

Bernheimprijs beloont onderzoek over rechterhartinsufficiëntie



Jacqueline Bernheim
1938-1944

De Jacqueline Bernheimprijs draagt de naam van een 6-jarig meisje dat slachtoffer werd van het nazisme en op 25 mei 1944 in Auschwitz werd omgebracht.

Dankzij deze Prijs treedt zij uit de schaduw der vergetelheid en wordt een jonge Belgische onderzoeker in de schijnwerpers gezet.

De Prijs werd dankzij een legaat van haar moeder, Olga Bernheim, ingesteld door het Fonds voor Hartchirurgie en voor het eerst in 1998 toegekend.

Elk jaar beloont de Jacqueline Bernheimprijs onderzoek in het domein van de cardiologie en de cardiale chirurgie. Voor het jaar 2013 ging de prijs naar de dokters Céline en Laurence Dewachter voor hun onderzoek over rechterventrikelsufficiëntie dat de steun genoot van het Fonds voor Hartchirurgie. Beide laureaten deden onderzoek in het kader van het laboratorium voor fysiologie en fysiopathologie van de Faculteit Geneeskunde van de Université Libre de Bruxelles.

Volgens een raming van de Europese Vereniging voor Cardiologie aan de hand van gegevens uit 51 landen (met meer dan 900 miljoen inwoners), worden tekens van hartinsufficiëntie gezien bij meer dan 10 % van de bevolking ouder dan 70 jaar en bij meer dan 20 % na 80 jaar. Het onderzoek beloond door de Bernheimprijs situeert zich dus in het kader van een waar publiek gezondheidsprobleem.

Vooraleer hierover te spreken met de twee laureaten, vatten we de betrokken pathologie even bondig samen.

Bloedsomloop in een notendop

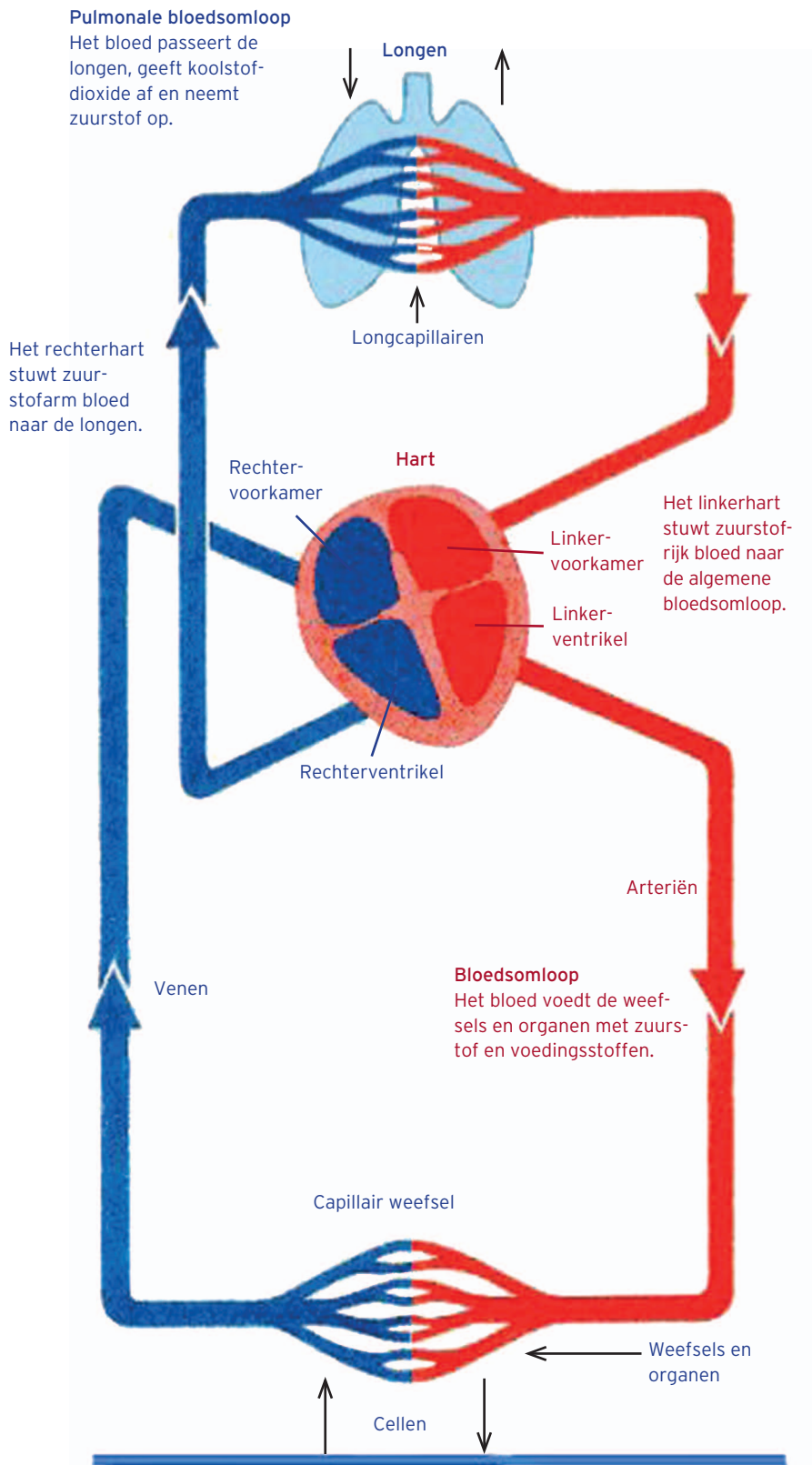
De bloedsomloop heeft als belangrijkste taak het transport van zuurstofrijk bloed uit de longen naar alle cellen van het lichaam, en

