



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Fetal fluid and protein dynamics

Pasman, S.

Citation

Pasman, S. (2010, January 21). *Fetal fluid and protein dynamics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14601>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14601>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar hemolytische foetale bloedarmoede en foetale hydrops. Hemolytische foetale bloedarmoede ontstaat door afbraak van rode bloedcellen. Foetale hydrops betreft het vasthouden van te veel vocht in het lichaam, die door chronische bloedarmoede kan ontstaan. Metingen in het kader van onze studies werden zowel in foetaal bloed als in vruchtwater verricht, vlak voor of tijdens intrauteriene bloedtransfusies (bloedtransfusies die, via een lange naald, gegeven worden aan kinderen in de baarmoeder).

In **hoofdstuk één** worden de achtergronden weergegeven die hebben geleid tot de onderzoeken, beschreven in dit proefschrift. Aangezien het LUMC een tertiair verwijscentrum voor foetale therapie is, bestaat hier een unieke mogelijkheid om ziektes van de ongeborene te bestuderen. Potentieel behandelbare prenatale ziektes gaan vaak gepaard met abnormale hoeveelheid vruchtwater. Over het algemeen is het eindstadium van deze ziektes foetale hydrops. Zowel bij abnormale vruchtwater hoeveelheden als bij hydrops is er sprake van een verschuiving in vocht en eiwitten tussen verschillende foetale compartimenten (binnen en buiten de bloedbaan). Een van de ziektes waarbij hydrops op kan treden is foetale bloedarmoede. Sinds enige decennia is bepaling van bilirubine (een afbraakproduct van hemoglobine in rode bloedcellen) in het vruchtwater de methode om bloedarmoede bij de foetus te voorspellen. Een vraag vanuit de kliniek was hoe deze relatie bepaald wordt. Een andere onderzoeksvraag was, hoe de foetus reageert op ernstige bloedarmoede en op intrauteriene bloedtransfusies, met het doel de veiligheid van deze behandeling te kunnen verbeteren. Tenslotte wordt achtergrondinformatie gegeven over foetale bloedarmoede door afbraak van rode bloedcellen, over de mogelijkheden van diagnostiek naar foetale bloedarmoede, over intrauteriene bloedtransfusie en over foetale hydrops.

In **hoofdstuk twee** wordt de relatie tussen de bilirubine concentratie in vruchtwater en die in foetaal bloed bestudeerd, met als doel de Queenan of Liley testen (die een relatie leggen tussen foetale bloedarmoede en de stijging van bilirubine in vruchtwater) te begrijpen. In 68 niet hydropische foetussen, die hun eerste intrauteriene bloedtransfusie ontvingen, werd het vruchtwater, afgenomen vlak voor de transfusie, vergeleken met het initiële bloedmonster, afgenomen bij aanvang van de transfusie. Alhoewel alle foetussen bloedarmoede en een verhoogd bilirubine gehalte in het bloed hadden, was er geen sterke relatie tussen de mate van bloedarmoede en de hoogte van de bilirubine concentratie. Belangrijkste bevinding was dat de verhouding van het bilirubine gehalte in vruchtwater ten opzichte van bloed in deze aangedane foetussen overeen kwam met de verhouding van bilirubine in vruchtwater ten opzicht

van foetaal bloed in niet aangedane zwangerschappen (referentiewaardes uit de literatuur). Deze vruchtwater/ bloed verhouding was afhankelijk van de zwangerschapsduur. Dit kan verklaard worden door het feit dat deze verhouding bepaald wordt door de binding van bilirubine aan albumine (een bindingseiwit) en dus door de verhouding van het albumine gehalte in vruchtwater ten opzicht van bloed, gedurende de zwangerschap. We formuleerden de hypothese dat van alle mogelijke transportwegen het meest waarschijnlijk is dat bilirubine uitwisselt tussen foetaal bloed en vruchtwater door de vliezen die het vruchtwater omringen (met name het oppervlakte van de placenta waar vruchtwater en veel foetale bloedvaten zich vlak naast elkaar bevinden). We beschrijven een uitzondering van de normale verhouding van bilirubine in vruchtwater ten opzichte van bloed in 6 foetussen die ernstig hydropisch waren.

