



In de serie *Young potentials* lichten jonge onderzoekers hun promotieonderzoek of proefschrift toe. In deze aflevering komt promovendus drs. Aurelia Wildeboer aan het woord.

NAADLEKKAGE anno 2021

Door drs. **Aurelia Wildeboer**, promovendus,
GROW – School for Oncology & Developmental
Biology, Department of Surgery, Maastricht

In de afgelopen decennia is veel veranderd op het gebied van pre-, intra- en postoperatieve zorg voor colorectale chirurgie. De ontwikkeling van nieuwe chirurgische materialen en apparatuur heeft de chirurg noemenswaardig ondersteund bij het verbeteren van operatieve procedures. Ook de introductie van prehabilitatie en de LekCheck - het eerste multicenter prospectieve onderzoek naar veranderbare risicofactoren voor colorectale naadlekkage - hebben ervoor gezorgd dat patiënten beter de operatie ingaan én ook weer uitkomen. Toch heeft dit nog niet geleid tot het verdwijnen van naadlekkage en is naadlekkage, anno 2021, nog altijd een van de meest gevreesde complicaties na colorectale chirurgie.



Tijdens mijn coschappen zag ik zelf voor het eerst een patiënt met een naadlekkage en ik kan me nog goed herinneren dat deze casus veel vragen bij me oiep. Hoe weet je wanneer iemand gaat lekken? Welke mensen krijgen eigenlijk een naadlekkage? En hoe werkt naadgenezing eigenlijk? Zelfstudie in de avonduren leerde mij toen al dat het antwoord op deze vragen, ondanks een verscheidenheid aan wetenschappelijk onderzoek, nog helemaal niet zo helder was. Naadlekkage leek toen haast een mystiek fenomeen dat zich te pas en te onpas manifesteerde.

Mystiek fenomeen

Om naadlekkage te duiden als een 'mystiek' fenomeen was eigenlijk zo gek nog niet, want de waarheid ligt er nog steeds niet ver van af. Het naadlekkage-onderzoek heeft ons meer kennis over risicofactoren gebracht, enkele tools voor detectie en richtlijnen voor behandeling. Daarnaast weten we welke middelen we in ieder geval niet kunnen inzetten om de naadgenezing te bespoedigen, maar heeft het naadlekkageonderzoek ons tot op heden weinig inzicht gegeven in de ontstaanswijze van naadlekkage. Dat mystieke is misschien dan ook wel de reden dat we de oplossing in 2021 nog niet hebben gevonden. Hoe gaan we immers een effectieve en duurzame oplossing vinden voor een probleem dat we eigenlijk nog niet zo goed kennen?

Oplossingen

Dat het naadlekkageonderzoek zich veelal richt op het vinden van oplossingen valt overigens goed te begrijpen. De weg naar volledig etiologisch begrip van naadgenezing, en daarmee lekkage, is waarschijnlijk lang en vraagt geduldig observeren en leren. Ondertussen zijn de gevolgen van naadlekkage wél nog iedere dag pijnlijk zichtbaar, wat wachten op een Eureka-moment haast onmogelijk maakt. Binnen onze groep onderzoekers

dat in de eerste uren bij een normale naadgenezing al een zeer uitgesproken immuunreactie op gang kwam, die in de meeste gevallen zorgde voor een totale verstoring van de weefselarchitectuur en zelfs minuscule naadlekkages.

In de naadlekkagemodellen daarentegen, kwam de immuunrespons pas na enkele dagen op gang en imponeerde de naad in de eerste uren van de naadgenezing juist heel rustig. Dit suggereert dat naadlekkage wellicht niet enkel een product

is van een gestoorde naadgenezing, maar mogelijk juist een belangrijk onderdeel is van een goede naadgenezing.

“HOE VINDEN WE EEN EFFECTIEVE EN DUURZAME OPLOSSING VOOR EEN PROBLEEM DAT WE NOG NIET GOED KENNEN?”

uit het MUMC+ en Amsterdam UMC vinden we het desondanks belangrijk om met ons onderzoek ook een bijdrage te leveren aan het beter begrijpen van naadgenezing en -lekkage. Zo zijn we momenteel de resultaten van een groot dierexperimenteel onderzoek, opgezet door Audrey Jongen (zie Curare nr. 9, december 2017), aan het analyseren waarin we met verschillende rattenmodellen een normale en gestoorde naadgenezing hebben geprobeerd te simuleren.¹ Door de ratten op verschillende tijdstippen op te offeren na het aanleggen van een naad, het verkregen materiaal histologisch en immunohistochemisch te kleuren, hebben we de processen mooi sequentieel in beeld kunnen brengen; al vanaf de eerste uren tot aan een week. Hierbij zagen we onder andere

Massaspectrometrie

De observaties die we deden bij de histologische evaluatie hebben bijgedragen aan de selectie van enkele *regions of interest* (ROI), die we vervolgens verder hebben geëxploreerd met massaspectrometrie-*imaging* (MSI) op het lab van professor Heeren. MSI is een label-vrije techniek die hoogresolutie-beeldvorming combineert met massaspectrometrie en op deze wijze informatie genereert over de ruimtelijke verdeling van verschillende biomoleculen die aanwezig zijn in een preparaat. Met behulp van MSI zullen we in de komende weken dus nog beter inzicht krijgen in de onderliggende biochemische processen die belangrijk zijn voor naadgenezing/lekkage. Deze resultaten kunnen ertoe gaan leiden dat we het



probleem naadlekkage in de toekomst gerichter kunnen aanpakken.

