Maastricht University

# Placental syndrome

Citation for published version (APA):

Severens - Rijvers, C. A. H. (2018). *Placental syndrome: early pregnancy adaptation and placental development*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. https://doi.org/10.26481/dis.20181123cs

**Document status and date:**
Published: 01/01/2018

**DOI:**
10.26481/dis.20181123cs

**Document Version:**
Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

**General rights**
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

**Take down policy**
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 19 Apr. 2024

# Summary

# Summary

*Emerging evidence on how placental structure and function contribute to successful pregnancy has changed our view in pregnancy-related complications. Many great obstetrical syndromes have recently been shown to share a common etiology, which is associated with disorders of deep placentation starting with defective spiral artery remodeling. These disorders have been put together in one umbrella group named 'placental syndrome', as previously explained. This thesis focusses on the role of placental angiogenesis in the pathophysiology of placental syndrome. The findings of this thesis conclude that not only biomarkers for endothelial dysfunction but also angiogenic factors measured in the maternal circulation deviate already in early pregnancy before the clinical onset of placental syndrome. Results are even more pronounced in early-onset disease. Furthermore, we illustrate the differences in angiogenesis by morphometrically investigating placental villous and vascular development, bringing us one step closer to unravelling the pathophysiology of placental syndrome. The main findings of each chapter will be summarized below.*

## Part 1: Circulating biomarkers during early pregnancy and the recurrence of placental syndrome.

The first part of this thesis investigates possible biomarkers in the maternal circulation during early pregnancy, in women who develop recurrent placental syndrome and their counterparts who do not. **Chapter 2** describes early pregnancy adaptation of the lipid profile in women who developed recurrent preeclampsia (PE) and women who remained normotensive during their subsequent pregnancy, as dyslipidemia relates to biochemical stress upon the vasculature. In normal pregnancy, low-density-lipoprotein (LDL) cholesterol declines transiently in the first trimester, whereas in women destined to develop recurrent PE this decline is absent. This observation points to an abnormal early adaptation of lipid metabolism to pregnancy preceding clinical manifestation of PE. LDL has also been shown to reduce important angiogenic receptors, namely vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2 (VEGF-R1 and VEGF-R2, respectively), implying that placental vascular development could be either increased or decreased depending on which receptor predominates in placentas from preeclamptic women compared to women without PE. Furthermore, the observed rise of high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol during early normal pregnancy stagnates in women with imminent PE indicating these women may have an unfavorable lipid profile that relates to endothelial dysfunction. One of the central hallmarks of healthy pregnancy is the early-pregnancy drop in vascular resistance along with the rise in arterial compliance. In **Chapter 3** the role of early preg-

