

Samenvatting

In de introductie (CHAPTER 1) wordt een overzicht gegeven van relevante voorspellende markers voor preëclampsie (PE) en intra-uteriene groeirestrictie (IUGR). De focus van CHAPTER 2 ligt op de reproduceerbaarheid van driedimensionale echoscopische volumemetingen van foetus en placenta en in CHAPTER 3 wordt de klinische relevantie van echoscopische foetale en placentaire volumemetingen beschreven. De relatie tussen de spiraal arteriën en de uteriene arteriën is het onderwerp van CHAPTER 4 en in CHAPTER 5 wordt de voorspellende waarde van Echo Doppler metingen van de spiraal arteriën voor PE en IUGR beoordeeld. In CHAPTER 6 AND 7 worden de maternale serummarkers A Disintegrin And Metalloprotease 12-s (ADAM12s), placental protein 13 (PP13) en metastin in relatie tot PE, pregnancy-induced hypertension (PIH) en IUGR geëvalueerd.

Volgens de criteria van *the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP 2001)*, worden cases met PE en PIH geïdentificeerd: Pregnancy-induced hypertension is gedefinieerd als twee bloeddrukmetingen, waarbij de diastolische druk boven de 90 mm Hg ligt met ten minste vier uur interval bij een voorheen normotensieve zwangere. Dezelfde criteria worden gebruikt voor de identificatie van preëclamptische zwangeren: PIH wordt gecombineerd met proteinurie boven 300 mg /24 h of minimaal 2+ eiwit bij dipstick urine analyse na 20 weken zwangerschap. Intra-uteriene groeirestrictie wordt gedefinieerd als neonataal gewicht bij geboorte onder het tiende percentiel (gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht).

In CHAPTER 2 wordt de reproduceerbaarheid van driedimensionale echoscopische (3DUS) metingen van foetale en placentaire volumes in zwangerschapsweek 11 tot 18 in 34 ongecompliceerde zwangerschappen geëvalueerd.

Twee onderzoekers verzamelde onafhankelijk van elkaar foetale en placentaire volumes met behulp van 3DUS. Elk foetaal en placentair volume werd twee keer gemeten. Intra- en interobserver reproduceerbaarheid werd uitgedrukt in intra- en interclass correlation coëfficiënt (intra-cc en inter-cc). Daarbij werd het effect van de individuele volumemeting en caliperplaatsing onderzocht.

Foetale en placentaire volume metingen werden succesvol verricht in 97% van alle gevallen en beide volumes kwamen overeen met volumes uit eerdere gepubliceerde studies. De intra-observer reproduceerbaarheid was goed voor

zowel foetale volumemetingen (intra-cc: 0.99; 0.99) als placentaire volumemetingen (intra-cc: 0.99; 0.98). Daarbij bleef de inter-cc goed voor foetale (inter-cc: 0.99; 0.99) en placentaire volumemetingen (inter-cc: 0.97; 0.99) onafhankelijk van de onderzoeker die de metingen verrichtte.

Onze conclusie is dat intra- en interobserver variabiliteit van foetale en placentaire volumemetingen laag is en de reproduceerbaarheid zeer goed. Daarbij is aangetoond dat er geen effect is als gevolg van individuele volumemeting of caliperplaatsing op de uiteindelijke foetale en placentaire volumemeting.

In **CHAPTER 3** wordt de klinische waarde van 3D us metingen van foetale en placentaire volumemetingen beschreven.

Driedimensionale echoscopische foetale volumemetingen zijn gebaseerd op hoofd- en rompvolumes, ze zijn zeer goed reproduceerbaar en lijken erg accuraat ten aanzien van foetale gewichtsschatting en de evaluatie van foetale groei. Foetale volumemetingen zijn echter beperkt door zwangerschapsduur, daar de grootte van laat-tweede en derde trimester foetussen over het algemeen buiten het bereik van de volumebox valt. De klinische waarde van eerste trimester volumemetingen moet nog bepaald worden, maar significant lagere volumes zijn aangetoond in aneuploïde foetussen in vergelijking met normale foetussen.

