

ONDERZOEK DOOR  
HET FONDS GESUBSIDIEERT

# Mitralisdisfunctie beter begrijpen

| Jean-Paul Vankeerberghen, medisch journalist

Dit onderzoeksproject heeft tot doel tot een betere kennis te komen van de fysische eigenschappen van de mitralisklep na een myocardinfarct, met als mogelijk gevolg behandelingen aangepast aan de specifieke kenmerken van elke patiënt.

Wanneer de mitralisklep niet langer optimaal sluit, zal een deel van het bloed van de linkerventrikel terugvloeien naar de linkervoorkamer in plaats van te worden uitgestoten naar de aorta. Dit heet mitralisregurgitatie (RM). Ze kan primair of secundair zijn. Primair betekent dat het om een organische anomalie van de klep zelf gaat. Secundair betekent dat het gaat om een gevolg van wijzigingen in de omgeving, vooral van de linkerventrikel.

Primaire RM kan te wijten zijn aan congenitale anomalieën, aan littekenvorming als gevolg van inflammatie (acuut gewrichtsreuma, een nu zeldzame aandoening in de rijke landen, of endocarditis) of aan leeftijdsgebonden aftakeling.

Secundaire (of functionele) RM is meestal een gevolg van hartinsufficiëntie of een hartinfarct. Ze komt voor bij 20 tot 25 % van de patiënten met een hartinfarct en tot 50 % van de patiënten met hartinsufficiëntie. Deze aandoeningen leiden vaak tot remodulatie van de linkerventrikel, een dilatatie van de ventriculaire ruimte die een verplaatsing van

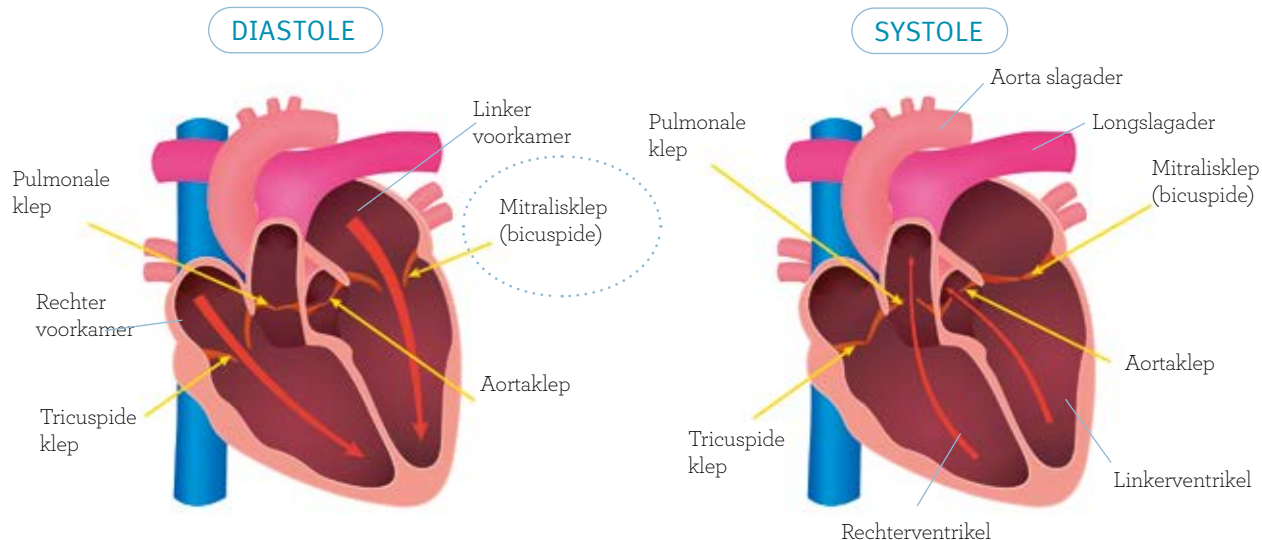
de papillaire spier veroorzaakt: door deze uitzetting beweegt de papillaire spier weg van de kleppen en trekt ze aan de chordae, waardoor efficiënte sluiting onmogelijk wordt. Mitralisregurgitatie is dus het gevolg van een wijziging van het krachtenevenwicht tussen de bevestigingsmiddelen en de sluitkrachten.

