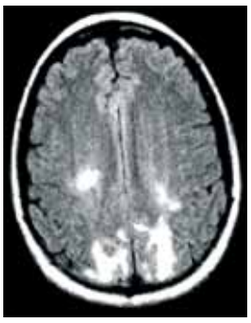
200503 - februari 17-02-2006 11:13 Pagina 15

DE PATHOFYSIOLOGIE VAN HET BREIN BIJ (PRE)ECLAMPSIE

Hypertensieve aandoeningen vormen de belangrijkste oorzaak van moedersterfte in Nederland. Vaak is hierbij sprake van onvoldoende behandeling van hypertensie en eclampsie[2]. Beter inzicht in de pathofysiologie van deze aandoeningen kan leiden tot effectievere zorg. Gerda Zeeman deed tijdens haar opleiding in de Verenigde Staten veel ervaring op met de behandeling van eclampsie. In haar promotie-onderzoek bracht zij als eerste de blijvende veranderingen in de hersenen na eclampsie in beeld en constateerde onder meer dat er wel degelijk blijvende schade kan zijn.



Gerda Zeeman

Bij 5-18 % van de nulliparae ontstaat zwangerschapshypertensie en bij 1-7 % pre-eclampsie[1]. In Nederland treedt eclampsie op in circa 1 op de 1250 zwangerschappen, ongeveer 160 vrouwen per jaar. Hiervan krijgt bijna de helft een aanval in de eerste 24 uur na de geboorte. In Nederland bedraagt de moedersterfte ten gevolge van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap ongeveer 4,3 per 100.000 levend geborenen[2]; deze vrouwen sterven veelal aan de gevolgen van cerebrale complicaties zoals hersenbloedingen of hersenoedeem. Een hersenbloeding kan optreden in samenhang met een eclamptisch insult. Vooral als een patiënt niet binnen korte tijd na een insult aanspreekbaar is of als asymmetrische reflexen of uitvalsverschijnselen bestaan moet aan deze mogelijkheid worden gedacht.

Eclampsie

Zwangerschap lokt grote fysiologische hemodynamische veranderingen uit. Welk gevolg deze hebben op de autoregulatie van de hersenen en de mogelijke aanpassingen hiervan voor de normale of de hypertensieve zwangerschap is nagenoeg onbekend.
Dit komt omdat hersenonderzoek bij de mens door het invasieve karakter moeilijk uitvoerbaar is. Moderne neurologische beeldvormende technieken zoals MRI zorgen echter voor nieuwe mogelijkheden op het gebied van wetenschappelijk hersenonderzoek[4]. Medische handboeken onderwijzen dat een vrouw geheel herstelt na stuipen en dat hersenbloedingen zeldzaam zijn. Daarom start men in Nederland nog vaak laat met bloeddrukverlagende medicatie. Maar een groot deel van de vrouwen lijkt jarenlang verschijnselen over te houden aan de stuipen, zoals geheugenverlies en gebrek aan concentratievermogen.

De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat met name bij pre-eclampsie dysfunctie optreedt van de endotheelcellen die de vaatwand bekleden. Factoren die dit in de hand werken zijn vooralsnog onbekend. Men gaat ervan uit dat dit vaatspasme een hypertensie tot gevolg heeft. Tevens leidt toegenomen vaatwandlekkage tot oedeem en eiwitlekkage en in sommige gevallen tot orgaanbeschadiging. Een aantal maternale organen zoals nieren, lever en hersenen kunnen worden aangedaan door deze verminderde perfusie, secundair aan vaatwandspasme en endotheel dysfunctie activatie. Dit is afhankelijk van de gevoeligheid hiervoor per orgaan en per persoon. Het gevolg is dat iedere patiënt met pre-eclampsie een andere klinische manifestatie kan hebben. Beschadiging van de hersenen kan zich manifesteren in de vorm van corticale blindheid en eclampsie.

