

Low plasma volume in the pathophysiology of preeclampsia

Citation for published version (APA):

Aardenburg, R. (2007). *Low plasma volume in the pathophysiology of preeclampsia*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

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.

Summary



Summary

SUMMARY

Hypertensive complications of pregnancy are associated with perinatal- and maternal morbidity and mortality and occur in 6-8% of pregnancies. Underlying disorders such as thrombophilia, hyperhomocysteinemia and angiotensinogen polymorphisms are risk factors for preeclampsia. Formerly preeclamptic women constitute a heterogeneous population, but a large number of them have a low plasma volume. These women respond to pregnancy with circulatory maladaptation instead of the normal response, which consists of a decrease in vascular resistance and an increase in plasma volume and cardiac output. In complicated pregnancies plasma volume expansion is often subnormal. These observations support the view that low plasma volume is involved in inadequate adaptation to pregnancy.

Chapter 2 describes our observations in formerly preeclamptic women with a low plasma volume. These women have a higher risk to develop recurrent hypertensive disorders in a subsequent pregnancy and compared to controls they have a higher body mass index, less cardiovascular reserves, a lower global arterial compliance and raised circulating levels of endothelial stressors. A positive family history for cardiovascular disorders is more frequent in women with a low plasma volume.

In **Chapter 3** formerly preeclamptic women and healthy controls were subjected to acute volume loading. Relative to controls, women with a low plasma volume respond to volume loading with a larger rise in α -atrial natriuretic peptide, pulse rate and cardiac output. These observations support the presence of a reduced venous capacitance.

Chapter 4 presents the response to exercise of women with a low plasma volume compared to controls. Exercise induces a smaller rise in stroke volume and cardiac output, a larger rise in α -ANP and more cardiovascular drift in women with a low plasma volume. These women are unable to sustain an elevation in stroke volume for a period of 60 minutes, which suggests less cardiovascular reserves as compared to controls.

In **Chapter 5** we demonstrate that among formerly preeclamptic women those with the lowest plasma volume and lowest venous capacitance have the highest chance to develop a recurrent hypertensive disorder in a next pregnancy.

Chapter 6 presents our data on the relation between plasma volume and forearm blood flow in response to arterial occlusion as an estimate for endothelial function. Although a low plasma volume does not seem to be causally related to endothelial dysfunction, they are both more common in

Summary

obese women. This study provides evidence a relation between endothelial function and the metabolic syndrome.

We hypothesize that formerly preeclamptic women with a low plasma volume have reduced cardiovascular reserves. In these women cardiovascular function is normal but slightly hyperdynamic. The response to exercise of limited intensity and duration is normal.

Systemic vasodilatation and the institution of a high flow/low resistance circulation is an essential response to pregnancy. In pregnancy volume expansion raises cardiac preload for a prolonged period. Women with a limited venous capacitance have a high α -ANP release in response to plasma volume expansion and do not respond to pregnancy with adequate plasma volume expansion. These women are unable to sustain the elevated cardiac output throughout pregnancy. A compensatory rise in cardiovascular sympathetic drive is achieved in order to meet the higher circulatory demands of pregnancy. But this results in extra mechanical strain upon the endothelium. Systemic vasorelaxation is accompanied by vascular remodeling of the spiral arteries. A higher sympathetic tone in the spiral arteries results in defective placentation and a smaller placenta.

After 20 weeks of gestation fetal growth may cause a mismatch between uteroplacental supply and fetal demand. As a result intervillous hypoxia leads to release of free oxygen radicals and microvillous debris into the maternal circulation. This causes endothelial damage, capillary leakage and reduction of the intravascular compartment. This cascade evolves into a negative spiral that results in a hypersympathetic state with a low output/high resistance circulation and hypertension. Additional constriction of the plasma volume secondary to increasing protein loss and accelerated edema formation, and finally hypoperfusion of nonvital organs will occur.

It remains unclear why these formerly preeclamptic women have a reduced plasma volume. We did not observe renal disorders and it seems unlikely that the subnormal plasma volume results from defects in the renal function.

We have observed that endothelial function is comparable to healthy controls. Therefore persisting endothelial dysfunction is not likely to be related to a subnormal plasma volume.

Potential candidates responsible for a subnormal plasma volume are: 1) Sympathetic hyperactivity. 2) Angiotensinogen polymorphisms. 3) A congenital reduction of the venous compartment in accordance with the Barker hypothesis. It is likely that a subnormal plasma volume is caused by a combination of these factors.

Samenvatting



SAMENVATTING

Hypertensieve aandoeningen van de zwangerschap gaan gepaard met aanzienlijke perinatale- en maternale morbiditeit en mortaliteit. Deze aandoeningen komen voor in 6-8% van alle zwangerschappen. Onderliggende aandoeningen zoals stollingsafwijkingen, hyperhomo-cysteinemie en angiotensinogeen polymorphismen, zijn risicofactoren voor preeclampsie.

Hoewel vrouwen met een voorgeschiedenis van preeclampsie een heterogene groep vormen heeft een groot deel van deze vrouwen een laag plasma volume. Deze vrouwen vertonen een gestoorde circulatoire aanpassing aan de zwangerschap. In plaats van de normale aanpassing waarbij de vaatweerstand daalt en het plasma volume en het hart minuut volume stijgt.

Bij gecompliceerde zwangerschappen is er vaker sprake van een onvoldoende toename van het plasma volume. Dit ondersteunt de gedachte dat een laag plasma volume betrokken is bij een inadequate aanpassing aan de zwangerschap.

