

Preterm birth after antenatal inflammation as underlying cause of bronchial hyperreactivity

Citation for published version (APA):

Lambermont, V. A. C. (2014). *Preterm birth after antenatal inflammation as underlying cause of bronchial hyperreactivity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20141209vl>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20141209vl](https://doi.org/10.26481/dis.20141209vl)

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.

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Vroeggeboorte na antenatale inflammatie als onderliggende oorzaak van bronchiale hyperreactiviteit

Vroeggeboorte

Over vroeggeboorte, ook wel prematuriteit genoemd, wordt gesproken bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (normale duur is 37-42 weken). Het komt voor bij 5-13% van alle zwangerschappen in de Westerse wereld. In 2008 werden in Nederland 7,7% van alle kinderen te vroeg geboren. Vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte bij zuigelingen. Hoe korter de zwangerschapsduur, hoe groter de kans is op ziekte en sterfte. Dus elke week dat een zwangerschap langer duurt, stijgt de kans op overleven. Hoewel maar 7,7% van alle kinderen geboren wordt voor de 37^{ste} zwangerschapsweek, maken zij 75% uit van alle zuigelingensterfte in Nederland in 2008. Vroeggeboorte is niet alleen risicovol rondom de bevalling maar kan ook één jaar na de bevalling nog ongunstige effecten hebben voor het kind en mogelijk zelfs nog later in de ontwikkeling.

Vroeggeboorte kan verschillende oorzaken hebben en wordt grofweg ingedeeld in twee hoofdcategorieën. De eerste categorie is de vroegtijdige zwangerschaps-beëindiging op basis van medische indicatie of gezondheidsrisico voor moeder of kind. Bij deze geïndiceerde vroeggeboorte wordt ingegrepen door middel van een keizersnede. Bij de tweede categorie, de spontane vroeggeboorte, is de meest waarschijnlijke oorzaak een bacteriële infectie van de vruchtvliezen (chorion en amnion) en het vruchtwater (amnionvocht). Deze bacteriële infectie wordt chorioamnionitis genoemd en is de oorzaak van 70% van alle vroeggeboorten. Het is dus de meest voorkomende oorzaak. Meestal vertoont de moeder geen klinische symptomen van deze infectie en kan dit pas na de bevalling vastgesteld worden door de placenta (dit is de moederkoek) in een laboratorium te laten onderzoeken. Het is niet duidelijk hoe deze bacteriële infecties ontstaan tijdens de zwangerschap, maar waarschijnlijk banen de bacteriën zich een weg vanuit de vagina naar de baarmoeder en de vruchtvliezen om uiteindelijk in het vruchtwater terecht te komen. Doordat de ongeboren baby het vruchtwater inslikt en inademt zal de baby geïnfecteerd raken. Er zijn verschillende soorten bacteriën bekend die in de vruchtvliezen en het vruchtwater voorkomen van zuigelingen met chorioamnionitis. Het immuun systeem van de zuigelingen reageert op een stof in het buitenmembraan van deze bacteriën. Deze stof is lipopolysaccharide (afgekort: LPS) en wordt in het wetenschappelijk onderzoek vaak gebruikt om een infectie na te bootsen.

In de kindergeneeskunde wordt daarnaast vaak gezien dat het verschil in geslacht van invloed is op de zuigelingensterfte bij vroeggeboorte. De zuigelingensterfte is bij te vroeg geboren jongetjes hogere dan bij meisjes. Er wordt gedacht dat de langzamere longrijping onder ongeboren jongetjes een belangrijke factor is die bijdraagt tot een verschil in zuigelingensterfte tussen jongens en meisjes, maar ook een verschil in de ontwikkeling van het immuun systeem kan hieraan bijdragen.