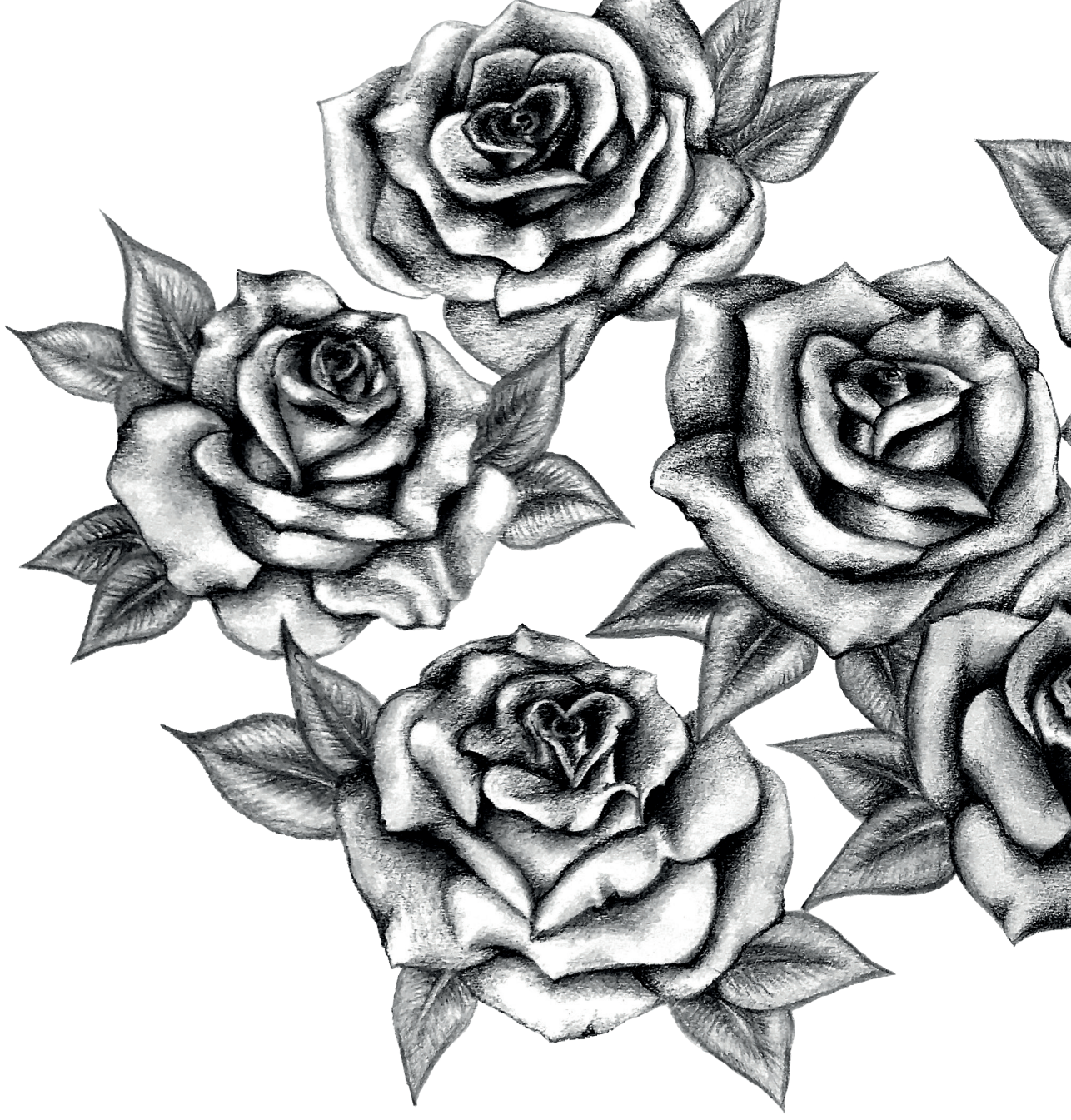
nancy adaptation to endothelium homeostasis is investigated by measuring asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and its related counterparts-metabolites. ADMA is an endogenous inhibitor of one of the major endothelium-derived vasodilator substances, nitric oxide (NO). ADMA and its metabolites symmetric dimethyl arginine (SDMA), L-citrulline and L-arginine are studied in women with recurrent hypertensive pregnancy and in women who remained normotensive in their subsequent pregnancy. Even before pregnancy, lower SDMA and L-citrulline concentrations are found in recurrent hypertensive women. The lower L-citrulline levels suggest that there is a lower NO production, which is not only associated with an increased risk for endothelial dysfunction but may also affect placental angiogenesis. Moreover, by mid-pregnancy, L-arginine (a precursor of NO) tends to be lower in the recurrent hypertensive group, a finding that along with the lower levels of L-citrulline may suggest reduced NO production and availability along with insufficient available NO-precursor in these women. **Chapter 4** depicts early pregnancy adaptation to the fibrinolytic system in relation to endothelial integrity in women who developed recurrent hypertensive disease in their next pregnancy and those who remained normotensive. To this end, concentrations of plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) and total fibronectin are measured, and the relationship with pre-pregnant plasma volume as measure of cardiovascular reserve is investigated. PAI-2 functions as placenta-specific protease inhibitor released by trophoblast cells and accelerates the conversion of plasminogen into plasmin, thereby degrading a blood clot. Since it is released by trophoblast cells, PAI-2 is also considered a marker for the total amount of functioning trophoblast. Fibronectin on the other hand promotes fibrin deposition in the extracellular matrix as a response to mechanical stimuli and is therefore regarded as a marker for endothelial stress. In addition, it decreases the stimulatory effect of fibrin and fibrinogen on plasmin formation by tissue plasminogen activator resulting in the preservation of a blood clot, which is the opposite effect of PAI-2. Fibronectin concentrations are consistently higher during pregnancy in women with recurrent hypertensive disease. In the subgroup of women with pre-pregnant subnormal plasma volumes, fibronectin levels are even higher already before pregnancy. In contrast, PAI-2 levels are lower in mid-pregnancy in women with a recurrent hypertensive pregnancy. This change is mostly caused by recurrent hypertensive women who also had subnormal pre-pregnant plasma volumes. These results indicate that the degree of pregnancy adaptation to the fibrinolytic system is at least partly related to a pre-existent increased risk profile for endothelial dysfunction. Moreover, placental angiogenesis may be affected in women with recurrent hypertensive disorders, since both fibronectin and PAI-2 are involved in branching angiogenesis in the placenta. Another important factor in branching angiogenesis is oxidative stress. In **Chapter 5** total antioxidant capacity is studied in early pregnancy of women with a pregnancy complicated by a recurrent hypertensive disease or by small for gestational age infancy (recurrent PS) and compared to women who had a normal subsequent pregnancy. Women with recurrent

