

Structural and functional changes in peripheral resistance arteries during experimental heart failure

Citation for published version (APA):

Stassen, F. R. M. (1997). *Structural and functional changes in peripheral resistance arteries during experimental heart failure*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19970918fs>

Document status and date:

Published: 01/01/1997

DOI:

[10.26481/dis.19970918fs](https://doi.org/10.26481/dis.19970918fs)

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.

SAMENVATTING

De pathofysiologie van hartfalen betreft een uiterst complex proces, dat in veel gevallen wordt geïnitieerd door een langdurige fase van cardiale ischemie als gevolg van atherosclerose van de kransslagaderen. Dit leidt in veel gevallen tot verlies van contractiel weefsel in het hart en een verminderde pompfunctie. Dit op zijn beurt leidt weer tot onderperfusie van vitale organen. Aangezien dit een onwenselijke situatie is zal het organisme hierop reageren met het activeren van verschillende compensatiemechanismen. Dit heeft tot gevolg dat het resterende vitale deel van het hart in massa zal toenemen om op deze wijze per minuut toch voldoende bloed naar de perifere organen te pompen. Ook zullen er een aantal neurohumorale systemen geactiveerd worden die op hun beurt een bijdrage leveren aan het in stand houden van het hartminuut-volume. Tot deze neurohumorale systemen behoren het sympathisch zenuwstelsel en het renine-angiotensine systeem. Naast een direct effect op hart is aangetoond dat de belangrijkste "boodschappers" van deze twee systemen, noradrenaline en angiotensine II, leiden tot perifere vasoconstrictie en daaruit volgend een verhoging van de totale perifere weerstand. Ook is aangetoond, met name in het onderzoek naar hypertensie, dat deze stoffen kunnen leiden tot structurele veranderingen in de vaatwand en op deze wijze zorgdragen voor een permanente verhoging van de perifere weerstand. Deze verhoging van de perifere weerstand zal in eerste instantie bijdragen aan het handhaven van de perfusiedruk. Echter, het verhogen van de weerstand waar het hart tegenin moet pompen zal op den duur leiden tot een verdere verslechtering van de pompfunctie en resulteren in de overgang van gecompenseerd naar gedecompenseerd hartfalen en uiteindelijk tot de dood van het organisme.

Op het moment dat de experimenten, beschreven in dit proefschrift, werden gestart was er weinig bekend over de effecten van hartfalen op de structuur en functie van perifere bloedvaten. De uitgangshypothese voor dit proefschrift was dat neurohumorale activatie na een myocard infarct leidt tot structurele en functionele veranderingen in de vaatwand die op den duur zouden kunnen bijdragen aan het progressieve karakter van hartfalen. Om deze hypothese te toetsen hebben we gebruik gemaakt van een dierexperimenteel model van hartfalen waarbij de linker coronair arterie van rat werd afgebonden. Deze ingreep resulteert in het afsterven van een groot gedeelte van de linker ventrikelwand en tot hypertrofie van het resterende myocard. Verder treedt er een sterke toename in het longgewicht op duidend op pulmonaire congestie en zijn de hemodynamische veranderingen sterk gelijkend op de klinische verschijnselen na een myocard infarct bij patienten.

In hoofdstuk 2 zijn de effecten van een dergelijke ingreep op de structuur en functionaliteit van drie verschillende arteriën bestudeerd. Voor wat betreft de structuur werden er geen duidelijke verschillenden aangetroffen in elk van de drie

bekeken bloedvaten 5 weken na het induceren van een myocardinfarct. Er dient echter te worden opgemerkt dat in de coronaire septale arterie, welke geïsoleerd werd uit het hypertrofe deel van het hart, er een duidelijk tendens tot een toename van de wandmassa werd gezien in vergelijking met schijn-geopereerde dieren. Deze toename is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de toename in contractiekracht ("active wall tension") op een aantal farmaca, gezien het feit dat er geen verschillen werden gezien als de contractiekracht werd genormaliseerd voor de hoeveelheid wandmassa ("active wall stress"). Voor wat betreft de thoracale aorta werden er geen verschillen in contractiekracht gezien. In weerstandsvaten uit de darmcirculatie, welke een belangrijke rol spelen in de weerstandsregulatie, werd daarentegen een duidelijke afname in contractiekracht gevonden.

