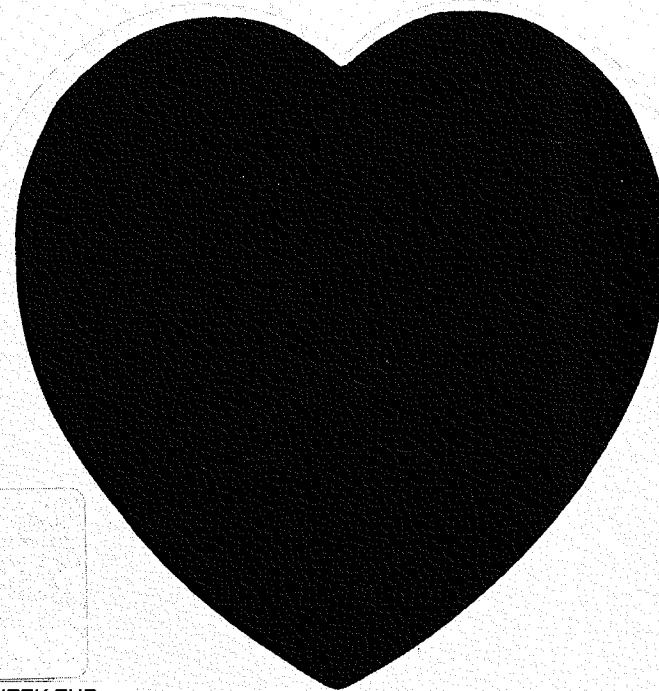


**VAN CARDIOLOGIE ALS EXPERIMENT
TOT EXPERIMENTELE CARDIOLOGIE**



**Rede EUR
1990
004**

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2597

**VAN CARDIOLOGIE ALS EXPERIMENT
TOT EXPERIMENTELE CARDIOLOGIE**

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Experimentele Cardiologie,
aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
vanwege de Stichting Universiteitsfonds Rotterdam
op 12 april 1990

door

Medische Bibliotheek
EUR.

Dr. P.D. Verdouw

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

HOE HET BEGON

We kunnen niet met zekerheid vaststellen welke kennis de prehistorische mens van het lichaam had. Nog moeilijker is het om aan te geven of hij een bijzondere betekenis aan bepaalde organen toekende. Misschien mogen we de tekening van de mammoet in de El Pindal grot in Spanje, daterend uit het Paleolithisch tijdperk, wel de eerste anatomische tekening noemen (1). Mocht de rode vlek op die tekening inderdaad een hart uitbeelden, dan betekent dit waarschijnlijk ook dat men een speciale functie aan het hart toekende. Het is verleidelijk om aan te nemen dat men had ontdekt dat men een mammoet kon doden wanneer men het dier met een speer op een bepaalde plaats raakte. Bij het slachten zou men gezien kunnen hebben dat de speer in het hart was binnengedrongen.

De oudste medische tekst stamt uit Mesopotamië. Dit is niet zo verwonderlijk als men bedenkt dat daar omstreeks 3000 jaar voor Christus ook het schrift werd geïntroduceerd. Uit de code van Hammoerabi (\pm 1700 jaar voor Christus) blijkt dat niet alleen de beoefening van de geneeskunde, maar ook de honorering voor de medische verrichtingen en de bestraffing voor medisch falen aan strenge regels waren gebonden (1).

" *If a doctor has treated a freeman with a metal knife for a severe wound, and has cured the freeman, or has opened a freeman's tumor with a metal knife, and cured a freeman's eye, then he shall receive ten shekels of silver.*

If the son of a plebeian, he shall receive five shekels of silver.

If a man's slave, the owner of the slave shall give two shekels of silver to the doctor.

If a doctor has treated a man with a metal knife for a severe wound, and has caused the man to die, or has opened a man's tumor with a metal knife and destroyed the man's eye, his hands shall be cut off.

If a doctor has treated the slave of a plebeian with a metal knife for a severe wound and caused him to die, he shall render slave for slave."

De oudst bekende medische teksten in Egypte stammen uit een latere periode. In "Medicine an Illustrated History" kunnen we lezen dat de papyrusrollen titels hadden zoals: "Boek over de Vaten van het Hart", "Kenniss van het Hart" en "Het geheim van de dokter: Kenniss van de Beweging van het Hart".

De Egyptenaren zagen het lichaam als een systeem van kanalen waarvan het hart het centrum was. Ze kenden de pulsaties van het hart en de voortplanting van de hartslag door het lichaam. De kanalen transporteerden niet alleen bloed maar ook tranen, urine, ontlasting en lucht. De gehele gezondheidszorg was gebaseerd op het schoonhouden van die kanalen. Dat dit niet altijd succesvol was blijkt wel uit de bevindingen van een aantal leden van de Royal College of Physicians in London, die in het begin van deze eeuw bij een onderzoek van de mummie van de farao Meneptah vaststelden dat hij een atherosclerotische aorta had toen hij overleed.

De nieuwe inzichten in de bloedsomloop kwamen in die tijd echter niet van de Egyptenaren, maar van Griekse artsen die naar Alexandrië kwamen, omdat het daar nog was toegestaan om kadavers te ontleden. Zo ontdekte Herophilos dat het hart verschillende holtes had en dat hij door

het voelen van de pols de ernst van een ziekte kon vaststellen.

