

University of Groningen

The low dose endotoxin-infused pregnant rat; aspects of the pathogenesis of a pre-eclampsia-like disease.

Faas, Maria Margaretha

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1995

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Faas, M. M. (1995). *The low dose endotoxin-infused pregnant rat; aspects of the pathogenesis of a pre-eclampsia-like disease*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een nieuw diermodel voor de zwangerschaps-ziekte pre-eclampsie (PE) beschreven. Zwangere ratten ontwikkelen een PE-achtig syndroom wanneer ze op dag 14 van de zwangerschap met een lage dosis endotoxine, in dit onderzoek: 1.0 µg/kg lichaamsgewicht, geïnfundeed worden. Deze behandeling induceert zowel klinische symptomen van PE zoals hypertensie en proteïnurie, als histopathologische verschijnselen zoals gegeneraliseerde intravasale stolling (DIC). De dosis endotoxine die in dit proefschrift gebruikt wordt induceert geen van deze symptomen in niet-zwangere (cyclische) ratten: geconcludeerd wordt dat de respons van de zwangere rat op endotoxine, door ons experimentele pre-eclampsie (E-PE) genoemd, specifiek is voor de zwangerschap.

In deel I van dit proefschrift worden de pathofysiologische karakteristieken van E-PE, in het bijzonder die van de nieren, gepresenteerd. In Hoofdstuk 2 wordt het model voor PE beschreven; in Hoofdstuk 3 aspecten van de endotoxine-geïnduceerde ontstekingsreactie zoals die tot uiting komt in de renale glomeruli; in Hoofdstuk 4 wordt het effect van lage doses aspirine op het verloop van E-PE en op de daarmee geassocieerde glomerulaire ontstekingsreactie beschreven en in Hoofdstuk 5 het effect van de zuurstof radicaal scavenger superoxide dismutase (SOD) hierop. Tenslotte worden in het laatste Hoofdstuk van deel I, Hoofdstuk 6, de veranderingen in de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) tijdens de zwangerschap en tijdens E-PE behandeld.

In deel II, Hoofdstukken 7, 8 en 9, wordt onderzoek naar de toegenomen gevoeligheid voor endotoxine tijdens de zwangerschap beschreven. Hierbij werd de activiteit van glomerulair adenosine diphosphatase (ADP-ase) als parameter gebruikt; endotoxine verlaagt namelijk de activiteit van dit ecto-enzym en doet dit sterker in zwangere ratten dan in cyclische ratten. Tevens wordt in dit deel van het proefschrift de regulatie van glomerulair ADP-ase door met voortplanting geassocieerde hormonen beschreven. Dit

glomerulaire ecto-enzym is van belang in verband met zijn anti-inflammatoire en anti-thrombotische werking in de rattenier.

Niet alleen werden in ratten met E-PE de klinische en immunohistologische en histochemische verschijnselen van humane PE waargenomen, tevens bleek er in dieren met E-PE een karakteristieke ontstekingsreactie in the glomeruli van de nieren op te treden (*Hoofdstuk 3*), waarvan het persisterende patroon en de verhoogde activiteit van de infiltrerende cellen belangrijke kenmerken zijn. Direct na het begin van het infuus is er een influx van neutrofielen (PMN), gevolgd door een influx van monocyten (MØ). De PMN influx vertoonde een maximale waarde 4 uur na de start van het infuus; het aantal PMN bleef licht verhoogd tot aan het eind van de zwangerschap. De MØ influx steeg continu en was maximaal aan het eind van de zwangerschap, d.w.z. 7 dagen later. Bij met endotoxine behandelde ratten bleek een hoger percentage geïnfiltreerde PMN geactiveerd te zijn, weerspiegeld door hun potentie tot O_2^- -productie, vergeleken met niet behandelde dieren. Ook cyclische ratten reageerden op endotoxine behandeling met influx van ontstekingscellen in de glomeruli. Deze influx was echter veel zwakker en van voorbijgaande aard.

Na endotoxine behandeling kwamen in de glomeruli en op de celmembraan van geïnfiltreerde ontstekingscellen adhesie-moleculen tot expressie; de expressie in de glomeruli van de adhesie-moleculen ICAM-1 and VCAM-1, en de expressie van hun respectievelijke liganden op de leucocyten, LFA-1 en VLA-4, kwamen overeen met de kinetiek van ontstekingscel-influx, d.w.z. in zwangere endotoxine-behandelde ratten kwamen de adhesie-moleculen langduriger tot expressie dan in cyclische endotoxine-behandelde ratten.

Blootstelling van glomeruli aan geactiveerde (d.w.z. potentieel O_2^- -producerende) ontstekingscellen leidt veelal tot beschadiging van de glomerulaire capillairwand. Een van de gevolgen van lokale O_2^- -productie is inactivatie van het glomerulaire ADP-ase. In dit opzicht blijkt de zwangere rat veel gevoeliger te zijn voor O_2^- dan de cyclische rat (*Hoofdstuk 5 en Hoofdstukken 2 en 7*). In de zwangere rat leidde endotoxine behandeling tevens tot albuminurie die de gehele zwangerschap voortduurde (*Hoofdstuk 2*). Vermoedelijk wordt deze albuminurie veroorzaakt door verhoogde permeabiliteit

van de glomeruli die het gevolg is van de endotoxine-geïnduceerde glomerulaire ontstekingsreactie (*Hoofdstuk 3*), en niet door een verhoging van glomerulaire filtratie snelheid (GFR), want er bleek bij deze dieren geen verhoogde GFR aantoonbaar te zijn. Voorts bleek zwangerschap als zodanig bij de rat geen verhoogde GFR te induceren (*Hoofdstuk 6*).

