

Consequences of prenatal growth retardation on arterial properties

Citation for published version (APA):

Ruijtenbeek, K. (2002). *Consequences of prenatal growth retardation on arterial properties*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20021115kr>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20021115kr](https://doi.org/10.26481/dis.20021115kr)

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.

SUMMARY

The work presented in this thesis addresses aspects of the "fetal origins of cardiovascular disease" hypothesis. It has been proposed that adverse conditions during intrauterine life, which result in growth retardation, increase the risk for hypertension and other cardiovascular diseases in adult life. Disturbance of the fetal supply line (as occurs e.g. during placental insufficiency) leads to reduced availability of nutrients and/or oxygen for fetal growth. In addition to growth retardation, malnutrition and chronic hypoxia may alter the development of organ systems.

Since arterial sympathetic hyperinnervation and endothelial dysfunction are important features of cardiovascular disease in the adult, the studies described in the present thesis were aimed to investigate the specific effects of malnutrition and chronic hypoxia on these arterial properties. For this purpose experiments were performed in the chicken (embryo).

First, the suitability of the chicken embryo as an experimental model to study reactivity and histology of isolated arteries was evaluated. The data presented in chapter 2 demonstrate that peri-arterial sympathetic nerve fibers of the femoral artery could be visualized and that neurogenic α -adrenergic contraction could be measured at embryonic day 19 (of the 21-day incubation period). Endothelium-dependent relaxation was observed at even earlier stages of development (day 15). Differences that were observed between the carotid and femoral arteries with respect to these parameters of sympathetic innervation and endothelial function may reflect differences in their contribution to cardiac output redistribution during acute fetal hypoxemia.

In chapter 3 the direct effect of an acute insult, namely acute hypoxia, on the reactivity of the femoral artery at embryonic day 19 was investigated. Acute hypoxia partly reduced α -adrenergic contraction and completely abolished endothelium-dependent relaxation. The net effect, locally increased contraction, may participate in the peripheral vasoconstriction that is observed during acute hypoxemia *in vivo*.

In the following chapters consequences of chronic exposure to hypoxia and to protein malnutrition during *in ovo* development for arterial properties were studied. In chapter 4 and 5 it was demonstrated that both chronic moderate hypoxia and protein malnutrition reduced embryonic body weight while relative brain weight was spared. Chronic moderate hypoxia increased sympathetic nerve fiber density and neuronal reuptake of NE in the femoral artery of day 19 chicken embryos (chapter 4). However, growth retardation induced by protein malnutrition was not accompanied by these signs of arterial sympathetic hyperinnervation (chapter 5). Furthermore, the data presented in chapter 6 show that chronic hypoxia, but not protein malnutrition, resulted in reduced arterial endothelium-dependent relaxation in the chicken embryo.

Experiments in 3 and 14 weeks old chickens were performed to evaluate consequences of exposure to chronic hypoxia during *in ovo* development on arterial properties and hemodynamic control after hatching. The data presented in chapter 7 demonstrate that blood pressure and arterial structure (e.g. media thickness) were not altered by *in ovo* chronic hypoxia. However, smooth muscle contractile properties of the femoral artery were altered in 3 weeks old chickens. In 14 weeks old chickens, contraction induced by stimulation of the peri-arterial nerve endings was augmented in the main femoral artery and endothelium-dependent NO production was reduced in side branches of the femoral artery after *in ovo* chronic hypoxia.

The data presented in this thesis show that in ovo chronic hypoxia alters arterial properties, in particular sympathetic innervation and endothelial function, both before and after hatching. This suggests that the effects of prenatal chronic hypoxia on arterial properties may provide a mechanistic link between adverse intrauterine conditions resulting in growth retardation and cardiovascular disease in adult life.

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft studies die gericht zijn op de stelling dat hart- en vaatziekten mogelijk hun oorsprong vinden in de periode vóór de geboorte. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat mensen met een laag geboortegewicht meer kans hebben op een hoge bloeddruk (hypertensie) en andere hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd dan mensen die zwaar of normaal van gewicht waren bij de geboorte.

Als de baarmoeder slecht functioneert, gaan er minder voedingsstoffen en zuurstof via het bloed van de moeder naar de vrucht. De groei van de ongeboren baby zal dan achterblijven. De vraag is nu of deze ongewenste omstandigheden tegelijkertijd vaateigenschappen van de ontwikkelende foetus zodanig veranderen dat dit later in het leven problemen op zou kunnen gaan leveren.

De wand van bloedvaten bestaat uit verschillende weefsellagen. In de middelste laag liggen de gladde spiercellen, die door samen te trekken of te ontspannen de diameter van het vat kunnen verkleinen of juist vergroten. De zogenaamde endotheelcellen in de binnenste laag en de uiteinden van zenuwvezels in de buitenste laag kunnen werkzame stoffen afgeven. Deze kunnen op hun beurt op de gladde spiercellaag inwerken en de doorsnede van het vat veranderen. Bij mensen en dieren met hypertensie is vaak het aantal en de activiteit van de vezels van het sympathische zenuwstelsel rondom de bloedvaten toegenomen (sympathische hyperinnervatie) en de functie van de binnenste laag van de vaten veranderd (endotheliale dysfunctie). De toegenomen vaatvernauwing en afgenomen vaatverwijding (met als resultaat een kleinere vaatdiameter) die in deze situatie optreden kunnen ertoe leiden dat de druk van het bloed op de vaatwand toeneemt. Een hoge bloeddruk is een belangrijke risicofactor voor een groot aantal andere hart- en vaatziekten.

