

# Hemodynamic and volume adaptation to pregnancy : studies in the chronically instrumented conscious rat

Citation for published version (APA):

Slangen, B. F. M. (1997). *Hemodynamic and volume adaptation to pregnancy : studies in the chronically instrumented conscious rat*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19971219bs>

## Document status and date:

Published: 01/01/1997

## DOI:

[10.26481/dis.19971219bs](https://doi.org/10.26481/dis.19971219bs)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 30 May. 2023

# Summary

In early pregnancy, changes can be observed in the maternal cardiovascular system, renal function and in volume homeostasis. The onset of, and interrelationship between these adaptations is not clear. Understanding the physiological meaning and underlying mechanisms of these adaptations is important in the study of the pathogenesis of pregnancy complications, such as intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. These complications are not only preceded by defective placentation, but also by abnormal development of the hemodynamic, renal and volume changes.

The objective of this thesis was in the first place to describe the hemodynamic and volume changes in rat pregnancy, and in the second place to explore possible triggers for the initial changes.

CHAPTER 1 is a review of the literature with regard to the cardiovascular system, renal function and volume homeostasis in pregnancy. The endocrine changes in pregnancy and pseudopregnancy, and their possible role in the initiation of the cardiovascular, renal and volume adaptation to pregnancy are discussed.

CHAPTER 2 is an observational study to determine the onset of, and interrelationship between the cardiovascular adaptations in rat pregnancy. The most important finding of this study is an increase in cardiac output shortly after implantation (day 6), due to a rise in stroke volume. The observed rise in stroke volume seems to result from a fall in afterload, a rise in preload and a rise in cardiac contractility. The decrease in peripheral vascular resistance in early pregnancy is generally considered to be entirely responsible for the fall in afterload. However, a rise in aortic compliance may contribute to the decrease in afterload as well.

IN CHAPTER 3 we studied aortic compliance and distensibility in rat pregnancy. The main finding of this study is an increase in aortic compliance between days 4 and 10 of pregnancy, without a change in aortic diameter. Histological analysis of the aortic wall structure did not show any differences between late-pregnant and nonpregnant rats. We speculate that the rise in aortic compliance and distensibility, together with the decrease in total peripheral resistance, in early pregnancy serve to accommodate the increase in stroke volume, thus preventing a rise in blood pressure and arterial wall stress.

It has been reported that the high-flow low-resistance circulation of pregnancy is accompanied by an elevated plasma renin activity. This suggests that

early pregnancy hemodynamics may be associated with a relative vascular underfill. However, in the rat, this relative vascular underfill does not trigger a rise in heart rate, indicating that reflex regulation of heart rate may have changed during early pregnancy.

IN CHAPTER 4 we evaluated whether changes in the autonomic control of heart rate and blood pressure occur in rat pregnancy. Spectral analysis of spontaneously occurring variations in blood pressure and heart rate did not reveal any changes in the autonomic nervous system in early pregnancy. Thus, the fall in afterload in early pregnancy in the rat does not seem to induce a state of relative vascular underfill, and develops without activation of the sympathetic nervous system.

IN CHAPTER 5 we investigated the changes in volume homeostasis in early pregnancy. Volume expansion can be expected to raise preload, and thus increase stroke volume and cardiac output. Plasma volume expansion in early pregnancy can be accomplished by fluid retention and/or a shift of extracellular fluid toward the vascular compartment. The gradual synchronous increase in total body water, extracellular fluid volume and plasma volume in this study suggests that the increase in plasma volume observed in early pregnancy results from expansion of the extracellular volume by fluid retention rather than by redistribution of the extracellular volume.

In the second part of the thesis we investigated some candidates that could be responsible for the initiation of the adaptations to pregnancy.

IN CHAPTER 6 the cardiovascular adaptations in pseudopregnant rats were studied. The pseudopregnant and pregnant rats showed almost identical hemodynamic adaptations until day 9. This suggests that, at least in the rat, the trophoblast is not essential for the initial hemodynamic adaptation to pregnancy. The similarity in endocrine profile in early rat pregnancy and pseudopregnancy supports the view that maternal hormones are involved in triggering the hemodynamic adaptation. Estradiol-17 $\beta$  is a potential candidate because of its well-known vasodilating effects.