Eén van zijn beroemdste leerlingen was Erasistratos die, evenals Hippocrates, afkomstig was van het eiland Kos (2, 3). Het verhaal gaat dat Erasistratos op een dag door koning Seleucos naar Syrië werd geroepen, omdat zijn oudste zoon Nicator ernstig ziek was. Erasistratos onderzocht de patiënt en beval daarop dat alle vrouwen die in het paleis leefden langs het ziekbed moesten lopen. Terwijl de ene vrouw na de andere langs liep, telde Erasistratos de hartslag van Nicator. Het ritme bleef constant totdat de jongste van de zeer aantrekkelijke vrouwen van de zeventigjarige koning langs het ziekbed kwam. Op dat moment werd de hartslag van Nicator zéér snel en onregelmatig. In voorzichtige bewoordingen deelde de arts de koning zijn bevindingen mede. Deze begreep de boodschap en kwam zelf met een effectieve therapie om de ritmestoornissen van zijn zoon te bestrijden: hij liet zich van zijn vrouw scheiden om haar daarna met zijn zoon te laten trouwen. Het resultaat was verbluffend: de ritmestoornissen verdwenen, Nicator herstelde en volgde later zijn vader op. Bij het horen van deze geschiedenis zal het thans duidelijk zijn waarom in het Thorax-centrum onderzoek naar de oorzaak en behandeling van ritmestoornissen een vrij lage prioriteit heeft. Verder onderzoek naar een probleem dat, gezien het succes van Seleucos, zo eenvoudig kan worden opgelost, laten we graag aan onze zusterfaculteiten over.

De belangrijkste schrijver aller tijden over medische onderwerpen is mogelijk de uit Pergamon in Klein Azië afkomstige Galenus (± 130-200 na Christus). Tijdens zijn reizen naar Smyrna, Corinthië en Alexandrië werd Galenus niet alleen geconfronteerd met het belang van de anatomie van de mens, maar maakte hij tevens kennis met de farmacologische effecten van de vele planten die in de verschillende gebieden groeiden. Na zijn terugkeer in Pergamon werd hij belast met de zorg van de plaatselijke gladiatoren (1). Het in optimale conditie houden van de gladiatoren en

het behandelen van hun blessures maakt hem vrij zeker tot de eerste sportarts. Galenus heeft enorm veel bijgedragen tot de kennis van de anatomie. Het ontleden van overledenen werd in zijn tijd niet meer gedaan en daarom gebruikte hij dieren, zoals apen en varkens. Zo toonde hij aan dat de aders verbonden waren met het hart, dat het hart kon blijven kloppen nadat de zenuwen door waren gesneden en ook dat de slagaders, in tegenstelling tot wat algemeen werd aangenomen, geen lucht bevatten. Galenus veronderstelde dat alle waarnemingen die hij in de dieren deed, konden worden geëxtrapoleerd naar de mens. Dit leidde echter tot fouten zoals het aannemen van de aanwezigheid van een rete mirabile in de mens. Verder gebeurde het ook wel eens dat hij structuren dacht te zien die zijn theorieën konden verklaren. Zo geloofde hij dat het bloed via het tussenschot van de rechter naar de linker hartkamer ging. Dit verleidde hem ertoe te beweren dat hij openingen had gevonden in het tussenschot. Galenus was echter zo'n goed experimentator dat we nauwelijks mogen aannemen dat hij zelf geloofde die openingen ook inderdaad bij normale harten te hebben gezien.

Galenus' teleologische verklaringen voor alles wat hij waarnam, pasten goed bij het christelijk denken in de latere Middeleeuwen. Vanwege de vele problemen met de Islam had de Rooms Katholieke kerk behoefte aan rust en werden nieuwe ideeën nauwelijks getolereerd. Dit heeft er zonder twijfel toe bijgedragen dat zijn werk vrijwel kritiekloos werd aanvaard tot ver in de 16^e eeuw. Toen publiceerde de uit Brussel afkomstige, maar aan de universiteit van Padua docerende, Andreas Vesalius zijn "De humani corporis fabrica" (1543). Hierin toonde hij aan dat er geen openingen in het tussenschot waren. Dit leidde tot een bitter conflict tussen Vesalius en zijn vroegere Parijse leermeester Jacques du Bois (Sylvius). Deze laatste was zo'n fervent aanhanger van Galenus' theorieën, dat hij concludeerde dat als Vesalius gelijk had, het hart van de mens in de laatste 1400 jaar

veranderd moest zijn. Enkele decennia na Vesalius' ontdekkingen beschreef Fabricius, evenals Vesalius ook in Padua docerend, het bestaan van kleppen in de aders.

William Harvey maakte gebruik van het werk van zijn leermeester Fabricius om het bewijs te leveren van de continue circulatie van bloed in een gesloten systeem. Ook stelde hij vast dat het samentrekken van het hart en niet dat van de slagaders, zoals tot dan toe werd verondersteld, de oorzaak was van de voortbeweging van het bloed (1, 4). Een gesloten circulatie betekende ook dat bloed, dat in het vaatsysteem blijft, niet continu vervangen behoefde te worden. Volgens Galenus werd bloed continu in de lever gemaakt en vandaar naar de perifere delen van het lichaam gezogen. Het samentrekken van het hart zag hij niet als een pompfunctie. Harvey gebruikte echter niet alleen anatomische bevindingen maar ook kwantitatieve berekeningen om aan te tonen dat de circulatie wel gesloten moest zijn. Zo sneed hij bij levende schapen de aorta door en verzamelde gedurende enkele seconden het uitstromende bloed en berekende vervolgens dat het hart per dag ongeveer 5000 liter uitpompte. De lever was volgens Harvey niet in staat zoveel bloed in één dag te produceren. Volgens Jean Riolan, één van Harvey's tegenstanders, vond Harvey zo'n groot volume door een onjuist experiment: het opensnijden van de arterie verstoortte het systeem waaraan hij wilde meten. Aangezien metingen in een gesloten systeem niet mogelijk waren nam Riolan aan dat het hart per slag slechts één tot twee druppels uitpompte. De totale hoeveelheid bloed die per dag door het hart werd uitgedrukt kwam nu zoveel lager uit dat het nog steeds aannemelijk kon worden gemaakt, dat dit op één dag door de lever werd aangemaakt. Waarom Riolan van zo'n laag slagvolume uitging weten we niet maar het is niet onmogelijk dat hij naar het gewenste antwoord heeft toegerekend.