vervolgens de terugkeer van zuurstofarm en koolzuurrijk bloed naar de longen. Deze functie wordt waargenomen door de hartspier, die als pomp fungeert.

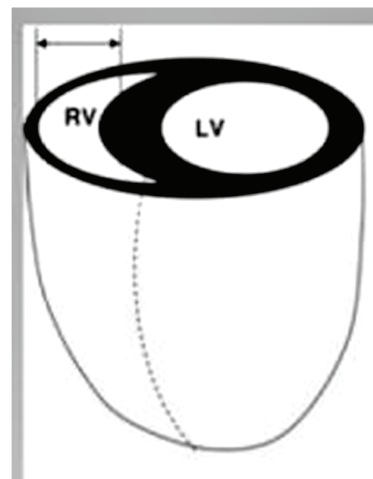
Elke hartslag komt overeen met een 'hartcyclus', die bestaat uit een contractiefase van de hartspier met expulsie van bloed (systole) en een relaxatiefase met een nieuwe vulling van het hart (diastole), juist vóór de volgende contractie. Het bloed afkomstig van diverse organen wordt via het veneuze systeem en de rechtervoorkamer tijdens elke systole uitgestoten door de rechterventrikel in de pulmonale arteriële bloedsomloop die naar de longen gaat waar het van zuurstof wordt voorzien en ontdaan wordt van koolstofdioxide. Vervolgens gaat de bloedstroom naar de linkervoorkamer en de linkerventrikel en volgt er een ejectiefase via de systemische arteriële bloedstroom naar de perifere organen, met afgifte van zuurstof en voedingsstoffen. Dankzij deze opeenvolgende fasen kan het hart zijn pompfunctie uitvoeren. Elke dag pompt het hart ongeveer 8.000 liter bloed dankzij ongeveer 100.000 hartslagen. Het is dan ook gemakkelijk te begrijpen waarom het hart in goede toestand moet verkeren om zulk een aanzienlijke taak te verrichten.