## Hermodellering van de configuratie

“Klinisch onderzoek van de valvulae, onder meer door echocardiografie, geeft een structureel normaal beeld in deze pathologische toestand, noteert Dr. Sébastien Deferm, werkzaam in de dienst cardiologie van het Hospitaal Oost-Limburg te Genk (Universiteit Hasselt). Maar in feite hebben deze valvulae biochemische en structurele problemen. Studies hebben aangetoond dat de hermodellering van de linkerventrikel compenserende mechanismen veroorzaakt ter hoogte van de mitralisklep.

De kleppen hebben plasticiteit die adaptatieve groei veroorzaakt. Ze groeien qua oppervlak, maar eveneens – en dat is contra-productief – ziet men een verdikking en fibrose die de sluiting van

## HARTKLEPPENWERKING



## Anti-terugstroomkleppen

Hartkleppen werken als antirefluxkleppen: ze voorkomen dat bloed terugstroomt naar de verkeerde kant.

Ter herinnering: het hart is verdeeld in vier holtes: twee atria, die zich vullen met bloed, en twee ventrikels, die bloed uit het hart verdrijven.

Het rechter atrium verzamelt veneus bloed uit het lichaam, het linker atrium ontvangt zuurstofrijk bloed uit de longen.

De linkerventrikel trekt samen om het zuurstofrijke bloed naar de diverse organen te sturen.

De rechterventrikel stuurt bloed naar de longen om te worden gezuiverd van kooldioxide en geladen met zuurstof. De linker hartkamer verdrijft bloed in de aorta-slagader,

vanwaar het door het lichaam wordt gestuurd.

Communicatie en scheiding tussen het linker atrium en het ventrikel wordt verzorgd door de mitralisklep. Deze bestaat uit twee kleppen: de grote, beweegbare klep en de kleine klep waarop de grote klep rust om de doorgang tussen het ventrikel en het atrium te sluiten. De stabiliteit van de twee kleppen wordt verzekerd door **chordae tendineae** die ze verbinden met de papillaire spieren van de ventriculaire wand.

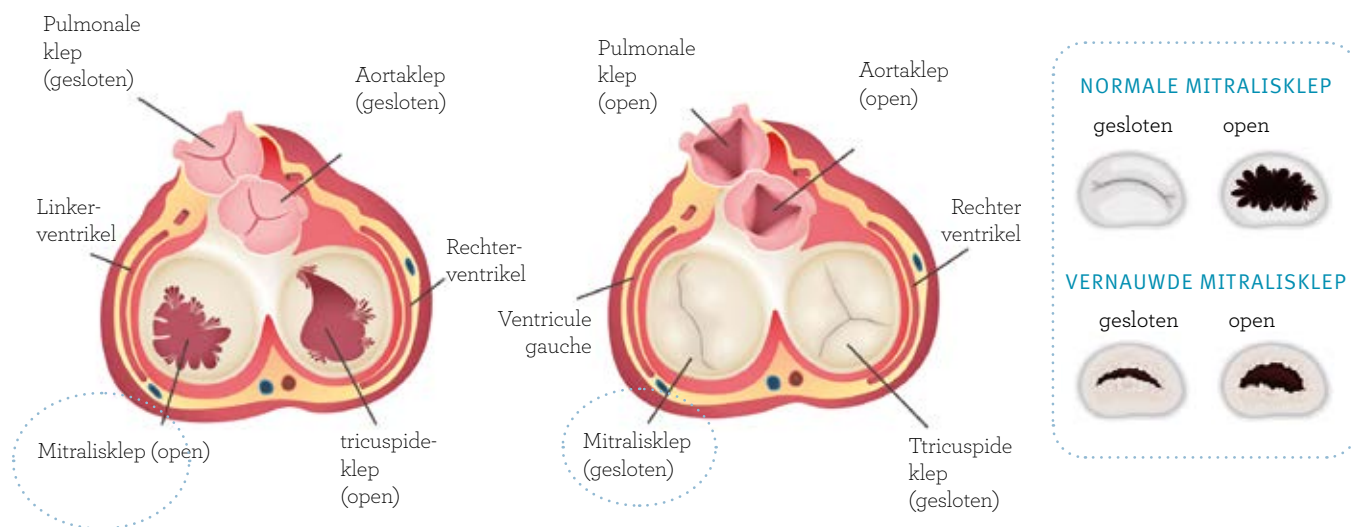
In de ventriculaire relaxatiefase (**diastole**) gaat de mitralisklep open zodra de druk in de ventrikel lager is dan die van het atrium. Na een passieve vultijd trekt het atrium samen (actieve vulling) om de ventrikel met bloed te vullen.

