

Mechanisms of vasodilatation in early pregnancy : studies in instrumented conscious rats and isolated rat arteries

Citation for published version (APA):

van Eijndhoven, H. W. F. (2009). *Mechanisms of vasodilatation in early pregnancy : studies in instrumented conscious rats and isolated rat arteries*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

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 8

SAMENVATTING

In de vroege zwangerschap treden indrukwekkende veranderingen op in de bloedsomloop, nierfunctie en vochtthuishouding bij de moeder. Hoewel de exacte betekenis van deze hemodynamische aanpassingen niet bekend is blijkt een gestoord verloop hiervan te leiden tot ernstige zwangerschapscomplicaties zoals intra-uteriene groeivertraging en pre-eclampsie.

De hemodynamische veranderingen worden vooraf gegaan door een voor de zwangerschap specifieke, systemische vaatverwijding. Inzicht in het mechanisme dat verantwoordelijk is voor deze vaatverwijding kan een belangrijke bijdrage leveren aan het onderzoek naar de oorzaak van de maternale hypertensieve complicaties tijdens de zwangerschap. Doel van dit proefschrift is de exploratie van mogelijke factoren die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de systemische vaatverwijding in de vroege zwangerschap. Omdat de voor de zwangerschap specifieke hemodynamische aanpassingen in de mens en de rat sterk overeenkomen is de rat een geschikt proefdier voor dit onderzoek. Voor de studies beschreven in dit proefschrift werd zowel gebruik gemaakt van een in vivo model als van geïsoleerde arteriën van de rat.

In **hoofdstuk 1** wordt een literatuuroverzicht gegeven van mogelijk factoren die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van de systemische vaatverwijding in de vroege zwangerschap. Op basis van dit overzicht werden de volgende vragen geformuleerd:

- Is het voor de zwangerschap karakteristieke hormonale milieu, wat in de vroege zwangerschap bepaald wordt door steroïden van luteale oorsprong, noodzakelijk voor de inductie van de systemische vaatverwijding?
- Spelen de krachtige vaatverwijders CGRP en ADM onder invloed van deze steroïden een rol bij het ontstaan van de systemische vaatverwijding?
- Is de verminderde contractiele respons van arteriën op verschillende vaatvernauwers, die gevonden wordt aan het einde van de zwangerschap, ook een factor in de vroege zwangerschap? En speelt NO of een veranderde morfometrie van de vaatwand een rol in dit proces?

Hoofdstuk 2 beschrijft de hemodynamische aanpassingen in schijnzwangere ratten met en zonder uterus. In beide groepen wordt vanaf dag 4 van de schijnzwangerschap een toename gezien van het hartminuutvolume en een afname van de perifere vasculaire weerstand. Deze veranderingen zijn vergelijkbaar met de hemodynamische veranderingen in de gewone zwangere rat. Aangezien de hormonale veranderingen in de vroege zwangerschap en schijnzwangerschap van de rat vrijwel identiek zijn, is het aannemelijk dat zowel de trophoblast als de uterus niet nodig zijn voor het ontstaan van de systemische vaatverwijding

SAMENVATTING

in de zwangerschap. Moederlijke hormonen afkomstig van de ovaria (corpus luteum) lijken daarentegen cruciaal voor deze hemodynamische aanpassingen.

De studie beschreven in **hoofdstuk 3** laat zien dat kleine arteriën afkomstig uit het mesenterium van zwangere ratten een sterkere vaatverwijding laten zien na toediening van CGRP dan arteriën van niet zwangere ratten. Tevens wordt aangetoond dat K^+ de afgifte van CGRP uit sensore motor zenuwen in de vaatwand stimuleert. Zowel deze afgifte als het totale gehalte van CGRP in de arteriële vaatwand laat geen verschil zien tussen de zwangere en niet zwangere groep. Deze gegevens tonen aan dat bepaalde arteriën in de vroege zwangerschap gevoeliger zijn voor CGRP zonder dat er meer CGRP beschikbaar is.