Hartkleppen zijn anatomische structuren die de verschillende hartholten van elkaar schei-

FIGUUR 1: A. Bloedsomloop

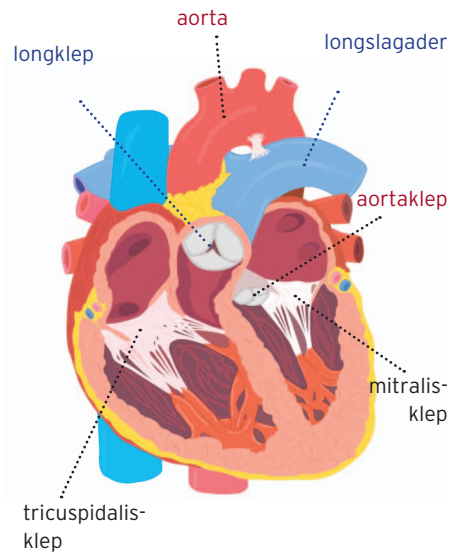


FIGUUR 2



Dit schema toont de verschillen tussen de linkerventrikel (LV) waarvan de spierwand dikker is, omdat ze een grotere weerstand moet overwinnen (bloed stuwten in alle perifere weefsels en organen), en de rechterventrikel (RV), die dunner is, met als enige taak het bloed naar de longen te sturen.

B. Hartkleppen



den. Ze verhinderen reflux tijdens de vullings- en ledigingsfasen, bij elke hartslag.

Er zijn vier hartkleppen: de tricuspidalklep scheidt de rechterschouderkamer van de rechterkamer, de pulmonalklep scheidt de rechterventrikel van de arteria pulmonalis, de mitralisklep scheidt de linkershouderkamer van de linkerventrikel en de aortaklep scheidt de linkerventrikel van de aorta.

Het hart is een spier die autonoom werkt, met andere woorden genereert het zelf elektrische impulsen vanuit een groep cellen gelegen in de rechtershouderkamer, een soort elektrische centrale die de 'sinusknoop' vormt. De aldus geproduceerde stroom circuleert door een reeks geleidingsvezels, waardoor synchrone samentrekking van de hartspiervezels optreedt.

Wat is hartinsufficiëntie?

Hartinsufficiëntie treedt op wanneer het hart niet langer voldoende kracht kan opbrengen om het bloed in de arteriën te sturen of wanneer het zich minder goed met bloed vult omdat het stijf is geworden of gedilateerd. Elke hartcontractie is dan bijgevolg minder efficiënt. Het hart heeft meer tijd nodig om in de arteriën te passeren en heeft de neiging om zich op te hopen in de venen. Gewoonlijk treft hartinsufficiëntie één van beide ventrikels, de rechter of de linker. In sommige gevallen zijn beide ventrikels aangetast.

Linkerhartinsufficiëntie is de meest frequente vorm. Vocht stapelt zich in een eerste stap op in de longen, wat leidt tot duidelijke ademhalingsproblemen (kortademigheid, fluitende ademhaling, enz.) en in een tweede stap, wanneer er zich secundaire rechterhartinsufficiëntie ontwikkelt, in andere organen, wat onder meer leidt tot het verschijnen van gezwollen enkels en benen. Jarenlang niet of slecht behandelde systemische arteriële hypertensie en coronaire aandoeningen (verzwakt hart door angoraanvallen of hartinfarcten) zijn hiervan de belangrijkste oorzaken.

Mogelijke complicaties

Die variëren volgens de gezondheidstoestand van de patiënt, de leeftijd, de oorzaak van de hartinsufficiëntie en de ernst ervan. Niet behandelde hartinsufficiëntie kan snel leiden tot ernstige complicaties. Vocht stapelt zich op in de longen en bemoeilijkt de ademhaling. Het risico van aritmie en hartstilstand neemt toe. Wanneer er zich een bloedklonter vormt in de venen, kan die loskomen en de arteria pulmonalis obstrueren (longembolie), een soms dodelijke complicatie. Tenslotte kan bij gebrek aan behandeling hartinsufficiëntie vitale organen zoals de lever en de nieren aantasten.