Dit is wanneer de samentrekking van de ventrikel (**systole**) optreedt:

met de drukverhoging in de ventrikel sluit de mitralisklep, waardoor wordt voorkomen dat bloed terugvloeit in het atrium. Deze druk opent een andere klep, die zich bij de ingang van de aorta bevindt, waar bloed wordt verdreven. Als de druk in de aorta sterker wordt dan in de ventrikel, sluit deze klep vervolgens om terugstromen van bloed naar de ventrikel te voorkomen.

De hartkleppen zorgen voor de efficiëntie van de hartpomp. Hun verslechtering leidt tot een verlies aan efficiëntie en een toename van hartarbeid, wat leidt tot hartfalen.

## HET OPENEN EN SLUITEN VAN DE HARTKLEPPEN



## > Verslechterde hartkleppen veroorzaken verlies van hartefficiëntie of hartfalen.

de klep belemmeren vanwege de stijfheid gebonden aan deze hermodellering.”

Een studie heeft aangetoond dat veranderingen van de hartgeometrie en hartfunctie disfunctionele hermodelleringen van de mitralisklep veroorzaken, wat zich uit in veranderingen in het materiaalgedrag van kleppen en chordae. Dr. Deferm voegt hieraan toe: “Een van de beperkingen van deze studie is dat het bewijs voor deze disfunctionele hermodellering alleen gebaseerd is op uni-axiale testgegevens, terwijl in werkelijkheid, ‘in vivo’, het mitralisklepsysteem onderhevig is aan bi-axiale krachten.”

Om deze beperkingen te omzeilen, heeft Dr. Sébastien Deferm een onderzoeksprogramma gelanceerd dat onder meer steun geniet van het Fonds voor Hartchirurgie. “Mijn doel is om aanvullende informatie te verkrijgen over de eigenschappen van de gewijzigde weefsels bij secundaire mitralisregurgitatie, op basis van bi-axiale mechanische tests, die de echte situatie ‘in vivo’ beter kunnen weergeven. Ik hoop zo een beter zicht te hebben op de materiaaleigenschappen van de kleppen na een myocardinfarct.”

Bij dit onderzoek zijn verschillende partners betrokken: de European Homograft Bank van de Sint-Jan Kliniek te Brussel, het Flanders Institute for Biomechanical Experimentation (FIBer, KU Leuven), Het Histology Department

van de KU Leuven en, voor de analyse van de gegevens, de Universiteit Hasselt.

De European Homograft Bank heeft tien mitraliskleppen geleverd afkomstig van patiënten met terminale hartinsufficiëntie en tien normale kleppen afkomstig van patiënten overleden door andere oorzaken. Deze kleppen werden gecryoconserveerd en bewaard bij  $-180^{\circ}\text{C}$ .

.....  
 20-25% van de patiënten met een hartaanval en bijna 50% van de patiënten met hartfalen lijden aan mitralisregurgitatie.  
 .....

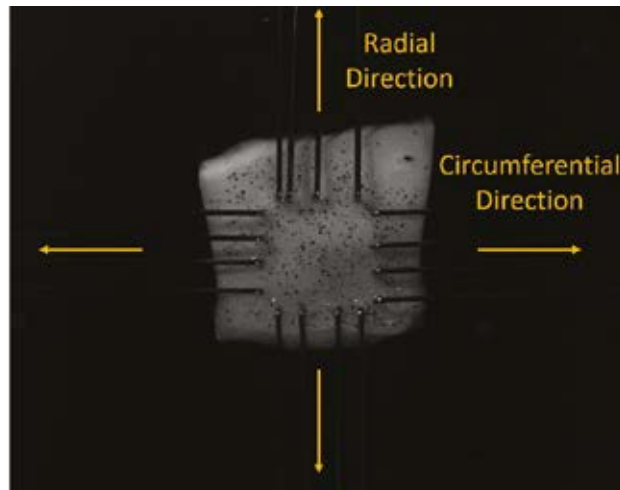
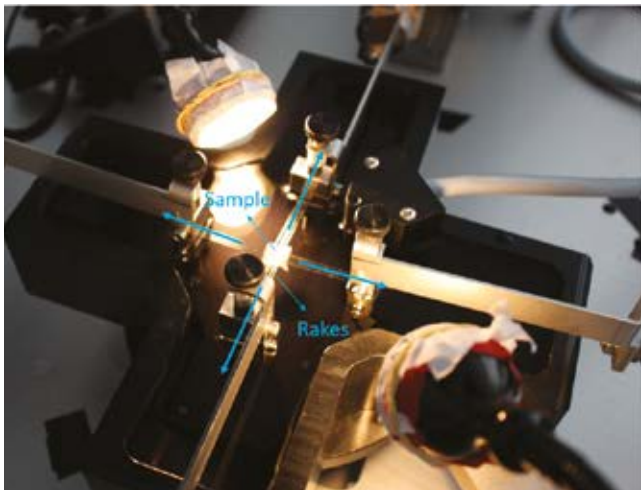
### Mechanische tests

Bi-axiale trekproeven worden uitgevoerd door het FIBer. Vierkante weefselstaaltjes worden aan elke kant van het monster onderworpen aan simultane trekkrachten, terwijl een high-definition camera de veranderingen registreert die deze trekkrachten veroorzaken.

