

<http://hdl.handle.net/1765/121750>



Nederlandse samenvatting

Jaarlijks worden meer dan 25 miljoen baby's te vroeg (prematuur) geboren, wat neerkomt op meer dan 10% van alle geboortes wereldwijd. In Nederland wordt ongeveer 7% van alle levendgeborenen prematuur geboren (in 2015). Er wordt gesproken over een premature geboorte als de baby voor een zwangerschapsduur van 37 weken geboren wordt. Prematuur geboren kinderen hebben een verhoogd risico op diverse medische problemen, omdat hun organen nog niet volledig ontwikkeld zijn waardoor deze niet goed functioneren. Met name de longen zijn zeer gevoelig voor complicaties, omdat de uitrijping van de longen pas laat in de zwangerschap voltooid wordt. Bij een vroeggeboorte is er, naast een verstoring in de ontwikkeling van de luchtwegen, ook sprake van een verstoring in de ontwikkeling van de longvaten. Deze verstoring speelt een belangrijke rol in het ontstaan van verschillende ziekten van het longvaatstelsel van pasgeborenen, ook wel neonatale pulmonale vasculaire ziekten (PVZ) genoemd. Voorbeelden van neonatale PVZ zijn bronchopulmonale dysplasie, een ziekte waarbij de baby moeite heeft met ademen door onderontwikkelde longen, en pulmonale hypertensie (PH, te hoge bloeddruk in de longvaten). Deze chronische longaandoeningen behoren tot de meest voorkomende complicaties bij prematuur geboren kinderen.

Behalve gevolgen voor de gezondheid direct of kort na geboorte, kan vroeggeboorte ook gevolgen hebben voor de gezondheid op de lange termijn. Kinderen en volwassenen die prematuur geboren zijn, kunnen een verminderde inspanningscapaciteit hebben. Daarnaast hebben zij een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. De toch al kwetsbare, onrijpe longen van prematuur geboren kinderen worden namelijk na de geboorte blootgesteld aan allerlei schadelijke factoren, die veroorzaakt kunnen worden door de beademing, die nodig is om de premature baby van voldoende zuurstof te voorzien, en infecties. Het zuurstofgehalte in het bloed speelt hierbij een sleutelrol. Zowel hypoxie (te laag zuurstofgehalte in het bloed) als hyperoxie (te hoog zuurstofgehalte in het bloed) leidt tot verstoringen in de ontwikkeling van de longvaten. Dit leidt tot het niet adequaat functioneren van de longvaten en het veranderen van vorm en samenstelling van de longvaten (remodelleren), waardoor de rechterharthelft, die het bloed door de longen moet pompen, uiteindelijk kan gaan falen (**Hoofdstuk 2**).

Door verbeteringen in de prenatale en neonatale zorg zijn de prognose en de kans op overleving van prematuur geboren kinderen de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd. Het aantal kinderen met PVZ daalde echter niet. Dit komt omdat de grens van levensvatbaarheid van premature baby's steeds verder verschuift naar een kortere zwangerschapsduur. Met andere woorden, steeds "jongere" baby's, met dus onrijpere longen, kunnen worden behandeld en overleven, wat leidt tot een groter risico op PVZ. Deze groep prematuur geboren kinderen bereikt hedendaags de volwassen leeftijd en vormt dus een geheel nieuwe, groeiende patiëntenpopulatie. Ondanks uitgebreid wetenschappelijk onderzoek blijft de exacte oorzaak, alsmede de lange termijn gevolgen van PVZ, onduidelijk. Wel zijn er steeds meer aanwijzingen dat PVZ geassocieerd zijn met verstoringen in de nitraat oxide (NO)-

cGMP-phosphodiesterase 5 (PDE5) pad. Echter, (grote) diermodellen met de mogelijkheid tot lange termijn follow-up en dus wetenschappelijk studies naar de lange termijn gevolgen van verstoringen in dit pad, ontbreken. Daarom hebben wij een varkensmodel ontwikkeld voor neonatale PVZ, waarbij gebruik is gemaakt van langdurige blootstelling aan hypoxie. In dit varkensmodel komen de afwijkingen in het longvaatbed en het rechterhart overeen met de afwijkingen die gevonden worden in pasgeborenen met PVZ (**Hoofdstuk 3-4**). We hebben aangetoond dat de structurele en functionele veranderingen in de kleine vaten van het longvaatbed (pulmonale microvasculatuur) ook nog aanwezig waren na een langdurige follow-up in een omgeving met een normaal zuurstofgehalte (normoxie). Zowel onze studie als andere wetenschappelijke onderzoeken hebben aangetoond dat er sprake is van een verminderde capaciteit tot vaatverwijding bij biggen met door hypoxie geïnduceerde PVZ in de eerste 3 weken follow-up, die inderdaad gepaard gaat met verstoringen in het NO-cGMP-PDE5 pad (**Hoofdstuk 5**). Verder hebben we in ons model aangetoond dat PVZ een ernstiger beloop heeft en langduriger aanwezig is in mannelijke biggen in vergelijking met vrouwelijke biggen. Dit blijkt onder andere uit een beperkte inspanningscapaciteit en meer uitgesproken veranderingen in de rechter ventrikel (remodellering) bij mannelijke biggen. Dit komt overeen met de klinische bevindingen van pasgeborenen met PVZ. (**Hoofdstuk 4**).