We hadden de kans om twee laureaten van de Bernheimprijs te ontmoeten en hen enkele vragen te stel-

len over hun onderzoek.

Ons Hart. Een goed begrip van de werking van het hart in normale en pathologische situatie lijkt essentieel om een ziek hart te herkennen, ook wanneer de disfunctie miniem is, en dit zo vroeg mogelijk. Is het hierover dat uw onderzoek gaat?

Dr. Céline Dewachter. Ons onderzoek spitst zich toe op de werking van de rechterventrikel. De rol van de rechterventrikel werd lange tijd als verwaarloosbaar ingeschat, als een gewone passieve verbinding tussen de systemische veneuze bloedsomloop en de pulmonale arteriële bloedsomloop. Sommige vorsers hebben op de rechterventrikel experimenteel letsels toegepast en zijn zelfs beginnen twijfelen over het nut van zijn samentrekkingsfunctie. In feite weten we nu, dankzij een beter begrip van de cardiovasculaire fysiologie, dat de rechterventrikel een vooraanstaande rol speelt bij het behoud van de pulmonale bloedsomloop, dankzij snelle flux en lage druk. De rechterventrikel heeft dan een ook een sterk verschillende anatomie ten opzichte van de linkerventrikel die bloed moet sturen naar gans het lichaam en daarvoor een sterke weerstand moet overbruggen. De musculaire wand van de linkerventrikel is dan ook duidelijk dikker dan die van de rechterventrikel. Dit legt uit dat de rechterventrikel sneller 'voorbijgestreefd' is wanneer ze een toename van de toestromende bloedsomloop moet overbruggen, dus die van de pulmonale arteriële bloedsomloop, vermits zijn belangrijkste rol erin bestaat bloed naar de longen te sturen met als doel zuurstofopname en afgifte van koolstofdioxide.

O.H. Is de fysiologie van de rechterventrikel dan verschillend van die van de linkerventrikel?

Dr. Laurence Dewachter. Inderdaad, en daarom wordt hierover speciaal onderzoek verricht. Toch moeten we vermelden dat er een grote onderlinge afhankelijkheid bestaat tussen beide ventrikels, vandaar het feit dat geïsoleerd falen van één enkele ventrikel zeldzaam is, want falen van de ene leidt meestal tot disfunctie van de andere.

Rechterinsufficiëntie betekent dus dat er geen voldoende debiet meer is voor een goede hemodynamica, en dat kan de vitale prognose aantasten. Dit treedt meestal op secundair aan pulmonale hypertensie. Die dan weer vaak het gevolg is van linkerhartinsufficiëntie, of een longembolie, of een zeldzame aandoening zoals arteriële pulmonale hypertensie, of meer frequente longaandoeningen zoals COPD of emfyseem. Pulmonale hypertensie secundair aan deze pathologische situaties uit zich als een toename van de weerstand tegen de ejectie van bloed, groter dan de contractiele kracht van de rechterventrikel, met functionele insufficiëntie als gevolg. Zo gezien lijkt alles vrij simpel. Maar dat is onjuist, want er rest nog heel veel

te ontdekken over rechterventrikelsufficiëntie, dus het onderwerp van ons onderzoek, des te meer dat de huidige behandelingen gebruikt bij de behandeling van (arteriële) pulmonale hypertensie vaak onbevredigend zijn.

O.H. Hoe hebt u het probleem dan aangepakt?