Ook placentaire volumemetingen zijn zeer goed reproduceerbaar en gemakkelijk te verrichten door middel van 3Dus. Net als foetale volumemetingen, worden ook de placentaire volumemetingen beperkt door de grootte van de volumebox. Meerdere studies laten een significant verlaagd placentavolume zien bij aneuploïde foetussen, zoals trisomie 13, 18 en 21, in vergelijking met normale foetussen. Hoewel de voorspellende waarde voor foetale aneuploïdie beperkt is en vooralsnog tot weinig verbetering in detectiegraad van de huidige screeningsonderzoeken oplevert. De relatie tussen tweede trimester placentaire volumemetingen en zwangerschappen gecompliceerd door hypertensieve stoornissen of foetale groeirestrictie lijkt veelbelovend, hoewel de voorspellende waarde beperkt lijkt door de grote heterogeniteit in placenta groei en grootte. Meer onderzoek voor het bepalen van de voorspellende waardes van eerste trimester foetale en placentaire volumemetingen is nodig.

CHAPTER 4 beschrijft de longitudinale relatie tussen Echo Doppler metingen van de uteriene arteriën (UA's) en de spiraal arteriën (SA's) in zwangere vrouwen. In deze studie analyseerden we 97 primigravida's met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap. In elke zwangerschap werden de bloedstroomsnelheden van beide (gecombineerde) UA's en twee SA's gemeten door middel van transabdo-

minaal echoscopisch Color Doppler onderzoek tussen zwangerschapsweek 11 tot 14, 14 tot 18 en 18 tot 24. Elke Echo Dopplermeting werd tweemaal uitgevoerd. De gecombineerde UA werd uitgerekend door het gemiddelde te nemen van de linker- en de rechter uteriene arterie. Daarbij werd het voorkomen van bilaterale notching genoteerd.

In totaal werden 284 UA en 263 SA Echo Doppler metingen geanalyseerd. De resultaten lieten een continue afname van de gemiddelde PI in de UA's en de SA's zien bij toenemende zwangerschapsduur. Een bilaterale notch was zichtbaar in 35%, 9% en 3% van de cases tussen zwangerschapsweek 11 tot 14, 14 tot 18 en 18 tot 24 respectievelijk. De intra-observer variabiliteit voor de gecombineerde UA's en de SA's was 0.90 en 0.54 respectievelijk. De *Generalized Estimating Equations* analyse liet een significante relatie ($r = 0.41$) zien tussen UA's en SA's ($p < 0.0001$).

Deze longitudinale data bevestigt de algemeen geaccepteerde relatie tussen de uteriene en spiraal arteriën en laat een significante correlatie tussen beide metingen zien: UA Echo Doppler metingen lijken een goede weergave te geven van de perifere weerstand door spiraal arteriën. Daarbij laat deze studie zien dat de trophoblastinvasie een continu proces is in de eerste helft van de zwangerschap, waarbij het voorkomen van bilaterale notches waarschijnlijk een fysiologisch fenomeen is.

In CHAPTER 5 evalueren we de longitudinale relatie tussen SA Echo Doppler metingen en zwangerschappen gecompliceerd door PE, PIH of IUGR in 108 zwangerschappen.

In alle zwangerschappen werden de SA bloedstroomsnelheden driemaal gemeten door middel van Color Doppler. De metingen werden verricht tussen zwangerschapsweek 11 tot 14, 14 tot 18, en 18 tot 24. Elke Echo Doppler meting werd tweemaal uitgevoerd.

De SA Echo Doppler metingen werden geanalyseerd met behulp van multi-level analyse en referentiecurven werden berekend. De Mann-Whitney test werd gebruikt om de ongecompliceerde en gecompliceerde zwangerschappen te vergelijken.

Er werden 86 ongecompliceerde zwangerschappen en 21 gecompliceerde zwangerschappen (4 PE, 7 PIH en 10 IUGR) geanalyseerd. In de ongecompliceerde zwangerschappen daalden de systolic/diastolic (SD-)ratio's, resistance (RI) en pulsatility indices (PI) progressief bij toenemende zwangerschapsduur. Een lineaire regressieanalyse liet een gemiddelde SD-ratio zien van 1.75 bij zwangerschapsweek 11+0 (P5 – P95: 1.32 – 2.17) tot 1.48 bij zwangerschapsweek 24+0 (P5 – P95: 1.05 – 1.90). Een soortgelijke trend was te zien bij de RI en PI: de gemiddelde RI

daalde van 0.44 ($P_5 - P_{95}$: 0.28 – 0.59) bij zwangerschapsweek 11+0 naar 0.34 ($P_5 - P_{95}$: 0.19 – 0.50) bij zwangerschapsweek 24+0, de gemiddelde PI van 0.59 ($P_5 - P_{95}$: 0.32 – 0.85) bij zwangerschapsweek 11+0 naar 0.40 ($P_5 - P_{95}$: 0.14 – 0.66) bij zwangerschapsweek 24+0 weeks. Deze resultaten kwamen overeen met eerder gepubliceerde data. De Mann-Whitney test liet geen significante verschillen zien in SD-ratio, RI of PI in zwangerschappen gecompliceerd door PE of IUGR. Er waren een significant lagere SD-ratio, RI en PI in zwangerschappen gecompliceerd door PIH.