Wat gebeurt er nu precies bij eclampsie? Autoregulatie mechanismen in de hersenen in de gezonde toestand zorgen dat de hersendoorbloeding te allen tijde constant blijft. De hersenvaten reageren bij toenemende bloeddruk met vaatwandvernauwing en bij dalende bloeddruk met vaatwandverwijding. Er bestaan historisch twee theorieën over de autoregulatie in de hersenbloedvaten en de ontwikkeling van eclamptische insulten. De eerste theorie stelt dat insulten ontstaan ten gevolge van extreme vaatspasme. Deze theorie is eigenlijk tot nu toe altijd aangenomen.
De alternatieve theorie benadrukt juist het falen van de cerebrale autoregulatie mechanismen, wat resulteert in passieve vaatwandverwijding. Je kunt dit als het ware vergelijken met de zwakke plek die ontstaat in een tuinslang waar teveel druk op gestaan heeft. Door toegenomen hersendoorbloeding en vaatwandlekkage van ontstekingscellen en vocht ontstaat uiteindelijk

Gerda Zeeman is gynaecoloog-perinatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

200503 - februari.pdf 15 17-02-2006 11:56:41

200503 - februari 17-02-2006 11:13 Pagina 16

hersenoedeem. Dit geeft aanleiding tot insulten.

De huidige opvatting en behandeling van zwangerschapsgerelateerde hypertensieve aandoeningen zijn gebaseerd op het paradigma dat het beeld evolueert van mild tot ernstig en, uiteindelijk, eclampsie. Hiermee wordt aangenomen dat de kans op een eclamptisch insult afhankelijk is van de ernst van de symptomen. Het is echter de vraag of dit een juiste interpretatie is. Sommige insulten laten zich niet goed voorspellen door de voorafgaande symptomen. Het is bekend dat zelfs tot een derde van de vrouwen met eclampsie een maximale diastolische bloeddruk van minder dan 100 mmHg had. Een eclamptisch insult wordt meestal voorafgegaan door een periode met pre-eclamptische klachten: hoofdpijn, bovenbuikpijn, onrust, verwardheid, misselijkheid en visusklachten. Deze periode kan soms kort zijn.
De hoogte van de bloeddruk en hyperreflexie zijn geen betrouwbare parameters om de kans op eclampsie in the schatten. Bij reeds aanwezige endotheelschade is slechts een geringe bloeddrukstijging nodig om eclampsie te veroorzaken.
Eclampsie komt dus ook voor bij klinisch milde pre-eclampsie. De drempelwaarde voor het ontstaan van een eclamptisch insult is mogelijk de normale bloeddruk in combinatie met een acute, snelle stijging van de bloeddruk. De meeste gevallen van postpartum eclampsie ontstaan binnen de eerste 48 uur na de geboorte, maar ook later in het kraambed kunnen nog convulsies optreden.
Visusstoornissen kunnen ontstaan door hersenoedeem. De visusklachten zijn nagenoeg altijd reversibel binnen enkele dagen, hoewel in de literatuur toch enkele gevallen te vinden zijn waar blindheid permanent bleef.

Bloeddoorstroming van de hersenen

CT en MRI studies demonstreren tijdelijke laesies in overeenstemming met oedeem in de hersenschors, vooral van de achterste hersenkwabben (zie foto). Soms is er ook oedeem van de basale kernen en/of de hersenstam. Zoals genoemd wordt dit hersenoedeem gedacht het gevolg te zijn van het falen van de cerebrale autoregulatie waardoor een toename van de doorbloeding optreedt. Onder welke omstandigheden dit gebeurt, is nagenoeg onbekend. Ernstige hypertensie lijkt zoals gezegd geen voorwaarde te zijn want tenminste 16% van de eclampsie patiënten heeft nooit een hogere bloeddruk dan 140/90 mmHg gehad voor een insult.

In de hoop meer antwoorden te vinden onderzocht ik de hersendoorbloeding gedurende de gezonde zwangerschap en postpartum met MRI technieken. Cumulatief lijkt de hersendoorbloeding tijdens de zwangerschap 20% af te nemen vergeleken met de niet-zwangere conditie. Dit kwam specifiek door een vermindering van de bloedstroomsnelheid en

200503 - februari.pdf 16 17-02-2006 11:56:43

200503 - februari 17-02-2006 11:13 Pagina 17

niet door een verandering van de diameter van de grote cerebrale vaten. Een verklaring voor de afname van de cerebrale doorbloeding is niet eenvoudig te geven. Mogelijk zijn locale veranderingen in de regulatie van de cerebrale circulatie het gevolg van een veranderde reactie van de vaatwand op de hormonale veranderingen van de zwangerschap.
Wanneer vrouwen met pre-eclampsie deze MRI ondergingen bleken zij juist een significant toegenomen hersendoorbloeding te hebben vergeleken met gezonde zwangeren. Deze toename was niet gerelateerd aan vaatwandverwijding van de grote hersenarteriën. Factoren betreffende de locale autoregulatie van het centrale zenuwstelsel spelen hierin wellicht een rol.
De resultaten van deze studie versterken de theorie dat eclampsie ontstaat door een toegenomen hersendoorbloeding en passieve vaatwandverwijding en lekkage waardoor gemakkelijk vocht in het hersenparenchym terecht kan komen.