Tot dusver is er veel onderzoek gedaan naar het functioneren van het systemische en coronaire vaatbed in verschillende vormen van hart-en vaatziekten. Wetenschappelijk onderzoek naar het functioneren van het longvaatbed, daarentegen, is schaars. Daarom hebben we in het tweede gedeelte van dit proefschrift onderzoek gedaan naar de pulmonale vaatfunctie (**Hoofdstuk 6-8**). In **hoofdstuk 7** worden sommige aspecten van het disfunctioneren van de vaten nagebootst middels de toediening van HBOC-201. Hierdoor treedt vaatvernauwing op, die in het longvaatbed niet alleen wordt gemedieerd door het wegvangen van NO, maar ook door opregulatie van de endotheline productie. In de kliniek wordt naast PDE5 remming, ook endotheline receptor blokkade gebruikt voor behandeling van PH. In **hoofdstuk 8** hebben we gekeken naar de interactie tussen deze twee therapieën in het pulmonale vaatbed. Dit onderzoek heeft aangetoond dat pulmonale vaatverwijding door PDE5 remming, en de verhoogde cGMP die daarmee gepaard gaat, deels wordt gemedieerd door remming van het endotheline pad. Endotheline receptor blokkade heeft in gezonde varkens geen additioneel vaatverwijdend effect bij het gebruik van PDE5 remming.

We hebben tot slot onderzocht of vaatverwijdende en vaatvernauwende mechanismen anders zijn in het pulmonale vaatbed van vrouwen dan van mannen. Het is belangrijk om de verschillen tussen mannen en vrouwen te onderzoeken omdat in de kliniek gebleken is dat de ernst en de prognose van PVZ slechter is in mannen dan in vrouwen zowel bij kinderen als bij volwassenen patiënten. De incidentie van PVZ is daarentegen hoger in de vrouwelijke populatie. Inderdaad vonden we dat het longvaatbed van mannelijke varkens anders reageert dan dat van vrouwelijke varkens. Kleine pulmonale bloedvaatjes van mannelijke varkens

maken bijvoorbeeld meer NO als de vaatverwijder bradykinine wordt gegeven. Daarnaast was er een toegenomen vaatverwijdend effect van PDE5 remming in het longvaatbed van mannelijke varkens in vergelijking met vrouwelijke varkens tijdens inspanning op een loopband. Dit weerspiegelt de sterkere respons op behandeling van PH met een PDE5 remmer in mannen dan in vrouwen (**Hoofdstuk 6**).

In dit proefschrift laten we zien dat blootstelling aan schadelijke stimuli vroeg in het leven, in dit geval chronische hypoxie, leidt tot blijvende veranderingen in de structuur van het longvaatbed, die gepaard gaan met het langdurig disfunctioneren van deze vaten. Deze afwijkingen lijken bij te dragen aan de verminderde inspanningscapaciteit op latere leeftijd en vormen mogelijk een verklaring voor het verhoogde risico op hart- en vaatziekten gedurende de rest van het leven. Er kan dus gesteld worden dat blootstelling van de zich ontwikkelende long aan verschillende schadelijke factoren rondom de geboorte bijdraagt aan de ontwikkeling van PVZ op de lange termijn. Deze theorie past in de theorie van de “foetale en/of perinatale programmering”. Het is wetenschappelijk bewezen dat het adequaat functioneren van de longvaten een belangrijker rol speelt in de ontwikkeling van de longvaten, maar ook in het behoud van de structuur en functie van longvaten. Disfunctioneren van de longvaten op jonge leeftijd speelt dus een cruciale rol in de pathogenese van PVZ op latere (volwassen) leeftijd.

Samenvattend hebben we met het onderzoek in dit proefschrift succesvol een groot diermodel voor neonatale PVZ ontwikkeld en gekarakteriseerd. In dit varkensmodel zijn er blijvende veranderingen in het longvaatbed en het rechterhart aantoonbaar, ondanks het normaliseren van de bloeddruk in het longvaatbed. Dit suggereert dat verstoringen in de ontwikkeling van de longvaten rondom de geboorte consequenties kunnen hebben op latere leeftijd, zoals gesteld in de “foetale en/of perinatale programmering” hypothese. Tevens hebben we sexe-verschillen gevonden in de ernst en prognose van PVZ, zowel op jonge als op volwassen leeftijd. Deze bevindingen kunnen bijdragen aan het beter begrijpen van de welbekende geslachtsverschillen in incidentie, respons op behandeling en prognose van PVZ. Dit proefschrift draagt in belangrijke mate bij aan het inzichtelijk maken van de onderliggende mechanismen van PVZ, maar ook van de impact op de cardiovasculaire gezondheid later in het leven. Het zou in de toekomst kunnen leiden tot nieuwe behandelopties, zoals vroege interventies in de neonatale periode, om zowel de korte als lange termijn gevolgen in deze groeiende patiënt populatie terug te dringen.