

DOOR HET FONDS
GEFINANCIERD

Arteriosclerose en experimentele modellen

| Dr. Pierre STENIER, medisch journalist

Arteriosclerose en de complicaties ervan zijn veruit de eerste oorzaak van mortaliteit op wereldvlak en liggen aan de oorsprong van de meeste cardiovasculaire aandoeningen.

Cardiopathie te wijten aan arteriosclerose van de kransslagaders betreft ongeveer 6 miljoen sterfgevallen per jaar, en cerebrovasculaire ongevallen meer dan 4 miljoen. Beide oorzaken samen genomen vertegenwoordigen 20% van de sterfgevallen.

De incidentie van de ziekte ligt hoger in Noord-Europese landen. Ze is duidelijk lager in de mediterrane zone, in Aziatische landen en in de derde wereld, en is gecorreleerd met de graad van industrialisatie, eetgewoonten en levensstijl.

Enkele definities

Een normale arterie bestaat uit drie delen, met opeenvolgend van de binnenzijde naar de buitenzijde van het bloedvat:

- de intima (bestaat uit een laag endotheliale cellen in direct contact met het bloed en rustend op een dunne laag bindweefsel),
- de media (een laag gladde spiercellen),
- en de adventitia (uitwendige schede bestaande uit relatief weerstandig fibreus en elastisch weefsel).

Arteriosclerose is een degeneratief proces dat zich uit als een verstijving en verdikking van de arteriële wand. Het gaat om een natuurlijk fenomeen dat heel vroeg in het leven begint en meestal gebonden is aan veroudering. Het woord arteriosclerose wordt gebruikt als generische term voor arteriële degeneratie en omvat dus atherosclerose die de vorming van atheroomplaten impliceert ter

hoogte van de interne laag van de wand (de intima) van grote en middelgrote arteriën.

Atheroom is een opeenstapeling van meerdere elementen (vetten, bloed, fibreus weefsel, calciumneerslag). Atheroomplaten vormen zich progressief ter hoogte van een defect in de arteriële wand, met toegenomen productie van cellen die geleidelijk vetten stokkeren en nadien afsterven.

Atherosclerose evolueert gedurende meerdere jaren en kan zelfs beginnen tijdens de kinderjaren. Helaas wordt de aandoening slechts gediagnosticeerd als gevolg van een hartinfarct of een CVA. Voor kleine arteriën (nieren, hersenen...) gebruikt men de term arteriolo-sclerose.

Risicofactoren

Diverse elementen bevorderen het verschijnen of de verergering van atherosclerose: leefgewoonten (tabak, obesitas, stress, sedentair leven, alcohol), genetische factoren (familiale antecedenten), metabole aandoeningen (te veel cholesterol, diabetes, jicht), arteriële hypertensie.

Tabak is een heel belangrijke risicofactor. Regelmatig roken (bijvoorbeeld meer

dan 10 sigaretten per dag) verdrievoudigt het risico van een myocardinfarct. Meer dan 20 sigaretten verzesvoudigt het risico van plotse dood.

Sedentair leven en gebrek aan fysieke activiteit verminderen de weerstand van de arteriën. Sport verhoogt de concentratie 'goede' cholesterol. Wandelen, zwemmen en jogging blijken de meest efficiënte sportactiviteiten te zijn om de evolutie van arteriosclerose te voorkomen of af te remmen.

De rol van genetische factoren is moeilijk te preciseren, maar deze factoren zijn essentieel en multipel, en men weet met zekerheid dat het genetische patrimonium een determinerende rol kan spelen. Een cijfer illustreert dit feit: 30% vaders van coronaire patiënten zijn zelf gestorven aan coronaire aandoeningen. Het risico ligt hoger bij mannen dan bij vrouwen voor de menopauze.

Toename van lipiden in het bloed, vooral cholesterol, bevordert de vorming van atheroomplaten. Arteriosclerose is zeer frequent bij jichtpatiënten. De levenswijze speelt hier waarschijnlijk een rol, aangezien jicht en hypercholesterolemie vaak het resultaat zijn van slechte voedingsgewoonten.

Gevolgen van atheroomplaten

De gevolgen van atheroomvorming zijn talrijk.

Een eerste gevolg is een vermindering van de diameter van de arteriën, met uiteindelijk een moeilijke doorbloeding en gebrekkige zuurstofvoorziening van het betrokken gebied.