In **hoofdstuk 4** wordt de studie beschreven waarin mogelijke mechanismen, die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de toegenomen gevoeligheid voor CGRP in de zwangerschap, verder worden onderzocht. Er wordt aangetoond dat er geen verminderde afbraak van CGRP door MMP-2 in de zwangerschap plaats vindt. Tevens blijkt het aantal CGRP receptoren in mesenteriale arteriën niet te verschillen tussen de zwangere en niet zwangere groep. Directe stimulatie van adenylyl cyclase door forskoline geeft een vergelijkbare arteriële vaatverwijding in beide groepen. Deze bevinding maakt het waarschijnlijk dat de grotere gevoeligheid voor CGRP in de zwangerschap verklaard kan worden door veranderingen ter hoogte van de CGRP-receptor en niet door veranderingen in de signaal transductie voorbij dit niveau in de gladde spiercellen van de vaatwand.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van de vaatverwijdende activiteit van ADM in de zwangerschap. Kleine arteriën werden in de myograaf gestimuleerd door elektrische prikkels waardoor de sympatische zenuwen worden geactiveerd. De afname van de vaatvernauwing ten gevolge van deze prikkels na toediening van ADM was groter in de zwangere groep. Dit verschil werd niet gezien als de vaatvernauwing werd geïnduceerd door rechtstreekse toediening van noradrenaline. Derhalve lijkt dit effect van ADM het resultaat te zijn van een effect op de sympatische zenuwen. Als de arteriën tot vernauwing worden gebracht door K^+ wordt ook een toename van de activiteit van ADM gezien in de zwangere groep. Deze toename treedt echter alleen op nadat de sensore motor zenuwen zijn kapot gemaakt door capsaicine. Dit toont aan dat ADM ook op het niveau van de gladde spiercel een toename van activiteit laat zien, mogelijk door veranderingen in de functie van de gemeenschappelijke receptor van ADM en CGRP.

In **hoofdstuk 6** wordt de afgenomen vasculaire activiteit van mesenteriale arteriën van zwangere ratten na stimulatie van de sympatische zenuwen en na toediening van

CHAPTER 8

noradrenaline en angiotensine II. Deze afgenomen activiteit ten gevolge van de zwangerschap bleef ook bestaan na onderdrukking van NO synthase. Verder bleek de morfometrie van de kleine arteriën van het mesenterium niet te verschillen tussen zwangere en niet zwangere ratten. Deze studie toont aan dat de afgenomen vasculaire activiteit van verschillende vaatvernauwers in de zwangerschap niet het gevolg is van veranderde werking van NO of door morfometrische veranderingen van de arteriële vaatwand.

Concluderend is er niet slechts één factor aan te wijzen die verantwoordelijk is voor de systemische vaatverwijding in de vroege zwangerschap. Veel meer is er sprake van een complex samenspel van verschillende, soms elkaar tegenwerkende, en op verschillende niveaus in de vaatwand aangrijpende factoren die bijdragen aan deze hemodynamische aanpassing in de zwangerschap. Steroïden afkomstig van de ovaria zijn in ieder geval cruciaal en lijken het hele proces van vaatverwijding te dirigeren. Enerzijds is de gevoeligheid van sommige arteriën voor de krachtige vaat verwijder CGRP toegenomen, anderzijds is er sprake van een verminderde contractiele respons op sympatische prikkeling. Dit laatste mogelijk onder invloed van ADM. De verminderde contractiele respons op andere vaatvernauwers lijkt niet te worden bepaald door het endotheel of structurele morfometrische veranderingen van de vaatwand. Verder onderzoek is noodzakelijk om de exacte rol en de onderlinge verbanden tussen de verschillende factoren die een rol spelen bij de systemische vaatverwijding in de vroege zwangerschap te ontrafelen.