MRI studies met magnesiumsulfaat

Magnesiumsulfaat is het middel van eerste keuze voor de preventie en behandeling van eclampsie. Toediening dient volgens een vast omschreven protocol te gebeuren. Waar dit middel precies aangrijpt is onbekend. Er wordt gedacht dat het vaatspasme opheft en zo eclampsie zou voorkomen. Daarom werd onderzocht wat het effect van magnesiumsulfaat is op de doorbloeding van de grote hersenarteriën bij vrouwen met pre-eclampsie. Deze MRI studie werd ook zes weken postpartum herhaald ter bepaling van de hersendoorbloeding in de niet-zwangere conditie. Er werd geen significant verschil gevonden in de diameter noch de hersendoorbloeding van de onderzochte hersenarteriën voor of na de magnesiumsulfaattherapie. In de niet-zwangere situatie werd eveneens geen verschil gevonden in de vaatdiameter en de hersendoorbloeding. Deze studie lijkt aan te tonen dat magnesiumsulfaat niet werkt als vaatverwijder van de grote hersenvaten en moet er op andere niveaus worden gezocht.
Vervolgens werden 27 opeenvolgende nullipara eclamptische vrouwen met MRI scans onderzocht binnen de eerste 36 uur na het insult. Op twee na werd bij alle vrouwen voorbijgaand hersenoedeem aangetoond. Zes vrouwen vertoonden gebieden met ernstig oedeem wat werd geduid als teken van mogelijke cerebrale ischemie. Vijf van deze zes vrouwen had persisterende gebieden van infarcering bij de follow-up MRI, zes weken postpartum, hoewel de vrouwen hier geen blijvende neurologische uitval bij leken te hebben. De conclusie is dat in bijna 25% van de vrouwen met eclampsie zes weken na de bevalling permanente kleine herseninfarcten bestaan. Een belangrijk punt van dit onderzoek is het feit dat tweederde van de beschreven vrouwen een maximale bloeddruk van minder dan 160/110 mmHg had voor het insult. Dit benadrukt weer het feit dat in de aanwezigheid van endotheelcelschade de bloeddruk maar weinig hoeft te stijgen om hersenoedeem te veroorzaken.

Langetermijngevolgen van eclampsie

Na het doormaken van eclampsie gaan vrouwen niet per definitie ongeschonden het moederschap in. Uit de praktijk blijkt dat veel vrouwen klachten als vermoeidheid, duizeligheid en geheugen- en concentratiestoornissen hebben. Deze worden vaak niet serieus genomen maar hebben wel degelijk grote invloed op het leven van de vrouw en haar gezin. De medische literatuur schenkt hieraan nog nauwelijks aandacht. Slechts onlangs verscheen het eerste bericht dat vrouwen na het doormaken van pre-eclampsie en HELLP syndroom het risico lopen op posttraumatische stress stoornis[5]. Wat de gevolgen van zijn van de blijvende hersenlaesies na eclampsie is nog onduidelijk. Het blijkt dat ook bij patiënten met migraine, vooral migraine met aura, een verhoogd risico op permanente hersenlaesies bestaat[6]. Bij onderzoek naar vasculaire oorzaken van dementie wordt eveneens gevonden dat dergelijke hersenlaesies zorgen voor een groter risico op dementie en zorgen voor een snellere daling van de cognitieve functies dan bij mensen zonder deze laesies[7].
Inmiddels is er ook een onderzoek gestart naar hersenschade op lange termijn, waarbij vrouwen die 1 tot 15 jaar geleden eclampsie hebben doorgemaakt een MRI van de hersenen ondergaan. Specifieke urgente vragen over de toekomstige gezondheidstoestand van deze vrouwen worden onderzocht in meerjarige cohortstudies waarin enkele honderden vrouwen met eclampsie worden gevolgd.

