

Etiopathogenesis of necrotizing enterocolitis

Citation for published version (APA):

Moonen, R. (2016). *Etiopathogenesis of necrotizing enterocolitis: a point of view from vascular biology*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20161219rm>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161219rm](https://doi.org/10.26481/dis.20161219rm)

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.

Chapter 9

NEDERLANDSE SAMENVATTING



Necrotiserende enterocolitis (NEC) is een ernstige darmontsteking waarbij delen van de darm kunnen afsterven (necrose). Zowel de dunne darm als de dikke darm kunnen aangedaan zijn. Soms is een klein stukje darm aangedaan, maar het kan ook een veel groter deel betreffen.

NEC is één van de meest ernstige en ook levensbedreigende, acute aandoeningen die we zien op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) en komt vooral voor bij te vroeg geboren kinderen (prematuren) en pasgeborenen met een heel laag geboortegewicht. Hoe korter de zwangerschapsduur en hoe lager het geboortegewicht, hoe groter het risico op NEC. Ongeveer zeven procent van de kinderen die geboren is bij een zwangerschap van minder dan 32 weken krijgt NEC. De sterftekans bij kinderen die minder wegen dan 1500 gram is 5-30 % en de kans op overlijden neemt toe naarmate het geboortegewicht lager is. Vaak overlijden de kinderen met ernstige NEC al binnen 24 uur. NEC is dus een ziektebeeld met een hoge sterfte op de korte termijn, maar ook ernstige gevolgen op de lange termijn.

De oorzaak van NEC is niet geheel bekend, maar prematuriteit, groeivertraging tijdens de zwangerschap, voeding en bacteriën spelen een rol. Daarnaast is onderontwikkelde regulatie van de bloedtoevoer naar de darmen een van de veronderstelde mechanismen. Echter, de kennis van de ontwikkeling van de regulatie van bloedtoevoer naar de darmen is nog beperkt.

In dit proefschrift onderzochten we de rol van de regulatie van de bloedtoevoer naar de darmen en we benaderden dit probleem vanuit 2 perspectieven. In het eerste deel onderzochten we de ontwikkeling van darmbloedvatreactiviteit tijdens een normale zwangerschap en tijdens een zwangerschap waarbij zuurstoftekort (hypoxie) optreedt. In het tweede deel onderzochten we de rol van L-arginine, een aminozuur dat de bron is voor de productie van stikstofmonoxide (NO), bij de ontwikkeling van NEC.

DEEL 1: DE ONTWIKKELING VAN DARMBLOEDVATREACTIVITEIT TIJDENS EEN NORMALE ZWANGERSCHAP EN TIJDENS EEN ZWANGERSCHAP WAARBIJ ZUURSTOFTEKORT (HYPOXIE) OPTREEDT.

In dit deel hebben we de kip als model genomen voor de ontwikkelingsbiologie van de darmbloedvaten. Kippen zijn warmbloedige gewervelde dieren, die biologisch gezien veel overeenkomsten vertonen met zoogdieren. De kip is een ideaal model voor het onderzoeken van de eigenschappen van darmbloedvaten en andere bloedvaten. Bovendien is het relatief eenvoudig om de omstandigheden waarin het kippenembryo zich ontwikkelt aan te passen, omdat deze ontwikkeling plaatsvindt buiten het moederdier. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk om situaties met verminderde aanvoer van zuurstof of voedingsstoffen na te bootsen, of de invloed van bijvoorbeeld medicatie op de embryogenese te bestuderen.