Het meten van de bloeddruk door dominee Stephen Hales (18^e eeuw) met

behulp van een kolom die in een halsslagader was geplaatst, heeft veel bijgedragen tot een beter begrip van de fysiologie van de bloedsomloop. Zo vond Hales dat de bloeddruk aanvankelijk daalde wanneer bloed aan de circulatie werd onttrokken (zoals bij aderlaten), maar spoedig daarna tot zijn uitgangswaarde terugkeerde. We mogen dit als de eerste demonstratie van de baroreceptor reflex aanmerken. Spartelde het dier erg tegen dan kon de bloeddruk zelfs hoger worden dan de uitgangswaarde. Deze experimenten van Hales tonen duidelijk aan dat toevoeging van een dominee aan een onderzoeksgroep het werk van een medisch ethische commissie niet overbodig maakt.

Het heeft tot ver in de 19^e eeuw geduurd voordat de bloeddruk en andere fysiologische variabelen continu konden worden gemeten. De Duitse fysioloog Karl Ludwig komt de eer toe als eerste continue registraties van de bloeddruk te hebben gemaakt. Ludwig heeft op de 19^e eeuwse fysiologie een zeer grote invloed gehad, ofschoon men dat niet zou zeggen op basis van het aantal publicaties (4). Hoewel hij zelf de protocollen voor de experimenten ontwierp en de uitvoering ervan nauwgezet volgde liet hij het auteurschap van de artikelen vaak aan zijn medewerkers over. Zijn grote invloed blijkt daarom vooral uit de publicaties van zijn medewerkers van wie Osler, Bowditch, Fick, Kronecker en Otto Frank de bekendsten waren. Hoewel Ludwig ook onderzoek heeft verricht op andere gebieden van de fysiologie, is zijn werk op het gebied van de bloedsomloop het meest aansprekend. Behalve de reeds genoemde continue bloeddrukmeting verdienen ook vermelding: de hartminuutvolume bepalingen, de eerste studies met geïsoleerde kikkerharten, de eerste studies met kamer fibrilleren geïnduceerd door afsluiting van een kransslagader en de beschrijving van het Bowditch fenomeen.

Tot ver in deze eeuw werd het cardiovasculaire onderzoek vrijwel uitsluitend uitgevoerd in laboratoria van Fysiologie afdelingen. In de laatste

40 jaar is daar zeer veel verandering in gekomen. De ontwikkeling van de cardiologie tot een zelfstandig specialisme leidde ertoe dat steeds meer onderzoek op het gebied van de pathofysiologie van de circulatie werd verricht in laboratoria die een onderdeel waren van cardiologische centra. Opvallend is dat in de vijftiger jaren ook weer studies op humane kadavers werden uitgevoerd (5). Naarmate de oplossing van verschillende cardiologische problemen een meer fundamentele aanpak vereiste, werd ook de samenwerking met disciplines als biochemie, celbiologie en farmacologie onontbeerlijk. De enorme vlucht van de technologie en informatica heeft ertoe geleid dat veel informatie, die eerst geheel niet of pas na enorme inspanning verkregen kon worden, nu betrekkelijk gemakkelijk bereikbaar is geworden.

Een groot gedeelte van het cardiologisch onderzoek heeft de ischemie van het myocard als thema. Dit is begrijpelijk gezien de grote bedreiging die het coronaire vaatlijden voor de gezondheid vormt. Om een beter inzicht te verkrijgen in de bruikbaarheid van de modellen die ons bij deze studies ter beschikking staan, is het goed te weten wat we onder myocard ischemie verstaan.

DEFINITIE EN OORZAKEN VAN MYOCARD ISCHEMIE

Het hart is een aerob orgaan, hetgeen wil zeggen dat het zuurstof nodig heeft om de energierijke fosfaten te produceren die nodig zijn om werk te kunnen verrichten. Zodra men zich inspant, moet het hart meer werk verrichten en heeft het dus meer zuurstof nodig. Voor een gezond hart is dit geen probleem aangezien het regelmechanismen bezit die ervoor kunnen zorgen dat het zuurstofaanbod via de kransslagaders (coronair

