

**Θέμα διδακτορικής διατριβής:** «Μελέτη βιοχημικών δεικτών εγκεφαλικής βλάβης με προγνωστική αξία για τη βέλτιστη κλινική διαχείριση της σοβαρής προεκλαμψίας-εκλαμψίας»

**Υποψήφια διδάκτωρ:** Σεβαστή Ι. Κουλουράκη, MD, MSc

**Τριμελής επιτροπή**

1. Καθηγητής Νικόλαος Φ. Βλάχος, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα (επιβλέπων)
2. Καθηγητής Stefan Hansson, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Skåne, Malmö- Lund, Σουηδία
3. Αναπληρωτής Καθηγητής Μακάριος Ελευθεριάδης, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

**Περίληψη**

Η προεκλαμψία, η πιο κοινή συστηματική νόσος της κύησης, επηρεάζει το 3-5% όλων των κυήσεων με δυνητικά πολλαπλές σοβαρές επιπλοκές τόσο για το έμβρυο όσο και την κυοφορούσα. Η παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας δεν έχει ακόμη σαφώς διασαφηνιστεί. Η πλέον αποδεκτή θεωρία βασίζεται στην παθολογική πλακουντοποίηση. Η επίδραση της προεκλαμψίας στο ενδοθήλιο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ερευνών, αναδεικνύοντας τη δυσπραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος οδηγώντας σε μία πλειάδα νευρολογικών συμπτωμάτων όπως οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, αυξημένα αντανακλαστικά και σε σοβαρές περιπτώσεις γενικευμένους σπασμούς (εκλαμψία).

Μέχρι τώρα, δεν υπάρχει καθιερωμένος βιοχημικός δείκτης που να μπορεί να προβλέψει τις ασθενείς εκείνες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία. Επιπλέον, δεν υπάρχει έως σήμερα κάποιος βιοχημικός δείκτης με ικανοποιητική προγνωστική αξία που να καθοδηγεί την κλινική απόφαση σχετικά με τον ιδεατό χρόνο του τοκετού. Η απόφαση για τον ιδεατό χρόνο του τοκετού βασίζεται στην επιδείνωση της κλινικής συμπτωματολογίας- σημειολογίας σε συνδυασμό με γενικές αιματολογικές εξετάσεις ή/και παραμέτρους παρακολούθησης του εμβρύου με τη χρήση υπερήχου Doppler. Σε πολλές περιπτώσεις η απόφαση για περάτωση του τοκετού λαμβάνεται καθυστερημένα, όταν η βλάβη των οργάνων μπορεί να είναι πια μη αναστρέψιμη.

Ιδεατά, η πρόβλεψη της προεκλαμψίας, θα πρέπει να λαμβάνει χώρα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όσον αφορά στο τρίτο τρίμηνο, η πρόγνωση θα πρέπει ιδεατά να επικεντρώνεται κυρίως στην αναγνώριση των κυήσεων εκείνων με προεκλαμψία που θα αναπτύξουν σοβαρή προεκλαμψία ή εκλαμψία. Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, δεν υπάρχουν έρευνες σε βιοχημικούς δείκτες με προοπτική συλλογή δειγμάτων αίματος ξεκινώντας από την στιγμή της διάγνωσης της προεκλαμψίας έως και μετά τον τοκετό.

Η διαχρονική μελέτη της διακύμανσης των επιπέδων επιλεγμένων βιοχημικών δεικτών από τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου και προοπτικά μπορεί να οδηγήσει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα ως προς την προγνωστική τους αξία και τη συσχέτιση τους με την σοβαρότητα της προεκλαμψίας. Επιπλέον, παρότι το τρίτο τρίμηνο δεν είναι το πιο κατάλληλο χρονικό σημείο κατά την κύηση για πρόληψη, μπορεί να μας επιτρέψει να εντοπίσουμε νέους βιοχημικούς δείκτες που θα υποδηλώνουν την επιδείνωση της προεκλαμψίας, παρέχοντας ένα χρονικό παράθυρο για τον καθορισμό του κατάλληλου χρόνου για την διεκπεραίωση του τοκετού.

Οι βιοχημικοί δείκτες εγκεφαλικής βλάβης που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον περαιτέρω μελέτης περιλαμβάνουν την ειδική νευρωνική ενολάση (NSE-Neuron Specific Enolase), την ακτιβίνη Α και τον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα (BDNF- Brain Derived Neurotrophic Factor). Η NSE έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια φυσιολογικών και κυήσεων επιπλεγμένων με προεκλαμψία, αναδεικνύοντας μια σταθερή συγκέντρωση αυτής στη δεύτερη ομάδα στο τρίτο τρίμηνο σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις, όπου η συγκέντρωση της παρουσιάζει σταδιακή μείωση. Επιπλέον, Ο BDNF είναι ένας από τους δείκτες ανάπτυξης και διαφοροποίησης του ΚΝΣ, ο οποίος φαίνεται να εμπλέκεται στην πλακουντοποίηση και πιθανώς να χρησιμεύει ως ακόμη ένας δείκτης πρόγνωσης της σοβαρής προεκλαμψίας/εκλαμψίας. Τέλος, η ακτιβίνη-Α έχει φανεί πως αυξάνεται σε γυναίκες με προεκλαμψία, ασκώντας πιθανότατα νευροπροστατευτική δράση.

