

Asphyxia during birth : biochemical and morphological study in basal ganglia : implication of hypothermia

Citation for published version (APA):

Loidl, C. F. (1997). *Asphyxia during birth : biochemical and morphological study in basal ganglia : implication of hypothermia*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/1997

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.

CHAPTER 7

7.1. SUMMARY

Acute perinatal asphyxia (PA) is still the major cause of death and neurological injury in newborn infants at term. A non-invasive experimental model that allows to study short- and long-term consequences of PA is described.

The percentage of survival after PA depends on: a) duration of PA and b) temperature at which asphyxia is induced. At a body temperature of 37°C, PA lasting over 22 minutes results in 100% mortality whereas if PA ends before 16 minutes, there is 100% survival. At 30°C, there is 100% survival if the duration of PA is up to a period of 30 minutes. At 15°C, PA lasting up to 100 minutes still results in 100% survival. At 37°C, PA mortality can be decreased by shifting temperature from 37°C to 15°C during the asphyctic period, if this shifting is performed within the first 15 minutes of the beginning of asphyxia. Later than this 15 minute period, shifting temperature no longer prevents mortality.

A slight decrease in mortality rate can be achieved by administering glutamate antagonists to the mother, one hour before delivery. NMDA and AMPA antagonists (+)MK 801 and NBQX produced only a slight increase in survival at maximal doses; their effect was improved when both were simultaneously administered.

Several metabolic products and excitatory aminoacids were monitored using in vivo microdialysis in subcutaneous tissue for 40-80 minutes following delivery. The most important changes produced by PA at 37°C were seen in Glu and Asp levels, which presented a maximal increase after a 10-11 minute asphyctic period. At 15°C, PA produced no change in Glu and Asp.

Adult rats surviving asphyctic periods longer than 19 minutes at 37°C showed chronic alterations in the release of neurotransmitters, this was monitored with in vivo microdialysis in the basal ganglia. After 6 months, the main change observed in rats subjected to subsevere PA (19-20 minutes) was an increase in DA levels; those subjected to severe PA (≥ 20 min) presented a decrease in DA levels compared with controls. However, both groups presented a decreased DA release following stimulation with D-amphetamine.

Morphological studies demonstrated that NADPH-d reactivity is enhanced in striatal and cortical neurons containing-NO secondary to subsevere or severe PA. After subsevere and severe PA, an increase in neuronal NADPH-d staining in pups, and chronic changes in the adult animals, revealed by cytomegalic neurons containing-NO, was observed. Another observation was that these changes may be prevented by cold treatment. Immunostaining to glial fibrillary acidic protein (GFAP) revealed that subsevere and severe PA induce chronic changes in the expression of these intermediate filaments in striatum, substantia nigra and cortex. PA induced under hypothermic conditions (15°C) prevents reactive astrogliosis. Immunostaining to 230 Kd neurofilaments (NF) revealed that subsevere and severe PA induce chronic changes in the expression of these intermediate filaments

in the striatum. Changes observed in this type of NF indicate that PA induces neuronal filamentous accumulation compatible with several diseases.

Therefore, this experimental model appears to be useful to study short- and long-term consequences of hypoxic-ischemic lesions in rats, induced under conditions similar to those found in labour in clinical situations.

Further studies on cold therapy for the treatment of severe PA should be re-examined and carried out without delay. Asphyxia during birth may be a factor contributing to the development of neurodegenerative diseases, such as accelerated ageing processes, Parkinson's and Alzheimer's diseases. An irreversible cerebral lesion, resulting from PA, is a tragedy for a child and its family. Also, it increases medical, social and economic demands on society. Therefore, one of the objectives of obstetric and neonatal care - that also is a challenge to science - is to decrease the number of children damaged by PA.

7.2. SAMENVATTING

Acute perinatale asfyxie (PA) is nog steeds de belangrijkste oorzaak van sterfte en neurologische beschadiging bij a terme pasgeborenen. Een non-invasief experimenteel model dat het mogelijk maakt de vroege en late gevolgen van perinatale asfyxie te bestuderen, wordt beschreven.