arteriën) 4 tot 5 maal kan toenemen. Er ontstaat echter een probleem wanneer er, als gevolg van een atherosclerose (verkalking van de slagaders), een vernauwing in een kransslagader optreedt. Dit kan de toevoer van bloed beperken met als gevolg dat het aanbod van zuurstof geen gelijke tred kan houden met de vraag. Wanneer het hart niet voldoende zuurstof krijgt, gaan de hartspiercellen over op de anaerobe glycolyse, een biochemisch proces waarmee de cellen zonder zuurstof een zeer beperkte hoeveelheid energierijke fosfaten kunnen maken. We spreken nu van ischemie van het hartweefsel. We herkennen hierin de Griekse woorden ischein wat ophouden en haiman wat bloed betekent. Ischemie gaat gepaard met verlies van de functie van het hartspierweefsel dat door de vernauwde kransslagader van bloed wordt voorzien. Bij veel mensen geeft dit pijn op de borst (angina pectoris). Staakt men de inspanning, dan neemt de vraag naar zuurstof weer af en zal het evenwicht tussen aanbod en vraag hersteld worden. Men kan er ook voor zorgen dat het aanbod wordt vergroot met behulp van bepaalde medicamenten. Wordt de zuurstofbalans tijdig hersteld, dan komt de functie terug, ook al kan dat in sommige gevallen wel dagen duren. Wordt de balans echter niet tijdig hersteld, dan ontstaat er een hartinfarct. Inspanning is niet de enige oorzaak voor het optreden van ischemie. Het kan ook ontstaan door een bloedstolsel dat zich ter hoogte van de stenose afzet. Als het stolsel niet verdwijnt, spontaan of door een stolseloplossend geneesmiddel, kan daar een infarct ontstaan. Een andere mogelijkheid waardoor ischemie kan ontstaan is door het optreden van een spasme in één van de kransslagaders. Meestal gebeurt dit op de plaats van een vernauwing. De preciese oorzaak van het ontstaan van een spasme is niet goed bekend, al zijn er wel aanwijzingen dat lichaamseigen stoffen zoals serotonine, histamine en endotheline daarbij betrokken zijn.

Hoewel er in verreweg het merendeel van de gevallen vernauwingen in de

kransslagaders kunnen worden aangetoond, is het ook mogelijk dat een hartinfarct kan ontstaan terwijl er geen aanwijsbare vernauwingen in de vaten zijn. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren wanneer bloedstolsels, die in het linker atrium of in de linker ventrikel gevormd zijn, naar de kransslagaders worden getransporteerd.

MODELLEN VOOR DE STUDIE VAN MYOCARD ISCHEMIE

Zoals gesteld is hypoxie (een relatief gebrek aan zuurstof) één van de belangrijke componenten van ischemie. Men kan hypoxie bestuderen door een hart uit het lichaam te verwijderen (isoleren) en in een perfusie opstelling op te hangen. Het medium, dat het hart doorstroomt kan, maar hoeft geen bloed te zijn. Men kan dit perfusaat al dan niet van zuurstof voorzien. In zo'n geïsoleerde hartopstelling kunnen veranderingen in de doorstroming en in de stofwisseling van het hart onder nauwkeurig gedefinieerde condities worden bestudeerd. Zo kunnen we door toediening van een medicament aan het perfusaat inzicht verkrijgen in de directe effecten van zo'n medicament op het hart, zonder interferentie van externe factoren. Zeer vaak maakt men in dit soort studies gebruik van rattenharten. De lage kosten zijn een aantrekkelijk aspect, maar een nadeel is dat het hart van de rat vaak geen goed model is voor het hart van de mens. Een ander nadeel is dat studies die langer dan een paar uur duren niet mogelijk zijn, omdat het preparaat niet lang genoeg in een stabiele toestand kan worden gehouden. Het verloop van het herstel van functionele en biochemische parameters na een periode van ischemie zijn, gezien de tijd die dit herstel vergt, in een geïsoleerde opstelling niet goed mogelijk.

Een ander model, waarin de invloeden van hypoxie bestudeerd kunnen worden, is dat van de geïsoleerde hartspiercellen (myocyten). Geïsoleerde myocyten zijn per definitie gescheiden van alle andere typen cellen waarmee ze in intacte harten een interactie kunnen aangaan. Het gebruik van geïsoleerde myocyten is voor velen aantrekkelijk, omdat het het gebruik van proefdieren vermindert. Het is echter, evenals het geïsoleerde hart, niet voor alle studies geschikt. Geïsoleerde myocyten hebben, evenals alle andere geïsoleerde preparaten, geen innervatie meer van het sympatische zenuwstelsel en geen catecholaminen-bevattende zenuwuiteinden en hebben dus hun neurohumorale beïnvloeding verloren. De invloeden van bloedcellen zoals leucocyten en trombocyten zijn eveneens uitgeschakeld. In tegenstelling tot de myocyten in het intacte hart verrichten geïsoleerde myocyten geen werk en staan ze ook niet bloot aan de gevolgen van effecten van het werk verricht door andere myocyten, zoals wel het geval is bij myocyten van ischemisch en normaal weefsel in een intact ischemisch hart.

Wil men de situatie meer vergelijkbaar maken met wat er in de mens gebeurt, dan moet men modellen met een hart *in situ* gebruiken. Dit kan zowel in genarcotiseerde als in wakkere dieren. Het voordeel van het gebruik van genarcotiseerde dieren is dat men meer geavanceerde meettechnieken kan gebruiken, wat in wakkere dieren om ethische redenen niet mogelijk is. Een nadeel is echter dat de studies in genarcotiseerde dieren ook maar van beperkte duur kunnen zijn (niet langer dan 24 uur), en dat de narcosemiddelen zelf een invloed kunnen hebben op de fenomenen die men wil bestuderen (6).