De pathologische sequens is de volgende: de plaque is eerst glad, vervolgens is er ulcusvorming en adhesie van kleine bloedklonters. In een later stadium komt de media los en wordt de arterie geleidelijk verstopt. Dit proces kan gaan tot de vorming van trombi op plaques die niet langer door endotheel bedekt zijn. In kleine arteriën leidt trombose als gevolg van atheromateuze stenose vaak tot een infarct of tot gangreen.

De atrofie en fibrose van de media en de destructie van de elastische lamina kunnen leiden tot een dilatatie van het vasculaire lumen, een soort holte, aneurysma genaamd. Een trombus (bloedklonter) kan zich in die holte vormen. Aneurysmata van de abdominale aorta zijn het meest frequent. Die van de thoracale aorta kunnen heel groot zijn. Op de aorta en zijn grote vertakkingen kan trombose leiden tot embolie, vooral wanneer er zich een aneurysma heeft ontwikkeld.

.....
 « Preventie is en blijft de belangrijkste behandeling van atherosclerose »

Embolieën zijn bloedklonters die zich verplaatsen en geblokkeerd raken in kleine bloedvaten (bijvoorbeeld ter hoogte van de longen), wat leidt tot een medisch spoedgeval. Ze worden bevorderd door ulceratie van de interne wand van de arteriën. Ze kunnen worden veroorzaakt door een trauma van de atheroomplaat tijdens een arteriografie of een ingreep op het aangetaste bloedvat (angioplastiek).

Dissectie van de aorta of van zijn hoofdvertakkingen als gevolg van atheroomplaten is een ander gevolg dat kan leiden tot ruptuur van het bloedvat, met cataclysmale hemorragie tot gevolg.

Symptomen

Atherosclerose is een aandoening met multipele repercussies. De gevolgen van de vorming van atheroomplaten uit zich op verschillende niveaus. Ze zijn verantwoordelijk voor acute aandoeningen: ischemische cardiopathie te wijten aan atherosclerose van de kransslagaders, cerebrale vasculaire accidenten (CVA) te wijten aan arteriosclerose van hersenarteriën, arteritis van de onderste ledematen of van de darmtractus.

De tekenen variëren dus sterk in functie van het getroffen arteriële gebied, met een ernst die evenredig is met de graad van vernauwing geïnduceerd door de atheroomplaat.

Ter hoogte van het hart leidt vernauwing (stenose) van een kransslagader in rust of bij inspanning tot pijn in de borst, de zogenaamde 'angor' of 'angina pectoris'. De obstructie of occlusie (trombose) veroorzaakt een acuut coronair syndroom of een myocardinfarct.

In de hersenen kan stenose van een arterie leiden tot een TIA ('transient ischemic attack'), een benaming die verband houdt met het feit dat de aanval slechts enkele minuten tot minder dan één uur duurt: visusdaling in één oog, motorische of sensibele deficit van een bovenste of onderste lidmaat of van een lichaamshelft. In een meer gevorderd stadium kan zich een cerebraal vasculair accident (CVA) voordoen, een heus infarct van een ganse hersenzone, met of zonder belangrijke klinische sequelen.

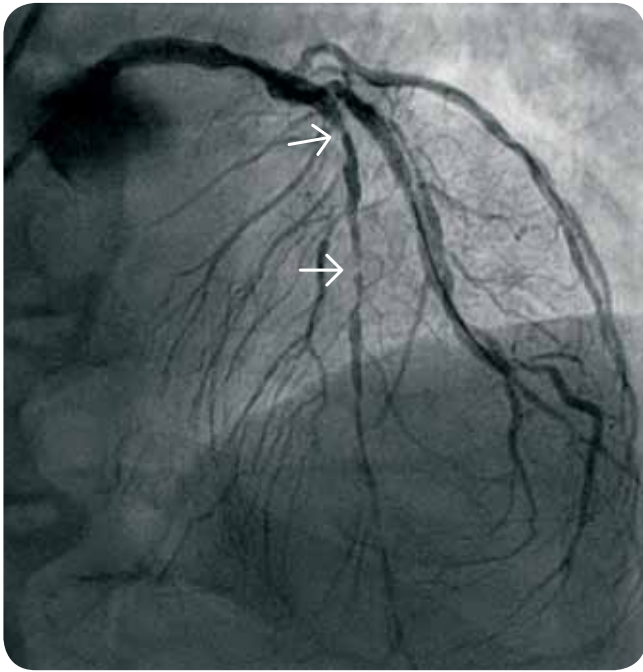
Ter hoogte van de onderste ledematen leidt arteriële stenose of occlusie in het onderliggende territorium tot ischemie bij inspanning, met pijn of spierzwakte met als naam 'claudicatio intermittens' vermits dit fenomeen optreedt bij het wandelen en het de patiënt verplicht te stoppen; in rust is er echter geen pijn. De ontwikkeling van bijkomende 'collaterale' circulatie speelt een belangrijke rol en kan het optreden van symptomen uitstellen. In het eindstadium ziet men plaatselijke necrose van de tenen of van de voeten als uiting van occlusie van heel perifeer gelegen arteriën, wat kan leiden tot gangreen en mogelijke amputatie van het lidmaat. Dit is het ultieme stadium van arteritis van de onderste ledematen.

