

Pre-eclampsie

De theorieën en feiten van een overmatige ontstekingsreactie tijdens de zwangerschap



Esther Verhaag
Rijksuniversiteit Groningen



university of
 groningen



umcg

Bachelorscriptie

Pre-eclampsie

**De theorieën en feiten van een overmatige ontstekingsreactie tijdens de
zwangerschap**

Naam: Esther Verhaag
Studentnummer: S1799746
Cursus: Researchcursus Pathofysiologie
Afdeling: Medische biologie
Begeleider: Dr. Marijke Faas
Datum: Juli 2009

Voorkant: Foetus in de baarmoeder (1510) door Leonardo da Vinci, uit Leonardo's schriften.

Abstract

Preeclampsia is one of the most prevailing diseases during pregnancy, occurring in 3% to 5% of the pregnancies. The disease is known for more than 4000 years, however there is no effective treatment available. Preeclampsia is defined by hypertension and proteinuria during pregnancy and is a leading cause of maternal and fetal death. Preeclampsia can be caused by pre-existing conditions such as chronic hypertension, diabetes and obesity, or by impaired placental development. The cause and pathogenesis of preeclampsia are still not known, it is assumed that preeclampsia is caused by a systemic inflammatory response. During preeclampsia immune cells are more activated compared to normal pregnancy. In this inflammatory response monocytes, neutrophils, NK cells and endothelial cells are involved. The cause of the activation of the immune system is still unknown, several placental factors have been proposed as the cause of preeclampsia, however none of these factors is the proven cause. It is likely that a combination of several placental factors cause preeclampsia. The failure to discover the cause of preeclampsia and to develop a therapy points out how complicated this disease is. More research is needed to learn more about the cause and pathogenesis of preeclampsia and eventually to develop a therapy.

Inhoudsopgave

Introductie	4
Pre-eclampsie	4
Diagnose	4
Behandeling	5
Risicofactoren.....	5
Gevolgen van pre-eclampsie	5
Foetale gevolgen	6
Maternale gevolgen	6
Maternale en placentaire pre-eclampsie	6
Maternale pre-eclampsie	6
Placentaire pre-eclampsie	7
Foetale-maternale interface.....	8
Pathofysiologie van pre-eclampsie	10
Activatie van het immuunsysteem	10
Ontstekingsreactie.....	10
Neutrofiële granulocyten.....	11
Monocyten.....	11
Endotheelcellen	12
NK cellen.....	12
Mogelijke oorzaken pre-eclampsie	13
Syncytiotrofoblast micropartikels	13
Soluble fms-like tyrosine kinase-1	14
Cytokinen productie door de placenta.....	14
Autoantilichamen in pre-eclampsie patiënten.....	15
Diermodellen	16
Discussie	17
Aanbevelingen.....	17
Referenties	18

Introductie

Pre-eclampsie, oftewel zwangerschapsvergiftiging is een van de meest voorkomende aandoeningen tijdens de zwangerschap. Pre-eclampsie komt in 3% tot 5% van de zwangerschappen voor en is de voornaamste oorzaak van maternaal en foetaal overlijden tijdens de zwangerschap. ⁽¹⁾ Het ziektebeeld pre-eclampsie is rond 2000 v.Chr voor het eerst beschreven maar tot de dag van vandaag is er nog steeds geen adequate behandeling mogelijk. De oorzaken en mechanismen van pre-eclampsie zijn nog veelal onduidelijk en na vele jaren onderzoek zijn veel resultaten en theorieën gepubliceerd maar er is nog steeds geen oorzaak van pre-eclampsie gevonden. ⁽²⁾

Dit review heeft als doel een overzicht te geven van de mogelijke oorzaken en mechanismen van pre-eclampsie, de focus ligt voornamelijk op de maternale ontstekingsreactie die de laatste jaren als oorzaak van pre-eclampsie wordt gezien. De onderzoeksvraag is dan ook: Is pre-eclampsie een ontsteking? De nadruk in dit review ligt op het verschil tussen een normale zwangerschap en pre-eclampsie. Ook worden de oorzaken en mechanismen van de ontsteking belicht.

Pre-eclampsie

Pre-eclampsie wordt gedefinieerd als de combinatie tussen hypertensie (hoge bloeddruk) en proteïnurie (verhoogde concentratie plasma eiwitten in de urine) tijdens de zwangerschap. De symptomen van pre-eclampsie treden op in de tweede of derde trimester van de zwangerschap en zijn 3 maanden na de bevalling meestal weer verdwenen. ^(3, 4) Naast hypertensie en proteïnurie is er vaak sprake van andere symptomen die afhankelijk van de ernst van de pre-eclampsie wel of niet aanwezig zijn. Symptomen die kunnen optreden zijn oedeem vorming (perifeer en centraal), hoofdpijn, verlies van gezichtsvermogen, tintelingen, pijn in de bovenbuik en epileptische insults die ook wel eclampsie genoemd worden. De boven beschreven symptomen kunnen resultaat zijn van orgaanschade veroorzaakt door pre-eclampsie. Hoofdpijn, verlies van gezichtsvermogen en epileptische insults worden veroorzaakt door schade aan de hersenen. Proteïnurie wordt veroorzaakt door nierschade en de pijn in de bovenbuik kan duiden op schade aan de lever. ^(5, 6)

Een ernstig -op pre-eclampsie lijkend- syndroom is het HELLP syndroom. HELLP is afkorting van haemolysis (afbraak rode bloedcellen), verhoogde lever enzymen (duidt op leverschade) en lage concentratie bloedplaatjes. Het HELLP syndroom deelt kenmerken met pre-eclampsie en wordt gezien als een complicatie of variant van ernstige pre-eclampsie. ⁽⁷⁾ Hoewel er ook onderzoeken zijn die beweren dat het HELLP syndroom niet gerelateerd is aan pre-eclampsie omdat de moleculaire kenmerken tussen de aandoeningen verschillen. ⁽⁸⁾

Diagnose

Pre-eclampsie is onder te verdelen in milde en ernstige pre-eclampsie. De diagnose pre-eclampsie wordt bepaald aan de hand van de bloeddruk (indicatie hypertensie) en de concentratie eiwitten in urine (indicatie proteïnurie). Milde pre-eclampsie wordt gediagnoseerd wanneer de diastolische bloeddruk hoger is als 90 mmHg en lager dan 110 mmHg, de systolische bloeddruk hoger is dan 140 mmHg en het proteïnurie tussen de 300 en 600 mg/24hr. Bij milde pre-eclampsie zijn er meestal geen organen betrokken in het ziektebeeld. Ernstige pre-eclampsie wordt gediagnoseerd wanneer de diastolische bloeddruk hoger is dan 110 mmHg, de systolische bloeddruk hoger is dan 170 mmHg en het proteïnurie hoger is dan 600 mg/24hr of wanneer er organen betrokken zijn in het ziektebeeld. Vaak wordt er ook gekeken of de patiënt last van hoofdpijn of verlies van gezichtsvermogen heeft omdat dit ook belangrijke indicatoren zijn van de ernst van pre-eclampsie. ⁽⁹⁾

Er zijn verschillende richtlijnen voor het bepalen van milde en ernstige pre-eclampsie. ⁽⁶⁾
¹⁰⁾ De richtlijnen zijn niet allemaal eenduidig en daardoor is de scheidslijn tussen milde en

ernstige pre-eclampsie niet een vastgestelde grens. Het is aan de specialisten die de patiënt observeren om de ernst van de aandoening te bepalen.

Behandeling

Pre-eclampsie heeft geen specifieke behandelmethoden. De beperkte mogelijkheden op dit moment zijn het afbreken van de zwangerschap of het vervroegd inleiden van de bevalling, afhankelijk van de ernst van de klachten. De klachten kunnen wel verminderd worden door antihypertensie medicijnen toe te dienen en zo de symptomen te bestrijden en het moment van inleiding van de bevalling uit te stellen. ⁽¹¹⁾

Risicofactoren

Er zijn verschillende factoren die de kans op pre-eclampsie vergroten en verkleinen. De meeste gegevens zijn verkregen uit epidemiologische onderzoek. Factoren die het risico op pre-eclampsie vergroten en verkleinen zijn weergegeven in tabel 1.

Aandoeningen zoals obesitas, diabetes type II, chronische hypertensie en nieraandoeningen vergroten de kans op pre-eclampsie. De mechanismen in de link tussen de aandoeningen en pre-eclampsie zijn complex. Waarschijnlijk speelt schade aan het endotheel een rol in de link tussen bestaande aandoeningen en pre-eclampsie. Dit omdat de bovengenoemde aandoeningen worden geassocieerd met endotheelschade, wat ook een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van pre-eclampsie.

De foetus is een semi-allograft en bestaat voor 50% uit paternale genen, door verminderd aanpassen van het immuunsysteem tijdens de zwangerschap aan de foetus kunnen er symptomen van pre-eclampsie ontstaan. Epidemiologische bewijs geeft aan dat een eerste zwangerschap, sperma of eicel donatie, eerdere pre-eclamptische zwangerschap en zwangerschap van een meerling de kans op ontwikkeling van pre-eclampsie vergroot. ⁽²⁾

Ook aandoeningen die het immuunsysteem activeren zoals infecties vergroten de kans op pre-eclampsie. Dit komt waarschijnlijk doordat de drempelwaarde voor een systemische ontstekingsrespons kleiner is als het immuunsysteem al in staat van activatie is.