Dr. C.D. We hebben twee experimentele modellen gebruikt om na te bootsen wat er gebeurt bij rechterventrikelsufficiëntie. Het eerste is een model van persisterende rechterventrikelficiëntie als gevolg van acute overload veroorzaakt door een tijdelijke constrictie van de arteria pulmonalis bij de hond, die leidt tot een plotse toename van de weerstand bij expulsie van het bloed voor de rechterventrikel en een acute functionele insufficiëntie. In het tweede experimentele model wordt het rechterventrikelfalen veroorzaakt door het verbinden van een systemische arterie en de pulmonale arterie bij biggetjes, dat leidt tot pulmonale arteriële hypertensie en dus een overload aan werk voor de rechterventrikel. Zes maanden na het instellen van deze verbinding is er eveneens een situatie van rechterventrikelsufficiëntie die in dit tweede model chronisch is.

Dankzij deze experimentele modellen konden we overgaan tot complexe metingen in verband met de ventriculaire-arteriële koppeling, waarvan het concept als volgt kan samengevat worden: de interactie tussen ventrikel en vasculair systeem is een belangrijke determinant voor de prestaties van de beschouwde ventrikel. Evaluatie van het ventriculaire/arteriële koppel dankzij meting van de ventriculaire elasticiteit op het einde van een contractie als weerspiegeling van de arteriële contractiliteit en 'elastantie', als index voor postload van de ventrikel globaal vergelijkbaar met weerstand, laat toe die interactie te meten via de berekening van hun verhouding. De elastantie wordt gedefinieerd als de verhouding van de drukvariatie op de volumevariatie in een omgeving met een min of meer elastische wand (in dit geval de rechterventrikel) waarop die drukvariatie zich uitoefent.

O.H. Zonder al teveel in te gaan op de technische details die het kader van dit onderzoek zouden overtreffen, kunt u ons de conclusies samenvatten waartoe u gekomen bent op het einde van uw onderzoek?

Dr. L.D. Dankzij dit werk hebben we kunnen bijdragen tot een beter begrip van de mechanismen verantwoordelijk voor aantasting van de werking van de rechterventrikel ingeval van falen. We hebben bijvoorbeeld kunnen aantonen dat er een activering is van de inflammatie en van geprogrammeerde celdood (apoptose), en dit voor de twee experimentele modellen, waarbij het ene acute rechterventrikelsufficiëntie simuleert (bij de hond), het andere chronische rechterventrikelsufficiëntie (bij

biggetjes). Dit bevestigt de idee dat er gelijkaardige biologische anomalieën bestaan zowel bij acute als chronische hartinsufficiëntie, en dat de metingen gedaan in het kader van het concept van ventriculaire/arteriële koppeling een goede indicator zijn van de rechterventrikelfunctie. Anderzijds hebben we kunnen aantonen dat toediening van epoprostenol (een medicament dat momenteel gebruikt wordt bij de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie) geassocieerd is met een vermindering van geprogrammeerde celdood (apoptose) van hartcellen en inflammatoire verschijnselen gezien ingeval van acuut rechterventrikelfalen en dat dit dus zou kunnen bijdragen tot het verbeteren van de toestand van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. We noteren hierbij dat wanneer men spreekt over pulmonale arteriële hypertensie, het niet gaat om de arteriële hypertensie zoals we die dagelijks tegenkomen ("Dokter, kunt u even mijn bloeddruk nemen aub?"). Pulmonale arteriële hypertensie situeert zich, zoals de naam doet vermoeden, in de longarteriën. Die verbinden het rechterhart met de longen. Het bloed dat uit de periferie van het lichaam komt langs het veneuze systeem gaat naar de longen, waar koolstofdioxide, een eindproduct van het celmetabolisme in de weefsels, wordt afgescheiden. Er wordt tegelijk terug zuurstof opgenomen.

We hopen beide experimentele modellen te kunnen gebruiken om ons onderzoek voort te zetten over enerzijds de mechanismen verantwoordelijk voor het ontstaan van rechterventrikelfalen en anderzijds de evaluatie op de hartspier van andere medicamenten gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie, in de hoop zo nieuwe therapeutische wegen te openen. ■

Dr. Pierre Stenier



Beroep, onderzoekers : Dokters Céline en Laurence Dewachter

Foto
van links naar rechts:
Dr. Céline Dewachter,
Pr. Jean-Louis Leclerc
en Dr. Laurence
Dewachter

Ons Hart: het gaat hier eigenlijk om twee dames vorsers, en wel om twee zusters, die de Bernheimprijs kregen om een gemeenschappelijk onderzoek, iets wat dus niet vaak voorkomt! En dus stellen we dadelijk de vraag: hoe kwamen jullie tot dit gemeenschappelijke parcours?

