

University of Groningen

Eclampsia & preeclampsia

Aukes, Annet Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Aukes, A. M. (2011). *Eclampsia & preeclampsia: causes and long-term consequences of maternal brain involvement*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

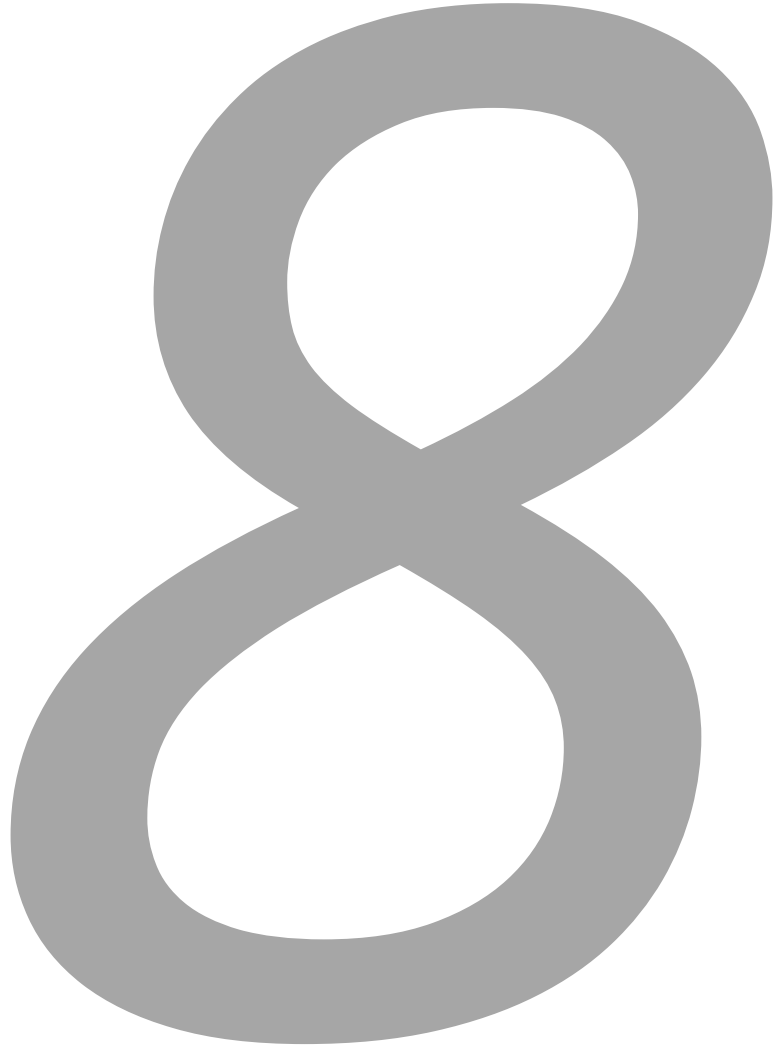
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse Samenvatting



Pre-eclampsie is een zwangerschapsgeïnduceerde aandoening die voorkomt bij 5-7% van de zwangerschappen. Pre-eclampsie is gedefinieerd als hypertensie en proteïnurie in de tweede helft van de zwangerschap. Het is een systemische aandoening waarbij o.a. de nieren, lever en hersenen aangedaan kunnen zijn. Ten gevolge van gegeneraliseerde endotheeldysfunctie wordt de bloeddorstrooming van deze organen verstoord. Wanneer de hersenen betrokken zijn bij pre-eclampsie, kan eclampsie ontstaan: tonisch-clonische insulten bij een vrouw met pre-eclampsie zonder een andere aanwijsbare oorzaak. De hoge bloeddruk zorgt, in samenhang met endotheeldysfunctie, voor het ontstaan van vasogeen oedeem in het brein wat leidt tot het 'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES). Wanneer de bloeddruk daalt en de endotheeldysfunctie herstelt, verdwijnt het oedeem en de heersende opvatting is dat de patiënte volledig herstelt. Omdat veel vrouwen na (pre-)eclampsie in meer of mindere mate neurocognitieve klachten blijven houden, zoals klachten met betrekking tot het geheugen en de concentratie, is in **Deel 1** van dit proefschrift gekeken naar de lange termijn gevolgen van (pre-)eclampsie op het maternaal brein. Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap vormen de belangrijkste oorzaken voor maternale sterfte in Nederland en bij het merendeel van deze sterfte is er sprake van cerebrale complicaties. Hoe de hersenen en de cerebrale circulatie reageren op de hemodynamische en hormonale veranderingen tijdens de zwangerschap, is nog vrijwel onbekend en is het belangrijk te onderzoeken waarom de hersenen tijdens de zwangerschap vatbaar zijn voor acute hypertensie en wat de gevolgen daarvan zijn. In **Deel 2** van dit proefschrift wordt in verschillende diermodellen gekeken naar de cerebrale vasculatuur tijdens de zwangerschap met en zonder hypertensie.