Risicovergrotenende factoren

- Eerste zwangerschap
- Zwangerschap na sperma of eicel donatie
- Pre-eclampsie in een vorige zwangerschap
- Zwanger van meer dan een foetus
- Maternale infecties
- Obesitas
- Diabetes mellitus
- Chronische hypertensie
- Nieraandoening

Risicoverkleinende factoren

- Roken tijdens de zwangerschap
- Langdurige blootstelling aan sperma
- Wisselen van partner na een vorige pre-eclamptische zwangerschap
- HIV gerelateerde T cel immuun deficiëntie

Tabel 1. De risicovergrotenende en –verkleinde factoren van pre-eclampsie. ^(1, 12)

Gevolgen van pre-eclampsie

De gevolgen van pre-eclampsie kunnen ernstig en zelfs fataal voor de moeder en de foetus zijn. Het gevaar van pre-eclampsie is dat de symptomen niet op tijd worden opgemerkt en dat daardoor pre-eclampsie te ver doorontwikkelt en de moeder overlijdt aan de symptomen. Als de symptomen al in een vroeg stadium van de zwangerschap ontwikkelen moet de keuze gemaakt worden tussen abortus van de foetus of hopen dat de symptomen mild genoeg zijn

om het moment van bevalling uit te stellen. Deze situatie heeft een grote psychische impact omdat er een keuze gemaakt moet worden tussen het leven van de moeder en het ongeboren kind. Buiten het feit dat pre-eclampsie fataal kan aflopen kan het ook nog andere maternale en foetale gevolgen hebben.

Foetale gevolgen

Door pre-eclampsie kunnen er complicaties bij de foetus optreden, een aandoening die voor kan komen is 'intrauterine growth restriction' (IUGR). Dit is het fenomeen dat de foetus wordt geboren met een laag geboortegewicht. Er is sprake van IUGR wanneer het geboortegewicht minder is dan wat bij 90% van de foetussen wordt gewogen van dezelfde zwangerschapsleeftijd. De IUGR wordt tijdens pre-eclampsie veroorzaakt door een verminderde doorbloeding van de placenta, hierdoor is de toevoer van zuurstof en voedingstoffen naar de foetus beperkt. IUGR kan ernstige gevolgen hebben voor de foetus. Ook hier bestaat de kans dat de foetus dood wordt geboren door het aanhoudende zuurstofgebrek. ⁽¹³⁾

Maternale gevolgen

Pre-eclampsie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een systemische ontsteking wat gevolgen heeft voor het metabolisme van de moeder. Tijdens een systemische ontsteking komen verschillende cytokinen vrij die op verschillende manieren invloed hebben op het metabolisme. TNF- α induceert insuline ongevoeligheid, inhibeert lipogenese en stimuleert lipolyse. Door de toename in lipolyse komen meer vrije vetzuren in de circulatie.

De veranderingen die in het metabolisme plaatsvinden tijdens een systemische ontstekingsrespons kunnen aandoeningen zoals arteriosclerose veroorzaken. ⁽⁶⁰⁾ Arteriosclerose zou de link kunnen zijn tussen pre-eclampsie en cardiovasculaire aandoeningen op latere leeftijd. ⁽¹⁴⁾ Ook het HELLP syndroom, wat eerder beschreven is kan een gevolg van pre-eclampsie zijn met ernstige (fatale) gevolgen.

Maternale en placentaire pre-eclampsie

Op basis van het moment tijdens de zwangerschap waar de eerste symptomen van pre-eclampsie zich voordoen wordt er onderscheid gemaakt tussen placentale en maternale pre-eclampsie. Placentaire pre-eclampsie (ook wel vroege pre-eclampsie genoemd) wordt gediagnoseerd wanneer de symptomen voor de 34^{ste} week van de zwangerschap geobserveerd worden en is vaak een ernstige vorm van pre-eclampsie. Maternale pre-eclampsie (ook wel late pre-eclampsie genoemd) wordt vastgesteld wanneer de symptomen na de 34^{ste} week van de zwangerschap voorkomen en ontwikkelt meestal tot een milde vorm van pre-eclampsie. Placentaire pre-eclampsie wordt geassocieerd met abnormale placenta vorming en de maternale pre-eclampsie wordt voornamelijk in verband gebracht met al aanwezige aandoeningen van de moeder zoals diabetes, nieraandoeningen en hypertensie. ⁽¹⁵⁾

Maternale pre-eclampsie

Maternale pre-eclampsie wordt geassocieerd met al bestaande aandoeningen van de moeder. Voorbeelden hiervan zijn diabetes mellitus, obesitas en cardiovasculaire aandoeningen. Veel van deze aandoeningen worden gekenmerkt door een lichte systemische ontstekingsreactie, een vorm van hypertensie of endotheel schade. Deze vrouwen hebben een grotere kans om pre-eclampsie te ontwikkelen omdat de bestaande aandoeningen een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van pre-eclampsie. Hierdoor wordt de drempel voor de ontwikkeling van pre-eclampsie lager.

Obesitas is een steeds vaker voorkomende conditie in de westerse wereld hetgeen veel problemen met zich meebrengt. Obesitas is een risicofactor voor ernstige gezondheidsproblemen waaronder: hart- en vaatziekten, hypertensie, beroertes, kanker, diabetes type 2 en zwangerschap complicaties. Obesitas wordt meestal vastgesteld door de

body mass index (BMI) te bepalen. Uit onderzoek is gebleken dat de kans op pre-eclampsie toeneemt naar mate de BMI hoger wordt. ⁽¹⁹⁾

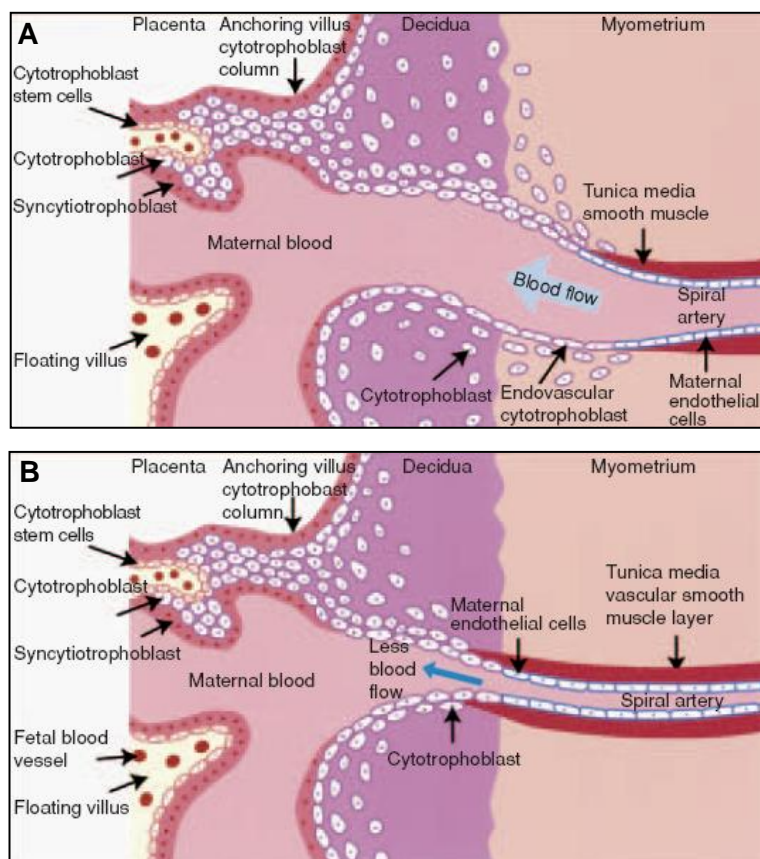
Obesitas en pre-eclampsie delen een aantal kenmerken. Obesitas wordt geassocieerd met oxidatieve stress en toename in ontstekingsmarkers. Het vetweefsel (adipose weefsel) speelt hier een rol in, adipose weefsel is meer dan alleen een opslag van energie maar is ook een bron van ontstekings cytokinen. Adipocyten (vetcellen) scheiden TNF- α , IL-6 en leptine uit. Leptine heeft een pro-inflammatoire functie en kan aan ontstekingscellen met een leptine receptor binden om zo een ontstekingsreactie induceren of versterken. ^(14, 19, 20)

Naast obesitas is ook diabetes mellitus een risicoverhogende factor voor pre-eclampsie. Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat diabetes type I (aanwezig voor de zwangerschap) de kans op pre-eclampsie aanzienlijk verhoogd. Diabetes heeft veel verschillende symptomen en een aantal van deze symptomen verhoogt de kans op pre-eclampsie. Een van de gevolgen van diabetes is schade aan de nieren, waardoor proteinurie kan ontstaan; een symptoom van pre-eclampsie. ⁽²¹⁾ Bij zwangere vrouwen met een zware vorm van diabetes, waarbij nierschade veelvuldig voorkomt is een hoger voorkomen van pre-eclampsie ⁽²²⁾, al is dit niet aangetoond in alle studies. ⁽²³⁾ Vrouwen met diabetes type I hebben meestal ook obesitas en hypertensie. Deze factoren vergroten de kans op pre-eclampsie aanzienlijk.