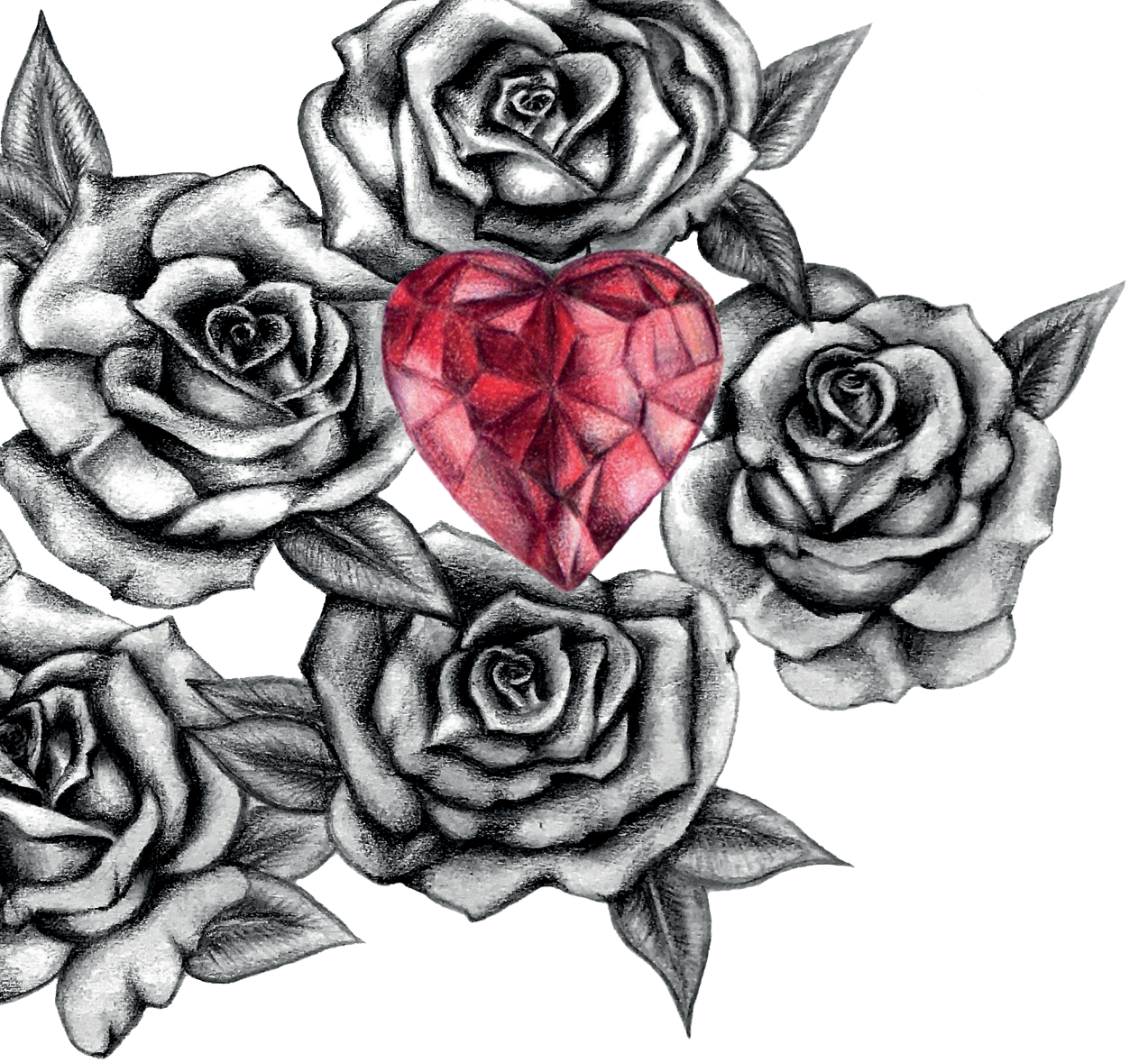
PS show higher antioxidant capacity measured as TEACC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity Corrected for uric acid) before pregnancy and again at 20 weeks of pregnancy. Furthermore, women with recurrent PS show a diminished hemodynamic adaptation to pregnancy. These findings suggest that the higher pre-pregnant antioxidant activity as indicated by TEACC levels in recurrent PS are an adaptive response triggered by chronic subclinical vascular damage and chronic low-grade inflammation. This suggests that in recurrent PS the anti-oxidant system is at first triggered to counterbalance these vascular and inflammatory changes, before ultimately being overwhelmed by these changes leading to the clinical stage of the disease.

