

Dr. Kriston Tünde

A terhességi toxaemia pathophysiologiája

Bevezetés

A terhességi toxaemia kóreredete ismeretlen. Az anya olyan általános megbetegedése, amely kizárólag terhességhez kötött, a terhesség második felében alakul ki, és három olyan alaptünete van - hypertonia, oedema, proteinuria -, melyek súlyosbodása az anya és a magzat életét veszélyezteti. A tünetekhez, vagy azok valamelyikéhez súlyos esetben görcsroham társul, ekkor eclampsiáról beszélünk. Statisztikai adatok alapján hazánkban a megbetegedésnek az összes szüléshez viszonyított előfordulása 5-10%, ami országosan 7 ezer-10 ezer toxocosisban szenvedő terhest jelent. Évente 700-1200 magzatot veszítünk el a betegség következtében.

A kórkép jelentőségét mutatja az a tény is, hogy a leggyakoribb anyai halálokok közé tartozik a szülés körüli anyai letalitás három fő oka napjainkban is az elvérzés, a sepsis és a toxaemia.¹

A terhességi toxaemia az a hypertonia, amelyről manapság a legkevesebbet tudjuk. Ebben szerepet játszik az, hogy a betegek terhes nők, így nehezen vizsgálhatók. A másik és lényegesen fontosabb szempont, hogy egyetlen állatfajban sem ismert a megbetegedés, eddig csak kísérletesen, pl: az uteroplacentaris egység vérátáramlásának mechanikus csökkentésével,¹³⁻¹⁹ illetve az NO szintézis tartós gátlásával⁴⁸ sikerült előidézni a kórképet.

Számos elmélet született a toxicosis keletkezésének magyarázatára. Az biztos, hogy a végső ok maga a terhesség, hiszen a megbetegedésnek egyetlen oki terápiája ismert, a terhesség befejezése. Kezdetben feltételezték, hogy a terhességi szövetekből valamilyen "toxin" szabadul fel és jut az anya keringésébe. Később anaphylaxiás reakcióként fogták fel a betegséget, majd az endokrin teória került előtérbe. A vese kóroki szerepét az hangsú-

lyozta, hogy elváltozásai csaknem minden esetben megtalálhatók. Manapság a legvalószínűbbnek az látszik, hogy a terhességi toxaemia multicausalis megbetegedés. Broughton 1994-es közleményében a teóriák betegségének nevezi a kórképet.⁷ Létrejöttében elsősorban három okcsoportnak van jelentősége:

1. Uteroplacentaris ischaemia:

Ma sem tartják eldöntöttnek azt a kérdést, hogy az uteroplacentaris ischaemia oka, vagy következménye a kórképnek. Mindenesetre ismert az a tény, mint arról már szó volt, hogy a kísérletesen létrehozott uteroplacentaris ischaemia állatokban az emberi toxaemiához hasonló tüneteket okozott.

Ismert az a tény is, hogy a toxaemia gyakoribb ikerterhesség, polyhydramnion, mola hydatidosa esetén, amikor a méhfal feszülése akadályozza a kellő mértékű vérátáramlást. A kórkép a második trimeszterben alakul ki, amikor már viszonylag nagy az uterus.

Gyakoribb a megbetegedés először szülőknél is, különösen fiatalkorúakon, ilyenkor az uterus nem megfelelően fejlett érhalózata magyarázza az uteroplacentaris ischaemiát.

2. Az anya előzetes betegségei:

A toxaemia gyakrabban fordul elő azokon a terheseken, akik általános érbetegségben szenvedtek már a terhességük előtt, pl: hypertonia, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség. Ilyenkor szekunder, vagy ráakódásos toxaemiáról beszélünk.

3. Környezeti hatások:

Környezeti tényezők szerepére utalhat az a tény, hogy a kórkép gyakorisága jelentős eltéréseket mutat különböző országokban, az egyes népcsoportok között.

A nem megfelelő táplálkozás az anyagcsere-folyamatok zavara miatt válik elősegítő tényezővé. Itt ki kell emelni a Ca²⁺-hiányos táplálkozás jelentőségét. A fokozott fizikai igénybevétel elsősorban uteroplacentaris

ischaemiát idéz elő. A meteorológiai viszonyok, az időjárási frontok a vegetatív idegrendszerre hatnak és így befolyásolják az értónust. A pszichés traumák jelentőségét az hangsúlyozza, hogy rossz szociális körülmények között több a toxaemiás terhes, bár ilyenkor a nem megfelelő táplálkozás is szerepet játszik a kórkép patogenezisében. Az ember függőleges testtartása is hozzájárulhat a terhességi toxicosis kialakulásához, hiszen a terhes uterusnak a hasi nagyerekre, illetve az arteria renalisokra kifejtett nyomása előidézheti az uteroplacentaris ischaemiát. Ezt a feltevést alátámasztja az a tény is, hogy négylábú emlős állatfajokban nem ismert a megbetegedés.¹

A toxaemia tünetei:

A toxaemia három alaptünete a hypertonia, oedema, proteinuria.

A hypertonia az általános érszűkület következménye. A terhességi toxicosis leggyakoribb és legfőbb tünete. Hypertoniáról beszélünk terhességben, ha a vérnyomás legalább három alkalommal mérve meghaladja a 140/90 Hgmm-t, illetve, ha a systoles vérnyomás 30 Hgmm-rel, a diastoles érték 15 Hgmm-rel magasabb a terhesség előtti értéknél. A diastoles érték emelkedése a fontosabb, mert a kórképre a magasabb diastoles vérnyomás a jellemző, ami a teljes perifériás ellenállás fokozódását tükrözi.

Az oedema a víz és a nátrium kóros visszatartásának a következménye. Csökkent glomerularis filtráció mellett fokozott a víz és a nátrium tubularis reabszorpciója.