Of deze afname in contractiekracht mogelijk het gevolg was van neurohumorale activatie is in hoofdstuk 3 bestudeerd. Daartoe werden ratten gedurende 2 weken geïnfundeed met een lage dosis angiotensine II. Uit de literatuur was reeds bekend dat dit hormoon een interactie kan aangaan met het sympathisch zenuwstelsel wat leidt tot een verhoging van de noradrenaline plasma concentraties. Uit de resultaten bleek dat een verhoging van de plasma concentraties van angiotensine II en noradrenaline resulteerde in een significante toename van de wandmassa en daarmee *samenhangend* een toename in contractiekracht van met name de sterk geïnnerveerde kleine bloedvaten uit de darmcirculatie, suggererend dat het hypertrofe effect van angiotensine II gemedieerd wordt via een interactie met het sympathisch zenuwstelsel. De sterk verminderde contractiekracht na het induceren van een myocardinfarct kon uit deze data echter niet worden verklaard.

Gezien het feit dat de verminderde contractiekracht vooral manifest was gedurende stimulatie met noradrenaline is er vervolgens gekeken of de verminderde contractiekracht mogelijk het gevolg was van een afname in specifieke receptoren voor noradrenaline op de celmembraan (α_1 -adrenoceptoren) (hoofdstuk 4). Aangezien er verschillende subtypen van deze receptoren in het cardiovasculaire systeem voorkomen is ook gekeken of er mogelijkwijze een verandering in de samenstelling van deze subtypen was opgetreden na het induceren van een myocard infarct. Uit de resultaten bleek echter dat het induceren van een myocard infarct geen effect had op de hoeveelheid α_1 -adrenoceptoren of subtype samenstelling. Wat wel duidelijk werd uit de resultaten was dat er een duidelijk verschil bestond in subtype samenstelling tussen een niet geïnnerveerd bloedvat (thoracale aorta, α_{1B}/α_{1D} -adrenoceptor subtype) en sterk geïnnerveerde bloedvaten uit de darmcirculatie (α_{1A}/α_{1B} -adrenoceptor subtype). Deze observatie leidde tot de hypothese dat de expressie van een bepaald α_1 -adrenoceptor subtype gerelateerd zou kunnen zijn aan de aanwezigheid van met name sympathische zenuwen. De resultaten van experimenten zoals beschreven in hoofdstuk 5 bevestigden deze hypothese en toonden een positieve relatie aan tussen sympathische zenuwen en het

voorkomen van het α_{1A} -subtype. Ook bleek deze relatie dynamisch van aard te zijn gezien het feit dat de subtype samenstelling in sterk geïnnerveerde arteriën gemodificeerd kon worden door het verwijderen van de sympathische zenuwen.

De resultaten uit hoofdstuk 2 suggereerden dat de verminderde contractiekracht in kleine weerstandsarteriën uit de darmcirculatie een algemeen fenomeen was, d.w.z. niet specifiek gekoppeld aan een bepaald proces dat leidt tot samentrekking van de vasculaire gladde spiercellen. Een mogelijke oorzaak hiervoor zou gelegen kunnen zijn in een verandering in het fenotype van de gladde spiercel. Het is bekend dat het verwijderen van sympathische zenuwen kan leiden tot een transitie van een contractiel fenotype naar een meer synthetisch fenotype. We postuleerden dat de verminderde contractiekracht na een myocard infarct het gevolg zou kunnen zijn van een depletie van sympathische zenuwuiteinden met als gevolg een verandering in het fenotype van de gladde spiercel en een verminderd vermogen om kracht te genereren. Om dit te onderzoeken werd met behulp van de kwantitatieve RT-PCR techniek de expressie van een van de meest voorkomende contractiele eiwitten, het gladde spiercel α -actine (SM α -actine), bepaald (hoofdstuk 6). Ook werd bestudeerd of peri-arteriële sympathische zenuwuiteinden daadwerkelijk gedepleteerd raken 5 weken na het induceren van een myocard infarct in de rat. Uit de resultaten bleek dit niet het geval te zijn en daarmee samenhangend werd er geen verandering in het expressie niveau van SM α -actine gevonden, suggererend dat het fenotype van de gladde spiercel niet veranderd was op dit tijdstip na het induceren van een myocard infarct.