Laurence Dewachter : Vader en grootvader waren arts, en dus zijn we opgegroeid in een omgeving waar gezondheidsproblemen centraal stonden. Dat had zeker een invloed op de oriëntering van onze universitaire studies. Céline (mijn jongste zus) koos voor geneeskunde. Ikzelf heb lang aan geneeskunde gedacht, maar koos uiteindelijk voor de farmacie wegens het strikte en experimentele aspect dat me toen al boeide. Ik heb één jaar in de apotheek gestaan en heb een goede herinnering aan de contacten met de patiënten, maar heel snel had ik nood aan een intellectueel meer verrijkende activiteit. In 2003 ontmoette ik professor Robert Naeije die me voorstelde een doctoraatsthesis te maken in samenwerking met een internationaal

vermaarde ploeg in het domein van pulmonale hypertensie, namelijk de ploeg van professor Serge Adnot en Dr. Saadia Eddahibi van het INSERM op de site van het Hôpital Henri Mondor te Créteil in Frankrijk. Een opportuniteit die ik dadelijk heb aanvaard en die een sleuteletappe bleek te zijn in mijn parcours.

O.H. In vergelijking met de apotheek zal dat wel een hele verandering geweest zijn?

Laurence D. De lessen chemie en biochemie en de vele praktische oefeningen die daarmee gepaard gingen tijdens mijn studies in de farmacie bleken een heel goede voorbereiding voor mijn onderzoekswerk in een labo, maar de verandering ten opzichte van de apotheek was totaal, en dat was eigenlijk wat ik nastreefde. Na drie jaar in het INSERM in de onderzoekseenheid van professor Serge Adnot keerde ik terug naar België en ging werken in het Laboratorium voor Fysiologie van professor Robert Naeije aan de Faculteit Geneeskunde van de Université Libre de Bruxelles. Daar werkte ik verder aan mijn

doctoraatsthesis in de biomedische en farmaceutische wetenschappen die ik uiteindelijk in 2009 verdedigde. Daarna kreeg ik postdoctorale mandaten, eerst in een farmaceutische firma en vervolgens aan het FNRS. Dat liet me toe mijn onderzoeksactiviteiten voort te zetten in het domein van de pulmonale hypertensie en het rechterventrikelfalen, in het laboratorium van professor Robert Naeije. In samenwerking met de Kliniek voor Pulmonale Hypertensie onder leiding van Dr. Jean-Luc Vachiéry, transponeerde ik naar Brussel wat ik in het INSERM geleerd had. Daar vergaarden we pulmonale stalen tijdens de transplantatie van patiënten met pulmonale hypertensie en maakten hiermee vasculaire celculturen. Zo bestudeerden we de mechanismen die instaan voor de ontwikkeling van deze aandoening.

O.H. En voor U, Céline, sta ons toe u bij uw voornaam te noemen om u te onderscheiden van uw zus... uw parcours was een weinig verschillend?