Een voordeel van wakkere, geïnstrumenteerde dieren is dat men ze tijdens opeenvolgende dagen en onder verschillende condities kan bestuderen (7). Dit levert eveneens een besparing van het gebruik van proefdieren op, al moet men steeds rekening houden met het ongemak dat men de dieren

kan bezorgen. In de wereld van het wetenschappelijk onderzoek is men zich wel degelijk bewust van deze problematiek. Zo eisen steeds meer internationale toptijdschriften dat de verzorging van proefdieren gebeurt in centra die onder leiding van een dierenarts staan.

De meeste studies met myocard ischemie worden echter uitgevoerd in genarcotiseerde dieren, waarin een kransslagader acuut wordt afgesloten door een klem op het bloedvat te plaatsen of door een ballonnetje, dat om of in het vat is geplaatst, op te blazen (8).

Zoals reeds eerder besproken kan ook een bloedstolsel de oorzaak van de afsluiting van een kransslagader zijn. In ons laboratorium hebben we dit gesimuleerd door een elektrische stroom te voeren door een draadje dat om de coronair arterie is geplaatst (9). Dit is een zeer succesvol model gebleken om de effectiviteit van farmaca met stolseloplossende eigenschappen te bestuderen. Dit model heeft echter als nadeel dat de plaats van de occlusie moeilijk te controleren is. Een ander nadeel is dat het tijdstip waarop het stolsel het vat afsluit niet precies te bepalen is. Het model is dus ongeschikt voor de bestudering van factoren, die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de grootte van het infarct en het onderzoeken van het effect van therapie die beperking van de grootte van dat infarct beoogt.

Een andere oorzaak van een myocard infarct kan een spasme in één van de coronair arteriën zijn. Toediening van vasoactieve stoffen als serotonine en histamine in varkens met atherosclerotische aandoeningen hebben geleid tot het ontstaan van spasmen op de plaats van de atherosclerotische plaques. Men kan in varkens het ontstaan van atherosclerotische plaques bevorderen door het endotheel van de vaatwand te beschadigen met een balloncatheter en cholesterol aan het voer van de dieren toe te voegen (10). De tijd, nodig om de atherosclerotische plaques op te wekken en de kosten, die hieraan verbonden zijn, maken het model echter te duur om uitgebreid te worden toegepast voor alleen maar de bestudering van

spasmen. In dit model zal het fundamenteel onderzoek naar atherosclerose altijd wel centraal blijven. Een goed bruikbaar model voor spasmen ontbreekt dus nog steeds.

GEVOLGEN VAN ISCHEMIE

Wanneer bij een varken onder narcose een kransslagader wordt afgesloten, verliest het hartweefsel, dat door dat bloedvat van zuurstof wordt voorzien, binnen enkele seconden alle contractiele eigenschappen. Wordt de afsluiting binnen enkele minuten opgeheven, dan treedt vrijwel onmiddellijk een volledig herstel van functie op. Duurt de ischemische periode echter 20 tot 30 minuten dan zal er in de eerste uren geen enkel teken van herstel van de contractiele functie te zien zijn (11). Laten we het dier vervolgens uit de narcose bijkomen dan zien we dat in de erop volgende dagen alsnog een vrijwel volledig herstel van functie optreedt (12). Gedurende de periode dat het myocard niet contraheert maar wel wordt doorbloed, noemen we het weefsel "stunned". De oorzaak van "stunning" is nog steeds niet goed bekend (13). In ons laboratorium hebben we aangetoond dat het gebrek aan energierijke fosfaten in elk geval niet de oorzaak is (11). Door het toedienen van farmaca is het mogelijk het herstel van functie sneller te laten optreden. Het is echter de vraag of dit wenselijk is, omdat wij hebben waargenomen dat tijdens een versneld herstel van functie de kans op gevaarlijke ritmestoornissen was toegenomen. Het herstel van de toevoer van bloed naar het bedreigde myocard (reperfusie) kan volgens sommigen ook onherstelbare schade toebrengen aan dat myocard. De met reperfusie gepaard gaande aanmaak van zuurstofradicalen en de ophoping van calcium in de cel zijn mogelijk daarvan de oorzaak. Het is echter nog geenszins definitief aangetoond dat

reperfusie weefsel onherstelbare schade toebrengt aan het weefsel. Uit ander onderzoek blijkt namelijk dat het hier mogelijk om hartweefsel gaat dat nog niet afgestorven was op het moment van reperfusie, maar toch niet meer te redden was. In dat geval zou de reperfusieschade alleen maar een versnelde dood betekenen van niet meer te redden cellen.

Varkensharten, die langer dan 1 uur ischemisch zijn geweest, zijn onherstelbaar beschadigd. Hondenharten kunnen langer ischemisch zijn, voordat het weefsel necrotisch wordt, omdat deze harten collateralen (verbindingen tussen verschillende kransslagaders) hebben. Dit houdt in dat na afsluiting van een bloedvat, een gedeelte van de zuurstofvoorziening via de collateralen kan worden overgenomen door het andere vat.

DE COLLATERALEN

Varkensharten hebben geen collateralen maar kunnen ze wel ontwikkelen. Eén van die factoren, waarvan men dacht dat ze de vorming van collateralen zou bevorderen, is regelmatige lichamelijke inspanning. Het is echter aangetoond dat met trainingsprogramma's, die de inspanningscapaciteit tot zelfs met een factor 10 vergrootten, in varkens met normale coronair arteriën geen collateralen werden gevormd (14). De enige stimulus die tot nu in staat is gebleken collateraal vorming te bevorderen, is ischemie zelf. Proefdieren met een vernauwde kransslagader die regelmatig worden getraind, blijken weliswaar meer collateralen te bezitten dan proefdieren met een vernauwde coronair arterie die niet worden getraind. Dit betekent echter niet dat inspanning een direct effect op de vorming van collateralen heeft gehad. Zoals eerder besproken kan inspanning ischemische aanvallen veroorzaken en in de getrainde dieren kan dus een ernstigere ischemie de belangrijkste stimulus tot collateraal

vorming zijn geweest. In dit verband is het misschien wel belangrijk om de vraag te stellen of een effectieve behandeling van ischemie met een geneesmiddel de vorming van collateralen vertraagt. Het antwoord op deze vraag kennen we niet.

