

Samenvatting

Preeclampsie is een syndroom dat wordt gekenmerkt door twee klinische symptomen, hoge bloeddruk en eiwitverlies in de urine. Het treedt op in de tweede helft van de zwangerschap en verdwijnt kort na de bevalling. Het is een belangrijke oorzaak van moederlijke en foetale morbiditeit en mortaliteit. Het exacte onderliggende pathofysiologische mechanisme is onduidelijk en preeclampsie is tot nu toe onvoorspelbaar in zijn ontstaan. Er bestaat geen behandeling voor preeclampsie behoudens het beëindigen van de zwangerschap. Vaak gaat preeclampsie gepaard met groeiachterstand van het kind, hoewel het ook kan bestaan zonder de aanwezigheid van hoge bloeddruk. Preventie van preeclampsie zou wereldwijd een belangrijke bijdrage leveren aan de moederlijke en perinatale uitkomst. Voor preventie zijn naast kennis van het onderliggende pathofysiologische mechanisme, methoden voor vroege detectie nodig. De klinische symptomen van preeclampsie worden meestal pas zichtbaar in een laat stadium van de zwangerschap, namelijk eind tweede of in het derde trimester. Er bestaan echter aanwijzingen dat het begin van het onderliggende pathofysiologische mechanisme veel eerder in de zwangerschap optreedt. Daarom lijkt het zoeken naar indicatoren van deze aandoening in het eerste trimester van de zwangerschap zinvol. Het moederlijke cardiovasculaire systeem ondergaat tijdens de zwangerschap grote veranderingen, welke voor het merendeel al rond de vijf – acht weken zwangerschapsduur optreden. Daarnaast weten we dat zwangeren met preeclampsie grote verschillen laten zien in hemodynamiek ten opzichte van gezonde zwangeren. Dit verschil bestaat tevens bij zwangeren waarvan de zwangerschap wordt gecompliceerd door groeiachterstand van de foetus.

Nu bestaat er dus de verdenking dat deze verschillen al vroeg in de zwangerschap optreden, tot weken voor de klinische expressie van het ziektebeeld. Er is echter geen eenduidigheid in de bestaande gegevens hierover.

Bij preeclampsie is er sprake van een verhoogde vaatweerstand. Vaatweerstand wordt in belangrijke mate beïnvloed door de activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Uit onderzoek door middel van directe microneurografie is gebleken dat de sympathische activiteit bij zwangeren met preeclampsie hoger is ten opzichten van gezonde zwangeren. Na de zwangerschap verdween dit verschil weer. Over de sympathische activiteit gemeten met directe microneurografie in de vroege zwangerschap zijn geen gegevens. Mogelijk zou de sympathische activiteit al vroeg in de zwangerschap verhoogd kunnen zijn, vooruitlopend op het stijgen van de bloeddruk en vaatweerstand.

Naast microneurografie bestaan er ook niet invasieve methoden om informatie te krijgen over het functioneren van het sympathische en / of parasympathische zenuwstelsel. Er zijn twee methoden, spectraal analyse en cardiovasculaire reflextesten. Bij spectraal analyse wordt uit slag-op-slag hartslag en bloeddrukregistratie de spontane

variabiliteit geanalyseerd. Bij cardiovasculaire reflextesten analyseert men de bloeddruk en hartslagrespons op een aantal fysiologische manoeuvres zoals gaan staan.