## Part 2: Placental vascular development in placentalsyndrome.

The second part of this thesis investigates placental vascular development in order to provide more insight into the pathophysiology of placental syndrome. In **Chapter 6** we review normal placental angiogenesis and villous development and compare this to changes observed in placental syndrome. We hypothesize that placental vascular development plays a crucial role in the pathophysiology of placental syndrome and that villous vascularization is influenced by the degree and timing of spiral artery maladaptation, the type of hypoxic state (uteroplacental hypoxia versus postplacental hypoxia/intervillous hyperoxia) and the type of pre-existing risk factors for endothelial dysfunction. We believe that severe spiral artery maladaptation occurring in early pregnancy eventually results in postplacental hypoxia/intervillous hyperoxia and leads to the histological picture of distal villous hypoplasia, in which the clinical picture depends on the type of maternal endothelial dysfunction profile: risk factors associated with metabolic syndrome result in severe early-onset PE with FGR, whereas other risk factors for endothelial dysfunction (such as pre-existing hypertension, smoking) result in severe early-onset FGR only. Moderate spiral artery maladaptation occurring somewhat later in pregnancy leads to uteroplacental hypoxia and the histological picture of accelerated placental maturation. Again, the clinical picture (PE or FGR) depends on the type of maternal endothelial dysfunction profile. We contemplate that this hypothesis could be investigated by studying umbilical and uterine artery Doppler velocimetry as a measure for the type of hypoxia and correlating these with morphometric villous vascularization measurements and clinical data. Finally, in **Chapter 7** we test our hypothesis that placental villous vascularization is correlated with umbilical and uterine artery Doppler velocimetry and clinical data using a pilot study. The hypoxic state is derived from umbilical artery Doppler velocimetry indices, in which absent or reversed enddiastolic flow (ARED) is associated with postplacental hypoxia/intervillous hyperoxia, while preserved enddiastolic flow (PED) combined with an increased pulsatility index of the uterine artery is associated with uteroplacental hypoxia. The data show a gradual

scale where vascularization parameters increase with decreasing severity of umbilical artery Doppler indices towards the levels in control placentas, thereby providing support for our hypothesis that the hypoxic state plays an important role in the pathophysiology of placental syndrome. This finding could provide perspectives for clinical management resulting in an even more important role for umbilical artery Doppler velocimetry indices.