A fehérje megjelenése a vizeletben a vese morfológiai elváltozásai következtében alakul ki. Szignifikáns a proteinuria, ha eléri a 0,3 g/24 óra értéket. A három alaptünet mellett egyéb, szubjektív tünetek is jelentkezhetnek. Fejfájás, rossz közérzet, fülzúgás, szemtünetek, szikralátás, scotomák, amaurosis, hepatogastricus tünetek fordulnak elő leggyakrabban. Az eclampsia a toxaemia legsúlyosabb klinikai alakja, eszméletvesztéssel járó tonusos-clonusos görcsroham, melyet rendszerint mély coma követ.¹

Dr. Kriston Tünde
Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Kórélettan Intézet
Budapest, Nagyvárad tér 4.
e-mail: kritun@net.sote.hu

Különleges megjelenési formája a toxamiának a HELLP syndroma (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), melyet haemolysis, megemelkedett máj-enzim értékek és alacsony thrombocytaszám jellemez.^{3,4}

A toxamiák beosztása:

Elsősorban két formát kell elkülönítenünk.

Primer, genuin toxamiáról akkor beszélünk, ha a betegség a terhesség 20. hete után, addig egészséges terhesen jelentkezik.

Szekunder, vagy ráakódásos toxamia esetén a terhesség előtt már meglévő vese-, vagy érrendszeri betegséghez társul.

A Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász szövetség (FIGO) a következőképpen javasolja a toxamiák beosztását:

I. Primer toxamiák:

I.1. Monosymptomás toxamiák:

I.1.1. Terhességi hypertonia:

Korábban egészséges terhes vérnyomása a 140/90 Hgmm-t meghaladja, illetve systoles vérnyomása 30 Hgmm-rel, diastoles vérnyomása 15 Hgmm-rel magasabb a nem terhes állapotban mért értékeinél.

I.1.2. Terhességi oedema:

Elsősorban faciális, periorbitalis oedema

I.1.3. Terhességi proteinuria:

24 óra alatt a vizeletben ürített fehérje mennyisége eléri, vagy meghaladja a 0,3 g-ot.

I.2. Praeclampsia:

A fő tünetek közül legalább kettő, esetleg mindhárom észlelhető. Leggyakoribb a hypertonia oedemával, vagy proteinuriával.

I.3. Súlyos praeclampsia – Fenyegető eclampsia:

A fő tünetekhez kísérő tünetek – neurológiai, illetve hepatogastricus tünetek – csatlakoznak.

I.4. Eclampsia:

Praeclampsias tünetek közepette kialakuló tonusos-clonusos görcsroham.

II. Ráakódásos toxamia:

A kórfolyamat már a terhesség előtt is meglévő krónikus vesebetegség, vagy érelváltozások talaján alakul ki.

III. Átmeneti hypertonia:

A terhesség idején észlelt átmeneti

vényomásemelkedés, melyet nem kísér egyéb toxamiás tünet.

IV. Krónikus hypertoniabetegség:

A vérnyomás már a terhesség 20. hete előtt is meghaladja a 140/90 Hgmm értéket, és a hypertonia a gyermekágy lezajlása után is megmarad.¹

A toxamia kialakulásában szerepet játszó tényezők:

Hemodinamikai változások:

Egészséges terhességben a perctérfogat emelkedik. Az emelkedés már a megtermékenyítést követő 8. héten kimutatható, a növekedés maximumát a 20. és 30. hét között éri el. A terhesség előtti 4,5 l/percről 6,5 l/perc értékre emelkedik. A perctérfogat növekedését mind a pulzusszám, mind a pulzustérfogat emelkedése okozza. Mindezeket a változásokat szívizom hypertrophia kíséri, - a szív tömege kb. 30 g-mal nő. A megnövekedett perctérfogatból a terhes uterus részével leginkább, de megnő a vesék, a bőr és az emlők vérátáramlása is. A máj és az agy vérátáramlása nem változik. A 38-40. héten a perctérfogat értéke csökken, közelít a nem terhes állapotban mért értékhez. Érdekes módon a szülést követő 48 órában értéke ismét emelkedik, majd fokozatosan csökkenve a gyermekágyban éri el újra a terhesség előtti értéket. A teljes perifériás ellenállás csökken egészséges terhességben. A csökkenés már az első trimeszter végén kimutatható, egyidejűleg a perctérfogat emelkedésével. A rezisztencia csökkenése nem a genitális traktus emelkedett vérátáramlásának köszönhető, hiszen ebben az időszakban a genitális traktus vérátáramlása alig magasabb, mint nem terhes állapotban. A rezisztencia csökkenése az arteriolás vasodilatationak köszönhető és társul a vasoconstrictor hatású anyagok pl.: angiotensin, noradrenalin, arginin-vasopressin iránti relatív érzéketlenséggel (lásd később). A teljes perifériás ellenállás csökkenése és a perctérfogat emelkedése összefügg egymással. Nem tisztázott azonban ma sem, hogy melyik tényező az elsődleges. Az ellenállás csökkenése miatt emelkedik a perctérfogat, vagy a perctérfogat növekedése miatt csökken a perifériás rezisztencia. Az biztos, hogy a perctérfogat-növekedés a keringő vér-

mennyiség növekedésével jár együtt. A másik ok, hogy a placenta nagy arteriovenosus shunt-nek felel meg, s ahogy növekszik a lepény és az intervillusos űr térfogata, úgy emelkedik a percvolumen is. Egészséges terhességben csökken a vérnyomás, kifejezettebb a diastoles érték csökkenése, így az artériás középnyomás alacsonyabb, mint nem terhes állapotban. A teljes perifériás ellenállás jobban csökken, mint ahogy a perctérfogat nő, ezen hatások eredője a vérnyomás-csökkenés. A harmadik trimeszterben a vérnyomás a terhesség előtti értékre tér vissza.¹⁰

Praeclampsziában ezzel szemben generalizált vasoconstrictio alakul ki. A generalizált vasoconstrictio következménye a hypertonia. A vasoconstrictio legkifejezettebb a vitális szervek arterioláiban. A vasoconstrictio elégtelen szöveti vérátáramláshoz vezet. A hypoperfusio következménye ischaemia és acidosis lesz. Praeclampsziában a keringő vérmennyiség nem nő olyan mértékben, mint egészséges terhességben, valamint az intervascularis térből folyadék áramlik az interstitialis térbe, ennek következtében alakul ki az oedema. Mindezek következtében nő a vér viszkozitása, megnő a thrombocytá-aggregáció lehetősége, fokozódik a thrombosis-hajlam. Nem egyértelmű a perctérfogat alakulása praeclampsziában. Egyes kutatók szerint csökkent, mások szerint emelkedett az értéke. Praeclampsziában, szemben az egészséges terhességgel fokozódik az érzékenység a különböző vasopressor ágensek – noradrenalin, angiotensin II, arginin-vasopressin iránt. Ez az érzékenység-növekedés már a terhesség legkorábbi szakaszában kialakul, akkor, amikor még semmi jel nem utal arra, hogy később praeclampsziássá válik a terhes nő.¹¹

