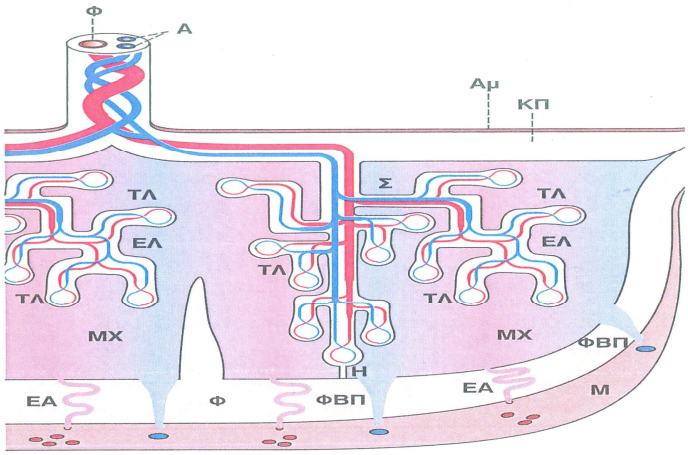
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»
Διευθυντής: Καθηγητής Αρ. Αντσακλής

Οι μεταβολές της Αρτηριακής Πίεσης στην Υπέρταση Κύησης-Προεκλαμψία και οι ιστολογικές μεταβολές του πλακούντα



Βασιλική Ν. Κρυελέση
Ιατρός,Μαιευτήρας- Γυναικολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Αθήνα 2012

Υποψήφια Διδάκτωρ
Βασιλική Ν. Κρυελέση

Τριμελής Επιτροπή

Καθηγητής: Αριστείδης Αντσακλής

Αναπλ. Καθηγητής: Ιωάννης Παπαγεωργίου

Αναπλ. Καθηγητής: Νικόλαος Παπαντωνίου

Ημερομηνία υποβολής αίτησης:1/4/2005

Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:23/5/2005

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21/12/2005

Υποβολή α΄ έκθεσης προόδου: 1/12/2006

Υποβολή β΄ έκθεσης προόδου: 27/2/2009

Υποβολή γ΄ έκθεσης προόδου: 9/3/2012

Κατάθεση Διδακτορικής διατριβής:16/10/2012

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:Καθηγητής Μ.-Αθ. Δημόπουλος

Μέλη 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Καθηγητής Αρ.Αντσακλής

Καθηγητής Ν. Ζακόπουλος

Καθηγητής Εμ.Αγαπητός

Αναπλ. Καθηγητής Ι.Παπαγεωργίου

Αναπλ.Καθηγητής Ν.Παπαντωνίου

Αναπλ.Καθηγητής Σπ. Μεσογίτης

Επίκ.Καθηγητής Γ.Δασκαλάκης

Στους εκπαιδευτικούς μου
(όλων των βαθμίδων)

Στην οικογένειά μου

Στις εργαζόμενες γυναίκες

Περιεχόμενα

Ιπποκράτειος Όρκος *9*

Βιογραφικό σημείωμα..... *11*

Πρόλογος *21*

Κατατεθημένο πρωτόκολλο της παρούσας διδακτορικής διατριβής στην γραμματεία της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών ... *23*

Α. Γενικό μέρος *29*

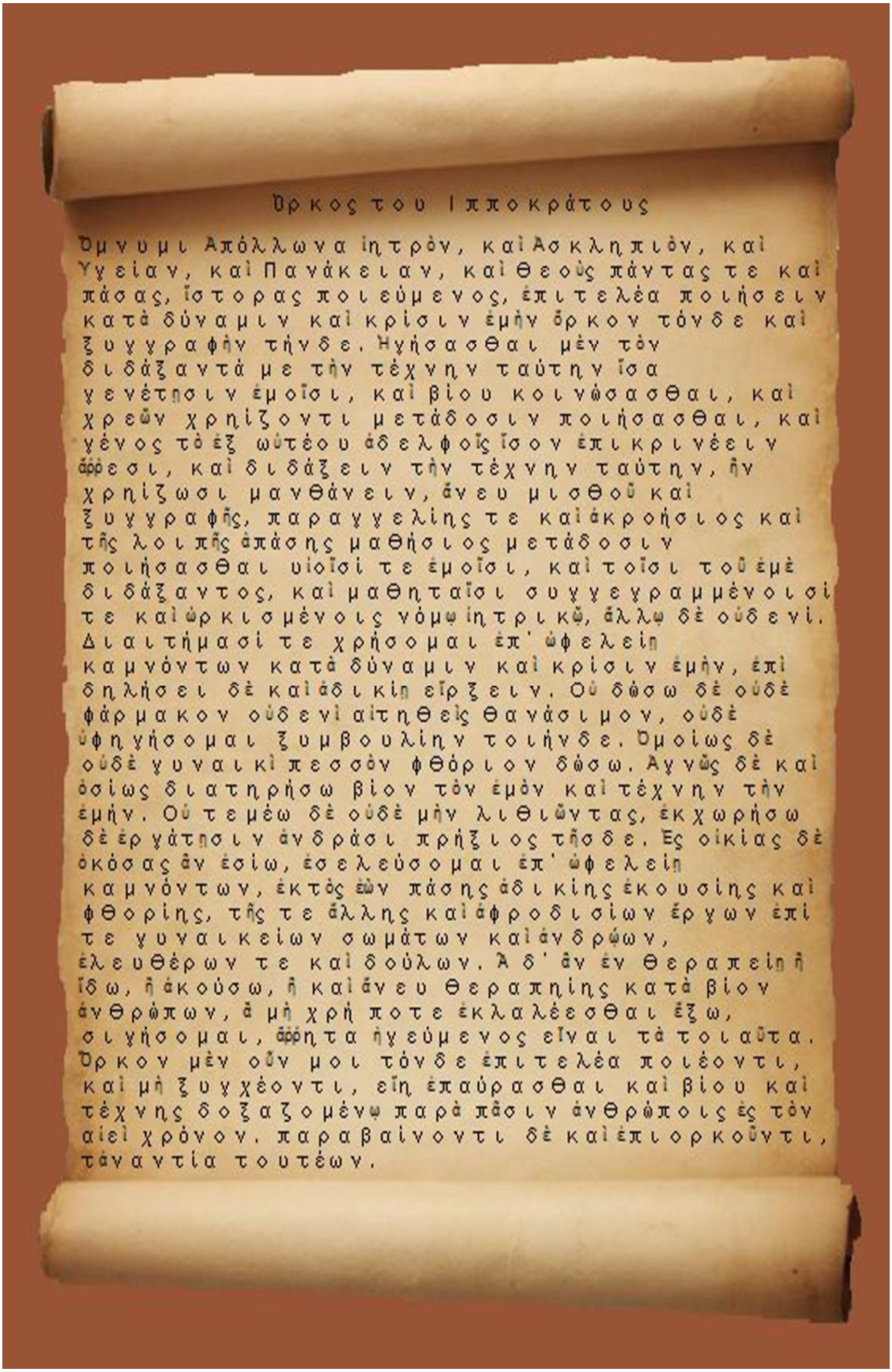
1. *Υπερτασικές διαταραχές κύησης*..... *31*
2. *ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring), γνωστό ως Holtrer πίεσης*..... *85*
3. *Ανάπτυξη πλακούντα*..... *87*
4. *Doppler Υπερηχογραφία της μητριαίας, ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας* *127*

Β. Ειδικό μέρος..... *159*

1. *Εισαγωγή-Σκοπός*..... *161*
2. *Υλικό και μέθοδοι* *164*
3. *Αποτελέσματα.* *184*
4. *Συζήτηση* *195*
5. *Συμπεράσματα* *200*

Βιβλιογραφία..... *203*

Περίληψη. *241*



Ὅρκος τοῦ Ἱπποκράτους

Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄῤῥεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρηίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὡρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴργειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄῤῥητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντία τουτέων.

Συνοπτικό Βιογραφικό Σημείωμα

Βασιλική Ν. Κρυελέση

- *Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Αθηνών με Πανελλαδικές εξετάσεις. Πτυχίο το 1993 με βαθμό «Λίαν καλώς».*
- *Υπηρεσία Υπαίθρου (1994-1995).*
- *Πλήρης Ειδικότητα Μαιευτικής- Γυναικολογίας στην Α΄Πανεπιστημιακή κλινική Αθηνών Νοσοκομείου Αλεξάνδρα» (Εξετάσεις :23/12/2004).*
- *Επιπλέον ειδίκευση στη Λαπαροσκόπηση-Υστεροσκόπηση στο Ν. «O. L. V. G. » του ΄Αμστερνταμ Ολλανδίας.*
- *Εξειδίκευση στους Υπερήχους στη Μαιευτική-Γυναικολογία. ΄Αδεια εκτέλεσης υπερήχων:3/6/2009.*
- *Χρόνος ειδικότητας στην Χειρουργική στο Ν. Πύργου-Ν. Αμαλιάδας Ν. Ηλείας.*
- *Μετά τον χρόνο Χειρουργικής:Εργασία σε Νοσοκομεία Ε. Σ. Υ. του Ν. Ηλείας σε θέση ειδικευόμενου σε παράταση για 3,5 χρόνια. (Χειρουργική-Παθολογική κλινική).*
- *Πτυχίο παιδαγωγικών σπουδών(εισαγωγή και πτυχίο με ειδικότητα Ιατρού) από την ΑΣΠΑΙΤΕ(ΠΑΤΕΣ/ΣΕΛΕΤΕ) με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ 9, 1».*
- *Διδακτικό ιατρικό έργο στον Τομέα Υγείας της Β΄βαθμιας-Επαγγελματικής Εκπαίδευσης (7 έτη). Διορισμός με εξετάσεις ΑΣΕΠ.*
- *1/9/2008-30/6/2010:Εργαζόμενη στην Ιατρική Σχολή Αθηνών-Α΄ Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική Ν. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» για ερευνητικό έργο.*
- *Από τον Ιούλιο 2006 μέχρι 30/10/2011:εργαζόμενη στο Ν. «Ιασώ» ως συνεργάτης-Επιμελήτρια Β΄Χειρουργείου. Εργαζόμενη επίσης στο Ν. «Λητώ» από τον Ιούλιο 2009-31/10/2011.*
- *Από 1/11/2011 έως σήμερα:Επιμελήτρια Β΄του Γ. Ν. Αμαλιάδας Νομού Ηλείας.*
- *Συμμετοχή σε μεγάλο αριθμό συνεδρίων.*
- *Εκπόνηση Εργασιών στην Α΄Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.*
- *Παρουσιάσεις-Ανακοινώσεις σε Συνέδρια.*
- *Δημοσιεύσεις.*
- *Διδακτορική Διατριβή υπό εκπόνηση.*

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Ονοματεπώνυμο:	*ΒΑΣΙΛΙΚΗ Ν. ΚΡΥΕΛΕΣΗ*
Εθνικότητα:	*Ελληνική*
Υπηκοότητα:	*Ελληνική*
Εντοπιότητα:	*Δήμος Ν. Ηρακλείου Αττικής.*
Τόπος Γέννησης:	*Κρυονέρι Δήμου Αρχαίας Ολυμπίας, Πύργου Ηλείας.*
Ημερομηνία Γέννησης:	*2 Φεβρουαρίου 1966.*
Οικογενειακή Κατάσταση:	*Μέλος πολύτεκνης οικογένειας*
Διεύθυνση:	*Τέρμα Ποσειδώνος, Λιθαράκια, Πύργος Ηλείας, 27100.*
Τηλέφωνα:	*Τηλ. 2621036606, 6937094641.*
E-mail:	*vaskryel@otenet. gr*
Επάγγελμα:	*Ιατρός, Χειρουργός Μαιευτήρας – Γυναικολόγος.*
Ιατρικός Σύλλογος:	*Αθηνών→Αμαλιάδας.*
Μέλος Ιατρ. Εταιρειών:	*Μέλος της Ελληνικής Μαιευτικής Γυναικολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική-Γυναικολογία καθώς και της Ελληνικής Ενδοσκοπικής Εταιρείας.*
Ιδρυτικό μέλος:	*Ιδρυτικό μέλος Συλλόγου Ειδικευομένων Ν. Ηλείας.*
Ενδιαφέροντα:	*Αθλητισμός, Μουσική , Αρχιτεκτονική χώρου, Κηπουρική.*

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2.1.1. Απολυτήριο Λυκείου (2^{ο} Λύκειο Πύργου) με βαθμό 19 και 7/13.

2.1.2. Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών μέσω Πανελλαδικών εξετάσεων. Πτυχίο το 1993 με βαθμό «Λίαν Καλώς».

2.1.3. Εισαγωγή στην ΑΣΠΑΙΤΕ(ΠΑΤΕΣ/ΣΕΛΕΤΕ) με ειδικότητα Ιατρού και Πτυχίο Παιδαγωγικών Σπουδών το 2000 με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ 9, 1».

3. ΚΤΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

3. 1. Μαιευτική - Γυναικολογία:Α΄ Πανεπιστημιακή κλινική Ν. «Αλεξάνδρα». (2000-2004). Επιτυχείς εξετάσεις ειδικότητας (πρώτη προσπάθεια) στις 23/12/2004, Υπογραφή της απόφασης κτήσης ειδικότητας στις 25/1/2005.

3. 2. Χρόνος Χειρουργικής:Ν. Πύργου-Ν. Αμαλιάδας Ν. Ηλείας.

4. ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

4. 1. Επιπλέον Ειδίκευση στη Λαπαροσκόπηση-Υστεροσκόπηση στο Νοσοκομείο «olvg» του Άμστερνταμ Ολλανδίας από 18 /2/2004-19/4/2004.

4. 2. Ειδίκευση στους Υπερήχους στη Μαιευτική-Γυναικολογία στο Ν. «Αλεξάνδρα» από 18/8/2005-17/2/2006. Απόκτηση άδειας εκτέλεσης Υπερήχων στις 3/6/2009 μετά από επιτυχείς εξετάσεις.

5. ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ υπό εκπόνηση.

Θέμα: «Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στην Υπέρταση κύησης προεκλαμψία και οι ιστολογικές μεταβολές του πλακούντα»: Ιατρική Σχολή Αθηνών, Α΄Μαιευτική/Γυναικολογική κλινική.

6. ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- *Αγγλικά:First certificate in Enlish of Cambridge University.*
- *Γαλλικά:Certificat de Francais de l' Institut Francais d' Athenes.*

7. Χρήση Ηλεκτρονικών Υπολογιστών.

- *Ευχερής χρήση Ηλεκτρονικών Υπολογιστών και προγραμμάτων όπως MS word, MS power point, MS excel, Internet Explorer, κ. α.*
- *Παρακολούθηση σεμιναρίων(expert level).*

8. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

8. 1 18/2/94-20/3/95:Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Σιμόπουλου και Γ. Ν. Αμαλιάδας Ν. Ηλείας. (Χειρουργική Κλινική).

8. 2 21/3/95-17/4/95: Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στο Γ. Ν. Ν. Πύργου Ν. Ηλείας.

8. 3 29/5/95-30/4/96: Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στο Γ. Ν. Ν. Αμαλιάδας Ν. Ηλείας (Διευθυντής:Ι. Ματράγκας).

8. 4 1/5/96-27/1/98:Γιατρός (σε παράταση ειδικευόμενη) της Χειρουργικής Κλινικής του Γ. Ν. Ν. Αμαλιάδας.

8. 5 28/1/98-11/2/99: Γιατρός της Παθολογικής Κλινικής του Γ. Ν. Ν. Αμαλιάδας (Διευθυντής:Δ. Γεωργακόπουλος).

8. 6 11/2/99-31/10/99:Γιατρός του Γ. Ν. Ν. Πύργου - Κ. Υ. Γαστούνης.

8. 7 17/8/00-16/08/04: Ειδικότητα Μαιευτικής- Γυναικολογίας στο Γ. Ν. Ν. Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» - Α΄ Μ/Γ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (Διευθυντής: Καθηγητής Στ. Μιχαλάς

- *Συγκεκριμένα ασκήθηκα στα παρακάτω τμήματα:*

  *8. 7. 1. **ΜΑΙΕΥΤΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ**:*

- *«Πτέρυγα Βενιζέλου»:Κύηση Υψηλού κινδύνου:Υπεύθυνος Επ. καθ. Ι. Παπαγεωργίου. (Από 17/8/00-31/10/00)*
- *«Πτέρυγα Πετσάλη»:Τμήμα Λεχωίδων:Υπεύθ. Αναπλ. Διευθ. Κος Καλπακτσόγλου. (Από 1/11/00-30/11/00).*
- *«Πτέρυγα Κόνσολα»:Τμήμα Λεχωίδων:Υπεύθ. Λέκτορας: Γ. Δασκαλάκης. (Από 1/12/00-31/12/00).*
- *-Εξωτερικά Μαιευτικά Ιατρεία: Από 1/1/01-28/2/01. «Οικογενειακός Προγραμματισμός»:Υπεύθ. Επίκ. Καθ. Γ. Καλλιπολίτης. (Από 1/3/01-31/3/01).*
- *«Προγεννητικός Ελεγχος»:Υπεύθ. Καθηγητής Α. Αντσακλής. (Από 1/4/01-31/5/01).*
- *«Αίθουσα Τοκετών»:Υπεύθ. Αναπλ. Διευθ. Γ. Μουλόπουλος. (Από 20/8/00-30/4/02).*

8. 7. 2. ***ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ:***

- *- «Εξωτερικά Γυναικολογικά Ιατρεία». (Από 10/1/02-30/8/03).*
- *- «Τμήμα μαστού». Υπεύθ. Λέκτορας Κα Αμπελά. (Από 1/5/02-31/7/02).*
- *- «Πτέρυγα Λούρου»: Υπεύθ. Αναπλ. Διευθ. Β. Παπαζεύκος. (Από 1/8/02-31/8/03).*
- *- «Ογκολογικό Τμήμα -4ος Β»:Υπεύθ. Επίκ. Καθηγ. Αλ. Ροδολάκης-Αναπλ. Διευθ. Γ. Βλάχος. (Από 1/9/03-20/2/04).*
- *- «Τμήμα Κολποσκόπησης»:Υπεύθ. Αναπλ. Καθηγ. Κος Διακομανώλης. (Από 1/5/04-31/6/04).*
- *- «Τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής». Υπεύθ. Αναπλ. Καθηγ. Κος Μηλίγκος.*
- *- «Τμήμα γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας»*
- *- «Τμήμα Εφηβικής Γυναικολογίας»*
- *- «Τμήμα εμμηνόπαυση»:Υπεύθ. Επιμελητής Α΄ Ν. Γουμαλάτσος.*

8. 8 Από τον 5/2006 μέχρι 31/10/2011: Συνεργάτης- Επιμελήτρια Β΄Χειρουργείου στο Ν. «Ιασώ». Επίσης Συνεργάτης κι εφημερεύουσα Ιατρός Γυναικολόγος στο Ν. «Λητώ» από τον Ιούλιο 2009-31/10/2011.

8. 9 Από 1/11/2011-σήμερα:Επιμελήτρια Β΄του Γ. Ν. Αμαλιάδας Ν. Ηλείας.

9. ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ -ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

9. 1 1999-2000:Τ. Ε. Ε. ΠΥΡΓΟΥ ΗΛΕΙΑΣ:Μαθήματα Ανατομίας - Φυσιολογίας. (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια)

9. 2. 2001-2002:Τ. Ε. Ε. ΚΟΡΩΠΙΟΥ:Μαθήματα Δερματολογίας. (Ωρομίσθια Καθηγήτρια)

9. 3 5/12/02:Α΄Μ/Γ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ: «Ινοκυστική Νόσος». (Μάθημα στο αμφιθέατρο)

9. 4 5/2003:Α΄Μ/Γ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ: «Θρομβοεμβολικά επεισόδια». (Μάθημα στο αμφιθέατρο)

9. 5 11/2003:Α΄Μ/Γ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ: «Οπισθοπεριτοναική ίνωση».

9. 6 2006-2007:2ο Τ. Ε. Ε. ΑΓΡΙΝΙΟΥ:Μαθήματα Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Παιδιατρικής, Ορθοπαιδικής. (Εκπαιδευτικός, διορισμένη μέσω ΑΣΕΠ)

9. 7 2007-2008:7° Γυμνάσιο Ν. Ιωνίας, Νυκτερινό Γυμνάσιο και Λύκειο Ν. Ιωνίας: Μαθήματα Βιολογίας.

9. 8 1/9/2008-30/6/2010:Εργαζόμενη στην Ιατρική Σχολή Αθήνας-Α΄ Πανεπιστημιακή Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική για Ερευνητικό έργο.

9. 9 1/9/2011-30/10/2011: Επαγγελματική Σχολή Θήβας (Μαθήματα Ανατομίας, Φυσιολογίας, Δερματολογίας, Υγιεινής.)

10. ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΗΜΕΡΙΔΕΣ-ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ.

10. 1 Συμμετοχή στο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο:13-17/5/'97

10. 2 Συμμετοχή στο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο «Υπέρηχοι στην περιγεννητική Ιατρική». Αθήνα 9-10 /6/2001.

10. 3 Συμμετοχή στο 14° Σεμινάριο Γυναικολογικού Καρκίνου: «Ορμόνες και καρκινογένεση». Λουτράκι, 2-4/11/2001.

10. 4 Συμμετοχή στο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υπερηχογραφίας στην Ιατρικήτου Εμβρύου. Αθήνα, 9-10/3/2002.

10. 5 Συμμετοχή στο 4° Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας. Αθήνα, 30/3/02.

10. 6 Παρακολούθηση εργασιών της 1^{ης} Πανελλήνιας Ημερίδας Ειδικευομένων στην Γυναικολογία-Μαιευτική. Αθήνα, 8/2/02.

10. 7 Συμμετοχή στη διάλεξη «Καισαρική τομή 2002». Αθήνα, 17/12/02.

10. 8 «Σύγχρονη Παρακολούθηση της Εξέλιξης του τοκετού». Αθήνα, 25/2/03.

10. 9 «Ογκοι χαμηλής δυνητικής κακοήθειας των ωοθηκών». Αθήνα, 4/3/03.

10. 10 «Γονιδιακή θεραπεία». Αθήνα, 11/3/03.

10. 11 «Έγκαιρη διάγνωση κ΄αντιμετώπιση του καρκίνου τραχήλου της μήτρας». 1/4/03.

10. 12 Συμμετοχή in advanced course of ultrasound in obstetrics and Gynecology. Αθήνα, 22-23/2/2003.

10. 13 Συμμετοχή στο πανελλήνιο 2° Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης. Αθήνα, 7-9/3/2003.

10. 14 Συμμετοχή στο 13° Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας. Αθήνα, 25-26/1/2003.

10. 15 12° Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. Θεσσαλονίκη, 4-6 /4/03.

10. 16 8th Hellenic-Turkish conference in perinatal Medicine. Thessaloniki, 4-5/4/03.

10. 17 29ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα, 20-24/5/03.

10. 18 Διάλεξη «Η ενεργός αντιμετώπιση του τοκετού». Αθήνα, 8/4/03.

10. 19 Διάλεξη «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή». Αθήνα, 15/4/03.

10. 20 Διάλεξη «Η Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και οι συνέπειές της στο καρδιαγγειακό Σύστημα και καρκίνο του Μαστού». Αθήνα, 6/5/03.

10. 21 Διάλεξη «Αυτοάνοσα νοσήματα και κύηση». Αθήνα, 13/5/03.

10. 22 Διάλεξη «Διαγνωστική προσπέλαση υπογόνιμου ζευγαριού». Αθήνα, 20/5/03.

10. 23 Διάλεξη «Νέου Τύπου Αντισυλληπτικά δισκία». Αθήνα, 18/11/03.

10. 24 Διάλεξη «Εξαρτηματικοί όγκοι στην Αναπαραγωγική ηλικία». 2/12/03.

10. 25 Διάλεξη «Σηπτική Έκτρωση (Ενδομητρίτις): Παθογενετικοί Μηχανισμοί & θεραπευτική Αντιμετώπιση». Αθήνα, Δεκέμβριος 2003.

10. 26 30οΠανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 27 Απριλίου 2004

10. 27 Συμμετοχή στο 4° Ενδοσκοπικό Σεμινάριο, 9-10/2/2007

10. 28 Συμμετοχή στο Athens obstetrical Forum, 3/2/2009, Hilton, Αθήνα

10. 29 Διάλεξη: «Πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης, για ενδομητρική σπερματέ-γχυση & εξωσωματική γονιμοποίηση», 12/1/2010.

10. 30 Συμμετοχή στο 6° Ενδοσκοπικό σεμινάριο, 22 και 23/1/2010.

10. 31 Διάλεξη: «Χειρουργική αντιμετώπιση διηθητικού καρκίνου του μαστού & ογκο-πλαστική», 26/1/2010.

10. 32 Διάλεξη: «Υστεροσκόπηση. Δυνατότητες & όρια». 9/2/2010.

10. 33 Διάλεξη: «Τα νέα δεδομένα στην ενδομητρίωση», 23/2/2010.

10. 34 Συμμετοχή στο 1° Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Επεμβατικής Μαιευτικής «Υπο-βοηθούμενος Κολπικός Τοκετός». Αθήνα, 26&27/2/2010.

10. 35 Διάλεξη: «Παθολογία Κύησης». Αθήνα 9/3/2010.

10. 36 Ημερίδα: «Ημέρες Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας και Γυναικολογικός Καρκίνος». Αθήνα, 15/5/2010.

10. 37 Διάλεξη: «Διαβήτης και Κύηση». Αθήνα, 8/6/2010.

10. 38 Διάλεξη: «Η Λαπαροσκόπηση στην Υπογονιμότητα». Αθήνα , 14/12/2010.

10. 39 Διάλεξη: «Η Αντιπηκτική Αγωγή στη Γυναικολογία και στην Μαιευτική». Αθήνα, 11/1/2011.