In dit proefschrift hebben wij gekeken of er in de eerste helft van de zwangerschap verschillen waarneembaar zijn in hemodynamische adaptatie aan de zwangerschap tussen vrouwen die uiteindelijk preeclampsie of foetale groeivertraging ontwikkelden en vrouwen met een gezonde zwangerschap. Wij hebben ons beperkt tot niet-invasieve meetmethoden, daar deze mogelijkheden bieden voor gebruik op grote schaal. Ons uiteindelijke doel was het ontwikkelen van een screenende test, toepasbaar voor een grote groep zwangere vrouwen.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de literatuur over non-invasieve testmethoden voor de evaluatie van cardiovasculaire autoregulatie bij gezonde zwangeren en zwangeren met preeclampsie. Spectraal analyse, orthostatische stress test, Valsalva manoeuvre, isometric hand grip, cold pressor test en de deep breathing test worden beschreven. Deze testen geven informatie over de integriteit en verschillende delen van de cardiovasculaire reflexboog. Van de verschillende studies voegden we, per testmethode, de resultaten samen en analyseerden ze op consistentie. Ondanks het feit dat tussen zwangeren met preeclampsie en gezonde zwangeren kleine verschillen worden beschreven door individuele studies, was er onvoldoende consistentie tussen data van verschillende studies. Als mogelijke verklaring zouden methodologische factoren zoals studieopzet, verschil in definitie van ziekte en uitvoering van de testen, hieraan ten grondslag kunnen liggen. Daarnaast geven deze non-invasieve testmethoden informatie over de gehele baroreflexboog en niet alleen over zijn efferente deel zoals het geval bij microneurografie. De verhoogde sympathische activiteit waargenomen met microneurografie zou het gevolg kunnen zijn van een verstoring in centrale regulatie of afferente sensitiviteit, resulterend in een verhoogde efferente activiteit. Het gebrek aan waarneembare verschillen door middel van niet-invasieve testen tussen gezonde zwangeren en zwangeren met preeclampsie doet een intacte reflexboog en intact efferent pad vermoeden, waarbij verandering heeft plaats gevonden van de set-point binnen het systeem. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de sympathische activiteit zoals gemeten door microneurografie, gemeten bij vaten van de skeletspieren, geen goede afspiegeling is van de algehele sympathische activiteit. Wanneer er sprake is van een van de laatste verklaringen, dan zullen non-invasieve testmethoden geen bijdrage leveren aan de predictie van preeclampsie. Echter, wij speculeerden dat meest waarschijnlijk methodologische confounders ten grondslag lagen aan de discrepantie tussen resultaten en dat deze door middel van een longitudinale studieopzet te ondervangen zouden zijn. Deze studie beschrijven we in hoofdstuk 3.

Hoofdstuk 3 geeft een beschrijving van een longitudinale studie waarin we hebben gekeken of met non-invasieve testmethoden verschillen in cardiovasculaire autonome regulatie waarneembaar zijn tussen gezonde zwangeren en zwangeren die uiteindelijk preeclampsie ontwikkelen. Hiervoor hebben wij serieel, voor, tijdens en na de zwangerschap metingen verricht bij vrouwen met preeclampsie in de vorige zwangerschap en vrouwen die voor de eerste keer zwanger waren. De zwangerschapsuitkomst werd na de zwangerschap geclassificeerd. Als testmethoden maakten we gebruik van de orthostatische stresstest en spectraal analyse tijdens rust en tijdens paced breathing in zittende en liggende positie. Hartslag en bloeddruk werden continue geregistreerd met behulp van de Portapres. Met spectraal analyse vonden we een groter negatief faseverschil tussen systolische bloeddruk en hartfrequentie tijdens liggende rust in het lage frequentiespectrum. Dit verschil was aanwezig vanaf 8 weken zwangerschapsduur en nam toe met het vorderen van de zwangerschap. In het lage frequentiespectrum, rond 0,1 Hz, wordt systolische bloeddruk en hartslagvariabiliteit veroorzaakt door zowel de parasymphatische als symphatische baroreflex regulatie. Een negatief faseverschil bij 0,1 Hz is het gevolg van het trager werkende symphatische systeem waarbij de systolische bloeddruk veranderingen voor de hartslag veranderingen optreden. De grootte van het verschil wordt bepaald door de mate van invloed van het symphatische systeem. Wij vonden dus al vroeg in de zwangerschap een toenemende grotere symphatische activiteit tijdens rust bij vrouwen die uiteindelijk preeclampsie ontwikkelden. Daarnaast vonden wij bij deze vrouwen een grotere initiële bloeddrukdaling op orthostatische stress voor en in de eerste helft van de zwangerschap. Deze bevinding zou mogelijk kunnen wijzen op een lager circulerend volume.