Placentaire pre-eclampsie

De ontwikkeling van de placenta is van groot belang voor een succesvolle zwangerschap. Abnormale placentatie kan leiden tot verminderende transformatie van bloedvaten in de uterus (spiraalarteriën), wat leidt tot verminderde doorbloeding van de placenta. Spiraalarteriën zijn de maternale spiraalvormige bloedvaten die de bloedtoevoer naar de placenta faciliteren. Tijdens een normale zwangerschap infiltreren cytotrofoblasten de spiraalarteriën tot in de decidua en myometrium, hierbij transformeren de cytotrofoblasten naar een invasief fenotype en worden de maternale endotheelcellen en gladde spiercellen vervangen door de cytotrofoblasten. Hierdoor transformeren de spiraal arteriën van kleine bloedvaten met een hoge weerstand naar grote bloedvaten die grote hoeveelheden bloed naar de placenta kunnen vervoeren. Tijdens een abnormale placentatie zijn de cytotrofoblasten niet in staat om de spiraalarteriën volledig te infiltreren en beperkt de infiltratie zich tot in de decidua. Hierdoor blijven de spiraal arteriën kleine bloedvaten met een hoge weerstand. De bloedtoevoer naar de placenta is hierdoor verminderd. ^(16, 18) Zie figuur 1 voor een overzicht van normale en abnormale placentatie.

Door de abnormale placentatie en verminderde doorbloeding, is er een beperkte toevoer van zuurstof en voedingsstoffen naar de placenta en de foetus. Dit kan leiden tot verminderde groei van de foetus en zwangerschapscomplicaties. Ook kan de verminderde bloedtoevoer een staat van ischemie en hypoxia in de placenta induceren waardoor er meer cel activatie en celdood plaatsvindt in het placentaweefsel. Deze toename in apoptose en necrose kan leiden tot een verhoogde concentratie micropartikels in het bloedplasma. Micropartikels worden geassocieerd met de initiatie van de ontstekingsreactie en pathogenese van pre-eclampsie. ^(17, 18) De toename van celdood en -activatie in het placentaweefsel kan ook leiden tot toename in cytokine productie en andere placentale factoren die bij kunnen dragen in de pathologie van pre-eclampsie. ⁽¹⁴⁾ Later in dit review wordt de functie van micropartikels, cytokinen en andere placentale factoren in de pathogenese van pre-eclampsie uitgebreid toegelicht.



Figuur 1. Ontwikkeling van de placenta tijdens normale zwangerschap en pre-eclampsie. ⁽¹⁸⁾

A. Normale ontwikkeling van de placenta tijdens de zwangerschap. Infiltratie van spiraal arteriën door cytotrofoblasten tijdens een normale zwangerschap.

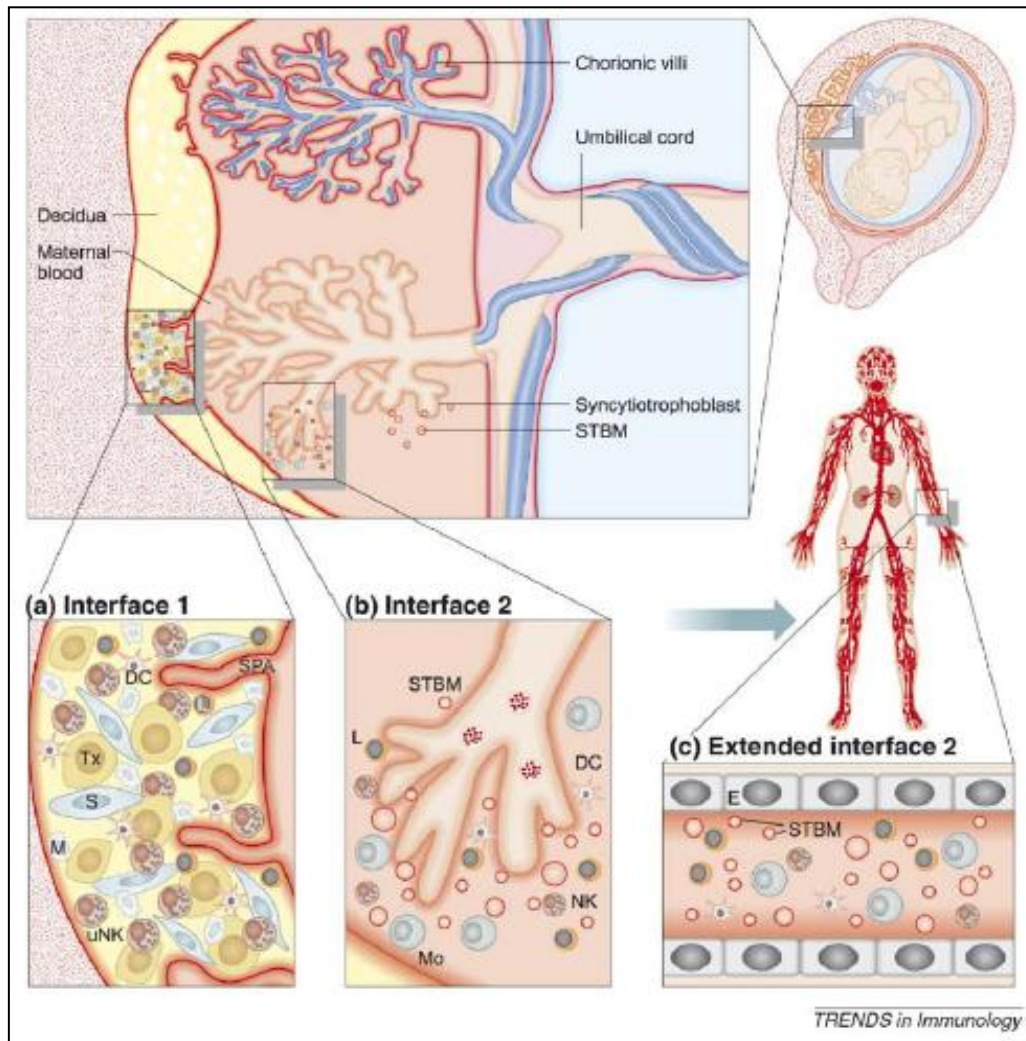
B. Abnormale ontwikkeling van de placenta tijdens pre-eclampsie. Cytotrofoblasten falen te transformeren in het invasieve endotheliale fenotype.

Foetale-maternale interface

In de vroege zwangerschap (na 5 dagen) infiltreert de blastocyst het endometrium en er ontstaat contact met het onderliggende stroma. Onder invloed van hormonen wordt de decidua gevormd, het slijmvlies van de uterus tijdens de zwangerschap. ⁽⁵⁹⁾ De decidua is ook de plaats waar het eerste contact tussen de foetale trofoblasten en de maternale immuuncellen plaatsvindt. Het raakvlak tussen de invasieve trofoblasten en immuuncellen wordt ook wel interface I genoemd. De invasieve trofoblasten brengen niet de 'klassieke' HLA-A, HLA-B en HLA-D antigenen tot expressie maar een specifieke subset van HLA-C, HLA-E en HLA-G antigenen die interacties aan gaan met uterine NK cellen. Deze interacties stimuleren de productie van cytokinen en andere factoren die voordelig zijn voor de invasie van trofoblasten in interface I en de placentatie. Door het ontbreken van de klassieke HLA moleculen kunnen de trofoblasten geen interactie aangaan met T cellen die betrokken zijn bij afstotingsreacties. Interface I verdwijnt tijdens het derde trimester van de zwangerschap door de regressie van de invasieve trofoblasten.

Interface II bevindt zich tussen circulerende maternale immuuncellen en syncytiotrofoblasten die de buitenste membraan vormen van de chorion villi; waar het foetale bloed door stroomt. De syncytiotrofoblasten brengen geen HLA antigenen op het membraan tot expressie en kunnen daardoor geen maternale T cellen activeren. Wel wordt er een oplosbare vorm van HLA-G (sHLA-G) uitgescheiden, HLA-G heeft een immunosuppressief effect op helper- en cytotoxische T cellen en gaat interacties aan met uterine NK cellen zoals eerder beschreven. Deze gegevens suggereren dat sHLA-G een immunosuppressieve functie heeft en de kans op een succesvolle zwangerschap vergroot. ^(1, 24, 25) Uit onderzoek is gebleken dat trofoblasten in patiënten met pre-eclampsie verminderd HLA-G tot expressie brengen en sHLA-G afscheiden. De verminderde expressie van HLA-G zou bij kunnen dragen aan de pathologie van pre-eclampsie omdat er minder immunosuppressie plaats zou vinden. Hierdoor is het mogelijk dat de trofoblasten met een verminderde HLA-G expressie

worden gelyseerd door de T en NK cellen. (55, 56) Interface II wordt geactiveerd tijdens de 8^{ste} en 9^{de} week van de zwangerschap en neemt toe in grootte samen met de groei van de placenta. Tegen het eind van de zwangerschap is interface II de dominante interface. (25)



Figuur 2. Interface I en II, de raakvlakken tussen maternale en foetale cellen. (24) **A.** In interface I vinden er interacties plaats tussen maternale immuuncellen; uterine NK cellen (uNK), macrofagen (M), T lymfocyten (L), dendritische cellen (DC) en de invasieve cytotrofoblasten (Tx) tussen grote stromale cellen (S) en spiraal arteriën (SPA). **B.** In interface II vinden er interacties plaats tussen circulerende maternale immuuncellen; T lymfocyten (L), dendritische cellen (DC), NK cellen (NK) en monocyten (Mo), de syncytiotrofoblasten scheiden syncytiotrofoblasten micropartikels (STBMs) af in de circulatie wat een gevolg is van de normale turnover van de syncytiotrofoblasten. **C.** Vergrootte (extended) interface II, STBMs circuleren door het maternale bloed en gaan interacties aan met maternale endotheelcellen.

