



Niet-technische samenvatting 2016774

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Bestudering van de ontstaanswijze van bloedingen in het hart na een behandeld hartinfarct.
1.2 Looptijd van het project	3 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Hartinfarct, vaatschade, bloeding.

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ 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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Achtergrond Vandaag de dag zijn hart- en vaatziekten nog steeds doodsoorzaak nummer 1 wereldwijd. Door moderne levensgewoontes en een verouderende wereldpopulatie, zal het aantal patiënten met hart- en vaatziekten nog verder toenemen. Dit geldt voor zowel Westerse landen als ontwikkelingsgebieden. Naast preventieve en medicamenteuze therapie, zijn er ook operatieve behandelingen beschikbaar, waarvan de dotterbehandeling het meest succesvol is gebleken. In de afgelopen decennia heeft de dotterbehandeling het overlijdensrisico op korte termijn van een hartinfarct teruggebracht naar minder dan 5%. Echter, in een groot deel van de patiënten welke voor een acuut hartinfarct behandeld worden met een dotterbehandeling, zal een deel van het hart permanent beschadigd blijven. In deze patiënten zal —ondanks het tijdig
---	---

heropenen van de kransslagader— de doorbloeding van de kleine haarvaatjes van het hart deels verloren gaan. Hierdoor wordt ter plaatse de aanvoer van zuurstof ernstig beperkt. Dit wordt ook wel *no-reflow* genoemd en gaat gepaard met een verhoogde ziekte- en sterftelast.

Ondanks uitgebreid onderzoek zijn de exacte oorzaken voor no-reflow nog niet bekend. In het verleden zijn meerdere mechanismes als oorzaak voorgedragen, zoals vochtophoping (oedeem), verstopping met kleine bloedpropjes (microthrombi) en ophoping van ontstekingscellen (immuncellen), maar solide bewijs hiervoor ontbreekt.

Recent gepubliceerd onderzoek uit onze groep heeft echter aangetoond dat ter plaatse van no-reflow, er ernstige beschadiging is van de kleine bloedvaatjes en dat rode bloedcellen massaal buiten de bloedbaan zijn getreden en zich ophopen in de hartspier zelf. Deze vorm van bloeding wordt ook wel intramyocardiale hemorragie of IMH genoemd. Deze bevinding staat in contrast met de eerdere hypothese dat bloedpropjes verantwoordelijk zijn voor het no-reflow fenomeen en zet vraagtekens bij het gebruik van bloedverdunners rondom een dotterprocedure.

Doelstelling

Dit onderzoeksproject richt zich op IMH en heeft als hoofddoel de ontstaanswijze van IMH te doorgronden. Er wordt hierbij specifiek gekeken naar de rol van de cellen waaruit de haarvaatjes zijn opgebouwd, de endotheelcellen en naar de invloed van de huidige medicatie (in het bijzonder bloedverdunners) op het optreden van IMH.

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

Wij verwachten dat dit onderzoeksproject inzicht zal geven in de ontstaanswijze van intramyocardiale hemorragie (IMH) na een hartinfarct. Hierbij zal meer duidelijk worden over de invloed van de enkele veel voorschreven medicijnen op het optreden van IMH. Tevens zullen enkele mogelijke behandelopties, welke gericht zijn tegen vaatschade, worden getest.

Wetenschappelijk belang

Voordat er een adequate behandeling tegen IMH ontwikkeld kan worden, is het van groot belang dat eerst de basismechanismen worden doorgrond, welke verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van IMH. Hiervoor is gedegen kennis nodig van de verschillende processen die spelen in het hart rondom een dotterbehandeling.

Maatschappelijk belang

Nederland telt 1 miljoen hart- en vaatpatiënten en jaarlijks krijgen er 30.000 mensen een hartinfarct in ons land. Dat zijn ongeveer 80 mensen per dag. Het merendeel van deze patiënten zal een dotterbehandeling ondergaan, en daarbij mogelijk IMH ontwikkelen. Indien IMH voorkomen of genezen kan worden, is dit van groot maatschappelijk belang.

- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten, 760 dieren.

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

Alle behandelingen zullen onder algehele anesthesie worden uitgevoerd en de dieren zullen niet uit deze anesthesie ontwaken. Hierdoor wordt het welzijn van de dieren niet negatief aangetast.

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

De verwachte ernst van de verschillende dierproeven in dit project is geschat op licht en geldt voor alle dieren.

- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het eind van de experimenten zullen de dieren worden gedood en zal weefsel worden uitgenomen voor verdere analyse.



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.

Hart- en vaatziekten zijn in oorsprong zeer complex en dit geldt met name voor de reeks aan kort opeenvolgende veranderingen die optreden rondom een acuut hartinfarct. Hierbij spelen niet alleen de eigenschappen van het weefsel een rol, maar ook specifieke veranderingen in bloeddruk en –stroomsnelheid, evenals de instroom van bloedplaatjes en afweercellen (immuuncellen). Doordat al deze elementen van invloed zijn, kan het geheel niet goed worden nagebootst buiten het lichaam. Daarom zijn er proefdieren nodig om dit onderzoek uit te voeren.

4.2 Vermindering

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

Gebaseerd op resultaten uit eerdere dierproeven uit onze groep hebben wij een inschatting gemaakt van het te verwachten effect. Middels een statistische analyse kan worden uitgerekend wat het kleinste aantal dieren is, dat nodig is om een statistisch significant verschil aan te tonen. Daarnaast zullen de dieren deels als eigen controle worden gebruikt, waardoor het aantal benodigde dieren verder wordt teruggebracht.

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.

Er is gekozen voor een hartinfarctmodel met ratten. Ratten hebben een hart dat zeer vergelijkbaar is met de mens, en ze zijn goed hanteerbaar. Hierdoor wordt dit model wereldwijd gebruikt voor dergelijk onderzoek en is veelvuldig beschreven in wetenschappelijke literatuur. Bovendien is er in onze onderzoeksgroep ruime ervaring met dit model.

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

De operatieve ingreep zal onder narcose en met pijnbestrijding worden uitgevoerd. De dieren zullen aan het eind van de ingreep –terwijl zij nog onder narcose zijn– worden gedood, om het hart uit te kunnen nemen voor verdere (microscopische) analyse.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 februari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee