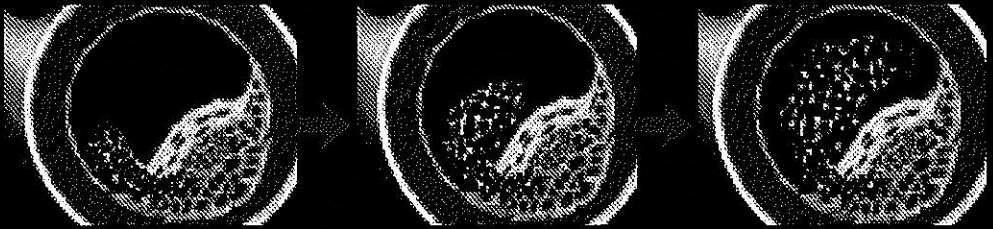
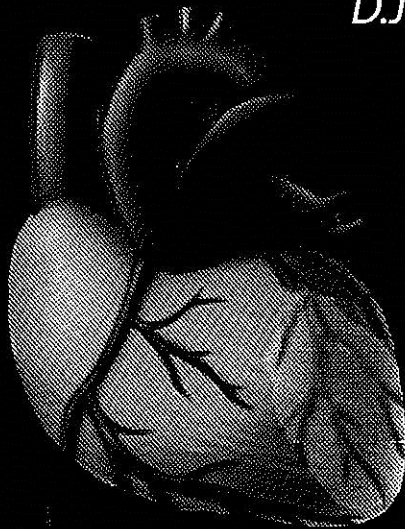


# Aanpassingsvermogen van het hart: zegen of zorg?



*D.J.G.M. Duncker*



## **Aanpassingsvermogen van het hart: zegen of zorg?**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van Hoogleraar Experimentele Cardiologie aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit Rotterdam

op 19 maart 2004

door dr. D.J.G.M. Duncker

## **Colofon**

*Vormgeving en opmaak*

Mevr. M. van Nierop

*Drukwerk*

Gebroeders Peters-Rotterdam

Figuren 1 t/m 4 zijn gebaseerd op afbeeldingen van  
[www.mercksharpdohme.com/.../anatomy/cardio05.html](http://www.mercksharpdohme.com/.../anatomy/cardio05.html)  
en [www.medimagery.com/atherosclerosis.html](http://www.medimagery.com/atherosclerosis.html)

*Mijnheer de rector magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

### **Aanpassingsvermogen: de sleutel tot overleven**

Wanneer er nu plotseling een brandalarm klinkt, zullen er in ons lichaam aanpassingen optreden die ons in staat te stellen een veilig heenkomen te zoeken en te overleven. Bij een dergelijke vlucht is een snelle aanpassing van de bloedcirculatie essentieel. Het hart pompt het bloed door het lichaam om zuurstof en voedingsstoffen naar de weefsels te transporteren en kooldioxide en afvalstoffen af te voeren. Aanpassingen van het hart kunnen *acuut* optreden. Zo is het hart in staat in korte tijd de hoeveelheid bloed die het uitpompt toe te laten nemen van 5 liter/min in rust tot wel 25 liter/min tijdens maximale inspanning. Dit wordt bereikt door middel van activatie van een deel van ons zenuwstelsel dat we niet bewust aansturen. Dit zogenaamde autonome zenuwstelsel maakt stress-hormonen (zoals (nor-) adrenaline) vrij die het hart stimuleren om sneller en krachtiger te pompen. Wanneer regelmatig grote inspanningen van het hart worden gevraagd zullen er ook *chronische* aanpassingen optreden. Zo ziet men bij marathonlopers een toename in zowel de dimensie als de spiermassa van het hart (beter bekend als het sporthart). Dit zijn gunstige aanpassingen die ertoe leiden dat de transportcapaciteit van het hart- en vaatstelsel wordt vergroot.

Niet alleen onder *fysiologische* omstandigheden, maar ook bij *ziekteprocessen* kunnen aanpassingen optreden om te compenseren voor een verstoorde orgaanfunctie. Dankzij dit aanpassingsvermogen kan het soms decennia duren voordat ziekteprocessen leiden tot klachten en symptomen. Anderzijds, kunnen de aanpassingen soms doorschieten en daardoor bijdragen aan een verdere verstoring. In de moderne westerse mens treden er vele verstoringen op in de functie van het hart- en vaatstelsel. Als gevolg hiervan vormen hart- en vaatziekten in de Nederlandse man en vrouw nog altijd de belangrijkste doodsoorzaak (Tabel 1).

Tabel 1. Doodsoorzaken in Nederland

|                                               | mannen | vrouwen |
|-----------------------------------------------|--------|---------|
|                                               | (%)    | (%)     |
| 1. Hart- en vaatziekten                       | 33     | 34      |
| 2. Kanker                                     | 31     | 25      |
| 3. Ziekten van ademhalingsorganen             | 10     | 9       |
| 4. Uitwendige oorzaak van letsel/vergiftiging | 5      | 3       |
| 5. Ziekten van spijsverteringsorganen         | 3      | 4       |
| 6. Overige                                    | 18     | 25      |

CBS Doodsoorzakenstatistiek 2002

### Vakgebied Experimentele Cardiologie

Hart- en vaatziekten zijn het onderzoeksgebied van de Experimentele Cardiologie. Experimentele Cardiologie houdt zich bezig met het verwerven van inzicht in de ontstaanswijze van hart- en vaatziekten, de hieruit voortvloeiende verstoringen en aanpassingen, en tenslotte het ontwikkelen van nieuwe rationele therapieën.

In het laboratorium voor Experimentele Cardiologie in Rotterdam, ligt het onderzoeksaccent op de *ischaemische hartziekten*. Ischaemische hartziekten zijn aandoeningen van de hartspier die het gevolg zijn van een verstoorde zuurstofvoorziening van de hartspier: Ischaemie betekent letterlijk: "tegegehouden (ischo) bloed (haima)". De keuze voor dit aandachtsgebied is maatschappelijk gezien een gemakkelijke keuze, aangezien in Nederland deze ziekten de belangrijkste doodsoorzaak vormen binnen de grotere groep van hart- en vaatziekten. De verwachting bestaat dat binnen 20 jaar de ischaemische hartziekten ook wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak zullen zijn (Tabel 2).

Tabel 2. Worldwide causes of death

| Rank | 1990                                           | 2020                                  |
|------|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1.   | Lower respiratory infections                   | <b>Ischaemic heart disease</b>        |
| 2.   | Diarrhoeal diseases                            | Unipolar major depression             |
| 3.   | Conditions arising during the perinatal period | Road traffic accidents                |
| 4.   | Unipolar major depression                      | Cerebrovascular disease               |
| 5.   | <b>Ischaemic heart disease</b>                 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| 6.   | Cerebrovascular disease                        | Lower respiratory infections          |

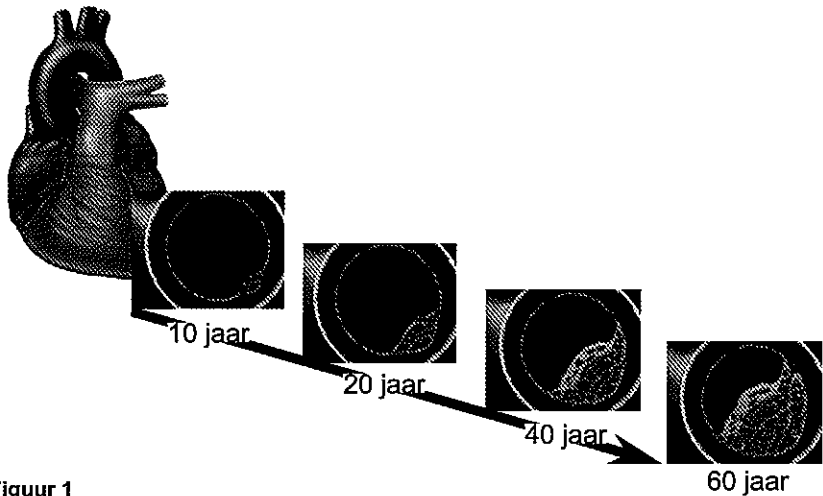
Murray and Lopez, Lancet 1997

### Ischaemische hartziekten

Ischaemische hartziekten vinden hun oorsprong in een aandoening van de bloedvaten genaamd *atherosclerose* en beter bekend onder de naam *slagaderverkalking*. Dit proces begint als kleine streepvormige vette ophopingen in de vaatwand die reeds rond het tiende levensjaar aanwezig kunnen zijn en welke in de loop van een aantal decennia kunnen uitgroeien tot ernstig obstructieve *plaques* (Figuur 1). Voor het ontwikkelen van atherosclerose bestaat een groot aantal risicofactoren. Deze zijn onder te verdelen in constitutionele factoren (zoals leeftijd, geslacht en familiale factoren) waar we als individu zelf geen invloed op kunnen uitoefenen, leefstijlfactoren (zoals roken, lichaamsbeweging, en voeding) en factoren die zowel door constitutie als leefstijl beïnvloed worden (zoals het cholesterolgehalte van het bloed, hypertensie, en suikerziekte).

Ondanks de toegenomen inzichten in de invloed van leefstijl en de sterk verbeterde mogelijkheden tot medicamenteuze behandeling van een verhoogd cholesterolgehalte, hoge bloeddruk, en suikerziekte, blijkt het lastig de ischaemische hartziekten terug te dringen. Zo is het aantal nieuwe hartinfarcten dat per jaar optreedt over de afgelopen 30 jaar niet verminderd. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat het

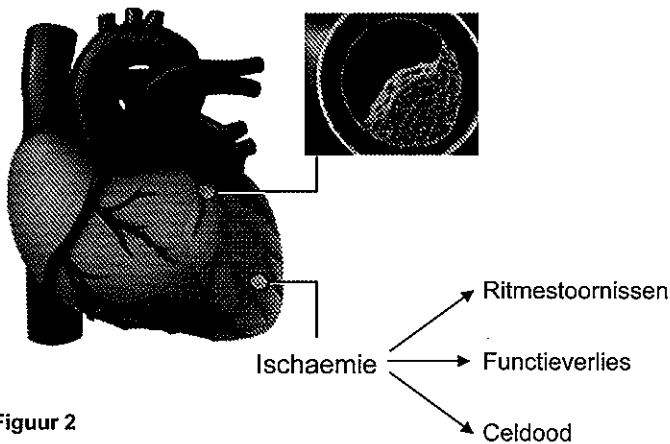
## Atherosclerose (=slagaderverkalking)



Figuur 1

probleem van de ischaemische hartziekten binnen afzienbare tijd zal zijn opgelost. Daarom is het belangrijk om niet alleen onderzoek te doen naar het *ontstaan* van atherosclerose, maar ook naar de *gevolgen*

## Vernauwing van een kransslagader



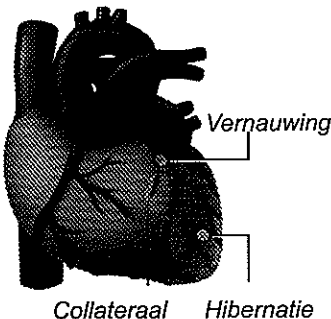
Figuur 2

van atherosclerose, en voor de patiënten die hierdoor getroffen worden optimale behandelingen te ontwikkelen.

Wanneer het proces van plaquevorming leidt tot een ernstige vernauwing van een kransslagader, raakt de doorbloeding en daarmee het zuurstofaanbod aan het achterliggende gedeelte van de hartspier verstoord. Men spreekt dan van *ischaemie*. Mogelijke gevolgen zijn hartritmestoornissen en verlies van contractiefunctie. Tenslotte treedt er bij ernstig en langdurig zuurstoftekort celdood op.

**Hibernatie.** Wanneer de vernauwing geleidelijk ernstiger wordt, heeft het hart de tijd om zich aan te passen door een proces wat men *hibernatie* (winterslaap houden) noemt. Er treedt een verzwakking van de contractie op, terwijl de stofwisseling zich herstelt en cellen kunnen overleven, ondanks de verminderde doorbloeding (Figuur 3). Met deze aanpassing geeft het hart zichzelf de tijd om nieuwe bloedvaten te vormen en omleidingen langs de vernauwing aan te leggen, zogenaamde *collaterale bloedvaten*, die zorgen voor een herstel

### Aanpassing aan een geleidelijke afsluiting



*Hibernatie (= winterslaap)*

- Verminderde functie
- Herstel stofwisseling
- Verminderde celdood

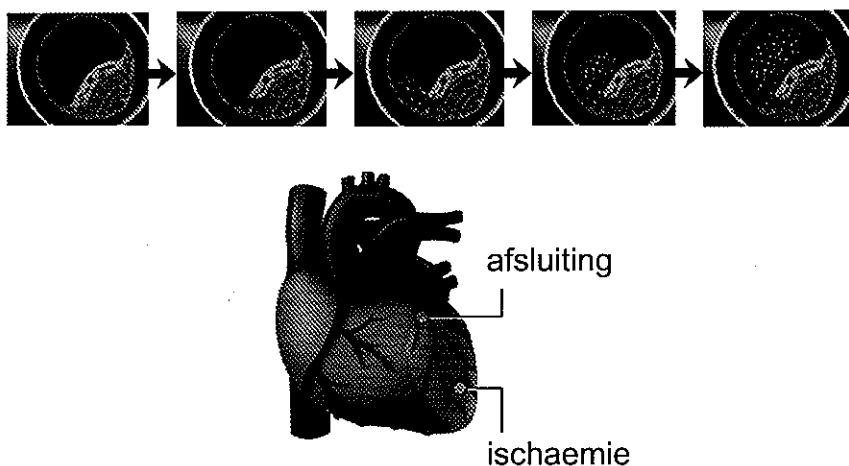
*Vaatnieuwvorming: collateralen*

**Figuur 3**

van de doorbloeding. Wanneer dit herstel niet volledig is, sterven er in de loop van de tijd toch hartspiercellen af. Hibernatie en collateralen vormen dus meestal een brug naar een meer permanente oplossing zoals het opheffen van de vernauwing via een dotter procedure, waarbij met een ballon-catheter de vernauwing wordt opgerekt en het vat ter plaatse wordt gestut met een stent.

**Het hartinfarct.** Het kan echter ook gebeuren dat door een ontstekingsproces in de plaque een scheurtje in diens bindweefselkap optreedt. Bloedplaatjes komen vervolgens in contact met het onderliggende bindweefsel en er ontstaat een bloedstolsel. Dit stolsel blokkeert de kransslagader en leidt tot ernstige ischaemie (Figuur 4).

#### Plotse afsluiting van een kransslagader



Figuur 4

Het stolsel kan vervolgens binnen enkele minuten afbreken en weer oplossen, maar het kan ook voor langere tijd het bloedvat afsluiten. Wanneer dat gebeurt is het niet zo dat onmiddellijk alle hartspiercellen doodgaan. Echter wanneer de afsluiting meer dan 20 min duurt begint

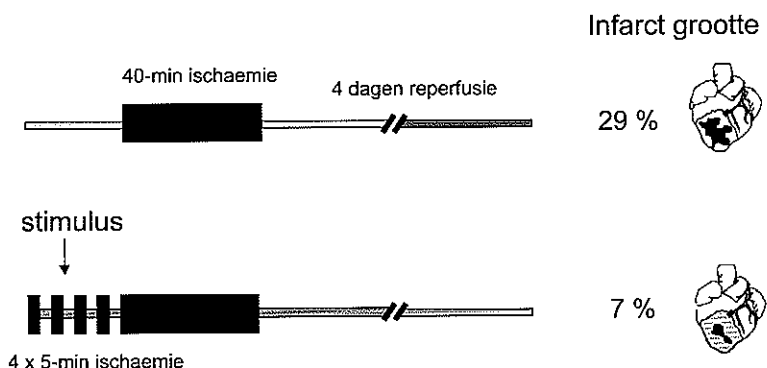
het hartspierweefsel geleidelijk af te sterven: men spreekt dan van een *hartinfarct*. Hoe snel een hartinfarct zich ontwikkelt varieert sterk per zoogdiersoort, hetgeen samenhangt met het al of niet aanwezig zijn van slagaderlijke vaatomleidingen, de “collateralen”. Dieren als het varken, rat en konijn hebben van nature nauwelijks collateralen, de kat, hond en baviaan wat meer, terwijl de cavia zo’n uitgebreid collateraal netwerk heeft dat er nooit een infarct ontstaat. Er zijn aanwijzingen dat op jonge leeftijd de mens geen collateralen heeft, maar deze in de loop van het leven kan ontwikkelen als gevolg van een vernauwing in een kransslagader. Zo lijkt het erop dat een mens zich gedurende zijn leven, wat betreft de collateraalcirculatie in het hart, ontwikkelt van een varken tot een baviaan.

Wat betekent het verlies van hartspiercellen voor het hart? Organen zoals de huid maar ook de lever kunnen afgestorven cellen vervangen doordat omliggende cellen gaan delen. Hartspiercellen hebben dit vermogen grotendeels verloren. Het gevolg is dat het hart verder moet met bijvoorbeeld 80% van de oorspronkelijke hoeveelheid spiercellen, waardoor de pompfunctie van het hart in gevaar komt. Omdat de grootte van het hartinfarct sterk afhangt van de duur van de afsluiting, is het zaak de doorbloeding van de hartspier zo spoedig mogelijk te herstellen. Dit kan worden bereikt met geneesmiddelen die het stolsel oplossen (trombolytica) of door de eerder genoemde dotter procedure.

### **Ischaemische preconditionering**

Het verlies van hartspiercellen als gevolg van een hartinfarct is definitief. Daarom is het belangrijk het infarct zo klein mogelijk te houden. Men is reeds decennia lang op zoek naar nieuwe behandelwijzen om de infarctschade te beperken maar, met uitzondering van het snel herstellen van de bloedtoevoer, werd lange tijd weinig vooruitgang geboekt. Dit veranderde toen midden jaren tachtig een Amerikaanse onderzoeksgroep een bijzondere waarneming publiceerde (Figuur 5).

## Ischaemische preconditionering



Murry et al, *Circulation* 1986

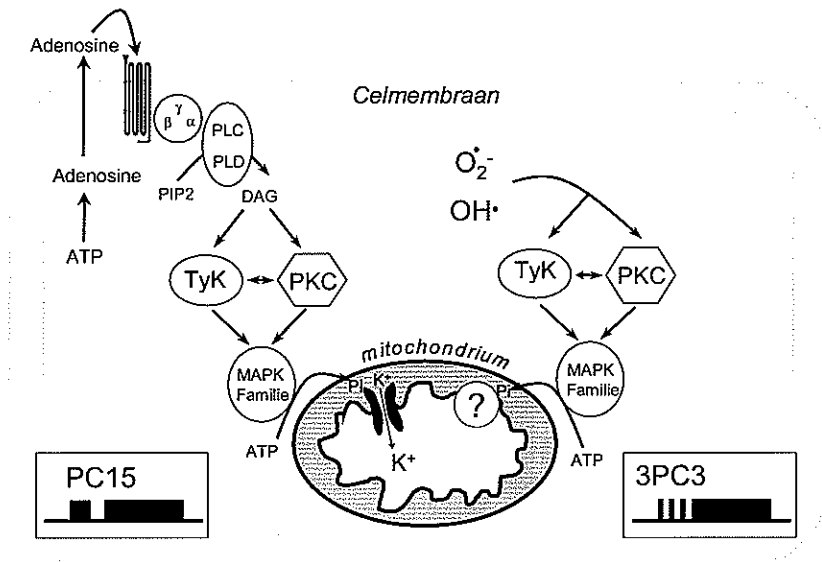
Figuur 5

Dit onderzoek liet zien dat wanneer een kransslagader gedurende 40 minuten werd afgesloten er 29% van het bedreigde gebied afstierf. Wanneer de 40 minuten periode vooraf werd gegaan door 4 korte perioden van kransslagaderafsluiting (daarmee het proces nabootsend van een stolsel dat ontstaat, verdwijnt en weer aangroeit) was het infarct paradoxaal veel kleiner (7%), ondanks een langere totale periode van ischaemie, namelijk 60 minuten. Dit fenomeen dat *ischaemische preconditionering* werd genoemd is enigszins te vergelijken met een ontruimingsoefening: een goede voorbereiding leidt tot een adequatere response tijdens een echte calamiteit, waardoor de overlevingskansen verbeteren.

**Mechanisme van preconditionering.** Met deze ontdekking zag men al snel mogelijkheden om door middel van onderzoek naar het mechanisme een nieuwe therapie te ontwikkelen om de hartspier te beschermen. Maar hoewel onderzoek over de afgelopen 15 jaar een schat aan informatie en een aantal (potentiële) geneesmiddelen heeft

opgeleverd is het exacte mechanisme van preconditionering nog altijd niet volledig opgehelderd. Mogelijk komt dit doordat men altijd gezocht heeft naar één enkel pad dat de bescherming moest verklaren. Recente proeven in ons laboratorium (in samenwerking met de afdeling Biochemie) suggereren echter dat er meerdere mechanismen zijn die tot bescherming kunnen leiden. Zo vonden we dat een enkele 15 minuten durende kransslagaderafsluiting (PC15) tot bescherming leidt volgens het in Figuur 6 (linker helft) aangegeven pad.

### Mechanisme(n) van preconditionering

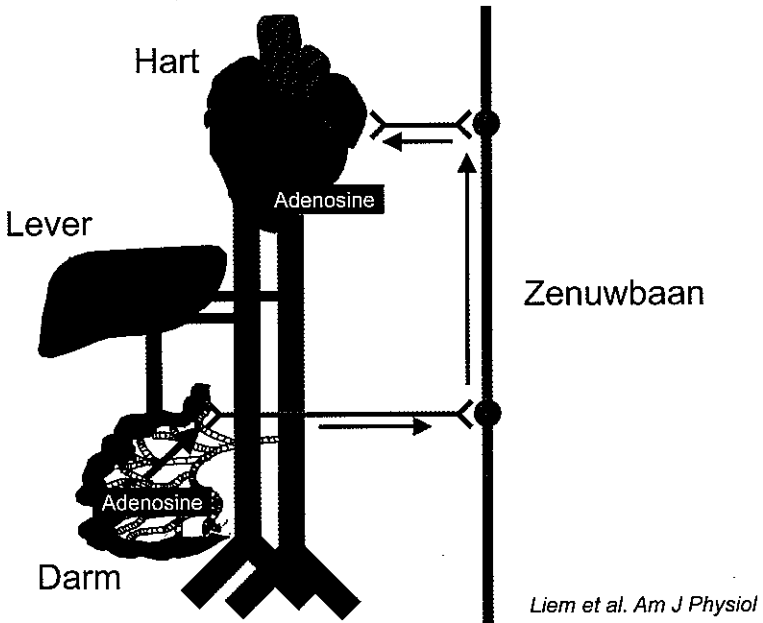


**Figuur 6**

Door het zuurstoftekort worden energierijke fosfaatverbindingen (zoals ATP) afgebroken waarbij de stof adenosine vrijkomt. Deze lekt de cel uit en bezet de adenosine receptor, hetgeen resulteert in een cascade van chemische reacties waarbij uiteindelijk een fosfaatgroep wordt vastgeplakt aan een kaliumkanaaltje in de

mitochondriën (de energiefabriekjes van de cel). Daarentegen zien we dat drie opeenvolgende prikkels van 3 minuten (3PC3) niet tot stimulatie van de adenosine receptor leiden, maar tot het ontstaan van vrije zuurstofradicalen, die weliswaar een soortgelijke cascade in gang zetten, maar niet de kaliumkanalen openen (Figuur 6 rechter helft). Hoewel de signaaltransductiepaden van deze twee prikkels verschillen, vonden we recent aanwijzingen dat beide prikkels mogelijk een gemeenschappelijk eindpunt in de mitochondriën hebben. Het toekomstig onderzoek zal zich gaan richten op het verder ontrafelen van de exacte aanpassingen in de mitochondriën en hoe deze aanpassingen nu precies tot bescherming leiden. Op deze wijze hopen we uiteindelijk een optimale bescherming tegen celdood te ontwikkelen.

### Preconditionering op afstand



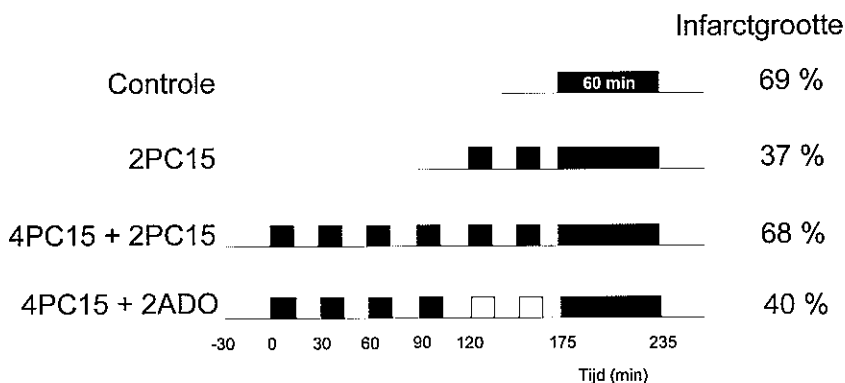
Figuur 7

***Preconditionering op afstand.*** Ischaemische preconditionering beperkt zich niet uitsluitend tot het hart maar komt ook voor in andere organen. Ook blijkt dat ischaemie in de nier, darm of been het hart kan beschermen, hetgeen *preconditionering op afstand* wordt genoemd. In ons laboratorium werd aangetoond dat de bescherming vanuit de ischaemische darm gestart wordt door vrijmaking van adenosine wat in de darm leidt tot activatie van opstijgende zenuwbanen en vervolgens, via stimulatie van adenosine receptoren, in het hart bescherming opwekt (Figuur 7).

***Tolerantie: aanpassing aan de aanpassing.*** Nu blijkt dat het hart op vele wijzen beschermd kan worden kan men zich de vraag stellen of verder onderzoek naar het mechanisme van preconditionering nog wel nodig is? Als de natuur het zelf regelt is het ontwikkelen van geneesmiddelen die dit proces nabootsen mogelijk overbodig, en kan het wellicht niets meer toevoegen aan de natuurlijke bescherming. Hier doet zich echter een probleem voor: wanneer het hart gedurende een langere periode met een identieke prikkel herhaaldelijk wordt gestimuleerd, verliest deze prikkel zijn beschermende werking. Dit *tolerant* worden voor het beschermende effect van preconditionering is een zorgelijke aanpassing aan een zegenrijke aanpassing. Het vertoont wellicht enige gelijkenis met het iets te vaak houden van een ontruimingsoefening: het wordt na verloop van tijd niet meer serieus genomen en verliest zijn effect. Het fenomeen van tolerantie voor preconditionering zou kunnen verklaren dat niet in alle klinische studies gevonden wordt dat patiënten die korte perioden van ischaemie voorafgaande aan het infarct hebben doorgemaakt daadwerkelijk een kleiner hartinfarct hebben dan patiënten die niet aan dergelijke korte perioden van ischaemie zijn blootgesteld.

Het fenomeen van tolerantie werd nader onderzocht in ons laboratorium. Dit onderzoek liet zien dat terwijl een tweetal 15 min durende kransslagaderafsluitingen (2PC15) het hartinfarct verkleinde van 69% (van het bedreigde gebied) tot 37%, de bescherming verdween wanneer er nog eens 4 extra prikkels (4PC15) aan voorafgingen (Figuur 8)..

## Tolerantie voor preconditionering



Liem et al, Circulation 2003 (AHA abstract)

Funded by the Netherlands Heart Foundation



**Figuur 8**

Wanneer nu de laatste twee afsluitingen werden vervangen door twee infusies van het geneesmiddel adenosine (2ADO), bleek het nog steeds mogelijk bescherming op te wekken. Deze resultaten tonen aan dat wanneer het hart ongevoelig is geworden voor de beschermende werking van één type prikkel, andere (in dit geval farmacologische) prikkels alsnog in staat zijn bescherming op te wekken. Dit is goed nieuws want dit betekent dat patiënten die tolerant zijn geworden voor ischaemische preconditionering, met behulp van geneesmiddelen weer beschermd kunnen worden. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of tolerantie optreedt na langdurige toediening van geneesmiddelen

### **Aanpassingen aan het myocàrd infarct: remodellering**

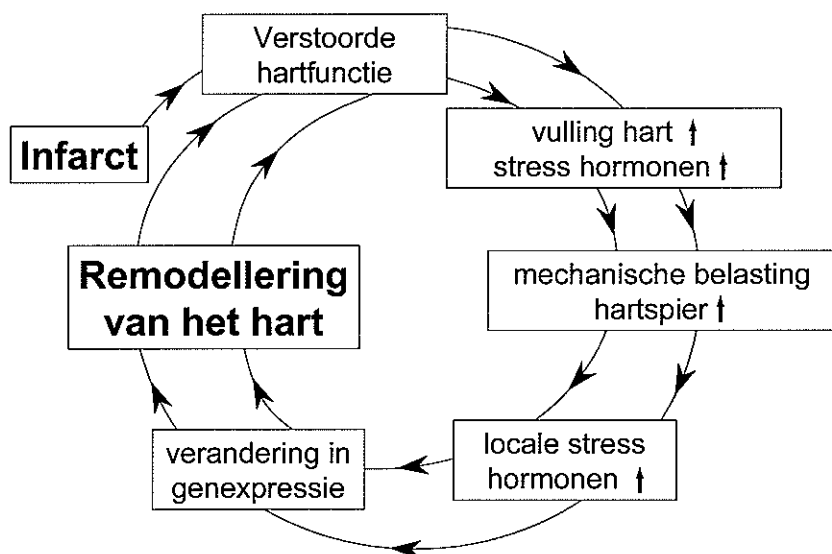
Hoewel we het optreden van infarcten zoveel mogelijk willen voorkomen (en wanneer ze optreden de schade zo beperkt mogelijk

willen houden), is het helaas zo dat het aantal nieuwe infarcten dat per jaar optreedt niet verminderd is over de afgelopen 30 jaar. Door de verbeterde behandeling is de sterfte aan het acute hartinfarct sterk afgenomen, met als gevolg dat er een gestage stijging is van het aantal thans levende mensen dat in zijn of haar leven ooit een hartinfarct heeft doorgemaakt. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat het ooit doorgemaakt hebben van een hartinfarct het risico op het uiteindelijk falen van de hartspier met een factor 6 verhoogt. Hoe komt dit nu?

Het verlies van functioneel hartspierweefsel en de daaruit voortvloeiende verstoring van de hartfunctie roept een aantal compensatiemechanismen in het leven, met als doel de pompfunctie van het hart te herstellen (Figuur 9). Allereerst treden er snelle aanpassingen op die sterk lijken op de aanpassingen die we zien tijdens acute inspanning. Zo is er sprake van een toegenomen vulling van de hartkamers, en een toename in stress-hormonen (zoals adrenaline) die de overgebleven hartspiercellen stimuleren om krachtiger samen te trekken. Daarnaast wordt er via de nieren vocht vastgehouden om de vulling van de hartkamers nog verder toe te laten nemen. Deze toename in vulling leidt tot een langdurige verhoging van de mechanische belasting van de hartspier die, in samenspel met een toename van de locale stress-hormonen in het hart, leiden tot een verandering in de expressie van de genen in de hartspiercellen, en aanzetten tot een vormverandering van het hart, *remodellering* genaamd (Figuur 9).

Deze remodellering omvat structurele aanpassingen in zowel het infarctgebied als in het overlevende hartspierweefsel. Het infarctgebied wordt enigszins opgerekt, terwijl de overlevende hartspiercellen in grootte toenemen, ook wel *hypertrofie* genoemd. Deze aanpassingen leiden er toe dat de hartkamers (zowel qua hartspiermassa als inwendig volume) in omvang toenemen (Figuur 10).

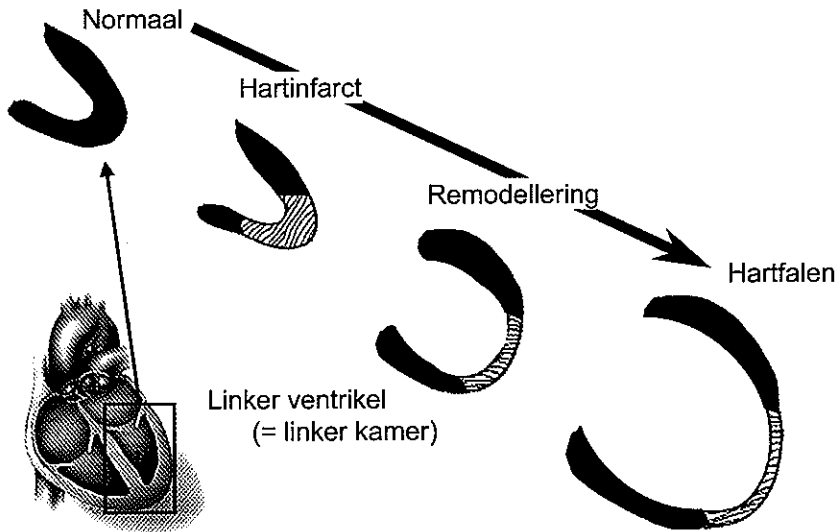
## Remodellering van het hart



Figuur 9

**Mechanisme van de progressie naar hartfalen.** Hoewel algemeen wordt aangenomen dat remodelering optreedt in een goedbedoelde poging de pompfunctie van het hart te herstellen, is gebleken dat deze aanpassingen op de lange termijn juist bijdragen aan de verslechtering van pompfunctie. Het hart komt in een spiraal van remodelering en verstoring van hartfunctie terecht, uiteindelijk resulterend in het klinisch syndroom van hartfalen (Figuren 9 en 10). Hartfalen is een toestand waarin het hart niet meer in staat is om voldoende bloed uit te pompen om te voldoen aan de zuurstofbehoefte van de organen en weefsels, en wordt gekenmerkt door dikke voeten (perifeer oedeem), kortademigheid (longoedeem), en verminderd vermogen tot inspanning. Hartfalen is een levensbedreigende

## Remodellering van het hart



**Figuur 10**

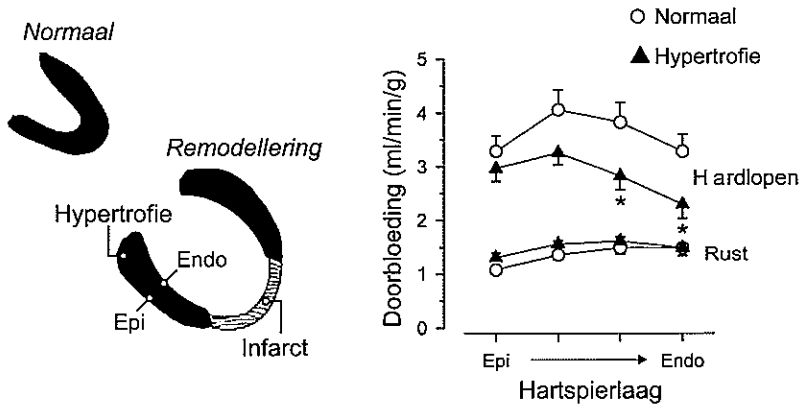
aandoening: bij iemand bij wie de diagnose hartfalen voor het eerst wordt gesteld, is de kans om na 5 jaar nog in leven te zijn minder dan 50%. Dat de remodellering die optreedt na een hartinfarct ongunstig is blijkt ook uit klinische studies die laten zien dat het tegengaan van remodellering (met behulp van geneesmiddelen die de stresshormonen blokkeren) de progressie naar hartfalen gedeeltelijk kan afremmen en daarmee de overlevingsduur kan verlengen.

Het is duidelijk dat de remodellering van het hart na een hartinfarct op de lange termijn ongunstig is. Welke mechanismen nu precies verantwoordelijk zijn voor de progressie naar ernstig hartfalen wordt nog altijd onvolledig begrepen. Eén van de mogelijke mechanismen die in ons laboratorium worden onderzocht, is het optreden van

een onvoldoende bloedtoevoer naar de hypertrofe hartspier. Drie weken na het infarct blijkt dat de bloedvaten onvoldoende met de hypertrofiërende spiermassa zijn meegegroeid. Hoewel in rust de doorbloeding nog normaal is, is tijdens zware inspanning de bloedtoevoer naar de binnenste (meest kwetsbare) lagen van de hypertrofe hartspier verminderd ten opzichte van normale harten (Figuur 11), hetgeen kan bijdragen aan de verslechtering van hartfunctie. In het vervolgonderzoek zullen we de rol van stress-hormonen en de invloed van de verstoorde contractie van de hartspier op de doorbloedingsstoornissen onderzoeken. Ook moet worden onderzocht of stimulering van vaatgroei in het kransslagaderbed leidt tot een verbetering van de hartspierfunctie.

Naast de doorbloedingsstoornissen wordt onderzocht of nog andere factoren bijdragen aan de verminderde contractiefunctie van de hypertrofe hartspiercellen. Eén belangrijke kandidaat is de calciumhuishouding, aangezien calcium een centrale rol in de contractiefunctie speelt. In Figuur 12 is dit schematisch weergegeven. Iedere keer wanneer een hartspiercel een elektrische prikkel ontvangt stroomt calcium naar binnen waar het vervolgens nog meer calcium vrijmaakt uit de calciumopslagplaats. Het calcium bindt vervolgens aan de contractiele eiwitten waardoor contractie van de hartspier optreedt. Vervolgens wordt door de calciumpomp van de opslagplaats het calcium weer verwijderd en relaxeert de hartspiercel. Uit ons voorlopig onderzoek dat werd verricht in samenwerking met de afdeling Biochemie van het Erasmus MC en de afdeling Fysiologie van de Vrije Universiteit in Amsterdam blijkt dat met name de calciumpomp in hoeveelheid is afgenomen en dat er verstoringen in de krachtontwikkeling van het contractie-apparaat zijn opgetreden, afwijkingen die de verminderde contractie en relaxatie kunnen verklaren. In vervolgonderzoek zullen we de veranderingen in de calciumhuishouding en daarbij de rol van stress-hormonen en het bijbehorende signaalpad verder bestuderen om een vollediger beeld te krijgen van de verstoringen in de contractiefunctie van de

## Doorbloeding van de hypertrofe hartspier



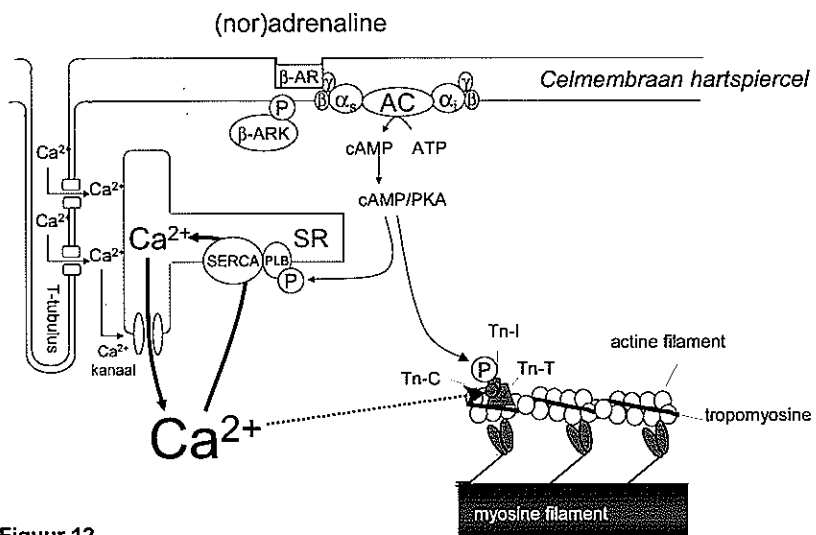
Hailsma et al. Cardiovasc Res 2001

Financieel ondersteund door de Nederlandse Hartstichting



Figuur 11

## Calcium huishouding en contractie

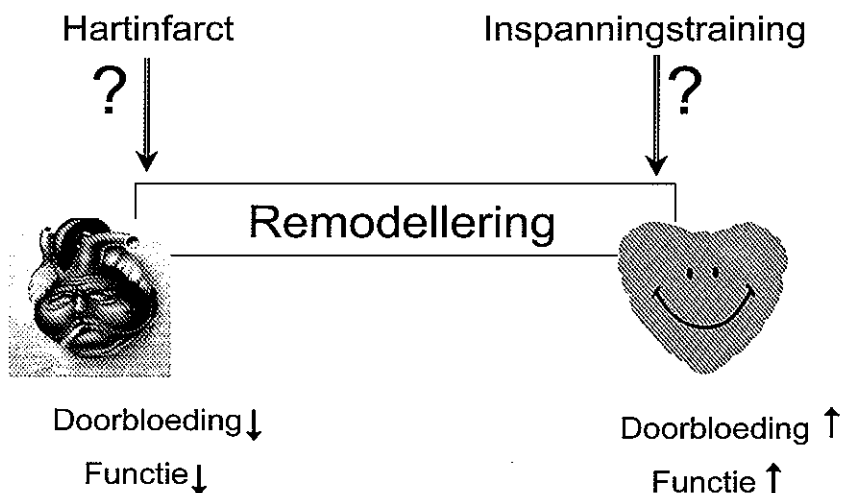


Figuur 12

hartspiercellen. De bevindingen tot nu toe laten duidelijk zien dat er reeds binnen een paar weken na een infarct verstoringen optreden in de doorbloeding en de functie van de overgebleven hartspiercellen, hetgeen onderschrijft dat vroeg ingrijpen in dit proces belangrijk is.

**Remodellering na een hartinfarct versus remodellering na langdurige inspanningstraining.** Niet alleen na een hartinfarct treedt remodellering op maar ook na langdurige en intensieve inspanningstraining. Ook in dit geval nemen de spiermassa en de omvang van het hart toe (sporthart). Omdat dit gelijkenis vertoont met falende harten werd dit vroeger als een schadelijke aanpassing gezien. Echter, in tegenstelling tot de pathologische remodellering zoals die optreedt na het hartinfarct weten we nu dat de remodellering zoals die optreedt na training niet leidt tot een verhoogde kans op hartfalen, maar zelfs resulteert in een verbeterde kamerfunctie en doorbloeding van de hartspier (Figuur 13).

#### Remodellering van het hart



Figuur 13

Eén van de vragen die we in de komende jaren hopen te kunnen beantwoorden is waarom er na het hartinfarct zo'n ongunstige (zorgelijke) vorm van remodelering optreedt en niet de gunstige (zegenrijke) vorm zoals bij inspanningstraining. Waarin verschillen de signalen die leiden tot deze twee vormen van remodelering? Om de verschillen tussen fysiologische en pathologische remodelering grootschaliger en meer systematisch te onderzoeken zullen we (in samenwerking met verschillende onderzoeksgroepen binnen de cardiovasculaire onderzoeksschool COEUR) de vroege moleculaire processen gaan bestuderen, met name de veranderde expressie van groeifactoren. Hiervoor zal gebruik gemaakt gaan worden van moleculaire technieken waarmee honderden en zelfs duizenden genen en eiwitten gelijktijdig kunnen worden bestudeerd. Met deze kennis zal het op lange termijn wellicht mogelijk worden om na een hartinfarct niet alleen de pathologische remodelering af te remmen (zoals nu reeds gebeurt met geneesmiddelen die stress-hormonen blokkeren), maar gelijktijdig met nieuwe geneesmiddelen het hart in een meer fysiologische richting te laten ontwikkelen, dus van een zorgwekkende naar een meer zegenrijke aanpassing.

Eén manier waarop de pathologische remodelering thans kan worden beïnvloed is via inspanningstraining zelf. En inderdaad: er zijn aanwijzingen dat na een hartinfarct inspanningstraining de hartspierfunctie kan verbeteren. Veel is hierover nog onbekend, bijvoorbeeld hoe zwaar moet de training zijn bij welke mate van pompfunctiestoornis voor een optimaal gunstig effect. Ook over het moleculaire mechanisme langs welke weg inspanningstraining een gunstige invloed uitoefent is nog weinig bekend. Eén kandidaat is het molecuul stikstofmonoxide (NO) dat wordt gemaakt in de endotheelcellen (het laagje dekcellen dat de vaatwand aan de binnenkant bekleedt). NO is in de afgelopen jaren zo'n belangrijk molecuul gebleken dat aan de ontdekkers van dit molecuul en het bijbehorende signaalpad een paar jaar geleden de Nobelprijs is uitgereikt. Wat nu zo interessant is, is dat juist het enzym dat in de

endotheelcellen verantwoordelijk is voor de aanmaak van NO (NO synthase) bij pompfunctiestoornissen mogelijk verlaagd is, terwijl het door inspanningstraining juist wordt verhoogd. Om te onderzoeken of de gunstige effecten van inspanningstraining verklaard kunnen worden door NO, bestudeerden wij (in samenwerking met de afdeling celbiologie) de effecten van overexpressie van het endotheliale NO synthase in muizen met een hartinfarct, en keken of dit het effect van inspanningstraining kon nabootsen. De extra productie van NO lijkt de gunstige effecten van inspanningstraining op de pompfunctie van het hart te kunnen verklaren. Om van dit laatste zeker te zijn zullen we vervolgprouwen moeten doen met muizen waarin het gen dat codeert voor NO synthase is uitgeschakeld, en dan bestuderen of inspanningstraining nog steeds een gunstig effect heeft.

### **Toekomstig onderzoek**

Uit al het voorgaande blijkt duidelijk dat het aanpassingsvermogen van het hart zowel een zegen als een zorg kan zijn. De uitdaging voor de komende jaren zal zijn om in het laboratorium nieuwe inzichten te verwerven die ons kunnen helpen om de balans nog verder te verschuiven van zorg in de richting van zegen.

Zo zullen de aanpassingen aan acute en chronische ischaemie verder onderzocht worden. In het bijzonder de moleculaire mechanismen van preconditionering en hibernatie. Onze hypothese is dat de sleutel tot de verhoogde weerstand tegen ischaemie in de mitochondriën ligt, en het onderzoek zal zich de komende jaren (in samenwerking met de afdelingen Biochemie en Celbiologie) met name richten op de moleculaire aanpassingen in deze energiefabriekjes. Daarnaast zal het mechanisme van het fenomeen tolerantie voor preconditionering verder onderzocht moeten worden. Er zijn sterke aanwijzingen dat het hart van oudere dieren en mensen tolerant is voor de bescherming door ischaemische preconditionering. Onderzocht zal moeten worden of de tolerantie in het oudere hart volgens hetzelfde mechanisme verloopt als de tolerantie voor herhaalde perioden van ischaemie,

en of in oudere harten geneesmiddelen nog bescherming kunnen bieden.

Ook op het gebied van remodellering na een hartinfarct wachten ons nog vele uitdagingen. Zoals gezegd zullen de komende jaren de verschillen in de signalen die leiden tot pathologische tegenover fysiologische remodellering verder onderzocht worden, ten einde tot verdere optimalisatie te komen van de behandeling van pathologische remodellering en daarmee hartfalen te voorkomen.

Het mooiste zou het natuurlijk zijn wanneer we de verloren gegane hartspiercellen zouden kunnen vervangen door nieuwe. Tot voor kort leek dit onmogelijk, maar er komen steeds meer aanwijzingen dat dit wellicht mogelijk is met behulp van celtherapie via stamcellen. Het lichaam komt voort uit één enkele cel, de moeder aller stamcellen die aan de basis ligt van al de verschillende celtypen in ons lichaam. Stamcellen zijn speciale cellen die in staat zijn “oneindig” te blijven delen en de aanwas van nieuwe cellen te verzorgen. Gedurende de embryonale fase specialiseren cellen zich en verliezen steeds meer dit vermogen om alle celtypen te ontwikkelen. Tot voor kort werd gedacht dat in een volwassen mens stamcellen in het beenmerg volledig gecommitteerd zijn aan één of meerdere vastliggende bloedcellijnen (rode en witte bloedcellen), en niet langer in staat zijn om tot geheel andere celtypen te differentiëren. In de afgelopen paar jaar is het duidelijk geworden dat dit (wellicht beperkt) toch mogelijk is. Zo zijn er in het beenmerg stamcellen die niet uitsluitend bloedcellijnen kunnen vormen, maar onder de juiste condities ook tot andere celtypen kunnen differentiëren, waaronder zelfs hartspiercellen. De eerste experimentele studies en zelfs al enkele kleine klinische studies suggereren dat het inbrengen van dergelijke voorlopercellen uit het beenmerg in het hart (na een infarct) de pompfunctie kunnen verbeteren. Hoe dit gebeurt (dwz via nieuwe bloedvaten en/of nieuwe hartspiercellen) is echter nog onduidelijk. Ook is nog onduidelijk welke typen stamcellen het meest effectief zijn, maar ook of de stamcellen eerst buiten het lichaam gedwongen moeten

worden zich in de richting van een hartspiercel te ontwikkelen, of dat het beter is de cellen in meer ongedifferentieerde toestand in het hart in te brengen zodat ze eerst nog een aantal keren kunnen delen en uiteindelijk meer hartspiercellen opleveren. Toekomstig onderzoek zal antwoord moeten geven op deze en vele andere vragen alvorens we deze nieuwe therapie ten volle kunnen benutten.

Al dit multidisciplinaire onderzoek vraagt meer en meer een geïntegreerde aanpak door een onderzoeksteam dat bestaat uit onderzoekers met uiteenlopende achtergrond en expertise. De tijd dat een onderzoeker in zijn eentje succesvol onderzoek kon doen is meer en meer een zaak van het verleden. Deze nieuwe situatie stelt andere eisen aan onderzoekers en aan de samenstelling van de onderzoeksgroepen. Tegelijkertijd biedt het onderzoekers middels samenwerking bijzonder stimulerende mogelijkheden voor onderzoek, die onderzoekers los van elkaar moeilijk kunnen verwezenlijken. Het is dan ook verheugend dat de Cardiovasculaire Onderzoeksschool Erasmus Universiteit Rotterdam, afgekort COEUR, een jaar geleden een doorstart heeft gemaakt. Ik spreek hier de hoop en de verwachting uit dat niet alleen de gezamenlijke onderwijsinspanningen zullen leiden tot een nieuwe generatie enthousiaste jonge onderzoekers, maar ook dat de reeds lang bestaande succesvolle onderzoekssamenwerking binnen COEUR (maar ook daarbuiten) onverminderd door zal gaan, en met de steun van het Erasmus MC ook in de toekomst gewaarborgd zal blijven. Die steun zal hard nodig zijn om nieuwe ambities op het gebied van moleculair cardiovasculair onderzoek binnen COEUR te kunnen verwezenlijken.

Hoe ziet de verre toekomst eruit? Dit is gelukkig een onmogelijke vraag om te beantwoorden. Eén van de leuke aspecten van onderzoek is namelijk dat we vaak niet van tevoren weten waartoe het onderzoek zal leiden. Deze onvoorspelbaarheid wordt het beste geïllustreerd aan de hand van twee voorbeelden:

### *Aanpassingsvermogen van het hart: zegen of zorg?*

1. In 1950 gaf President-directeur Watson van IBM tijdens een bestuursvergadering aan dat IBM zich beter niet in de computerbusiness kon begeven, aangezien er in zijn visie op de gehele wereld slechts plaats zou zijn voor 5 computers.
2. Tijdens een consensus meeting op het Europese Cardiologie Congres in Parijs in 1958, werd voorspeld dat over de gehele wereld maximaal 20 mensen per jaar een pacemaker zouden krijgen.

Het moge duidelijk zijn dat het voorspellen van ontwikkelingen en van toepassingen van nieuwe behandelvormen bijzonder lastig is, en het hebben van een al te starre visie geen succes garandeert. Desalniettemin is het duidelijk dat in de komende 20 jaar ischaemische hartziekten een van de belangrijkste doodsoorzaken zullen blijven, en dat onderzoek op verschillende niveau's (dus niet alleen naar het ontstaan maar ook naar de complicaties) noodzakelijk is.

### **Aanpassingsvermogen in het onderwijs: zegen of zorg?**

Sinds drie jaar is er een nieuw curriculum voor de studie Geneeskunde getiteld: "Erasmus Arts 2007". Het onderwijs is nog meer dan voorheen thematisch ingericht rond ziektebeelden waarbij een grote nadruk ligt op het begrip van de concepten die aan de verschillende ziekten ten grondslag liggen. Een nieuw curriculum vergt van studenten maar vooral van docenten een groot aanpassingsvermogen.

Voor veel docenten betekende de invoer van "Erasmus Arts 2007" een enorme omschakeling zowel in het denken over onderwijs, als in de uitvoering daarvan. Dit alles heb ik samen met Bob Zietse als coördinatoren van het thema "Stoornissen in het Milieu Interieur" van zeer dichtbij meegemaakt. Met name de opzetfase was een bijzonder leerzame periode waarin ik met veel plezier heb samengewerkt met een groot aantal mensen van het Opleidingsinstituut Geneeskunde, waarbij ik de onderwijsdecaan de hooggeleerde Splinter en onderwijsdeskundige Drs. van Meeuwen niet onvermeld mag laten.

Het is zeer verheugend om te zien hoe de afgelopen maanden de docenten (inmiddels voor de derde keer) met grote inzet en enthousiasme hun schouders onder het thema hebben gezet, en om te zien hoe de waardering van het thema door studenten steeds verder toeneemt.

Van de studenten wordt een zelfstandiger en actievere rol verwacht. Zo worden er in dit nieuwe curriculum beduidend minder hoorcollege's gegeven en is er veel ruimte ingericht voor al dan niet begeleide zelfstudie uit leerboeken en naslagwerken. De verwachting is dat dit leidt tot dieper inzicht in ziekteprocessen, een betere beklijving van het geleerde, en een grotere studievvaardigheid welke de later zelfstandig functionerende arts een groter aanpassingsvermogen bijbrengt om zichzelf na te scholen in een zich steeds sneller uitbreidende poel van medische kennis. In de komende jaren zal het curriculum zich in de praktijk moeten bewijzen en zullen we weten of Erasmus Arts 2007 voor de patiënt een zegen danwel een zorg is! Ik heb er alle vertrouwen in dat het uiteindelijk zal leiden tot zegenrijke patiëntenzorg.

### **Dankwoord**

Mijnheer de rector magnificus, geachte toehoorders. Graag wil ik tenslotte een persoonlijk woord van dank uitspreken. Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, de decaan Paul van der Maas, alsmede de hoogleraren Roelandt en Simoons voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Verdouw, beste Piet, jij hebt aan de basis van mijn wetenschappelijke carrière gestaan. Ik had het voorrecht om vanaf het derde jaar geneeskunde onder jouw leiding op de Experimentele Cardiologie ingewijd te worden in het onderzoek. De vele discussies die je met anderen voerde over hoe het onderwijs idealiter ingericht zou moeten worden, van cel naar organisme versus van organisme

naar cel, lijken in het recent ingevoerde curriculum duidelijk in het voordeel van jouw visie beslecht. Door je bezielende wijze van leiding geven, met als belangrijke componenten enthousiasmeren en stimuleren van jonge mensen, gekoppeld aan een creatieve speelse en originele denkwijze ben je voor mij van onschatbare waarde geweest. Toen ik op de tweesprong in mijn professionele leven stond en er voor koos om verder te gaan in het onderzoek in plaats van te specialiseren tot cardioloog waren mijn onderzoekservaringen in jouw laboratorium doorslaggevend om te kiezen voor een leven als onderzoeker. Je interesse voor alles wat met geschiedenis, sport en wetenschap te maken heeft blijven tot op de dag van vandaag indrukwekkend. Je mentorschap is in de loop van de jaren geleidelijk overgegaan in vriendschap, en ik hoop dat we in de toekomst nog vele wetenschappelijke discussies zullen voeren en manuscripten zullen schrijven.

Hooggeleerde Saxena, Lamers, Danser, Schalekamp en Man in 't Veld, zeergeleerde Boomsma en van den Meiracker, het is mede dankzij jullie dat ik hier sta. In de verschillende fasen van mijn onderzoekerschap heb ik vanuit de Experimentele Cardiologie door de jaren heen intensief met jullie samengewerkt. Ik ben er van overtuigd dat met de erkenning van het onderzoeksinstituut COEUR als KNAW onderzoekschool, het basale cardiovasculaire onderzoek goede toekomstkansen heeft, en dat de samenwerking verder uitgebouwd zal worden.

Onderzoekers en medewerkers van de Experimentele Cardiologie: jullie hebben het eigenlijke onderzoekswerk verricht. Mijn dank hiervoor is groot.

Mijn ouders dank ik voor hun niet aflatende liefde, warmte en steun in mijn leven: hun zorg is een zegen!

Ik heb gezegd.

## Literatuurlijst

1. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
2. CBS doodsoorzaken statistieken 2002, [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl).
3. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res*. 1994;74:998-1004.
4. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996;94:2193-2200.
5. Haitisma DB, Bac D, Raja N, Boomsma F, Verdouw PD, Duncker DJ. Minimal impairment of myocardial blood flow responses to exercise in the remodeled left ventricle early after myocardial infarction, despite significant hemodynamic and neurohumoral alterations. *Cardiovasc Res*. 2001;52:417-428.
6. Liem DA, van den Doel MA, de Zeeuw S, Verdouw PD, Duncker DJ. Role of adenosine in ischemic preconditioning in rats depends critically on the duration of the stimulus and involves both A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> receptors. *Cardiovasc Res*. 2001;51:701-708.
7. Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, Kazim S, Duncker DJ. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H29-37.
8. Liem DA, Verdouw PD, Mies R, te Lintel Hekkert M & Duncker DJ. Mechanism of ischemic preconditioning depends critically on the stimulus. *Circulation* 2002;106:II-133.
9. Liem DA, Verdouw PD, Te Lintel Hekkert M, Boomsma F & Duncker DJ. Tolerance to classic ischemic preconditioning does not cause cross-tolerance to other stimuli: Role of adenosine. *Circulation* 2003;108:IV-127.
10. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
11. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136.
12. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

