# **AFSTUDEREN BM**

# **Plan van Aanpak**

# 2024-2025

## Algemene gegevens

|  |  |
| --- | --- |
| Student | Florine van der Hulst |
| Studentnummer | 1137173 |
| Specialisatie (BMA of ADE) | BMA |
| Modulecode (B16BMA of B16ADE) | B16BMA |
| Periode afstudeerstage (start– en einddatum) | 01-09-2024 tot 01-06-2024 |
|  Datum bezoek Cyclus 1 (~2,5-3 maand na start) |  |
|  Datum bezoek Cyclus 2 (~5-6 maanden na start) |  |
|  Datum bezoek Cyclus 3 (~8 maanden na start) |  |
| Adres van de instelling waar de afstudeeropdracht plaatsvindt | Dr. Molenwaterplein 40, 3015 GD ROTTERDAM |
| Titel van het onderzoeksproject |  |
| Werkplekbegeleider 1 | Jaeike Faber  |
| Werkplekbegeleider 2 (indien van toepassing) | Thierry van den Bosch  |
| Examinator 1 (=afstudeerbegeleider HS Leiden) | Sam van der Tuin |
| Examinator 2 | Denise Hoppenbouwer  |

# **Doelstelling Onderzoek**

Een cardiomyopathie is een ernstige aandoening aan het hart, hierbij krijgt het hart het niet meer voor elkaar om voldoende bloed rond te pompen. Oorzaken hiervan zijn bijvoorbeeld, een ontsteking van de hartspier (myocarditis), hoge bloeddruk, lang gebruik van alcohol of drugs of het is een aangeboren afwijking. Gen mutaties kunnen ervoor zorgen dat er problemen zijn met het samentrekken van de spiercellen (sarcomeereiwitproblemen) of afwijkingen in de energiehuishouding (mitochondriën) 3,4.

Het myocard (het hartspierweefsel) bestaat grofweg uit trabekels, spiervezelbundels die de vorm hebben van balkjes, en compacte wand, dit is de dikke spierlaag die de grootste contractiekracht levert in het hart. Doordat de trabekels en de compacte wand goed samen werken is er genoeg kracht voor het samentrekken van het hart. In een gezond hart is het myocard goed ontwikkeld, hierdoor is er een sterke contractie mogelijk5.

In dit onderzoek nemen wij 3 verschillende cardiomyopathieën mee:

1. **Left ventriculair non-compactie cardiomyopathie (LVNC)** kenmerkend aan deze cardiomyopathie is de grote hoeveelheid trabekels in vergelijking met de compacte wand. De diagnose wordt gesteld a.d.h.v. een ratio van de dikte van de trabekels en de compacte wand. Er wordt dus aangenomen dat teveel trabekels het probleem zijn, maar hierbij wordt voorbij gegaan aan de rol van de compacte wand. Wij denken dat de grote hoeveelheid trabekels slechts een bijkomstigheid is en niet de ‘veroorzaker’ van deze cardiomyopathie1.
2. **Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)** is een cardiomyopathie waar een een abnormale verdikking in het myocard te zien is. Vaak zit de verdikking voor de uitgang van de ventrikel in het interventriculaire septum (IVS). Hierdoor kan het bloed niet weg en komt er een hogere weerstand. Dit resulteert in een hart dat nog harder gaat pompen en dus nog dikker wordt waardoor de blokkade steeds groter wordt, dit leidt tot een verminderde hartfunctie. Er is ook een verhoogd risico op een hartritmestoornis3.
3. **Gedilateerde cardiomyopathie (DCM)** wordt gekenmerkt door een vergroot hart dat zwakker pompt. Er is verlies van spiermassa, hierdoor raakt de hartspier uitgerekt en dus ook dunner. Hierbij worden allebei de lagen (trabekels en compacte wand) dunner en zwakker, hierdoor is de hartfunctie verminderd. Ook kunnen de hart kleppen gaan lekken3.

We focussen ons echter in dit onderzoek vooral op LVNC (left ventriculair non-compaction cardiomyopathy), dit omdat er vaak wordt aangenomen dat deze cardiomyopathie ontstaat doordat deze mensen een grote hoeveelheid trabekels hebben die minder kracht zouden kunnen leveren. Echter, hier is geen substantieel bewijs voor2, er is in de bevolking veel variatie in de hoeveelheid trabekels, en niet iedereen met veel trabekels krijg hartfalen. Er lijkt dus niet een directe link tussen de hoeveelheid trabekels en de cardiomyopathie te zijn maar de diagnose LVNC wordt wel gesteld op basis van het relatieve aantal trabekels bij beeldvorming.