Pathofysiologie van pre-eclampsie

De oorzaak en mechanismen van pre-eclampsie zijn nog veelal onduidelijk. Aangenomen wordt dat een systemische maternale ontstekingsrespons een belangrijk mechanisme is in de pathogenese van pre-eclampsie. De maternale ontstekingsreactie wordt gekenmerkt door activatie van endotheelcellen en de circulatie van ontstekingscellen. ^(26, 27)

Activatie van het immuunsysteem

Het immuunsysteem kan verdeeld worden in het aangeboren en verworven immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem wordt geactiveerd door pathogenen die herkend worden door toll like receptoren op neutrofiele granulocyten, monocyten, macrofagen en NK cellen. Het aangeboren immuunsysteem reageert snel en is relatief aspecifiek. Het aangeboren immuunsysteem reageert op gevaar signalen en kan behalve door pathogenen ook door andere factoren zoals producten van oxidatieve stress, ischemie en necrose geactiveerd worden. Tijdens het activatie proces worden chemokines geproduceerd die neutrofiele granulocyten en monocyten naar de plaats van de ontsteking aantrekken. Tegelijkertijd worden er ontstekingscytokinen zoals interleukine (IL)-1, IL-6 en TNF- α geproduceerd om de neutrofiele granulocyten en monocyten extra te activeren. Dendritische cellen nemen de pathogenen op en presenteren de antigenen aan T-cellen (cellulaire afweer) en B-cellen (humorale afweer).

B- en T-cellen maken deel uit van het verworven immuunsysteem, dat langzamer reageert dan het aangeboren immuunsysteem en na een aantal dagen een pathogeen specifieke afweer opbouwt. Th1 cellen en cytokines zoals IL-2, IFN- γ en TNF- β spelen een rol in de cellulaire afweer. Th2 cellen en cytokinen zoals IL-4, IL-5, IL-6 en IL-13 maken deel uit van de humorale afweer. Chemokines trekken niet alleen cellen aan van het aangeboren immuunsysteem maar ook cellen van het verworven immuunsysteem, zoals Th1 cellen.

Het aangeboren immuunsysteem kan interacties aangaan met het verworven immuunsysteem maar heeft dit niet nodig om te functioneren. Dit in tegenstelling tot het verworven immuunsysteem dat niet kan functioneren zonder de signalen van het aangeboren immuunsysteem. ^(1, 14)

Ontstekingsreactie

De normale zwangerschap wordt gekenmerkt door een lichte systemische ontstekingsreactie, die toeneemt naarmate de zwangerschap vordert en de gehele zwangerschap door duurt. ⁽⁵²⁾ Hierbij is voornamelijk het aangeboren immuunsysteem geactiveerd en niet het verworven immuunsysteem. In een systemische ontstekingsreactie zijn alle ontstekingscellen en eiwitten in het bloed betrokken. De primaire ontstekingscellen die tijdens de systemische ontsteking zijn geactiveerd, zijn de monocyten, neutrofiele granulocyten, dendritische cellen en NK cellen. ⁽¹⁴⁾ Ook de endotheel cellen zijn betrokken in de ontstekingsreactie. Er zijn verschillende theorieën over het nut van deze ontstekingsreactie. Zo zou deze reactie bijdragen aan de bescherming van de moeder en foetus tegen pathogenen van buitenaf. ⁽²⁸⁾ De cytokinen productie van de monocyten NK cellen en neutrofiele granulocyten verandert tijdens de activatie van deze cellen. De cytokinen productie verschuift van de Th1 cytokinen subset naar de Th2 cytokinen subset. Hierdoor vindt er een shift plaats in de balans van het verworven immuunsysteem van de cellulaire naar de humorale afweer. Deze shift is belangrijk voor het behouden van een gezonde zwangerschap. ⁽²⁹⁾

Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een verhoogde activatie van het aangeboren immuunsysteem in vergelijking met een normale zwangerschap. De verhoogde activatie van neutrofiele granulocyten, monocyten en NK cellen wordt gekenmerkt door een verandering in expressie van activatiemarkers zoals ICAM-1, HLA-DR en L-selectine. Ook wordt er een verhoogde productie van zuurstof radicalen door monocyten en neutrofiele granulocyten waargenomen tijdens pre-eclampsie in vergelijking met een gezonde zwangerschap. ^(1, 53)

Neutrofiele granulocyten

Neutrofiele granulocyten maken deel uit van het aangeboren immuunsysteem. Neutrofiele granulocyten produceren toxische componenten zoals reactieve zuurstof verbindingen, TNF- α en myeloperoxidase. Deze componenten kunnen een lokale ontsteking veroorzaken. Zoals eerder beschreven, is uit onderzoek gebleken dat neutrofiele granulocyten geactiveerd worden tijdens de normale zwangerschap en dat deze activatie verhoogd is in pre-eclampsie patiënten. De activatie van neutrofiele granulocyten is aangetoond door het meten van activatie markers op deze cellen. Onderzoek heeft aangetoond dat tijdens pre-eclampsie de expressie van L-selectine en CD14 afneemt en een lichte toename is in expressie van CD64 dit in vergelijking met een normale zwangerschap. De afname in expressie van L-selectine en CD14 en de toename in CD64 duidt op activatie van de neutrofiele granulocyten tijdens pre-eclampsie. De productie van zuurstof radicalen neemt toe tijdens pre-eclampsie in vergelijking met een gezonde zwangerschap wat er ook op duidt dat er sprake is van een verhoogd activatie van neutrofiele granulocyten. ^(28, 53) Ook de populatie van neutrofiele granulocyten neemt toe in pre-eclampsie patiënten in vergelijking met normale zwangere vrouwen wat ook kan duiden op activatie. ⁽²⁸⁾

De activatie van de neutrofiele granulocyten en daarmee de productie van toxische componenten kunnen vasculaire disfunctie veroorzaken. Het superoxide anion (een reactieve zuurstof verbinding) die door de neutrofiele granulocyten gevormd wordt kan interacties aangaan met het endothele stikstofmonoxide (NO), waardoor het oxidatieve peroxydriet gevormd wordt. Peroxydriet is een anion en kan oxidatieve schade veroorzaken in de endotheelcellen, wat kan leiden tot endothele disfunctie. ⁽³¹⁾ TNF- α geproduceerd door neutrofiele granulocyten is een ontstekingscytokine en kan ook ontstekingen veroorzaken in endotheelcellen. Myeloperoxidase is in staat om NO te inactiveren en daardoor het vasodilatatieve effect van NO te blokkeren; hierdoor kan hypertensie ontstaan.

Opgeteld hebben neutrofiele granulocyten veel factoren die vasculaire disfunctie kunnen induceren. Hierdoor is het waarschijnlijk dat neutrofiele granulocyten een rol spelen in de pathologie van pre-eclampsie. Of ze een rol spelen in de oorzaak van pre-eclampsie of alleen in het ziektebeeld is niet duidelijk. Meer onderzoek is nodig om de rol van neutrofiele granulocyten in pre-eclampsie te onderzoeken. ^(19, 30, 31)

Monocyten

Monocyten maken net zoals neutrofiele granulocyten deel uit van het aangeboren immuunsysteem. Monocyten circuleren in het bloed voordat ze differentiëren naar macrofagen. Monocyten vertonen een verhoogde activiteit in pre-eclampsie in vergelijking met een normale zwangerschap. Monocyten zijn een bron van cytokine productie tijdens pre-eclampsie, voornamelijk van de pro-inflammatoire cytokinen IL-1 β , TNF- α , IL-6 en IL-8. ^(32, 33) Deze pro-inflammatoire cytokinen induceren oxidatieve stress en veranderingen in de vasculaire integriteit wat bij kan dragen aan de pathologie van pre-eclampsie. ⁽³⁴⁾ Een andere factor die duidt op activatie van monocyten tijdens pre-eclampsie is de toename in de productie van reactieve zuurstof verbindingen. Uit onderzoek is gebleken dat monocyten tijdens pre-eclampsie meer reactieve zuurstof verbindingen produceren. ⁽³¹⁾ Activatie van monocyten is ook aangetoond door meten van activatie markers en de afscheiding van micropartikels. De verhoogde activatie van monocyten tijdens pre-eclampsie is aangetoond met de activatie markers zoals ICAM, CD14 en CD11b. Onderzoek heeft ook aangetoond dat er tijdens pre-eclampsie micropartikels van monocyten afgescheiden worden, dit is niet het geval tijdens een normale zwangerschap. ⁽³⁰⁾ De afscheiding van micropartikels kan duiden op activatie van de monocyten of een toename in celdood van deze cellen. Later in dit review worden de mechanismen waarop micropartikels worden afgescheiden verduidelijkt.

De oorzaak van de activatie van monocyten tijdens pre-eclampsie is nog niet bekend, wel zijn er suggesties gedaan. Het is mogelijk dat factoren in het plasma van pre-eclamptische vrouwen de monocyten activeren. Een van deze factoren kunnen micropartikels van

syncytiotrofoblasten zijn, de rol van micropartikels in pre-eclampsie wordt later toegelicht in dit review.⁽²⁷⁾

Er moet meer onderzoek gedaan worden om een duidelijk beeld over de activatie van de monocytten te vormen. Het is nog niet duidelijk welke rol de activatie van monocytten in pre-eclampsie speelt. Het is mogelijk dat de activatie van monocytten de oorzaak is van het ontstaan van pre-eclampsie, maar het kan ook zijn dat de activatie alleen een verschijnsel is in het ziektebeeld van pre-eclampsie.

