

Elucidating the underlying mechanisms of inflammation caused by perinatal asphyxia and chorioamnionitis

Citation for published version (APA):

Vlassaks, E. (2012). *Elucidating the underlying mechanisms of inflammation caused by perinatal asphyxia and chorioamnionitis*. Uitgeverij BOXPress.

Document status and date:

Published: 01/01/2012

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

Inflammatie is een belangrijke component in normale ontwikkeling. Echter, infectie en inflammatie kunnen ook leiden tot schade in verschillende organen. Perinatale asfyxie en chorioamnionitis zijn twee belangrijke neonatale complicaties die wereldwijd leiden tot ernstige orgaan afwijkingen en zelfs neonatale sterfte. Inflammatie zou in beide complicaties een belangrijke factor zijn. Bijgevolg hebben we in dit proefschrift gekeken naar onderliggende mechanismen van inflammatie van deze twee geboorte complicaties om zo tot nieuwe inzichten te komen en targets voor therapieën te achterhalen.

In **hoofdstuk 2** hadden we de hypothese dat de inflammatoire respons, die veroorzaakt wordt door perinatale asfyxie, kan verminderd worden door foetale asfyctische preconditionering toe te passen. We hebben aangetoond dat na foetale asfyxie minder IL-1 β , TNF- α en IL-10 worden geproduceerd. Wanneer dit foetaal insult vervolgens gecombineerd wordt met een perinataal asfyctisch insult, zijn de cytokine levels vergelijkbaar met de controle dieren. Deze bevindingen geven aan dat inflammatie zeker een belangrijke component is in de schade die veroorzaakt wordt door perinatale asfyxie. Echter, het verminderen van de inflammatoire cytokine respons door bijvoorbeeld foetale asfyctische preconditionering toe te passen heeft een beschermend effect op de pasgeborene.

In **hoofdstuk 3** hebben we in meer detail gekeken naar het effect van de inflammatoire respons door te kijken naar ceramide levels. Het is namelijk geweten dat ceramides een link kunnen voorzien tussen de productie van inflammatoire cytokines en de uiteindelijke celdood. Een verband tussen de productie van cytokines, ceramides en het ontstaan van celdood (apoptose) werd inderdaad geobserveerd na foetale asfyxie. In hoeverre deze veranderingen uiteindelijk zorgen voor de geobserveerde neuroprotectie is nog niet duidelijk en moet verder onderzocht worden.

In **hoofdstuk 4** werd de hypothese gesteld dat de inflammatoire effecten ook nog zichtbaar zijn acht maanden na geboorte aangezien perinatale asfyxie langdurige problemen veroorzaakt in spontane motoractiviteit, leren en geheugen. Alhoewel

geen verschillen geobserveerd konden worden in cytokine levels, waren er nog steeds verschillen zichtbaar in genen belangrijk in het ceramide metabolisme. Ook konden we nog steeds een neuroprotectief effect van foetale asfyctische preconditionering aantonen in de prefrontale cortex.

In **hoofdstuk 5** werd de impact van foetale en perinatale asfyxie op de lever bestudeerd. Net zoals in het brein vonden we een associatie tussen de productie van cytokines en ceramides. Een interessante observatie was dat asfyctische preconditionering ook een beschermend effect op de lever lijkt te hebben door het beïnvloeden van de inflammatoire, apoptotische en oxidatieve respons. Ondanks de acute veranderingen in inflammatie en apoptose, waren er geen significante indicaties voor leverschade. Op lange termijn leek perinatale asfyxie geen dramatische impact te hebben op de normale lever pathologie.

In **hoofdstuk 6** hebben we de impact van chorioamnionitis op de lever bestudeerd. De hypothese was dat chorioamnionitis kan zorgen voor een ontstekingsreactie in de foetale lever, leidend tot verstoringen in het lipide metabolisme. Met behulp van een schapen model, hebben we aangetoond dat chorioamnionitis zorgt voor een verhoogde ontstekingsreactie met leverschade als gevolg. Bovendien waren lipide en glucose metabolisme verstoord in deze dieren. Daarom kunnen we besluiten dat in de pathogenese van chorioamnionitis de lever een belangrijke rol speelt.

In **hoofdstuk 7** zijn we vervolgens gaan kijken of chorioamnionitis ook gedurende het postnatale leven nog geassocieerd is met ontsteking in de lever en verstoord lipide metabolisme. Op een leeftijd van zeven weken hebben we aangetoond dat triglyceriden in de lever en cholesterol in het plasma verhoogd waren in die dieren die blootgesteld waren aan chorioamnionitis. Deze veranderingen in lipide levels waren geassocieerd met sphingolipide veranderingen. Bijgevolg kunnen we besluiten dat dieren die blootgesteld zijn aan chorioamnionitis meer vatbaar zijn voor het ontwikkelen van leverontsteking en metabole ziekten tijdens het volwassen leven.