Maastricht University

The chicken embryo as a model for ductus arteriosus developmental developmental biology

Citation for published version (APA):

Ågren, P. A. E. (2010). *The chicken embryo as a model for ductus arteriosus developmental developmental biology*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20100325pa

Document status and date:
Published: 01/01/2010

DOI:
10.26481/dis.20100325pa

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 19 Apr. 2024

Samenvatting

Het persisteren van de ductus arteriosus (DA) bij prematuren na de geboorte is nog steeds een uitdaging wat betreft diagnose, benadering en behandelingsmogelijkheden. Er is een significante vooruitgang in de kennis over fysiologie en pathosfysiologie van de DA geboekt door het gebruik van diermodellen, zoals schapen, konijnen, muizen, raten en primaten. Echter de complexiteit van de beschikbare diermodellen is een belangrijke limiterende factor. Effecten van externe factoren als hypoxie en malnutritie (zoals gezien wordt bij placentaire insufficiëntie) kunnen niet bestudeerd worden zonder te worden beïnvloedt door maternale en placentaire factoren. Interventies van de foetale en placentaire circulatie door middel van complexe chirurgie of manipulatie van het zuurstofgehalte in de omgeving zullen zowel effecten hebben op de moeder als de foetus. Veel zoogdieren kennen daarnaast een relatief lange zwangerschapsperiode, resulterend in langdurige en kostbare experimenten. Er is noodzaak aan een nieuw model die deze beperkingen niet kent.

Nog meer dan in andere diermodellen is bij het kippenembryo de beschrijvende embryologie, teratologie en experimentele embryologie bestudeerd. Echter veranderingen in DA reactiviteit bij het kippenembryo gedurende de foetale ontwikkeling waren nog niet bestudeerd. Met deze thesis vervolledigen we een uitgebreide beschrijving van farmacologie tijdens de foetale ontwikkeling van de DA bij het kippenembryo en beschrijven we de gevoeligheid van de DA aan verschillende vasoactieve agonisten. De belangrijkste bevindingen van deze thesis kunnen als volgt worden samengevat:

1. De postnatale stijging in zuurstofspanning, de belangrijkste vasoconstictor van de DA bij zoogdieren, blijkt ook een relevante rol te spelen in het sluiten van de DA in de kip (hoofdstuk 2). Zuurstof heeft ingrijpende modulerende effecten op andere vasoactieve systemen zoals bevordering van de effecten van vasoconstrictoren (hoofdstuk 2) en vermindering van de effecten van vasodilatoren (hoofdstuk 3 en 4).
2. De belangrijkste vasodilator van de DA bij zoogdieren, PGE_2, heeft slechts een zwak relaxerend effect op de DA bij de kip en stimuleert zelfs receptoren betrokken bij de vasoconstrictie (hoofdstuk 4).

3. Er is een toename in contractiele responsiviteit (hoofdstuk 2) en een afname van responsiviteit voor verschillende relaxerende agonisten (hoofdstuk 3 en 4) gedurende de foetale ontwikkeling van de DA bij de kip.
4. Er is een duidelijke morfologische en functionele heterogeniciteit van de DA bij de kip. De pulmonale kant heeft de structuur van een musculeuze arterie en contraheert als reactie op zuurstof. De aortale kant heeft de structuur van een elastische arterie die relaxeert als reactie op zuurstof (hoofdstuk II). Daarnaast is er ook een duidelijk verschil in responsiviteit voor vasocontrictoren (hoofdstuk 2) en vasodilatoren (hoofdstuk 3 en 4).
5. Veranderingen in extracellulaire pH hebben ingrijpende effceten op de tonus van de DA bij de kip. Hypercapnische en normocapnische acidose veroorzaakt relaxatie van de DA (hoofdstuk 5).
6. Chronisch hypoxische incubatie van de kippeneieren veroorzaakte geen significante remodelling van de DA bij de kip maar veranderde wel de reactiviteit van de DA (hoofdstuk 6).

Summary

Failure of ductus arteriosus (DA) closure after birth is a common complication of premature delivery that is still presenting challenges in terms of diagnosis, assessment and treatment options. Significant progress in our understanding of the DA physiology and pathophysiology has been achieved with the use of animal models including sheep, rabbits, mice, rats or primates. However, the complexity of available models is an important limitation. The effects of external stress, such as hypoxia and malnutrition (as seen in placental insufficiency) can not be studied without interference from the mother as well as the placenta. Complex surgery to interfere with foetal or placental circulation, as well as modifications of ambient oxygen level, will influence both the mother and the foetus. Many mammals also have a long gestation, leading to long and expensive experiments. There is a need to develop a new model, without these limitations.

However, and even though probably more is known about the descriptive embryology, teratology, and experimental embryology of the chicken embryo than of any other model organism, developmental changes in the reactivity of the chicken DA had not previously been studied. With this Thesis we present a complete extensive characterization of the developmental pharmacology of the chicken DA. The main findings of the present Thesis can be summarized as follows:

1. The main vasoconstrictor of the mammalian DA, the postnatal increase in oxygen tension, appears to play also a relevant role in the closure of the chicken DA (chapter 2). O_2 has also a profound modulatory effect on other vasoactive systems favoring the action of vasoconstrictors (chapter 2) and decreasing the action of vasodilators (chapter 3 and 4)
2. The main vasodilator of the mammalian DA, PGE_2, is a weak relaxant agent of the chicken DA which even stimulates vasoconstrictive receptors (Chapter 4).
3. The chicken DA undergoes a developmental increase in its contractile responsiveness (chapter 2) and a developmental decrease in its responsiveness to several relaxant agonists (chapters 3 and 4).
4. The chicken DA presents morphological and functional heterogeneity along its path between the pulmonary artery and the aorta. Thus, the pulmonary side shows the structure of a muscular artery and responds to O_2 with contraction,

whereas the aortic part shows the morphology of an elastic artery and relaxes in response to O_2 (chapter 2). Apart from O_2, there is a marked difference between the pulmonary and the aortic side in the responsiveness to contractile (chapter 2) and relaxant agonists (chapters 3 and 4).

5. Moderate changes in extracellular pH have profound effects on chicken DA tone. Hypercarbic and normocarbic acidosis induced ductal relaxation (chapter 5).
6. Chronic hypoxia in ovo did not induce significant remodeling of chicken DA but altered ductal reactivity (chapter 6).