In **hoofdstuk drie** testten we onze hypothese dat de bilirubine concentratie in vruchtwater bepaald wordt door zowel de bilirubine concentratie in het foetale bloed als de albumine concentraties in foetaal bloed en in vruchtwater. We maten de bilirubine en albumine concentratie in foetaal bloed en in vruchtwater in 30 foetussen die een eerste bloedtransfusie kregen. Er werd een sterke relatie gevonden tussen de bilirubine tot albumine ratio (BAR) in het foetale bloed en die in vruchtwater, wat onze hypothese bevestigde. De BAR in het foetale bloed was echter altijd hoger dan de BAR in vruchtwater, mogelijk door een verschil in bindingscapaciteit van albumine in vruchtwater ten opzicht van bloed, bijvoorbeeld als gevolg van het verschil in pH tussen bloed en vruchtwater. De curve in de grafiek van de Queenan of Liley test kan nu goed begrepen worden: deze wordt verklaard door het verloop van de normale albumine concentratie in vruchtwater gedurende de zwangerschap. We beschrijven een uitzondering op de constante relatie van de BAR in bloed ten opzichte van de BAR in vruchtwater bij 3 foetussen die ernstig hydropisch waren.

In **hoofdstuk vier** richtten we ons op de vraag hoe albumine in het vruchtwater terecht komt. We zochten in de literatuur naar bewijsmateriaal voor een foetale oorsprong, een moederlijke oorsprong of een oorsprong in de placenta of de vliezen, van het albumine dat in vruchtwater aanwezig is. We zochten ook naar aanwijzingen voor de mogelijke functie van albumine in vruchtwater. Uit de beschikbare gegevens concludeerden we dat een foetale bijdrage heel klein is in het tweede en derde trimester van de zwangerschap, voornamelijk omdat de concentratie van eiwit heel laag is in foetale urine en longvocht. Een moederlijke oorsprong van albumine in vruchtwater lijkt wel waarschijnlijk aangezien van andere grote eiwitten in vruchtwater reeds is aangetoond dat deze van moederlijke oorsprong zijn. Transport kan

rechtstreeks door de foetale vliezen plaats vinden. Tenslotte levert het amnionvlies zelf een bijdrage aan albumine in vruchtwater, hoewel het onbekend is in welke hoeveelheid. De concentratie van albumine in vruchtwater zou het volume van het vruchtwater kunnen beïnvloeden door het behouden van osmotische druk of door regulatie van receptoren die betrokken zijn bij het bepalen van de vruchtwater hoeveelheid en samenstelling. Albumine zou een belangrijke rol kunnen hebben als transporteiwit, bijvoorbeeld voor vetzuren. Rekening houdend met de mogelijk niet foetale oorsprong van albumine zou het ook een belangrijke aanvulling kunnen zijn op prenatale, via de placenta verkregen, voeding. Verschillende suggesties worden gedaan om de oorsprong, de transportmechanismen en de functie van albumine in vruchtwater verder te onderzoeken.

In **hoofdstuk vijf** beschrijven we de rol die een lage albumine concentratie in het bloed zou kunnen hebben op de ontwikkeling van foetale hydrops. Gegevens van 224 foetussen die een eerste bloedtransfusie kregen in verband met Rhesus-D immunisatie, werden verzameld. Het betrof 161 niet hydropische, 44 mild hydropische en 19 ernstig hydropische foetussen. Het relatieve hemoglobine en albumine tekort, beide gecorrigeerd voor zwangerschapsduur, werden bepaald voor aanvang van de transfusie. Een verlaging van de albumine concentratie kwam alleen voor bij een hemoglobine tekort van meer dan 8 standaard deviaties onder het normale gemiddelde. Hoewel het percentage van een te laag albumine gehalte het hoogste was bij ernstig hydropische foetussen (63%), was dit veel minder bij mild hydropische foetussen (14%) doch ook incidenteel verlaagd bij niet hydropische foetussen (6%). Al met al hadden 73% van de hydropische foetussen een normaal albumine gehalte. We concludeerden daarom dat een te laag albumine meest waarschijnlijk een secundair effect is en niet de oorspronkelijke oorzaak van hydrops bij foetale bloedarmoede. Uit ons onderzoek bleek dat een laag albumine gehalte en een laag hemoglobine gehalte onafhankelijke voorspellers waren voor de aanwezigheid van hydrops.