We hebben hierboven reeds laten zien dat bij varkens, een dier dat normaal geen collateraal circulatie heeft, hartweefsel onherstelbaar beschadigd wordt als de afsluiting van een kransslagader 1 uur duurt. De aanwezigheid van een uitgebreide collateraal circulatie bij de hond betekent dat de afsluiting van de kransslagader bij de hond aanzienlijk langer moet zijn (3-4 uur) voordat al het hartweefsel onherstelbaar beschadigd is. Het mensenhart heeft ook collateralen, maar de doorbloeding ervan is gewoonlijk minder dan bij het hondenhart. Er zijn aanwijzingen dat jonge mensen die plotseling een hartinfarct krijgen minder collateralen bezitten dan oudere mensen die al gedurende een aantal jaren last van angineuze aanvallen hebben gehad. Dit suggereert dat bij deze oudere mensen de collateralen zich hebben gevormd tijdens de periode dat er sprake is van coronair vaatlijden.

Op grond van de geringere collateraal circulatie bij de mens in vergelijking tot de hond zou men verwachten dat bij de mens na een ischemische periode van maximaal 3 uur. Er zijn echter aanwijzingen dat bij de mens hartweefsel nog gered kan worden tot 6 uur na het begin van de klachten. Dit lijkt in tegenspraak met het voorafgaande. Men moet er echter wel rekening mee houden dat in studies met patiënten noodgedwongen gebruik wordt gemaakt van metingen om de grootte van het infarct te bepalen, die in het experimenteel onderzoek als niet erg betrouwbaar gelden. Voorts weten we niet zeker of de bloedstolsels wel een volledige afsluiting veroorzaakten.

Eén van de nadelen van de besproken experimentele studies is dat volkomen normale harten plotseling ischemisch worden gemaakt. De patiënt, die een hartinfarct krijgt, zal in verreweg de meeste gevallen gedurende enige tijd last hebben gehad van coronair vaatlijden. De vraag rijst: Hoe reageert een hart op een nieuwe ischemische periode na voorafgaande ischemie? Een tiental jaren geleden deden we het volgende experiment: varkensharten werden gedurende 30 minuten ischemisch gemaakt door de bloedstroom in de kransslagader tot 40% van de oorspronkelijke waarde te reduceren. Veertig minuten na opheffing van de vernauwing ondergingen ze een identieke procedure. We deden deze proef in de hoop dat de veranderingen in de stofwisseling en functie van het hart tijdens de beide ischemische perioden gelijk zouden zijn. Het model zou dan gebruikt kunnen worden om therapeutische interventies te bestuderen. We vonden echter dat tijdens de tweede periode de afbraak van ATP en de accumulatie van lactaat in het ischemisch hartweefsel veel minder was dan tijdens de eerste periode (15). We concludeerden dat het model niet geschikt was voor interventie studies. De resultaten van deze proeven werden in de volgende jaren bevestigd. Voorts werd aangetoond dat als men een langdurige coronairafsluiting liet voorafgaan door enkele kortdurende afsluitingen die zelf geen onherstelbare schade brachten, niet alleen de afbraak van ATP tijdens de langdurige afsluiting langzamer verliep, maar óók dat het langer duurde voordat het weefsel onherstelbaar beschadigd was. Men zei dat het hart "preconditioned" was, het leerde als het ware beter te leven met een tekort aan zuurstof. "Preconditioning" zou een verklaring kunnen zijn voor de observaties dat het bij mensenharten langer duurt voordat het ischemische weefsel onherstelbaar beschadigd is. Vanzelfsprekend rijst dan de vraag: wat is het mechanisme van "preconditioning"? Vorming van collateralen tijdens de eerste ischemische periode zou een antwoord kunnen zijn. Deze mogelijkheid kan uitgesloten

worden, aangezien collateraal vorming meer tijd vergt.

Een andere mogelijkheid is dat bepaalde "stress proteïnen", die tijdens de eerste ischemische periode gevormd worden, bescherming bieden tijdens een volgende ischemische episode. Dat "die stress proteïnen" gevormd worden is aangetoond, maar of ze ook inderdaad bescherming bieden, moet nog bewezen worden. Hoe lang deze "stress proteïnen" een beschermende werking kunnen blijven uitoefenen is een ander probleem waar we ons mee bezig zullen moeten houden.

Een ander belangrijk punt is het progressieve karakter van het atherosclerotische proces. Vernauwingen kunnen op den duur zo ernstig worden, dat ze een verstoring van de zuurstofbalans zullen geven zonder dat er een externe stimulus als inspanning, bloedstolsel of spasme nodig is. Er zijn aanwijzingen dat het bedreigde hartweefsel hierop reageert door minder werk te gaan verrichten. Dit heeft tot gevolg dat de vraag naar zuurstof ook vermindert en dat daardoor de zuurstofbalans zich weer herstelt. We spreken van "hibernating" hartweefsel; er is sprake van een verminderde functie, maar niet van anaerobe glycolyse. Of "stress proteïnen" ook een rol spelen bij deze adaptatie van de functie van het hartweefsel is niet bekend. Het is belangrijk om te beseffen dat "hibernating" hartweefsel een volledig herstel van functie laat zien als de stenose wordt opgeheven.

