

ONDERZOEK GEFINANCIERD DOOR HET FONDS



Pathologie van de aortaklep

| Dokter Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Dokter Zahra Mosala Nezhad heeft heel recent met succes haar doctoraatsthesis over materiaal voor kleptransplantatie verdedigd aan de UCL. Haar onderzoek werd gerealiseerd met de steun van ons Fonds.

Voor een goed begrip van dit onderwerp is het nuttig bondig samen te vatten wat de bloedsomloop en het kleppenstelsel van het hart omvatten.

De belangrijkste rol van de bloedsomloop is zuurstofrijk bloed te transporteren van de longen naar de cellen van gans het lichaam, en vervolgens het zuurstofarm en koolzuurgasrijke bloed terug naar de longen te brengen. Deze functie wordt verzekerd door de hartspier die als een pomp fungeert.

Elke hartslag vertegenwoordigt een 'hartcyclus', bestaande uit een contractiefase van de hartspier waardoor bloed kan worden uitgestoten (systole) en een ontspanningsfase gedurende dewelke het hart zich opnieuw vult (diastole), tot aan de volgende samentrekking. Het bloed afkomstig van de diverse organen via het veneuze stelsel en de rechtervoorkamer wordt uitgestoten tijdens elke systole door de rechterventrikel in de pulmonale arteriële bloedsomloop naar de longen, waar het zuurstof opneemt en koolstofdioxide afstaat. De bloedflux

stuurt het bloed vervolgens naar de linkervoorkamer en vervolgens de linkerventrikel, waarna het uiteindelijk wordt uitgestoten via de systemische arteriële bloedsomloop naar de perifere organen, waar het zuurstof en voedingsstoffen aflevert. Dankzij de opeenvolging van deze fasen voert het hart haar pompfunctie uit. Elke dag pompt het hart ongeveer 8.000 liter bloed, goed voor 100.000 hartslagen. Het is niet moeilijk te begrijpen dat het hart in goede staat moet verkeren om zulk een aanzienlijke taak te volbrengen.

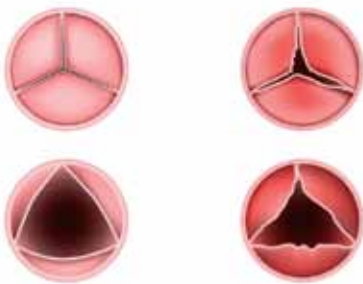
Het hartkleppensysteem

De hartkleppen zijn anatomische structuren die de diverse hartholten van elkaar scheiden. Zij verhinderen reflux tijdens de vullingen en ledigingen ervan bij elke hartslag.

Er zijn er vier: de *tricuspidalisklep* scheidt de rechtervoorkamer van de rechterventrikel, de *pulmonalisklep* scheidt de rechterventrikel van de arteria pulmonalis, de *mitralisklep* scheidt de linkervoorkamer van de linkerventrikel, en de *aortaklep* scheidt de linkerventrikel van de aorta.

Biologische kleppen, van menselijke of dierlijke oorsprong, zijn onderhevig aan degeneratieve verschijnselen en moeten daarom soms vervangen worden. Vandaar het belang om het onderzoek in dit domein voort te zetten.

HEART VALVE DISEASE



Links een normale klep, open en gesloten. Rechts, klepinsufficiëntie (de klep sluit niet helemaal) en een gestenoseerde klep (opent niet volledig).

Het hart is een spier die autonoom werkt, anders gezegd het genereert zelf elektrische impulsen vanuit een groep cellen gelegen in de rechters voorkamer, een soort elektrische centrale met als naam 'sinusknoop'. De aldus geproduceerde stroom vloeit via een netwerk van conductievezels en veroorzaakt een synchrone samentrekking van de hartspiercellen.

Het hart heeft dus vier kleppen die elk gelegen zijn aan het uiteinde van één van de hartholten. Wanneer een samentrekking van de hartspier (myocard) het bloed in een holte brengt, sluiten de kleppen zich om reflux van bloed te verhinderen en een correct debiet te verzekeren naar de periferie.

Wanneer een klep niet volledig sluit, wordt deze anomalie 'klepinsufficiëntie' genoemd, met als gevolg een reflux van bloed naar de vorige hartholte, waardoor de hartspier verplicht wordt meer inspanningen te leveren om een normaal bloeddebiet in het lichaam te behouden.