In **hoofdstuk zes** onderzochten we de relatie tussen de ernst van de bloedarmoede en de aanwezigheid van hydrops met het foetoplacentaire bloedvolume (het bloed dat circuleert door de foetus, de navelstreng en de placenta). We berekenden het bloedvolume in 86 foetussen die een eerste bloedtransfusie ontvingen. Het bloedvolume werd berekend op basis van een verdunningsprincipe, van het reeds aanwezige foetaal hemoglobine met volwassen (donor) hemoglobine. Het gemiddelde foetale bloedvolume was 123 ml/kg in niet hydropische foetussen en 144 ml/kg in hydropische foetussen. Er was geen relatie tussen de ernst van de bloedarmoede

en het bloedvolume dat gecorrigeerd was voor foetaal gewicht. Dit impliceert dat foetussen hun bloedvolume constant kunnen houden, zelfs in geval van ernstige bloedarmoede, en het verlies van rode bloedcellen dus compenseren met een gelijke hoeveelheid plasma volume. In hydropische foetussen lijkt er zelfs een overcompensatie te zijn van het plasma volume. Dit past bij de hypothese dat hartfalen een rol speelt bij het ontstaan van hydrops bij foetussen met bloedarmoede.

In **hoofdstuk zeven** hebben we de vochtverplaatsing uit de foetale bloedbaan bestudeerd die plaats vindt tijdens een intrauteriene bloedtransfusie. Het effect van het volume van transfusie, de snelheid van transfusie, de ernst van bloedarmoede en de aanwezigheid van hydrops werden geanalyseerd. In 95 foetussen berekenden we de vochtverplaatsing tijdens een eerste intrauteriene bloedtransfusie, door het oorspronkelijke bloedvolume en het bloedvolume op het einde van de transfusie te bepalen. We vonden dat gemiddeld 36% van het volume dat gegeven werd tijdens de transfusie de foetale bloedbaan direct verlaat. De hoeveelheid vochtverplaatsing was gerelateerd aan de hoeveelheid transfusiebloed die werd gegeven. De hoeveelheid vochtverplaatsing was echter omgekeerd evenredig aan de snelheid van transfusie, implicerend dat dit proces tijd vergt, wat het waarschijnlijk maakt dat het proces van vochtverplaatsing nog verder gaat in de uren na de transfusie. De ernst van de bloedarmoede en de aanwezigheid van hydrops hadden verrassend genoeg geen evident effect op de hoeveelheid vochtverplaatsing, mogelijk omdat verschillende tegengestelde effecten op het cardiovasculaire systeem plaats kunnen vinden in deze situaties. Verder vonden we dat bij een lage zwangerschapsduur de foetussen met een relatief hoog volume en een hoge snelheid van transfusie werden belast. Het transfusie beleid zou dan ook aangepast moeten worden aan de hand van de zwangerschapsduur. Bovendien zou rekening gehouden moeten worden met de mogelijkheid dat het hematocriet (het bloedgehalte) nog doorstijgt na afloop van de transfusie, met als mogelijk gevolg een onbedoeld hoog hematocriet en hyperviscositeit van het foetale bloed in de dagen na de transfusie.

In **hoofdstuk acht** worden de nieuwe inzichten die verkregen zijn in dit proefschrift, samengevat. Onder meer het verschil tussen de vocht- en eiwituishouding bij foetussen en bij pasgeborenen wordt beschreven. Vervolgens worden verschillende implicaties voor de huidige praktijk beschreven. Tenslotte worden verschillende voorstellen voor toekomstig onderzoek besproken.