HARTFALEN

De verlaging van de mortaliteit bij de behandeling van het acute hartinfarct heeft er toe geleid dat steeds meer oudere mensen aan chronisch hartfalen gaan lijden. Hoge bloeddruk en/of een eerder doorstaan hartinfarct verhogen het risico op het ontwikkelen van chronisch hartfalen. Ondanks de beschikbaarheid van glycosiden en diuretica en een

verbeterde behandeling van hoge bloeddruk door het gebruik van medicijnen met vaatverwijdende eigenschappen, is het duidelijk dat hartfalen vaak het fatale einde wordt van een cardiovasculaire aandoening. We zijn nog steeds niet in staat in dit proces in te grijpen, omdat we de oorzaken ervan niet goed begrijpen. We weten dat het gezonde hartweefsel het verlies van functie van het geïnfarceerde hartweefsel zal proberen te compenseren. Het hart ondergaat niet alleen een vorm verandering (remodeling), maar het gezonde hartweefsel wordt ook dikker (hypertrofie). In het begin is deze hypertrofie gunstig voor de pompfunctie van het hart, maar op de lange duur heeft het een negatief effect. We onderzoeken thans of een verminderde "coronary flow reserve" (maximale doorbloeding van de hartspier) één van de mechanismen is die tot de verslechterde functie leiden.

Een gedeelte van het onderzoek dat in de komende jaren onze aandacht krijgt, is in de voorafgaande alinea's aangegeven. Misschien hadden velen van U een wat meer uitgebreide visie verwacht of op een lange termijn planning gerekend. De vooruitgang in de cardiologie wordt echter niet alleen bepaald door onze eigen veranderende inzichten, maar ook door de ontwikkeling van nieuwe technieken in aangrenzende vakgebieden. Deze laatste kan ik moeilijk voorzien. Voor wie dit niet voldoende is, wil ik de twee onderstaande uitspraken in herinnering brengen (16, 17):

I believe the world-wide market for computers is approximately five

Thomas J. Watson, President IBM, 1943.

The world-wide demand for pacemakers will only be a few dozen per year

NY Acad. Scie. Conference, 1959.

Het Bestuur van de Stichting Universiteitsfonds Rotterdam dank ik voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld, door mij tot de eerste hoogleraar in de Experimentele Cardiologie aan de Erasmus Universiteit te benoemen.

De faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit dank ik voor de gelegenheid en de ruimte, zowel in figuurlijke als in letterlijke zin, hoewel ik in letterlijke zin best meer ruimte zou kunnen gebruiken, om mij aan het wetenschappelijk onderzoek te wijden.

Hooggeleerde Hugenholtz, beste Paul. Van het beeld van Zadkine in de Wijnhaven wordt gezegd dat het symbolisch is voor Rotterdam na de oorlog: een stad zonder centrum, zonder hart. Jij hebt Rotterdam dat centrum gegeven: het Thoraxcentrum. Ik beschouw het nog steeds als een groot voorrecht dat je me vanuit de Verenigde Staten naar Nederland hebt teruggehaald en de kans hebt gegeven om aan de bouw van dit centrum mee te werken.

Hooggeleerde Roelandt, beste Jos, vooral dank zij jouw steun en interesse heeft de Experimentele Cardiologie de kans gekregen zich in de laatste jaren uit te breiden en een aantal nieuwe onderzoeksgebieden aan te boren. Het feit dat jij de Experimentele Cardiologie hebt opgezet, voordat jij je aan de Klinische Echocardiografie ging wijden, zal niet vreemd zijn aan het feit dat je ons stimuleert meer basaal onderzoek te gaan doen. We zullen je niet teleurstellen.

Hooggeleerde Serruys, beste Patrick, met jou wil ik tevens alle anderen in het Thoraxcentrum noemen, waarmee de Experimentele Cardiologie zo intensief heeft samengewerkt. Het feit dat jij je op de 23^e verdieping hebt gehuisvest is van beslissende betekenis geweest voor de integratie van het klinische en experimentele onderzoek.

Een groot aantal van de twintig jaren, die het Laboratorium voor de Experimentele Cardiologie thans bestaat, heeft de groep uit 4 tot 5 medewerkers bestaan. Dit aantal is thans verdrievoudigd. Jullie inzet en de sfeer in het Laboratorium hebben het werken tot een bijzonder prettige bezigheid gemaakt. Jullie hebben me vrijwel nooit teleurgesteld of het moet die keer zijn toen één van jullie naast mij in slaap viel tijdens de bespreking van zijn eigen proefschrift. Dat het 's nachts om half 4 gebeurde vind ik nog steeds geen excuus. De dag dat één van jullie de Elfstedentocht sneller heeft geschaatst dan ik deed, zou ik ook liever vergeten.