Wanneer een klep zich niet correct opent, – iets wat optreedt wanneer de kleppen te stroef zijn of wanneer hun blaadjes samenkleven – is er sprake van een klepstenose (vernauwing). In dergelijk geval moet het myocard eveneens meer inspanning leveren om het bloed door de vernauwde klepopening te sturen.

Klepaandoeningen zijn soms aanleiding tot diverse bloedsomloopproblemen: hartritmestoornissen, CVA's, pulmonale hypertensie, hartinsufficiëntie of hartdecompensatie.

Er zijn diverse oorzaken van klepletels: congenitale misvormingen, acuut gewrichtsreuma, endocarditis of nog sleet als gevolg van veroudering.

Wanneer een klep ernstig aangetast is, is het soms nodig ze te herstellen of te vervangen.

Welke klepoperaties komen in aanmerking?

Naargelang van het type pathologie, kan men de aangetaste klep herstellen (bijvoorbeeld door implantatie van een kleine

ring om de vorm en de functie van de klep te herstellen of door een directe ingreep op de klepblaadjes), of de klep volledig vervangen. Dit bestaat uit het wegnemen van de beschadigde klep en het vervangen door een biologische of mechanische prothese. In functie van diverse klinische en/of technische parameters zijn dit openhartoperaties of operaties via vasculaire weg aan de hand van een katheter.

Mechanische kleppen hebben als voordeel dat ze niet moeten worden vervangen, maar ze vergen de inname van anticoagulantia. Ze bestaan uit synthetische materiaal dat niet biocompatibel is en aanleiding kan geven tot fibrose, retractie en verkalking, en dit materiaal kan nieuwvorming van weefsel niet bevorderen. Anderzijds is dit materiaal vrij stijf en kan het leiden tot inflammatoire reacties en endocarditis (infectie van de interne hartwand).

Biologische kleppen (bioprothesen), van humane of dierlijke oorsprong, zijn dan weer vatbaar voor degeneratie. Ze moeten soms worden vervangen. Vandaar het belang om onderzoek te blijven doen, voor een betere tolerantie van klepoperaties op lang termijn.

Wanneer cardiovasculaire chirurgen geconfronteerd worden met een disfunctionele structuur te wijten aan een congenitaal of verworven letsel, gebruiken ze biologisch weefsel als anatomisch substituuut. Autologe en heterologe enten van pericard die traditioneel worden gebruikt voor klepherstellingen kunnen aanleiding geven tot fibrose, verdikkingen, verkalkingen of inkrimpingen met de tijd en bevorderen de groei van weefsel niet. Synthetisch materiaal is van nature niet compatibel, is vrij stijf en kan endocarditis veroorzaken (infectie van de interne hartwand) of inflammatoire reacties. In het steeds meer uitgebreide domein van de herstellingen die kunnen worden uitgevoerd in de cardiovasculaire chirurgie is de aard van het gebruikte materiaal een belangrijke parameter voor het succes en leefbaarheid van de ent. Het is evident dat nog vooruitgang moet worden geboekt om de huidige

➔ Ons onderzoek draagt bij tot een betere kennis van dit herstellmateriaal voor aortaklepletsels, maar het onderzoek moet nog worden voortgezet.



Dokter Zahra Mosala Nezhad, hartchirurg in opleiding, UCL.

beperkingen van diverse technieken op te lossen.

Autoloog pericard en correct bewerkt runderpericard beschikbaar in de handel worden vaak gebruikt voor dit type ingrepen, met vergelijkbare resultaten op lange termijn: volgens onze studies blijft de ent ongeveer 8 jaar werkzaam.

ONS HART Dokter Mosala Nezhad, u voert al meerdere jaren onderzoek uit aan de Cliniques Universitaires Saint-Luc over een patch voor klepreparatie?

➔ Dr. Z. Mosala Nezhad. Inderdaad, het onderzoek gaat over CorMatrix (commerciële benaming), een materiaal voor cardiovasculaire reconstructie in het kader van pathologie van de hartkleppen. CorMatrix is in feite een soort acellulaire extracellulaire matrix, afkomstig van varkensdarmsubmucosa. Het ziet eruit als een organische folie, met nog enkel collageen, elastine en enkele andere moleculaire componenten; doel is een kolonisatie door bloedcellen van de gastheer die een celkern bevatten.

