

Vascular compliance and resistance changes during experimental heart failure

Citation for published version (APA):

Ceiler, D. L. B. (1998). *Vascular compliance and resistance changes during experimental heart failure*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19980326dc>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19980326dc](https://doi.org/10.26481/dis.19980326dc)

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

Hartfalen kan omschreven worden als het onvermogen van het hart genoeg bloed te pompen om te voorzien in de behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen van het lichaam. De aandoeningen die leiden tot hartfalen zijn uiterst divers, wat de diagnose van de ziekte vaak bemoeilijkt. Ironisch genoeg hebben juist de verbeterde overlevingskansen van deze primaire aandoeningen geleid tot een toename in de incidentie van hartfalen. Wanneer de symptomen van hartfalen eenmaal herkend zijn, is de prognose slecht. Niet alleen zijn de sterftecijfers hoog, maar ook de kwaliteit van het leven neemt in ernstige mate af.

De behandeling van hartfalen wordt bemoeilijkt door het progressieve karakter van het ziektebeeld. Als het hart niet in staat is om aan de metabole vraag van het lichaam te voldoen, wordt een reeks compensatie-mechanismen geactiveerd; deze betreffen de nieren, het zenuwstelsel en een aantal hormonen. Op de korte termijn zorgen deze er voor dat de doorbloeding van de belangrijkste organen op peil blijft. Op de lange termijn leiden deze compensatoire mechanismen echter tot een verdere verslechtering van het toestand van de patiënt: ze verhogen van de weerstand waartegen het reeds verzwakte hart in moet pompen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat chronische activering van het zenuwstelsel en hormonen (zogenaamde neurohormoon-systemen) een beschadigende invloed op de hartfunctie hebben, los van hun effecten op bloeddruk en doorbloeding. In onze werkhypothese veronderstelden we dat chronische veranderingen in hemodynamica en neurohormonen tot structurele en functionele veranderingen in de bloedvaten zouden kunnen leiden. Zulke vaatveranderingen zouden de hartfunctie verder beperken, wat op zijn beurt de doorbloeding verder aantast en de neurohormonen nog sterker activeert. Zulke negatieve spiralen kenmerken hartfalen.

In dit proefschrift hebben we een aantal factoren onderzocht die de functie van zowel grote als kleine slagaders (arteriën) gedurende de ontwikkeling van hartfalen zouden kunnen beïnvloeden. Om deze experimenten uit te voeren hebben we gebruik gemaakt van een dierexperimenteel model van hartfalen, waarbij de linker kransslagader van de rat wordt afgebonden. Deze ingreep resulteert in het afsterven van een groot gedeelte van de wand van de linkerkamer van het hart, hetgeen vergelijkbaar is met een hartinfarct bij de mens. In hoofdstuk 2, hebben we de hemodynamische en neurohormonale status van deze geïnfarceerde ratten in de tijd bestudeerd. Alhoewel er belangrijke verschillen zijn tussen hartfalen in de rat en de mens, vooral wat relatieve leeftijd en onderliggende ziekte betreft, blijkt hartfalen in de rat veel overeenkomsten te vertonen met het beeld dat in de mens gezien wordt. Na het induceren van een hartinfarct treedt er een acute fase van onderdrukking van de hartfunctie en neurohormonale activering op. Deze wordt gevolgd door een relatief lange fase waarin de hemodynamica in rust niet verstoord is. Echter, metingen onder

gestimuleerde omstandigheden lieten zien dat de functie van het hart zelf in ernstige mate verstoord is. Op termijn eindigt deze aanpassingsfase en bloed-druk en doorbloeding kunnen niet op peil gehouden worden, ondanks een verdere neurohormonale activering.