Belangrijkste behandelingen en hun risico's

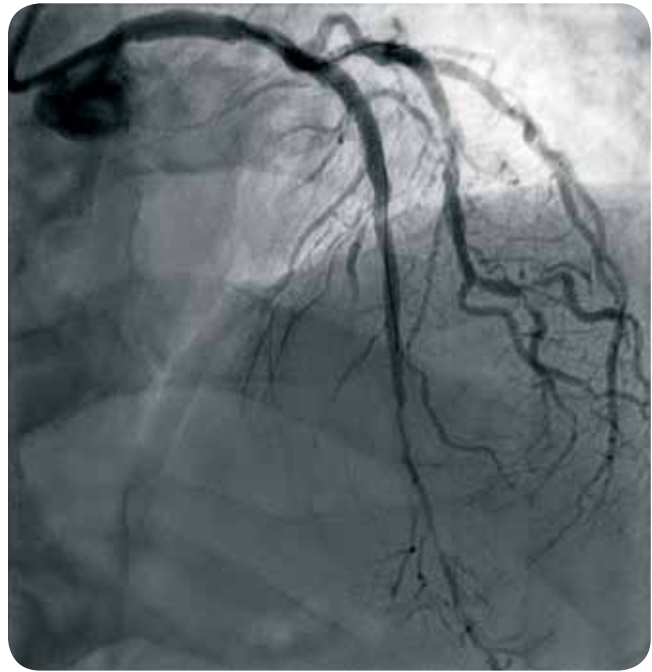
De belangrijkste behandeling is en blijft preventie: rookstop, fysieke activiteit, controle van de bloeddruk, correctie van anomalieën van de bloedlipiden, opstelling van diabetes, correctie van dieet en overgewicht.

De behandeling is chirurgisch in levensbedreigende gevallen, bij belangrijke functionele beperkingen of belangrijk

FIGUREN : Coronarografie vóór en na stenting



Het onderzoek toont atheroscleroseplaques ter hoogte van de arteria interventricularis anterior



Het onderzoek toont dezelfde letsels na behandeling met 2 DES-stents van 40 mm en 13 mm

..... Experimentele modellen zijn zeer nuttig om de fysiopathologie van atherosclerose te bestuderen

risico voor verlies van een orgaan of lidmaat. Meerdere technieken beogen het herstellen van het arteriële lumen: angioplastiek of dilatatie van de vernauwing met een ballonnetje met of zonder endoprothese (stent), de obstructie opheffen door chirurgische verwijdering van de atheroomstop, overbrugging van de geobstrueerde zone, chirurgische ingreep op een aneurysma...

In alle gevallen worden voor elke techniek de voor- en nadelen afgewogen en zal de techniek aan elk individueel geval worden aangepast in functie van het functionele stadium, de algemene toestand van de patiënt en zijn fysiologische leeftijd, die niet noodzakelijk overeenstemt met de kalenderleeftijd.

Experimentele modellen en beeldvorming

Experimentele modellen bij dieren, voornamelijk bij muizen (muriën model), zijn heel nuttig om de fysiopathologische mechanismen te onderzoeken die leiden tot de vorming van atheroomplaten. Muizen hebben een natuurlijke bescherming