In hoofdstuk 7 tenslotte, de gevoeligheid van de kleine weerstandsarteriën voor extracellulair calcium, een essentieel ion voor het contractiele proces, bestudeerd. Wat in deze experimenten allereerst opviel was dat in tegenstelling tot de data uit hoofdstuk 2 alleen de contractiele response gedurende stimulatie van α_1 -adrenoceptoren gereduceerd bleek te zijn. Mogelijkerwijze is een verklaring voor dit fenomeen gelegen in het feit dat de dieren uit hoofdstuk 2 in een meer gedecompenseerde fase van hartfalen verkeerden wat weerspiegeld werd door duidelijk hogere hart- en long-gewichten en een significant verlies van lichaamsgewicht. De suggestie dat het verlies in contractiele eigenschappen een progressief karakter heeft werd verder onderstreept door het feit dat op 3 weken na het induceren van een myocard infarct geen veranderingen in contractiele eigenschappen werden gevonden.

Verder bleek de activatie van neurohumorale systemen een transient karakter te vertonen. 1 Week na het induceren van een myocard infarct waren de plasma concentraties van het merendeel van de bestudeerde neurohormonen significant verhoogd. Echter, na 5 weken bleken alleen de plasma concentraties van ANF en waarschijnlijk angiotensine II nog verhoogd te zijn. Dit transiente karakter in neurohumorale activatie vormt een mogelijk verklaring voor het uitblijven van

structurele veranderingen in de vaatwand op dit tijdstip.

Uit de resultaten van de verdere experimenten beschreven in hoofdstuk 7, gecombineerd met resultaten uit eerdere hoofdstukken, kon worden geconcludeerd dat de gereduceerde contractiekracht van de vasculaire gladde spiercellen in kleine weerstands vaatjes uit de darmcirculatie tijdens α_1 -adrenoceptor stimulatie 5 weken na het induceren van een myocard infarct niet kon worden toegeschreven aan veranderingen :

- in de basale calcium gevoeligheid van het contractiele apparaat,
- in de elektromechanische koppeling,
- in de α_1 -adrenoceptor gemedieerde release van calcium uit intracellulaire opslagplaatsen,
- in de sensitisatie van het contractiele apparaat voor calcium na directe stimulatie van proteïne kinase A,
- in de expressie van een van de meest voorkomende contractiele eiwitten, het gladde spiercel α -actine,
- in de hoeveelheid α_1 -adrenoceptoren.

Wat wel kon worden aangetoond was een gereduceerde α_1 -adrenoceptor gestimuleerde influx van extracellulair calcium, suggererend een defect in het koppelingsmechanisme tussen de receptoren en de calcium kanalen.

Verder onderzoek dient uit te wijzen of deze gereduceerde contractiliteit van kleine weerstandsarteriën een regionaal fenomeen is of dat het een meer uniform verschijnsel blijkt te zijn. Wanneer het een regionaal verschijnsel blijkt te zijn is het mogelijk dat deze hyporeactiviteit bijdraagt tot de verminderde inspanningstolerantie tijdens hartfalen door een verstoring van de veranderde distributie van de cardiac output tijdens inspanning. Is het echter een uniform fenomeen, dan zijn de gevolgen mogelijk verstrekkender. Een verminderde pompfunctie als gevolg van een ischemisch insult zal leiden tot activatie van neurohumorale systemen om de systemische perfusie druk constant te houden. Wanneer de perfusiedruk echter weer daalt als gevolg van een uniforme arteriële hyporeactiviteit zal dit leiden tot een verdere activatie van deze systemen met als gevolg een verminderde effectiviteit (met name op cardiaal niveau als gevolg van selectieve afname in het aantal β -adrenoceptoren) en een verdere retentie van water en zouten. Dit op zijn beurt zal weer leiden tot oedeemvorming, pulmonaire congestie en de overgang van gecompenseerd naar gedecompenseerd hartfalen met de dood als gevolg. Verder onderzoek naar de oorzaak van deze hyporeactiviteit zal op de lange termijn dan ook een basis kunnen vormen voor een betere farmacotherapie met betrekking tot de perifere vasculaire aspecten van hartfalen.