10. 40 Διάλεξη: «Αλλεργίες και Άσθμα στην Κύηση». Αθήνα, 8/2/2011.

10. 41 Διάλεξη: «Ο Ρόλος της Υστεροσκόπησης στην ανεξήγητη Υπογονιμότητα» Αθήνα, 22/2/2011.

10. 42 Διάλεξη: «Κολπίτιδες-Διάγνωση και Θεραπεία». Αθήνα, 22/3/2011.

10. 43 Διάλεξη: «Η θέση του βελονισμού κατά την κύηση και τον τοκετό». Αθήνα, 10/5/2011.

10. 44 Διάλεξη: «Εμμηνόπαυση-Επιπτώσεις. Οι μετά WHI θεραπευτικές επιλογές». Αθήνα, 24/5/2011.

10. 45 16^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα, 21-23/10/2011.

11. ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

11. 1 Υπέρταση κύησης και Παθολογοανατομικά ευρήματα πλακούντα: Παρουσίαση στο 30ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Β. Κρυελέση, Ειρ. Παπασπύρου Σ. Μαρκάκη, Ν. Ζακόπουλος, Ξ. Δημόπουλος, Ι. Παπαγεωργίου, Σπ. Μεσογίτης, Αρ. Αντσακλής, Στ. Μιχαλάς. Α΄Μαιευτική –Γυναικ/ική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ¨Αλεξάνδρα¨)

11. 2 Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης και παθολογοανατομικά ευρήματα πλακούντα Παρουσίαση στο 30^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο. (Β. Κρυελέση, Ειρ. Παπασπύρου, Σ. Μαρκάκη, Ι. Παπαγεωργίου, Σπ. Μεσογίτης, Αρ. Αντσακλής, Στ. Μιχαλάς. Α΄Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκ. «Αλεξάνδρα»)

11. 3 Συγκριτική μελέτη υπερηβικής υπερηχοτομογραφίας και υστεροσαλπιγγογραφίας στην εκτίμηση τωνπεριπτώσεων δικέρου μήτρας όσον αφορά την εσωτερική και εξωτερική διαίρεση αυτής. Κ. Παπαβλασόπουλος, Ι. Μαζαράκης, Ξ. Δημόπουλος, Β. Κρυελέση, Ακτινοδιαγνωστικό εργαστήριο Π. Γ. Ν. «Αλεξάνδρα». 12^{ο} Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο.

11. 4 Ασύνηθες εύρημα σε μαστογραφία:Διάσπαρτες οζώδεις σκιάσεις σε γυναίκα 85 ετών με οζώδες μελάνωμα. Κ. Μπουλουγούρη, Β. Κρυελέση, Ε. Φειδά, Ξ. Δημόπουλος. Ακτινοδιαγνωστικό τμήμα Π. Γ. Ν. «Αλεξάνδρα».

11. 5 Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στην υπέρταση κύησης-Προεκλαμψία: Προοπτική μελέτη. Παρουσίαση στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενωσης Μαιευτήρων - Γυναικολόγων Ελλάδας, 8-9/12/2006(Β. Κρυελέση, Ελ. Κορομπόκη, Μελπ. Αραμπατζή, Γ. Καριανάκης, Σπ. Μεσογίτης, Ξ. Δημόπουλος, Ν. Ζακόπουλος, Ν. Παπαντωνίου, Ι. Παπαγεωργίου, Αρ. Αντσακλής. Α΄Μαιευτική Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκ. «Αλεξάνδρα»)

11. 6 GENDER AND PSYCHOLOGICAL FACTORS IN ESSENTIAL HYPERTENSION. E. Koroboki, E. Manios, C. Papageorgiou, E. Alexaki, F. Michas, V. Krielessi, G. Papageorgiou, N. Zakopoulos. 20th European Meeting on Hypertension. Oslo, Norway, june 18-21, 2010.

11. 7 Παθολογικά ευρήματα πλακούντα στην ήπια και βαριά υπέρταση κύησης. Παρουσίαση (E-poster) στο 16ο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής. 21-23/10/2011. Β. Κρυελέση, Ν. Παπαντωνίου, Ι. Παπαγεωργίου, Αγαπητός Ε. , Παπασπύρου Ειρήνη, Μεσογίτης Σπ., Ζακόπουλος Ν. , Αρ. Αντσακλής. (Α΄ Μαιευτική Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκ. ¨Αλεξάνδρα¨)

12. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

12. 1 Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στην Υπέρταση Κύησης-προεκλαμψία: Προοπτική μελέτη(Εφηβική Γυναικολογία , Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση. Ιανουάριος-Μάρτιος 2008-Τεύχος 1. Β. Κρυελέση, Ι. Παπαγεωργίου, Ελ. Κορομπόκη, Σπ. Μεσογίτης, Ξ. Δημόπουλος, Ν. Ζακόπουλος, Ν. Παπαντωνίου, Αρ. Αντσακλής.

12. 2 Placental pathology in women with gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol scand 2008;87(4):403-7. Daskalakis G., Marinopoulos, Krielessi V, Papanagiotou A, Papantoniou N, Labrinopoulos K, Antsaklis A.

12. 3 *Placental Pathology and Blood Pressure's level in Women with hypertensive disorders in pregnancy. Vassiliki Krielessi, Nikos Papantoniou, Ioannis Papageorgiou, Ioannis Chatzipapas, Efstathios Manios, Nikos Zakopoulos, Aris Antsaklis. Obstet Gynecol International, volume 2012, article ID 684083.*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει τίτλο «Οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στην Υπέρταση κύησης-Προεκλαμψία και οι ιστολογικές μεταβολές του πλακούντα». Η υπέρταση κύησης-προεκλαμψία είναι το μεγαλύτερο τμήμα των υπερτασικών διαταραχών κύησης. Παρότι δεν υποδηλώνεται στον τίτλο αλλά περιέχεται στο πρωτόκολλο, η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει επίσης την Doppler υπερηχογραφική μελέτη των μητριαίων αρτηριών της εγκύου και ταυτόχρονα της ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου. Μελετά τις μεταβολές των τιμών της αρτηριακής πίεσης και τις συσχετίζει με τα ευρήματα της ιστολογικής μελέτης του πλακούντα καθώς επίσης και τα ευρήματα από την Doppler υπερηχογραφία των μητριαίων αρτηριών, ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

Πραγματοποιήθηκε στην Α΄Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, που εδρεύει στο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Αθηνών <<Αλεξάνδρα>>. Η έγκριση της έναρξης της εκπόνησης της διατριβής έγινε πρωτίστως από τον αείμνηστο Καθηγητή Κο Στ. Μιχαλά.

Υποστηρίχθηκε μερικά από το Υπουργείο Παιδείας που, μετά από πρόταση του Προέδρου και της Συνέλευσης της Ιατρικής Σχολής Αθηνών , αποφάσισε την απόσπασή μου από την Β΄βαθμια –Επαγγελματική Εκπαίδευση(Τομέα Υγείας) στην Ιατρική σχολή Αθηνών και Α΄Μαιευτική Γυναικολογική κλινική για ερευνητικό έργο για τα εκπαιδευτικά έτη 2008-2009, 2009-2010.

Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Αρ. Αντσακλή και Διευθυντή της Α΄ Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής της

Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την συνεργασία και υποστήριξή του.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιωάννη Παπαγεωργίου για την απλόχερη υποστήριξη κι ενθάρρυνση που μου πρόσφερε.

Θερμά ευχαριστώ τον Αναπληρωτή καθηγητή Νικόλαο Παπαντωνίου για τη συνεργασία αλλά και την πολύτιμη καθοδήγησή του.

Είμαι υπέρμετρα ευγνώμων στον Καθηγητή Νικόλαο Ζακόπουλο, υπεύθυνο του Ιατρείου Υπέρτασης του Νοσοκομείου Αθηνών «Αλεξάνδρα», χωρίς τη συμβολή του οποίου η πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη. Επίσης άψογη ήταν η συνεργασία όλων των ιατρών του Ιατρείου Υπέρτασης.

Ευχαριστώ πολύ την Κα Ειρήνη Παπασπύρου, Διευθύντρια του Παθολογο-ανατομικού τμήματος του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», καθώς επίσης και τον Κο Αγαπητό, Καθηγητή Παθολογικής Ανατομίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την εργασία, καλή συνεργασία κι ενθάρρυνσή τους.

Επίσης ευχαριστώ κάθε Ιατρό και σε κάποιες περιπτώσεις παρα-ιατρικό προσωπικό της Α΄Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Α. «Αλεξάνδρα» που συνεργάστηκε μαζί μου για τη συλλογή στοιχείων από τα περιστατικά που μελετήθηκαν στην εργώδη και πολύχρονη εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ πολύ την Φιλόλογο Ρεβέκκα Κρεστενίτη για την φιλολογική επιμέλεια της συγγραφής.

Αθήνα 2012

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

της Ιατρού Βασιλικής Ν. Κρυελέση

Θέμα: Οι μεταβολές της Αρτηριακής πίεσης στην Υπέρταση κύησης-Προεκλαμψία και οι ιστολογικές μεταβολές του πλακούντα.

Εισαγωγή

Η υπέρταση συσχετίζεται με αύξηση του αγγειακού τόνου και περιφερική αγγειοσύσπαση. Στην κύηση αναμένεται ισχαιμία του πλακούντα κυρίως στην προεκλαμψία(υπέρταση-λευκωματουρία).

Η αιτιολογία της υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας δεν είναι ξεκάθαρη. Πιθανά αίτια είναι τα ακόλουθα[1]: 1)Ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση των μητριαίων αγγείων. 2) Ανοσολογική δυσανεξία ανάμεσα στους μητρικούς κι εμβρυοπλακουντιακούς ιστούς. 3)Μητρική δυσπροσαρμοστικότητα σε καρδιαγγειακές και φλεγμονώδεις μεταβολές της φυσιολογικής κύησης. 4)Διατροφικοί παράγοντες. 5) Γενετικοί παράγοντες.

Η μητροπλακουντιακή ισχαιμία, που οφείλεται σε αγγειοσυστολή των μητριαίων αιμοφόρων αγγείων, οδηγεί σε υποξεία νέκρωση κι αιμορραγία των ιστών του πλακούντα. Η γήρανση του πλακούντα εκδηλώνεται με συγκυτιακή εκφύλιση, εναπόθεση υαλίνης στις λάχνες καθώς και θρόμβωση των σπειροειδών αρτηριολίων. Η θρόμβωση των σπειροειδών αρτηριολίων υποδηλώνει οξεία αθηρωμάτωση. Ακόμα παρατηρούνται περιοχές νέκρωσης του πλακούντα.

Η γήρανση του πλακούντα προκαλεί προωρότητα. Επίσης έχουμε έμβρυα χαμηλού βάρους γέννησης και IUGR(ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης). Έτσι αυξάνεται η εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με ABPM(Ambulatory Blood Pressure Monitoring,γνωστό στη χώρα μας ως Holter πίεσης) είναι αξιόπιστη κι έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.[2] Καταγράφει την αρτηριακή πίεση σε ένα 24ωρο, ημέρα και νύχτα, κάθε 15 λεπτά περίπου. Καταγράφει τις τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης, τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης καθώς και τη μέση τιμή αυτών.

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης γίνεται με φαρμακευτική αγωγή με αντιϋπερτασικά φάρμακα, όπως η α-μεθυλ-ντόπα(aldomet) και η υδραλαζίνη(neprezol) και με κατασταλτικά, όπως το θειϊκό μαγνήσιο(MgSO4) και η διαζεπάμη. Η ατενολόλη (όπως Tenormin) στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με νεογνά χαμηλού βάρους (Hypertens Pregnancy 2002;21(2):161-74). Δεν βρέθηκαν διαφορές στην έκβαση της κύησης με τη χρήση της methyldopa και oxprenolol(Obstet Gynecol 1992 Mar:79(3):475-6). Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου αποτελούν καλή φαρμακευτική αγωγή δεύτερης γραμμής(Press Med 1996 sep 28;25(28):1297-300). Οφέλη έχουν παρατηρηθεί από τη χρήση της Νιφεδιπίνης(Adalat). (Br j Obstet Gynaecol 1998 jul;105(7):718-22).

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση των υπερτασικών διαταραχών κύησης, των διακυμάνσεων των τιμών της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης αυτών στη μητροπλακουντιακή κι εμβρυϊκή κυκλοφορία. Επίσης οι παθολογοανατομικές μεταβολές που παρατηρούνται στον πλακούντα σε επίπεδο ενός οπτικού πεδίου (λάχνες χωρίς αγγεία, αριθμός αγγείων ανά οπτικό πεδίο . . .).

Μέθοδοι

Θα μετρηθούν τα παρακάτω χαρακτηριστικά, τα οποία θα μελετηθούν συσχετιστούν:

1. Τιμή συστολικής Α.Π. (Αρτηριακής Πίεσης)≥140 mmHg.

2. Τιμή διαστολικής Α.Π. ≥90mmHg.

3. Τιμή συστολικής Α.Π. ≥160mmHg.

4. Τιμή διαστολικής Α.Π. ≥110 mmHg.

Κατά την ημέρα:

5. Μέγιστη τιμή συστολικής Α.Π.

6. Μέγιστη τιμή διαστολικής Α.Π.

7. Μέση τιμή συστολικής Α.Π.

8. Μέση τιμή διαστολικής Α.Π.

Κατά τη νύχτα:

9. Μέγιστη τιμή συστολικής Α.Π.

10. Μέση τιμή συστολικής Α.Π.

11. Μέγιστη τιμή διαστολικής Α.Π.

12. Μέση τιμή διαστολικής Α.Π.

13. Ηλικία γυναίκας σε έτη.

14. Ατομικό Ιστορικό Υπέρτασης.

15. Ιστορικό υπέρτασης σε άλλη κύηση.

16. Κληρονομικό Ιστορικό υπέρτασης.

17. Βάρος εγκύου-Αρχικό βάρος.

18. Τί τόκος είναι(πρωτοτόκος, . . .)

19. Ηλικία κύησης σε εβδομάδες.

20. Κάπνισμα κατά την κύηση.

21. Κάπνισμα πριν την κύηση.

22. Δείκτης παλμικότητας(PI) μητριαίας αρτηρίας.

23. Δείκτης αντίστασης(RI) μητριαίας αρτηρίας.

24. PI, RI, S/D ομφαλικής αρτηρίας.

25. PI, RI μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. (MCA).

26. Ηλικία κύησης κατά τον τοκετό.

27. Βάρος νεογνού.

28. Φύλο νεογνού.

29. Βάρος πλακούντα.

30. Αγγεία ομφάλιου λώρου.

31. Έμφρακτα πλακούντα.

32. Αποτιτανώσεις πλακούντα.

33. Παρουσία φλεγμονής.

34. Λάχνες.

35. Λάχνες χωρίς αγγεία. Ποσοστό ανά οπτικό πεδίο.

36. Νέκρωση περιοχής πλακούντα.

37. Αριθμός αγγείων ανά οπτικό πεδίο.

38. Τοίχωμα αγγείων.

Θα μελετηθούν τουλάχιστον 78 κυήσεις.

Υλικό

Σε κυήσεις που εμφανίζουν υπέρταση-προεκλαμψία θα τοποθετηθεί ABPM(Holter πίεσης) και θα διαβαστεί ώστε να καταγραφούν οι ζητούμενες τιμές Α.Π. Στις ίδιες κυήσεις και ταυτόχρονα με το ABPM θα γίνει Doppler μητριαίων αρτηριών, ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής

αρτηρίας. (MCA). Επίσης θα γίνει συλλογή του πλακούντα και ιστολογική μελέτη.

Τμήματα

1. *Τμήμα προγεννητικού ελέγχου-κύησης υψηλού κινδύνου.*
2. *Ιατρείο Υπέρτασης (Θεραπευτικής Κλινικής).*
3. *Παθολογοανατομικό Εργαστήριο.*

Βιβλιογραφία

1. *Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 102:181, 2003.*
2. *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JG, Mojon A, Alonso I, Calvo C. Modeling the cicardian variability of ambulatory monitored blood pressure by multiple-component analysis. Chronobiol int. 2002 Mar;19(2):461-81.*
3. *Hypertension in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2003 Mar;82(3):216-9.*
4. *Barbara Carrol. J Clin Ultrasound 8:483-488, December 1980. Ultrasonic features of preeclampsia.*
5. *Chronic Hypertension in pregnancy. Minerva Gynecol 2003 Feb;55(1):1-13.*
6. *Role of placenta in preeclampsia Endocrinol 2002 oct;19(1):103-11.*
7. *Nitric oxide:does it have an etiological role in pre-clampsia? Acta Obstet Gynecol Scand 2003 Mar;82(3):216-9.*
8. *Pregnancy related hypertension. Review. Med Intern 2002 Nov;23(11):927-38.*

9. *Possible involvement of aminopeptidase. Hypertension in spontaneous hypertensive rats and change of refractoriness in response to angiotensin II in pregnant SKHs. J Hypertens 2002 Nov;20(11):2233-8.*

10. *Assessment of high blood pressure in 24-hours Holter records in hypertensive pregnant patients. Gynecol Iol 2003 Feb;74(2):144-9.*

11. *Wynn RM:The placenta in pre-eclampsia. Obstet Gynecol Annu 6;191-196, 1997.*

12. *Sholl JS:Abruptio placenta:Clinical management in nonacute cases. Am J Obstet Gynecol 156:40-51, 1987.*

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υπερτασικές διαταραχές κύησης

Οι επιπλοκές της υπέρτασης κύησης είναι συνήθεις και σχηματίζουν, μαζί με την αιμορραγία και την φλεγμονή, μία θανάσιμη τριάδα που συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σύμφωνα με το Εθνικό κέντρο Στατιστικής των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, κατά το 2001 διαπιστώθηκε Υπέρταση κύησης στο 3, 7% των κυήσεων.[1] Είναι ενδιαφέρον ότι στις Η. Π. Α. από το 1991-1997 το 16% των θανάτων κύησης(εμβρύου-μητέρας) οφειλόταν σε επιπλοκές της Υπέρτασης κύησης.[2] Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι γυναίκες της μαύρης φυλής έχουν τριπλάσια πιθανότητα να πεθάνουν από προεκλαμψία σε σχέση με τις γυναίκες της λευκής φυλής.

Πώς η κύηση προκαλεί ή επιδεινώνει την υπέρταση παραμένει άλυτο πρόβλημα παρά τις εντατικές έρευνες επί δεκαετίες. Πραγματικά οι διαταραχές υπέρτασης παραμένουν από τα πιό σημαντικά κι ενδιαφέροντα άλυτα προβλήματα στη Μαιευτική. Γι' αυτό χρηματοδοτούνται πολλές τρέχουσες έρευνες στις Η. Π. Α.

Έχει μάλιστα συσταθεί διεθνής ένωση μελέτης των υπερτασικών διαταραχών κύησης. Τρέχουσες έρευνες χρηματοδοτούνται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας του παιδιού και της εξέλιξης του ανθρώπου που έχει τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής.

ΟΡΟΛΟΓΙΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο όρος Υπέρταση κύησης χρησιμοποιείται σήμερα για να περιγράψει οποιοδήποτε είδος νέας εκδήλωσης υπέρτασης κατά την κύηση. Από το 2000 υιοθετήθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης βασισμένο σε απλά κλινικά κι

εργαστηριακά ευρήματα ώστε να καθοδηγήσει τη διαχείριση των περιστατικών. Η ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών κύησης φαίνεται στον πίνακα1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διάγνωση των υπερτασικών διαταραχών κύησης.

1. Υπέρταση κύησης
-Α.Π. ≥140/90 mm Hg, πρωτοεμφανιζόμενη στην κύηση.
-Απουσία πρωτεινουρίας.
-Η Α.Π. επιστρέφει στο φυσιολογικό σε 12 εβδομάδες(μέγιστος χρόνος) μετά τον τοκετό.
-Η τελική διάγνωση γίνεται μετά τον τοκετό.
-Μπορεί να υπάρχουν κάποια συμπτώματα ή ευρήματα της προεκλαμψίας, όπως δυσφορία στο επιγάστριο ή θρομβοπενία.
2. Προεκλαμψία
Ελάχιστα κριτήρια
-Α.Π. ≥140/90 mmHg μετά τις 20 εβδομάδες κύησης.
-Πρωτεϊνουρία≥300mg/24ωρο ή ≥1+ στη Γενική ή στο stick ούρων.
Αυξημένη βαρύτητα προεκλαμψίας
-Α.Π. ≥160/110 mmHg
-Πρωτεϊνουρία≥ 2 gr/24ωρο ή ≥2+ στη Γενική ή στο stick ούρων.
-Κρεατινίνη ορού≥1, 2 mg/dL εκτός εάν ήταν αυξημένη πρό κύησης.
-Αιμοπετάλια<100. 000/mm^3
-Μικροαγγειοπαθητική αιμόλυση(αυξημένη LDH)
-Αυξημένες τρανσαμινάσες(ALT ή AST)
-Επιμένουσα κεφαλαλγία ή άλλες εγκεφαλικές ή οπτικές διαταραχές.
-Επιγαστρικό άλγος που επιμένει.
3. Εκλαμψία
-Σπασμοί σε έγκυο με προεκλαμψία που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες.
4. Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης.
-Εμφάνιση πρωτεϊνουρίας≥300mg/24h σε υπερτασικές γυναίκες μετά τις 20 εβδομάδες κύησης.
-Ξαφνική αύξηση της πρωτεϊνουρίας ή της Α.Π. ή μείωση αιμοπεταλίων<100. 000 σε γυναίκες με υπέρταση και πρωτεϊνουρία πριν τις 20 εβδομάδες κύησης.
5. Χρόνια Υπέρταση.
-Α.Π. ≥140/90 mmHg πρίν την κύηση ή διαγνωσμένη πρίν τις 20 εβδομάδες κύησης και δεν αποδίδεται σε τροφοβλαστική νόσο.
ή
-Υπέρταση που διαγνώστηκε μετά τις 20 εβδομάδες κύησης αλλά παραμένει μετά τις 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Υπάρχουν 5 τύποι υπέρτασης.

1. Υπέρταση κύησης.

2. Προεκλαμψία.

3. Εκλαμψία.

4. Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης.

5. Χρόνια υπέρταση.

Η παραπάνω ταξινόμηση έγινε το 2000 από το Εθνικό κέντρο υπέρτασης κύησης των Η.Π.Α, μέλος της Διεθνούς Ένωσης υπέρτασης κύησης. Είναι σαφής και διαφοροποιεί τις υπερτασικές διαταραχές που προηγούνται της κύησης από τις υπερτασικές διαταραχές που απορρέουν της κύησης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η υπέρταση διαγιγνώσκεται όταν η Αρτηριακή Πίεση(Α.Π.) είναι 140/90mmHg ή περισσότερο κατά την ανάπαυση. Στο παρελθόν είχε οριστεί υπέρταση κύησης και η αύξηση της συστολικής Α.Π. μεγαλύτερη ή ίση των 30mmHg ή αύξηση της διαστολικής μεγαλύτερης ή ίσης των 15mmHg , ακόμα κι όταν οι απόλυτες τιμές της Α.Π. ήταν μικρότερες των 140/90mmHg. Αυτά τα κριτήρια δεν συνιστώνται πιά γιατί τα στοιχεία δείχνουν ότι στα περιστατικά αυτά δεν είναι πιθανό να έχουμε κακή έκβαση κύησης.[3,4]Ωστόσο οι γυναίκες αυτές χρήζουν στενότερης παρακολούθησης.

Επίσης το περιφερικό οίδημα εγκαταλείφθηκε σαν διαγνωστικό κριτήριο γιατί είναι σημείο που συναντάμε και σε φυσιολογικές κυήσεις.

<u>ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ.</u> Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, η διάγνωση της υπέρτασης κύησης τίθεται σε εγκύους που η Α.Π. είναι ίση ή μεγαλύτερη από 140/90mmHg για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά και δεν διαπιστώνεται πρωτεϊνουρία.

Η υπέρταση κύησης καλείται επίσης ***παροδική υπέρταση*** *όταν δεν αναπτύσσεται προεκλαμψία και η Α.Π. επιστρέφει στο φυσιολογικό μέσα σε 12 εβδομάδες από τον τοκετό. Η τελική διάγνωση της υπέρτασης κύησης γίνεται 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Είναι δηλαδή διάγνωση εξ αποκλεισμού.*

Έγκυες με υπέρταση κύησης μπορεί αργότερα να αναπτύξουν προεκλαμψία. Είναι επικίνδυνη, ειδικά για το έμβρυο, η αισθητή αύξηση της Α.Π. κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης. Το 10% των εκλαπτικών σπασμών αναπτύσσεται πριν την εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας[5]. Είναι ξεκάθαρο ότι όταν η Α.Π. αρχίζει να αυξάνει , η μητέρα και το έμβρυο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο. Η πρωτεϊνουρία είναι σημείο επιδείνωσης της υπερτασικής νόσου κι αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

<u>ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ.</u> Αυτή η κατάσταση περιγράφεται καλύτερα σαν ***ειδικό σύνδρομο της κύησης,*** *με μειωμένη κυκλοφορία αίματος, δευτερογενές αγγειόσπασμο και ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου. Η πρωτεϊνουρία είναι στοιχειώδες σημείο προεκλαμψίας[5] και η διάγνωση δεν θεμελιώνεται , εάν είναι απούσα. Η πρωτεϊνουρία προσδιορίζεται σε ούρα 24ώρου και είναι σημαντική αν είναι μεγαλύτερη ή ίση με 300mg/24h ή 30mg/dL(1+) σε τυχαίο δείγμα ούρων. Ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας μπορεί να έχει μεγάλη διακύμανση στο 24ωρο κι ένα μόνο τυχαίο δείγμα ούρων μπορεί να αποτύχει να διαγνώσει σημαντική πρωτεϊνουρία.*

Σε εκτεταμένη μελέτη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων βιοψιών νεφρού σε υπερτασικές εγκύους[6] βρέθηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις, όταν υπήρχε πρωτεϊνουρία. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις αναπτύσσονται αργά με την πάροδο του χρόνου. Είναι προφανές ότι η προεκλαμψία γίνεται κλινικά έκδηλη κοντά στο τέλος μιας υποκρυπτόμενης παθοφυσιολογικής διαδικασίας που μπορεί να αρχίσει τόσο νωρίς όσο και η εμφύτευση.

Τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση της προεκλαμψίας είναι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία. Όσο πιό σοβαρή είναι η υπέρταση και η πρωτεϊνουρία τόσο πιό σοβαρή είναι η προεκλαμψία. Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα αίματος, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας αυξάνουν τη βαρύτητα της προεκλαμψίας. Επιπρόσθετα, επιμονή υποκειμενικών συμπτωμάτων, όπως κεφαλαλγίας κι επιγαστραλγίας, αυξάνουν τη βαρύτητα της προεκλαμψίας.

Ο συνδυασμός υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας κατά την κύηση αυξάνει τον κίνδυνο της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.[7] Εκτεταμένη μελέτη[8] σε μεγάλο αριθμό κυήσεων(38.000) έδειξε ότι διαστολική υπέρταση μεγαλύτερη ή ίση των 95mmHg αυξάνει στο τριπλάσιο τη νεογνική θνησιμότητα. Η κατάσταση επιδεινώνεται από την παρουσία πρωτεϊνουρίας αλλά η πρωτεϊνουρία χωρίς υπέρταση είναι καλοήθης. Σε πρόσφατη μελέτη [9] αναφέρθηκε ότι η αύξηση της πρωτεϊνουρίας έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού αλλά δεν αλλάζει την νεογνική επιβίωση. Αντίθετα άλλη μελέτη[10] σε 9. 000 κυήσεις συμπέρανε ότι ούτε η βαρύτητα της υπέρτασης ούτε η πρωτεϊνουρία είχαν υψηλή ευαισθησία στην πρόβλεψη δυσμενούς έκβασης της κύησης.

Το επιγαστρικό άλγος και το άλγος δεξιού υποχονδρίου θεωρείται αποτέλεσμα της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης, ισχαιμίας και οιδήματος που

δημιουργεί τάση στην κάψα Glisson. Αυτός ο χαρακτηριστικός πόνος συνδυάζεται συχνά με παθολογικές τιμές τρανσαμινασών και αποτελεί ένδειξη αποπεράτωσης του τοκετού. Ο πόνος αυτός προμηνύει ηπατικό έμφρακτο ή αιμορραγία ή ρήξη υποκάψιου αιματώματος. Ευτυχώς, η ρήξη ήπατος είναι σπάνια.

Η θρομβοπενία είναι ένδειξη επιδείνωσης της προεκλαμψίας και πιθανά προκαλείται από ενεργοποίηση θρομβοκυττάρων και συσσωμάτωσή τους, όπως επίσης και αιμόλυση, μικροαγγειοπάθεια και σοβαρό αγγειόσπασμο. Στοιχεία μεγάλης αιμόλυσης, όπως αιμοπρωτεϊνουρία κι υπερχολερυθριναιμία είναι ενδεικτικά σοβαρής νόσου.

Άλλοι παράγοντες, ενδεικτικοί βαριάς προεκλαμψίας είναι η καρδιακή δυσλειτουργία, το πνευμονικό οίδημα και η παρουσία IUGR (ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης).

<u>ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ.</u> Η βαρύτητα της προεκλαμψίας προσδιορίζεται από τη συχνότητα και την ένταση των διαταραχών που αναφέρονται στον πίνακα 2. Όσο πιό έντονες είναι οι διαταραχές τόσο πιό πιθανή είναι η ανάγκη τερματισμού της κύησης. Η διαφοροποίηση ανάμεσα στην ήπια και βαριά προεκλαμψία μπορεί να εξαπατήσει επειδή η ήπια μορφή μπορεί να εξελιχθεί ταχέως σε βαριά μορφή.

Παρόλο που η υπέρταση είναι απαραίτητη γαι τη διάγνωση της προεκλαμψίας, μόνη της δεν είναι πάντα αξιόπιστος δείκτης της βαρύτητάς της. Για παράδειγμα, μία νέα γυναίκα μπορεί να έχει 3+ πρωτεϊνουρία και σπασμούς αλλά Α.Π. =135/85mmHg ενώ οι περισσότερες γυναίκες με Α.Π. ≥180/120mmHg δεν εμφανίζουν σπασμούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Δείκτες βαρύτητας των υπερτασικών διαταραχών κατά την κύηση.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	***ΗΠΙΑ***	***ΒΑΡΙΑ***
Διαστολική Α.Π.	*<100mmHg*	*≥110mmHg*
Πρωτεϊνουρία	*Ίχνη έως 1+*	*≥2+*
Κεφαλαλγία	*απούσα*	*παρούσα*
Οπτικές διαταραχές	*απουσία*	*παρουσία*
Επιγαστρικό άλγος	*απόν*	*παρόν*
Ολιγουρία	*απουσία*	*παρουσία*
Κρεατινίνη ορού	*φυσιολογική*	*παθολογική*
Θρομβοπενία	*απουσία*	*παρουσία*
Σπασμοί	*απόντες*	*παρόντες*
Ηπατικά ένζυμα	*φυσιολογικά*	*παθολογικά*
IUGR	*απουσία*	*παρουσία*
Πνευμονικό οίδημα	*απουσία*	*παρουσία*

Μίας ταχείας αύξησης της Α.Π. ακολουθούμενης από σπασμούς προηγείται επίμονη σοβαρή κεφαλαλγία και οπτικές διαταραχές. Γι΄αυτό το λόγο, αυτά τα συμπτώματα θεωρούνται ανησυχητικά.

<u>ΕΚΛΑΜΨΙΑ.</u> Η έναρξη σπασμών σε έγκυο με προεκλαμψία , που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες, ορίζεται ως εκλαμψία. Οι σπασμοί γενικεύονται και μπορεί να εμφανιστούν πριν, κατά ή μετά τον τοκετό. Σε παλιότερες μελέτες, το 10% των εκλαμπτικών γυναικών αναπτύσσει σπασμούς μετά από 48 ώρες από τον τοκετό.[11, 12]

Μία πιό πρόσφατη μελέτη(2002) ανέφερε ότι το ¼ των εκλαμπτικών σπασμών αναπτύχθηκε μετά τις 48 ώρες από τον τοκετό.[13]

Η ανάπτυξη της προγεννητικής φροντίδας οδήγησε σε σημαντική πρόληψη της εκλαμψίας. Η συχνότητα της εκλαμψίας στα αναπτυγμένα κράτη διαρκώς μειώνεται. Έτσι στις Η. Π. Α. , την περίοδο 1951-1976, η επίπτωση ήταν 1/700 εγκύους. Την περίοδο 1983-1986 μειώθηκε και ήταν 1/1150 κυήσεις και μέχρι το 1999 ήταν 1/1750 τοκετούς[27]*. Σε επίπεδο*

εθνικής στατιστικής στις Η.Π.Α[28.], εκτιμήθηκε ότι η επίπτωση της εκλαμψίας το 2000 ήταν περίπου 1/3250. Στην Αγγλία το 1992 η επίπτωση της εκλαμψίας ήταν 1/2000[29].

<u>ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.</u> Όλες οι χρόνιες υπερτασικές διαταραχές, ανεξάρτητα από τις αιτίες τους, προδιαθέτουν στην ανάπτυξη προεκλαμψίας κι εκλαμψίας. Αυτές οι διαταραχές μπορούν να δημιουργήσουν δύσκολα προβλήματα διάγνωσης και θεραπείας σε γυναίκες που δεν έχουν εξεταστεί μέχρι το μέσο της κύησης. Η διάγνωση της χρόνιας υπέρτασης γίνεται όταν:

1. Η υπέρταση τεκμηριώνεται πριν την κύηση.

2. Η υπέρταση διαγιγνώσκεται πριν τις 20 εβδομάδες κύησης, εκτός αν υπάρχει τροφοβλαστική νόσος.

3. Η υπέρταση παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό.

Επιπρόσθετοι παράγοντες, που βοηθούν να στηριχθεί η διάγνωση, είναι η πολυτοκία και η υπέρταση σε προηγούμενη κύηση. Συχνά υπάρχει οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης. Η διάγνωση της χρόνιας υπέρτασης είναι δύσκολο να γίνει όταν η γυναίκα δεν έχει εξεταστεί μέχρι το δεύτερο ήμισυ της κύησης αφού η Α.Π. μειώνεται κατά το δεύτερο και την αρχή του τρίτου τριμήνου και στις γυναίκες με φυσιολογική Α.Π. και στις γυναίκες με χρόνια υπέρταση. Έτσι μία γυναίκα με χρόνια υπέρταση, που εξετάστηκε για πρώτη φορά μετά τις 20 εβδομάδες κύησης, συχνά έχει φυσιολογική Α.Π., όμως κατά το τρίτο τρίμηνο η Α.Π. επιστρέφει στα προηγούμενα υπερτασικά επίπεδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αναζήτηση στοιχείων καταστροφής τελικών οργάνων από τη χρόνια υπέρταση μπορεί να βοηθήσει να αποσαφηνιστεί η υποκείμενη αιτία. Για παράδειγμα η

υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδή όπως στενώσεις αρτηριολίων, εξίδρωμα ή κηλίδες.

Μερικές από τις αιτίες της υποκείμενης χρόνιας υπέρτασης που αντιμετωπίζονται στην κύηση αναφέρονται στον πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Υποκείμενες αιτίες χρόνιας υπέρτασης.

-Ιδιοπαθής οικογενής υπέρταση
-Παχυσαρκία
-Ανωμαλίες αρτηριών(νεφρικών, στένωση αορτής)
-Ενδοκρινολογικές διαταραχές(Σακχαρώδης διαβήτης, Σύνδρομο Cushing, Αλδοστερονισμός, Φαιοχρωμοκύτωμα, Θυρεοτοξίκωση)
-Νεφρικές νόσοι *-Σπειραματονεφρίτις(οξεία-χρόνια)* *-Νεφρική ανεπάρκεια(οξεία-χρόνια)* *-Πολυκυστικοί νεφροί* *-Διαβητική νεφροπάθεια*
-Νοσήματα συνδετικού ιστού(Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, Οζώδης πολυαρθρίτις)

Η ιδιοπαθής οικογενής υπέρταση είναι η αιτία υποκείμενης αγγειακής νόσου σε πάνω από το 90% των εγκύων γυναικών με χρόνια υπέρταση. Η παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι άλλες αιτίες. Σε ορισμένες γυναίκες, η υπέρταση αναπτύσσεται σε έδαφος νεφρικής παρεγχυματικής νόσου. Πρόσφατες μελέτες νεφρικών βιοψιών[14] έδειξαν αλλοιώσεις, ειδικά στις πολυτόκες,αλλά δεν επιβεβαίωσαν επικράτηση της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας.

Η χρόνια υπέρταση με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή υπερτροφία, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νεφρική βλάβη.

Αυτές οι επιπλοκές είναι πιό συχνές σε προεκλαμψία επί εδάφους χρόνιας υπέρτασης.[15] Ο κίνδυνος αποκόλλησης πλακούντα αυξάνεται

επίσης ουσιαστικά, όταν υπάρχει προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης. Επιπλέον τα έμβρυα γυναικών με χρόνια υπέρταση έχουν σημαντικό κίνδυνο υπολειπόμενης ανάπτυξης, πρόωρου τοκετού και θανάτου.

Σε ορισμένες γυναίκες με χρόνια υπέρταση, η Α.Π. αυξάνει σε παθολογικά επίπεδα, τυπικά μετά τις 24 εβδομάδες κύησης. Εάν η υπέρταση συνοδεύεται από πρωτεϊνουρία, τότε διαγιγνώσκεται προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης. Συχνά η προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης αναπτύσσεται νωρίτερα στην κύηση από την αμιγή προεκλαμψία και τείνει να είναι έχει βαρύτερη μορφή ενώ συνδυάζεται συχνότερα με υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου. Οι δείκτες βαρύτητας που παρουσιάζονται στον πίνακα 2 χαρακτηρίζουν επιπλέον και την προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης.

<u>ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.</u> Η υπέρταση κύησης επηρεάζει πιό συχνά τις πρωτοτόκες γυναίκες. Εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας της χρόνιας υπέρτασης σε προχωρημένη ηλικία, οι μεγαλύτερες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προεκλαμψίας σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης. Έτσι γυναίκες στην αρχή ή το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας θεωρούνται πιό ευπαθείς.

Η επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών κύησης είναι 5% περίπου, αλλά υπάρχουν ευρείες αποκλίσεις σε πολλές μελέτες. Η επίπτωση επηρεάζεται σημαντικά από το άν η γυναίκα είναι πρωτοτόκος ή πολυτόκος, από την εθνικότητα, τη φυλή, τη γενετική προδιάθεση αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αναφέρεται[16] ότι γυναίκες που ζούν σε υψηλότερο υψόμετρο έχουν μεγαλύτερη επίπτωση προεκλαμψίας. Κάποιοι ερευνητές έχουν συμπεράνει ότι γυναίκες που έχουν καλύτερη κοινωνικο-

οικονομική θέση, έχουν μικρότερη επίπτωση προεκλαμψίας. Άλλοι ερευνητές[17] δεν έφτασαν στο ίδιο συμπέρασμα, παρότι το δείγμα γυναικών ήταν μεγάλο.

Η επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών σε υγιείς πρωτότοκες εγκύους μελετήθηκε προσεκτικά σε μεγάλη μελέτη συμπληρώματος διατροφής με ασβέστιο.[18] Από 4302 πρωτοτόκες γυναίκες που γέννησαν μετά τις 20 εβδομάδες κύησης το ένα τέταρτο ανέπτυξε υπερτασικές διαταραχές. Προεκλαμψία διαγνώστηκε στο 7,6% ενώ βαριά νόσος αναπτύχθηκε στο 3,3%. Αντίθετα αποτελέσματα ανέφερε μελέτη[19] σε 1,6 εκατομμύρια πρωτότοκες Νορβηγές, όπου η επίπτωση της προεκλαμψίας ήταν της τάξης του 2,6%.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την προεκλαμψία είναι η χρόνια υπέρταση, η πολύδυμη κύηση, η ηλικία της μητέρας(>35 ετών), η παχυσαρκία και η Αφρικο-αμερικανική εθνικότητα.[20,21,22] Η συσχέτιση ανάμεσα στο βάρος της εγκύου και τον κίνδυνο προεκλαμψίας είναι προοδευτική. Αυξάνεται από 4,3% για γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μικρότερο του 19,8 kgr/m^2 σε 13,3% σε γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 35kgr/m$^{2.}$ Στις δίδυμες κυήσεις, συσχετιζόμενες με μονήρεις, η συχνότητα τόσο της υπέρτασης κύησης(13% έναντι 6%) όσο και της προεκλαμψίας(13% έναντι 5%) είναι αυξημένη.[23] Ωστόσο η επίπτωση δεν συσχετίζεται με τη ζυγωτικότητα.[24] Παρόλο που το κάπνισμα σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της κύησης, έχει επανειλημμένα αναφερθεί μειωμένος κίνδυνος υπερτασικών διαταραχών.[25,26] Ο προδρομικός πλακούντας μειώνει τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών.[27]

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Πολλές θεωρίες υπάρχουν σχετικά με την αιτιολογία και παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας. Θεωρείται ότι οι υπερτασικές διαταραχές κύησης είναι πολύ πιό πιθανό να αναπτυχθούν σε γυναίκες που:

1. *Εκτίθενται σε χοριακές λάχνες για πρώτη φορά.*
2. *Εκτίθενται σε υπεραφθονία χοριακών λαχνών, όπως σε δίδυμη κύηση ή υδατιδώδη μύλη κύηση.*
3. *Έχουν προϋπάρχουσα αγγειακή νόσο.*
4. *Έχουν προδιάθεση για υπέρταση κύησης.*

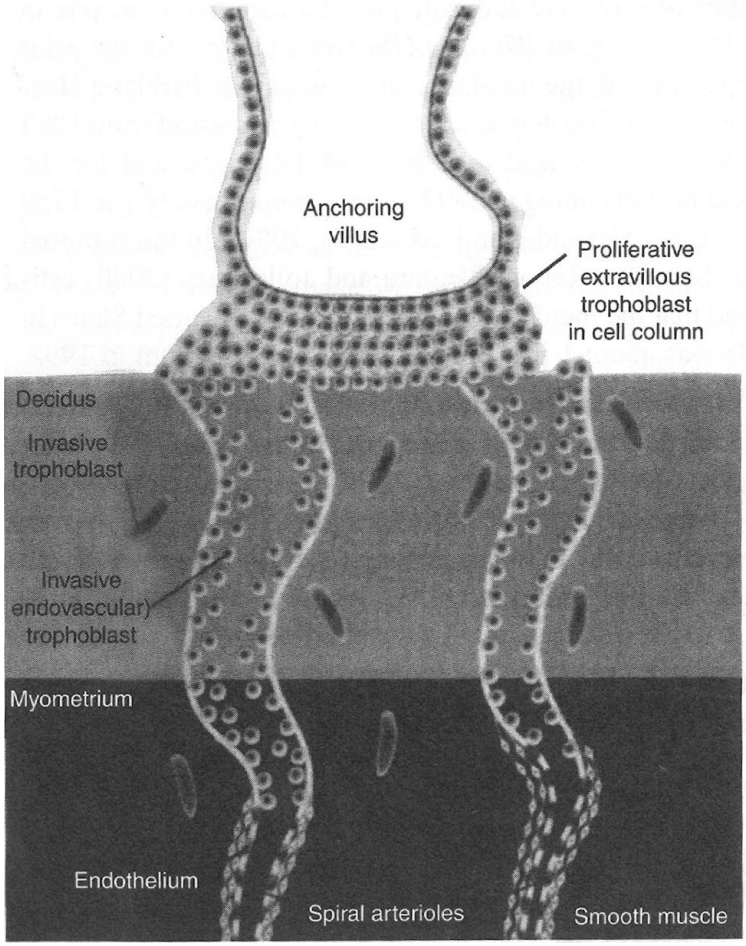
Οι χοριακές λάχνες αποτελούν κύριο συστατικό των επικρατέστερων θεωριών ενώ ένα έμβρυο δεν είναι απαραίτητο για την πρόκληση προεκλαμψίας. Ο χείμαρρος των γεγονότων που οδηγούν στο σύνδρομο «προεκλαμψία» χαρακτηρίζεται από στρατιά ανωμαλιών που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του ενδοθηλίου των αγγείων και αγγειόσπασμο, διίδρωση πλάσματος, ισχαιμία και θρόμβωση. Έτσι δεν προκαλεί έκπληξη το ότι μεγάλος αριθμός μηχανισμών έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τις αιτίες της. Σύμφωνα με τον Sibai[30] και με πρόσφατα στοιχεία, οι δυνητικές αιτίες των υπερτασικών διαταραχών κύησης είναι:

1. *Ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση στα μητριαία αγγεία.*
2. *Ανοσολογική ασυμβατότητα ανάμεσα στους μητρικούς και εμβρυοπλακουντιακούς ιστούς.*
3. *Δυσκολία προσαρμογής της μητέρας στις καρδιαγγειακές, φλεγμονώδεις και οξειδωτικές μεταβολές της φυσιολογικής κύησης.*
4. *Διαιτητικοί παράγοντες.*

5. Γενετικοί παράγοντες.

<u>ΑΝΩΜΑΛΗ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ</u>. Στη φυσιολογική κύηση, οι σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας υφίστανται εκτεταμμένες μεταβολές καθώς διεισδύει η τροφοβλάστη(σχήμα 1). Στην προεκλαμψία, όμως, υπάρχει ατελής τροφοβλαστική διείσδυση. Σ΄αυτή την περίπτωση τα αγγεία του φθαρτού αλλά όχι τα αγγεία του μυομητρίου ευθειάζονται με την ενδοαγγειακή τροφοβλάστη.[31] *Η ελαττωματική τροφοβλαστική διείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες συσχετίστηκε με τη βαρύτητα των υπερτασικών διαταραχών.*[32]

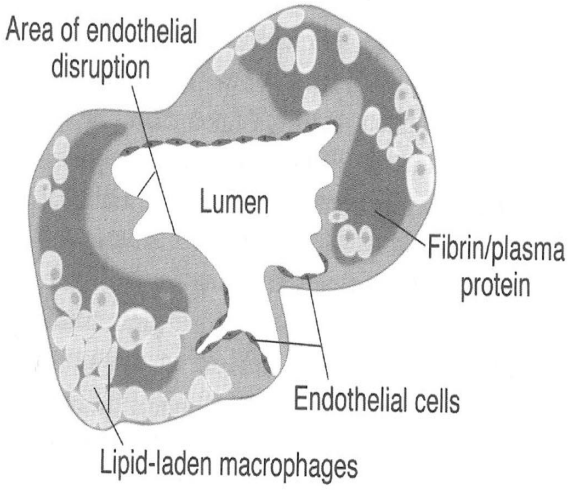
Σχήμα 1. Φυσιολογική εμφύτευση



Σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο[33], εξετάστηκαν αρτηρίες που ελήφθησαν από τη θέση της μητροπλακουντιακής εμφύτευσης. Παρατηρήθηκαν άμεσες προεκλαμπτικές μεταβολές που περιελάμβαναν καταστροφή ενδοθηλίου, διίδρωση συστατικών πλάσματος εντός των τοιχωμάτων των αγγείων, πολλαπλασιασμός των κυττάρων του έσω χιτώνα των αγγείων κι ενδιάμεση νέκρωση.

Βρέθηκε ότι τα λιπίδια συσσωρεύονται πρώτα στα κύτταρα του έσω τοιχώματος των αγγείων και μετά στα μακροφάγα[34] , όπως φαίνεται στο σχήμα 2.

Σχήμα 2. Αθηρωμάτωση σε αγγείο πλακούντα και λιπώδης διήθηση μακροφάγων.



Τυπικά, τα αγγεία που επηρεάζονται από την αθηρωμάτωση αναπτύσσουν ανευρυσματική διάταση και αφορούν σπειροειδή αρτηριόλια που απέτυχαν να προσαρμοστούν.[35] Έμφρακτα των αυλών των σπειροειδών αρτηριολίων από αθηρωμάτωση μπορούν να μειώσουν τη ροή

του αίματος στον πλακούντα και να οδηγήσουν στο σύνδρομο «προεκλαμψία».[36, 37]

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ. Υπάρχουν ενδείξεις που στηρίζουν τη θεωρία ότι η προεκλαμψία είναι έμμεσα ανοσολογικής αιτιολογίας. Σίγουρα οι μικροσκοπικές μεταβολές στο μητροπλακουντιακό όριο υποδηλώνουν οξεία απόρριψη του εμφυτεύματος.[38] *Ο κίνδυνος της προεκλαμψίας αυξάνεται αισθητά σε καταστάσεις όπου υπάρχει σχηματισμός αντισωμάτων έναντι των πλακουντιακών αντιγόνων.*

Η άποψη ενισχύεται στις περιπτώσεις όπου απουσιάζει ενεργητική ανοσοποίηση από προηγούμενη κύηση, όπως στις πρωτοτόκες, ή στις πολύδυμες κυήσεις, όπου ο αριθμός των αντιγονικών περιοχών που παρέχονται από τον πλακούντα είναι πολύ μεγάλος.[39] *«Ανοσοποίηση» και προηγούμενη έκτρωση δεν φαίνεται να συμβαίνει. Σε εκτεταμένη μελέτη*[40] *σε πάνω από 29.000 κυήσεις, παρατηρήθηκε ότι οι υπερτασικές διαταραχές μειώνονταν μόνο σε περιορισμένο βαθμό(22% έναντι 25%) σε γυναίκες που είχαν αποβάλλει και βρίσκονταν σε προχωρημένη πρώτη κύηση. Οι πολύτοκες γυναίκες που έχουν γονιμοποιηθεί από νέο σύζυγο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προεκλαμψίας.*[41, 42]

Σε μελέτη-ανασκόπηση[43] *εξετάστηκε ο πιθανός ρόλος της ανοσολογικής ασυμβατότητας στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας. Από την έναρξη του δευτέρου τριμήνου, οι γυναίκες που έκαναν αργότερα προεκλαμψία είχαν σημαντικά μικρότερη αναλογία βοηθητικών Τ κυττάρων(Th_1) σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ανέπτυσσαν προεκλαμψία.*[44] *Αυτή η Th_1/Th_2 ανισορροπία μπορεί να ισορροπήσει από την αδενοσίνη που ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στον ορό προεκλαμπτικών γυναικών σχετικά με τα επίπεδα στον ορό γυναικών με*

φυσιολογική Α.Π.[45] Αυτά τα Τ-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν ειδικές κυτοκίνες που προάγουν την εμφύτευση και η δυσλειτουργία τους προκαλεί προεκλαμψία.[46, 47]

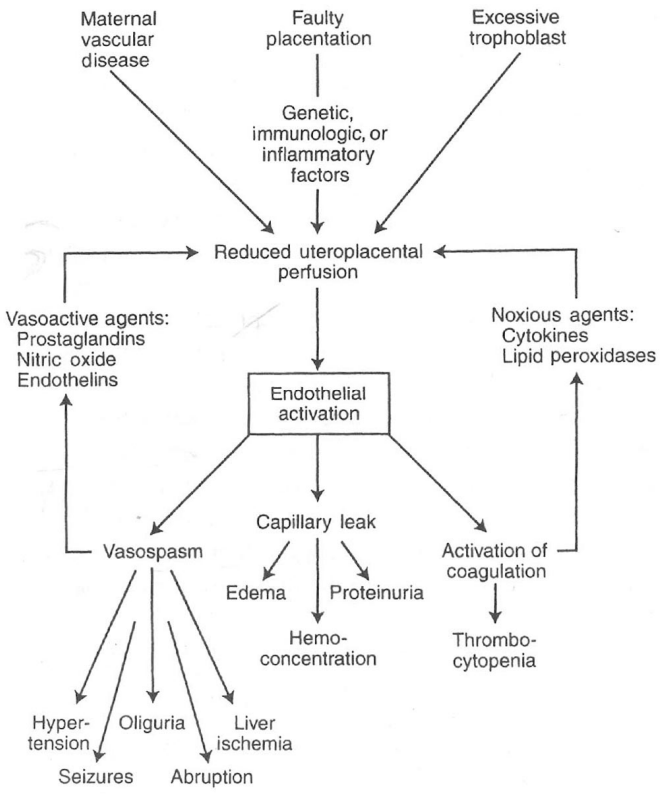
Σε γυναίκες με αντισώματα καρδιολιπίνης, οι ανωμαλίες πλακούντα και η προεκλαμψία αναπτύσσονται πιό συχνά. Ωστόσο πρόσφατη μελέτη[48], ανέφερε αντίθετα συμπεράσματα. Σύμφωνα με άλλη μελέτη[49], τα αντισώματα που συσχετίζονται με την β_2-γλυκοπρωτείνη 1 εμφανίζονται να παίζουν ρόλο στην προεκλαμψία. Επίσης εμπλέκονται τα ανοσοσυμπλέγματα και αντισώματα ενδοθηλιακών κυττάρων.[50]

<u>ΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ, ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑ-ΒΟΛΕΣ.</u> Ως απάντηση στους πλακουντιακούς παράγοντες που εκλύονται από την ισχαιμία ή άλλες αιτίες, ενεργοποιείται «χείμαρρος» γεγονότων.[39] Ο φθαρτός περιέχει αφθονία κυττάρων που, όταν ενεργοποιούνται, εκκρίνουν επιβλαβείς παράγοντες.[51] Αυτοί οι παράγοντες λειτουργούν ως μεσολαβητές και προκαλούν βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που συσχετίζεται με την προεκλαμψία μπορεί να προκληθεί από γενικευμένη διαταραχή από το φυσιολογικό και γενικευμένη μητρική ενδοαγγειακή φλεγμονώδη προσαρμογή στην κύηση[52] (σχήμα 3).