A megnövekedett vascularis reaktivitásnak több elmélete is van. Az egyik szerint a vasodilatator hatású prostaglandinok csökkent szintézise az oka, a másik szerint az, hogy a praeclampsia végső soron az endothel betegsége (lásd később).¹²

Csökkent uteroplacentalis perfúzió:

Young már 1914-ben feltételezte, hogy az uteroplacentalis ischaemia vemhes állatokban praeclampsia-szerű tüne-

teket okozhat.¹³ Page 1939-ben mutatta ki, hogy vemhes állatokban az uteroplacentaris ischaemia kísérletes létrehozása hypertoniát okoz.¹⁴ Azóta számos laboratóriumi speciesben – kutyákban, nyulakban, patkányokban – sikerült bizonyítani, hogy az uteroplacentaris véráramlás mechanikus csökkentése praeclampsia-szerű tüneteket okoz.¹⁶⁻¹⁹ A csökkent placentalis perfúzió oka lehet az abnormális placentalis spirális arteriák nem megfelelő átépülése. Egészséges terhességben ugyanis a spirális arteriák 4-5-szörös átmérő-növekedése, valamint az érfal Brosens által "fiziológiásnak" nevezett átépülése következik be.¹⁵ Ennek köszönhető, hogy csökken az uteroplacentaris érellenállás és nő a vérátáramlás. Praeclampsia esetén ez elmarad. Ma sem tartják azonban eldöntöttnek a kérdést, hogy a csökkent uteroplacentaris perfúzió oka vagy következménye a megbetegedésnek.^{20,21}

Renin-angiotensin-aldosteron rendszer:

Egészséges terhességben már az első trimeszterben nő a plazma renin aktivitása és angiotensin koncentrációja. Két szerv tartalmaz magas koncentrációban prorenint, az ovarium és a placenta. A plazma prorenin szintjének az emelkedése párhuzamosan halad a hCG szintjének a növekedésével, és a megtermékenyülést követő második héten, azaz az első elmaradt menstruáció idején kimutatható. A növekedés maximumát már a harmadik héten eléri és ezen a magas szinten marad szülésig. Magas renin koncentráció főleg azokban a szervekben mérhető, amelyek a reproduktív folyamatokban játszanak szerepet: uterus, ovarium, placenta. A plazma angiotensinogen szintje jelentősen emelkedik a terhesség első felében. A renin és az angiotensinogen koncentrációjának az emelkedését az angiotensin II (AgII) és az aldosteron koncentrációjának az emelkedése kíséri.²²

Toxaemiás terhességben a plazma renin és angiotensin II koncentrációja igen nagy változatosságot mutat, amelynek valószínűsíthető oka az eltérő metodikai meghatározások. Langer és munkatársai 1998-ban megjelent közleményükben leírták, hogy praeclampsia-ban a plazma aktív re-

nin-szintje magasabb, a renin-angiotensin-aldosteron-rendszer más paramétereinek – angiotensin I, angiotensin II, aldosteron - szintje alacsonyabb, mint egészséges terhességben, sőt szerintük ezek a paraméterek hasonlatosak a nem terhes állapotban mért értékhez.²³

Érdekes azonban, hogy a renin-angiotensin-aldosteron-rendszer fentebb leírt változásai álvmehes állatokban is kialakulnak.⁴⁶ Praeclampsias nők érzékenysége megnövekedett angiotensin II iránt, sőt azt találták, hogy az angiotensin II receptorok denzitása is megnövekedett praeclampsia-ban.⁴⁶ Massé és munkatársai 1998-ban megjelent közleményükben viszont arról számoltak be, hogy a thrombocyták angiotensin II receptorainak mérése nem alkalmas a praeclampsia lehetséges kialakulásának megjelölésére.²⁵ Régióta feltételezik, hogy a praeclampsia kialakulásának genetikai háttere is van. Erre utal az is, hogy egyes népcsoportokban gyakrabban, másról ritkábban fordul elő. Ezzel kapcsolatosan két kutatócsoport is az angiotensinogen gén polimorfizmusát írta le praeclampsia-ban.²⁶ Érdekes, hogy az angiotensinogen gén polimorfizmusát leírták essentialis hypertonia esetén is.²⁷

Eicosanoidok:

Az eicosanoidok 20 szénatomot tartalmazó, többszörösen telítetlen zsírsavak oxidált származékai: magukba foglalják a prostanoidekat és azok származékait – prostaglandinok, thromboxánok, prostacyclinek – és a leukotriéneknek nevezett vegyületcsaládot. Legfontosabb praecursoruk az arachidonsav. A szabadrá váló arachidonsavból a ciklooxigenáz enzim segítségével ciklikus endoperoxidok, PGE₂, majd PGH₂ keletkezik. A PGH₂-ből különböző reakcióutakon prostaglandinok, prostacyclinek és thromboxán keletkezhetnek. A ciklooxigenáz enzim aktivitását számos, nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő szer (indomethacin, szalicilátok) gátolja. Az acetilszalicilsav az enzim acetilációját okozza. Ezek a szerek így gátolják a prostaglandin és thromboxán szintézist.²⁹

A teljes perifériás ellenállás csökkenésének egyik oka egészséges terhességben a vasodilatator hatású prostaglandinok megnövekedett szintézise. A

megnövekedett szintézis elsősorban az uterusban, placéntában és a vese velőállományában történik. A PGI₂ termelés egészséges terhességben 8-10-szeresére növekszik. A PGI₂ vasodilatator és thrombocytá aggregációt gátló tulajdonságú.^{29,30}