Tests werden uitgevoerd in verschillende experimentele studies (autologe en heterologe enten, plaats van implantatie ...) om de beste entmethode voor dit materiaal na te gaan en de beste efficiëntie/tolerantieverhouding te verkrijgen.

Men heeft vastgesteld dat CorMatrix immunitaire reacties veroorzaakt en tekenen van afstoting van een lichaamsvreemde stof, in tegenstelling tot de resultaten van preklinische studies uitgevoerd met extracardiale entites.

De experimentele opzet werd dan ook gewijzigd via implantatie van een bioprotese met drie blaadjes in de thoracale aorta, een meer gecompliceerde hemodynamische omgeving met meer eisen. De resultaten waren eerder teleurstellend, zowel vanuit functioneel als mechanisch oogpunt, als gevolg van onaangepaste remodeling en vroegtijdige verkalking van het implantaat.

Men heeft kunnen vaststellen dat de opbouw van CorMatrix, de hoeveelheid geïmplanteed weefsel en de implantatiesite belangrijke factoren zijn die het finale resultaat beïnvloeden. In dit experimentele model zijn de reactie van de gastheer en de remodeling verschillend van die bij subcutane implantaten, wat wijst op het belang van anatomische en fysiologische kenmerken van de implantatiesite.

Tenslotte hebben we ook CorMatrix bestudeerd in een aortacuspis in permanent contact met de bloedstroom en onderworpen aan heftige hemodynamische omstandigheden. Ook dit implantatiemodel faalde.

O.H. Tot welk besluit komt u in het huidige stadium van uw onderzoek?

➔ Dr. Z. Mosala Nezhad. Ons onderzoek wijst erop dat CorMatrix in zijn huidige presentatie niet superieur lijkt aan de meer conventionele materialen en niet kan worden beschouwd als een ideale oplossing voor klepherstellingen; dit wordt overigens bevestigd door klinische rapporten uit diverse bronnen. Ons onderzoek heeft desondanks toch bijgedragen tot een betere kennis van het gebruik van dit type ent.

Na implantatie heeft CorMatrix het potentieel te remodeleren en te gelijken op het omringende weefsel. Toch zullen er nog functionele stoornissen en bepaalde ongewenste kenmerken waargenomen bij de remodelering moeten worden opgelost vooraleer dit product in de kliniek kan worden toegepast.

Voor wat de reconstructie van aortakleppen met CorMatrix betreft, is verdere studie gewenst om de duurzaamheid op lange termijn te evalueren. ■



Het menselijk leed trachten lenigen

| Dokter Jean-Marie SEGERS, medisch journalist



ONS HART Dokter Mosala Nezhad, waarom koos u voor de geneeskunde?

Ik behoor tot diegenen die van mening zijn dat wetenschap een grote intrinsieke schoonheid bezit. Wetenschappers zijn als kinderen geconfronteerd met onverklaarde natuurlijke fenomenen. We moeten niet geloven dat alle wetenschappelijke vooruitgang kan worden samengevat in mechanismen, machines en tandwielen, die overigens een eigen schoonheid bezitten [...] maar het lijkt me vooral een kwestie van permanente avontuurlijke ingesteldheid en intense nieuwsgierigheid.
Marie CURIE (1867-1934)

→ Dr. Z. Mosala Nezhad. Als kind was ik heel actief en had ik bijzondere belangstelling voor de natuur, de dieren, de planten... Ik wenste eveneens het leed van de mensen te lenigen, en ik moet toegeven dat mijn familie steeds mijn betrachtingen heeft aangemoedigd, en dat ze me de nodige middelen heeft gegeven om mijn studies te vervolledigen. Mijn geliefde grootmoeder is overleden aan een hartaanval, en daar waar ze leefde, in Iran, waren de middelen schaars qua cardiologische zorgen. Haar verlies heeft me veel verdriet gedaan. Ik was toen 7 jaar oud, en dat heeft bijgedragen om te beslissen arts te worden, om het menselijk leed te verminderen.

Wat betreft de hartchirurgie: het gaat hier eerder om een toeval, wat anderen het lot zouden noemen, het feit dat ik gepasseerd ben in een dienst voor hartchirurgie, en dat ik ogenblikkelijk gefascineerd ben geraakt toen ik een openhartoperatie bijwoonde, met dat regelmatig kloppen van de hartspier.