Σύμφωνα με αυτήν τη θεωρία, η προεκλαμψία είναι μία νόσος που οφείλεται σε μία κατάσταση υπερβολικής ενεργοποίησης λευκοκυττάρων στη μητρική κυκλοφορία.[53] Οι κυτοκίνες, όπως οι παράγοντες νέκρωσης όγκου(TNF-α) και οι ιντερλευκίνες που εκλύονται, συνεισφέρουν στην οξειδωτική κατάσταση που παρατηρείται στην προεκλαμψία. Η οξειδωτική κατάσταση χαρακτηρίζεται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που οδηγούν στη δημιουργία αυτοαναπαραγώμενων υπεροξειδίων των λιπιδίων.[54]Αυτές οι

υψηλά τοξικές ελεύθερες ρίζες καταστρέφουν το ενδοθήλιο, μεταβάλλουν την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και παρεμβαίνουν στην ισορροπία των προσταγλανδινών.

Σχήμα 3. Παθοφυσιολογικές μεταβολές στις υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση.



Τα παραπάνω ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από όλους τους ερευνητές. Σε πρόσφατη μελέτη[55] *σε 38 προεκλαμπτικές γυναίκες, 10 από τις οποίες είχαν σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), δεν διαπιστώθηκε η παρουσία υπεροξειδασών. Βρέθηκαν όμως άλλα στοιχεία οξείδωσης. Άλλες επιπτώσεις της οξείδωσης είναι η παραγωγή λιποβριθών μακροφάγων κυττάρων και αθήρωση, η μικροαγγειακή πήξη και η θρομβοπενία, η αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών που οδηγεί στο οίδημα και την πρωτεϊνουρία.*

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον όσον αφορά στα δυνητικά οφέλη των αντι-οξειδωτικών στην πρόληψη της προεκλαμψίας.[56,57] Τα αντιοξειδωτικά είναι μία ποικιλία ουσιών που η λειτουργία τους είναι να εμποδίζουν την υπερπαραγωγή των ελεύθερων ριζών κι επομένως τη βλάβη που προκαλείται από αυτές. Παραδείγματα αντιοξειδωτικών είναι η βιταμίνη Ε, η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)και τα β-καροτένια.

<u>ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.</u> Οι διατροφικές ανεπάρκειες ή υπερβολές έχουν ενοχοποιηθεί ανά τους αιώνες ως αιτία εκλαμψίας. Στις διατροφικές συνήθειες που έχουν συζητηθεί, ανήκουν το κρέας, οι πρωτείνες, οι πουρίνες, τα λίπη, τα γαλακτομικά προϊόντα, το αλάτι και άλλα στοιχεία. Παρατηρήσεις και θεωρίες οδήγησαν σε μελέτες στέρησης διαιτολογίου ποικίλων ειδών. Η Α.Π. σε μή έγκυες γυναίκες επηρεάζεται από τις διατροφικές συνήθειες, περιλαμβανομένων των ανόργανων ουσιών και βιταμινών. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες και την επίπτωση της προεκλαμψίας. Εφοδιασμός με στοιχεία, όπως ψευδάργυρος, ασβέστιο, μαγνήσιο έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Άλλες μελέτες[58] έδειξαν ότι στο γενικό πληθυσμό δίαιτα με φρούτα και λαχανικά που έχουν αντιοξειδωτική δράση συνδέεται με μείωση της Α.Π. Μελέτη[59] έδειξε ότι η επίπτωση της προεκλαμψίας διπλασιαζόταν σε γυναίκες που η ημερήσια πρόσληψη ασκορβικού οξέος ήταν λιγότερη από 85mg.

Η παχυσαρκία είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την προεκλαμψία. Η παχυσαρκία σε μη έγκυες προκαλεί ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που συσχετίζεται με αθηροσκλήρωση.[59] Σε μελέτη σε εγκύους[60] η CRP (C-αντιδρώσα πρωτείνη)

αυξάνεται στην παχυσαρκία που με τη σειρά της συσχετίζεται με την προεκλαμψία.

<u>ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.</u> Η προδιάθεση στην οικογενή και κληρονομική υπέρταση αναμφίβολα συνδέεται με την προεκλαμψία[61] αλλά και η τάση για προεκλαψία είναι κληρονομική.[62] Οι αδελφές, οι κόρες και οι εγγονές εκλαμπτικών γυναικών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθουν προεκλαμψία ή εκλαμψία. Η κληρονομικότητα είναι μονογονιδιακή ή πολυγονιδιακή[63]. Έτσι μονοζυγωτικές δίδυμες παρουσιάζουν κατά 60% παράλληλη εμφάνιση προεκλαμψίας.[64]

Μελέτες[65] συσχετίζουν θετικά το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-DR_4 και την προεκλαμψία ενώ άλλες όχι.[66] Η μητρική χυμική ανταπόκριση ενάντια στα εμβρυϊκά HLA-DR ανοσοπρωτεϊνικά αντισώματα πιθανά επηρεάζει την υπέρταση κύησης.[67]

Ένας αριθμός μονογονιδιακών μεταλλάξεων έχει μελετηθεί σε γυναίκες με προεκλαμψία. Γυναίκες ετεροζυγώτες για την μετάλλαξη του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου T235 είχαν μεγαλύτερη επίπτωση προεκλαμψίας κι εμβρυϊκής υπολειπόμενης ανάπτυξης.[68] Ομοζυγωτικές γυναίκες γι΄αυτή την μετάλλαξη είχαν ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση.[69] Οι κληρονομικές θρομβοφιλίες προδιαθέτουν σε υπέρταση. Έχουν μελετηθεί πολυμορφισμοί των γονιδίων TNF, λεμφοτοξίνης-α και ιντερλευκίνης-1β με ποικίλα αποτελέσματα.[70,71,72]

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

<u>ΑΓΓΕΙΟΣΠΑΣΜΟΣ</u>. Η θεωρία του αγγειόσπασμου βασίστηκε σε απευθείας παρατηρήσεις μικρών αιμοφόρων αγγείων στα νύχια, ανελκτήρες βλεφάρων κι επιπεφυκότα. Έχει παρατηρηθεί επίσης σε

ιστολογικές μελέτες σε πολλά όργανα-στόχους.[73,74] Η στένωση των αγγείων προκαλεί αυξημένη αντίσταση κι επακόλουθη υπέρταση. Ταυτόχρονα, η καταστροφή κυττάρων του ενδοθηλίου προκαλεί διάμεση διάχυση μέσω της οποίας συστατικά του αίματος, όπως αιμοπετάλια και ινωδογόνο, εναποποτίθενται ενδοθηλιακά. Μελέτες[75,76] απέδειξαν διάσπαση των εδοθηλιακών συνδετικών πρωτεϊνών κι άλλες μεταβολές στο ενδοθήλιο των αρτηριών που προκαλούν αυξημένη αντίσταση σε προεκλαμπτικές γυναίκες. Η ελαττωμένη αιματική ροή λόγω της κακής κυκλοφορίας και ισχαιμίας των περιφερικών ιστών οδηγεί σε νέκρωση, αιμορραγία κι άλλες διαταραχές σε όργανα-στόχους. Αποτελεί ειρωνία ότι ο αγγειόσπασμος μπορεί να είναι χειρότερος σε γυναίκες με προεκλαμψία σε σχέση με αυτές που παρουσιάζουν σύνδρομο HELLP.[77]

<u>ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.</u> Τουλάχιστον τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου είναι στο επίκεντρο της σύγχρονης θεώρησης της παθογένειας της προεκλαμψίας(σχήμα 3). Άγνωστοι παράγοντες εκκρίνονται, πιθανά από τον πλακούντα, στην μητρική κυκλοφορία και προκαλούν ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Το κλινικό σύνδρομο της προεκλαμψίας πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα αυτών των εκτεταμένων μεταβολών των ενδοθηλιακών κυττάρων.[78,79,80]

Το υγιές ενδοθήλιο έχει αντιπηκτικές ιδιότητες και αμβλύνει την απάντηση των λείων μυϊκών ινών απελευθερώνοντας νιτρικό οξείδιο. Κατεστραμμένα ή ενεργοποιημένα κύτταρα ενδοθηλίου εκκρίνουν ουσίες που προκαλούν πήξη κι αυξάνουν την ευαισθησία στα αγγειοσυσπαστικά. Αποδεικτικά στοιχεία της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου αποτελούν οι χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλαγές του ενδοθηλίου των

σπειραματικών τριχοειδών, η αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουσιών στο αίμα που σχετίζονται με αυτήν την ενεργοποίηση. Οι ουσίες αυτές μεταφέρονται στην κυκλοφορία και ο ορός γυναικών με προεκλαμψία διεγείρει την παραγωγή καλλιεργειών κυττάρων ενδοθηλίου που παράγουν μεγαλύτερα ποσά προστακυκλίνης από τον ορό φυσιολογικών εγκύων.

<u>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΕ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ</u>. Φυσιολογικά, οι έγκυες αναπτύσσουν αδράνεια στην έγχυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών.[81] Γυναίκες με πρόωρη προεκλαμψία, όμως, έχουν αυξημένη αγγειακή αντίδραση στην έγχυση νορεπινεφρίνης κι αγγειοτενσίνης ΙΙ.[82,83] Η αυξημένη ευαισθησία στην αγγειοτενσίνη προηγείται καθαρά της έναρξης της υπέρτασης κύησης. Πρωτοτόκες με φυσιολογική Α.Π. παρουσίασαν αντίσταση στην έγχυση αγγειοτενσίνης ΙΙ, αλλά αυτές που έγιναν μετά υπερτασικές έχασαν την αντίσταση μερικές εβδομάδες πριν την έναρξη της υπέρτασης. Γυναίκες με χρόνια υπέρταση είχαν παρόμοια απάντηση.[84]

<u>ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ.</u> Τα προστανοειδή έχουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου «προεκλαμψία». Ειδικά στην μειωμένη ανταπόκριση σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες που βλέπουμε στη φυσιολογική κύηση, είναι τουλάχιστον μερικά υπεύθυνη η σύνθεση προσταγλανδινών του ενδοθήλιου των αγγείων. Η παραγωγή προστακυκλίνης των αγγείων(PGI_2) μειώνεται στην προεκλαμψία συγκρινόμενη με τη φυσιολογική κύηση. Αυτή η δράση φαίνεται να μετριάζεται από τη φωσφολιπάση A_2[50]. Ταυτόχρονα η έκκριση θρομβοξάνης A_2 από τα αιμοπετάλια αυξάνεται και η αναλογία προστακυκλίνης/θρομβοξάνης A_2

μειώνεται. Το αποτέλεσμα ευνοεί την αυξημένη ευαισθησία στην αγγειοτενσίνη ΙΙ και τελικά οδηγεί σε αγγειόσπασμο.[85] Αυτές οι αλλαγές είναι ήδη εμφανείς από τις 22 εβδομάδες κύησης σε γυναίκες που αργότερα αναπτύσσουν προεκλαμψία.

<u>ΝΙΤΡΙΚΟ ΟΞΕΙΔΙΟ.</u> Αυτό το ισχυρό αγγειοδιασταλτικό συντίθεται από L-αργινίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στέρηση του νιτρικού οξειδίου οδηγεί σε κλινική εικόνα όμοια με προεκλαμψία σε ένα είδος εγκύου ζώου.[86,87] Σε άλλες μελέτες σε ζώα, η αναστολή της σύνθεσης του νιτρικού οξειδίου αυξάνει τη μέση Α.Π., μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και αντιστρέφει την αδράνεια στα αγγειοσυσπαστικά. Στους ανθρώπους, το νιτρικό οξείδιο είναι πιθανότατα η φυσιολογική αγγειοδιασταλτική ένωση της εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας.[88,89] Παράγεται και από το εμβρυϊκό ενδοθήλιο και αυξάνεται, ως απάντηση, στην προεκλαμψία., στο σακχαρώση διαβήτη και τη φλεγμονή.[90,91]

Η προεκλαμψία συσχετίζεται με μειωμένη έκφραση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου που αυξάνει την κυτταρική διαπερατότητα.[92] Δεν υπάρχει μειωμένη απελευθέρωση και παραγωγή νιτρικού οξειδίου πριν την έναρξη της υπέρτασης.[93]

Η παραγωγή του αυξάνεται στη βαριά προεκλαμψία, πιθανά ως απάντηση-αντισταθμιστικός μηχανισμός στην αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση των αγγειοσυσπαστικών και παραγόντων συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.[94] Έτσι, οι αυξημένες συγκεντρώσεις του νιτρικού οξειδίου στον ορό γυναικών με προεκλαμψία πιθανά είναι το αποτέλεσμα της υπέρτασης και όχι η αιτία.[95]

<u>ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΕΣ.</u> Αυτά τα 21-αμινο-οξεικά πεπτίδια είναι ισχυρά αγγειοσυσπαστικά και η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) είναι το πρωτογενές ισομερές που παράγεται από το ανθρώπινο ενδοθήλιο.[96] Η ET-1 πλάσματος αυξάνεται σε έγκυες με φυσιολογική Α.Π. αλλά αυξάνεται περισσότερο σε γυναίκες με προεκλαμψία.[97,98]

Ο πλακούντας δεν είναι η πηγή της αυξημένης ET-1 και πιθανά αυξάνεται από την συστηματική ενεργοποίηση του ενδοθηλίου.[50] Είναι ενδιαφέρον ότι η θεραπεία των προεκλαμπτικών γυναικών με θειϊκό μαγνήσιο μειώνει τις συγκεντρώσεις της ET-1[99].

<u>ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.</u> Αρκετές γλυκοζυλιωμένες γλυκοπρωτείνες είναι εκλεκτικά μιτογόνες για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και πιστεύεται ότι είναι μεσολαβητές του συνδρόμου «προεκλαμψία». Δύο από αυτούς είναι οι παράγοντες ανάπτυξης του ενδοθηλίου των αγγείων(VEGF-vascular endothelial growth factor) και οι παράγοντες ανάπτυξης του πλακούντα(PGF-placental growth factor). Η έκκρισή τους αυξάνει κατά τη φυσιολογική κύηση, προάγουν την αγγειογένεση κι επάγουν το νιτρικό οξείδιο και αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες.

Παράδοξα, ο VEGF αυξάνεται στον ορό γυναικών με προεκλαμψία αλλά η βιο-διαθεσιμότητά του μειώνεται.[100,101] Στην προεκλαμψία το γονίδιο της κινάσης της τυροσίνης 1(SFlt1) είναι ελεγχόμενο και τα επίπεδά του στον ορό αυξάνονται για πάνω από 48 ώρες μετά τον τοκετό.[102] Ο SFlt1 ανταγωνίζεται τους VEGF και PGF δεσμεύοντάς τους και μειώνοντας τα επίπεδά τους στον ορό ώστε οι επιδράσεις τους να χάνονται και να συμβαίνει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Εξ ορισμού, στην προεκλαμψία και εκλαμψία είναι κατάλληλος ο ορισμός του συνδρόμου. Μία ομάδα συμπτωμάτων και παθολογικών σημείων που επίμονα συμβαίνουν μαζί και από μία αρχικά άγνωστη αιτία. Παρόλο που η αιτία της προεκλαμψίας παραμένει άγνωστη, αποδεικτικά στοιχεία αρχίζουν να είναι έκδηλα από νωρίς στην κύηση με συγκεκαλυμμένες παθοφυσιολογικές μεταβολές που επιταχύνονται καθώς προχωρά η κύηση. Αυτές οι μεταβολές έχουν τελικά σαν αποτέλεσμα την εμπλοκή πολλών οργάνων, με ένα κλινικό φάσμα μεταβολών που κυμαίνονται από ελάχιστα εμφανείς μέχρι κατακλυσμιαία παθολογικοί και μπορούν να απειλήσουν τόσο τη ζωή της μητέρας όσο και του εμβρύου. Οι αρνητικές επιδράσεις στη μητέρα και το έμβρυο αναπτύσσονται ταυτόχρονα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι μεταβολές αυτές είναι συνέπεια του αγγειόσπασμου, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και της ισχαιμίας. Αναρίθμητες συνέπειες στη μητέρα περιγράφονται σε αντιστοιχία με τα διάφορα συστήματα αλλά συχνά επικαλύπτονται. Υπάρχει ευρεία ποικιλία συνδυασμού αυτών των συστημάτων στις εξατομικευμένες κυήσεις.

<u>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.</u> Αρκετές διαταραχές της φυσιολογικής καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι συνήθεις στην προεκλαμψία και εκλαμψία.

Συσχετίζονται με: 1.αυξημένο καρδιακό μεταφορτίο που προκαλείται από την υπέρταση. 2.καρδιακό προφορτίο που είναι επηρεασμένο από τον παθολογικά μειωμένο όγκο αίματος και αυξάνεται ιατρογενώς από ενδοφλέβια διαλύματα κρυσταλλοειδών. 3.Ενεργοποίηση ενδοθηλίου με εξαγγείωση υγρών και στοιχείων στον εξωκυττάριο χώρο, ειδικά στους

πνεύμονες. Επιπρόσθετα, η αριστερή κοιλία αυξάνεται στην κύηση που επιπλέκεται με υπέρταση σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση.[104]

Αιμοδυναμικές αλλαγές. Οι καρδιαγγειακές μεταβολές στις υπερτασικές διαταραχές κύησης επηρεάζονται από ποικιλία παραγόντων, όπως η βαρύτητα της προεκλαμψίας, η προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση, η παρουσία προεκλαμψίας αλλά και το σημείο της κλινικής πορείας που μελετήθηκαν. Σε μελέτη 400 πρωτοτόκων γυναικών[105] *χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις Doppler από την έναρξη της κύησης. Υπέρταση κύησης αναπτύχθηκε σε 24 γυναίκες και προεκλαμψία σε άλλες 20. Οι γυναίκες που ανέπτυξαν προεκλαμψία είχαν σημαντικά υψηλότερο καρδιακό έργο πρίν αναπτυχθεί η υπέρταση. Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη περιφερική αντίσταση κατά την προκλινική φάση. Προηγούμενη μελέτη*[106] *είχε παρόμοιες παρατηρήσεις.*

Πίνακας 4. Βαριά προεκλαμψία κι εκλαμψία. Αιμοδυναμικές μετρήσεις.

	Αριθμός περιστα-τικών	*Καρδιακό έργο (L/min)*	*Πίεση πνευμονικών τριχοειδών(mmHg)*	*Δείκτης έργου αριστερής κοιλίας (g/m^2)*	*Συστημική αγγειακή αντίσταση(dyne /sec per cm^{-5})*
Προ θεραπείας					
Groenendijk et al(1984)	*10*	*4. 66*	*3. 3*	*44*	*1943*
Visser and wallenburg(1991)	*87*	*3. 3*	*7*	*missing*	*3003*
Μαγνήσιο, υδραλαζίνη κ΄περιορισμός υγρών					
Benedetti et al(1980)	*10*	*7. 4*	*6*	*82*	*1322*
Hankins et al(1984)	*8*	*6. 7*	*3. 9*	*66*	*1357*
Μαγνήσιο, υδραλαζίνη κ΄ αύξηση υγρών					
Rafferty and Berkowitz(1980)	*3*	*11*	*7*	*89*	*780*
Phelan and Yurth(1982)	*10*	*9. 3*	*16*	*89*	*1042*

Στον πίνακα 4 περιγράφονται στοιχεία από ενδοφλέβιες αιμοδυναμικές μελέτες. Οι μεταβολές που προσδιορίζουν την καρδιαγγειακή κατάσταση σε γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές κυμαίνονται από υψηλό καρδιακό έργο με χαμηλές αγγειακές αντιστάσεις μέχρι χαμηλό καρδιακό έργο με υψηλές αντιστάσεις. Όμοια, οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας διακυμαίνονται από χαμηλές μέχρι παθολογικά υψηλές.

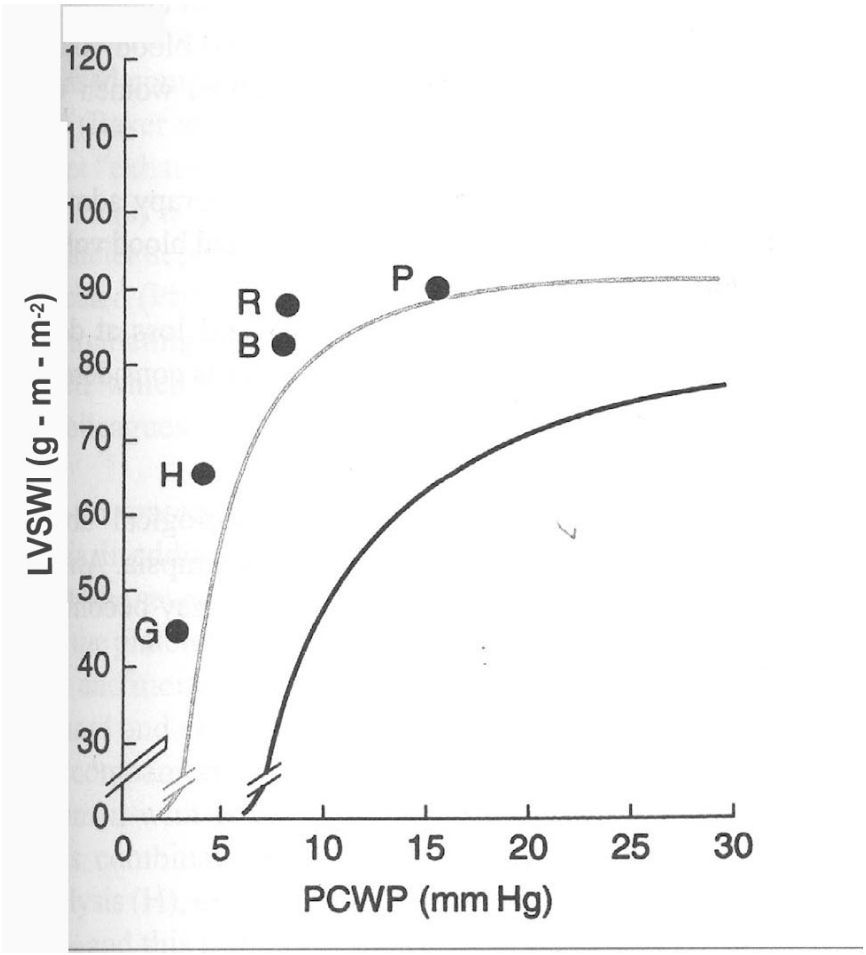
Ο πίνακας 4 βασίζεται σε μελέτες που βασίζονται στην θεραπεία , ενώ οι αιμοδυναμικές μελέτες έγιναν μετά την έναρξη της θεραπείας και διαχωρίζονται σε 3 ομάδες:

1. *Μη λήψη θεραπείας.*
2. *Λήψη θειϊκού μαγνήσιου και υδραλαζίνης χωρίς χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών ενδοφλέβια.*
3. *Λήψη θειϊκού μαγνησίου και υδραλαζίνης και χορήγηση σημαντικών ποσοτήτων υγρών.*

Μελέτες της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας φαίνονται στο διάγραμμα του σχήματος 4.