De belasting van het hart, de zogenaamde "afterload", wordt bepaald door de perifere weerstand en compliantie. Weerstand wordt gegenereerd in kleine arteriën, terwijl de grote elastische vaten de compliantie, oftewel het bufferend vermogen, van het arteriële systeem bepalen. Uit klinische studies is bekend dat de compliantie van de grote vaten bij hartfalen vaak verminderd is. Niettemin blijft het onduidelijk of, in het geval van een afgenomen compliantie, dit te wijten is aan het hartfalen of aan onderliggende aandoeningen. In hoofdstuk 5 onderzochten we de compliantie van de rattenaorta drie weken na het induceren van een hartinfarct. In dit stadium was de mechanische gedrag van de aorta niet verschillend in geïnfarceerde en gezonde ratten. Niet alleen bij hartfalen maar in het algemeen blijft het onzeker welke factoren een invloed op compliantie hebben. Er wordt gesuggereerd dat de compliantie van een vat door de druk, de dikte van de vaatwand, de samenstelling van de wand, de tonus van de spieren in de vaatwand en de grootte van de diameter van invloed zouden kunnen zijn. In hoofdstukken 3, 4, en 5, werd de rol van deze factoren bij het bepalen van de compliantie in de rat aorta onderzocht. Uit deze studies blijkt dat acute veranderingen in de druk een rol spelen bij het bepalen van de compliantie. Echter, elk van de andere onderzochte parameters bleek geen invloed op de compliantie te hebben. Op acute basis had het verhogen van de tonus van de gladde spier geen effect op de compliantie. Chronische veranderingen in de heersende bloeddruk, de dikte van de aortawand, en de diameter hebben ook geen effect. Het feit dat compliantie op acute maar niet op chronische basis beïnvloed kan worden, suggereert dat compliantie ge-autoreguleerd is, d.w.z. dat, als een verstoring de compliantie verandert, er een aanpassingsproces optreedt waarbij de compliantie genormaliseerd wordt. Deze data pleiten ervoor dat het handhaven van de compliantie fysiologisch van belang is en verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor het reguleren van de compliantie.

In het laatste deel van dit proefschrift is het functioneren van de weerstandsarteriën bestudeerd. Verhoogde totale perifere weerstand is kenmerkend voor hartfalen en draagt aanvankelijk bij tot een adequate perfusiedruk van vitale organen. Een langdurige verhoging van de weerstand kan in stand gehouden worden door structurele veranderingen in de vaten, een verminderde vaatverwijdende, of een verhoogde vaatvernauwende functie. In dit proefschrift hebben we de minimale vaatweerstand, ofwel de weerstand bij maximale vaatverwijding, in de achterpoten van de rat gebruikt als maat voor mogelijke structurele veranderingen die een invloed op de weerstand hebben.

Echter tot drie maanden na het hartinfarct konden er geen verschillen in minimale weerstand tussen geïnfarceerde en controle ratten worden waargenomen (hoofdstuk 8).

Vervolgens werd de vaatverwijdende functie van het achterpootvaatbed bestudeerd. In klinisch hartfalen is een verminderde vaatverwijdende reactie op acetylcholine reeds uitvoerig beschreven. Daarom werden de reacties op dit farmacon bestudeerd. Tot drie maanden na het induceren van een hartinfarct konden er echter geen verschillen worden aangetoond tussen de antwoorden op acetylcholine in geïnfarceerde en controle ratten (hoofdstuk 8). Acetylcholine induceert vaatverwijding door het stimuleren van de productie van tenminste stikstofoxide, prostacycline en een hyperpolariserende factor (EDHF) afkomstig uit de endotheel-cellen, de cellen die de binnenkant van de bloedvaten bekleden. Recente bevindingen suggereren dat de componenten van de acetylcholine-respons verschillen per vaatbed, zodanig dat stikstofoxide met name belangrijk is voor dilatatie in grote vaten, maar dat EDHF een steeds belangrijkere rol gaat spelen naarmate de diameter van de vaten afneemt. In de achterpoten van de rat bleek dat EDHF primair verantwoordelijk is voor acetylcholine-geïnduceerde vaatverwijding (hoofdstuk 6). Aangezien het merendeel van de studies met acetylcholine in de mens in grote vaten zijn uitgevoerd, zouden de verschillen met de data gepresenteerd in dit proefschrift mogelijkerwijze verklaard kunnen worden vanuit het relatieve belang van stikstofoxide in de acetylcholine-respons.

In hetzelfde achterpoot-model werd ook de vaatvernauwende functie tijdens hartfalen bestudeerd. Na het induceren van een hartinfarct namen de antwoorden op vaatvernauwende substanties af. Zowel de gevoeligheid voor kalium alsook de maximale toename in weerstand waren significant afgenomen in geïnfarceerde ratten. Alhoewel deze bevinding in tegenspraak lijkt te zijn met een toename in perifere weerstand, zou een verminderde vaatvernauwende capaciteit de voortgang van hartfalen kunnen bevorderen. Afgenomen resulteert in een verhoogde afgifte van neurohormonen die dit effect veroorzaken, om de perfusiedruk op peil te houden. Toenemende ongevoeligheid vraagt oplopende neurohormonale activering, hetgeen de functie van het hart vervolgens weer negatief zou kunnen beïnvloeden. Bovendien zou het onvermogen om voldoende weerstand vooraan in een vaatbed te genereren oedeemvorming versnellen door een verhoging van de druk in de haarvaten.

