden drie keer per week (en op indicatie vaker) gemonitord op tekenen van hartfalen. Bij ernstige tekenen van falen (vermoeidheid, zichtbare kortademigheid) worden dieren gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

6 augustus 2015

Beoordeling achteraf

Binnen 1 jaar na afloop van de vergunning moet een beoordeling achteraf plaats vinden.

Andere opmerkingen

Voor een groep dieren is het ongerief aangepast naar ernstig.