IN CHAPTER 7 we tested the hypothesis that the earliest rise in circulating estradiol-17 $\beta$  levels in rat pregnancy triggers the initial nonselective vasorelaxation of pregnancy, as will be reflected in higher blood flows to both the kidney and skeletal tissue. Our finding of an estradiol-17 $\beta$ -induced vasodilation

## *Summary*

in the vasculature supplying skeletal muscle and skin, but not the kidney, suggests that estradiol-17 $\beta$  alone is not directly responsible for the initial pregnancy-related vasorelaxation.

In conclusion, the studies in this thesis show that cardiac output increases between days 6 and 8 of rat pregnancy, by a rise in stroke volume. This rise in stroke volume, in turn, is triggered by a fall in afterload in early pregnancy, due to a combined fall in peripheral vascular resistance and a rise in aortic compliance. Activation of volume retention will lead to a rise in plasma volume, most likely by salt and fluid retention. The increase in cardiac contractility could be secondary to the higher stroke volume that has to be ejected. However, a direct endocrine stimulus by e.g. estradiol-17 $\beta$  can not be excluded. The trophoblast is not essential for the initiation of the cardiovascular and renal adaptations to pregnancy, since the adaptations are also observed in pseudopregnant rats. Estradiol-17 $\beta$  alone is not the trigger for the generalized vasorelaxation in pregnancy, but may play a major role in mediating the release of potent vasodilators.

# Samenvatting

In de vroege zwangerschap worden veranderingen waargenomen in het hart-en vaatstelsel, de nierfunctie en de volumehomeostase bij de moeder. Het moment waarop deze aanpassingen beginnen en hun onderlinge relatie is niet duidelijk. Inzicht in de fysiologische betekenis van deze aanpassingen en het mechanisme dat eraan ten grondslag ligt is belangrijk voor de studie van de pathogenese van zwangerschapscomplicaties, zoals intra-uteriene groeivertraging en pre-eclampsie. Deze complicaties worden niet alleen voorafgegaan door afwijkende placentatie, maar ook door een afwijkend verloop van de hemodynamische, renale en volumeveranderingen.

Het doel van dit proefschrift is in de eerste plaats de hemodynamische en volumeveranderingen in de zwangere rat te beschrijven, en in de tweede plaats factoren die de initiële veranderingen induceren te exploreren.

HOOFDSTUK 1 bevat een literatuuroverzicht van de veranderingen in het hart-en vaatstelsel, de nierfunctie en de volumehomeostase in de zwangerschap. De endocriene veranderingen in de zwangerschap en schijnzwangerschap, en hun mogelijke rol in de initiatie van de cardiovasculaire, renale en volumeadaptatie aan de zwangerschap, worden besproken.

HOOFDSTUK 2 is een observationele studie om de aanvang en onderlinge relatie van de cardiovasculaire aanpassingen in de zwangerschap van de rat te bepalen. De belangrijkste bevinding van deze studie is een toename van het hartminuutvolume, kort na de implantatie van het embryo (dag 6), door een stijging van het slagvolume. De waargenomen stijging in het slagvolume lijkt het gevolg van een daling in de afterload, een stijging in de preload en een toename van de cardiale contractiliteit. In het algemeen wordt de afname in perifere vasculaire weerstand geheel verantwoordelijk gehouden voor de daling in afterload. Echter, een stijging in de arteriële compliance (=rekbaarheid) kan ook bijdragen aan de daling in afterload.

IN HOOFDSTUK 3 wordt de compliance en distensibiliteit van de aorta bestudeerd. De belangrijkste bevinding van dit hoofdstuk is een toename in de compliance van de aorta tussen dag 4 en 10 van de zwangerschap, zonder verandering in de aortadiameter. Histologische analyse van de structuur van de aortawand laat geen verschillen zien tussen ratten aan het einde van de zwangerschap en niet-zwangere ratten. We speculeren dat de stijging in de compliance en distensibiliteit van de aorta samen met de afname in totale perifere weerstand in de vroege zwangerschap ervoor dienen de toename in het slagvolume te buffer-

en, om op die manier een stijging van de bloeddruk en arteriële wandspanning te voorkomen.

Het is beschreven dat de circulatie in de vroege zwangerschap, die gekenmerkt wordt door een hoge bloeddorstrooming en een lage weerstand, gepaard gaat met een toegenomen plasma renine activiteit. Dit suggereert dat de hemodynamiek in de vroege zwangerschap geassocieerd is met een relatieve vasculaire ondervulling. Echter, deze relatieve vasculaire ondervulling leidt in de rat niet tot een stijging van de hartfrequentie, hetgeen suggereert dat de reflexregulatie van de hartfrequentie veranderd is in de vroege zwangerschap.

