

# De Rol van Calcium in het Excitatie-Contractie en Excitatie-Transcriptie Koppelingsproces in Humaan Atriumfibrilleren.

Gepubliceerd: 15-06-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Doelstellingen: 1/. Het bestuderen van het pro-aritmogeen effect van veranderingen in de intracellulaire  $Ca^{2+}$  huishouding in AF. 2/. Het bestuderen van de nucleaire  $Ca^{2+}$  huishouding in AF. 3/ Het bestuderen van de  $Ca^{2+}$ -afhankelijke transcriptiepaden...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartritmestoornissen                             |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38277

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Excitatie-Contractie en Excitatie-Transcriptie Koppelingsproces in AF.

### Aandoening

- Hartritmestoornissen

### Synoniemen aandoening

Atriale aritmie., Atriumfibrilleren

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Transatlantic Leducq network

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Atriumfibrilleren, Calcium, Excitatie-Contractie Koppelingsproces, Excitatie-Transcriptie Koppelingsproces

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Studie parameters en eindpunten:

- 1/. Identificeren van nieuwe cellulaire pro-aritmische mechanismen.
- 2/. Identificatie van nucleaire doelen voor therapie (bvb. belangrijke factoren betrokken bij  $\text{Ca}^{2+}$ -afhankelijke transcriptie).

### Secundaire uitkomstmaten

De kennis over cellulaire mechanismen die geactiveerd worden tijdens persistent AF zal de kans verhogen op een adequate behandeling die niet allen in staat is om de atria te cardioverteren, maar die de cellen ook in staat stelt hun functie te herwinnen na AF. Verwacht wordt dat dit het risico op een thrombo-embolische complicaties verlaagt en de hartfunctie verbetert na cardioversie van AF.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende aanhoudende ritmestoornis in volwassenen. Dit zorgt voor een toenemende socio-economische last. Hoewel er is reeds significante vooruitgang is geboekt in het begrijpen van de pathofysiologie bij atrium fibrilleren, blijven de behandelingstrategieën van AF patiënten onbevredigend. AF wordt gekarakteriseerd door elektrische veranderingen in de atria die een verkorting van de actie potentiaal duur (APD) veroorzaken. Ook de intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding is veranderd bij AF. Hypothesen: (1) De intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding wordt beïnvloed door een verkorting van de APD. Deze veranderingen kunnen een pro-aritmogeen effect

hebben. (2) De intracellulaire veranderingen in  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding beïnvloeden de  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding in de celkern. Dit leidt tot activatie van specifieke  $\text{Ca}^{2+}$ -afhankelijke gen-transcriptie paden in AF.

## **Doel van het onderzoek**

Doelstellingen:

- 1/. Het bestuderen van het pro-aritmogeen effect van veranderingen in de intracellulaire  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding in AF.
- 2/. Het bestuderen van de nucleaire  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding in AF.
- 3/ Het bestuderen van de  $\text{Ca}^{2+}$ -afhankelijke transcriptiepaden bestuderen die bij AF geactiveerd worden en de gevolgen van die activatie op de elektrische remodulering en contractie van het atrium.

## **Onderzoeksopzet**

Studie ontwerp:

Rechter atriale harttoortjes worden verkregen van sinus ritme patiënten, patiënten met paroxysmaal AF en patiënten met persistent AF. Sarcomeer verkorting wordt gemeten in dunne atriale trabeculae en/of geïsoleerde cellen. Cellulaire AP (of ionstroom) en  $\text{Ca}^{2+}$  signalen worden tegelijkertijd opgenomen in geïsoleerde atriale cellen door middel van patch-clamp techniek gekoppeld aan de dynamische confocale microscoop. Trabeculae of cellen worden onderworpen aan verschillende pacing snelheden,  $\text{Ca}^{2+}$  concentraties of drugs (vb remmers van de transcriptiepaden). Structuur en eiwit samenstelling van de atria worden ook bestudeerd. Tenslotte worden celkernen geïsoleerd uit atriaal weefsel om de specifieke nucleaire  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding te bestuderen zonder invloed van de cytoplasmatische  $\text{Ca}^{2+}$  huishouding.

## **Inschatting van belasting en risico**

Een \*informed consent\* zal preoperatief plaatsvinden. Tijdens de operatie zal een atriaal biopt genomen worden. Deze procedure zal de operatie verlengen met ongeveer 2 minuten.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universiteit Maastricht

Room 3.112 PO Box 616  
6200 MD Maastricht

NL

## Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Room 3.112 PO Box 616  
6200 MD Maastricht  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënt in sinusritme die een open hartoperatie ondergaan.  
Mannelijke- als vrouwelijke patienten met een leeftijd boven de 18 jaar.  
Patient met paroxysmaal atriumfibrilleren die een open hartoperatie ondergaan.  
Patient met persistent atriumfibrilleren die een open hartoperatie ondergaan.  
Patient die toestemmingsverlaring hebben ondertekend.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die ingepland staan voor een re-operatie.  
Mannelijke- als vrouwelijke patienten met een leeftijd beneden de 18 jaar.  
Patiënten die geen Nederland spreken/verstaan.  
Patiënten die wilsonbekwaam zijn.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Actieve controle groep                           |
| Doel:            | Anders                                           |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 14-03-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 570                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-06-2010                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 06-06-2012                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## Registraties

## Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

## Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL31236.068.10 |