Endotheelcellen

Endotheelcellen vormen het binnenste membraan van de bloedvaten en staan daardoor in direct contact met het bloed. Endotheelcellen hebben verschillende functies waaronder het produceren van vasoconstrictieve en –dilatatieve stimuli. Normaliter produceren de endotheelcellen vasodilatatieve stimuli zoals stikstofmonoxide (NO) en prostacycline (PGI₂), die zorgen voor een goede doorstroming van het bloed.⁽³⁵⁾ Pre-eclampsie daarentegen wordt gekenmerkt door hypertensie en daarmee vasoconstrictie. Tijdens pre-eclampsie is er sprake van activatie en disfunctie van het endotheel. De activatie van endotheel in pre-eclampsie patiënten is aangetoond met de activatiemarkers ICAM-1 en VCAM-1 en E-selectine. De expressie van deze markers neemt toe in pre-eclampsie in vergelijking met een normale zwangerschap, wat duidt op activatie.

Onderzoek heeft uitgewezen dat niet alle endotheel cellen in het lichaam geactiveerd worden, alleen in bepaalde gebieden. Markers van endotheel activatie zoals in het bloed wijzen er op dat er sprake is van systemische endotheel activatie, maar specifiek onderzoek door middel van biopsies heeft uitgewezen dat de activatie van endotheel specifiek is voor een aantal gebieden. Endotheel activatie vindt voornamelijk plaats in de gebieden rond de nieren en lever. Deze gegevens komen overeen met het ziektebeeld van pre-eclampsie.⁽³⁶⁾ In ernstige pre-eclampsie is er vaak sprake van nierschade (proteïnurie) en leverschade (pijn in de bovenbuik).

De oorzaak van endotheel activatie en disfunctie is nog niet bekend maar heeft mogelijk te maken met verminderde synthese van NO.⁽⁶⁵⁾ En andere optie is dat de productie van NO geïnhibeerd wordt door ‘asymmetric dimethylarginine’ (ADMA) een NO synthase inhibitor.⁽⁶⁶⁾

Activatie en disfunctie van endotheel wordt tegenwoordig genoemd als het kenmerk van pre-eclampsie. De activatie van endotheel veroorzaakt de hypertensie en disfunctie van verschillende organen. Hierdoor ligt de nadruk van veel onderzoek naar pre-eclampsie op de oorzaak van activatie en disfunctie van het endotheel.

NK cellen

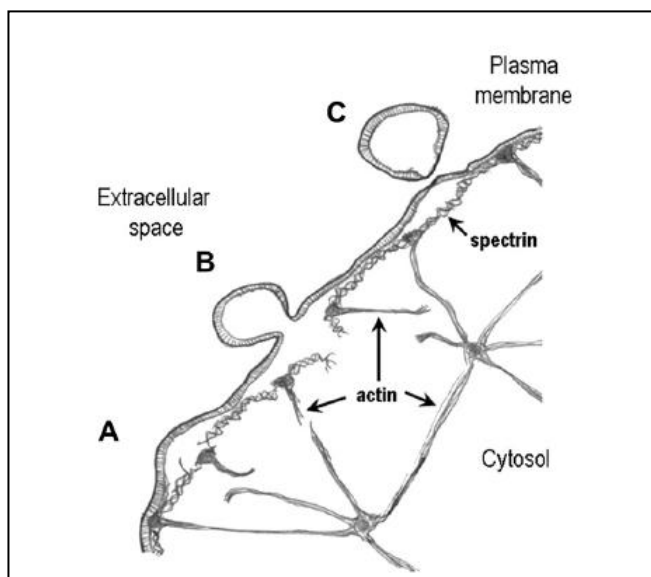
Natural Killer (NK) cellen spelen naast de neutrofiële granulocyten en monocytten ook een belangrijke rol in de pathologie van pre-eclampsie. NK cellen gaan interacties aan met trofoblasten in interface I. Deze uterine NK cellen vormen een cytokine producerende populatie en hebben geen cytotoxisch fenotype. Het is mogelijk dat de interacties tussen de placentale cellen en de NK cellen the shift tussen Th1 en Th2 cytokinen tot stand brengt. De productie van Th1 cytokinen verschuift naar de Th2 subset, deze shift wordt belangrijk geacht in het behouden van een gezonde zwangerschap. Uit onderzoek is gebleken dat tijdens pre-eclampsie deze shift niet (volledig) plaats vindt en dat er een verhoogde expressie is van Th1 cytokinen in vergelijking met een normale zwangerschap.⁽²⁹⁾ Waarom de Th1/Th2 shift uitblijft is niet duidelijk en kan verschillende oorzaken hebben. Het kan zijn dat schade aan de placenta veroorzaakt door de verminderde bloedtoevoer resulteert in het uitblijven van de Th1/Th2 shift.^(37, 38) Het is ook mogelijk dat een factor afkomstig van de placenta het maternale immuunsysteem stimuleert en dat hierdoor de productie van Th1 cytokinen toeneemt en de productie van Th2 cytokinen overschaduwd.

Mogelijke oorzaken pre-eclampsie

Door het onderzoek wat de afgelopen jaren naar pre-eclampsie gedaan is ontstaat er een beter beeld over de mogelijke oorzaken van pre-eclampsie. Aangezien pre-eclampsie alleen kan ontstaan in aanwezigheid van een placenta, wordt er logischerwijs gezocht naar een placentale factor die een rol speelt in de ontwikkeling van pre-eclampsie. Verschillende placentale factoren zijn het onderwerp van onderzoek. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar het effect van micropartikels van de placenta op de ontwikkeling van de systemische immuunrespons. Ook worden andere factoren zoals soluble FLts-1 (sFLts-1) en placental growth factor (PlGF) onderzocht. Maar ook niet placentale factoren zoals autoantilichamen worden onderzocht. Deze factoren worden hieronder beschreven.

Syncytiotrofoblast micropartikels

Micropartikels (MPs) zijn membraanomhulde celfragmenten, die continu worden afgescheiden in lichaamsvloeistoffen door fysiologische en pathologische mechanismen. MPs worden gevormd door veranderingen in het membraan, dit proces wordt gefaciliteerd door een verhoogde intracellulaire concentratie calcium, wat verschillende enzymen kan activeren die betrokken zijn in de formatie van MPs, zoals calpain (zie figuur 3 voor de mechanismen van de formatie van micropartikels). De micropartikels zijn over het algemeen 100 nm groot en hebben vermoedelijk een functie in cel-cel communicatie. De cel-cel communicatie door micropartikels kan een rol spelen in verschillende processen zoals angiogenese, trombose en ontstekingen. De micropartikels kunnen verschillende moleculen bevatten zoals RNA, transcriptiefactoren, infectieuze deeltjes en ook caspase moleculen, dit zijn moleculen die een rol spelen in de inductie van apoptose. ⁽³⁹⁾



Figuur 3. Formatie van micropartikels. ⁽³⁹⁾

Micropartikels worden gevormd door fragmentatie van het cytoskelet, bijvoorbeeld door calpain. **A.** Het membraan beweegt naar de buitenkant wanneer het cytoskelet bestaande uit spectrin losser wordt. **B.** De membraan uitstulping wordt groter. **C.** Uiteindelijk is een micropartikel gevormd uit een membraan uitstulping.

Micropartikels die voorkomen in bloedplasma zijn afkomstig van verschillende celtypen. De meest voorkomende micropartikels zijn afkomstig van bloedplaatjes, endotheelcellen en leukocyten. Tijdens zwangerschap worden er ook micropartikels afgescheiden door syncytiotrofoblasten (Syncytiotrofoblast micropartikels, STBMs) in de placenta. De syncytiotrofoblasten vormen de buitenste laag van de placenta. Door de normale 'turnover' en fysiologische en pathologische mechanismen zoals celactivatie, apoptose en necrose worden de STBMs afgescheiden in de circulatie tijdens de zwangerschap. ⁽³⁹⁻⁴¹⁾ In pre-eclampsie is er sprake van een toename van apoptose in het placenta weefsel. ⁽⁵⁷⁾ Dit kan een verklaring zijn voor de verhoogde concentraties STBMs in de maternale circulatie tijdens pre-eclampsie.

Het is mogelijk dat de STBMs in hoge concentraties kunnen bijdragen aan de ontstekingsreactie die ontstaan tijdens de pathogenese van pre-eclampsie. De membranen van de STBMs bevatten verschillende adhesie moleculen. Hierdoor hebben de STBMs waarschijnlijk de mogelijkheid om te binden aan monocyt en neutrofiële granulocyten.⁽⁶⁴⁾ Het is mogelijk dat de STBMs door adhesie aan immuuncellen het immuunsysteem activeren. In recent -nog lopend onderzoek- zijn aanwijzingen gevonden dat STBMs geen activatie maar apoptose induceert in monocyt en endotheelcellen. Dit zou uiteindelijk kunnen leiden tot activatie van het immuunsysteem. Wat voor interacties er tussen de immuuncellen en STBMs plaatsvinden is nog niet bekend en meer onderzoek moet gedaan worden om duidelijkheid te krijgen.