Behandeling van ratten met E-PE met aspirine, een anti-inflammatoire stof, leidde tot een significante onderdrukking van intra-glomerulaire ontstekingsreactie; m.n. de influx van MØ, de influx van LFA-1- en VLA-4-positieve cellen en de expressie van ICAM-1 and VCAM-1 waren verlaagd. Tevens nam de albuminurie af en was er een toename in glomerulaire ADP-ase activiteit (*Hoofdstuk 4*).

Het onderzoek leverde ook sterke aanwijzingen op dat zowel de albuminurie als de verlaagde glomerulaire ADP-ase activiteit bij E-PE veroorzaakt wordt door lokale produktie van zuurstof radicalen (*Hoofdstuk 5*). Wanneer namelijk in de eerste uren na infusie van endotoxine de ratten behandeld werden met de zuurstof radicaal scavenger SOD, traden zowel de albuminurie als de verlaging van glomerulaire ADP-ase activiteit niet op. Echter, in SOD behandelde dieren was ook de influx van MØ in de glomeruli afgenomen (*Hoofdstuk 5*). Kennelijk remt SOD de MØ influx en leidt dit tot verminderde ernst van E-PE. Samenvattend kan gesteld worden dat de experimenten die beschreven zijn in de Hoofdstukken 4 en 5 erop duiden dat zowel de O₂⁻ producerende PMN als de MØ een rol spelen in de pathogenese van albuminurie en in de verlaging van de glomerulaire ADP-ase activiteit in E-PE.

De toestand van zwangerschap bleek verhoogde gevoeligheid van ADP-ase voor endotoxine te veroorzaken; zelfs ratten met ontwikkelde deciduale cellen in de uterus en met verhoogde plasma progesteron spiegels vertonen geen verhoogde gevoeligheid voor endotoxine (*Hoofdstuk 8*). Omdat deciduale cellen deel uitmaken van het maternale deel van de placenta, suggereren deze experimenten dat er alleen in aanwezigheid van een conceptus factoren circuleren die leiden tot verhoogde gevoeligheid voor endotoxine (*Hoofdstukken 7 en 8*) en O₂⁻ (*Hoofdstuk 5*). Daarnaast heeft oestradiol effect op de activiteit van het glomerulaire ADP-ase en daarmee op de regulatie van het intra-glomerulaire anti-thrombotische milieu. Dit bleek uit proeven met

Samenvatting

geovariëctomeerde ratten: na ovariëctomie was de glomerulaire ADP-ase activiteit verlaagd, maar deze afname kon worden voorkomen door de dieren met oestradiol te behandelen (*Hoofdstuk 9*). De proeven wijzen er op dat oestradiol een rol speelt in de handhaving van glomerulair ADP-ase en daarmee van het intra-glomerulaire anti-thrombotische micro-milieu, in de normale toestand, terwijl een of meer factoren, geproduceerd door de conceptus, een rol spelen in de gevoeligheid van het ecto-enzym voor endotoxine en O_2^- .

Dit onderzoek laat overeenkomsten in pathofysiologische verschijningsvormen zien tussen PE bij de mens en experimentele PE bij de rat. Over de pathogenese van humane PE is relatief weinig bekend, terwijl men over de etiologie van humane PE geheel in het duister tast. Als er pathogenetische overeenkomsten zijn tussen de pathofysiologische verschijnselen bij experimentele PE en humane PE zou dit kunnen betekenen dat, ook in het geval van humane PE een zwangerschaps-specifieke ontstekingsreactie ten grondslag ligt aan de pathogenese van de ziekte. De parallellen tussen humane en E-PE betreffen niet alleen de klinische en immunohistologische verschijnselen (hypertensie, albuminurie and deposities van fibrine in de glomeruli en in andere microvasculaire vaatbedden, zoals in die van lever en placenta), tevens blijken beide ziektebeelden gunstig te reageren op aspirine.

Humane PE wordt vaak gezien als een ziekte die in laatste instantie het gevolg is van een niet goed verlopende trophoblast invasie. Trophoblast invasie vindt vroeg in de zwangerschap plaats en betreft voornamelijk de spiraalarteriën. De hier beschreven experimenten laten echter zien dat een PE-achtig syndroom ook kan worden opgewekt in een relatief laat stadium van de zwangerschap, dat wil zeggen nadat de trophoblast invasie heeft plaats gevonden en dan ook nog in een diersoort die geen spiraalarteriën bezit. Blijkbaar is het induceren van een milde ontstekingsreactie d.m.v. een lage dosis endotoxine voldoende om in de rat een syndroom op te wekken dat sterke overeenkomsten vertoont met de humane PE.

De resultaten van dit proefschrift roepen de vraag op of bij humane PE aan de klinische en histopathologische verschijnselen eveneens een persisterende, zwangerschaps-specifieke ontstekingsreactie ten grondslag kan liggen.