# Appendix


Nederlandse Samenvatting
Valorization
Curriculum Vitae
Dankwoord

N

# Nederlandse Samenvatting

# Nederlandse Samenvatting

*Er komen steeds meer onderzoeksresultaten bij over hoe de opbouw en functie van de placenta (moederkoek) bijdragen aan een succesvolle zwangerschap. Deze resultaten hebben ons inzicht in zwangerschapsgerelateerde complicaties drastisch veranderd. Van veel grote verloskundige aandoeningen is onlangs aangetoond dat ze een gemeenschappelijke etiologie delen die gepaard gaat met stoornissen in de placentatie, de vroege ontwikkeling van de placenta. Dit begint met een afwijkende aanpassing aan de zwangerschap van de spiraalarteriën van de moeder. Dit zijn de bloedvaten in de baarmoeder die de placenta van bloed voorzien (en dus zuurstof en voedingsstoffen voor de foetus, het ongeboren kind). Deze aandoeningen zijn samengebracht onder één overkoepelende term 'placentair syndroom'. Hieronder vallen de volgende aandoeningen: zwangerschapshypertensie (verhoogde bloeddruk), zwangerschapsvergiftiging (gedefinieerd door een verhoogde bloeddruk in combinatie met eiwitverlies in de urine) en HELLP syndroom (acroniem van Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets, wat staat voor een afbraak van rode bloedcellen, gestoorde leverfunctie en tekort aan bloedplaatjes), intra-uteriene groeiretardatie (IUGR, een te klein kind voor de zwangerschapsduur), spontane vroeggeboorte waarvoor geen andere oorzaak aan te wijzen is, foetale sterfte en loslating van de placenta. Dit proefschrift richt zich op de rol van de placentaire bloedvatontwikkeling (angiogenese) in de ziekteleer (pathofysiologie) van placentair syndroom. Hierin wordt een belangrijke rol gespeeld door endotheel, een bedekkend laagje cellen van o.a. bloedvaten. De resultaten van dit proefschrift tonen aan dat niet alleen biomarkers voor een slecht functionerend endotheel (endotheeldysfunctie), maar ook angiogene factoren gemeten in de moederlijke bloedsomloop al in de vroege zwangerschap afwijken, zelfs vóór het ontstaan van klinische symptomen van placentair syndroom. De resultaten zijn zelfs meer uitgesproken bij het zogenaamde 'vroege' placentair syndroom, waarbij de ziekte optreedt voor de 34e week van de zwangerschap. Daarnaast illustreren we de verschillen in angiogenese met behulp van onderzoek van de placentaire vlok- en bloedvatontwikkeling, waardoor we een stap dichter bij de ontrafeling van de pathofysiologie van placentair syndroom komen. De belangrijkste bevindingen van elk hoofdstuk worden hieronder samengevat.*

## Deel 1: Circulerende biomarkers in vroege zwangerschap en recidief placentair syndroom

Het eerste deel van dit proefschrift onderzoekt mogelijke biomarkers in de moederlijke bloedsomloop tijdens de vroege zwangerschap bij vrouwen die een recidief placentair syndroom ontwikkelen en vergelijkt deze vrouwen met vrouwen die geen recidief ontwikkelen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de vroege aanpassing van het cholesterolprofiel bij vrouwen die recidiverende zwangerschapsvergiftiging ontwikkelden en vrouwen die een