Σχήμα 4. Λειτουργία της αριστερής κοιλίας στην βαριά προεκλαμψία-εκλαμψία.

Λειτουργία κοιλίας στη βαριά προεκλαμψία-εκλαμψία. Τα σημεία απεικονίζουν τις μέσες τιμές που ελήφθησαν σε μελέτες (πίνακας 4). Ο δείκτης έργου αριστερής κοιλίας(LVSWI-Left ventricular stroke work index) και η πίεση τριχοειδών πνευμονικής αρτηρίας(PCWP-pulmonary artery capillary wedge pressure) δημιουργούν διάγραμμα –καμπύλη συνήθους λειτουργίας της κοιλίας. Τα σημεία που είναι ανάμεσα στις δύο καμπύλες απεικονίζουν φυσιολογική λειτουργία. Τα σημεία πάνω από τις καμπύλες απεικονίζουν υπερδυναμική λειτουργία κοιλίας. Κάθε γράμμα των παρακείμενων σημείων είναι το πρώτο αρχικό του επιθέτου του ερευνητή που έκανε τη μελέτη.[116]

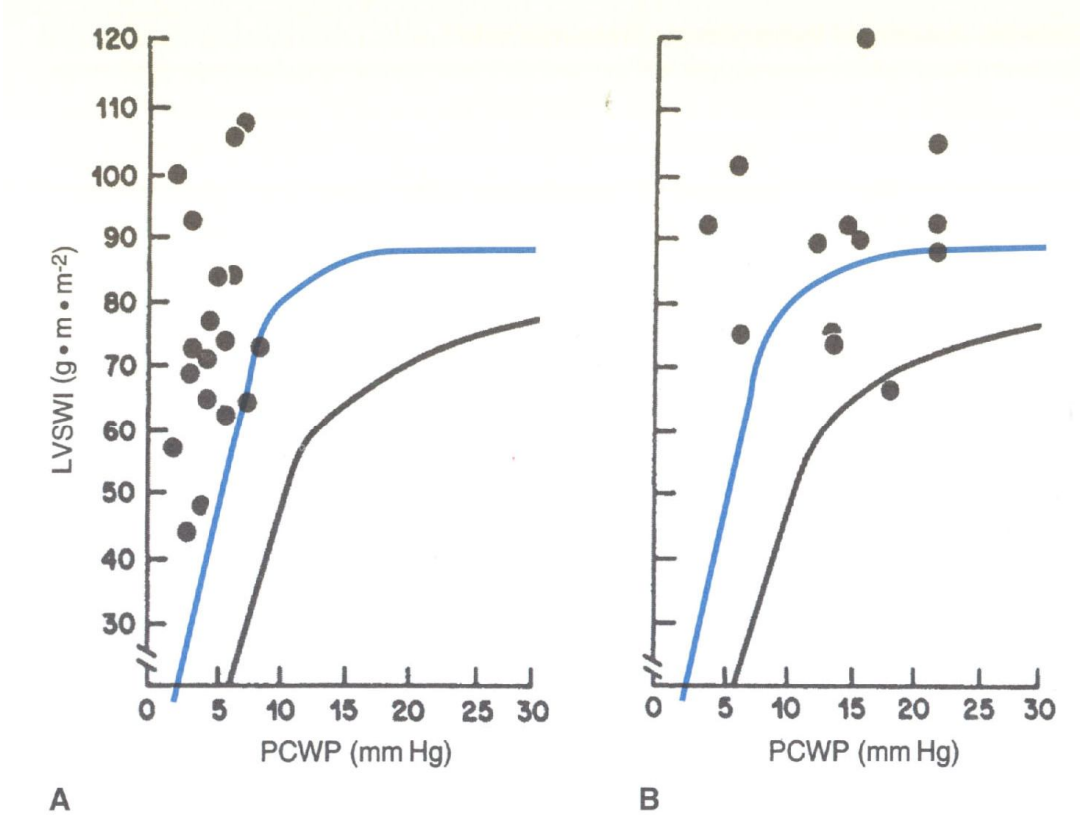


Παρόλο που η καρδιακή λειτουργία είναι υπερδυναμική σε όλες τις γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές, οι πιέσεις πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων ποικίλλουν αξιοσημείωτα. Τα στοιχεία που ελήφθησαν πριν τη θεραπεία προεκλαμψίας προσδιόρισαν φυσιολογικές πιέσεις αριστερής κοιλίας, υψηλές συστημικές αγγειακές αντιστάσεις και υπερδυναμική λειτουργία κοιλίας.[114] *Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε άλλη μελέτη*[115] *σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία κι εκλαμψία που αντιμετωπίστηκε με θειϊκό μαγνήσιο και υδραλαζίνη καθώς και περιορισμένο όγκο κρυσταλλοειδών διαλυμάτων(75-100ml/h). Η καρδιακή*

λειτουργία ήταν φυσιολογική ενώ οι αγγειακές αντιστάσεις ήταν μειωμένες σε αγωγή με υδραλαζίνη.

Οι γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με θειϊκό μαγνήσιο, υδραλαζίνη κι επιθετική εδοφλέβια χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών είχαν μικρότερες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και το υψηλότερο καρδιακό έργο. Ο περιορισμός υγρών είχε σαν αποτέλεσμα υπερδυναμική λειτουργία κοιλίας αλλά στις δύο ομάδες υπήρχαν διαφορετικές ανταποκρίσεις όσον αφορά το δείκτη έργου της αριστερής κοιλίας και της πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών. (σχήμα 5)

Σχήμα 5. Λειτουργία(ΑΡ)κοιλίας σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία-εκλαμψία. LVSWI=Δείκτης έργου ΑΡ κοιλίας. PCWP=Πίεση πνευμονικών τριχοειδών. Α.Περιορισμός ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών. Β. Επιθετική χορήγηση υγρών.



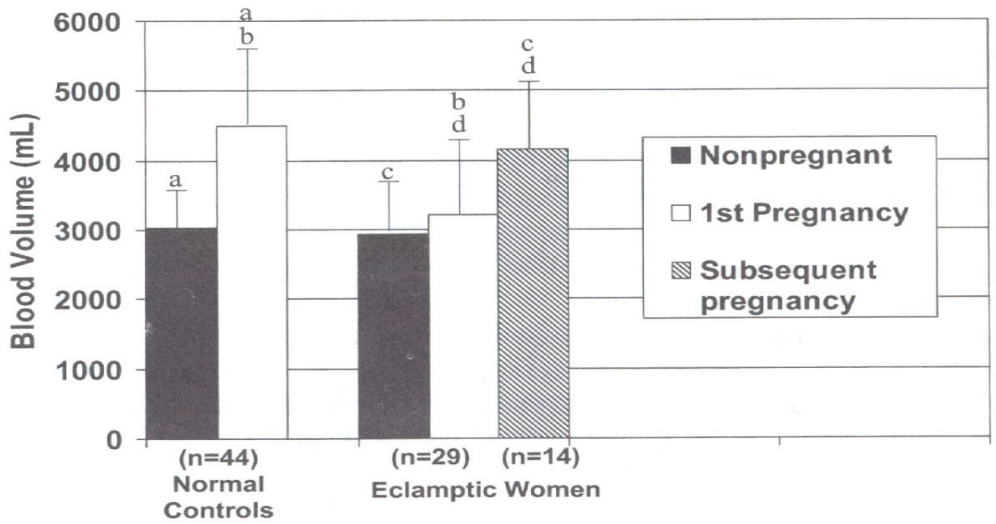
Οι γυναίκες της ομάδας Α είχαν μετρήσεις πνευμονικής μικρότερες από 10mmHg ενώ οι περισσότερες είχαν μετρήσεις μικρότερες από 5mmHg.

Έτσι η υπερδυναμική λειτουργία κοιλίας ήταν αποτέλεσμα κυρίως μικρών πιέσεων και όχι αποτέλεσμα του αυξημένου βαθμού συσταλτικότητας κι έργου της αριστερής κοιλίας. Συμπερασματικά, οι γυναίκες που έλαβαν μεγαλύτερο όγκο υγρών είχαν αυξημένες πιέσεις αλλά η λειτουργία κοιλίας παραμένει υπερδυναμική εξαιτίας του αυξημένου καρδιακού έργου.

Από τις παραπάνω μελέτες συμπεραίνουμε ότι η επιθετική χορήγηση υγρών σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία προκαλεί αυξημένες πιέσεις και αυξημένο καρδιακό έργο.

<u>ΟΓΚΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ</u>. Εδώ και περισσότερα από 75 χρόνια είναι γνωστό ότι η αιμοσυμπύκνωση είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της εκλαμψίας. Σε μελέτες παρατηρήθηκε[107,108] ότι οι γυναίκες με εκλαμψία είχαν σοβαρότατα περιορισμένο όγκο αίματος(σχήμα 6).

Σχήμα 6. Όγκος αίματος σε μή έγκυες, φυσιολογικές κι εκλαμπτικές έγκυες.



Γυναίκες μέσου βάρους θα έπρεπε να έχουν όγκο αίματος 5.000ml κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και 3500ml εκτός κύησης. Όμως, στην εκλαμψία η φυσιολογική αύξηση των 1500ml είναι απούσα. Αυτή η αιμοσυμπύκνωση είναι πιθανά συνέπεια του γενικευμένου αγγειόσπασμου, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας. Σε γυναίκες με προεκλαμψία, κι ανάλογα με τη βαρύτητά της, η αιμοσυμπύκνωση δεν είναι συνήθως τόσο εκσεσημασμένη, ενώ γυναίκες με υπέρταση κύησης έχουν συνήθως φυσιολογικό όγκο αίματος.[109,110]

Στο παρελθόν διδασκόταν ότι σε γυναίκες με βαριά αιμοσυμπύκνωση μία οξεία πτώση του αιματοκρίτη αποτελούσε εισαγωγή στην προεκλαμψία. Όμως αυτό είναι συνήθης συνέπεια ακόμα και απώλειας φυσιολογικού όγκου αίματος κατά τον τοκετό. Ακόμα μπορεί να είναι μερικώς το αποτέλεσμα έντονης καταστροφής ερυθροκυττάρων.

Επί απουσίας αιμορραγίας σε εκλαμπτικές γυναίκες ο ενδαγγειακός χώρος έχει μειωμένο όγκο. Αυτό οφείλεται στον αγγειόσπασμο και την ενδοθηλιακή διαρροή πλάσματος. Αυτές οι μεταβολές επιμένουν μέχρι άλλοτε άλλο χρόνο μετά τον τοκετό οπότε επισκευάζεται και το ενδοθήλιο. Τότε συμβαίνει αγγειοδιαστολή, αυξάνει ο όγκος αίματος κι ο αιματοκρίτης συνήθως εμφανίζει πτώση. Έτσι , οι γυναίκες με εκλαμψία:

1. *Είναι υπέρμετρα ευαίσθητες στην υπερβολική χορήγηση υγρών.*
2. *Είναι απόλυτα ευαίσθητες ακόμα και στη φυσιολογική απώλεια αίματος κατά τον τοκετό.*

<u>ΑΙΜΑ ΚΑΙ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.</u> Αιματολογικές διαταραχές αναπτύσσονται σε μερικές γυναίκες με προεκλαμψία. Μία απ' αυτές είναι η θρομβοκυτταροπενία, η οποία μπορεί να γίνει τόσο βαριά ώστε να

απειλήσει τη ζωή. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα μερικών παραγόντων πήξης μπορεί να μειωθούν και τα ερυθροκύτταρα είναι δυνατόν να εμφανίσουν διαταραχές μορφολογίας και να υποστούν γρήγορα αιμόλυση.

Αιμοπετάλια. Επειδή η θρομβοπενία μπορεί να εισαχθεί οξέως στην προεκλαμψία – εκλαμψία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πάντα αξιολογείται στις υπερτασικές έγκυες γυναίκες. Η συχνότητα και η ένταση της μητρικής θρομβοκυτταροπενίας ποικίλλει και εξαρτάται από την βαρύτητα και την διάρκεια της νόσου αλλά και τη συχνότητα διεξαγωγής των μετρήσεων των αιμοπεταλίων. Είναι κοινά αποδεκτό ότι θρομβοκυτταροπενία με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 100.000/μL δείχνει βαριά νόσο(Πίνακας 2). Στις περισσότερες περιπτώσεις ενδείκνυται ο τοκετός γιατί ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα συνεχίσει να μειώνεται. Μετά τον τοκετό, ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται προοδευτικά για να φθάσει σε φυσιολογικά επίπεδα σε 3-5 ημέρες.

Η θρομβοκυτταροπενία είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, της συνάθροισής τους που συνοδεύεται από αυξημένο μέσο όγκο αιμοπεταλίων και μειωμένη διάρκεια ζωής.[111] Τα επίπεδα του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων είναι αυξημένα.[112] Η παραγωγή αιμοπεταλίων είναι αυξημένη και η θρομβοποιητίνη, μία κυτοκίνη που προάγει τον πολλαπλασιασμό των αιμοπεταλίων από μεγακαρυοκύτταρα, αυξάνεται στην προεκλαμψία με παρουσία θρομβοπενίας.[113]

Όταν η παραγωγή αιμοπεταλίων αυξάνεται, παραδόξως η συσσώρευση αιμοπεταλίων μειώνεται σχετικά με το ρυθμό αύξησης που βλέπουμε στη φυσιολογική κύηση.[114] Αυτό πιθανά οφείλεται στην «εξάντληση» των αιμοπεταλίων που ακολουθεί την in vivo ενεργοποίησή τους. Παρότι τα αίτια είναι άγνωστα, εμπλέκονται ανοσολογικές διαδικασίες όπως και η εναπόθεση των αιμοπεταλίων στις θέσεις

καταστροφής του ενδοθηλίου.[115] Τόσο η καθήλωση των αιμοσφαιρίων όσο και οι ανοσοσφαιρίνες συνδεδεμένες με αιμοπετάλια αυξάνονται και εισηγούνται τη διαφοροποίηση των αιμοπεταλίων.[116]

<u>ΣΥΝΔΡΟΜΟ HELLP.</u> Ο βαθμός της θρομβοκυτταροπενίας καθώς και οποιαδήποτε διαταραχή της πηκτικότητας αντανακλά τη βαρύτητα αυτής της παθολογικής οντότητας. Όσο μικρότερος είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων τόσο μεγαλύτερη είναι η μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα.[117] Το 1954, ο Pritchard και οι συνεργάτες του μελέτησαν και θεώρησαν αξιοσημείωτη την θρομβοπενία που συνοδεύεται από αυξημένες τιμές τρανσαμινασών σε γυναίκες με εκλαμψία.[118] Το 1982, ο Weinstein αναφέρθηκε[119] στο συνδυασμό των γεγονότων:Hemolysis(H) (αιμόλυση), Elevated Liver enzymes(EL) (αυξημένα ηπατικά ένζυμα), χαμηλά αιμοπετάλια(Low Platelets-LP), δηλαδή το σύνδρομο HELLP κι αυτή η προσωνυμία χρησιμοποιείται πλέον ευρέως.

<u>ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ.</u> Έχει αναφερθεί θρομβοπενία σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν προεκλαμψία.[120,121] Αντίθετα, σε μία μεγάλη κλινική μελέτη,[122] δεν παρατηρήθηκε σοβαρή θρομβοπενία σε νεογνά αμέσως μετά τον τοκετό, ακόμα κι όταν η μητέρα είχε βαριά θρομβοπενία. Η μητρική θρομβοπενία σε υπερτασικές γυναίκες δεν είναι ένδειξη από το έμβρυο για καισαρική τομή.

<u>ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ.</u> Η ενδαγγειακή πήξη και η καταστροφή των ερυθροκυττάρων συναντώνται στην προεκλαμψία και ειδικά στην εκλαμψία.[114] Ωστόσο, υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία[109,118] ότι οι διαταραχές πηκτικότητας σε γυναίκες με εκλαμψία είναι κλινικά σημαντικές. Εκτός από την θρομβοκυτοπενία, γενικά οι εργαστηριακές

αποκλίσεις είναι ήπιες, εκτός κι αν συνυπάρχει αποκόλληση πλακούντα. Τα επίπεδα ινωδογόνου του πλάσματος δεν διαφέρουν σημαντικά από τα επίπεδά του σε φυσιολογικές κυήσεις και τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους αυξάνουν μόνο περιστασιακά. Σε μελέτη[123] *ανακοινώθηκε ότι οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας για τη μέτρηση της πηκτικότητας, όπως ο χρόνος προθρομβίνης, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης και τα επίπεδα ινωδογόνου του πλάσματος δεν είναι αναγκαίες στην αντιμετώπιση των υπερτασικών διαταραχών κύησης. Ο χρόνος θρομβίνης είναι παρατεταμένος, σε κάποιο βαθμό, στο ένα τρίτο των περιστατικών προεκλαμψίας ακόμα κι όταν δεν αυξάνονται τα επίπεδα προϊόντων αποδόμησης του ινώδους. Η αιτία αυτής της ανόδου δεν είναι γνωστή αλλά χαρακτηρίζει τις ηπατικές διαταραχές.*[117]

<u>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ.</u> Η ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης είναι ασύνηθες εύρημα στην προεκλαμψία-εκλαμψία εκτός κι αν συνυπάρχει άλλο γεγονός που προδιαθέτει στην διαταραχή της πηκτικότητας. Όπως για παράδειγμα η αποκόλληση του πλακούντα ή η μεγάλη αιμορραγία που οφείλεται σε έμφρακτο του ήπατος.

Η θρομβοφιλία είναι ανεπάρκεια των παραγόντων πηκτικότητας που οδηγεί σε υπερπηκτικότητα. Μπορεί να συσχετιστεί με πρώιμη έναρξη της προεκλαμψίας. Η αντιθρομβίνη είναι χαμηλότερη σε γυναίκες με προεκλαμψία σχετικά με φυσιολογικές έγκυες κι έγκυες με χρόνια υπέρταση.[124] *Ωστόσο, δεν έχουν επιβεβαιωθεί οι θεωρίες ότι τα επίπεδα της αντιθρομβίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν την εξέλιξη της προεκλαμψίας.*[125]

Η φιμπρονεκτίνη, μία γλυκοπρωτείνη που συσχετίζεται με την κυτταρική μεμβράνη του ενδοθηλίου, είναι υψηλότερη σε γυναίκες με προεκλαμψία.[126] *Αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με την άποψη ότι η*

προεκλαμψία προκαλεί καταστροφή του αγγειακού ενδοθηλίου κι επακόλουθες αιματολογικές διαταραχές.

<u>Αιμόλυση.</u> Η βαριά προεκλαμψία είναι συχνά συνδεδεμένη με στοιχεία αιμόλυσης, όπως καταδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογενάσης του ορού. Άλλα στοιχεία προκύπτουν από τις μεταβολές του περιφερικού αίματος και περιλαμβάνουν σχιζοκυττάρωση, σφαιροκυττάρωση και δικτυοερυθροκυττάρωση.[127] Αυτές οι διαταραχές είναι κατά ένα μέρος αποτέλεσμα της μικροαγγειοπαθολογικής αιμόλυσης που προκαλείται από τη ρήξη του ενδοθηλίου και την προσκόλληση αιμοπεταλίων κι εναπόθεση ινώδους. Στο σύνδρομο HELLP περιγράφηκε[128] αυξημένη ρευστότητα της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων που προδιαθέτει σε αιμόλυση. Οι μεταβολές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων, η αυξημένη συσσώρευσή τους μπορεί να διευκολύνει μία κατάσταση υπερπηκτικότητας.[129]

<u>ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ</u>

<u>Ενδοκρινολογικές μεταβολές.</u> Τα επίπεδα ρενίνης-αγγειοτενσίνης κι αλδοστερόνης είναι αυξημένα στη φυσιολογική κύηση ενώ στην προεκλαμψία μειώνονται.[130] Με την κατακράτηση νατρίου η έκκριση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή μειώνεται. Η ρενίνη καταλύει τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη Ι που μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη ΙΙ από ένζυμο-μετατροπέα της αγγειο- τενσίνης(ACE – angiotensin converting enzyme). Έτσι στην προεκλαμψία τα επίπεδα αγγειοτενσίνης ΙΙ μειώνονται με συνέπεια τη μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης.

Παραταύτα, γυναίκες με προεκλαμψία συγκρατούν ακόρεστα το προσλαμβανόμενο νάτριο.[131]

Δεοξυκορτικοστερόνη (DOC: Deoxycorticosterone). Πρόκειται για ένα άλλο δραστικό αλατοκορτικοειδές που αυξάνεται αισθητά στο πλάσμα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Αυτό είναι συνέπεια της μετατροπής της προγεστερόνης μάλλον παρά της αυξημένης έκκρισης αδρεναλίνης. Η δεοξυκορτικοστερόνη δεν μειώνεται από την κατακράτηση νατρίου και την υπέρταση και μπορεί να εξηγήσει γιατί οι γυναίκες με προεκλαμψία κατακρατούν νάτριο.

Βαζοπρεσσίνη (αντιδιουρητική ορμόνη). Τα επίπεδα βαζοπρεσσίνης είναι φυσιολογικά σε γυναίκες με προεκλαμψία παρά τη μειωμένη ωσμωτικότητα του πλάσματος.[132]

Κατά την φυσιολογική κύηση, οι συγκεντρώσεις του νατριουρητικού πεπτιδίου διατηρούνται στην πρό κύησης αναλογία, παρά τον αυξημένο όγκο πλάσματος.

Το πεπτίδιο εκλύεται στο τοίχωμα των κόλπων της καρδιάς και αυξάνεται από την αύξηση του όγκου του αίματος. Είναι αγγειοδραστικό και προάγει την απέκκριση νατρίου και νερού, πιθανά λόγω της ανασταλτικής δράσης της αλδοστερόνης, της δραστικότητας της ρενίνης, αγγειοτενσίνης ΙΙ και βαζοπρεσσίνης. Η έκκριση του καρδιακού κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου αυξάνεται σε γυναίκες με προεκλαμψία.[104,133] *Αύξηση του νατριουρητικού πεπτιδίου οδηγεί σε αύξηση του καρδιακού έργου και μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και στις φυσιολογικές και στις προεκλαμπτικές έγκυες.*[134] *Αυτή η παρατήρηση μπορεί εν μέρει να εξηγήσει την πτώση στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις που ακολουθεί την αύξηση του όγκου του πλάσματος στις προεκλαμπτικές έγκυες.*

<u>Μεταβολές υγρών και ηλεκτρολυτών.</u> Ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού, που εκδηλώνεται ως οίδημα, αυξάνεται σε γυναίκες με προεκλαμψία. Ο υπεύθυνος μηχανισμός για την παθολογική κατακράτηση υγρών θεωρείται ότι είναι η βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων. Η ανισορροπία διήθησης εκτοπίζει το ενδαγγειακό υγρό προς τον γύρω διάμεσο χώρο.

Οι συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών σε γυναίκες με προεκλαμψία δεν διαφέρουν από τις ανάλογες συγκεντρώσεις σε φυσιολογικές έγκυες. Εξαιρούνται οι περιπτώσεις χορήγησης διουρητικής θεραπείας, περιορισμού νατρίου και χρήσης σημαντικής ποσότητας ωκυτοκίνης που έχει αντιδιουρητική δράση.

Όταν ακολουθούν εκλαμπτικοί σπασμοί, το PH του ορού αίματος και η συγκέντρωση των διττανθρακικών μειώνονται εξαιτίας της γαλακτικής οξέωσης και αντισταθμιστικής αναπνευστικής απώλειας διοξειδίου του άνθρακα. Η ένταση της οξείδωσης εξαρτάται από το ποσό του παραγόμενου γαλακτικού οξέος, του ρυθμού μεταβολισμού και του ρυθμού με τον οποίο εκπνέεται το CO_2.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι αντικειμενικοί στόχοι της στοιχειώδους αντιμετώπισης της προεκλαμψίας είναι:

- *-Περάτωση της κύησης με τον ελάχιστο δυνατό κίνδυνο ή βλάβη για την μητέρα και το έμβρυο.*
- *-Γέννηση ενός υγιούς νεογνού.*
- *-Πλήρης αποκατάσταση της υγείας της μητέρας.*

Σε κάποιες γυναίκες με προεκλαμψία, ειδικά εκείνες που βρίσκονται κοντά στο τέλος της κύησης, και οι τρείς στόχοι επιτυγχάνονται ικανοποιητικά. Έτσι, η ακριβής γνώση της ηλικίας της κύησης αποτελεί την

πιό σημαντική πληροφορία που έχει ο Μαιευτήρας για την επιτυχή αντιμετώπιση της κύησης, ειδικά όταν έχει επιπλακεί με υπέρταση.

Έγκαιρη προγεννητική διάγνωση. Παραδοσιακά, η συχνότητα των επισκέψεων αυξάνεται στο τελευταίο τρίμηνο. Γυναίκες με υπέρταση συχνά εισάγονται στο Νοσοκομείο για 2-3 ημέρες ώστε να εκτιμηθεί η βαρύτητα της αρχόμενης υπέρτασης. Γυναίκες με επίμονη βαριά νόσο παρακολουθούνται στενά μέχρι την αποπεράτωση του τοκετού. Αντίθετα, γυναίκες με ήπια νόσο συχνά αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς.

Η αντιμετώπιση γυναικών χωρίς ολοφάνερη υπέρταση αλλά κι εκείνων που υπάρχει υποψία προεκλαμψίας κατά την επίσκεψη ρουτίνας, περιλαμβάνει αυξημένη παρακολούθηση. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται για πολλά χρόνια στο Νοσοκομείο Parkland σε γυναίκες με διαστολική Α.Π.=81-89mmHg ή ξαφνική αύξηση βάρους(πάνω από ένα κιλό την εβδομάδα κατά το τρίτο τρίμηνο) περιλαμβάνει επισκέψεις ανά 3-4 ημέρες. Αυτή η αυξημένη παρακολούθηση συνεχίζεται εκτός εάν έκδηλη υπέρταση, πρωτεϊνουρία, διαταραχές όρασης ή επιγαστρικό άλγος παρατηρηθούν.

