

Oxygen homeostasis and stress in the ductus arteriosus

Citation for published version (APA):

van der Sterren, S. (2016). *Oxygen homeostasis and stress in the ductus arteriosus: studies in the chicken embryo model*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160309ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160309ss](https://doi.org/10.26481/dis.20160309ss)

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.

9.1 Introductie

De ductus arteriosus (DA) is een vat dat tijdens de foetale periode een verbinding vormt tussen de longslagader en de aorta. De longen van een foetus zijn nog niet functioneel, gasuitwisseling vindt immers plaats in de placenta. Het zuurstofrijke bloed dat richting de longen gepompt wordt, wordt grotendeels via de DA naar de aorta geleid zodat het bloed sneller bij alle kritische organen komt. De DA is gevoelig voor zuurstof en in de foetus wordt de DA ontspannen door de relatief zuurstofarme omgeving. Bij de geboorte zorgen gelijktijdige uitzetting van de longvaten en samentrekken van de DA (als reactie op een hogere zuurstofconcentratie in het bloed nadat de pasgeborene is beginnen adem te halen) ervoor dat het bloed vanuit de rechter hartkamer nu wél naar de longen wordt gevoerd. Falen van het samentrekken en sluiten van de DA na de geboorte is een veel voorkomende complicatie bij te vroeg geboren kinderen en levert nog steeds uitdagingen wat betreft diagnostiek, evaluatie en behandelingsopties.

De kip als model voor de ontwikkelingsbiologie van de ductus arteriosus

De Amerikaanse filosoof Marx Wartofsky zei: “alles kan een model zijn voor iets anders! Oftewel: willekeurig welke twee dingen in het universum je neemt, er is altijd een eigenschap die ze delen”. Modellen hoeven dan ook niet in alle eigenschappen overeengekomen met dat waarvan zij een model zijn. Soms is het zelfs essentieel dat deze verschillen er zijn. Kippen zijn warmbloedige gewervelde dieren, die biologisch gezien veel overeenkomen met zoogdieren. De kip is een ideaal model voor het onderzoeken van de eigenschappen van de DA 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.

9.2 Dit proefschrift

In hoofdstuk 1 wordt beschreven wat de overeenkomsten en verschillen zijn tussen de DA in zoogdieren en in kippen. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van wat bekend was over de eigenschappen van de DA. De belangrijkste overeenkomst en conclusie is, dat de DA in kippen net als in

zoogdieren samentrekt als reactie op zuurstof en daarmee als model kan dienen om dit verder te bestuderen.

In hoofdstuk 2 wordt dieper ingegaan op de zuurstof-respons van de DA en laten we zien dat het mechanisme van zuurstof sensor, mediator en effector, waarvan in zoogdieren al was aangetoond dat dit leidt tot sluiten van de DA, ook in ons kippenembryo-model aanwezig is. Dit mechanisme, met de mitochondria als zuurstofsensoren, waterstofperoxide als mediator en kaliumkanalen als effector van de zuurstofrespons, is dus al vroeg in de evolutie aanwezig geweest en is in de loop van de tijd blijven bestaan.

Ook hebben we gezien dat deze componenten alledrie voldoende uitgerijpt moeten zijn om te leiden tot voldoende contractie van de DA en dat falen van sluiten van de ductus dus niet te wijten is aan één van drie.

In hoofdstuk 3 en 4 onderzoeken we wat de invloed van minder of meer zuurstof (hypoxie of hyperoxie) is op de ontwikkeling van het kippenembryo en in het bijzonder op de eigenschappen van de DA. Alhoewel er in beide gevallen wel veranderingen worden gezien, leidt dit uiteindelijk niet tot een verminderd vermogen tot sluiten van de DA.

In hoofdstuk 5 hebben we de invloed van de gassen waterstofsulfide en koolstofdioxide onderzocht. Er zijn verschillende gassen, waarvan al bekend was dat deze invloed hebben op het samentrekken of ontspannen van de DA. Voorbeelden hiervan zijn zuurstof, koolstofdioxide en stikstofdioxide. Van waterstofsulfide was al bekend dat het invloed heeft op bloedvaten, maar het effect ervan op de DA was nog nooit onderzocht. In ons model blijkt dat zowel waterstofsulfide als koolstofdioxide de DA doet ontspannen, wat ertoe kan leiden dat er onvoldoende constrictie ontstaat. Bij beide stoffen kon echter niet aangetoond worden dat deze in voldoende mate door het vat zelf geproduceerd worden om sluiten van de DA te voorkomen.

In hoofdstuk 6 worden isoprostanen besproken, stoffen die vrijkomen bij 'oxidatieve stress' zoals bijvoorbeeld ook bij geboorte plaats vindt. Deze isoprostanen werden al gezien als markers van de mate van oxidatieve stress, maar blijken zelf ook effect te hebben op bloedvaten. Onze resultaten laten zien dat de DA samentrekt in aanwezigheid van isoprostanen, wat suggereert dat deze na de geboorte een rol spelen in het sluiten van de DA.

De invloed van geslacht en geslachtshormonen worden besproken in hoofdstuk 7. Op de couveuse-afdeling wordt gezien dat jongetjes een slechtere prognose hebben dan meisjes wat betreft het optreden van voorkomende complicaties, waaronder ook het niet sluiten van de DA. Desondanks zien we in onze studies geen verschillen in de reactiviteit van de DA tussen de twee geslachten, alhoewel het toedienen van oestrogeen wel zorg voor ontspanning van de DA.

Bovenstaande bevindingen hebben bijgedragen aan een beter begrip van de reactiviteit en nodigen uit tot verder onderzoek naar de biologische achtergrond hiervan en eventuele nieuwe behandelingsmogelijkheden.