



SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In dit proefschrift hebben we de bloedstroom, die heterogeen is, onderzocht in de linker ventrikel van het hart, en we hebben deze vergeleken met het lokale zuurstofverbruik, dat we hebben gemeten in hetzelfde stukje weefsel op hetzelfde moment. Het is al jaren bekend dat bloedstroom erg heterogeen kan zijn, maar de relatie met de lokale zuurstofbehoefte was niet bekend. Uit eerdere studies kwam naar voren dat het waarschijnlijk was, dat de lokale zuurstofaanbod was aangepast aan het lokale zuurstofverbruik in het hart, maar dit was niet bewezen. Zuurstofverbruik kon namelijk niet op voldoende kleine schaal gemeten worden op hetzelfde moment als zuurstofaanbod.

Om onze methode te valideren hebben we in alle studies in dit proefschrift zuurstofverbruik zoals geschat met NMR spectroscopie vergeleken met zuurstofverbruik berekend uit bloedgas data. In alle studies werd een tamelijk goede correlatie gevonden, hetgeen naar onze mening, in ieder geval betekent dat de methode gebaseerd op NMR data redelijk robuust is.

In de volgende paragrafen worden de hoofdstukken van dit proefschrift kort samengevat:

Zoals beschreven in **Hoofdstuk 2** bestaan er verschillende methoden om lokale bloedstroom te meten in het hart. De methode die de meest accurate metingen geeft in kleine stukjes hart maakt gebruik van gelabelde microsferen van ongeveer 15 μm \emptyset , maar alle methoden laten zien dat regionale bloedstroom tamelijk heterogeen is. In hele harten toont positron emissie tomografie ongeveer dezelfde hoeveelheid heterogeniteit van bloedstroom, maar de resolutie van deze methode is te laag om te gebruiken in kleine stukjes weefsel. Zuurstofmetabolisme kan ook met verschillende methoden gemeten worden. Wij hebben een model ontwikkeld dat gebruik maakt van het incorporeren van koolstof-13 (^{13}C) in de citroenzuurcyclus om lokaal zuurstofverbruik te meten in stukjes weefsel dat we uit het hart hebben genomen. In dit hoofdstuk beschrijven we kort deze methode, en we beschrijven hoe zuurstofverbruik en bloedstroom aan elkaar gekoppeld zijn in normale harten.

In **Hoofdstuk 3** hebben we deze methode toegepast in varkensharten, waarbij geen farmacologische interventie werd gedaan. De varkens waren onder anesthesie, geïntubeerd en beademd en er werden diverse catheters ingebracht. Op twee momenten werd de lokale bloedstroom gemeten met radioactieve microsferen, hetgeen een relatief stabiele perfusie toonde in de

loop van de tijd. Tijdens het experiment werd acetaat gelabeld met ^{13}C in de linker coronairarterie (LAD) geïnfundeerd, hetgeen leidt tot inbouwen van ^{13}C in de citroenzuurcyclus. Deze cyclus heeft een snelle uitwisseling met glutamaat. Omdat glutamaat in relatief grote hoeveelheden aanwezig is, werd deze metaboliet gebruikt voor de NMR experimenten. Aan het eind van het experiment werd een deel van het hart bevroren tussen klemmen en verwerkt zoals beschreven staat in dit hoofdstuk. We berekenden zuurstofverbruik met de NMR methode en vergeleken dit met metingen uit bloedsamples. Er was een significante correlatie tussen de twee metingen. Hoewel we diverse foutbronnen voor beide metingen in overwegingen hebben genomen, concluderen we dat bijna de helft van de bloedstroomvariantie verklaard kan worden door heterogeniteit in zuurstofverbruik.

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht wat het effect is van sympathische denervatie op lokale bloedstroom, de heterogeniteit van deze bloedstroom en de relatie met zuurstofverbruik in honden die anesthesie kregen met chloralose. Er was geen significant verschil in bloedstroom of heterogeniteit van bloedstroom tussen de geïnnerveerde en gedenerveerde gebieden, maar in de gedenerveerde gebieden vonden we een kleine toename in bloedstroom voor elk niveau in zuurstofgebruik. Dit impliceert een licht vasoconstrictief effect van sympathische innervatie op de coronaire bloedvaten. Ook hier werd een significante correlatie gevonden tussen lokaal zuurstofaanbod en zuurstofverbruik.

Aanpassingen van lokale bloedstroom aan zuurstofverbruik werd in **Hoofdstuk 5** gemeten in varkens met een partieel vernauwde linker (LAD) coronair arterie. De arterie werd tot twee verschillende niveaus vernauwd, en in een groep met een vernauwde arterie werd adenosine als potente vaatverwijder geïnfundeerd. De groepen werden vergeleken met een controlegroep. In de controlegroep werd een significante relatie tussen zuurstofaanbod en -verbruik gevonden, maar deze relatie ging toenemend verloren in de vernauwde groepen. Infusie van adenosine verbeterde deze relatie weer. We vonden dat gebieden met een relatief hoge bloedstroom voordat de vernauwing werd aangebracht niet meer metabool gevoelig waren tijdens de vernauwing.

Varkens die met lipopolysaccharide (LPS) werden geïnfundeerd werden in **Hoofdstuk 6** bestudeerd, en deze varkens vertoonden endotoxine-shock. Deze

dieren waren hypotensief vergeleken met controledieren, maar behielden hun cardiac output, bloedstroom en zuurstoftoevoer. Regionale bloedstroom werd fors geredistribueerd tijdens LPS infusie, en de correlatie tussen zuurstoftoevoer en zuurstofopname werd dramatisch lager. Deze mismatch is wellicht, in ieder geval deels, verantwoordelijk voor de onderdrukking van de hartfunctie tijdens sepsis.

In het laatste **Hoofdstuk 7** hebben we deels dezelfde data geanalyseerd met een andere mathematische methode. Er wordt veel aandacht besteed aan de analyse van de data met het computermodel om lokaal zuurstofverbruik uit NMR spectra te schatten, met de nadruk op vijf parameters gerelateerd aan de citroenzuurcyclus en het gerelateerde metabolisme. Er werden simulaties gedaan om te analyseren welke parameters gemeten konden worden met redelijke foutmarges. Verschillende “priors” (wat grofweg “waarden met een bepaalde limiet” uit eerdere studies betekent) werden voor de verschillende parameters gesimuleerd. Voor alle metabole condities was er een relatief goede correlatie tussen zuurstofconsumptie gemeten met de NMR methode en zuurstofconsumptie gemeten uit bloedsamples uit het hele hart. We vonden dat de twee parameters die noodzakelijk zijn voor de schatting van de fluxen relatief goed gemeten konden worden, maar dat de extra parameters niet goed gemeten konden worden met onze relatief “noisy” NMR data.

Concluderend presenteren we in dit proefschrift methoden om tegelijkertijd lokale zuurstofopname en lokaal zuurstofaanbod te meten in varkens- en hondenhart. Deze methode hebben we toegepast in dieren zonder enige interventie, maar ook in dieren die werden blootgesteld aan regionale denervatie, ischemie, vasodilatatie en sepsis. De methode heeft gebreken, maar voor het eerst tonen we aan dat in kleine stukjes weefsel lokaal zuurstofaanbod is aangepast aan lokaal zuurstofgebruik, hoewel niet perfect. Tevens hebben we onderzocht hoe deze aanpassing gecompromitteerd is tijdens denervatie, ischemie en endotoxine shock.