O.H. En hoe kwam u tot research?

→ Dr. Z. Mosala Nezhad. Mijn debuut in het medisch onderzoek situeert zich toen ik in

vorming was in Qatar. Ik stelde me vele vragen over de pathologie met dewelke ik geconfronteerd werd en over de voorgestelde behandelingen, en ik wenste betere therapeutische oplossingen te vinden. Mijn leermeesters hebben een belangrijke rol gespeeld door te wijzen op het belang van het wetenschappelijk onderzoek en het lezen van talrijke wetenschappelijke artikels, en ze hebben mijn eerste stappen in die richting begeleid. Ik heb bijzondere interesse ontwikkeld voor aandoeningen van de hartkleppen en ik ben fier en erkentelijk in België in het Hôpital St Luc van de UCL een professionele omgeving van heel hoge kwaliteit gevonden te hebben.

Ik wens hier te onderstrepen dat de onderzoeksteams hartchirurgie van St Luc uitstekend zijn, en dat ze met hun talrijke wetenschappelijke bijdragen terecht behoren tot de elite op wereldvlak in dat domein.

De aortaklepchirurgie is nu goed gevorderd en veilig en biedt een beter alternatief dan de vervanging van de klep, want hiermee vermijdt je behandeling met anticoagulantia. Toch blijven er nog vele vragen op te lossen en dus is vooruitgang gewenst, onder meer qua implantatie van herstelweefsel en levensduur van die implantaten.



Koepel van Teheran.

O.H. Hoe verzoent u onderzoek, lesgeven en medische praktijk?

→ **Dr. Z. Mosala Nezhad.** Dat zijn activiteiten die onderling verwant zijn en elk belangrijk zijn, ondanks specifieke dynamieken en bijzondere vereisten. Klinische activiteiten zijn het belangrijkste want ze impliceren verantwoordelijkheid jegens zieke mensen.

Hoe dan ook, denk ik dat ik geen ander beroep zou hebben kunnen vinden. En voor wat het evenwicht betreft tussen professionele activiteiten en privéleven, moet je die vinden via een levenshygiëne die ruimte biedt aan intermenselijke relaties en aan hobby's. Dat is niet altijd simpel, maar met een beetje ervaring raak je er wel. Mijn hobby's zijn schrijven, onder meer gedichten, vervolgens eten klaarmaken en activiteiten buitenshuis in het algemeen. Ik hou ook van autoraces.

O.H. Wat vindt u bijzonder interessant in uw activiteit als vorsers?

→ **Dr. Z. Mosala Nezhad.** Wellicht een zekere vorm van nieuwsgierigheid. Zovele problemen zijn niet opgelost, maar tegelijkertijd openen ze nieuwe perspectieven, en bijdragen tot oplossingen is heel lonend. Onderzoekers verkennen het onbekende, zonder altijd te weten waartoe dit kan leiden. Een mooi voorbeeld was het toevallig ontdekken van penicilline. Tijdens mijn jaren

van onderzoek werd ik aangespoord mijn denkwijze te verdiepen, en het groepswork was zeer de moeite waard en verrijkend.

O.H. Zijn er ook negatieve aspecten?

→ **Dr. Z. Mosala Nezhad.** Een van de minpunten is de traagheid waarmee je resultaten bereikt, die niet steeds aan de verwachting voldoen, en het kan gebeuren dat een experiment wordt afgeschaft, wat frustrerend is, vooral gezien de subsidies en andere financiële kosten. Daarom is teambuilding belangrijk om de motivatie te behouden. Samenwerking met andere onderzoeksdiensten is ook erg belangrijk.

O.H. Bent u van plan uw onderzoeksactiviteiten verder te zetten?

→ **Dr. Z. Mosala Nezhad.** Heel zeker, ik hou van mijn beroep en ik voel me bevoorrecht en vereerd om deze activiteiten te kunnen uitvoeren. Het domein van de hartklepchirurgie evolueert voortdurend. Er is veel vooruitgang geboekt, met name bij reparatietechnieken voor hoog-risico kwetsbare personen, maar er blijft nog werk. Ik ben optimistisch aangaande verder onderzoek en toekomstige vooruitgang op dit gebied... ■