Νοσοκομειακή αντιμετώπιση. Η Νοσηλεία θεωρείται αναγκαία σε γυναίκες με νεο-εμφανιζόμενη υπέρταση, ειδικά όταν επιμένει ή επιδεινώνεται ή αναπτύσσεται πρωτεϊνουρία. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει τα εξής:

1. *Καθημερινός εξονυχιστικός έλεγχος για κλινικά ευρήματα όπως κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, επιγαστρικό άλγος και γρήγορη πρόσληψη βάρους.*
2. *Εκτεταμμένος εργαστηριακός έλεγχος.*
3. *Μέτρηση βάρους κατά την εισαγωγή αλλά και καθημερινά.*

4. *Έλεγχος πρωτεϊνουρίας στην εισαγωγή και τουλάχιστον κάθε δύο ημέρες στη συνέχεια.*
5. *Μέτρηση Α.Π. σε καθιστική θέση κάθε 4 ώρες, εκτός από τις νυχτερινές ώρες.*
6. *Μετρήσεις κρεατινίνης ορού, αιματοκρίτη, αιμοπεταλίων, ηπατικών ενζύμων με συχνότητα που καθορίζεται από τη βαρύτητα της υπέρτασης.*
7. *Συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση του εμβρύου και του αμνιακού υγρού.*

Εάν αυτές οι παρατηρήσεις στοιχειοθετούν τη διάγνωση της βαριάς προεκλαμψίας, η αντιμετώπιση είναι ίδια με την αντιμετώπιση της εκλαμψίας.

Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα κατά τις ημέρες αυτές είναι ευεργετική. Ο απόλυτος κλινοστατισμός δεν είναι αναγκαίος και δεν συνιστώνται ηρεμιστικά.

Άφθονες, αλλά όχι υπερβολικές, πρωτείνες και θερμίδες πρέπει να περιλαμβάνονται στη δίαιτα. Η πρόσληψη νατρίου και υγρών δεν πρέπει να περιοριστεί αλλά ούτε και να ενισχυθεί. Επιπλέον η αντιμετώπιση εξαρτάται από:

1. *Τη βαρύτητα της προεκλαμψίας.*
2. *Την ηλικία της κύησης.*
3. *Την κατάσταση του τραχήλου.*

Ευτυχώς, πολλές περιπτώσεις αποδεικνύονται αρκετά ήπιες και αρκετά κοντά στο τέλος της κύησης, ώστε να μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά μέχρι την αυτόματη έναρξη του τοκετού ή μέχρι ο τράχηλος να γίνει κατάλληλος για την έναρξη του τοκετού. Σχεδόν πάντα, η υποκείμενη νόσος παραμένει μέχρι μετά τον τοκετό.

<u>ΠΕΡΑΤΩΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.</u> Ο τοκετός αποτελεί την ίαση της προεκλαμψίας. Η κεφαλαλγία, οι οπτικές διαταραχές, το επιγαστρικό άλγος είναι ενδείξεις ότι οι σπασμοί μπορεί να επίκεινται. Η ολιγουρία, επίσης, είναι ένα άλλο δυσοίωνο σημείο. Η βαριά προεκλαμψία απαιτεί αντι-υπερτασική και αντισπασμωδική θεραπεία ακολουθούμενη από τοκετό. Οι πρωταρχικοί στόχοι είναι να προληφθούν και να αποτραπούν οι σπασμοί, να προληφθεί η ενδοκρανιακή αιμορραγία και η σοβαρή καταστροφή άλλων ζωτικών οργάνων αλλά και να γεννηθεί ένα υγιές νεογνό.

Όμως, όταν είναι γνωστό ότι το έμβρυο θα είναι πρόωρο, η τάση είναι να αναβάλλουμε τον τοκετό με την ελπίδα ότι λίγες ακόμα εβδομάδες εντός της μήτρας θα μειώσουν τον κίνδυνο του νεογνικού θανάτου και της βαριάς νοσηρότητας. Μία τέτοια πολιτική δικαιώνεται σε ηπιότερες περιπτώσεις . Η αξιολόγηση ενός υγιούς εμβρύου και καλής πλακουντιακής λειτουργίας συνεισφέρει σημαντικά, ειδικά όταν υπάρχει ενδοιασμός στο να γεννηθεί το έμβρυο, εξαιτίας της προωρότητας. Οι περισσότεροι ερευνητές συνιστούν συχνούς ελέγχους για την εκτίμηση της καλής κατάστασης του εμβρύου, όπως περιγράφηκε από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιετήρων και Γυναικολόγων.[135] Αυτοί περιλαμβάνουν το καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας(NST-NonStress Test) και το βιοφυσικό προφίλ. Μέτρηση της αναλογίας λεκιθίνης/σφυγγομυελίνης του αμνιακού υγρού μπορεί να εφοδιάσει με στοιχεία για την ωρίμανση των πνευμόνων. Όμως, ακόμα κι όταν η αναλογία αυτή είναι μικρότερη από 2, η αναπνευστική δυσχέρεια μπορεί να μην αναπτυχθεί.

Σε μέση ή βαριά προεκλαμψία που δεν βελτιώνεται μετά από νοσηλεία, συνιστάται ο τοκετός για την υγεία της μητέρας και του εμβρύου. Ο τοκετός θα πρέπει να γίνει με ενδοφλέβια χορήγηση ωκυτοκίνης αφού προηγηθεί η ωρίμανση του τραχήλου με προσταγλανδίνες ή ωσμωτικά

διασταλτικά. Εάν οι προσπάθειες πρόκλησης έναρξης τοκετού αποτύχουν ή υπάρχουν αντενδείξεις, ενδείκνυται η καισαρική τομή.

Για μιά γυναίκα κοντά στον τοκετό, με μαλακό, μερικά εξαλειμμένο τράχηλο και ήπιο βαθμό προεκλαμψίας , η καισαρική τομή έχει πιθανά περισσότερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο απ΄ότι η πρόκληση τοκετού με ωκυτοκίνη και προσεκτική παρακολούθηση(καταγραφή ζωτικών σημείων και καρδιοτοκογραφήματος). Σε ήπια προεκλαμψία, με ανώριμο τράχηλο, ενδείκνυται να επιτραπεί να συνεχιστεί η κύηση, κάτω από στενή παρακολούθηση, μέχρι ο τράχηλος να είναι πιό κατάλληλος για έναρξη τοκετού.

<u>Τοκετός με εκλεκτική καισαρική τομή.</u> Όταν διαγιγνώσκεται βαριά προεκλαμψία, η τάση του Μαιευτήρα είναι να προχωρήσει άμεσα σε τοκετό. Παραδοσιακά, η έναρξη κολπικού τοκετού θεωρήθηκε καλύτερη για τη μητέρα. Ωστόσο, η ύπαρξη ανώριμου τραχήλου , η παρατηρούμενη αίσθηση του «επείγοντος» και η ανάγκη εντατικής νοσηλείας του νεογνού έχει οδηγήσει κάποιους Μαιευτήρες στην επιλογή της καισαρικής τομής.

Σε μελέτες[136,137] σε τοκετούς ζώντων νεογνών, βάρους 750-1500 gr, γυναικών με βαριά προεκλαμψία, οι μισές γέννησαν με πρόκληση κολπικού τοκετού και οι άλλες μισές υπεβλήθηκαν σε καισαρική τομή . Η έναρξη τοκετού δεν ήταν επιτυχής στο 35% των κυήσεων, αλλά δεν ήταν επιβλαβής στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης.

<u>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.</u> Η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων στην προσπάθεια να παρατείνουμε την κύηση ή να βελτιώσουμε την έκβασή της παρουσιάζει αξιόλογο ενδιαφέρον. Δυστυχώς, η φαρμακευτική αγωγή στην πρώιμη ήπια προεκλαμψία είναι απογοητευτική. (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Τυχαιοποιημένες-ελεγχόμενες μελέτες αντιυπερτασικής θεραπείας στην πρώϊμη ήπια υπέρταση κατά την κύηση.

Μελέτη	*Είδος φαρμακ. αγωγής.*	*Παράταση κύησης (ημ.)*	*Βαριά υπέρταση*	*Καισαρ. Τομή (%)*	*Αποκόλληση πλακούντα*	*Μέσο βάρος Νεογνού*	*IUGR (%)*	*Νεογν. θάνατοι*
Sibai et al(1987 200 εσ. ασθ.	*Λαβιταλόλη (100)*	*20. 1*	*5*	*36*	*2*	*2205*	*19*	*1*
	Placebo (100)	*21. 3*	*14*	*32*	*0*	*2260*	*9*	*0*
Sibai et al(1992) 200 εξ. Ασθ.	*Νιφεδιπίνη (100)*	*22. 3*	*9*	*43*	*3*	*2405*	*8*	*0*
	Placebo (100)	*22. 5*	*18*	*35*	*2*	*2510*	*4*	*0*
Pickles et al(1992) 144 εξ. ασθ.	*Λαβιταλόλη (70)*	*26. 6*	*6*	*24*	*missing*	*missing*	*missing*	*Missing*
	Placebo (74)	*23. 1*	*7*	*25*	*missing*	*missing*	*missing*	*Missing*
Wide-Swensson et al(1995) 111 εξ. ασθ.	*Ισραδιπίνη (54)*	*23. 1*	*22*	*26*	*missing*	*missing*	*missing*	*0*
	Placebo (57)	*29. 8*	*29*	*19*	*missing*	*missing*	*missing*	*0*

Ο Sibai και οι συνεργάτες του[138] *έκαναν μία καλοσχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα της λαβιταλόλης και της νοσηλείας συγκριτικά με τη νοσηλεία μόνη της. Εκτίμησαν 200 πρωτοτόκες γυναίκες με προεκλαμψία, διαγνωσμένη στις 20-35 εβδομάδες κύησης. Παρόλο που οι γυναίκες που έλαβαν λαβιταλόλη είχαν σημαντικά χαμηλότερη μέση αρτηριακή πίεση, δεν υπήρχαν διαφορές, ανάμεσα στις ομάδες έρευνας, από την άποψη της μέσης παράτασης κύησης, της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό και του βάρους*

νεογνού κατά τη γέννηση. Οι αναλογίες τοκετών με καισαρική τομή ήταν παρόμοιες, όπως και ο αριθμός νεογνών που εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών. Τα νεογνά με καθυστέρηση ανάπτυξης ήταν διπλάσια στην ομάδα που έλαβε λαβιταλόλη σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε μόνο με νοσηλεία. (19 έναντι 9%).

Τουλάχιστον 3 άλλες μελέτες[139,140,141] έγιναν για να συγκρίνουν τους αναστολείς β- αδρενεργικών υποδοχέων(λαβιταλόλη) ή τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνη και ισραδιπίνη) με placebo. Όπως φαίνεται στον πίνακα 5, σε καμμιά απ΄αυτές τις μελέτες δεν υπήρχαν ωφέλη από την αντιυπερτασική αγωγή. Σε μετα-ανάλυση[142] που περιλάμβανε τις παραπάνω μελέτες, έγινε συσχέτιση της αντιυπερτασικής αγωγής και της ανάπτυξης του εμβρύου. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μείωση της μητρικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να επηρεάσει επιζήμια την ανάπτυξη του εμβρύου.

Όμως σε άλλη μελέτη[143] αναγνωρίστηκαν 58 γυναίκες με κίνδυνο προεκλαμψίας γιατί είχαν υψηλό καρδιακό έργο στις 24 εβδομάδες κύησης. Το καρδιακό έργο μετρήθηκε με Doppler. Στις γυναίκες χορηγήθηκε τυχαία είτε ατενολόλη προφυλακτικά είτε placebo. Η επίπτωση της προεκλαμψίας ήταν 18% στην ομάδα ελέγχου ενώ στην ομάδα της ατενολόλης 4%, σημαντικά χαμηλότερη.

Η χρήση των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι επιπλοκές που έχουν αναφερθεί είναι:ολιγοϋδράμνιο, IUGR, δυσπλασία οστών, παραμονή ανοικτού βοτάλειου πόρου, υποπλασία πνευμόνων, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, παρατεταμένη νεογνική υπόταση και νεογνικός θάνατος. Σε άλλες μελέτες[144,145] αναφέρθηκε ότι οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης που έχουν ληφθεί

στο α΄ τρίμηνο δεν έχουν δυσμενή επίπτωση, υπό τον όρο ότι διακόπτονται εγκαίρως.

Υδραλαζίνη για τον έλεγχο της βαριάς υπέρτασης. Η υδραλαζίνη δίνεται ενδοφλέβια όταν η διαστολική Α.Π.≥110 mmHg ή/και η συστολική Α.Π.≥160 mmHg. Κάποιοι απαιτούν θεραπευτική αγωγή όταν η διαστολική Α.Π≥100mmHg και άλλοι όταν η Α.Π.≥105mmHg.[146,147] *Η ομάδα εργασίας του NHBPEP(2000) πρότεινε τη συμβιβαστική τιμή της επίμονης συστολικής Α.Π. ≥160 mmHg ή διαστολικής Α.Π. ≥105 mmHg.*

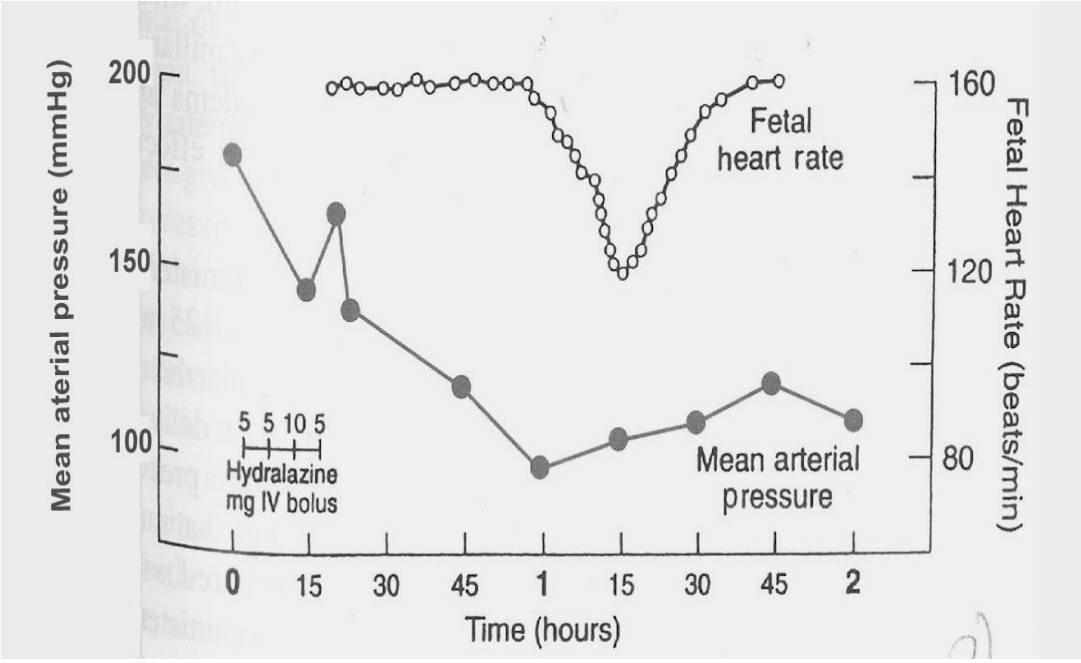
Πολλά θεραπευτικά μέσα έχουν χρησιμοποιηθεί. Η υδραλαζίνη χρησιμοποιήθηκε σε δόσεις των 5-10mgr σε 15-20 min μέχρι να κατορθωθεί μία ικανοποιητική ανταπόκριση. Η ικανοποιητική ανταπόκριση ορίζεται ως η μείωση της διαστολικής Α.Π. σε 90-100mmHg, αλλά όχι μικρότερη ώστε να μη μειωθεί η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Η υδραλαζίνη έχει αποδεδειγμένα σημαντικά αποτελέσματα στην πρόληψη της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Σπάνια ένας άλλος αντιυπερτασικός παράγοντας απαιτείται εξαιτίας της φτωχής ανταπόκρισης στην υδραλαζίνη.

Σε πολλά ευρωπαϊκά κέντρα χρησιμοποιείται η υδραλαζίνη με ευνοϊκά αποτελέσματα.[148]

Η τάση να δίνουμε μία μεγαλύτερη αρχική δόση υδραλαζίνης, όταν η Α.Π. είναι μεγαλύτερη, πρέπει να αποφεύγεται. Η ανταπόκριση δεν μπορεί να προβλεφθεί από το επίπεδο της υπέρτασης.

Όμως, δίνουμε πάντα 5mgr υδραλαζίνης ως αρχική δόση. Ένα παράδειγμα πολύ βαριάς υπέρτασης σε γυναίκα με χρόνια υπέρταση που είχε επιπλακεί με εκλαμψία και ανταποκρίθηκε σε επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες δόσεις υδραλαζίνης φαίνεται στο σχήμα 7.

Σχήμα 7. Επίδραση της οξείας μείωσης της πίεσης στην κατάσταση του εμβρύου.



Η υδραλαζίνη ενέθηκε πιο συχνά απ' ότι απαιτεί το πρωτόκολλο και η Α.Π. μειώθηκε σε λιγότερο από μία ώρα από 240-270/130-150mmHg σε 110/80 mmHg. Η επιβράδυνση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού, χαρακτηριστική της μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας, ήταν έκδηλη όταν η Α.Π. έπεσε στα 110/80mmHg και παρέμεινε μέχρι η μητρική Α.Π. να αυξηθεί.

<u>Λαβιταλόλη.</u> Η ενδοφλέβια λαβιταλόλη, ένας α_1 και μη εκλεκτικός β-αναστολέας, χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της οξείας υπέρτασης. Έγινε μελέτη[149] σύγκρισης της ενδοφλέβιας χορήγησης υδραλαζίνης και της λαβιταλόλης για τον έλεγχο της Α.Π. σε 60 γυναίκες περιγεννητικά. Η λαβιταλόλη μείωσε την Α.Π. πιό γρήγορα και η συνεπακόλουθη ταχυκαρδία ήταν ελάχιστη αλλά η υδραλαζίνη μείωσε την μέση Α.Π. ώστε να εξασφαλιστούν καλύτερα επίπεδα Α.Π. Η λαβιταλόλη, χορηγούμενη ενδοφλέβια σε βαριά προεκλαμψία, έχει παρόμοια αποτελέσματα με την

υδραλαζίνη. Τα πρωτόκολλα αναφέρονται σε 10 mgr i. v. κι εάν η Α.Π. δεν έχει ελαττωθεί στα επιθυμητά επίπεδα σε 10 min χορηγούνται 20 mgr. Η επόμενη(σε 10 min) δόση είναι 40 mgr και 80 mgr αντίστοιχα.

Η ομάδα εργασίας του NHBPEP(2000) συνιστά έναρξη με 20mgr ι.ν. και σε μη ανταπόκριση σε 10 min 40 mgr, ακολούθως 80 mgr αλλά δεν πρέπει να υπερβούμε συνολική δόση 220 mgr ανά επεισόδιο.

<u>ΑΛΛΟΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</u>. Η ομάδα εργασίας του NHBPEP συνιστά νιφεδιπίνη σε δόση 10 mgr per os που μπορεί να επαναληφθεί σε 30 min, αν είναι αναγκαίο. Σε μελέτη[150] χορηγήθηκαν 10 mgr νιφεδιπίνης per os σε 10 γυναίκες με επείγουσες προεκλαμπτικές υπερτασικές διαταραχές και δεν αναφέρθηκε υπόταση ή εμβρυϊκή δυσπραγία. Σε άλλη μελέτη[151] βρέθηκε ότι απαιτούνται μικρότερες δόσεις νιφεδιπίνης, σε σχέση με την υδραλαζίνη, για να επιτευχθεί ο έλεγχος της Α.Π. χωρίς να αυξάνονται οι δυσμενείς επιπτώσεις. Αντίθετα σε άλλη μελέτη[152], η χρήση νιφεδιπίνης υπογλώσσια σε 34 γυναίκες είχε οξεία αντι-υπερτασική δράση αλλά γρήγορα αναπτύχθηκε ανησυχητική υπόταση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε μη έγκυες ασθενείς κι έχουν προκαλέσει εγκεφαλική ισχαιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου, νευρικές διαταραχές και θάνατο. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές[153] να ζητήσουν αναστολή της χρήσης νιφεδιπίνης σε επείγουσες καταστάσεις σε μη έγκυες ασθενείς. Άλλοι ερευνητές[154, 155] σύγκριναν, σε τυχαιοποιημένες μελέτες, τη νιφεδιπίνη και τη λαβιταλόλη και βρήκαν ότι καμμία δεν είναι οριστικά ανώτερη της άλλης.

Άλλοι ερευνητές[156] χρησιμοποίησαν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, τη βεραπαμίλη, σε ενδοφλέβια έγχυση των 5-10 mgr ανά ώρα και η μέση Α.Π. μειώθηκε κατά 20%. Σε άλλες μελέτες[157,158] αναφέρθηκε ότι η νιμοδιπίνη, χορηγούμενη ενδοφλέβια υπό συνεχή έγχυση αλλά και

από το στόμα, ήταν δραστική στη μείωση της Α.Π. σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία. Άλλοι ερευνητές[159,160] ανέφεραν καλά αποτελέσματα με ενδοφλέβια κετανσερίνη, έναν εκλεκτικό αναστολέα υποδοχέων σεροτονίνης 2, σε γυναίκες με προεκλαμψία.

Η νιτροπροσίδη δεν συνιστάται από την ομάδα εργασίας του NHBPEP(2000), εκτός εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην υδραλαζίνη, λαβιταλόλη ή νιφεδιπίνη. Συνεχής έγχυση με 0, 25μgr/kgr/min αυξανόμενη, επί μη ανταπόκρισης, σε 5 μgr/kgr/h. Εμβρυϊκή τοξικότητα μπορεί να συμβεί μετά 4 ώρες.

Υγρά. Διάλυμα Ringer χορηγείται πάντα σε ρυθμό 60 ml μέχρι το πολύ 125 ml/h. Μεγαλύτερες ποσότητες απαιτούνται μόνο εάν υπάρχει ασυνήθης απώλεια υγρών από εμέτους, διάρροια, εφίδρωση ή μεγάλη απώλεια αίματος στον τοκετό.

Όταν υπάρχει ολιγουρία, συνήθης στη βαριά προεκλαμψία και εκλαμψία, αυξάνουμε τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, γεγονός που ενισχύεται από τη γνώση ότι ο μητρικός όγκος αίματος πολύ πιθανά είναι ανεπαρκής συγκρινόμενος με τον όγκο της φυσιολογικής κύησης. Η ελεγχόμενη συντηρητική χορήγηση υγρών οφείλεται στο ότι η τυπική γυναίκα με εκλαμψία έχει ήδη πολύ αυξημένο εξωκυττάριο υγρό που είναι ακατάλληλα διανεμημένο ανάμεσα στον ενδαγγειακό κι εξωαγγειακό χώρο. Έγχυση μεγάλης ποσότητας υγρών μπορεί και ενισχύει την κακή κατανομή του εξωκυττάριου υγρού κι έτσι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο πνευμονικού κι εγκεφαλικού οιδήματος.[161,162]

Καθυστέρηση τοκετού στη βαριά προεκλαμψία. Σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία συνήθως εκτελούμε τοκετό χωρίς καθυστέρηση. Τα τελευταία χρόνια, μιά διαφορετική προσέγγιση έχει υποστηριχθεί από πολλούς

ερευνητές για την αντιμετώπιση της βαριάς προεκλαμψίας σε έγκυες που βρίσκονται σε ηλικία κύησης μακριά από τον τοκετό.[163] Σ΄ αυτή την προσέγγιση υποστηρίζεται η επιφυλακτική ή αντιμετώπιση «προσμονής» σε μία εκλεκτική ομάδα γυναικών με σκοπό την εξασφάλιση καλύτερων προϋποθέσεων για τη γέννηση αλλά χωρίς ενδοτικότητα, όσον αφορά στην ασφάλεια της γυναίκας. Μιά τέτοια αντιμετώπιση προϋποθέτει εξαιρετικά προσεκτική παρακολούθηση της κύησης στο Νοσοκομείο με ή χωρίς χρήση φαρμάκων για τον έλεγχο της υπέρτασης.

Η αντι-υπερτασική αγωγή είναι χρήσιμη στη βαριά προεκλαμψία με σκοπό τη μετάθεση του χρόνου εκτέλεσης του τοκετού μέχρι να εξασφαλιστεί πιθανή νεογνική επιβίωση. Ωστόσο μία τέτοια αντιμετώπιση είναι συντηρητική και μπορεί να είναι καταστροφική. Ο Sibai και οι συνεργάτες του[164] προσπάθησαν να επιμηκύνουν την κύηση, λόγω εμβρυϊκής ανωριμότητας, 60 γυναικών με προεκλαμψία που διαγνώστηκε στις 18-27 εβδομάδες κύησης. Η συνολική θνησιμότητα ήταν 87% και παρόλο που οι γυναίκες δεν πέθαναν, 13 παρουσίασαν αποκόλληση πλακούντα, 10 εκλαμψία, 6(έξι) διαταραχή πηκτικότητας, 3(τρείς) νεφρική ανεπάρκεια, 2(δύο) υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, 1(μία) εγκεφαλική αιμορραγία και 1(μία) ρήξη ηπατικού αιματώματος.