normale bloeddruk hebben in hun volgende zwangerschap. Bij een normale zwangerschap neemt het lage-dichtheids-lipoproteïne (LDL) cholesterol (het 'slechte' cholesterol) tijdelijk af in het eerste trimester, terwijl bij vrouwen die later in de zwangerschap een recidief zwangerschapsvergiftiging ontwikkelen deze afname ontbreekt. Deze waarneming wijst op een abnormale aanpassing van het cholesterol metabolisme in de vroege zwangerschap, voorafgaande aan de klinische manifestatie van zwangerschapsvergiftiging. Van LDL is ook aangetoond dat het belangrijke angiogene receptoren vermindert, wat impliceert dat placentaire bloedvatontwikkeling kan afnemen of toenemen afhankelijk van welke receptor de overhand heeft in placenta's van vrouwen met of zonder zwangerschapsvergiftiging. Bovendien nemen we een stijging van hoge-dichtheids-lipoproteïne (HDL) cholesterol (het 'goede' cholesterol) in vroege normale zwangerschap waar, welke stagneert in vrouwen die een recidief zwangerschapsvergiftiging ontwikkelen. Dit wijst erop dat deze laatste groep vrouwen mogelijk een ongunstig cholesterolprofiel hebben wat gerelateerd is aan endotheeldysfunctie. In **Hoofdstuk 3** wordt de rol van vroege zwangerschapsadaptatie naar endotheel huishouding onderzocht door het meten van asymmetrisch dimethylarginine (ADMA) en de gerelateerde metabolieten. ADMA is een remmer van een van de belangrijkste endotheel-afgeleide vaatverwijdende stoffen, namelijk stikstofmonoxide (NO). ADMA en de gerelateerde metabolieten symmetrisch dimethylarginine (SDMA), L-citrulline en L-arginine zijn onderzocht bij vrouwen met een recidief zwangerschap met hoge bloeddruk en bij vrouwen met een normale bloeddruk. Zelfs vóór de zwangerschap worden lagere SDMA en L-citrulline spiegels gevonden bij de vrouwen met een hoge bloeddruk. De lagere L-citrulline spiegel suggereert dat er een lagere NO-productie is, wat niet alleen geassocieerd is met een verhoogd risico op endotheeldysfunctie, maar ook de placentaire bloedvatontwikkeling kan beïnvloeden. Bovendien lijkt L-arginine (een voorloper van NO) halverwege de zwangerschap lager te zijn bij de vrouwen met een verhoogde bloeddruk. **Hoofdstuk 4** beschrijft vroege zwangerschapsadaptatie aan het fibrinolytische systeem met betrekken tot endotheel integriteit. Dit fibrinolytische systeem zorgt ervoor dat een bloedstolsel langzaam wordt afgebroken. Er worden wederom vrouwen vergeleken die een recidief verhoogde bloeddruk ontwikkelen met vrouwen die een normale bloeddruk hebben in hun volgende zwangerschap. Hiertoe worden de bloedspiegels van plasminogeen-activator-inhibitor-2 (PAI-2) en totaal fibronectine gemeten en wordt de relatie met het plasmavolume (onderdeel van bloed) onderzocht. PAI-2 wordt geproduceerd door de placenta en zorgt voor afbraak van een bloedstolsel. Fibronectine daarentegen bevordert de bloedstolling en wordt beschouwd als een marker voor endotheel stress. Fibronectine spiegels zijn consequent hoger tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een recidief verhoogde bloeddruk. In de deelgroep van vrouwen die voor de zwangerschap ook lage plasmavolumes hebben, zijn de fibronectine spiegels zelfs al vóór de zwangerschap hoger. Daarentegen zijn de PAI-2 spiegels lager halverwege de zwangerschap bij deze vrouwen. Deze lagere spiegels worden met

name gezien bij de vrouwen die ook een laag plasmavolume hebben. Deze resultaten geven aan dat de mate van aanpassing aan de zwangerschap van het fibrinolytische systeem ten minste gedeeltelijk gerelateerd is aan een reeds bestaand verhoogd risico voor endotheeldysfunctie. Bovendien kan de placentaire bloedvatontwikkeling beïnvloed worden, aangezien zowel PAI-2 als fibronectine een rol spelen hierin. Een andere belangrijke rol in de bloedvatontwikkeling wordt ingevuld door oxidatieve stress. Oxidatieve stress is een stofwisselingstoestand waarbij er meer reactieve (tegenwerkende) zuurstofverbindingen vrijkomen dan gebruikelijk. Er komen bepaalde stoffen in het lichaam die een reactie aangaan met zuurstof. Deze stoffen heten vrije radicalen en worden weggevangen door antioxidanten. In **Hoofdstuk 5** wordt de totale antioxidantcapaciteit bestudeerd bij vrouwen met een recidief verhoogde bloeddruk of met de geboorte van een te klein kind (recidief placentair syndroom) en vrouwen zonder recidief. Vrouwen met recidief placentair syndroom vertonen een hogere antioxidantcapaciteit gemeten als TEACC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity gecorrigeerd voor urinezuur) vóór de zwangerschap en opnieuw bij 20 weken zwangerschap. Bovendien vertonen deze vrouwen een verminderde hemodynamische aanpassing aan de zwangerschap (hiermee worden de eigenschappen van de bloedstroom bedoeld). Deze bevindingen suggereren dat de hogere antioxidantcapaciteit in de vrouwen met recidief placentair syndroom een adaptieve respons is die wordt uitgelokt door langdurige vaatschade en laaggradige ontsteking. Dit doet vermoeden dat in recidief placentair syndroom het antioxidant systeem in eerste instantie wordt geactiveerd om deze vaatschade en ontsteking tegen te gaan, voordat het systeem uiteindelijk overmeesterd wordt en leidt tot het klinisch stadium van de ziekte.