Behalve een kwantitatief is het ook mogelijk dat een kwalitatief verschil tussen STBMs van gezonde zwangere vrouwen en pre-eclampsie patienten een rol in de activatie van het immuunsysteem zou kunnen spelen. Zo heeft onderzoek aangetoond dat STBMs van pre-eclampsie patienten een hoger gehalte meervoudig-onverzadigde vetzuren bevat.⁽⁵⁸⁾ Het is ook mogelijk dat de STBMs van pre-eclampsie patienten andere moleculen bevatten dan STBMs van gezonde vrouwen. Het is mogelijk dat de pre-eclamptische STBMs caspases bevatten en zo in staat zijn op apoptose in monocyt en andere immuuncellen te induceren. Welke rol de verschillen tussen de STBMs spelen is nog niet bekend en toekomstig onderzoek moet hierin uitsluitsel geven.^(30, 42, 43)

Het is ook mogelijk dat STBMs een direct effect hebben op de endotheelcellen en zo endothele disfunctie veroorzaken. Eerder in vitro onderzoek heeft aangetoond dat STBMs in staat zijn om endotheelcellen te beschadigen.⁽⁶²⁾ Het is dus niet ondenkbaar dat STBMs een direct effect hebben op endotheelcellen, maar ook hier moet meer onderzoek uitsluitsel geven.

Soluble fms-like tyrosine kinase-1

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) is een oplosbare vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor. VEGF is een subfamilie van groeifactoren waaronder placental growth factor (PlGF) valt. VEGF speelt een belangrijke rol in de vasculogenese en angiogenese en is de belangrijkste groeifactor voor endotheelcellen. VEGF is behalve een belangrijke groeifactor ook belangrijk voor de proliferatie en overleving van bestaande bloedvaten en endotheelcellen.⁽⁴⁴⁾ sFlt-1 inhibeert het effect van VEGF en kan daardoor bijdragen aan endotheel disfunctie. sFlt-1 wordt geproduceerd door endotheelcellen, monocyt, maar ook door de placenta. Door activatie van endotheelcellen en monocyt is het mogelijk dat er een toename is in productie van sFlt-1.

In patienten met pre-eclampsie is er een toename in serum sFlt-1 gevonden. sFlt-1 kan in verhoogde concentraties endotheelschade induceren. Het is dan ook niet ondenkbaar dat sFlt-1 een rol speelt in de pathologie van pre-eclampsie. Het is niet waarschijnlijk dat sFlt-1 de oorzaak van pre-eclampsie is omdat de toename in productie van sFlt-1 plaatsvindt in endotheelcellen en monocyt die al geactiveerd zijn. Het is waarschijnlijker dat sFlt-1 de toestand tijdens pre-eclampsie verergert of in stand houdt door het effect van sFlt-1 op het endotheel.

Cytokinen productie door de placenta

Het is mogelijk dat de syncytiotrofoblasten (of andere cellen in de placenta) tijdens pre-eclampsie een grote hoeveelheid pro-inflammatoire cytokinen uitscheiden, wat kan leiden tot een systemische immunrespons. Voorbeelden van deze cytokinen zijn TNF- α , IL-6, IL-1 α en IL-1 β .^(33, 54)

Onderzoek heeft uitgewezen dat de placenta van patienten met pre-eclampsie meer TNF- α produceert dan de placenta's van vrouwen met een normale zwangerschap.⁽⁴⁵⁾ Ook al is dit niet in alle onderzoeken statistisch significant aangetoond.⁽⁴⁶⁾ De verhoogde productie van TNF- α kan verschillende gevolgen hebben in de pathofysiologie van pre-eclampsie. TNF- α kan de monocyt en neutrofiële granulocyten in de maternale circulatie activeren en hierdoor bijdragen aan de pathologie van pre-eclampsie. TNF- α kan ook

functionele veranderingen veroorzaken in endotheelcellen waardoor er endothele disfunctie veroorzaakt wordt. De oorzaak van de verhoogde productie van TNF- α door de placenta is niet bekend. ⁽⁴⁵⁾ Een mogelijkheid is dat de productie een gevolg is van de ischemie / hypoxia die in de placenta wordt geïnduceerd door de belemmerde bloedtoevoer.

Resultaten van een onderzoek naar de verhoging van de productie van cytokinen tijdens pre-eclampsie heeft uitgewezen dat een hypoxische staat van de placenta resulteert in een verhoging van de productie van de pro-inflammatoire cytokinen IL-1 α en IL-1 β . Deze cytokinen kunnen ook bijdragen aan de endothele disfunctie. ⁽⁴⁷⁾

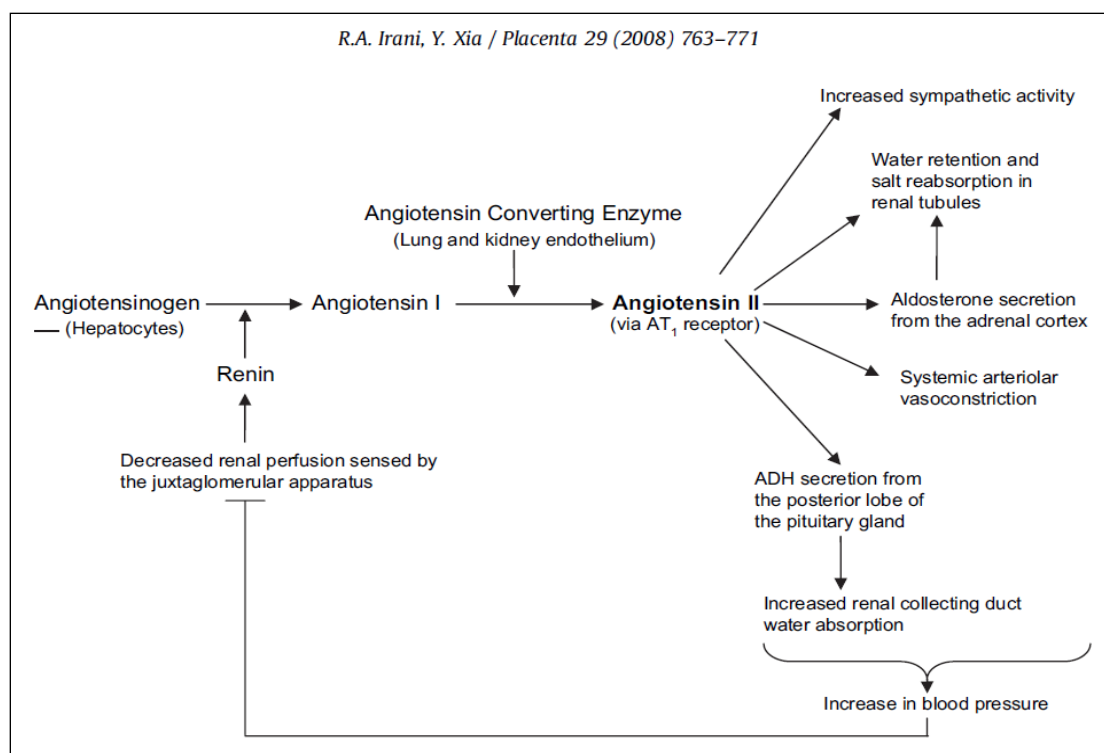
Uit deze onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de cytokinen productie bijdraagt aan de ontsteking tijdens pre-eclampsie. De cytokinen productie door de placenta is waarschijnlijk het gevolg van de hypoxische en ischemische staat van de placenta tijdens pre-eclampsie. De verhoogde cytokinen productie kan een belangrijke rol spelen in de pathologie van pre-eclampsie omdat de cytokinen in staat zijn om immuuncellen te activeren en de ontstekingsrespons te verergeren.

Autoantilichamen in pre-eclampsie patiënten

Veel onderzoeken zoeken naar een placentale factor die pre-eclampsie kan veroorzaken maar er zijn ook onderzoeken die aanwijzingen hebben gevonden dat pre-eclampsie mogelijk een auto-immuunziekte kan zijn. Deze onderzoeken zijn gebaseerd op het Renine-Angiotensine Systeem (RAS), dit systeem is essentieel voor de regulatie van bloeddruk en elektrolyten balans. Renine is een enzym wat in de nieren wordt gevormd en angiotensinogen (geproduceerd in de lever) omzet naar angiotensine I; een inactief molecuul. Angiotensine I wordt omgezet naar het biologische actieve angiotensine II (ANG II) door het angiotensine convertend enzyme (ACE). Angiotensine II bindt aan angiotensine receptoren AT1 en AT2. ANG II bindt voornamelijk aan de AT1 receptoren die vooral op vasculaire gladde spiercellen en de bijnieren tot expressie komen. Activatie van AT1 leidt tot vasoconstrictie en waterretentie in de nieren (zie figuur 4 voor een overzicht van het Renine-Angiotensine Systeem)

Tijdens de normale zwangerschap neemt activiteit van het RAS systeem toe, alleen de expressie van ACE neemt af. In zwangere vrouwen met pre-eclampsie is er nauwelijks verhoging in activatie van het RAS systeem te vinden. Het grote verschil tussen normaal zwangere vrouwen en pre-eclampsie patiënten is dat pre-eclampsie patiënten veel gevoeliger zijn voor angiotensine II. Ook is er tijdens pre-eclampsie een daling in de expressie van angiotensine-(1-7) (ANG-(1-7)), een vasodilatief molecuul. ANG-(1-7) wordt gesynthetiseerd uit ANG I (onafhankelijk van ACE) of uit ANG II door het enzymatisch afknippen van een deel van het molecuul. ANG-(1-7) gaat interacties aan met de AT1 en AT2 receptor maar heeft waarschijnlijk ook een eigen receptor. ^(48, 49)