IN HOOFDSTUK 4 wordt de regulatie van hartfrequentie en bloeddruk in de zwangerschap van de rat bestudeerd. Spectraalanalyse van spontaan voorkomende variaties in bloeddruk en hartfrequentie, een indicatie voor de activiteit van het autonoom zenuwstelsel, laat geen veranderingen zien in de vroege zwangerschap. De daling in afterload in de vroege zwangerschap in de rat lijkt dus noch te leiden tot een relatieve vasculaire ondervulling, noch tot een activering van het sympatisch zenuwstelsel.

HOOFDSTUK 5 beschrijft de veranderingen in de volumehomeostase in de vroege zwangerschap. Volume-expansie zal leiden tot een stijging van de preload, en zo tot een stijging van het slagvolume en het hartminuutvolume. Expansie van het plasmavolume in de vroege zwangerschap kan tot stand komen door vochtretentie en/of een verschuiving van extracellulaire vloeistof naar het vasculaire compartiment. De geleidelijke synchrone toename in het totale lichaamswater, extracellulaire vloeistof en plasmavolume in deze studie suggereert dat de toename in plasmavolume in de vroege zwangerschap het resultaat is van expansie van het extracellulaire volume door vloeistofretentie en niet door herverdeling van het extracellulaire volume.

In het tweede deel van dit proefschrift worden de factoren die verantwoordelijk kunnen zijn voor de initiële aanpassingen in de zwangerschap onderzocht.

HOOFDSTUK 6 beschrijft de cardiovasculaire aanpassingen in schijnzwangere ratten. De schijnzwangere en zwangere rat hebben vrijwel identieke hemodynamische aanpassingen tot dag 9. Dit suggereert dat, tenminste in de rat, de trofoblast niet essentieel is voor de initiële aanpassingen in de zwangerschap. De gelijkenis tussen de endocriene veranderingen in de vroege zwangerschap van de rat en de schijnzwangere rat, ondersteunt de visie dat moederlijke hormonen



betrokken zijn bij de eerste hemodynamische aanpassingen. Oestradiol-17 $\beta$  is een potentiële kandidaat vanwege zijn welbekende vaatverwijdende effecten.

IN HOOFDSTUK 7 wordt de hypothese getest dat de vroegste toename in circulerende oestradiol-17 $\beta$  spiegels in de zwangerschap van de rat de initiële algehele vasorelaxatie van de zwangerschap induceert, hetgeen weerspiegeld zal worden in een hogere bloeddorstrooming van zowel de nier als het skeletweefsel. Onze bevinding dat oestradiol-17 $\beta$  vasodilatatie induceert in de vaten die het skeletweefsel en de huid voorzien, maar niet in de nier, suggereert dat oestradiol-17 $\beta$  alleen niet direct verantwoordelijk is voor de initiële zwangerschapsgerelateerde vasorelaxatie.

De studies in dit proefschrift leiden tot de conclusie dat het hartminuutvolume toeneemt tussen dag 6 en dag 8 van de zwangerschap van de rat, ten gevolge van een stijging van het slagvolume. De stijging van het slagvolume is op haar beurt geïnduceerd door een daling van de afterload in de vroege zwangerschap, ten gevolge van een gecombineerde daling van de perifere weerstand en een stijging van de compliance van de aorta. De activering van volumeretentie zal leiden tot een stijging van het plasmavolume, waarschijnlijk door vloeistof- en zoutretentie. De toename van de cardiale contractiliteit kan het gevolg zijn van het hogere slagvolume dat geëjecteerd moet worden. Echter, een directe endocriene invloed op het hart door bijvoorbeeld oestradiol-17 $\beta$  kan niet uitgesloten worden. De trofoblast is niet essentieel voor de initiatie van de cardiovasculaire en renale aanpassingen aan de zwangerschap, omdat deze veranderingen ook bij schijnzwangere ratten worden waargenomen. Oestradiol-17 $\beta$  alleen kan niet verantwoordelijk gehouden worden voor de gegeneraliseerde vasorelaxatie in de zwangerschap, maar kan een belangrijke rol spelen in het vrijkomen van potente vasodilatoren.