Hoofdstuk 2 beschrijft de waarnemingen bij een groep vrouwen met een laag plasma volume en preeclampsie in de voorgeschiedenis. Deze vrouwen hebben een verhoogd risico op het opnieuw doormaken van een hypertensieve aandoening in een volgende zwangerschap en hebben, in vergelijking met gezonde vrouwen, een hogere body mass index, een verminderde cardiovasculaire reserve, verminderde globale arteriële compliantie en verhoogde serumspiegels van endotheliale stressoren. Daarnaast hebben zij vaker een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire aandoeningen.

In **Hoofdstuk 3** worden zowel vrouwen met een voorgeschiedenis van preeclampsie als gezonde proefpersonen blootgesteld aan een acute volumebelasting. In vergelijking met de gezonde proefpersonen vertonen vrouwen met een laag plasma volume een sterkere stijging van het α -atrium natriuretisch peptide, hart frequentie en hart minuut volume. Deze waarnemingen ondersteunen de aanwezigheid van een verlaagde veneuze capacitantie

Hoofdstuk 4 toont de respons van vrouwen met een verlaagd plasma volume op inspanning in vergelijking met gezonde proefpersonen. Gedurende inspanning vertonen vrouwen met een laag plasma volume een geringere stijging van het slagvolume, een sterkere stijging in α -ANP en meer cardiovasculaire drift. Daarnaast blijken zij niet in staat om een stijging in het slagvolume gedurende 60 minuten vol te houden, hetgeen een verminderde cardiovasculaire reserve suggereert.

In Hoofdstuk 5 tonen we aan dat onder vrouwen met een voorgeschiedenis van preeclampsie diegene met het laagste plasma volume en de laagste veneuze capacitantie het meeste kans hebben op het opnieuw doormaken van een hypertensieve aandoening in een volgende zwangerschap.

In Hoofdstuk 6 presenteren we onze gegevens met betrekking tot de relatie tussen plasma volume en post occlusie onderarms doorbloeding als een maat voor endotheel functie. Hoewel er geen verband blijkt te bestaan tussen plasma volume en endotheel dysfunctie, komen beide vaker voor bij obese vrouwen. Deze studie toont aan dat er een verband is tussen endotheel functie en het metabole syndroom.

Onze hypothese is dat vrouwen met een voorgeschiedenis van preeclampsie en een laag plasma volume een verminderde cardiovasculaire reserves hebben. Cardiovasculair gezien functioneren deze vrouwen normaal, zij het dat er sprake is van een lichte mate van hyperdynamische circulatie. Daarbij is hun respons op lichte inspanning van een korte duur ongestoord.

Een systemische vaatverwijding en het tot stand komen van een hoge flow/lage weerstand circulatie is een essentiële aanpassing aan de zwangerschap. Bij zwangerschap ondersteunt een plasma volume expansie een langdurige toename van de cardiale pre-load. Vrouwen met een verminderde veneuze capacitantie vertonen bij volume expansie een sterke stijging van α -ANP en onvoldoende toename van het plasma volume tijdens de zwangerschap. Daardoor zijn deze vrouwen niet in staat om een verhoging van het hart minuut volume gedurende de gehele zwangerschap in stand te houden. Om toch aan de verhoogde circulatoire behoefte van de zwangerschap te voldoen ontstaat een compensatoire toename van de sympathische activiteit. Dit resulteert echter in een toename van de mechanische stress op het endotheel.

Systemische vaatverwijding in de zwangerschap gaat gepaard met vasculaire remodelering van de spiraal arterieën. Een hoge sympathische tonus in de spiraal arterieën resulteert in een verstoring van de placentatie en daardoor ook in een kleinere placenta.

Na de 20e week van de zwangerschap zal door foetale groei de balans tussen uteroplacentair aanbod en foetale behoefte verstoord raken. Hierdoor ontstaat intervillieuze hypoxie waarbij vrije zuurstofradicalen en microvillieuze fragmenten in de maternale circulatie vrijkomen. Dit veroorzaakt endotheel schade met een toename van capillaire permeabiliteit en een afname van het intra vasculaire compartiment. Dit resulteert in een negatieve spiraal met een sterk hypersympathische toestand en een bloedsomloop die gekenmerkt wordt door een lage flow/hoge weerstand en een forse toename van de bloeddruk. Dit

zorgt voor verdere afname van het plasma volume als gevolg van eiwit verlies en oedeemvorming en uiteindelijk tot verminderde doorbloeding van niet vitale organen.

Het is nog niet duidelijk waardoor vrouwen met een voorgeschiedenis van preeclampsie een verlaagd plasma volume hebben. Aangezien we bij hen geen evidente nieraandoeningen hebben waargenomen is het onwaarschijnlijk dat het lage plasma volume het resultaat van nierlijden is. De endotheelfunctie is vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen waardoor het ook onwaarschijnlijk is dat het verlaagde plasma volume gerelateerd is aan endotheel dysfunctie.

Mogelijke oorzaken voor het verlaagd plasma volume kunnen worden gezien in: 1) Sympathische hyperactiviteit. 2) Angiotensinogeen polymorphismen. 3) Een aangeboren klein veneuze compartiment overeenkomstig de Barker hypothese. Meest waarschijnlijk is het verlaagde plasma volume het gevolg van een combinatie van deze factoren.