In **Hoofdstuk 1** wordt de pathofysiologie van eclampsie besproken en daarbij de verschillende facetten van de cerebrale circulatie. Hieronder vallen de cerebrale autoregulatie, de bloed-hersenbarrière en perivasculaire innervatie van hersenvaten. De cerebrale autoregulatie zorgt ervoor dat ondanks een wisselende perfusiedruk, de cerebrale bloeddorstrooming gelijk blijft, bewerkstelligd door verandering van de vaatdiameter. Wanneer de druk te hoog wordt, wordt de maximale limiet van de cerebrale autoregulatie overschreden. Er ontstaat geforceerde vasodilatatie met hyperperfusie als gevolg. De bloed-hersenbarrière wordt verstoord met als gevolg uittreding van water en plasma in het hersenparenchym. Deze cascade van gebeurtenissen ontstaat bij eclampsie en PRES. De perfusiedruk waarop dit optreedt en de mate van oedeemvorming worden o.a. beïnvloed door de kwetsbaarheid van de bloed-hersen arrière, activatie en dichtheid van de perivasculaire innervatie en veranderingen in de limieten van de cerebrale autoregulatie. De veranderingen die zwangerschap

veroorzaakt in deze facetten van de cerebrale circulatie, worden in dit hoofdstuk besproken.

In **Hoofdstuk 2** werden drie cohorten vrouwen vergeleken: 30 vrouwen met eclampsie in de voorgeschiedenis, 31 vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis en 30 vrouwen met een normotensieve zwangerschap in de voorgeschiedenis. De vrouwen waren gematched op leeftijd en jaar van zwangerschap. Alle deelnemers vulden de Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) in, een gevalideerde vragenlijst met betrekking op het cognitieve functioneren. De uitkomsten van deze test waren significant slechter in de groep vrouwen met eclampsie in de voorgeschiedenis (43.5 ± 14.6) vergeleken met de controles (36.1 ± 13.9), $p = 0.049$. Vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis hadden een vergelijkbare score met de controles (36.9 ± 13.9), echter, dit verschilde niet significant van de eclampsie groep. De mate van cognitieve functiestoornissen nam lineair toe met het aantal insulten dat vrouwen in de eclampsiegroep hadden doorgemaakt. De vrouwen met meer dan twee eclamptische insulten hadden een score van 60.0 ± 14.5 vergeleken met een score van 39.1 ± 10.9 wanneer er één insult was geweest ($p = 0.005$). De CFQ is een subjectieve test waarbij de deelnemers vragen kregen over o.a. het geheugen en de concentratie. Deze uitkomsten geven dus enkel een indruk van de subjectieve cognitieve functie in het dagelijks leven van deze vrouwen. Echter, het feit dat vrouwen met meerdere insulten een slechtere cognitieve functie rapporteerden, suggereert dat eclamptische insulten schadelijker zijn dan gedacht en dat er negatieve gevolgen op de lange termijn kunnen bestaan. In **Hoofdstuk 3** werd deze hypothese getest door van 39 vrouwen met eclampsie in de voorgeschiedenis en 29 controles met normotensieve zwangerschappen in de voorgeschiedenis structurele cerebrale MRI scans te maken. Van de vrouwen die, gemiddeld 7 jaar geleden, eclampsie doormaakten, vertoonde 41% cerebrale witte stof afwijkingen. Van de controles was dat, gemiddeld 5 jaar na de zwangerschap, 17%, $p = 0.03$. Het geschatte volume van de witte stof afwijkingen was $0.041 \text{ ml} \pm 0.016$ (\pm standard error) in de eclampsie groep vergeleken met $0.004 \text{ ml} \pm 0.002$ (\pm standard error) in de controle groep, $p = 0.025$. Het aantal eclamptische insulten bleek lineair verband te houden met het optreden ($p = 0.009$) en de ernst ($p = 0.042$) van witte stof afwijkingen. Deze bevindingen suggereren dat het paradigma dat een vrouw met eclampsie volledig zou herstellen na de zwangerschap, mits er geen cerebrale bloedingen optreden, zou moeten worden herzien. Het gebruik van magnesiumsulfaat ter voorkoming van het ontstaan en opnieuw optreden van insulten zou daarom benadrukt moeten worden. In **Hoofdstuk 4** werd vervolgens van 73 vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis en 75 controles met een normotensieve zwangerschap de aanwezigheid en het volume van witte stof afwijkingen bepaald op MRI