Praeclampsia-ban a PGI₂ termelése csak mintegy kétszeresére fokozódik. Jelentősen megnő viszont praeclampsia-ban a TXA₂ szintézise. A TXA₂ vasoconstrictor tulajdonságú és fokozza a thrombocyták aggregációját. A TXA₂ szintézisének fokozódása kimutatható a placéntában és az erekben is. Nemcsak a TXA₂ szintézise, hanem a TXA₂ receptorok számának növekedése is kimutatható praeclampsia-ban.^{31,32} A TXA₂ stabil metabolitjának, a TXB₂-nek megnövekedett a szintje praeclampsias nők vizeletében, és koncentrációja szoros korrelációt mutatott a vizsgált nők vérnyomásával. Minél magasabb volt ezen nők vérnyomása, annál nagyobb volt vizeletükben a TXB₂ koncentrációja. Post partum, a klinikai tünetek enyhülésével, és a vérnyomás rendeződésével csökkent ezen thromboxán-metabolit koncentrációja a vizeletben. Ez arra utal, hogy a megnövekedett TXA₂ mennyiség az aktivált thrombocytákból származik.³³ Az aktivált thrombocytákból származó TXA₂ szerepet játszhat a praeclampsia során kialakuló microcirculációs thrombotikus történésekben, mely elsősorban az uteroplacentaris keringésben kifejezett. Ez is magyarázhatja a praeclampsia során megfigyelt magzati növekedési zavart.³⁵

A TXA₂ stabil analógjának (U46 619) a nagyvérkörbe történő juttatása vemhes patkányokban és nyulakban nagyobb vérnyomás-emelkedést és teljes perifériás ellenállás-növekedést váltott ki, mint nem vemhes állatokban. Így a TXA₂-ről sikerült kimutatni, hogy az első olyan vasoconstrictor anyag, amelynek a hatása vemhességben nem csökkent, hanem fokozott.^{36,37,39}

A TXA₂ stabil analógját (U 46 619) nem vemhes nyulaknak adva a kisvérkörben okozott nagyobb vérnyomás-emelkedést. Nem vemhes nyulakban a TXA₂ hatás elsődleges célpontja tehát a kisvérkör, vemhes nyulakban pedig a nagyvérkör. Ez a különböző támadáspont egy érdekes összefüggésre hívhatja fel a figyelmet. A prae-

eclampsia és a primer pulmonalis hypertonia ugyanis a fiatal, reprodukív korban levő nők megbetegedése. Azt már korábban említettem, hogy praeclampsziában megnő a TXB₂ (a TXA₂ stabil metabolitjának) az ürítése, viszont ismert, hogy primer pulmonalis hypertoniában is megnő a TXB₂ vizelettel történő ürítése. Valószínűsíthető tehát, hogy míg praeclampsziában a megnövekedett TXA₂ szintézis a nagyvérkörben okoz vérnyomásemelkedést, addig nem terhes állapotban a TXA₂ a kisvérkörben növeli a vérnyomást és létrehozza a primer pulmonalis hypertoniát.^{38, 40}

A thromboxánnak a praeclampsziában betöltött lehetséges szerepe vezetett el az aspirin alkalmazásához a praeclampsia szempontjából veszélyeztetett nők körében. Az aspirin a ciklooxygenáz enzim gátlásával csökkenti a thromboxán szintézist. Korábbi tanulmányokban arról számoltak be, hogy kis dózisú aspirin - 100 mg/nap - alkalmazása csökkenti a praeclampsia kialakulásának kockázatát a veszélyeztetett nők körében. Az aspirinnel kezelt nők szérumban TXA₂ szintje három heti kezelés után 34,7 %-kal csökkent, míg a placeboval kezelt TXA₂ szintje 51,2 %-kal emelkedett. A hypertonia incidenciája alacsonyabb volt az aspirinnel kezelt csoportban, mint a placeboval kezelt csoportban.⁴³

Caritis és munkatársai 1998-ban megjelent közleménye szerint kis dózisú aspirin-kezeléssel (60 mg/nap) a praeclampsia incidenciája hasonló volt az aspirinnel és a placeboval kezelt csoportban. Az aspirin alkalmazását azonban a 13. és 26. gestatis hét között kezdték el.⁴⁵ A kérdés még nincs teljesen lezárva, további randomizált kontroll vizsgálatok szükségesek még az aspirin használatának megkérdőjelezésére praeclampsia esetén.

Vascularis nitrogén-monoxid (NO)

Furchgott és Zawadski 1980-ban írták le, hogy az acetyl-kolin értágító hatása csak ép endothellel bíró éren lép fel. Az akkor még ismeretlen anyagot EDRF-nek (endothel eredetű relaxációs faktor) nevezték el. Palmer és munkatársai 1987-ben mutatták ki, hogy az endothelium L-argininből NO-t képez, és az NO közvetíti az acetyl-kolin értágító hatását. Ez a felismerés, majd az NO szintézist katalizáló NO-szin-

táz enzim különféle antagonistáinak – pl. az N^O-nitro-L-arginin-methyl-esternek (NAME) – a kifejlesztése indította el az NO és az egészséges terhességben kialakuló fiziológiás hypotonia kapcsolatát vizsgáló kísérleteket. A konstitutív NO-szintáz enzim hatására folyamatosan képződő NO részt vesz a vascularis tónus és a vérnyomás szabályozásában, valamint csökkenti a vasoconstrictorok iránti érzékenységet, és gátolja a thrombocytággregációt is. Az NO a guanil-cikláz enzimet aktiválja, így fokozza a cGMP képződését, ami az intracelluláris Ca²⁺-szintet csökkenti, így váltva ki a simaizom-relaxációt. Eddig a következő anyagokról mutatták ki, hogy stimulálják az endothelium eredetű NO felszabadulását: acetyl-kolin, Ca²⁺-ionophorok, oxytocin, histamin, bradykinin, vasopressin, adenin nukleotidok, substance P. Az NO gáz halmazállapotú, erősen lipidoldékony, mivel szabad gyök, igen ártalmas.⁴⁷ Képződése után azonban gyorsan elbomlik, nitritté és nitráttá redukálódik. A szervezetben keletkezett NO meghatározására használatos módszer a plazma és a vizelet nitrit és nitrát tartalmának vizsgálata, azonban a táplálékkal felvett nitrit és nitrát jelenléte ezt a meghatározást zavarja, így nem alkalmas a szervezetben keletkezett NO mennyiségének megítélésére. Vemhes állapotokban a plazma és a vizelet cGMP (az NO second messengere) szintjét emelkedettnek találták, amiből azt a következtetést vonták le, hogy a fiziológiás hypotonia kialakulásában az NO-nak kiemelkedő szerepe lehet. A cGMP azonban nemcsak az NO, hanem más anyagoknak, pl.: az atrialis natriureticus peptidnek (ANP) is second messengere és ismert, hogy terhességben (vemhességben) nő az ANP elválasztás is. A plazma és a vizelet nitrit és nitrát szintje nemcsak az érrendszerben, hanem a más szövetekben pl.: macrophagokban keletkezett NO-ból – és a táplálékkal felvett nitrit- nitrátból, mint arra már korábban utaltam – is származik. Ezek alapján igencsak megkérdőjelezhető, hogy az érrendszerben keletkezett NO mennyiségére a plazma és a vizelet nitrit, nitrát, cGMP szintjéből következtessünk.⁴⁶ Nagyon eltérőek az irodalmi adatok a kérdés megítélésében. Az NO-szintáz