Céline D. Ik koos van meet af aan om geneeskunde te studeren. Mijn eerste contacten met het onderwijs in de fysiologie en de onderzoeksactiviteiten in een laboratorium kwamen er na een vraag van professor Robert Naeije tijdens mijn derde kandidatuur om student-assistente te worden voor het geven van praktische oefeningen fysiologie en fysiopathologie aan geneeskundestudenten. Dit werd een heel bijzondere ervaring, waaraan die ik twee jaar spendeerde. En dus heel natuurlijk kwam mijn vraag om op het einde van mijn studies geneeskunde een proefschrift te maken. Hierdoor kon ik ongeveer zes maanden blijven in het Laboratorium voor Fysiologie en Fysiopathologie van professor Robert Naeije. Dit onderzoek had als thema de studie van de activering van apoptose, dus de geprogrammeerde celdood of 'cellulaire zelfmoord', onder meer in een model van persisterend acuut rechterventrikelfalen wegens tijdelijke pulmonale hypertensie. Mijn diploma geneeskunde dateert uit 2006, en nadien begon ik een specialisatie in anesthesie-reanimatie.

Na een jaar vorming in de kliniek, had ik de gelegenheid in de ploeg te komen van professor Robert Naeije, eerst dankzij een beurs van de Fondation Erasme en vervolgens dankzij een mandaat Aspirant FNRS waardoor ik onder de vorm van een doctoraatsthesis in medische wetenschappen het onderzoekswerk kon voortzetten dat ik begonnen was tijdens mijn proefschrift. Daar zag ik ook mijn zus Laurence terug, die zopas terug was van het INSERM en dus al werkte in het domein van de pulmonale hypertensie. Op dat ogenblik kwamen door een ongelooflijk toeval onze wegens samen. Een héél gelukkig toeval! Laurence hielp me de biologische technieken meesteren die ze tijdens haar parcours geleerd had en ik leidde haar doorheen de fysiologie en de meer klinische aspecten. Verleden jaar verdedigde ik mijn doctoraatsthesis in de medische wetenschappen en het is dat werk dat ons de Bernheimprijs opleverde, en wel voor ons gemeenschappelijk werk. Om samen verder te kunnen vorsen en als gevolg van

de samenwerking met de Kliniek voor Pulmonale Hypertensie geleid door Dr. Jean-Luc Vachiéry waar ik de gelegenheid heb gehad rechterhartkatheterisaties op patiënten uit te voeren, heb ik beslist met te heroriënteren naar een specialisatie in de cardiologie. Ik wens namelijk een professionele activiteit uit te bouwen met zowel klinische praktijk, onderzoek en onderwijs. Elk van die activiteiten moet bijdragen tot mijn algemene kennis en leiden tot nieuw onderzoek om de opvang van de patiënten te verbeteren. Dit is zogenaamd translationeel onderzoek, want er is een link tussen het labo enerzijds en het bed van de patiënt anderzijds, en ook omgekeerd.

O.H. Twee zussen die een belangrijke prijs krijgen om gemeenschappelijk onderzoek, dat is niet banaal! We vermoeden dat jullie het goed met elkaar vinden?

Laurence D. In internationale congressen staan we stilaan bekend als « The Sisters »! We zijn dus heel vaak samen voor ons werk. Ons parcours en onze complementaire opleidingen zijn een belangrijke troef voor ons translationeel onderzoek. Ik hou me vooral bezig met het luik moleculaire en cellulaire biologie. Céline richt dan weer ons onderzoek op fysiologische en klinische aspecten. Die praktijkgerichte aanpak behoedt ons tegen studiewerk dat te academisch en ver van de medische realiteit zou zijn. Wij wensen de experimentele modellen ontwikkeld in het laboratorium te gebruiken om medicamenten te testen die misschien in de humane kliniek kunnen worden gebruikt, in het bijzonder bij pulmonale (arteriële) hypertensie, een situatie waarin de therapeutische middelen nog beperkt zijn.

Céline D. Mijn zus vergeet te zeggen dat die intellectuele complementariteit in ons werk berust op een uitstekende verhouding op affectief vlak, iets wat niet steeds het geval is in eenzelfde familie. In deze context geven we grif toe dat de Bernheimprijs een heel bijzonder vreugdemoment was. ■

Dr. Pierre Stenier
Journalist

Lees het volledige interview van de dokters Dewachter op onze website www.hart-chirurgie-cardiaque.org in de rubriek "Portretten van vorsers"