Bronchiale hyperreactiviteit en astma ontwikkeling

Blootstelling aan chorioamnionitis heeft twee kanten: enerzijds zorgt het voor een versnelde longrijping, anderzijds stopt het de verdere ontwikkeling van de longblaasjes. Het gevolg is dat er minder en erg grote longblaasjes ontstaan. De longen zijn nog onderontwikkeld met een te kleine longoppervlakte waardoor te vroeg geboren baby's (prematuren) niet genoeg zuurstof binnen krijgen en met extra zuurstof beademd moeten worden. Deze behandeling is noodzakelijk voor de overleving van de prematuren maar gaat ook gepaard met schade aan de onderontwikkelde longen. Hierdoor ontwikkelen deze kinderen chronische longschade (bronchopulmonale dysplasie; afgekort als BPD). Langdurige beperking van de longfunctie bij kinderen met BPD leidt uiteindelijk tot luchtwegvernauwing en overmatige reactie van de luchtwegen op prikkels, dit wordt 'bronchiale hyperreactiviteit' genoemd. Het is bij prematuren bekend dat chorioamnionitis gerelateerd is aan een vier keer hoger risico op het ontwikkelen van astma op latere leeftijd.

Als men echter kijkt naar infecties die ontstaan in de vroege kinderjaren, dus na de geboorte, dan blijkt dat astma minder voorkomt bij boerenkinderen (meer contact met bacteriën en schimmels) en antroposofische kinderen (meer kinderziektes, want ze zijn niet gevaccineerd uit levensbeschouwingsmotief). Bij deze kinderen is er sprake van een hogere infectiegraad op jonge leeftijd en dit lijkt een beschermende factor te zijn voor het ontwikkelen van astma. Hieruit blijkt dus het belang van de periode van blootstelling aan een infectie of deze tijdens de zwangerschap of na de geboorte plaatsvindt.

Teruggaand naar de relatie tussen een bacteriële infectie tijdens de zwangerschap en een veranderde longontwikkeling op latere leeftijd, lijkt dit veroorzaakt te worden door een verstoorde reactie van de ongeboren baby op deze infectie. Het is echter nauwelijks bekend hoe deze infectie de longontwikkeling ongunstig beïnvloedt tijdens de zwangerschap en de eerste jaren na de geboorte. Kennis van deze processen is dan ook noodzakelijk voor een beter inzicht in de ontwikkeling van astma na vroeggeboorte en de ontwikkeling van preventie- en behandelopties voor astma.

Dit proefschrift

In dit proefschrift is onderzocht hoe de normale longontwikkeling en longfunctie beïnvloed wordt door een ontsteking van de vruchtvliezen en het vruchtwater gedurende de zwangerschap tot aan de kindertijd. Het zijn namelijk vooral de lange termijn effecten die nauwelijks onderzocht zijn. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van een schaapmodel, omdat de laatste stadia van schaapfoetussen sterke gelijkenis hebben met de mens. Verder geldt voor schapen dat een leeftijd van 7 weken ongeveer overeenkomt met een leeftijd van 4-5 jaar bij de mensen.

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven hoe de longontwikkeling en het immuunsysteem van schaapfoetussen reageert op de blootstelling aan een ontsteking in het verloop van de zwangerschap. Hiervoor werden de longen onderzocht op 3 verschillende momenten in de zwangerschap. Uit dit onderzoek blijkt dat de immunrespons in de longen afhankelijk is van de intensiteit en continuïteit van de blootstelling aan LPS. In menselijke zwangerschappen wordt de ongeboren baby voortdurend blootgesteld aan bacteriën tot aan de bevalling en zal het immuunsysteem dus voortdurend geprikkeld worden. Het is dan ook belangrijk om deze continue blootstelling van LPS na te bootsen in toekomstig onderzoek. In **hoofdstuk 3** is onderzocht of de longontwikkeling verschilt tussen de nog ongeboren jongens en meisjes na blootstelling aan een ontsteking in het vruchtwater. Uit dit onderzoek blijkt dat het longvolume, en daarmee ook de longrijping, groter is bij meisjes dan bij jongens na blootstelling aan chorioamnionitis. Deze versnelde longrijping bij ongeboren meisjes is een voordeel in de overleving na vroeggeboorte. Het mechanisme achter dit voordeel lijkt niet gebaseerd te zijn op de longstructuur volgens dit onderzoek, maar kan wel bijdragen tot de theorie dat 'surfactant'-tekort een belangrijke rol speelt. Surfactant is een stof dat zorgt voor een verlaagde oppervlakte spanning, vergelijkbaar met zeep in water. Eerdere studies hebben aangetoond dat deze stof in de longen bij ongeboren meisjes vroeger in de zwangerschap stijgt dan bij de ongeboren jongens, mogelijk speelt dit een rol in het verschil van longrijping tussen de beide geslachten. Deze theorie zal in de toekomst verder onderzocht gaan worden.