enzim akut gátlása esetén egyesek megnövekedett, mások változatlan, ismét mások csökkent vascularis érzékenységről számoltak be vemhes patkányokban.^{46, 48} Losonczy és munkatársai arról számoltak be, hogy az NO szintézis akut gátlása nem vemhes nyulakban okozott nagyobb teljes perifériás ellenállás-növekedést, és nem vemhes állatokban csökkentette jobban a perctérfogatot, mint vemhes nyulakban. Így azt a következtetést vonták le, hogy a vascularis NO szerepe nem vemhes állatokban jelentősebb, mint vemhes állatokban.⁴⁹ Ma még nem állítható biztosan, hogy a fiziológiás terhességi hypotonia kialakulásáért az NO a felelős. Egy tanulmányban arról számoltak be, hogy alacsony nitrit- és nitrát-tartalmú diétán tartott nők plazma és vizelet nitrit- nitrát-koncentrációja nem volt magasabb, mint a nem terhes állapotban mért érték.⁵⁰

Ugyanilyen ellentmondásos az NO esetleges hiányának megítélése praeclampsia esetén. Korábban ugyanis azt feltételezték, hogy ha a fiziológiás terhességben kialakuló hypotonia kialakulásáért az NO szintézis fokozódása tehető felelőssé, akkor a praeclampsziában kialakuló hypertonia oka a csökkent NO szintézis. Praeclampsziás terhességben eddig beszámoltak csökkent, változatlan és megnövekedett cGMP, valamint nitrit és nitrát-szintről mind a plazmában, mind a vizeletben. Valószínű azonban, hogy praeclampsziában csökken a vascularis NO szintézis, mert szigorú nitrit-, nitrát-mentes - diétán tartott praeclampsziás nők vizelettel történő nitrit-, nitrát kiválasztása csökkent. Erre utalhat az is, hogy a praeclampsia familiaris előfordulása esetén a 7. kromoszómán az NO szintáz enzim génjének, vagy annak közvetlen környezetében mutáció volt kimutatható.⁵²

Endothel dysfunctio

Roberts 1989-ben megjelent cikkében az endothel megbetegedése klinikai manifesztációjának tartja a praeclampsziát.⁵⁵ Az endothel megbetegedése okozza a vasoconstrictiot és a vérárvadási rendszer aktiválódását, amely a praeclampsziában nyilvánul meg. Az endothel sérülése az antikoaguláns és vasodepressor anyagok szintézisének csökkenését okozza. Az

endothel sejtek közötti „tight junction”-ok nem megfelelő működése lesz az oka a folyadék- és fehérje kiáramlásának az interstitialis térbe. Az endothel-sejtek sérülése kedvez a thrombocytá-aggregációnak és a véralvadási kaskád aktivációjának. A sérült endothel-sejtek PDGF-t (platelet derived growth factor) termelnek, melyről ismert, hogy vasoconstrictor hatású.⁵⁵

A praeclampsias nőkben megfigyelt glomerularis endotheliosis is az endothel megbetegedése. A praeclampsias nők több, mint 70%-ban megfigyelhető ez az elváltozás, ugyanakkor megfigyelhető, hogy szülés után visszafejlődik. A sérült endothel-sejtek nagyobb mennyiségben termelnek fibronectint és a VIII. faktort, melyek megnövekedett koncentrációja a plazmában is kimutatható. A nem megfelelő endothel-működés lesz az oka a csökkent prostacyclin és megnövekedett thromboxán szintézisnek is. Nem lehet azonban biztosan tudni, hogy mi az oka az endothel-sérülésnek. Rappaport és munkatársai-nak sikerült anti-endothel antitesteket kimutatni praeclampsias nők szérumból.⁵⁶ Az endothel sérülésében szerepet játszanak a lipid peroxidok is, melyeknek szintje szintén megnövekedett praeclampsia esetén.⁵⁵

Krauss és munkatársai 1997-ben megjelent közleményükben arról számoltak be, hogy az endothel sejtek keringő adhéziós molekuláinak mérését jó markernek tartják a praeclampsia megítélésére még abban a stádiumban, amikor a praeclampsianak még nincsenek manifeszt klinikai tünetei. Az endothel sejtek keringő adhéziós molekuláinak megnövekedett szintje kimutatható volt a praeclampsias nőkben 3-15 héttel a klinikai tünetek megjelenése előtt.⁵³

Szimpatikus idegrendszer

A praeclampsiaról ismert, hogy az elsősorban elváltozás a teljes perifériás ellenállás növekedése, amely a vérnyomás – elsősorban a diastoles érték – emelkedéséhez vezet. A teljes perifériás ellenállás növekedésének hátterében joggal feltételezhető a szimpatikus adrenerg aktivitás fokozódása, hiszen a vascularis tónus fenntartását jelentősen meghatározza a szimpatikus idegrendszer. Korábban praeclampsiasban a szimpatikus idegi ak-

tivitásra a plazma és a vizelet catecholamin-metabolitjainak szintjéből próbálták következtetni. Az ellentmondásos irodalmi adatok azonban azt mutatták, hogy a catecholamin-metabolitok szintje a plazmában és a vizeletben nem ad felvilágosítást a szimpatikus idegi aktivitásról.