Μεταγενέστερα,ο ίδιος ερευνητής[165] παρουσίασε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου της συντηρητικής έναντι της επιθετικής αντιμετώπισης της βαριάς προεκλαμψίας σε 95 γυναίκες σε πιό προχωρημένη ηλικία κύησης 28-32 εβδομάδων. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη γυναίκες με σύνδρομο HELLP. Η επιθετική αντιμετώπιση περιελάμβανε χρήση γλυκοκορτικοειδών και τοκετό σε 48 ώρες. Η συντηρητική αντιμετώπιση περιελάμβανε ανάπαυση, λαβιταλόλη ή νιφεδιπίνη από το στόμα . Η κύηση παρατάθηκε κατά μέσο όρο 15,4 ημέρες και σημειώθηκε βελτίωση στη νεογνική έκβαση.

Και στις δύο ομάδες 4% παρουσίασαν αποκόλληση πλακούντα. Άλλη μελέτη[166] , μη τυχαιοποιημένη, σύγκρινε τις εκβάσεις νεογνών, στις 24-36 εβδομάδες κύησης, ανάμεσα σε 133 κυήσεις με σύνδρομο HELLP και σε 136 κυήσεις με βαριά προεκλαμψία. Οι γυναίκες με σύνδρομο HELLP υποδιαιρέθηκαν σε εκείνες με αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων και χαμηλά αιμοπετάλια κι εκείνες με «μερικό» σύνδρομο HELLP, οριζόμενο από την παρουσία ενός ή δύο, αλλά όχι τριών εργαστηριακών ευρημάτων. Συμπέραναν ότι οι κυήσεις με μερικό σύνδρομο HELLP καθώς επίσης και οι κυήσεις με βαριά προεκλαμψία μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, με αναμονή. Επίσης, οι εκβάσεις νεογνών συσχετίστηκαν περισσότερο με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό παρά με τις υπερτασικές διαταραχές, αυτές καθ΄εαυτές. Όπως φαίνεται στον πίνακα 6, αυτές οι γυναίκες είχαν βαριά υπέρταση και είχαν μέση διαστολική υπέρταση 110mmHg. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα των γυναικών με σύνδρομο HELLP φαίνεται να είναι ο αριθμός αιμοπεταλίων: μέση τιμή 52.000 στο πλήρες σύνδρομο και 113.000 σε εκείνες με μερικό σύνδρομο. Η ηλικία

κύησης ήταν περίπου 2 εβδομάδες μεγαλύτερη στις γυναίκες με βαριά προεκλαμψία σχετικά με εκείνες με μερικό σύνδρομο HELLP. Οι νεογνικές εκβάσεις, όσον αφορά στο νεογνικό θάνατο ή την ανάγκη μηχανικής υποστήριξης αναπνοής, ήταν καλύτερες στις γυναίκες με βαριά προεκλαμψία. Η καθυστέρηση ανάπτυξης δεν συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της μητρικής νόσου και ήταν σημαντική και στις τρεις ομάδες. Η μητρική νοσηρότητα δεν περιγράφηκε.

Σε άλλη μελέτη[167] αναφέρθηκε ότι η καθυστέρηση ανάπτυξης(IUGR) επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση των νεογνών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Αποτελέσματα συντηρητικής αντιμετώπισης- «αναμονής».

Έκβαση	***Σύνδρομο HELLP (n=68)***	***«Μερικό» σύνδρομο HELLP (n=65)***	***Βαριά προεκλαμψία (n=136)***
Μέση διαστολική Α. Π , mmHg	*109±16*	*110±15*	*110±15*
Αριθμός αιμοπεταλίων (μέση τιμή)	*52±21*	*113±56*	*199±61*
Μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό	*31±3, 2*	*31±3, 3*	*33±3*
Μηχανική υποστήριξη αναπνοής	*50*	*40*	*28*
Νεογνικοί θάνατοι(%)	*7*	*8*	*4*
IUGR(%)	*28*	*31*	*22*

Και στις τρείς μελέτες, υπάρχουν επαναλαμβανόμενοι ισχυρισμοί ότι η συντηρητική αντιμετώπιση-«αναμονής» της βαριάς προεκλαμψίας και «μερικού» συνδρόμου HELLP είναι ωφέλιμη. Όμως, το διάστημα μέχρι την έναρξη τοκετού είναι πολύ μικρό(1-2 ημέρες), ιδιαίτερα σε κυήσεις που αντιμετωπίζονται με ασφάλεια. Επίσης, η διαφορά στην ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ανάμεσα στη βαριά προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με το χρόνο έναρξης της νόσου, αυτής καθεαυτής. Γιατί το σύνδρομο HELLP μπορεί να αναπτυχθεί νωρίτερα στην κύηση από τη βαριά προεκλαμψία.

Ακόμα, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου είναι συχνή σε γυναίκες με βαριά νόσο κι αυτό επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση των νεογνών. Τέλος, οι συγγραφείς παραβλέπουν ότι ο προεξάρχων λόγος της περάτωσης της κύησης είναι η ασφάλεια της μητέρας. Τα αποτελέσματα, όμως, του πίνακα 6 επιβεβαιώνουν ότι η βαριά προεκλαμψία είναι βλαβερή για την έκβαση του εμβρύου αλλά δεν

εφοδιάζουν με στοιχεία σχετικά με το αν η συντηρητική αντιμετώπιση είναι ωφέλιμη για την μητέρα.

Σε μία πρόσφατη μελέτη,[168] περιγράφηκαν οι εκβάσεις 129 κυήσεων, 24-34 εβδομάδων, με βαριά προεκλαμψία ή με προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης, στις οποίες έγινε προσπάθεια καθυστέρησης του τοκετού. Η θεραπεία περιελάμβανε ανάπαυση στο κρεββάτι, θειϊκό μαγνήσιο για 24 ώρες, αντι-υπερτασική αγωγή για τον έλεγχο της Α.Π. που υπερβαίνει τα 160/110 mmHg, αύξηση υγρών, δεξαμεθαζόνη για την προαγωγή της εμβρυϊκής πνευμονικής ωριμότητας. Στις ενδείξεις τοκετού περιλαμβάνονται:μή έλεγχος της Α.Π., εμβρυϊκή δυσχέρεια, αποκόλληση πλακούντα, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, σύνδρομμο HELLP, επιμονή σοβαρών συμπτωμάτων ή πραγματοποίηση κύησης 34 εβδομάδων. Η μέση επιμήκυνση της κύησης ήταν 8 ημέρες. Παρόλο που δεν υπήρχαν μητρικοί θάνατοι, υπήρχαν 6 θνησιγενή έμβρυα, 11 αποκολλήσεις πλακούντα, 28 νεογνά με καθυστέρηση ανάπτυξης. Σε άλλη μελέτη[169], προσφέρθηκαν περισσότερα στοιχεία, σύμφωνα με τα οποία η καθυστέρηση του τοκετού στα έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Σε μελέτη[170] αντιμετωπίστηκαν 360 γυναίκες , ενώ σε άλλη[171] 239 γυναίκες με βαριά προεκλαμψία πριν τις 34 εβδομάδες. Στην πρώτη μελέτη, οι γυναίκες κέρδισαν μία μέση επιμήκυνση κύησης 11 ημερών, αλλά το ¼ παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές:20% αποκόλληση πλακούντα, 2% πνευμονικό οίδημα, 12% εκλαμψία.

Στην δεύτερη μελέτη κερδήθηκε μία μέση επιμήκυνση κύησης 5 ημερών ενώ παρουσιάστηκε αποκόλληση πλακούντα στο 6% και πνευμονικό οίδημα στο 4% των κυήσεων. Τέτοιες αναφορές υπογραμμίζουν το ότι είναι συνετό οι κλινικοί ιατροί να μεριμνούν τόσο για τη μητρική όσο και για την εμβρυϊκή ασφάλεια σε γυναίκες με πρόωρα

έμβρυα. Σε καμμία περίπτωση, δεν πρέπει να αντιμετωπίζουμε συντηρητικά-με αναμονή γυναίκες με επίμονη βαριά προεκλαμψία ή σημαντικές αιματολογικές, εγκεφαλικές ή ηπατικές διαταραχές που οφείλονται στην προεκλαμψία.

<u>Γλυκοκορτικοειδή.</u> Στην προσπάθεια να ενισχύσουμε την ωριμότητα των πνευμόνων του εμβρύου, χρησιμοποιήθηκαν τα γλυκοκορτικοειδή σε έγκυες με βαριά προεκλαμψία που βρίσκονται μακριά από το τέλος της κύησης. Η αγωγή δεν φαίνεται να επιδεινώνει τη μητρική υπέρταση, ενώ μειώνει την επίπτωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και αυξάνει τη νεογνική επιβίωση. Είναι ανεπαρκείς οι ενδείξεις ότι τα κορτικοειδή έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη βαρύτητα του συνδρόμου HELLP.[172]

Υπήρξε μόνο μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη[173] *για τα κορτικοειδή που χορηγήθηκαν σε υπερτασικές γυναίκες για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Αυτή η μελέτη αφορούσε 218 γυναίκες με βαριά προεκλαμψία, 26-34 εβδομάδων κύησης, που ορίστηκε τυχαία να χορηγηθεί βηταμεθαζόνη ή placebo. Οι επιπλοκές των νεογνών(αναπνευστική δυσχέρεια, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και θάνατος) μειώθηκαν σημαντικά όταν χορηγήθηκε βηταμεθαζόνη σχετικά με placebo χορήγηση. Αλλά παρουσιάστηκαν 2 μητρικοί θάνατοι και 18 θνησιγενή νεογνά. Αυτή η αναφορά αποτελεί μία καταδίκη της στρατηγικής καθυστέρησης του τοκετού σε γυναίκες με βαριά προεκλαμψία, ώστε να χορηγηθούν γλυκοκορτικοειδή.*[174]

Σε μία πρωταρχική μελέτη[120] *παρουσιάστηκε ο θετικός ρόλος των γλυκοκορτικοειδών στην αντιμετώπιση των εργαστηριακών παθολογικών ευρημάτων του συνδρόμου HELLP. Σε μελέτες*[175,176] *αναφέρθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούσαν σημαντική αλλά παροδική βελτίωση των αιματολογικών διαταραχών του συνδρόμου HELLP. Στη δεύτερη μελέτη,*

σε 52 κυήσεις 24-34 εβδομάδων, ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξήθηκε κατά μέσο όρο 23000/μL. Αυτή η ευεργετική επίδραση, όμως, ήταν μικρής διάρκειας, και τα αιμοπετάλια μειώνονταν κατά μέσο όρο 46. 000/μL, μέσα σε 48 ώρες από το τέλος της αγωγής. Ωστόσο, λίγες από τις γυναίκες είχαν αιμοπετάλια κάτω από 100. 000/μL πρίν τη θεραπεία και συνεπώς δεν εξετάστηκε εκτενώς η δραστικότητα των γλυκοκορτικοειδών σε πιό βαριές αιματολογικές διαταραχές.

<u>ΤΜΗΜΑ ΚΥΗΣΗΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.</u> Το 1973 ιδρύθηκε στο Νοσοκομείο Parkland , από την Ιατρό Peggy Whalley, τμήμα εσωτερικών ασθενών με σκοπό να παρέχει νοσηλεία σε γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές κύησης. Τα αρχικά αποτελέσματα των εργασιών αυτού του τμήματος δημοσιεύθηκαν από τον Hauth και άλλους μελετητές.[177,178] Οι περισσότερες γυναίκες που νοσηλεύτηκαν ευεργετήθηκαν και η υπέρταση εξαφανίστηκε ή μειώθηκε. Αυτές οι έγκυες δεν «θεραπεύονται» γιατί περίπου 90% έχουν υποτροπιάζουσα υπέρταση πριν ή κατά τον τοκετό. Μέχρι το τέλος του 2000, περίπου 8000 πρωτότοκες γυναίκες, με ήπια και μέσης βαρύτητας πρωτο-εμφανιζόμενη υπέρταση είχαν αντιμετωπιστεί επιτυχώς σε αυτό το τμήμα. Το κόστος για την στοιχειώδη υλική υποστήριξη του τμήματος(νοσηλεία, στοιχειώδη φάρμακα κι εγαστηριακές εξετάσεις)είναι αμελητέο σχετικά με το κόστος της εντατικής νοσηλείας νεογνών για ένα πρόωρο νεογνό.

<u>ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ.</u> Πολλοί κλινικοί ιατροί πιστεύουν ότι η παράταση της νοσηλείας δεν ωφελεί, όταν η υπέρταση περιορίζεται σε λίγες ημέρες, κι αυτό νομιμοποιεί ασφαλιστικές εταιρείες να αρνηθούν αποζημίωση για νοσηλεία.

Συνεπώς, οι περισσότερες γυναίκες με υπέρταση ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, χωρίς πρωτεϊνουρία, αντιμετωπίζονται στο σπίτι. Μία τέτοια αντιμετώπιση μπορεί να συνεχιστεί για τόσο διάστημα, όσο η νόσος δεν επιδεινώνεται κι εφόσον δεν υπάρχει υποψία κινδύνου του εμβρύου. Απαιτείται καθιστική δραστηριότητα σε όλη την διάρκεια της ημέρας. Αυτές οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς για τα συμπτώματα της νόσου. Καταγραφή της Α.Π. στο σπίτι(αυτόματη-Holter πίεσης ή όχι) και μέτρηση λευκώματος από επισκέπτρια Υγείας μπορεί να κριθεί αναγκαίο. Ο Lo και οι συνεργάτες του[179] ήταν επιφυλακτικοί σχετικά με την χρήση αυτόματης καταγραφής Α.Π. στο σπίτι, γιατί μπορεί να αποτύχει να προσδιορίσει τη βαριά προεκλαμψία.

Σε άλλες μελέτες[180,181] και από ερευνητές με πολυετείς μελέτες πάνω στις υπερτασικές διαταραχές κύησης, χρησιμοποιήθηκε σχέδιο φροντίδας στο σπίτι, με αυτόματη καταγραφή πίεσης, για την αντιμετώπιση 592 πρωτοτόκων γυναικών με ήπια υπέρταση. Οι κυήσεις ήταν 24-36 εβδομάδες. Το ένα τέταρτο είχαν πρωτεϊνουρία. Η κύηση παρατάθηκε κατά μέσο όρο 4 εβδομάδες. Το 60% γέννησε στις 37 εβδομάδες. Το 50% ανέπτυξε βαριά προεκλαμψία ενώ 10% παρουσίασε κίνδυνο εμβρυϊκής απώλειας ή βλάβης. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μιά τέτοια αντιμετώπιση είχε παρόμοια αποτελέσματα με την εσωτερική νοσηλεία.

Σε άλλη μελέτη[182], 72 πρωτότοκες, 27-37 εβδομάδων κύησης, με πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση, επιλέχθησαν τυχαία να συνεχίσουν τη νοσηλεία ή να είναι εξωτερικοί ασθενείς. Η τυχαιοποίηση έγινε όταν η πρωτεϊνουρία υποχώρησε σε λιγότερο από 500mgr/ημέρα. Η αντιμετώπιση των εξωτερικών ασθενών περιελάμβανε ημερήσια καταγραφή της Α.Π. από την ασθενή ή την οικογένειά της, ενώ η μέτρηση βάρους και πρωτείνης ούρων γινόταν 3 φορές την εβδομάδα. Μία επισκέπτρια Υγείας επισκεπτόταν τις γυναίκες δύο φορές εβδομαδιαίως ενώ οι γυναίκες

εξετάζονταν στην κλινική μία φορά την εβδομάδα. Παρόλο που το περιγεννητικό αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο, η ανάπτυξη της βαριάς προεκλαμψίας ήταν πιο συχνή στις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν στο σπίτι σε σχέση με εκείνες που συνέχισαν τη νοσηλεία. (42 έναντι 25%).

Η ημερήσια φροντίδα είναι μία άλλη προσέγγιση που έγινε συνήθης στις ευρωπαϊκές χώρες. Έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο επίπεδο. Σε μία μελέτη[183], 54 έγκυες, πάνω από 26 εβδομάδες, με υπέρταση κύησης ορίστηκαν τυχαία είτε σε ημερήσια φροντίδα στο σπίτι είτε σε αντιμετώπιση ρουτίνας από τους γιατρούς τους. Οι νοσηλείες, η εξέλιξη σε προεκλαμψία και η έναρξη τοκετού, αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα με αντιμετώπιση ρουτίνας. Σε πιό πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη,[184] 395 γυναίκες ακολούθησαν είτε ημερήσια φροντίδα στο σπίτι είτε νοσηλεία στο Νοσοκομείο. Σχεδόν το 95% είχε ήπια μέχρι μέσης βαρύτητας υπέρταση· 288 δεν είχαν πρωτεϊνουρία και 86 είχαν τουλάχιστον 1+ πρωτεϊνουρία. Τα περιγεννητικά αποτελέσματα ήταν καλά και δεν παρουσιάστηκαν περιστατικά με εκλαμψία, σύνδρομο HELLP ή νεογνικοί θάνατοι. Η εξέλιξη των τοκετών και οι επιπλοκές των νεογνών ήταν παρόμοιες. Είναι εκπληκτικό ότι το κόστος δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό για τα δύο σχήματα. Η ικανοποίηση των ασθενών που έλαβαν ημερήσια φροντίδα ευνόησε το σχήμα αυτό.

2. ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring)- Holter πίεσης

Το ABPM, δηλαδή η ηλεκτρονική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης περιπατητικού ασθενούς, αποτελεί ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην προσπάθεια ελέγχου της υπέρτασης. Αποτελεί μία τεχνική στην οποία λαμβάνονται πολλαπλές μετρήσεις σε χρόνο ενός 24ώρου, εφοδιάζοντας με συνεχή καταγραφή αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής δραστηριότητας ή ανάπαυσης και ύπνου του ασθενούς.[185] Η ακρίβεια των συσκεών ABPM ελέγχεται τακτικά. Η συχνότητα των μετρήσεων καθώς και ο συνολικός χρόνος καταγραφής ποικίλλει. Μία συνήθης συχνότητα είναι μία μέτρηση/15min κι ένας συνήθης συνολικός χρόνος καταγραφής είναι ένα 24ωρο.

Το ABPM βελτιώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα στη διάγνωση της υπέρτασης και είναι χρήσιμο στην εκτίμηση της ανταπόκρισης του ατόμου στη θεραπεία.[186] Είναι σημαντικό να καταγράψεις την αρτηριακή πίεση και την πρωτεϊνουρία κι έτσι να μειώσεις τον κίνδυνο των επιπλοκών από την μητέρα και το έμβρυο ή να προλάβεις πιο σοβαρές επιπλοκές.[187]

Το ABPM προσφέρει τη δυνατότητα της σωστής διάγνωσης και ταξινόμησης της αρτηριακής πίεσης(ήπια-μέτρια-βαριά) κι έτσι μία πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης. Επίσης, γνωρίζοντας τη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, είναι δυνατό να επιλεγεί η καταλληλότερη αγωγή και η υπερθεραπεία μπορεί να αποφευχθεί.[188] Η εκτίμηση του βαθμού των υπερτασικών διαταραχών είναι κρίσιμη για τη σωστή θεραπευτική προσέγγιση και βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το νεογνό.[189] Η χρήση του

ABPM είναι πιό ωφέλιμη στις περιπτώσεις όπου η αντιμετώπιση χρήζει αναμονής(expectant management), η υπέρταση είναι βαριά αλλά η κύηση μικρότερη από 32 εβδομάδες. Ο σκοπός της καταγραφής της αρτηριακής πίεσης είναι να καθορίσει την εξέλιξη της νόσου, όταν η στενή παρακολούθηση της εγκύου και του νεογνού είναι απαραίτητη.

Βοηθά, επίσης, στη διάγνωση του φαινομένου "white coat" (λευκής μπλούζας).[189,190]Αυτό είναι ένα φαινόμενο όπου οι ασθενείς εμφανίζουν υπέρταση όταν η Α.Π. μετρηθεί από ιατρικό ή παρα-ιατρικό προσωπικό αλλά όταν η πίεση μετρηθεί αυτόματα ή στο σπίτι δεν εμφανίζουν υπέρταση.

Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν δυσαρέσκεια των γυναικών από τη συσκευή του ABPM, ιδιαίτερα στον ύπνο.[191,192] Ωστόσο, οι γυναίκες δεν παραπονούνται όταν τους εξηγήσεις τα ωφέλη και τις πληροφορήσεις συγκεκριμένα και λεπτομερώς για τη χρήση του.

3. Ανάπτυξη πλακούντα

ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΙ ΕΜΒΡΥΪΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Η ανάπτυξη του ανθρώπινου πλακούντα είναι τόσο απαράμιλλα περίπλοκη όσο η εμβρυολογία του εμβρύου. Το έμβρυο, κατά την σύντομη ενδομήτρια ζωή του, εξαρτάται από τον πλακούντα για τις μεταβολικές, αναπνευστικές κι απεκκριτικές λειτουργίες του. Ο πλακούντας διεκπεραιώνει αυτές τις λειτουργίες μέσω της μοναδικής ανατομικής σχέσης με τη μητέρα και το έμβρυο, δια έμμεσης αλληλεπίδρασης με το μητρικό αίμα που αναβλύζει από τα μητροπλακουντιακά αγγεία. Αυτό το αίμα περιβρέχει την εξωτερική συγκυτιοτροφλοβάστη, επιτρέποντας την ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών ουσιών με το αίμα των τριχοειδών εντός του συνδετικού ιστού των λαχνών. Εμβρυϊκό και μητρικό αίμα δεν αναμιγνύονται σ΄αυτόν τον αιμοχοριακό τύπο πλακούντα. Υπάρχει επίσης ένα παρακρινικό σύστημα που συνδέει την μητέρα και το έμβρυο, διαμέσου της ανατομικής και βιοχημικής παράθεσης του εξω-εμβρυϊκού χορίου, της εμβρυϊκής καταβολής και του φθαρτού της μήτρας της μητέρας. Αυτός είναι εξαιρετικά σημαντικός μηχανισμός για την επικοινωνία ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα, για τη μητρική ανοσολογική αποδοχή του κυήματος και πιθανά για την επιλογή του χρόνου έναρξης τοκετού.

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ

Γονιμοποίηση ωαρίου και διαίρεση ζυγώτη. Η ένωση του ωαρίου και σπερματοζωαρίου κατά τη γονιμοποίηση αντιπροσωπεύει μία από τις πιο ενδιαφέρουσες διεργασίες στη Βιολογία. Η ωοθυλακιορηξία

απελευθερώνει το δευτερογενές ωάριο και τα προσκολλώμενα κύτταρα της ωοφόρου ζώνης από την ωοθήκη. Παρόλο που τεχνικά αυτή η μάζα των κυττάρων απεκκρίνεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το ωοκύτταρο γρήγορα συλλαμβάνεται από τον κώδωνα της σάλπιγγας. Η μεταφορά του ωαρίου προς τη μήτρα, μέσω της σάλπιγγας, επιτυγχάνεται από την κατευθυντήριο κίνηση των κροσσών καθώς και τον περισταλτισμό. Η γονιμοποίηση συμβαίνει στη σάλπιγγα και είναι γενικά αποδεκτό ότι η γονιμοποίηση συμβαίνει λίγες ώρες κι όχι πάνω από μία ημέρα από την ωοθυλακιορηξία.