Om het effect van chorioamnionitis op een astmatische aandoening na de geboorte verder te kunnen onderzoeken in schapen, is een onderzoeksmodel ontwikkeld waarbij de samentrekkingen van de luchtwegen gevisualiseerd en onderzocht kan worden. In **hoofdstuk 4** is dit onderzoeksmodel verder uitgewerkt bij schaapfoetussen die niet zijn blootgesteld aan een ontsteking in de baarmoeder. Bij deze schaapfoetussen werden na de geboorte de luchtwegen blootgesteld aan allergische prikkelingen, om zo de normale reactiviteit van de luchtwegen te kunnen onderzoeken. Hierbij werd aangetoond dat er een duidelijk verschil is in samentrekkingen van de luchtwegen tussen pasgeboren

schapen en 18 maanden oude schapen. Het is belangrijk dat dit verschil is aangetoond omdat dit het belang van leeftijd weergeeft voor het verschil in resultaten bij dergelijke studies. In **hoofdstuk 5** is verder gekeken naar de effecten van blootstelling aan LPS bij 7 weken oude schapen. De resultaten toonden aan dat de vroege blootstelling aan LPS zorgt voor activatie van het immuun systeem in de longen, maar dat deze activatie met 7 weken bijna helemaal is verdwenen. Bij 7 weken worden wel kleine structurele en functionele veranderingen gezien, verminderde reactiviteit van de luchtwegen waargenomen en aanwezigheid van bepaalde immuun cellen (lymfocyten) aangetoond. Interessant is dat de resultaten van verminderde luchtweg reactiviteit in tegenstelling is tot de klinische waarnemingen van een toename van astma na blootstelling aan chorioamnionitis. Dit komt mogelijk doordat het onderzoek van de luchtwegreactiviteit bij 7 weken nog te vroeg is, stijging in luchtwegreactiviteit treedt waarschijnlijk op latere leeftijd pas op. Dit zal in de toekomst verder onderzocht gaan worden. De klinische relevantie van de resultaten in dit hoofdstuk is het bewijs dat blootstelling van de ongeboren baby aan een ontsteking in het vruchtwater van invloed is op veranderingen in het immuun systeem vlak na de geboorte en op latere leeftijd structurele en functionele veranderingen laat zien.

Conclusie

Een bacteriële infectie van de vruchtvliezen en het vruchtwater staat bekend als een belangrijke oorzaak voor vroeggeboorte en een gestoorde longontwikkeling van de zuigeling. Daarnaast lijkt vroeggeboorte gerelateerd te zijn aan de ontwikkeling van een piepende ademhaling tijdens de kindertijd. Er is een dringende behoefte aan kennis naar de onderliggende mechanismen van deze ontstekingsprocessen en de gestoorde longontwikkeling op latere leeftijd. Het onderzoek dat gepresenteerd wordt in dit proefschrift heeft hieraan een bijdrage geleverd door aan te tonen dat blootstelling aan een ontsteking in het vruchtwater resulteert in een mogelijk verband tussen activatie van het immuun systeem en een gestoorde longontwikkeling tijdens de zwangerschap, met als gevolg een veranderde luchtwegreactiviteit na de geboorte. Deze resultaten bieden nieuwe inzichten in hoe de ontwikkeling van de longen wordt beïnvloed door een infectie tijdens de zwangerschap en de eerste jaren na de geboorte. Het onderzoek in dit proefschrift geeft een basis voor toekomstig onderzoek naar meer inzicht en de behandeling van astma in de vroege jeugd van te vroeg geboren kinderen.