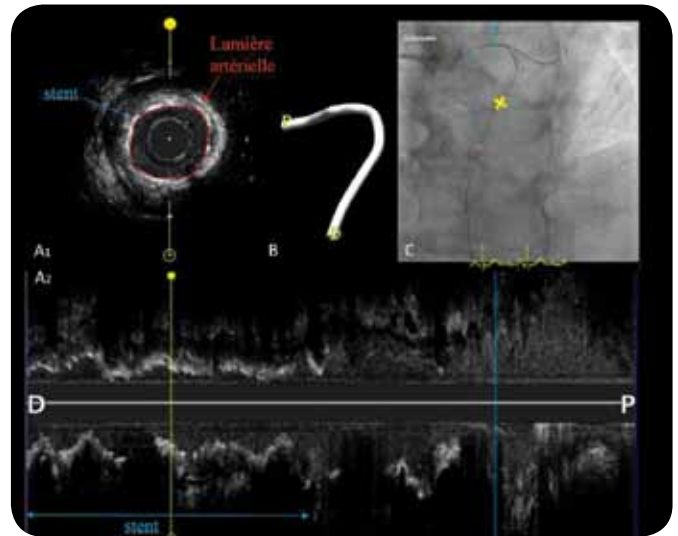
tegen arteriosclerose, maar sommige 'transgene' stammen waarvan het genetisch patrimonium artificieel werd gewijzigd door 'genetic engineering' kenmerken zich door vorming van atheroomplaten die sterk gelijken op die van de mens.

Het arteriosclerotisch proces kan eveneens geïnduceerd worden bij knaagdieren zonder een beroep te doen op 'genetic engineering', zoals blijkt uit onderzoek over obstructief slaapapnoesyndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door herhaalde episodes van obstructie van de bovenste luchtwegen, die leiden tot cycli van hypoxie-reoxygenatie (zogenaamd intermitterende hypoxie: IH), die na verloop van tijd leiden tot atheromateuze letsels ter hoogte van de aorta bij muizen die een dergelijk lot moeten ondergaan.

Zo is dankzij deze diverse onderzoeksmiddelen duidelijk geworden dat de vorming van arteriosclerotische plaque meerdere etappes kent: activatie van arterieel endotheel door geoxydeerde

FIGUUR : Intravasculaire echografie (IVUS) en coronarografie

Dezelfde letsels na plaatsing van de 1^{ste} stent van 40 mm.
 A1 = IVUS-coupe wijst op plaatsing van stent;
 A2 = pullback van IVUS; de gele lijn komt overeen met de plaats van coupe A1;
 B = 3D-reconstructie van arterie ;
 C = co-registratie van IVUS met angiografie (gele kruis is plaats van coupe A1).



LDL ('low density lipoproteins'), aantreking en vervolgens migratie van circulerende monocyt en T-lymfocyten naar de intima (interne aortawand), productie van pro- en anti-inflammatoire stoffen (cytokines), productie van matrixproteasen en tenslotte inductie van apoptose (necrose) van de diverse celtypen leidend tot de vorming van een necrotische lipidenkern in de arteriële wand.

Diverse letseltypen worden gedefinieerd naargelang van het ontwikkelingsstadium, gaande van stadium I (enkele geïsoleerde spumcellen of 'foam cells') tot stadium V (atheroomplaat) of VI (erosie/ruptuur leidend tot trombo-embolische accidenten).

Een molecule met als naam VCAM-1, verantwoordelijk voor adhesie en endotheliale activatie, is overvloedig aanwezig in vroegtijdige atheroomletsels. Ze is dus een uitgelezen doelwit voor het opsporen van bestaande arterioscleroseletsels en voor het aantonen van geactiveerd endotheel dat risico loopt voor plaquevorming.

Angiografie is momenteel de meest gebruikte methode voor het opsporen

van atheroomplaten, maar ze is invasief en onderwerpt de patiënten aan ioniserende straling en jodiumhoudende contrastmiddelen die voor allergie kunnen zorgen. Recent onderzoek richt zich op de op puntstelling van niet-invasieve beeldvormingstechnieken, met zo min mogelijk ongewenste effecten voor de patiënten.

.....
 « **Oppervlaktemolecule VCAM-1 is een uitstekend doelwit voor detectie of preventie van atheromatose.** »

In die context situeert zich één van de onderzoeksprojecten die door het Fonds gefinancierd zijn. Dit van Dr. KathleenThayse (Lab. Cardiologie, Prof. Carlier, UMONS) heeft tot doel de oppervlaktemolecule VCAM-1 (zie hierboven) van atheroomplaten te onderzoeken aan de hand van een nanoplatvorm dat zichtbaar wordt via RMI of optische fluorescentiemicroscopie, beide niet invasieve beeldvormingstechnieken in tegenstelling tot angiografie.