Deze resultaten laten zien dat SA Echo Doppler metingen progressief dalen met toenemende zwangerschapsduur, waarbij de referentiewaarden breed zijn. Daarom lijken SA Echo Doppler metingen niet geschikt voor vroege voorspelling van PE of IUGR. Verlaagde Doppler metingen in zwangerschappen gecompliceerd door PIH lijken te worden veroorzaakt door een hyperdynamische circulatie in vrouwen met een verhoogde BMI en (gemaskeerde) pre-existente hypertensie.

In CHAPTER 6 evalueren we de maternale serum markers ADAM12s and PP13 als eerste trimester voorspellers van gecompliceerde zwangerschapsuitkomst, zoals PE, PIH en IUGR. Een retrospectieve case-control studie van maternale serumsamples werd hiervoor uitgevoerd, waarbij de zwangerschapsduur varieerde van 9+0 tot 13+6 weken. Alle serumsamples werden verzameld als onderdeel van het downsyndroom screening programma van het VUMC in de periode van 2004-2007. Alle PE, PIH en IUGR cases werden gematched voor zwangerschapsduur, primipariteit, etniciteit, roken, matернаal gewicht en leeftijd met 3 gezonde controles. De serumconcentraties van ADAM12s en PP13 werden bepaald zonder dat de zwangerschapsuitkomst bekend was en uitgedrukt in multiples of the median (MOM). MOM-waardes en hun voorspellende waarde werden geanalyseerd door middel van Mann-Whitney testen en receiver-operator-characteristics (ROC) curven.

Honderdvijfenzestig controlemonsters en 55 cases (17 PE cases, 30 PIH cases en 8 IUGR) cases werden geïnccludeerd. Mediane ADAM12s concentraties voor de controles versus de cases waren significant verlaagd: 405 versus 324 nG/L (MOM 1.00 versus 0.80 ($p < 0.05$)). Bij PP13 waren geen significante verschillen tussen de controles en de cases; 57.7 vs. 54.6 pG/L (MOM 1.00 and 0.95).

Mediane MOM levels voor ADAM12s waren 0.90, 0.77 en 0.88 voor PE, PIH and IUGR respectievelijk; MOM levels voor PP13 waren 0.77, 0.95 en 0.89 respectievelijk. ROC curven lieten een *area under the curve* (AUC) zien voor ADAM12s en PP13 van 0.63 en 0.59 voor PE, 0.68 en 0.57 voor PIH en 0.59 en 0.62 voor IUGR, respectievelijk. Gecombineerde ADAM12 en PP13 bepalingen verhoogde de AUC

niet. Bij een specificiteit van 0.80, was de bijbehorende sensitiviteit van ADAM12s 52% voor PIH.

Uit deze resultaten blijkt dat verlaagde eerste trimester levels van ADAM12s geassocieerd zijn met PIH. Verlaagde levels van PP13 waren niet significant gecorreleerd met PE, PIH of IUGR. Gecombineerde ADAM12s en PP13 bepalingen verbeteren de voorspellende waardes niet.

In CHAPTER 7 wordt de relatie tussen eerste trimester plasma concentraties van Metastin en foetale groeirestrictie beschreven.

In deze studie werd maternaal plasma afgenomen tussen zwangerschapsweek 8 tot 14 en daarin werd de concentratie van metastin bepaald. Eenendertig zwangerschappen gecompliceerd door SGA-foetussen werden gematched met 31 ongecompliceerde zwangerschappen voor zwangerschapsduur bij plasma afname. β -hCG bepalingen werden ook verricht om het effect van zwangerschapsduur en placentavolume op de concentratie metastin te beoordelen.

De resultaten lieten een significant lagere plasmaconcentratie metastin zien in zwangerschappen gecompliceerd door SGA-foetussen vergeleken met ongecompliceerde zwangerschappen (metastin: 1376 ± 1317 pmol/L versus 2035 ± 1260 pmol/L, $p = 0.035$), β -hCG concentraties waren niet significant verschillend.

Concluderend zijn metastin bepalingen in het eerste trimester mogelijk bruikbaar voor vroege voorspelling van foetale groeirestrictie, waarschijnlijk in combinatie met andere maternale markers.