Tijdens de periode waarin de gevoeligheid voor vaatvernauwende stimuli afneemt, is de totale perifere weerstand toegenomen, maar zonder een verhoging in de gemeten spiegels van vaatvernauwende neurohormonen in het bloed. Dit verschijnsel zou misschien verklaard kunnen worden door een belangrijke lokale hormoonproductie die niet in bloed aantoonbaar is, of door een verlaging van vaatverwijdende hormonen. Het mogelijke belang van één van die lokale hormoonsystemen, het renine-angiotensine systeem, in hartfalen en van

stikstofoxide in de regulering van de vaat-tonus stimuleerde ons om de rol van het hormoon angiotensine II en stikstofoxide in de vaatvernauwende functie te bestuderen.

In controle ratten leidden chronische infusies van angiotensine II tot een verminderde vaatvernauwende respons op kalium, maar de maximale toename in weerstand bleef gehandhaafd (hoofdstuk 7). Tevens resulteerde de chronische remming van de productie van stikstofoxide in een vermindering van de contractiele vermogen in controle ratten (hoofdstuk 7). Deze verlaging van de vaatvernauwende respons was vergelijkbaar met de verminderde vaatvernauwende respons in geïnfarceerde ratten (hoofdstuk 8). Anderzijds was chronische remming van stikstof oxide synthese zonder effect op de al verminderde vaatvernauwende functie in geïnfarceerde ratten (hoofdstuk 8). Ook was het effect van verlaagde stikstofoxide niveau's op bloeddruk veel geringer bij geïnfarceerde dan bij controle dieren. Deze resultaten suggeren dat stikstofoxide spiegels tijdens hartfalen in de rat verlaagd zijn. Bovendien lijkt het alsof verminderde stikstofoxide leidt tot afname van vaatvernauwende effecten.

Omdat geneesmiddelen die de vorming van angiotensine II remmen, de zogenaamde angiotensine convertende enzyme (ACE) remmers, tegenwoordig tot de standaardtherapie bij hartfalen horen, hebben we de effecten van de ACE remmer captopril op de vaatvernauwende functie tijdens hartfalen bestudeerd. Chronische behandeling met captopril verbeterde de vaatvernauwende functie in geïnfarceerde ratten. Mogelijkerwijze is dit gunstige effect rechtstreeks te wijten aan een verlaging van de angiotensine II spiegels. Anderzijds zou het effect van captopril gelegen kunnen zijn in het verhogen van de stikstofoxide niveau's doordat ACE remmers ook de afbraak van een ander hormoon, het bradykinine, remmen; bradykinine verhoogt de productie van stikstofoxide door het endotheel.

Samenvattend, is in dit proefschrift aangetoond dat het infarceren van de linker kamerwand van het rattenhart hemodynamische en neurohormonale veranderingen induceert, die sterk lijken op de symptomen van hartfalen bij de mens. Alhoewel de belasting van het hart door zowel de functie van de kleine weerstandsarteriën, als door de grote elastische arteriën bepaald wordt, zijn, in dit model van hartfalen, de functionele veranderingen in de kleine weerstandsarteriën het meest uitgesproken. De mechanische eigenschappen van de ratten-aorta lijken door een hartinfarct niet te worden beïnvloed. Nader onderzoek naar de mechanismen waardoor compliantie geregeld wordt, suggereren dat compliantie mogelijkerwijze ge-autoreguleerd is. Verder is aangetoond dat de verhoogde perifere weerstand tijdens hartfalen niet te wijten is aan structurele veranderingen in het vasculaire netwerk. Bovendien blijkt er geen verminderde vaatverwijdende capaciteit te ontstaan. De andere resultaten in dit proefschrift wijzen daarentegen op een bijdrage van verlaagde stikstofoxidespiegels aan de toegenomen weerstand. Bovendien zijn er

aanwijzingen dat chronisch gereduceerde stikstofoxide niveau's tot een afname van het vaatvernauwende vermogen van de arteriën leiden.

Deze afname van het vaatvernauwende vermogen zou kunnen leiden tot een verdere activering van neurohormonale systemen en zou op deze wijze de klassieke vicieuze cirkel van hartfalen kunnen beïnvloeden. Aangezien afname van het vaatvernauwende vermogen de voortgang van hartfalen zou kunnen bevorderen, verdienen de intracellulaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor dit verschijnsel nader onderzoek. Het positieve effect van de ACE remmer captopril op de afname van het vaatvernauwende vermogen draagt mogelijk bij aan het gunstige effect van ACE remmers in patiënten met hartfalen.