We focussen op het verschil tussen compacte wand en de trabekels bij de verschillende cardiomyopathieën. We nemen HCM en DCM mee omdat deze 2 cardiomyopathieën een duidelijk ziektebeeld hebben zowel in de trabekels en in de compacte wand. In dit onderzoek kijken we naar 3 verschillende cardiomyopathieën, left ventriculair non-compactie cardiomyopathie (LVNC), hypertrofische cardiomyopathie (HMC) en gedilateerde cardiomyopathie (DMC). In het eindstadium hartfalen kan er veel weefselverandering gezien worden in het myocard, zoals verdikkingen (HCM) of verdunningen van de wand (DCM) en verlittekening (fibrose).

Door te kijken naar de verschillende cardiomyopathieën hopen we tijdens deze stage de volgende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden: ‘Wat zijn de verschillen tussen de trabekels en de compacte wand van de ventrikels en het interventriculair septum bij harten die in eindstadium hartfalen zitten, veroorzaakt door LVNC, HCM en DCM?’

We nemen in de onderzoeksvraag ook het IVS mee, dit omdat deze een andere embryonale ontwikkeling heeft dan de ventrikels.

1. We nemen in de onderzoeksvraag ook het interventriculair septum meer (IVS) dit omdat deze een andere embryonale ontwikkeling heeft dan de ventrikels.
2. Anderson, R. H., Jensen, B., Mohun, T. J., Petersen, S. E., Aung, N., Zemrak, F., Planken, R. N., & MacIver, D. H. (2017). Key Questions Relating to Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Is the Emperor Still Wearing Any Clothes? *Canadian Journal Of Cardiology*, *33*(6), 747–757. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.017>
3. Faber, J. W., D’Silva, A., Christoffels, V. M., & Jensen, B. (2021). Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *Journal Of Cardiology*, *78*(5), 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.03.006>
4. Hartstichting. (2024, 31 januari). *Cardiomyopathie*. Hartsichting. <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/cardiomyopathie>
5. *Left Ventricular Non-Compaction (LVNC)*. (2024, 1 Mei). Cleveland Clinic. <https://my-clevelandclinic-org.translate.goog/health/diseases/23248-left-ventricular-non-compaction-lvnc?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=nl&_x_tr_hl=nl&_x_tr_pto=rq&_x_tr_hist=true>
6. Tran, D. B., Weber, C., & Lopez, R. A. (2024, 22 juni). *Anatomy, thorax, heart muscles*. StatPearls - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545195/#:~:text=The%20heart%20muscle%20is%20the,function%20of%20the%20cardiac%20pump

# **Mijlpalen**

Deelvragen:

* Zijn alle hartensample die in de bestaande database zitten bruikbaar?
* Wat zijn de verschillen in trabekels op weefselniveau als we kijken naar de verschillende hartfalen? (Immuunhistochemie)
* Wat zijn de verschillen bij de compacte wand op weefselniveau als we kijken naar de verschillende hartfalen?
* Wat is de contractiekracht van cardiomyocyten uit de trabeculaire versus compacte wand bij verschillende vormen van cardiomyopathie? (VU)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Maand**  | **Werkzaamheden** | **Bezoek SvdT**  |
| September | Inwerken en inlezen onderzoek |  |
| Oktober | Database inventarisatie en sample beoordeling (microscopisch/macroscopisch) |  |
| November | Database inventarisatie en sample beoordeling (microscopisch/macroscopisch) (antwoord deelvraag 1?) | Cyclus 1 afsluiting |
| December | Immuunhistochemie op bruikbare samples  |  |
| Januari | Immuunhistochemie op bruikbare samples |  |
| Februari | Immuunhistochemie op bruikbare samples (antwoord deelvraag 2/3?)  | Cyclus 2 afsluiting |
| Maart | Krachtmetingen cardiomyocyten |  |
| April | Krachtmetingen cardiomyocyten |  |
| Mei | Krachtmetingen cardiomyocyten (antwoord deelvraag 3?) | Cyclus 3 afsluiting  |
| Juni | Afsluiting stage  |  |

# **Beroepsproduct**

* Database optimalisatie en beheer van bruikbare samples.
* Protocol optimalisatie weefselpreparatie contractiekrachtmetingen (VU).
* Optimalisatie/Titerbepalingen/Meetrapportage immunohistochemische kleuringen
* Meetrapportage