Nanoplatvormen maken deel uit van de

nanotechnologieën die gedefinieerd kunnen worden als het geheel van de manipulatieprocedures van structuren (elektronische, chemische...), materiële middelen en systemen op nanometrische schaal, van de grootteorde van de afstand tussen twee atomen.

Met deze nanoplatvormen kan je atheroomplaten en endotheliale risicozones zien om risicopatiënten op te sporen en een aangepaste behandeling op te starten. Op langere termijn zullen therapeutische moleculen aan die nanoplatvormen kunnen worden gekoppeld om direct de te behandelen zones op te sporen.

Dit project omvat in feite drie luiken:

- een studie in vitro over een model van geactiveerde endotheelcellen;
- een studie in vivo op muizen;
- een studie ex vitro op kransslagaders van overleden patiënten die een autopsie hebben ondergaan, en ook op hartweefsel na explantatie.

We hopen dat dit project de therapie van risicopatiënten zal helpen verbeteren. ■



©Nathalie Hupin

Toeval en nieuwsgierigheid: Dr. Kathleen Thayse

| door Dokter Pierre STENIER, medisch journalist

Via de familiale context, een juiste ontmoeting of gebeurtenis: hoe is dokter Kathleen Thayse tot de wetenschappen en meer in het bijzonder onderzoek in de cardiologie gekomen?

Hoe beleeft ze die keuze dagdagelijks?
Een ontmoeting met een jonge wetenschapper met passie voor haar beroep.

Als kind droomde ik al arts te worden om 'te doen zoals de pediater' waar ik dol op was. Vervolgens heb ik nagedacht over andere opties om tenslotte terug te keren tot mijn eerste gedachte: de geneeskunde. De keuze van de cardiologie als specialiteit kwam er slechts in de loop van mijn curriculum en via ervaringen. Ik vond de cursussen uiterst boeiend en heb gemotiveerde artsen ontmoet tijdens mijn stages.

ONS HART Wat waren de sleutelmomenten van uw parcours?

→ **Dr. K. Thayse.** Ik denk echter dat de uitlokkende factor uiteindelijk ligt bij mijn grootvader, na een hartinfarct. Ik heb hem zelf naar het hospitaal gebracht en heb aandachtig de diverse etappes van zijn behandeling kunnen volgen. Het is toen dat ik Dr. Stéphane Carlier, de nieuwe behandelende cardioloog van mijn grootvader, heb ontmoet, een arts die indruk op me heeft gemaakt om zijn professionalisme en competentie... en die enkele jaren later de promotor is geworden van mijn thesis.

O.H. Wat heeft u ertoe aangezet wetenschappelijk onderzoek te doen?

→ **Dr. K. Thayse.** Ik heb eigenlijk nooit echt nagedacht over het al dan niet aan wetenschappelijk onderzoek doen. Op het einde van mijn opleiding geneeskunde heeft Dr. Carlier, professor in de cardiologie aan de UMONS, contact met mij genomen en heeft hij me een baan als assistente voorgesteld, zowel voor onderzoek als voor onderwijs. Ondanks het nadeel dat ik mijn specialiteit moest opdelen (2 jaar onderzoek gelden maar voor 1 jaar specialisatie), dacht ik bij mezelf dat het een verrijkende ervaring zou zijn te werken met deze briljante arts.

O.H. Hoe verzoent u uw activiteiten als professor, vorser en clinicus?

→ **Dr. K. Thayse.** Mijn huidig contract met de UMONS stipuleert dat ik mijn tijd als volgt moet verdelen: 50% onderzoek en 50% onderwijs. Mijn werk als clinicus is minder geformatteerd: ik vorm mezelf door het lezen van artikels en ook via het behoud van klinische activiteiten (wachtdiensten in intensieve zorgen en als assistente in het cat. lab).

O.H. Volgens welke financiële en academische route evolueert het wetenschappelijk onderzoek in België?



→ **Vorsers moeten constant fondsen aanvragen om onderzoek op te starten of voort te zetten.**

→ **Dr. K. Thayse.** Gezien ik in Henegouwen werk, kan ik u beter de lokale omstandigheden (Henegouwen en Wallonië) beschrijven dan de nationale. Financieel gezien moet je continu geldelijke middelen en budgetten aanvragen en moet je antwoorden op aanvragen voor aanbestedingen om geld te krijgen waarmee je onderzoek kunt opstarten of verderzetten.