Er is bewijs gevonden in verschillende onderzoeken dat er IgG autoantilichamen gericht tegen de AT1 receptor bestaan, deze angiotensine II agonistische autoantilichamen (AT₁-AA) kunnen de AT1 receptor activeren en via deze weg een rol in de pathologie van pre-eclampsie spelen. ⁽⁵⁰⁾ Activatie van de AT1 receptor door AT₁-AA heeft verschillende fysiologische gevolgen. Het is mogelijk dat door de aanwezigheid van AT₁-AA de productie van sFlt-1 verhoogd wordt. ANG II stimuleert namelijk de secretie van sFlt-1 tijdens de zwangerschap, aangezien er niet meer ANG II tijdens de zwangerschap wordt geproduceerd moet een andere verklaring zijn voor de toename in sFlt-1 tijdens pre-eclampsie. De productie van AT₁-AA tijdens pre-eclampsie zou mogelijk de stijging in secretie van sFlt-1 kunnen verklaren naast de verhoogde productie van sFlt-1 door de monocyt en placenta. ⁽⁵¹⁾



Figuur 4. Schema Renine-Angiotensine Systeem. Activatie leid tot symptomen van pre-eclampsie. ⁽⁴⁹⁾

Zoals eerder beschreven is het mogelijk dat sFlt-1 een rol speelt in de pathologie van pre-eclampsie, het is niet ondenkbaar dat de AT₁-AA autoantilichamen via sFlt-1 de pathologie van pre-eclampsie verergeren. Het is niet waarschijnlijk dat de AT₁-AA autoantilichamen de oorzaak zijn van pre-eclampsie. Dierexperimenten hebben uitgewezen dat wanneer de bloedtoevoer naar de placenta belemmerd wordt, er AT₁-AA geproduceerd worden. Er is geen AT₁-AA productie waargenomen in de zwangere controle groepen. ⁽⁴⁹⁾ Dit suggereert dat de productie van AT₁-AA het gevolg is van de verminderde bloedtoevoer naar de placenta of de systemische verhoogde bloeddruk. De mechanismen waar op de autoantilichamen gevormd worden is nog niet duidelijk.

Diermodellen

In de afgelopen jaren dat er onderzoek gedaan is naar pre-eclampsie is er ook gebruik gemaakt van diermodellen. Pre-eclampsie is een aandoening die hoofdzakelijk bij mensen voorkomt maar ook bij primaten is pre-eclampsie geobserveerd. ⁽⁶²⁾ Het is mogelijk om met een lage dosis endotoxine een staat van pre-eclampsie te induceren in een zwangere rat. Door het gebruik van diermodellen kunnen verschillende fasen van de ontwikkeling van pre-eclampsie nauwlettend gevolgd worden. Eerder onderzoek waarbij een staat van pre-eclampsie geïnduceerd werd door infusie van endotoxine in zwangere ratten heeft laten zien dat pre-eclampsie waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een ontstekingsrespons. Ook is aangetoond dat monocyten in een staat van activatie zijn tijdens pre-eclampsie. ⁽⁶³⁾ Ook al is het diermodel niet direct vergelijkbaar met de *in vivo* situatie kunnen deze onderzoeken bijdragen aan nieuwe inzichten in de pathofysiologie van pre-eclampsie.

Discussie

De vraagstelling: Is pre-eclampsie een ontsteking? Kan vandaag de dag nog niet met een zekere ja beantwoord worden. Door jaren van onderzoek is duidelijk dat pre-eclampsie - naar alle waarschijnlijkheid - een ontsteking is. Deze waarneming is onderbouwd met onderzoek dat uitwijst dat tijdens pre-eclampsie ontstekingscellen meer geactiveerd zijn dan tijdens een normale zwangerschap, waarbij al sprake is van een matige ontstekingsreactie. Met zekerheid is de vraagstelling niet te beantwoorden omdat er meer onderzoek gedaan moet worden naar het verloop van pre-eclampsie, zodat er een compleet beeld van deze ziekte ontstaat.

De oorzaak van pre-eclampsie is nog onduidelijk, waarschijnlijk speelt een combinatie van placentale factoren hier een rol in omdat pre-eclampsie alleen voorkomt in de aanwezigheid van een placenta. Maar dit punt is niet geheel te bewijzen omdat ook bestaande aandoeningen van de moeder en mogelijk niet placentale factoren zoals autoantilichamen pre-eclampsie kunnen veroorzaken.

Samenvattend is er decennia lang onderzoek gedaan naar pre-eclampsie variërend van epidemiologisch onderzoek tot diermodellen. Deze onderzoeken zijn vooral gericht op de oorzaak en verloop van pre-eclampsie. Tot op de dag van vandaag is er nog geen oorzaak gevonden van pre-eclampsie, ook het verloop van pre-eclampsie is nog lang niet duidelijk. Door het gebrek aan kennis over pre-eclampsie is er nog steeds geen effectieve behandeling voor deze levensbedreigende ziekte. Naar mijn mening bewijst het tekortschieten in het vinden van de oorzaak van pre-eclampsie en het ontwikkelen van een therapie, hoe complex deze ziekte is. Jaren onderzoek zullen nog nodig zijn om meer inzicht te krijgen in de oorzaak of oorzaken van pre-eclampsie. Aangezien tegenwoordig snelle en nauwkeurige technieken beschikbaar zijn om onderzoek te doen, zal het waarschijnlijk niet lang duren voordat er meer duidelijkheid is over de oorzaak van pre-eclampsie.

Aanbevelingen

Vervolgonderzoek zou zich moeten richten op de verschillende placentale factoren waarin een verandering wordt waargenomen tijdens pre-eclampsie in vergelijking met een normale zwangerschap. Het onderzoek naar de rol van STBMs in de pathogenese van pre-eclampsie zou uitgebreid moeten worden. Hierbij kan gedacht worden aan de mogelijkheid dat STBMs in staat zijn om apoptose te induceren in immuuncellen zoals monocytten. In de meest ideale situatie zou er in dit onderzoek gebruik gemaakt moeten worden van STBMs die geïsoleerd zijn uit vrouwen die gezonde zwangerschap of pre-eclampsie hebben. In dit onderzoek kan dan ook het kwalitatieve verschil tussen deze STBMs meegenomen worden. Het nadeel is dat op dit moment nog geen techniek is waarmee de STBMs uit bloed geïsoleerd kunnen worden. De beste manier waarop dit onderzoek dan kan plaatsvinden is op de meest fysiologische manier STBMs isoleren uit placenta's van gezonde zwangere vrouwen en pre-eclampsie patiënten.

Ook is het aan te bevelen om een breed onderzoek op te zetten naar de oorzaak van pre-eclampsie. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar één placentale factor terwijl het niet onwaarschijnlijk is dat verschillende factoren samen pre-eclampsie veroorzaken. In dit onderzoek zouden verschillende factoren zoals STBMs, cytokine productie, sFlt-1 en autoantilichamen onderzocht moeten worden en de interacties die deze factoren met elkaar aangaan. De nadruk van dit onderzoek zou dan moeten liggen op de activatie van het immuunsysteem door deze factoren (of een combinatie hiervan), hierdoor kan er een beter beeld gevormd worden van de oorzaak en pathologie van pre-eclampsie.

Referenties

1. Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., & Sasaki, Y. (2007). The role of the immune system in preeclampsia. *Mol. Aspects Med.*, 28, 192-209.
2. Veenstra van Nieuwenhoven, A. L. 2009 Immunology of pregnancy Chapter 5; Preeclampsia – an overview. [Proefschrift]
3. Irminger-Finger, I., Jastrow, N., & Irion, O. (2008). Preeclampsia: A danger growing in disguise. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40, 1979-1983.
4. Roberts, J. M. & Cooper, D. W. (2001). Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *The Lancet*, 357, 53-56.
5. Carlson, K. J., Eisenstat, S. A., Ziporyn, T. D. 2004. The New Harvard guide to women's health. Harvard University Press. 482.
6. Sibai, B. M. & Stella, C. L. (2009). Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200, 481.
7. Haram, K., Svendsen, E., & Abildgaard, U. (2009). The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9, 8.
8. Buimer, M., Keijser, R., Jebbink, J. M., Wehkamp, D., van Kampen, A. H. C., Boer, K. et al. (2008). Seven Placental Transcripts Characterize HELLP-syndrome. *Placenta*, 29, 444-453.
9. Park, M., & Brewster, U. C. (2007). Management of Preeclampsia. *Hospital Physician*. 25–32.
10. Bolte, A. C., van Geijn, H. P., & Dekker, G. A. (2001). Management and monitoring of severe preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*
11. Porth, C. M. (2007). *Essentials of Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 371-372
12. Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. Pre-eclampsia. *The Lancet*, 365, 785-799
13. Ness, R. B. & Sibai, B. M. (2006). Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195, 40-49.
14. Borzychowski, A. M., Sargent, I. L., & Redman, C. W. G. (2006). Inflammation and preeclampsia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11, 309-316.
15. Donker, R. B., Asgeirsdottir, S. A., Gerbens, F., van Pampus, M. G., Kallenberg, C. G., te Meerman, G. J. et al. (2005). Plasma factors in severe early-onset preeclampsia do not substantially alter endothelial gene expression in vitro. *J.Soc.Gynecol.Investig.*, 12, 98-106.
16. Pijnenborg, R., Dixon, G., Robertson, W. B., & Brosens, I. (1980). Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*, 1, 3-19.
17. Myatt, L., & Webster, R. P. (2009). Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 7, 375-384.
18. Karumanchi, S. A., Maynard, S. E., Stillman, I. E., Epstein, F. H., & Sukhatme, V. P. (2005). Preeclampsia: A renal perspective. 67, 2101-2113.
19. Walsh, S. W. (2007). Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18, 365-370.
20. Redman, C. W. G. & Sargent, I. L. (2009). Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta*, 30, 38-42.
21. Istlund, I., Haglund, B., & Hanson, U. (2004). Gestational diabetes and preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 113, 12-16.
22. Sibai, B. M., Caritis, S., Hauth, J., Lindheimer, M., VanDorsten, J. P., MacPherson, C. et al. (2000). Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182, 364-369.
23. How, H. Y., Sibai, B., Lindheimer, M., Caritis, S., Hauth, J., Klebanoff, M. et al. (2004). Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, 775-778.
24. Sargent, L., Borzychowski, A. M., & Redman, C. (2006). NK cells and human pregnancy - an inflammatory view. *Trends in Immunology*. 27, 399-404.
25. Sargent, I. L., Borzychowski, A. M., & C. W. G., Redman (2007). NK cells and pre-eclampsia. *journal of reproductive immunology*. 76, 40-44.