De bloedvatreactiviteit bij zoogdieren (foetus en pasgeborene) wordt geregeld door een balans tussen een bloedvatverwijder (NO) en een bloedvatvernauwer (ET-1). Een disbalans tussen NO en ET-1 zou de onrijpe darm bij prematuren mogelijk voorbestemmen om NEC te ontwikkelen. De balans zorgt na de geboorte bij zoogdieren voor bloedvatverwijding, om zo een toegenomen bloedvoorziening naar de darmen te hebben. Dit is belangrijk voor de werking van de darmen na de geboorte.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van de normale ontwikkeling van darmbloedvatreactiviteit gedurende de foetale ontwikkeling in het ei (“*zwangerschap*”) en na het uitkomen van het ei (“*geboorte*”). We vonden dat, net zoals bij zoogdieren, de bloedvatverwijdende mechanismen zich eerder ontwikkelen dan de bloedvatvernauwende mechanismen van darmbloedvaten. Daarnaast is er bij kippen laat in de “*zwangerschap*” de meeste disbalans tussen bloedvatverwijdende mediators en bloedvatvernauwende mediators. Dit in het voordeel van de laatst genoemde. Na de “*geboorte*”, als er voeding wordt gegeven, verschuift deze balans in het voordeel van bloedvatverwijding. Dit is nodig om na de geboorte voedingsstoffen op te kunnen nemen via de darmen. Bij kippen zeer vroeg in de “*zwangerschap*” is er bij de darmbloedvaten met name een situatie van bloedvatverwijding.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we hoe chronisch zuurstoftekort (hypoxie) gedurende incubatie van de eieren de darmbloedvatreactiviteit en darmwandontwikkeling van kippenembryo's en pas uitgekomen kuikens beïnvloedt. Chronische hypoxie veroorzaakte een overgevoeligheid van de darmbloedvaten aan ET-1, zelfs in de eerste levensuren na "de geboorte". Dit veroorzaakte een bloedvatvernauwing gedurende de eerste levensuren van het kuiken. Dit is mogelijk ongunstig in het licht van voeding van pasgeborenen. Op de darmwandontwikkeling had chronische hypoxie enkel subtiele effecten die verdwenen waren bij 1 dag oude kuikens.

Zowel bij zoogdier foetussen als kippenembryo's zorgt acuut zuurstoftekort voor een herverdeling van de bloedvoorziening naar vitale organen zoals hart, hersenen en bijnieren. Hierdoor gaat minder bloed naar de niet-vitale organen zoals o.a. darmen door bloedvatvernauwing van deze bloedvaten. In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat bloedvatvernauwing bij zuurstoftekort een intrinsieke eigenschap is van de darmbloedvaten bij de kip laat in de "zwangerschap" en in de periode rondom de "geboorte". Na de "geboorte" is deze eigenschap aanwezig gedurende de eerste dagen. Vroeg in de "zwangerschap" is dit niet aanwezig bij darmbloedvaten van de kip.

DEEL II: DE ROL VAN L-ARGININE EN STIKSTOFMONOXIDE (NO), BIJ DE ONTWIKKELING VAN NEC

NO is belangrijk voor vele processen in de darm. De bron voor de productie van NO is het aminozuur L-arginine. L-arginine is een van de producten die gemaakt worden in de ureumcyclus. Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) is het allesbepalende eerste enzym in de ureumcyclus. Bepaalde genetische variaties in dit enzym worden geassocieerd met verminderde NO productie.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we een genetische variatie in het CPS1 gen (p.Thr1406Asn polymorfisme) die geassocieerd lijkt te zijn met het risico op het ontwikkelen van NEC in een kleine groep prematuren.

Echter in de wetenschap is dit niet voldoende om aan te tonen dat er echt een associatie aanwezig is. Daarvoor is onderzoek nodig bij een grote groep prematuren.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de resultaten van een grote internationale studie naar de mogelijke associatie tussen het p.Thr1406Asn polymorfisme en het optreden van NEC. Deze studie betrof 477 prematuren uit 4 NICU's (Las Palmas de Gran Canaria, Spanje; Mantova, Italië; Milaan, Italië en Maastricht, Nederland). In deze studie vinden we opnieuw bewijs dat er een associatie is tussen p.Thr1406Asn polymorfisme en het risico om NEC te ontwikkelen bij deze groep prematuren.

In een studie in 2001 werd reeds een relatie gevonden tussen het p.Thr1406Asn polymorfisme in het CPS1 gen en L-arginine bloedspiegels bij voldragen pasgeborenen. In **hoofdstuk 7** kijken we of bij prematuren deze relatie ook aan te tonen is. In onze studie bij prematuren vonden we echter geen relatie tussen het p.Thr1406Asn polymorfisme en L-arginine bloedspiegels vlak na de geboorte. Mogelijk dat dit wel het geval is later in het leven.