In hoofdstuk 4 onderzochten we of door de combinatie van de hemodynamische parameters, -serieel gemeten voor en in de zwangerschap, en Doppler metingen van de arteria uterina - een model kan worden ontwikkeld dat het mogelijk maakt te voorspellen wie preeclampsie of zwangerschapshypertensie met of zonder foetale groeivertraging gaat ontwikkelen. Ook keken we bij welke zwangerschapsduur we de beste voorspelling kregen. We voerden een discriminant analyse uit in twee stappen. De eerste stap voerden we uit in het eerste trimester. Daarbij maakten we gebruik van systolische bloeddruk, cardiac output, faseverschil en body mass index. Bij de tweede stap werd de kans op classificatie tot de normale groep gecombineerd met Doppler metingen van de arteria uterina en systolische bloeddruk gemeten bij 20 weken zwangerschapsduur. Met deze tweestappenprocedure was een selectie van 93% mogelijk van vrouwen waarbij uiteindelijk complicaties zouden optreden, met een specificiteit van 100% bij de door ons onderzochte groep vrouwen.

Voor de eerder beschreven studies hebben we gebruik gemaakt van een non-invasief meetinstrument, namelijk de Portapres. Dit apparaat meet aan de vinger slag-op-slag de

arteriële drukgolf. Uit deze drukgolf kunnen verschillende cardiovasculaire parameters worden geanalyseerd, zoals bloeddruk en cardiac output. Deze methode is uitgebreid gevalideerd bij niet zwangere personen, maar niet bij zwangeren. Daarom hebben wij deze methode gevalideerd voor de zwangerschap voor het meten van bloeddruk en cardiac output.

Hoofdstuk 5 beschrijft een cross-sectionele studie waarin wij bloeddrukbepalingen met behulp van de Portapres met en zonder Return-to-Flow correctie, vergelijken met de standaard methode, anaeroide sphygmomanometry volgens Riva-Rocci-Korotkoff. Deze vergelijking verrichtten wij bij gezonde zwangeren in de drie trimesters van de zwangerschap en bij zwangeren met preeclampsie. Voor de validatie maakten wij gebruik van de aanbevelingen van the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) en de British Hypertension Society (BHS). Volgens het graderingsysteem van de BHS kreeg de Portapres met Return to Flow correctie een B-gradering voor diastolische bloeddruk en een C-gradering voor systolische bloeddruk. De criteria van de AAMI werden bereikt voor zowel de diastolische als de systolische bloeddruk gemeten met de Portapres met Return to Flow correctie.

In hoofdstuk 6 vergelijken we de bepaling van cardiac output geanalyseerd uit de vinger arteriële drukgolf door Modelflow met de meest gangbare methode, Doppler echocardiografie. Deze vergelijking liet een meetfout van 30-40% tussen beide methoden zien. Een soortgelijke meetfout is ook beschreven bij de vergelijking van echocardiografie met thermodilutie. Het voordeel van de Portapres boven echocardiografie is de mogelijkheid van continue registratie en de gemakkelijke toepasbaarheid.

In het algoritme van Modelflow zitten verscheidene aortakaracteristieken die mogelijk zouden veranderen in de zwangerschap. Daarom hebben wij in deze studie in de zwangerschap, seriële metingen van aortacompliance en aortadiameter verricht. Wij vonden inderdaad een toename van de aortacompliance in de zwangerschap, maar geen verandering in aortadiameter.

Conclusie

Bij vrouwen, bij wie de zwangerschap later gecompliceerd wordt door preeclampsie, zwangerschapshypertensie of foetale groeivertraging, blijken de hemodynamische veranderingen aan de zwangerschap en de autonome cardiovasculaire regulatie anders te verlopen dan bij vrouwen met een ongestoorde zwangerschap. Deze verschillen zijn al vroeg in de zwangerschap waarneembaar en detecteerbaar met behulp van non-invasieve meetmethoden. Door deze bevindingen met Doppler metingen van de arteria uterina te combineren was vroege selectie van vrouwen met een verhoogd risico op preeclampsie of foetale groeivertraging met ons model mogelijk. Wij vonden in onze groep vrouwen een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 100 % bij 20 weken zwangerschapsduur.

Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of de resultaten van ons model reproduceerbaar zijn. Indien dit het geval is hebben we een testmethode ontwikkeld die we op grote schaal kunnen toepassen. Daarnaast zou dit model mogelijkheden kunnen bieden voor het opzetten van preventiestudies, gericht op die vrouwen die ook daadwerkelijk een verhoogd risico hebben.