26. Donker, R. B., Asgeirsdottir, S. A., Gerbens, F., van Pampus, M. G., Kallenberg, C. G., te Meerman, G. J. et al. (2005). Plasma factors in severe early-onset preeclampsia do not substantially alter endothelial gene expression in vitro. *J.Soc.Gynecol.Investig.*, 12, 98-106.
27. Faas, M. M., Donker, R. B., Pampus, M. G., Huls, A. M., Salomons, J., & Vos, de, P. Et. al. (2008). Plasma of pregnant and preeclamptic women activates monocytes in vitro. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 84.e1-84.e8.
28. Lok, C., Jebbink, J., Nieuwland, R., Faas, M., Boer, K., Sturk, A. et. al. (2009). Leukocyte activation and circulating leukocytes-derived micropartikles in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 61, 346-359.
29. Veenstra van Nieuwenhoven, A. L. , Bouman, A. , Moes, H. , Heineman, M-J., de Leij, L. F. , Santema, J. et. al. (2002). Cytokine production in natural killer cells and lymphocytes in pregnant women compared with women in the follicular phase of the ovarian cycle. *Fertility and Sterility*, 77, 1032-1037.
30. Lok, C., Post, van der, J., Sargent, I. L., Hau, C., Sturk, A., Boer, K. et. al. (2008). Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 27, 344-360.
31. Gervasi, M., Chaiworapongsa, T., Pacora, P., Naccasha, N., Yoon, B., Maymon, E. et. al. (2001). Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. 185, 792-797.
32. Steinborn, A. , Sohn, C., Sayehli, C., Niederhut, A., Schmitt, E., & Kaufmann, M. (2001). Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation. *Clinical Immunology*, 100, 305-313.
33. Luppi, P., & DeLoia, J. A. (2006). Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clinical Immunology*, 118, 268 – 275.
34. Schiessl, B. (2007).Inflammatory response in preeclampsia. *Molecular aspects of medicine*. 28, 210-219.
35. Schiffrin, E. L. (2001). critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 38, S3-6.
36. Donker, R. B. , Molema, G., Faas, M. M., Kallenberg, C. G., van Pampus, M. G. , Timmer, A. et. al. (2005). Absence of In Vivo Generalized Pro-Inflammatory Endothelial Activation in Severe, Early-Onset Preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* , 12, 518-528 .
37. Sargent, L., Borzychowski, A. M., & Redman, C. (2006). NK cells and human pregnancy - an inflammatory view. *Trends in Immunology*. 27, 399-404.
38. Sargent, I. L., Borzychowski, A. M., & C. W. G., Redman (2007). NK cells and pre-eclampsia. *journal of reproductive immunology*. 76, 40-44.
39. Redman, C. W. & Sargent, I. L. (2008). Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*, 29 Suppl A, S73-S77.
40. Saito, S., & Sakai, M. (2003). Th1/Th2 balance in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 59, 161-173.
41. Redman, C. W. & Sargent, I. L. (2007). Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. *J.Reprod.Immunol.*, 76, 61-67
42. Goswami, D., Tannetta, D. S., Magee, L. A. , Fuchisawa, A., Redman, C. W. G., Sargent, I. L. et. al. (2006). Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta*, 27, 56-61.
43. Cester, N. , Staffolani, R., Rabini, R. A. , Magnanelli, R. , Salvolini, E. , & Galassi, R. et. al. 1994. Pregnancy induced hypertension: a role for peroxidation in microvillus plasma membranes . *Molecular and Cellular Biochemistry*, 131, 151-155.
44. Asahara, T., Bauters, C., Wu, T., Zheng, L. P., Chen, D., & Kearney, M. Et. al. (1995). Restoration of Endothelial Function in Hypercholesterolemic Rabbit by Intermittent Administration of Vascular Endothelial Growth Factor. *Journal of the American College of Cardiology*. 25, 366A.
45. Wang, Y., Walsh S. W. (1996). TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J. Reprod. Immunol.* 32, 157– 169.
46. Rein, D. T., Breidenbach, M., Hönscheid, B., Friebe-Hoffmann, U., Engel, H., & Göhring, U. J. Et. al. (2003). Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro. *Cytokine*, 23, 119–125.
47. Benyo, D. F., Miles, T. M., & Conrad, K. P. (1997). Hypoxia Stimulates Cytokine Production by Villous Explants from the Human Placenta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 82, 1582-1588.

48. Santos, R. A., Simoes e Silva, A. C., Maric, C., Silva, D. M., Machado, R. P., & de Buhr, I. et. al. (2003). Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *PNAS*, *100*, 8258-8263.
49. Irani, R. A., & Xia, Y. (2008). The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*, *29*, 761-771.
50. Dechend, R., Müller, D. N., Wallukat, G., Homuth, V., Krause, M., & Dudenhausen, J. et. al. (2005). Activating auto-antibodies against the AT1 receptor in preeclampsia. *Autoimmunity reviews*, *4*, 61-65.
51. Xia, Y., & Kellems, R. E. (2009). Is preeclampsia an autoimmune disease?. *Clinical immunology*, *doi:10.1016/j.clim.2009.05.004*.
52. Redman, C. W. G., Sacks, G. P. & Sargent, I. L. (1999). Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *180*, 499-506.
53. Sacks, G. P., Studena, K., Sargent, I. L., & Redman, W. G. (1998). Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, *179*, 80-86.
54. Rinehart, B. K., Terrone, D. A., Lago-Deenadayalan, S., Barber, W. H., Hale, E. A., & Martin, J. N. (1999). Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor- α , interleukin 1b, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, *181*, 915-920.
55. Yie, S., Li, L., Li, Y., & Librach, C. (2004). HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, *191*, 525-529.
56. O'Brien, M., Dausset, J., Carosella, E. D., & Moreau, P. (2000). Analysis of the Role of HLA-G in Preeclampsia. *Human Immunology*, *61*, 1126-1131.
57. Ishihara, N., Matsuo, H., Murakoshi, H., Laoag-Fernandez, J. B., Samato, T., & Maruo, T. (2002). Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*, *186*, 156-166.
58. Cester, N., Staffolani, R., Rabini, R. A., Magnanelli, R., Salvolini, E., & Galassi, R. (1994). Pregnancy induced hypertension: a role for peroxidation in microvillus plasma membranes. *Mol Cell Biochem*, *23*, 151-155.
59. Aplin, J. D. (1991). Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *Journal of Cell Science*, *99*, 681-692.
60. Hansson, G. K., Libby, P., Schönbeck, U., & Yan, Z. (2002). Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.*, *91*, 281-291.
61. Cockell, A. P., Learmont, J. G., Smarason, A. K., Redman, C. W., Sargent, I. L., & Poston, L. (1997). Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. *104*, 235-240.
62. Faas, M. M., & Schuiling, G. A. (2001). Pre-eclampsia and the inflammatory response. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *95*, 213-217.
63. Faas, M. M., Broekema, M., Moes, H., van der Schaaf, G., Heineman, M. J., & de Vos, P. (2004). Altered monocyte function in experimental preeclampsia in the rat. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *191*, 1192-1198.
64. Kertesz, Z., Linton, E. A., & Redman, C. W. G. (2000). Adhesion Molecules of Syncytiotrophoblast Microvillous Membranes Inhibit Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Placenta*, *21*, 150-159.
65. Anna P. Cockell, A. P. & Poston, L. (1997). Flow-Mediated Vasodilatation Is Enhanced in Normal Pregnancy but Reduced in Preeclampsia. *Hypertension* *30*, 247-251
66. Savvidou, M. D., Hingorani, A. D., Tsikas, D., Frolich, J. C., Vallance, P., & Nicolaides, K. H. (2003). Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *The Lancet*, *361*, 1511-1517.