Aan de hand van de spanningen en krachten die tijdens de tests zijn gemeten, is het mogelijk om de eigenschappen van het kleppenweefsel en de chordae te bepalen. Deze informatie wordt ingevoerd in computermodellen van de mitralisklep.

Na de mechanische testen wordt het volledige mitralisklepsysteem in formaline gefixeerd en





Bi-axiale mechanische tests weerspiegelen beter de ‘in vivo’-situatie.

naar de afdeling Histologie van de KU Leuven gestuurd, die een microstructurele analyse zal uitvoeren.



Dit onderzoeksproject maakt deel uit van een groter werk, in het kader van een doctoraats-thesis. “Het doel ervan, zegt Dr. Deferm, is om een patiëntspecifiek digitaal model van het mitralisklepsysteem te ontwikkelen en het klinische potentieel ervan in de behandeling van secundaire mitralisregurgitatie te beoordelen. Tot dusver is deze behandeling nog steeds zeer controversieel en zijn de resultaten verre van optimaal. Ik denk dat een patiëntspecifieke analyse van driedimensionale geometrie en dynamica het begrip van de mechanica van secundaire MR en daarmee de therapeutische werkzaamheid zou kunnen verbeteren.

De gemaakte waarnemingen en de gegevens die tijdens deze bi-axiale tractietests zijn verzameld, zullen worden gebruikt om computermodellen te bouwen die een beter zicht op deze mechanismen mogelijk maken. Ik hoop dus de mogelijkheid te hebben om de dynamiek van de mitralisklep te simuleren tijdens fysiologische belastingsomstandigheden. Voordat de behandeling bij patiënten wordt gestart, is het dan mogelijk om een virtuele therapeutische interventie uit te

voeren door de impact ervan op de dynamiek van de klep te evalueren. We hopen zo onze behandeling aan te passen aan de specifieke behoeften van de patiënt. Het zou een grote stap voorwaarts zijn.”

.....  
 L’objectif est de pouvoir évaluer dans un modèle numérique l’efficacité thérapeutique d’un traitement avant son application.  
 .....

Er zijn al pogingen gedaan om de mechanische eigenschappen van de weefsels van de mitraliskleppen en hun chordae te karakteriseren voor modelleringsdoeleinden. Sommige modellen zijn opgesteld op basis van uni-axiale gegevens van varkens of van menselijke oorsprong. “Maar, merkt Dr. Deferm op, de validiteit van deze patiëntspecifieke digitale modellen kon niet worden bevestigd in de klinische praktijk, voornamelijk vanwege onvoldoende kennis van de kenmerken van veranderd weefsel in de pathofysiologie van secundaire mitralisinsufficiëntie. Het is deze kloof die mijn onderzoek wil vullen.” ■



## Denken en doen

| Jean-Paul Vankeerberghen, journalist



**Dr. Sébastien Deferm studeerde geneeskunde aan de KU Leuven, waar hij ook drie jaar specialisatie interne geneeskunde en één jaar klinische cardiologie volgde.**

Nu 31, is hij begonnen met een proefschrift over de pathofysiologie van de mitralisklep. Momenteel werkt hij op de afdeling cardiologie van het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) in Genk. Zijn onderzoek, bedoeld om zijn proefschrift te voeden, gebeurt onder supervisie van Dr. Pieter Vandervoort, cardioloog bij ZOL, en Dr. Filip Riga, hartchirurg aan het UZ Leuven.

“Ik koos ervoor om medicijnen te doen”, zegt hij, “omdat ik altijd al tot de wetenschap ben aangetrokken, maar ik hou ook van menselijk contact. Geneeskunde biedt mij een goede combinatie van wetenschappelijke interesse en patiëntrelaties.

Ik koos voor cardiologie omdat ik als student meer geïnteresseerd was in pathofysiologie dan in anatomie. Deze specialiteit omvat ook veel technische handelingen. Kortom, dit laat me toe zowel te denken als te doen.” ■