Het overlevingspercentage na PA hangt af van de duur, zowel als van de temperatuur waarbij de asfyxie werd geïnduceerd. Bij een lichaamstemperatuur van 37°C, gaat een asfyctische periode van langer dan 22 minuten gepaard met 100% mortaliteit, terwijl 100% overleving optreedt bij een asfyctische periode korter dan 16 minuten. Bij een lichaamstemperatuur van 30°C echter, wordt 100% overleving gezien tot 30 minuten PA, terwijl bij een temperatuur van 15°C, 100% overleving wordt gezien bij 100 minuten PA. De mortaliteit ten gevolge van PA kan gereduceerd worden door de temperatuur te veranderen van 37°C naar 15°C gedurende de periode dat asfyxie wordt geïnduceerd, maar alleen als dat gebeurt binnen 15 minuten na de start van de asfyxie. Na deze tijd, voorkomt verandering in temperatuur geen mortaliteit.

Een kleine reductie van mortaliteit wordt ook verkregen door 1 uur voor de bevalling glutamine antagonisten aan de moeder toe te dienen. De NMDA en AMPA antagonisten (+)MK 801 en NBQX gaven maar een kleine stijging te zien in overleving bij een maximale dosis maar het effect werd verhoogd als beide tegelijkertijd werden toegediend.

Verschillende metabole producten en excitatoire aminozuren werden gemonitord middels microdialyse in het onderhuidse weefsel gedurende 40-80 minuten na de bevalling. De meest opvallende veranderingen tijdens PA bij 37°C traden op in glutamaat (Glu) en aspartaat (Asp) spiegels met een maximale toename na een 10-11 minuten durende asfyctische periode. PA bij 15°C bleek veranderingen in Glu and Asp spiegels te voorkomen.

Volwassen ratten die periodes van asfyxie langer dan 19 minuten bij 37°C overleven, vertonen chronische verhoging van het vrijkomen van neurotransmitters gemonitord met in vivo microdialyse in de basale ganglia. De belangrijkste verandering die gezien wordt in ratten 6 maanden na matig-ernstige PA (19-20 minuten) was een toename van Dopamine (DA) spiegels, terwijl de ratten die blootgesteld zijn aan extreme perinatale asfyxie (≥ 20 min) een daling in DA-spiegels laten zien, in vergelijking met de controles. Echter na stimulatie met D-amp hetamine is in beide groepen een daling in DA uitscheiding te zien.

Morphologische studies toonden aan dat NADPH-d reactiviteit verhoogd is in de NO bevattende striatale en corticale neuronon, optredend na matige of ernstige PA. Een toename in neuronale NADPH-d kleuring bij pups, zowel als chronische veranderingen in volwassen dieren, aangetoond door corticale neuronon die NOS bevatten, kon gezien worden na matige en ernstige PA. Tevens werd gezien dat deze veranderingen voorkomen kunnen worden door "koude behandeling".

Immunokleuring op gliale fibrillaire eiwitten (GFAP) toonde aan dat matige en ernstige PA chronische veranderingen in de expressie van deze vezels in het striatum, de substantia nigra en de cortex teweegbrengt. PA bij onderkoeling (15°C) voorkomt reactieve astrocytose. Immunocytochemische aankleuring van 230 kD neurofilamenten (NF) toonde aan dat matige en ernstige PA chronische veranderingen in de hoeveelheid van deze intermediaire filamenten in het striatum teweegbracht. Veranderingen die gezien werden in dit type neurofilamenten geven aan dat PA een toename in het aantal neuronale vezels induceert, compatibel met verschillende ziektes.

Daarom schijnt dit experimentele model waardevol te zijn om bij ratten de korte en langdurige gevolgen van hypoxie-ischemie, toegebracht onder identieke omstandigheden zoals die plaatsvinden tijdens de bevalling, te bestuderen.

Verdere studies naar "koude therapie" voor de behandeling van ernstige PA zouden op korte termijn opnieuw geëvalueerd en uitgevoerd moeten worden. Asfyxie gedurende de geboorte kan een factor zijn die bijdraagt aan de ontwikkeling van neurodegeneratieve ziekten zoals versnelde ouderdomsprocessen, en de ziekte van Parkinson en Alzheimer.

Een onherstelbaar hersenletsel als gevolg van PA is een tragedie voor het kind en zijn familie, en verhoogt de benodigde medische, sociale en economische middelen. Bovendien is het verkleinen van het aantal op deze manier beschadigde kinderen één van de doelstellingen van de obstetrische en neonatale zorg, en een uitdaging voor de wetenschap.