Helaas krijgt niet iedereen de nodige middelen: de selectiecriteria zijn strikt en alleen de meest beloftevolle projecten krijgen financiële steun. Op academisch vlak staat onderzoek in vrij groot aanzien, maar toch zijn de richtlijnen om aan onderzoek te doen tijdens de studies geneeskunde weinig duidelijk en tijdrovend, daar waar je je zou verwachten aan een vergemakkelijking van de procedures en aan sterkere aanmoediging. Onderzoek staat dus wel in hoog aanzien maar er zijn te vele obstakels om ertoe te geraken.

O.H. Is er nog plaats voor uw privéleven gezien uw overvolle agenda? Hebt u een hobby?

→ **Dr. K. Thayse.** Persoonlijk vind ik het heel belangrijk mijn privéleven te

vrijwaren. Mijn agenda staat inderdaad vol en ik moet vaak 's avonds of tijdens feestdagen werken. Maar toch is het mogelijk, mits een weinig organisatie, werk en privéleven te verzoenen. Zo kan ik van gedachten veranderen en terug in vorm naar het werk keren, klaar om nieuwe uitdagingen aan te gaan. Bovendien heb ik inderdaad een hobby, dat zelfs veel tijd in beslag neemt: ik doe aan paardrijden sinds mijn 7e levensjaar, en ik heb een eigen paard. Een goed beheer van mijn werkschema is dus essentieel.

Iedere persoon heeft uiteraard zijn eigen mening over het privéleven. Sommigen wensen het tijdelijk opzij te zetten om zich te wijden aan hun professioneel leven, en ik respecteer alle opinies. Maar voor de toekomstige vorsers die aarzelen om zich te lanceren in die mooie ervaring, zou ik ze willen geruststellen en zeggen dat het inderdaad mogelijk is beiden te verzoenen.

O.H. Zou u voor een ander beroep kunnen hebben kiezen?

→ **Dr. K. Thayse.** Toen ik moest kiezen voor mijn professionele oriëntatie, was ik erg onbeslist. Ik heb lang gearzeld

→ Samenwerking is essentieel voor onderzoek, zoals voor vele menselijke activiteiten.



Dokter Kathleen Thayse en Professor Stéphane Carlier in het laboratorium van de UMons

tussen literaire studies (Latijnse talen, journaliste) en wetenschappelijke studies (burgerlijk ingenieur, apotheker, arts). Momenteel heb ik geen spijt van mijn keuze en zie ik mezelf geen ander beroep uitoefenen. Het beroep van arts opent verschillende perspectieven, zodat je steeds aan vernieuwing kunt doen..

O.H. Wat vindt u het leukst aan deze onderzoeksactiviteiten? Zijn er negatieve aspecten?

→ **Dr. K. Thayse.** Er zijn zoveel dingen die ik fijn vind in mijn activiteiten als vorser: de autonomie, reflectieontwikkeling, vooruitgang, het verwerven van nieuwe vaardigheden, samenwerking, en natuurlijk ook het eindresultaat!

De negatieve aspecten zijn tijd en geld. Zelfs mits een goede organisatie wordt je vaak geconfronteerd met tijdsgebrek en opgelegde deadlines. Bovendien moet je voortdurend zoeken naar fondsen, nieuwe materialen, proefdieren, reagentia, enz. om het onderzoek te kunnen verderzetten.

O.H. Welke kwaliteiten zijn er nodig om een goede onderzoeker te zijn?

→ **Dr. K. Thayse.** Naar mijn mening moet

een goede onderzoeker autonoom zijn, goed georganiseerd, rigoureuus, sociaalvoelend, nieuwsgierig, met een verlangen om te leren en het beste van zichzelf te geven. Dit zijn kwaliteiten die in veel beroepen nodig zijn, maar volgens mij is nieuwsgierigheid echt de essentiële kwaliteit in het onderzoek.

O.H. Wat is de rol van teamwerk en inter-universitaire samenwerking bij wetenschappelijk onderzoek?

→ **Dr. K. Thayse.** Samenwerking is essentieel bij onderzoek. Hiermee kan je de expertise van 'senior'-onderzoekers leren, nieuwe ideeën ontwikkelen, sterke punten en gebieden vatbaar voor verbetering bespreken, oplossingen vinden die je nooit zelf zou gevonden hebben, hulpmiddelen lenen die een andere afdeling in zijn bezit heeft, nieuwe technieken ontdekken, ... Alleen aan onderzoek doen is niet eenvoudig. Er zijn vele voordelen om samen te werken, zowel voor het onderzoek als op menselijk vlak. ■