Ο σκοπός της έρευνας αυτής είναι:

Α. Να μελετηθεί η προγνωστική αξία νέων βιοχημικών δεικτών εγκεφαλικής βλάβης, όπως είναι η ειδική νευρωνική ενολάση NSE, η ακτιβίνη Α και ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) για την σοβαρή προεκλαμψία-εκλαμψία, αναλύοντας τη διακύμανση τους κατά το τελευταίο μέρος της κύησης και μετά τη διάγνωση της νόσου και σε σύγκριση με άλλους υπό μελέτη βιοδείκτες όπως οι sflit-1, plgf, s100-b. Η υπόθεση μας είναι ότι η πρώιμη ανίχνευση αυτών των βιοχημικών δεικτών ή της διακύμανσης τους μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη σοβαρής προεκλαμψίας-εκλαμψίας κατά τη διάρκεια του τελευταίου σταδίου της κύησης και με αυτό τον τρόπο να βελτιστοποιήσει τις κλινικές αποφάσεις και να συμβάλει στον προσδιορισμό του βέλτιστου χρόνου του τοκετού.

Β. Να μελετηθεί αν ο συνδυασμός των πιο αποτελεσματικών βιοχημικών δεικτών με υπερηχογραφικές παραμέτρους Doppler της κύησης, μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα των προγνωστικών μοντέλων.

Γ. Να παρέχει στοιχεία για την επίδραση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου στα επίπεδα των υπό μελέτη βιοχημικών δεικτών, αναδεικνύοντας διαφορετικές παραμέτρους της παθοφυσιολογίας της νόσου.

**Title of PhD thesis:** « Brain injury biomarkers with predictive value for the optimal clinical management of severe preeclampsia–eclampsia»

**PhD candidate:** Sevasti Koulouraki, MD, MSc

**Advisory Committee:**

1. Prof. Nikolaos Vlahos, "Aretaieion" University Hospital, Athens, Greece (supervisor)
2. Prof. Stefan Hansson, Skåne University Hospital, Malmö-Lund, Sweden
3. Associate Prof. Makarios Eleftheriades, "Aretaieion" University Hospital, Athens, Greece

**Summary of thesis**

Preeclampsia is the most common systematic disease of pregnancy, affects 3–5% of all pregnancies worldwide and can cause serious complications to both the fetus and the pregnant woman, even death.

The pathogenesis of preeclampsia is still not fully elucidated. The most commonly suggested



hypotheses strongly rely on abnormal placental perfusion. The endothelium of the brain and the blood-brain barrier have only been studied in a few studies, indicating a dysfunction of the central nervous system. This leads to neurological symptoms such as visual disturbances, headache, irritability, increased reflexes and in severe cases to generalized seizures (eclampsia).

So far, there is no established biomarker that can predict high-risk patients for developing severe preeclampsia or eclampsia. What is more, there is no effective biomarker guiding the clinical decision on when childbirth should occur. The decision is still based today on the worsening of clinical symptoms and signs in combination with various general blood tests, fetal monitoring and Doppler ultrasound parameters. In many cases, decision to induce the labour is taken very late.

Ideally, prediction of preeclampsia and especially identification of those pregnancies that will develop severe preeclampsia – eclampsia should take place at the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy. Regarding the 3<sup>rd</sup> trimester, prediction should be mainly focused on identifying which pregnant with preeclampsia will develop severe disease or eclampsia. Especially for the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy, no studies on biochemical markers with prospective multiple blood sample collection, starting from the time of diagnosis of preeclampsia and until postpartum, are available. On the contrary, by studying the variance during time of selected biomarkers can lead to safer conclusions on their predictive value and correlation to severity of preeclampsia. In advance, even though the 3<sup>rd</sup> trimester is not the most suitable time point during pregnancy to start preventive treatment, it may allow us to detect some new biomarkers, which can early indicate the worsening of preeclampsia, providing the necessary “window time” to determine the best time when childbirth should occur.

The biomarkers of brain damage that are of most interest for further study include Neuron Specific Enolase (NSE), Activin A and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). NSE has been studied during normal pregnancies and those complicated by preeclampsia, showing a steady concentration in the second group in the third trimester compared to normal pregnancies, where its concentration shows a gradual decrease. In addition, BDNF is a new indicator of CNS development and differentiation, which appears to be involved in the development of the female reproductive system and placental perfusion and is likely to serve as another predictor of preeclampsia. Finally, activin-A has been shown to increase in women with preeclampsia.

The purpose of this research protocol is to:

- A. Investigate the prognostic value of brain damage biomarkers such as Neuron Specific Enolase (NSE), Activin A and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) for severe preeclampsia - eclampsia by analysis of variance of their levels during the last part of pregnancy and after the diagnosis of the disease taking into consideration other biomarkers such as sFlt-1, PlGF, s100-b. Our hypothesis is that early detection and variance in time of these biomarkers can predict the development of severe preeclampsia - eclampsia during the latter part of pregnancy and by that way, optimize the clinical decisions and healthcare.
- B. Investigate if combination of the most effective biomarkers with ultrasound Doppler parameters of pregnancy might improve the effectiveness of the predictive models.
- C. To provide evidence on the effect of in use medical treatment on the levels of the studied biomarkers, highlighting different aspects of the pathophysiology of the disease.