Conclusie

Pre-eclampsie is gerelateerd aan een toegenomen doorbloeding in de hersenvaten. Wanneer er een abrupte maar soms relatief kleine bloeddrukstijging plaatsheeft, kan in geval van endotheelschade vaatwandlekkage optreden en eclampsie ontstaan. Waarom specifiek het cerebrum bij sommige vrouwen met pre-eclampsie is betrokken en bij anderen niet is onduidelijk en is een van de belangrijkste vragen in pre-eclampsie onderzoek in de

200503 - februari.pdf 17 17-02-2006 11:56:43

200503 - februari 17-02-2006 11:13 Pagina 18

komende jaren. Het is de verwachting dat toekomstige vooruitgang in neurologische beeldvormende technieken zoals gespecialiseerde MRI ons begrip van de neurologische verschijnselen in pre-eclampsie zullen bevorderen.

Aanbevelingen voor de praktijk

Verloskundigen worden doorgaans als eerste met obstetrische calamiteiten geconfronteerd en moeten adequaat kunnen handelen om de kans op perinatale en maternale morbiditeit en mortaliteit te verminderen. Het optreden van een eclamptisch insult is niet goed voorspelbaar aan de hand van traditionele klinische factoren zoals de hoogte van de bloeddruk. In de praktijk blijkt dat hersenoedeem al kan ontstaan bij milde hypertensie als er ook sprake is van een endotheeldysfunctie. Het is daarom erg belangrijk dat verloskundigen zorgvuldig aandacht besteden aan die vrouwen die zich melden met klachten van pre-eclampsie, ook al hebben zij slechts een milde bloeddrukstijging. Zij dienen zich bewust te zijn van de mogelijk ernstige complicaties en laagdrempelig doorverwijzen voor de bepaling van nier- en leverfunctie en trombocytenaantal.
Daarnaast wil ik pleiten voor betere patiëntenvoorlichting. Klachten van pre-eclampsie, zoals hoofdpijn, lichtflitsen zien en pijn in de bovenbuik, worden vaak niet goed geïnterpreteerd door de patiënt. Zorgverleners moeten aan de patiënt goed uitleggen wat de waarschuwingssignalen zijn en de patiënt altijd contact laten opnemen om de bloeddruk, urine en eventueel het bloed te laten controleren. Het gevolg zal zijn dat meer cliënten zich melden met klachten, waardoor er relatief vaker sprake zal zijn van 'loos alarm'. Daar staat tegenover dat meer eclampsie en hersenbloedingen, en daardoor onnodige sterfte, kunnen worden voorkomen. Ook van belang voor een goede diagnose is het gebruik van de juiste bloeddrukmeter.
Automatische bloeddrukmeters zijn niet geschikt voor het stellen van de diagnose zwangerschapshypertensie of voor het bepalen van de noodzaak tot beginnen of wijzigen van antihypertensieve behandeling. De fouten van automatische bloeddrukmeters in geval van pre-eclampsie zijn goed beschreven. Bij vrouwen met pre-eclampsie kan bij automatisch meting een onderschatting tot 30 mmHg systolisch plaatshebben. Deze verminderde accuratesse wordt veroorzaakt door hemodynamische veranderingen in pre-eclampsie zoals toegenomen stijfheid van de bloedvaten en afname van het intravasculaire volume. Deze factoren kunnen de polsdruktransmissie naar de cuff beïnvloeden en/of de betrouwbaarheid van de berekening van de bloeddruk verminderen. □

Referenties

[1] NVOG richtlijn 6 Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. www.nvog.nl

[2] Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, van Dongen P, van Geijn H, Bennebroek Gravenhorst J. Confidential enquiry into maternal deaths in the Netherlands 1983-1992. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79:57-62

[3] CEMD. Why Mothers Die 2000 –2002 . The Sixth Report of Confidential Enquiries into 542 Maternal Deaths in the United Kingdom. RCOG Press, London, 2004. www.rcog.org.uk

[4] Zeeman GG. Magnetic Resonance Imaging and cerebrovascular hemodynamics in (pre)eclampsia. Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, September 2005.

[5] van Pampus MG, Wolf H, Weijmar Schultz WCM, Neeleman J, Aarnoudse JG. Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and HELLP syndrome. J Psychosom Obstet Gynecol 2004;25:183-7

[6] Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291:427-34

[7] Vermeer SE, Prins ND, Den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003.348:1215-1222

[8] NVOG-richtlijn hypertensieve aandoeningen, herziene versie mei 2005 www.nvog.nl/files/rl_06_hypertensieve_aandoeningen_in_de_zwangerschap_herzien.pdf

200503 - februari.pdf 18 17-02-2006 11:56:43