

Cardiac dyssynchrony : structural, functional, transcriptional and pharmacological aspects

Citation for published version (APA):

van Middendorp, L. B. (2015). *Cardiac dyssynchrony : structural, functional, transcriptional and pharmacological aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150904lm>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150904lm](https://doi.org/10.26481/dis.20150904lm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisatie

Op dit moment lijden in Nederland 150.000 mensen aan hartfalen. Dit heeft een grote maatschappelijk impact aangezien dit gepaard gaat met ongeveer 70.000 ziekenhuisopnames en 6500 sterfgevallen per jaar. De jaarlijkse kosten werden in 2007 reeds op 455 miljoen euro geschat. Het is daarmee een van de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland. Deze aantallen zullen in de komende jaren verder stijgen als gevolg van de vergrijzing en door betere behandeling van acute cardiale ziektes, zoals hartinfarcten. (bron Nederlandse Hartstichting).

Van alle patiënten met hartfalen heeft ongeveer een kwart een geleidingsstoornis. Deze geleidingsstoornis geeft een dyssynchrone (ongelijktijdige) elektrische activatie en contractie van het hart, wat uiteindelijk als gevolg heeft dat het hart minder goed contraheert en de hartfunctie vermindert. De behandeling van deze geleidingsstoornis is sterk verbeterd met de komst van cardiale resynchronisatie therapie (CRT). Deze specifieke pacemaker therapie verbetert de prognose en vermindert de klachten van patiënten met dyssynchroon hartfalen. Momenteel worden er per jaar ongeveer 3000 CRT pacemakers geïmplant. Echter uit meerdere studies blijkt dat nog steeds een derde tot de helft van de ontvangers van een CRT pacemaker niet of onvoldoende reageert op deze therapie. Naast de niet onaanzienlijke kosten aspect van deze pacemakers, is het van belang om te realiseren dat de patiënten wel aan de risico's van het implanteren worden blootgesteld en aan eventuele complicaties van het hebben van een pacemaker, zoals infecties bij de pacemaker of de elektroden. Een betere begrip van het onderliggende ziektebeeld en betere diagnose zijn dus van wezenlijk belang voor een optimalisatie van de behandeling.

In dit proefschrift gaat het vooral om het betere begrip van het ziektebeeld. Om dit begrip te verbeteren is gebruik gemaakt van proefdieren, waarbij de meeste resultaten zijn voortgekomen uit een honden model. Het onderzoek kon niet in mensen worden uitgevoerd omdat veel metingen uitgebreid en invasief zijn (katheters en andere apparatuur worden in het lichaam gebracht). Daarnaast zijn ook een groot aantal weefselmonsters van het hart genomen zijn. We zijn ons bewust van de maatschappelijk implicaties van het gebruik van grote proefdieren voor onderzoek. We hebben ook uitvoerig gediscussieerd of er alternatieven zijn voor het gebruik van honden. Echter, het geleidingsstelsel van andere diersoorten is dermate anders dan die van de hond en de mens dat in verscheidene studies gebleken is dat een geleidingsstoornis in andere diersoorten niet te vergelijken is met die in de mens of hond. Om de translationele waarde van het onderzoek zo

groot mogelijk te laten zijn is daarom voor de hond als proefdier gekozen. Daarnaast hebben we altijd getracht om de aantallen te reduceren en de proeven te verfijnen ter vermindering van het ongerief.

Het onderzoek, zoals dat in dit proefschrift beschreven is, valt onder een groter, overkoepelend project genaamd "Biomarkers to predict cardiac failure, arrhythmias and success of treatment (COHFAR)". Dit project valt onder CTMM (Center for Translational Molecular Medicine), een publiek-privaat samenwerkingsverband voor translationeel onderzoek. Het COFHAR project heeft in de afgelopen vijf jaar goede resultaten opgeleverd.

De belangrijkste mogelijk translationele resultaten van dit promotie onderzoek worden hier besproken. Allereerst bleken de recent ontdekte microRNAs sterk en volgens een vast patroon te veranderen in harten met dyssynchroon hartfalen. Deze gegevens hebben bijgedragen tot een beter begrip van het proces van hypertrofie en fibrose in de hartspier. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of deze microRNAs gebruikt kunnen worden als biomarker ter voorspelling van het effect van CRT en/of ingezet kunnen worden voor de behandeling van dyssynchroon hartfalen.

Vervolgens heeft een nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht geresulteerd in de publicatie van *hoofdstuk 7* dat het mogelijk nut van CNA35 als biomarker voor myocardiale fibrose beschrijft.

Tenslotte heeft dit onderzoek aangetoond dat anti-aritmische geneesmiddelen nog voorzichtiger gebruikt moeten worden in harten met dyssynchroon hartfalen dan in normale harten, omdat ze de elektrische geleiding nog verder vertragen. Tevens bleek dat het aanvankelijk positief beoordeelde nieuwe geneesmiddel Vernakalant de mate van dyssynchronie en de pompfunctie evenveel verslechterde als het conventionele Flecainide.