Schobel és munkatársai híres közleményükben azt a kérdést tették fel, hogy a szimpatikus vasoconstrictor aktivitás fokozódása szerepet játszik-e a praeclampsiasban kialakuló teljes perifériás ellenállás növekedésében. Eredményeik azt mutatták, hogy a szimpatikus idegi aktivitásban nem mutatkozott különbség a normotensios terhes nők, a normotensios nem terhes nők és a hipertónias nem terhes nők között. Szignifikánsan magasabb volt azonban a szimpatikus idegi aktivitás a praeclampsias terhes nők esetében. A praeclampsias nők értékei a szülés után visszatértek a normál értékre, akkor, amikor a vérnyomásuk is rendeződött. A talált eltérésekből azt a következtetést vonták le, hogy a teljes perifériás ellenállás növekedése praeclampsiasban részben a fokozott szimpatikus vasoconstrictor aktivitás következménye.⁶⁰

Kalcium-homeosztázis, Leiden mutáció, Testosteron

Ismert, hogy a praeclampsianak alacsonyabb az incidenciája a maya indiánok és az etióp lakosság körében. A feltételezett familiáris tényezőknél kívül felvetették, hogy valamilyen a táplálkozással kapcsolatos faktor is szerepet játszhat ebben a jelenségben. Gondos vizsgálattal derítették fel, hogy mindkét népcsoportban magas a táplálék kalcium-tartalma.⁵⁷ A kalcium-hiánynak szerepet tulajdonítanak mind az essentialis hypertonia, mind a praeclampsia pathogenesisében.

A táplálék kalcium-szintjének csökkentése növelte a vérnyomást vemhes patkányokban, valamint juhokban, ikerterhesség esetén.^{58, 59}

Praeclampsiasban megfigyelhető az aktivált protein C iránti rezisztencia. Az aktivált protein C iránti rezisztenciát az V. faktor Leiden mutációja okozza. Az V. faktor Leiden mutációja a leggyakoribb genetikai oka az aktivált protein C iránti rezisztenciának és a következményes thromboemboliás megbetegedéseknek. Dizon-Town-

son és munkatársai kimutatták, hogy az V. faktor Leiden mutációja rizikó tényezőt jelent a praeclampsia szempontjából. Azoknál a terhes nőknél, akiknél terhességük idején thromboemboliás komplikációk jelentkeznek, 60%-ban sikerült kimutatni az aktivált protein C iránti rezisztenciát.⁶²

Azoknál a nőknél, akik korábban praeclampsiasban szenvedtek, életük későbbi folyamán 2-szeresére, 3-szorosára nő a hypertonia és az ischaemiás szívbetegség kockázata. Ez feltételez valamilyen endokrin, vagy metabolikus elváltozást, amely a praeclampsias terhesség folyamán alakul ki, és a terhesség megszűnése után is megmarad. A polycystas ovarium syndroma (Stein-Leventhal syndroma) hyperandrogenismussal jár, és fokozott kockázatot jelent a praeclampsias megbetegedés szempontjából. Ezért Laivuori és munkatársai megvizsgálták, van-e összefüggés a praeclampsia és az esetlegesen magasabb tesztoszteron-szint között. Vizsgálataikban azt találták, hogy azoknak a nőknek, akiknek korábban praeclampsias terhességük volt, magasabb volt a tesztoszteron szintjük, mint azoknak, akiknek egészséges terhességük volt. Nem vizsgálták azonban, hogy a praeclampsia kialakulása idején milyen a tesztoszteron szint.⁶⁵

Összefoglalás

A praeclampsia multicausalis, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. Létrejöttében a következő tényezőknek tulajdoníthatunk szerepet, a teljesség igénye nélkül: kóros hemodinamikai változások, csökkent uteroplacentaris perfúzió, renin-angiotensin-aldoszteron-rendszer működésének kóros megváltozása, csökkent prostacyclin, megnövekedett thromboxán szintézis, a vascularis nitrogén-monoxid szintézisének lehetséges megváltozása, endothel dysfunctio, szimpatikus idegrendszer fokozott működése. A cikkben szándékosan nem tértem ki az immunológiai történésekre, mert ez egy külön cikk témája lehetne. Végezetül szeretném felhívni a csáládorvos kollégák figyelmét azokra a legfontosabb rizikó tényezőkre, tünetekre, valamint labor-eltérésekre, amelyek megléte esetén gondolni kell praeclampsiasra terhes nő esetén:

Rizikó tényezők:

- túl fiatal, vagy viszonylag idősebb életkor a szülés szempontjából
- primigraviditás
- az anamnézisben praeclampsias terheség
- pozitív családi anamnézis
- az anya előzetes betegségei: hypertonia, diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, vascularis betegségek, autoimmun betegségek
- obesitas
- mola hydatidosa
- polyhydramnion
- ikerterheség
- túl nagy magzat
- rossz szociális körülmények
- más apától származó terheség – immunológiai tényezők

Tünetek:

- hypertonia: a systoles vérnyomás >140 Hgmm, a diastoles vérnyomás >90 Hgmm
- oedema: elsősorban az arcon jelentkező, periorbitalis oedema, itt szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy 1 hét alatt 2,3 kg-os súlynövekedés klinikailag egyértelmű folyadékretentiót jelez⁴
- neurológiai tünetek: fejfájás, scotómák, látótérkiesés, szikralátás, amaurosis
- hepatogastrius tünetek
- görcsroham

Laborleletek:

- haematokrit-, haemoglobin-koncentráció megnövekedett
- máj-enzim szintek emelkedettek (sGOT, sGPT, LDH)
- szérum urát szint emelkedett
- szérum bilirubin szint emelkedett
- alacsony thrombocytaszám: <100 000/μl
- proteinuria: >300 mg/24 óra

A toxaeмиát előrelélző szűrővizsgálat, mely a családorvosi praxisban is jól alkalmazható a Roll-over teszt (ROT): A terheség 28-32. hete között végezhető. A terhest a bal oldalára fektetjük, és vérnyomását 5 percenként mérjük mindaddig, amíg a systoles és diastoles érték nem stabilizálódik. A terhes a hátára fekszik, s a vérnyomást ekkor is 5 percenként mérjük. Azoknál várható később toxaeмиa kifejlődése, akiknek diastoles értéke legalább 20 Hgmm-rel emelkedik.¹

Irodalomjegyzék:

- Lampé L, Papp Z: Szülészeti-nőgyógyászat 1992. Semmelweis Kiadó, Budapest, 50-58.
- Lapis K: Pathologia 1989. Medicina Kiadó, Budapest, 962-63.
- MSD Orvosi Kézikönyv, The Merck Manual 1994. Melánia Kiadó Kft. Budapest, 1870-71.
- L. M. Tierney, S. J. McPhee, M. A. Papadakis: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia 1996. Melánia Kiadó Kft, Budapest, 678-680.
- Lintner F, Pajor A: Szülészeti-nőgyógyászat 1994. Springer Hung. Kiadó Kft.
- Meződy M, Diószeghy Cs, Péntes I: HELLP-szindróma, a terheségi toxicosis különleges formája Orvosi Hetilap 1995. 50. 2733-36.
- F. Broughton Pipkin, P. C.: Pre-eclampsia – the diseases of theories Br Med Bull 1994. 2. 381-96.
- B.M. Sibai, M. Ewell, R.J. Levine, M.A. Klebanoff, J. Esterlitz, P.M. Catalano, R.L. Goldenberg, G. Joffe: Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women Am J Obstet Gynecol 1997. 177. 1003-10.
- A. Witlin, B.M. Sibai: Hypertension in pregnancy: Current concepts of preeclampsia Annu. Rev. Med. 1997. 48.115-27.
- C. van Oppen, I. van der Tweel, G. P. J. Alsbach, R.M. Heethaar, H. W. Bruinse: A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy Obstet Gynecol 1996. 88. 40-6.
- G. Söder, C. Grenroth, L.-O. Norée and P.E. Wiklund: Treatment of pre-eclampsia and eclampsia as a hypoperfusion syndrome Acta Anaesth Scand 1975. Suppl. 57. 71-78.
- F. G. Cunningham, M. D. Lindheimer: Hypertension in pregnancy N Engl J Med 1992. 326. 927-32.
- J. Young: The aetiology of eclampsia and albuminuria and their relation to accidental hemorrhage J Obstet Gynecol Br Empire 1914. 26. 1-5.
- E. Ogden, G.J. Hildebrand, E. W. Page: Rise of blood pressure during ischemia of gravid uterus Proc Soc Exp Biol Med 1940. 43. 49-51.
- I. Brodens: A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies J Obstet Gynecol Brit Common 1964. 71. 222-30.
- M.M. Abitbol, C. L. Pirani, W. B. Ober et al: Production of experimental toxemia in the pregnant dog Obstet Gynecol 1976. 48. 537-48.
- K.E. Clark, M. Durnwald, J. E. Austin: A model for studying chronic reduction in uterine blood flow in pregnant sheep Am J Physiol 1982. 242. H297-H301.
- Losonczy Gy, Mucha I: Potentiation of reduced uteroplacental perfusion pressure hypertension in pregnant rabbits Hypertension in Preg 1993. 12. 475-85.
- Losonczy Gy, G. Brown, R. C. Venuto: Increased peripheral resistance during reduced uterine perfusion pressure hypertension in pregnant rabbits Am J Med Sci 1992. 303. 233-40.
- F. P. Zuspan: Abnormal placentation in hypertensive disorders of pregnancy Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, edited by J. H. Laragh and B. M. Brenner. Raven Press Ltd. New York 1990. 1779-88.
- R. B. Ness, J. M. Roberts: Heterogenous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications Am J Obstet Gynecol 1996. 175. 1365-70.
- T. F. Ferris: Toxemia of pregnancy: A model of human hypertension Cardiovascular Medicine 1977. 9. 877-97.
- B. Langer, M. Grima, C. Coquard, A. Bader, G. Schlaeder J.-L. Imbs: Plasma active renin, angiotensin I and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia Obstet Gynecol 1998. 91. 196-202.
- S. W. Graves, T. J. Moore, E. W. Seely: Increased platelet angiotensin II receptor number in pregnancy-induced hypertension Hypertension 1992. 20. 627-32.
- I. Massé, J.-C. Forest, J.-M. Moutquin, P. Degrandpré, V. I. Forest: A prospective longitudinal study of platelet angiotensin II receptors for the prediction of preeclampsia Clinical Biochemistry 1998. 31. 251-55.
- I. Ward, A. O'Hata, X. Jeunemaitre et al: A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia Nature Genet 1993. 4. 59-61.
- S. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y. V. Kotevlev et al: Molecular basis of hypertension: Role of angiotensinogen Cell 1992. 71. 169-80.
- A. Johenning, M. D. Lindheimer: Hypertension in pregnancy Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1993. 2. 307-313.
- J. Fitzgerald, G. A. Fitzgerald: Eicosanoids in the pathogenesis of preeclampsia Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, edited by J. H. Laragh and B. M. Brenner. Raven Press Ltd, New York 1990. 1789-1807.