scans. De gemiddelde leeftijd was 37 jaar en de zwangerschap was gemiddeld 5 jaar geleden. Bij 37% van de vrouwen met pre-eclampsie werden cerebrale witte stof afwijkingen gevonden, terwijl dat in de groep controles 21% was, $p = 0.036$. Ook het volume van de witte stof afwijkingen was significant groter bij de vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis (gemiddeld 0.11 ml, mediaan 0.00 ml, range 0.00 – 2.34 ml) vergeleken met de controles (gemiddeld 0.015 ml, mediaan 0.00 ml, range 0.00 – 0.13 ml), $p = 0.019$. In de subgroepanalyses van de pre-eclampsie groep waren vroege pre-eclampsie (vóór 37 weken amenorroeduur) en huidige hypertensie gerelateerd aan het vóórkomen van witte stof afwijkingen en een groter volume. Er kwam geen relatie naar voren tussen witte stof afwijkingen en neurologische verschijnselen ten tijde van de zwangerschap, aanwezigheid van HELLP-syndroom, toediening van magnesiumsulfaat of een diastolische bloeddruk boven 110 mmHg. De huidige bloeddruk en het huidige lichaamsgewicht waren significant hoger in de pre-eclamptische groep in vergelijking met de controles. Het was helaas retrospectief niet met zekerheid te bepalen welke vrouwen PRES hadden doorgemaakt ten tijde van de zwangerschap met pre-eclampsie, omdat deze vrouwen routinematig geen indicatie hebben voor neurologische beeldvorming. Om die reden kan de hypothese dat cerebraal oedeem een bijdragende factor is geweest voor het ontstaan van witte stof afwijkingen niet verworpen of bevestigd worden, louter gesuggereerd. Een andere, of aanvullende, plausibele verklaring voor de aanwezigheid van witte stof afwijkingen bij vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis, is het constitutioneel verhoogde risico op hart- en vaatziekten in deze groep. De witte stof afwijkingen die in deze studie gevonden zijn, zouden een uiting van vroege cerebrovasculaire schade kunnen zijn. Vrouwen met vroege pre-eclampsie zijn mogelijk gevoeliger voor deze cerebrovasculaire schade dan vrouwen met à terme pre-eclampsie. Het is daarom belangrijk om in deze groep vrouwen extra aandacht te besteden aan het opsporen en behandelen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