Darmmicrobiota

Een andere, potentieel belangrijke, speler in naadgenezing is onze darmmicrobiota. We hebben ongeveer 10 keer zo veel darmbacteriën aan boord als al onze lichaamseigen cellen samen, dus de microbiota moet haast wel een belang-

rijke rol spelen bij weefselregeneratie na chirurgisch trauma. Nu is het microbiota-onderzoek nog niet zo oud en het microbiota-onderzoek bij naadlekkage nog veel minder oud, maar gelukkig hebben collega's binnen en buiten Nederland al mooi exploratief werk geleverd waarop we kunnen voortborduren. Zo gaan we deze zomer, in samenwerking met het Microbiota Center Amsterdam, eindelijk

Prof. dr. Nicole Bouvy (l), chirurg, en promovendus drs. Aurelia Wildeboer (r)





van start met de analyses van onder andere het fecaal materiaal en darmweefsel dat we in de afgelopen jaren in het kader van de REVEAL (*pREdictiVE factors for colorectal Anastomotic Leakage*)-studie systematisch hebben

**“DE WETENSCHAP
BLIJFT VOORLOPIG
NOG WEL IN DE BAN
VAN DIT ‘MYSTIEKE’
FENOMEEN”**

verzameld van alle patiënten die een primaire naad kregen na een oncologische resectie in het MUMC+, Zuyderland en VieCuri.² Hierbij zijn we in eerste instantie geïnteresseerd in de samenstelling en diversiteit van de microbiota aanwezig in de feces en aan de darmwand van onze naadlekkagepatiënten. Zien wij bijvoorbeeld ook, zoals eerder door andere groepen in dierexperimenteel en kleinschalige klinische setting is aangetoond, een collagenolytisch enterotype bij deze populatie? In welke mate weerspiegelt de feces wat we zien aan de darmwand (belangrijk als we de bevindingen willen transleren naar klinische toepassingen)? Ook zijn we geïnteresseerd in de functionaliteit van de microbiota. Darmbacteriën zijn immers niet altijd goed óf slecht, maar oefenen verschillende functies uit op basis van het (micro)milieu waarin ze verkeren. Dus om écht iets te kunnen zeggen over de interactie tussen de

darmbacteriën en naadgenezing, zullen we naast dieper *sequencen* ook *metabolomics* moeten toepassen.

Meer inzicht

Bovenstaande is slechts een greep uit het naadlekkageonderzoek dat onze groep momenteel uitvoert in Maastricht en Amsterdam onder leiding van Nicole Bouvy en Joep Derikx. Door de leerstoel van professor Bouvy zetten we mooie projecten op samen met industriële partners die ons onder andere verder kunnen helpen bij het verhelderen van het naadlekkageprobleem en de vroege detectie van naadlekkage. Joep Derikx zorgt vanuit Amsterdam voor waardevolle connecties met partners die ons kunnen helpen nog meer informatie uit onze materialen en data te krijgen. Ook presenteren we in Maastricht ieder jaar naadlekkagecasuïstiek aan studenten biomedische wetenschappen die vervolgens vanuit hun invalshoek proberen een oplossing te vinden voor ons probleem. Vanuit de heelkunde zijn we vaak toch geneigd problemen heel praktisch te benaderen, dat is onze kracht, maar biomedici duiken eerst de diepte in en willen het naadje van de kous weten. Door die aandacht voor details te combineren met onze doelgerichte aanpak, komen we soms tot hele interessante en bruikbare ideeën. Er valt nog zo ontzettend veel te ontdekken over naadgenezing en -lekkage. Daardoor blijft de wetenschap voorlopig gelukkig nog wel in de ban van dit ‘mystieke’ fenomeen. Ik heb er dan ook vertrouwen in dat we samen, voor patiënten én zorgverleners, de komende

decennia meer winst zullen boeken met ons onderzoek en daarmee de naadlekkagecijfers kunnen terugdringen. ◀

Referenties

1. Wildeboer A, Claes B, Jongen A, et al. Mass spectrometry imaging provides novel insights into the complex pathways underlying intestinal anastomotic healing in rats. [in progress].
2. Jongen A, Bosmans J, Kartal S, et al. Predictive factors for anastomotic leakage after colorectal surgery: study protocol for a prospective observational study (REVEAL study) JMIR Res Protoc 2016;5:e90.

Prof. dr. Nicole Bouvy, chirurg, Maastricht UMC+:

“Na twee promovendi die het mysterie van de naadlekkages hebben willen oplossen, is Aurelia Wildeboer de derde die dit stokje heeft overgenomen. Samen met Joep Derikx van het Amsterdam UMC probeert ons team de etiologie van naadlekkages te doorgronden. De focus ligt op het ontrafelen van de rol van het microbiom en bepaalde vetten en eiwitten bij goede naadgenezing. Veel van de analyses hiervoor doen we met indrukwekkende massaspectrometrieapparaten. Het komt van pas dat Aurelia haar bachelor biomedische wetenschappen heeft afgerond voordat ze arts werd in het Maastricht UMC+.”