## Deel 2: Placentaire angiogenese in placentair syndroom

Het tweede deel van dit proefschrift onderzoekt de placentaire angiogenese en vlokken (villi, waaruit de placenta is opgebouwd en waarin zich de bloedvaten bevinden) om meer inzicht te geven in de pathofysiologie van het placentair syndroom. In **Hoofdstuk 6** bespreken we normale placentaire angiogenese en villeuze ontwikkeling en vergelijken we deze met veranderingen waargenomen in placentair syndroom. We veronderstellen dat placentaire angiogenese een cruciale rol speelt in de pathofysiologie van placentair syndroom en dat de villeuze bloedvatvoorziening wordt beïnvloed door de mate en timing van afwijkende spiraalarterie adaptatie, het type zuurstoftekort (hypoxie) en het type van reeds bestaande risicofactoren voor endotheeldysfunctie. Er zijn twee soorten hypoxie van belang bij placentair syndroom: zogenaamde uteroplacentaire hypoxie en postplacentaire hypoxie. Wij geloven dat ernstige spiraalarterie maladaptatie die optreedt tijdens de vroege zwangerschap uiteindelijk resulteert in postplacentaire hypoxie en leidt tot het

microscopisch beeld van distale villeuze hypoplasie (een beeld van ernstige versnelde uitrijping van de placenta), waarbij het klinische beeld afhankelijk is van het type moederlijk endotheeldysfunctie profiel: risicofactoren geassocieerd met metabool syndroom leiden tot vroeg optredende ernstige zwangerschapsvergiftiging met de geboorte van een te klein kind, terwijl andere risicofactoren voor endotheeldysfunctie (zoals reeds bestaande verhoogde bloeddruk, roken) alleen resulteren in vroeg optredende ernstige groeiachterstand van het kind (dus zonder zwangerschapsvergiftiging). Matige verstoring van de spiraalarterie adaptatie die wat later in de zwangerschap optreedt leidt tot uteroplacentaire hypoxie en het microscopisch beeld van ('reguliere') versnelde placentaire uitrijping. Ook hier is het klinische beeld (zwangerschapsvergiftiging of groeiachterstand van het kind) afhankelijk van het type moederlijk endotheeldysfunctie profiel. Wij denken dat onze hypothese zou kunnen worden onderzocht door de bloedstroom in de navelstrengslagader en de baarmoederslagader te bestuderen als een maat voor het type hypoxie en deze te correleren met microscopische placentaire bloedvatmetingen en klinische gegevens. Ten slotte testen we in **Hoofdstuk 7** onze hypothese dat placentaire bloedvatvoorziening is gecorreleerd met navelstreng- en baarmoederslagader snelheidsmetingen en klinische gegevens met behulp van een pilot-onderzoek. De hypoxische toestand is afgeleid van navelstrengslagers snelheidsmetingen, waarbij een afwezige of omgekeerde bloedstroom (ARED) geassocieerd is met postplacentaire hypoxie, terwijl een behouden bloedstroom (PED) gecombineerd met een verhoogde pulsatiliteitsindex van de baarmoederslagader geassocieerd is met uteroplacentaire hypoxie. De resultaten laten een geleidelijke schaal zien waarbij placentaire bloedvatparameters toenemen met een dalende ernst van navelstrengslagader snelheidsmetingen naar de niveaus in controle placenta's. Deze gegevens bieden ondersteuning voor onze hypothese dat de hypoxische toestand een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van placentair syndroom. Deze bevinding zou perspectieven kunnen bieden voor klinisch management, resulterend in een nog belangrijkere rol voor het verrichten van navelstrengslagader snelheidsmetingen.