Zeer veel instellingen en vakgroepen binnen en buiten de Erasmus Universiteit hebben een belangrijke rol gespeeld bij het onderzoek wat het Laboratorium voor Experimentele Cardiologie heeft verricht. Aangezien ik vandaag niet de enige spreker ben, kan ik niet iedereen nu persoonlijk bedanken en zal mij daarom beperken. Hooggeleerde Saxena en zeergeleerde Lamers, beste Pramod en Jos, de samenwerking met jullie is zeer intensief, vruchtbaar en uiterst plezierig geweest. Ik heb het altijd gezien als een begin van een cardiovasculair onderzoeksinstituut. Dat we dat nog niet hebben, vind ik persoonlijk heel jammer. Beste Pramod, we hebben in de laatst 10 jaar talloze discussies gevoerd, ook over niet-farmacologische onderwerpen. Dit heeft me wel eens in verwarring gebracht en ik durf nu wel te bekennen dat ik bij het horen van "lbw" ooit in farmacologische tekstboeken heb gekeken of dit een specifieke 5-HT antagonist was, vóórdat ik ontdekte dat het iets met cricket te maken had. Beste Jos, tot voor kort waren we, ondanks onze samenwerking, één maal per jaar ook elkaars grootste tegenstanders. In deze jaarlijkse duels heb ik steeds aan het langste eind getrokken, omdat jij tijdens onze gezamenlijke 30 km duurlopen alle energie verbruikte om mij te overtuigen hoe

bepaalde experimenten moesten worden geïnterpreteerd. Het feit dat ik daardoor iets eerder dan jij op de Coolsingel terugkwam tijdens de Rotterdam marathon, heeft me minstens zoveel plezier gegeven als de discussies die we voerden tijdens die trainingen.

De omvang van het cursorisch cardiologie onderwijs is betrekkelijk gering. Via onderwijs zijn mijn contacten met de studenten dus ook gering. Steeds vaker komen echter studenten op de afdeling binnenlopen met het verzoek om aan het onderzoek te mogen deelnemen. Het enthousiasme dat tijdens dat onderzoek wordt getoond, maakt het voor mij soms heel gemakkelijk vacatures met al heel goed ingewerkte krachten op te vullen.

Lieve Erika, Birgit en Annette. Jullie rol in mijn leven behoeft geen nadere uitleg. Erika, jij moppert weleens als ik 's avonds weer eens na 8 uur thuis kom, terwijl ik 's morgens nog beloofde nu wel op tijd te zijn. Ik kan niet beloven dat het na vandaag beter wordt.

REFERENTIES

1. Lyons AS, Petrucelli RJ.
Medicine An Illustrated History. HN Abrams, Inc. New York, 1978.
2. Boyadjian N.
The Heart its History, its Symbolism, its Iconography and its Diseases, ESCO Book, Antwerp Belgium, 1980.
3. Killian H.
Humoristische Heelmeesters. Bosch and Keunig NV, Baum, 1985.
4. Snellen HA.
History of Cardiology. Donker Academic Publications. Rotterdam, 1984.
5. Starr I, Noordergraaf A.
Ballistocardiography in Cardiovascular Research. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1967.
6. Woerkens van LJ, Duncker DJ, Huigen RJ, Giessen van der WJ and Verdouw PD.
Redistribution of cardiac output due to the opening of arteriovenous anastomoses by a combination of the azaperone and metomidate. Br. J. Anaest., 1989; in press.
7. Duncker DJ, Saxena PR & Verdouw PD.
Systemic haemodynamics of dihydropyridine derivatives in conscious pigs with or without propranolol. Eur. J. Pharmacol., 1988; 156: 401-409.
8. Verdouw PD, Wolffenbuttel BHR, Giessen van der, WJ.
Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. Eur Heart J, 1983; 4: 61-67.

9. Giessen van der WJ, Mooi W, Rutteman AM, Vliet van der HHDM, Slager CJ, Verdouw PD.
A new model for coronary thrombosis in the pig: preliminary results with thrombolysis. *Eur Heart J*, 1983; 4: 69-76.
10. Sassen LMA, Lamers JMJ, Hartog JM and Verdouw PD.
Failure of diltiazem to suppress cholesterol-induced atherogenesis of endothelium-denudated arteries in pigs. *Atherosclerosis*, 1990; 81: 217-224.
11. Giessen van der WJ, Schoutsen B, Tijssen JGP, Verdouw PD.
Iloprost (ZK 36374) enhances recovery of regional myocardial function during reperfusion after coronary artery occlusion in the pig. *Br J Pharmacol*, 1986; 87: 23-27.
12. Giessen van der WJ, Verdouw PD, Cate ten FJ, Essed CE, Rijsterborgh H, Lamers JMJ.
In vitro cyclic AMP induced phosphorylation of phospholamban: an early marker of long-term recovery of function following reperfusion of ischaemic myocardium? *Cardiovasc. Res.*, 1988; 22: 714-718.
13. Reimer KA, Jennings RB.
Myocardial ischemia, hypoxia and infarction. In: *The heart and cardiovascular system*. Eds.: HA Fozzard, E Haber, RB Jennings, AM Katz and HE Morgan. Raven Press New York, 1986.
14. Scheffer MG, Verdouw PD.
Decreased incidence of ventricular fibrillation after an acute coronary artery ligation in exercised pigs. *Basic Res Cardiol*, 1983; 78: 298-309.
15. Verdouw PD, Remme WJ, Jong de JW, Breeman WAP.
Myocardial substrate utilization and hemodynamics following repeated coronary flow reduction in pigs. *Basic Res Cardiol*, 1979; 74: 477-492.
16. Cerf C, Navasky V.
Deskundigen aan het woord. Uitgeverij Mingus, Baarn, 1985.

17. European Working Group on Cardiac Pacing: Cardiac Pacing. *Eur. Heart J.*, 1987; 8 (suppl. F): 21-22.