De studies in dit proefschrift onderzochten of een gebrek aan zuurstof (hypoxie) of een tekort aan voedingsstoffen (malnutritie) niet alleen leiden tot foetale groeivertraging maar ook tot een verandering van vaateigenschappen. Met name de sympatische zenuwvezels en het functioneren van de endotheelcellen werd bestudeerd. Om dit te onderzoeken werd gebruik gemaakt van het kippenembryo en de kip als dierexperimenteel model.

Het kippenembryo ontwikkelt zich in het ei en is dus niet op directe wijze verbonden met de hen. Het is dus mogelijk de uitwerking van een zuurstof- en/of voedingstekort te bestuderen zonder dat, zoals bij zoogdieren, veranderingen die bij de moeder tijdens de zwangerschap optreden hierop van invloed zijn. Bovendien kunnen in het kippenembryo, in tegenstelling tot in zoogdieren, de effecten van hypoxie en malnutritie relatief eenvoudig onafhankelijk van elkaar bestudeerd worden. De totale ontwikkeling van het kippenembryo in het ei neemt slechts 21 dagen in beslag.

Het tweede hoofdstuk van dit proefschrift laat zien dat het mogelijk is om vaatverwijding en -vernauwing in kleine vrijgeprepareerde arteriën (aanvoerende bloedvaten) uit een pootje van een kippenembryo op 19 dagen van de ontwikkeling te meten. De zenuwvezels rondom de vaten konden zichtbaar gemaakt worden met een kleuringstechniek en het stimuleren van deze vezels met elektrische pulsen liet het vat samentrekken (contractie). De endotheelcellen in de binnenste laag van de vaatwand (het endotheel), reageerden zelfs op vroegere tijdstippen van de ontwikkeling (vanaf 15 dagen) al op stoffen die ontspanning (relaxatie) van het vat in gang zetten.

Hoofdstuk 3 beschrijft experimenten waarin de vrijgemaakte arteriën van 19 dagen oude kippenembryo's blootgesteld werden aan een kortdurend zuurstoftekort (acute hypoxie). Deze

ingreep veroorzaakte een vermindering van de contractie en een afgenomen relaxatie via het endotheel. De netto-uitkomst van deze reacties, namelijk contractie op lokaal niveau, zou een bijdrage kunnen leveren aan de vaatvernauwing van diverse vaatbedden die optreedt tijdens acute hypoxie in de foetus.

De gevolgen van een langdurig zuurstoftekort (chronische hypoxie) en van een aanhoudend voedingstekort aan eiwitten (eiwit malnutritie) voor de eigenschappen van ontwikkelende vaten staan beschreven in de volgende hoofdstukken. Zowel eiwit malnutritie als chronische hypoxie leidden tot een afname van het lichaamsgewicht van de embryo's. De experimenten van hoofdstuk 4 en 5 toonden echter aan dat het aantal sympathische zenuwvezels rondom de arteriën van het kippenembryo toenam (sympathische hyperinnervatie) als gevolg van chronische hypoxie, maar niet in geval van eiwit malnutritie. In hoofdstuk 6 staat beschreven dat ook de endotheel afhankelijke relaxatie van de bloedvaten door chronische hypoxie verminderd werd (endothelial dysfunctie). Malnutritie had geen effect op de functie van het endotheel.

De resultaten van de genoemde hoofdstukken deden vermoeden dat met name chronische hypoxie (meer dan eiwit malnutritie) een belangrijke uitwerking heeft op de vaateigenschappen. Daarom werden experimenten gedaan waarbij de gevolgen van blootstelling aan chronische hypoxie tijdens de periode in het ei op de lange termijn werden bestudeerd. Vaateigenschappen en bloeddruk van uitgekomen kuikens (3 weken oud) en 14 weken oude kippen werden daartoe gemeten. Zoals hoofdstuk 7 aantoont, veranderde chronische hypoxie de bloeddruk van de kuikens en kippen niet. Maar de vaten van 14 weken oude kippen die tijdens de ontwikkeling in het ei waren blootgesteld aan een langdurig zuurstoftekort trokken harder samen wanneer de (sympathische) zenuwvezels werden gestimuleerd dan vaten van kippen die een normale ontwikkeling in het ei hadden doorgemaakt. Ook functioneerde het endotheel van de vaten van de blootgestelde kippen minder goed.

De studies in dit proefschrift laten zien dat chronische blootstelling aan hypoxie tijdens de ontwikkeling in het ei vaateigenschappen van kippenembryo's en ook van kippen na het uitkomen verandert. Hoewel de veranderingen van de sympathische zenuwvezels en het endotheel nog niet tegelijkertijd leiden tot een verhoging van de bloeddruk, zouden ze voorbodes van hart- en vaatziekten op latere leeftijd kunnen zijn. Dit geeft aan dat een langdurig tekort aan zuurstof vóór de geboorte niet alleen uit kan monden in een laag geboortegewicht, maar ook de kans op hart- en vaatziekten bij de volwassen mens zou kunnen vergroten.