30. A. E. Meagher, G. A. Fitzgerald:
Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension
Circulation 1993. 88. 1324-33.
31. S. Walsh, Y. Wang:
Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides
Am J Obstet Gynecol 1993. 169. 1456-61.
32. Liel, I. Nathan, T. Yermiyahu, Z. Zolotov, J. R. Lieberman, A. Dvilansky, P. V. Halushka:
Increased platelet thromboxane A₂/prostaglandin receptors in patients with pregnancy-induced hypertension
Thrombosis Res 1993. 70. 205-10.
33. M. J. Fitzgerald, W. Rocki, R. Murray, G. Mayo, G. A. Fitzgerald:
Thromboxane A₂ synthesis in pregnancy-induced hypertension
Lancet 1990. 335. 751-54.
34. G. A. Fitzgerald, C. Healy, J. Daugherty:
Thromboxane A₂ biosynthesis in human disease
Federation Proc 1987. 46. 154-58.
35. G. C. Renzo, G. Coata, s. Franceschi, E. Chiaradia, A. Kett, R. Vezza, G. G. Nenci, E. V. Cosmi, P. Gresele:
Platelet thromboxane A₂ receptor number and function in normal and hypertensive pregnancy
AJRI 1993. 30. 160-66.
36. Losonczy Gy, J.P. Singh, M. Schoenl, Mucha I, R. Venuto:
Pregnancy enhances the pressor response to thromboxane analogues in rabbits
Am J Physiol 1995. 269. R720-25.
37. Losonczy Gy, Mucha I, J. DiPirro, J. Sweeney, G. Brown, J. Brentjens, R. Venuto:
The effect of pregnancy on the response to the TXA₂/PGH₂ analogue U 46 619 in rabbits
Am J Physiol 1993. 265. R772-780.
38. Losonczy Gy, G. Brown, Mucha I, R. Klocke et al:
Gestational resistance to the pulmonary vasoconstrictor effect of the TXA₂ mimetic U 46 619: possible mechanism
Am J Physiol 1997.272. R1734-R1739
39. Kriston T, R. Venuto, C. Baylis, Losonczy Gy:
The hemodynamic and renal effects of U 46 619 a TXA₂/PGH₂ analog in late pregnant rats
Am J Physiol 1999. március (nyomdában)
40. Losonczy Gy, G. Brown, R.C. Venuto:
Pregnant or not pregnant – Systemic or pulmonary hypertension induced by thromboxane A₂ and deficiency of prostaglandins: A hypothesis
Hypertension in Pregnancy 1996. 15. 281-85.
41. K. A. Loudon, F. Broughton Pipkin, S. Heptinstall, S. C. Fox, J. R. A. Mitchell, E. M. Symonds:
Platelet reactivity and serum thromboxane B₂ production in whole blood in gestational hypertension and pre-eclampsia
Br J Obstet Gynecol 1991. 98. 1239-44.
42. M. Cervar, D. M. Nelson, F. Kainer, G. Desoye:
Drug actions in preeclampsia: Aspirin but not magnesium chloride or dihydralazine, differentially inhibits cultured human trophoblast release of thromboxane and prostacyclin without affecting angiotensin II, endothelin-1, or leukotriene B₄ secretion
Am J Obstet Gynecol 1997. 176. 66-72.
43. Schiff, E. Peleg, M. Goldenberg, T. Rosenthal, E. Ruppin, M. Tamarkin, G. Barkai, G. Ben-Baruch, I. Yahal, J. Blankstein, B. Goldman, S. Mashlach:
The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A₂ to prostacyclin in relatively high risk pregnancies
N Engl J Med 1989. 321. 351-56.
44. R. J. Clarke, G. Mayo, P. Price, G. A. Fitzgerald:
Suppression of thromboxane A₂ but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin
N Engl J Med 1991. 325. 1137-41.
45. S. Caritis, B. Sibai, J. Hauth, M. D. Lindheimer, M. Lebanoff, E. Thom, P vanDorsten, M. Landon, R. Paul, M. Miodovnik, P. Meis, G. Thurnau:
Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk
N Engl J Med 1998. 338. 701-05.
46. C. Baylis, E. Beinder, T. Sütő, P. August:
Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy
Seminars in Nephrology 1998. 18. 208-30.
47. S. P. Seligman, J. P. Buyon, R. M. Clancy, B. K. Young, S. B. Abramson:
The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia
Am J Obstet Gynecol 1994. 171. 944-48.
48. Molnár M, F. Hertelendy:
N-nitro-L-arginin, an inhibitor of nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents
Am J Obstet Gynecol 1992. 166. 1560-1567.
49. Losonczy Gy, Mucha I, Müller V, Kriston T, Ungvári Z, Tornóci L, Rosivall L, R. Venuto:
The vasoconstrictor effects of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor in pregnant rabbits
Br J Pharmacol 1996. 118. 1012-18.
50. K.P. Conrad, M. D. Mosher:
Nitric oxide biosynthesis in normal and preeclamptic pregnancies. A preliminary report
J Am Soc Nephrol 1995. 6. 657.
51. S. L. Lubarsky, R. A. Ahokas, S. A. Friedman, B. M. Sibai:
The effect of chronic nitric oxide synthesis inhibition on blood pressure and angiotensin II responsiveness in the pregnant rat
Am J Obstet Gynecol 1997. 176. 1069-76.
52. R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud, et al:
Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region
Am J Hum Genet 1997. 61. 354-62.
53. T. Krauss, W. Kuhn, C Lakoma, H. G. Augustin:
Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia
Am J Obstet Gynecol 1997. 177. 443-49.
54. S. T. Davidge, A. P. Signorella, D. L. Lykins, C. H. Gilmour, J. M. Roberts:
Evidence of endothelial activation and endothel activators in cord blood of infants of preeclamptic women
Am J Obstet Gynecol 1996. 175. 1301-06.
55. J. M. Roberts, R. N. Taylor, T. J. Musci, G. M. Rodgers, C. A. Hubel, M. K. McLaughlin:
Preeclampsia: An endothelial cell disorder
Am J Obstet Gynecol 1989. 161. 1200-04.
56. V. Rappaport, G. Hirata, H.K. Yap, S.C. Jordan:
Antivascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia
Am J Obstet Gynecol 1990. 162.
57. F. Broughton Pipkin, C. Crowther, M. de Swiet, L. Duley, R. J. Lilford, J. Onwude, C. Prentice, C. W. G. Redman, J. Roberts, J Thornton, J. Walker:
Where next for prophylaxis against preeclampsia?
Br J Obstet Gynecol 1996. 103. 603-07.
58. D. A. McCarron, C. Morris, C. Cole:
Dietary calcium and human hypertension
Science 1982. 217. 267-69.
59. J. A. Prada, R. C. Tsang, K.E. Clark:
Hypocalcemia and pregnancy-induced hypertension produced by low-calcium diet.
Hypertension 1994. 23. 695-702.
60. H. P. Schobel, T. Fischer, K. Heuszer, H. Geiger, R. E. Schmieder:
Preeclampsia – A state of sympathetic overactivity
N Engl J Med 1996. 335. 1480-85.
61. E Schiff, S. A. Friedman, L. Kao, B. M. Sibai:
The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia
Am J Obstet Gynecol 1996. 175. 1313-16.
62. D. S. Dizon-Townson, L. M. Nelson, K. Easton, K. Ward:
The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia
Am J Obstet Gynecol 1996. 175. 902-05.
63. J. M. Roberts:
Preventing pre-eclampsia
Lancet 1996. 348. 281-82.
64. J. Bar, M. Hod, A. Erman, S. Friedman, I. Gelerenter, B. Kaplan, G. Boner, J. Ovadia:
Microalbuminuria as an early predictor of hypertensive complications in pregnant women at high risk
Am J Kidney Dis 1996. 28. 220-235.
65. H. Laivuori, R. Kaaja, E.-M. Rutanen, L Viinikka, O. Ylikorkala:
Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia
J Clin Endocrinol Metab 1998. 83. 344-47.