In **Hoofdstuk 5** werd een ratmodel gebruikt om eclampsie na te bootsen. Twee groepen niet-zwangere ($n = 16$) en twee groepen zwangere ($n = 17$) Dahl salt-sensitive ratten werden onderzocht. In beide categorieën werd één groep hypertensief gemaakt door het toedienen van een zoutrijk dieet gedurende twee weken. Hierna werden de arteriae cerebri posterior geïsoleerd om de effecten van zwangerschap en hypertensie te bepalen op de reactiviteit en remodelering van de vaatwand van de cerebrale arteriën. In deze studie werd aangetoond dat de gebruikelijke hypertensieve remodelering wel optreedt bij niet-zwangere dieren maar niet plaatsvond tijdens zwangerschap. In beide groepen zwangere dieren was er een verminderde myogene reactiviteit van de arteriën bij hogere intraluminale drukken. Dit suggereert dat zwangerschap het cerebrale vaatbed gevoeliger

maakt voor verlies van autoregulatie in geval van acute hypertensie. Omdat hetzelfde fenomeen reeds was gevonden in een ander diermodel voor pre-eclampsie kan geconcludeerd worden dat deze bevindingen een effect van de zwangerschap waren en niet van de manier waarop hypertensie werd geïnduceerd. In deze studie werd ook de dichtheid van de totale perivasculaire innervatie in de a. cerebri posterior bepaald, omdat perivasculaire innervatie in pathologische omstandigheden een rol kan spelen in cerebrale autoregulatie. Het bleek dat de dichtheid van perivasculaire innervatie daalde in geval van hypertensie, maar steeg tijdens de zwangerschap ongeacht de aanwezigheid van hypertensie. Welk type neuronen van dichtheid veranderde kon met deze techniek niet bepaald worden en de consequenties van deze verandering zijn nog niet opgehelderd. Daarom werd in **Hoofdstuk 6**, naast de dichtheid van de totale perivasculaire innervatie, ook de dichtheid van de sympatische (tyrosine hydroxylase) en trigeminale (calcitonin gene-related peptide, CGRP) perivasculaire innervatie gemeten in a. cerebri posterior van niet-zwangere (n = 23), zwangere (n = 22), post partum (n = 23) en mannelijke (n = 22) Sprague Dawley ratten. In deze groepen zorgde zwangerschap niet voor een toename van de totale perivasculaire innervatie dichtheid, maar wel van de trigeminale innervatie. De sympatische innervatie bleef gelijk in alle groepen. In deze vaten werd de sensitiviteit voor zowel CGRP als noradrenaline (sympatische neurotransmitter) niet beïnvloed door zwangerschap of sekse. Wat het belang is van de veranderde dichtheid van de trigeminale perivasculaire innervatie tijdens de zwangerschap is onduidelijk. In dit hoofdstuk wordt gespeculeerd over het mogelijke belang hiervan bij hoofdpijn en cerebrale hyperperfusie, met name bij migraine – een aandoening die mogelijk gedeelde eigenschappen met eclampsie heeft.

Een algemene discussie en conclusies worden in **Hoofdstuk 7** gegeven. Er wordt geconcludeerd dat het optreden van eclamptische insulten (PRES) op de lange termijn schadelijker voor het maternale brein is dan tot op heden gedacht werd. Er blijkt een relatie tussen het optreden van witte stof afwijkingen en verminderd subjectief cognitief functioneren waaronder geheugen en concentratie. Verder wordt geconcludeerd dat vroege pre-eclampsie als risicofactor kan worden aangewezen met betrekking tot het optreden van cerebrovasculaire aandoeningen op de lange termijn en reeds binnen enkele jaren na de zwangerschap tot uiting kan komen in de vorm van het vaker voorkomen van cerebrale witte stof laesies. Met betrekking tot de zwangerschapsgerelateerde aanpassingen van de cerebrale circulatie in een proefdiermodel wordt geconcludeerd dat de reactiviteit van cerebrale arteriën verminderd is waardoor de bloed-hersen barrière vatbaarder is voor disruptie en dus oedeemvorming bij het optreden van hoge drukken.

Perivasculaire innervatie lijkt hierin geen rol te spelen, echter verschillende andere oorzaken worden in dit hoofdstuk genoemd zoals remodelering van de vaatwand en een toegenomen capillair dichtheid.