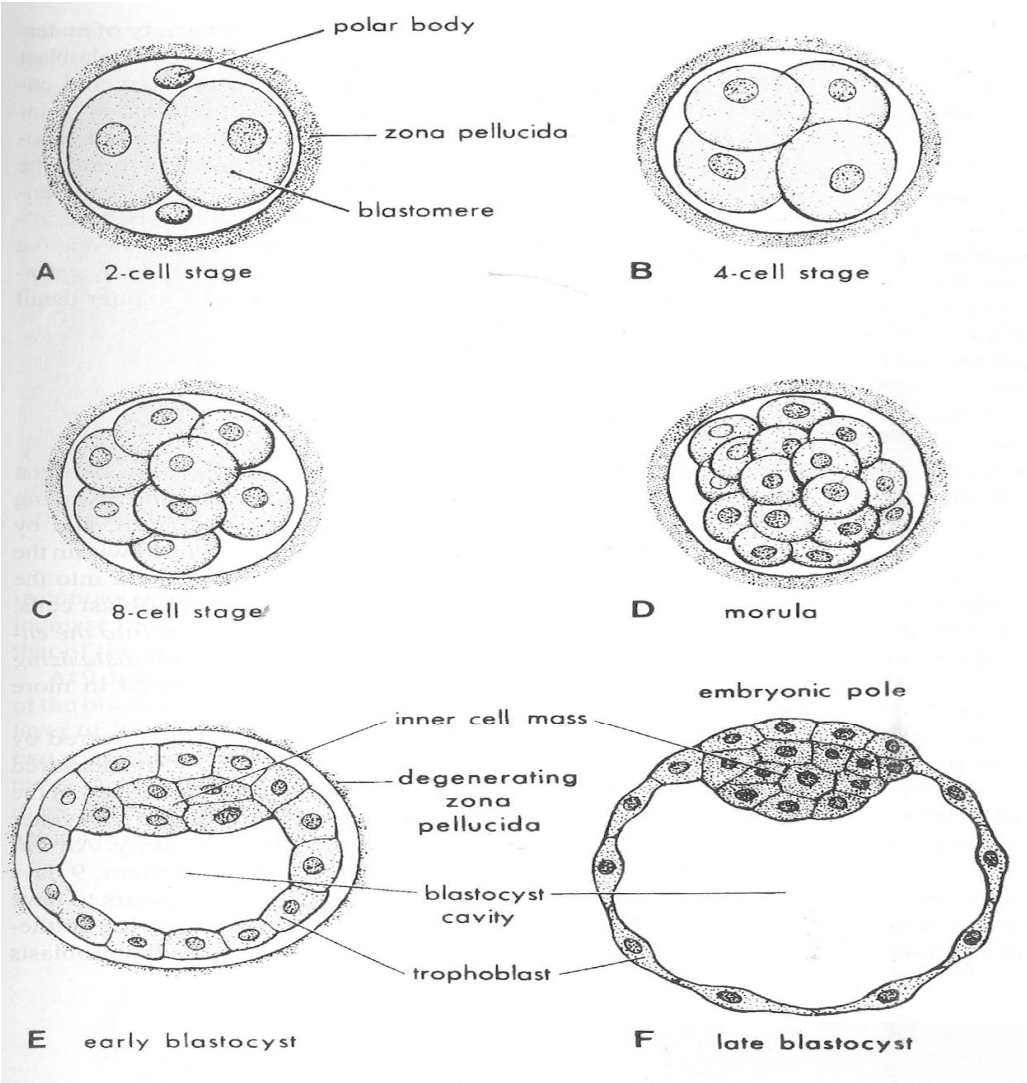
Επομένως, τα σπερματοζωάρια πρέπει να είναι παρόντα στη σάλπιγγα κατά το χρόνο της άφιξης του ωαρίου. Σχεδόν όλες οι κυήσεις συμβαίνουν όταν η συνουσία συμβεί τις δύο προηγούμενες ημέρες ή την ημέρα της ωοθυλακιορηξίας. Τα βήματα που ακολουθούνται ώστε να επιτευχθεί η γονιμοποίηση είναι το θέμα πολλών ερευνών. Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που επιτρέπουν τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου ανάμεσα στα κύτταρα του ωοθυλακίου, διαμέσου της διαφανούς ζώνης, μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου και οδηγεί στο σχηματισμό του ζυγώτη, συνεχίζουν να αποτελούν ενδιαφέρον θέμα.[193]

Σ΄αυτό το κεφάλαιο, ο χρόνος των γεγονότων στην αρχική ανάπτυξη του ανθρώπου περιγράφεται ως ημέρες ή εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση –σύλληψη κι όχι σύμφωνα με το ημερολογιακό επικρατέν πρότυπο των εβδομάδων από την έναρξη της τελευταίας εμμήνου ρύσεως. Το μήκος της ωοθυλακικής φάσης του εμμηνορυσιακού κύκλου έχει μεγαλύτερη διακύμανση απ΄ότι η ωχρινική φάση. Έτσι, μία εβδομάδα μετά την γονιμοποίηση αντιστοιχεί σε τρείς εβδομάδες περίπου από την τελευταία εμμηνορυσία, σε γυναίκες με κανονικό κύκλο 28 ημερών.

Μετά την γονιμοποίηση στην ευσταχιανή σάλπιγγα , το ώριμο ωάριο γίνεται ζυγώτης-ένα διπλοειδικό κύτταρο με 46 χρωματοσώματα-που

υφίσταται διαίρεση σε βλαστομερίδια(εικόνα 1). Στο ζυγώτη δύο κυττάρων, τα βλαστομερίδια και το πολικό σωμάτιο είναι ελεύθερα στο περιλεκιθικό υγρό και περιβάλλεται από πυκνή διαφανή ζώνη. Ο ζυγώτης υφίσταται αργή διαίρεση για 3 ημέρες, ενώ είναι ακόμα στη σάλπιγγα. Καθώς τα βλαστομερίδια συνεχίζουν να διαιρούνται, μία στερεή, σαν μούρο, μπάλα κυττάρων, αναφερόμενη ως μορίδιο, παράγεται(εικόνα 1-D). Το μορίδιο μπαίνει στη μητρική κοιλότητα 3 ημέρες περίπου μετά τη γονιμοποίηση. Η μεγάλη συσσώρευση υγρού ανάμεσα στα κύτταρα του μοριδίου έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αρχικής βλαστοκύστης.

Εικόνα 1. Διαίρεση ζυγώτη



Στη βλαστοκύστη των 58 κυττάρων, τα εξωτερικά κύτταρα, αποκαλούμενα τροφοεξώδερμα, διαχωρίζονται από την έσω κυτταρική μάζα που σχηματίζει το έμβρυο(εικόνα 1- Ε).

Στα αρχικά στάδια της ανθρώπινης βλαστοκύστης το τοίχωμα του αρχέγονου βλαστοδερμικού κυστιδίου αποτελείται από ένα στρώμα εξωδέρματος. Το συντομότερο 4-5 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, η βλαστοκύστη διαφοροποιείται σε 5 εμβρυοπαραγωγά κύτταρα γνωστά ως έσω κυτταρική μάζα και 53 κύτταρα που προορίζονται να σχηματίσουν τους τροφοβλάστες.[194]

Είναι ενδιαφέρον ότι η βλαστοκύστη των 107 κυττάρων ανευρίσκεται να μην είναι μακριά από τα νωρίτερα στάδια διαίρεσης, εκτός από το συσσωρευμένο υγρό (εικόνα 1-F). Η διάμετρός της είναι 0,155 mm, δηλαδή είναι ομοίου μεγέθους με τον αρχικό ζυγώτη. Σ' αυτό το στάδιο, την 8η ημέρα διάπλασης ή εμβρυοπαραγωγική, περιβάλλεται από 99 τροφοβλαστικά κύτταρα. Είναι αυτό το στάδιο που η βλαστοκύστη απελευθερώνεται από τη διαφανή ζώνη, ως αποτέλεσμα της έκκρισης ειδικών πρωτεϊνασών από την εκκριτική φάση των ενδομητρικών αδένων.[195]

Η απελευθέρωση από τη διαφανή ζώνη επιτρέπει στις παραγόμενες από την βλαστοκύστη κυτοκίνες και ορμόνες να επηρεάζουν άμεσα τη δεκτικότητα του ενδομητρίου.[196] *Υπάρχουν πολλά στοιχεία ότι IL-1α και IL-1β εκκρίνονται από τη βλαστοκύστη και ότι αυτές οι κυτοκίνες μπορούν άμεσα να επηρεάσουν το ενδομήτριο. Τα έμβρυα επίσης φαίνεται να εκκρίνουν ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) που μπορεί να επηρεάσει τη δεκτικότητα του ενδομητρίου.*[197,198]

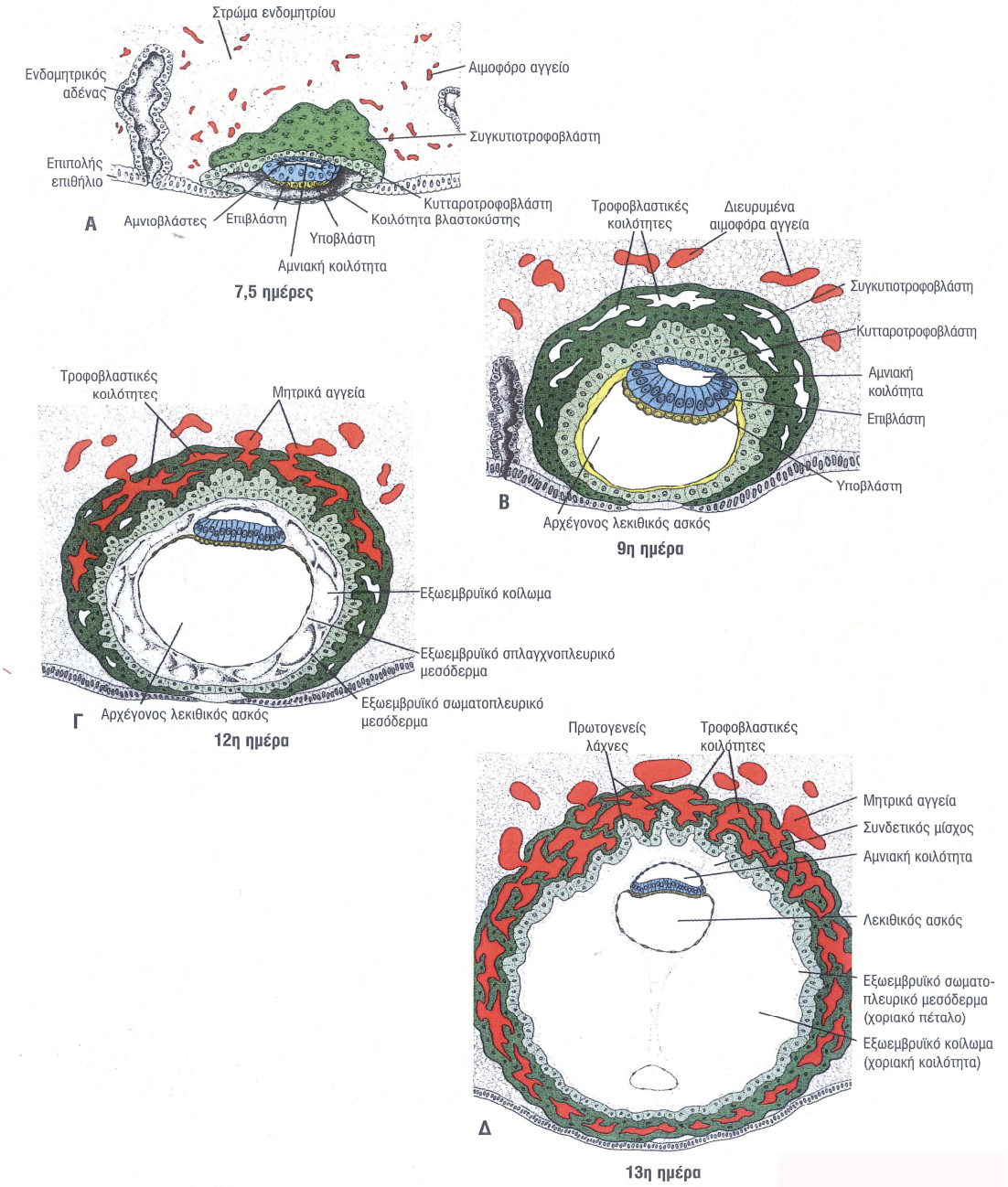
Το ενδομήτριο θεωρείται ότι ανταποκρίνεται στον ανταστάλτικό παράγοντα (IL-b) και στον διεγερτικό παράγοντα αποικιών(C-SF1) που αυξάνει την παραγωγή πρωτεασών από την τροφοβλάστη, οι οποίες

αποικοδομούν τις συγκεντρωμένες εξωκυττάριες πρωτεΐνες του στρώματος της μήτρας κι έτσι επιτρέπουν τη διείσδυση της τροφοβλάστης. Έτσι η «εκκόλαψη» του εμβρύου αποτελεί κρίσιμο στάδιο για μια επιτυχή κύηση, καθώς επιτρέπει τη συνοχή των τροφοβλαστών με τα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου και την έκκριση των παραγόμενων ορμονών από την τροφοβλάστη στην μητρική κοιλότητα.

Εμφύτευση βλαστοκύστης. Η εμφύτευση του εμβρύου στο τοίχωμα της μήτρας είναι κοινό χαρακτηριστικό όλων των θηλαστικών και στον άνθρωπο συμβαίνει, έξι ή εφτά ημέρες μετά τη γονιμοποίηση(εικόνα 2).

Η επιτυχής γονιμοποίηση απαιτεί ένα δεκτικό ενδομήτριο που υποστηρίζεται κατάλληλα με οιστρογόνα και προγεστερόνη. Η μητρική δεκτικότητα για τη βλαστοκύστη περιορίζεται στην 20η-24η του ωοθηκικού-ενδομητρικού κύκλου.[199] Η ικανότητα της βλαστοκύστης να προσκολληθεί στο επιθήλιο επηρεάζεται από επιφανειακούς υποδοχείς στο σημείο εμφύτευσης που αλληλεπιδρούν με υποδοχείς επί της βλαστοκύστης.[200,201,202] Η ανάπτυξη του επιθηλίου – δέκτη εξαρτάται από την ωοθηκική παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης από το ωχρό σωμάτιο. Εάν η βλαστοκύστη πλησιάσει το ενδομήτριο μετά την 24η ημέρα του κύκλου είναι πιθανό η πρόσφυση να μην είναι εφικτή εξαιτίας της σύνθεσης γλυκοπρωτεΐνης αντιπρόσφυσης, που αποτρέπει τις αλληλεπιδράσεις των υποδοχέων.[203]

Κατά το χρόνο της αλληλεπίδρασής της με το ενδομήτριο, η βλαστοκύστη απαρτίζεται από 100-250 κύτταρα. Η βλαστοκύστη προσφύεται χαλαρά στο επιθήλιο του ενδομητρίου, μια διαδικασία που καλείται apposition-εναπόθεση, και πιο συχνά συμβαίνει στο άνω οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας.



Εικόνα 2. Εμφύτευση και διαφοροποίηση τροφοβλάστης.

Παρόλο που, όπως συζητήθηκε, η συγκυτιοτροφοβλάστη δεν διακρίνεται προ της εμφύτευσης της βλαστοκύστης,η συγκυτιοτροφοβλάστη (εικόνα 2-Α) έχει παρατηρηθεί στην αρχικά εμφυτευόμενη βλαστοκύστη του

πιθήκου macaque.[204] *Η σύνδεση του τροφο-εξωδέρματος της βλαστοκύστης στην επιφάνεια του ενδομητρίου με εναπόθεση και πρόσφυση φαίνεται να ρυθμίζεται στενά από παρακρινείς αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους δύο ιστούς.*

Η επιτυχής πρόσφυση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο περιλαμβάνει επίσης τροποποίηση στην έκφραση των κυτταρικών προσφυόμενων μορίων. Οι ιντεργκρίνες (ενσωματίνες), μία από τις τέσσερις οικογένειες κυττάρων πρόσφυσης, είναι υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας και μεσολαβούν στην πρόσφυση των κυττάρων στις εξωκυττάριες πρωτείνες της μήτρας.[201] *Η σύνδεση μεγάλης ποικιλίας κυττάρων με πλήθος διαφορετικών εξωκυττάριων πρωτεϊνών της μήτρας είναι εφικτή από τη διαφοροποιημένη ρύθμιση του συστήματος ιντεργκίνης των υποδοχέων. Μία αλλαγή στην έκφραση της υπομονάδας ιντεργκρίνης στα κύτταρα του επιθηλίου του ενδομητρίου θεωρείται ένας δείκτης δεκτικότητας για την πρόσφυση της βλαστοκύστης.*

<u>ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΗΣ.</u> Ο σχηματισμός του ανθρώπινου πλακούντα αρχίζει με το τροφο-εξώδερμα που είναι ο πρώτος ιστός που διαφοροποιείται στο στάδιο του μοριδίου, δημιουργώντας ένα στρώμα τροφοβλαστικών κυττάρων που περιβάλλουν τη βλαστοκύστη.

Από την αρχόμενη βλαστοκύστη που θα οδηγήσει στο σχηματισμό πλακούντα, η <u>τροφοβλάστη</u>(εικόνα 2-Α,Β) παίζει κρίσιμο ρόλο στην εμβρυομητρική δι-επιφάνεια. Η τροφοβλάστη παρουσιάζει την πιο μεταβλητική κατασκευή, λειτουργία και μοντέλο ανάπτυξης όλων των πλακουντιακών στοιχείων. Η διεισδυτικότητα ευνοεί την επαφή της βλαστοκύστης στο φθαρτό. Ο ρόλος της στη θρέψη του κυήματος αντανακλάται στο όνομά της. Η δράση της ως ενδοκρινές όργανο στην

κύηση είναι βασική για τη μητρική φυσιολογική ανταπόκριση και για τη συντήρηση της κύησης.

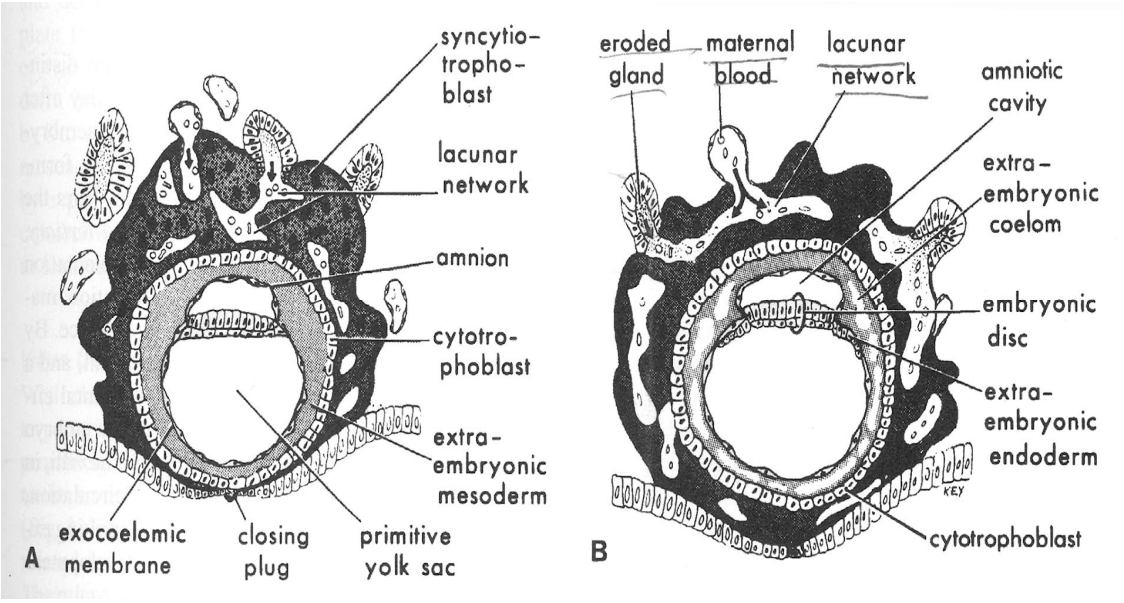
Διαφοροποίηση τροφοβλάστης. Μέχρι την 8η ημέρα από τη γονιμοποίηση και μετά την αρχική εμφύτευση της βλαστοκύστης, η τροφοβλάστη έχει διαφοροποιηθεί σε ένα εξωτερικά πολυπύρηνο συγκύτιο, την αρχόμενη συγκυτιοτροφοβλάστη, και σε ένα εσωτερικό στρώμα, την αρχόμενη μονοπύρηνη κυτταροτροφοβλάστη(εικόνα 2-Α,Β). Οι κυτταροτροφοβλάστες είναι τα βλαστικά κύτταρα για το συγκύτιο και δρούν ως πρωταρχικό εκκριτικό στοιχείο μέσα στον πλακούντα. Παρά την ικανότητα να υποβληθεί σε DNA σύνθεση και μίτωση, ένα καλά οριοθετημένο κυτταρικό όριο κι ένας μονήρης πυρήνας χαρακτηρίζει κάθε κυτταροτροφοβλάστη αλλά αυτά τα χαρακτηριστικά ελλείπουν στο συγκύτιο που καλύπτει τη χοριονική λάχνη.[205] Το συγκύτιο δεν έχει ξεχωριστά κύτταρα, μόνο μια συνεχή συγκυτιακή επένδυση. Έτσι, ο κυτταρικός όρος που χρησιμοποιείται είναι συγκυτιοτροφοβλάστη, στην οποία το κυτταρόπλασμα είναι άμορφο, χωρίς κυτταρικά όρια, και οι πυρήνες είναι πολλαπλοί και διαφέρουν σε μέγεθος ή σχήμα. Η απουσία των κυτταρικών ορίων διευκολύνει τη μεταφορά ουσιών δια μέσου της συγκυτιοτροφοβλάστης, γιατί ο έλεγχος της μεταφοράς δεν εξαρτάται από τη συμμετοχή ξεχωριστών κυττάρων.

Όταν η εμφύτευση είναι πλήρης, η τροφοβλάστη διαφοροποιείται επιπλέον προς δύο κύριες κατευθύνσεις, δημιουργώντας τη λαχνώδη και εξωλαχνώδη τροφοβλάστη. Και οι δύο οδοί δημιουργούν πληθυσμούς τροφοβλαστικούς κυττάρων με σαφείς λειτουργίες, που έρχονται σε επαφή με τους ιστούς της μήτρας.[206] Η λαχνώδης τροφοβλάστη, όπως δηλώνει το όνομά της, δημιουργεί τις χοριονικές λάχνες του πλακούντα, με πρωταρχική λειτουργία την μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών,

μεταναστεύει στο φθαρτό και το μυομήτριο κι επίσης διεισδύει στην αγγείωση της μήτρας κι έτσι έρχεται σε επαφή με μία ποικιλία μητρικών κυττάρων.[207] *Η εξωλάχνια τροφοβλάστη ταξινομείται επιπλέον ως ενδιάμεση τροφοβλάστη κι ενδοαγγειακή τροφοβλάστη. Η ενδιάμεση τροφοβλάστη διεισδύει στο φθαρτό της μήτρας, και τελικά διεισδύει στο μυομήτριο, για να σχηματίσει γιγάντια κύτταρα του πλακούντα και περιβάλλει τις μητριαίες ελικοειδείς αρτηρίες. Η ενδοαγγειακή τροφοβλάστη διατιτραίνει τον αυλό των ελικοειδών αρτηριών.*[208] *Και ο σχηματισμός της χοριονικής λάχνης και η αξιοσημείωτη διαδικασία της διείσδυσης της εξωλάχνιας τροφοβλάστης στους ιστούς της μήτρας αναφέρονται εκτενέστερα παρακάτω.*

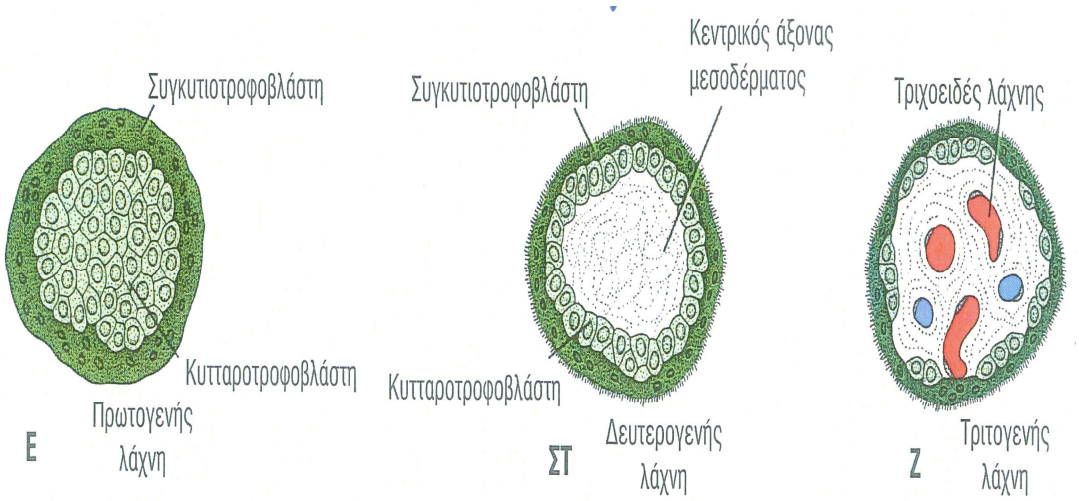
<u>Σχηματισμός βοθρίου μέσα στη συγκυτιοτροφοβλάστη.</u> Περίπου 12 ημέρες μετά τη σύλληψη, η συγκυτιοτροφοβλάστη του περιβλήματος της τροφοβλάστης καταλαμβάνεται από ένα σύστημα συγκοινωνούντων καναλιών του τροφοβλαστικού βοθρίου, ή μικρές κοιλότητες. Καθώς το έμβρυο μεγεθύνεται, περισσότερος μητρικός ιστός (βασικός φθαρτός) διεισδύεται από τη βασική συγκυτιοτροφοβλάστη, περιλαμβάνοντας τα τοιχώματα των τριχοειδών του φθαρτού, κι εκείνα τα βοθρία γεμίζουν με μητρικό αίμα (εικόνα2-Γ, 3).

Ταυτόχρονα, η φθαρτοειδής αντίδραση στο περιβάλλον στρώμα επιτείνεται και χαρακτηρίζεται από την μεγέθυνση των κυττάρων και την αποθήκευση γλυκογόνου.



Εικόνα 3. Α. Βλαστοκύστη 10 ημερών. Β. Βλαστοκύστη 12 ημερών από την γονιμοποίηση.

<u>Ανάπτυξη της πρωτογενούς λάχνης</u> . Με τη βαθύτερη διείσδυση της βλαστοκύστης στο φθαρτό, η εξωλάχνια κυτοτροφοβλάστη δημιουργεί την στερεή πρωτογενή λάχνη που αποτελείται από πυρήνα κυτοτροβλάστης , καλυπτόμενη από συγκύτιο(εικόνα 4-Ε).



Εικόνα 4. Πρωτογενής, δευτερογενής και τριτογενής λάχνη.

Καθώς τα βοθρία ενώνονται, μία πολύπλοκη διάταξη σχηματίζεται, που αποτελείται από στερεές κυτοτροφοβλαστικές στήλες, που αναφύονται από την εκβλάστηση της κυτοτροφοβλάστης και αρχίζουν να προεξέχουν στο πρωτογενές συγκύτιο πριν τις 12 ημέρες από τη γονιμοποίηση. Τα κανάλια του τροφοβλαστικού λαβύρινθου και οι στερεές κυτταρικές στήλες σχηματίζουν το μεσολάχνιο χώρο και τους μίσχους της πρωτογενούς λάχνης αντίστοιχα.

Οι λάχνες αρχικά βρίσκονται πάνω από ολόκληρη την επιφάνεια της βλαστοκύστης, αλλά αργότερα εξαφανίζονται εκτός από το πιο βαθιά εμφυτευόμενο τμήμα, την πλευρά που προορίζεται να σχηματίσει τον πλακούντα.

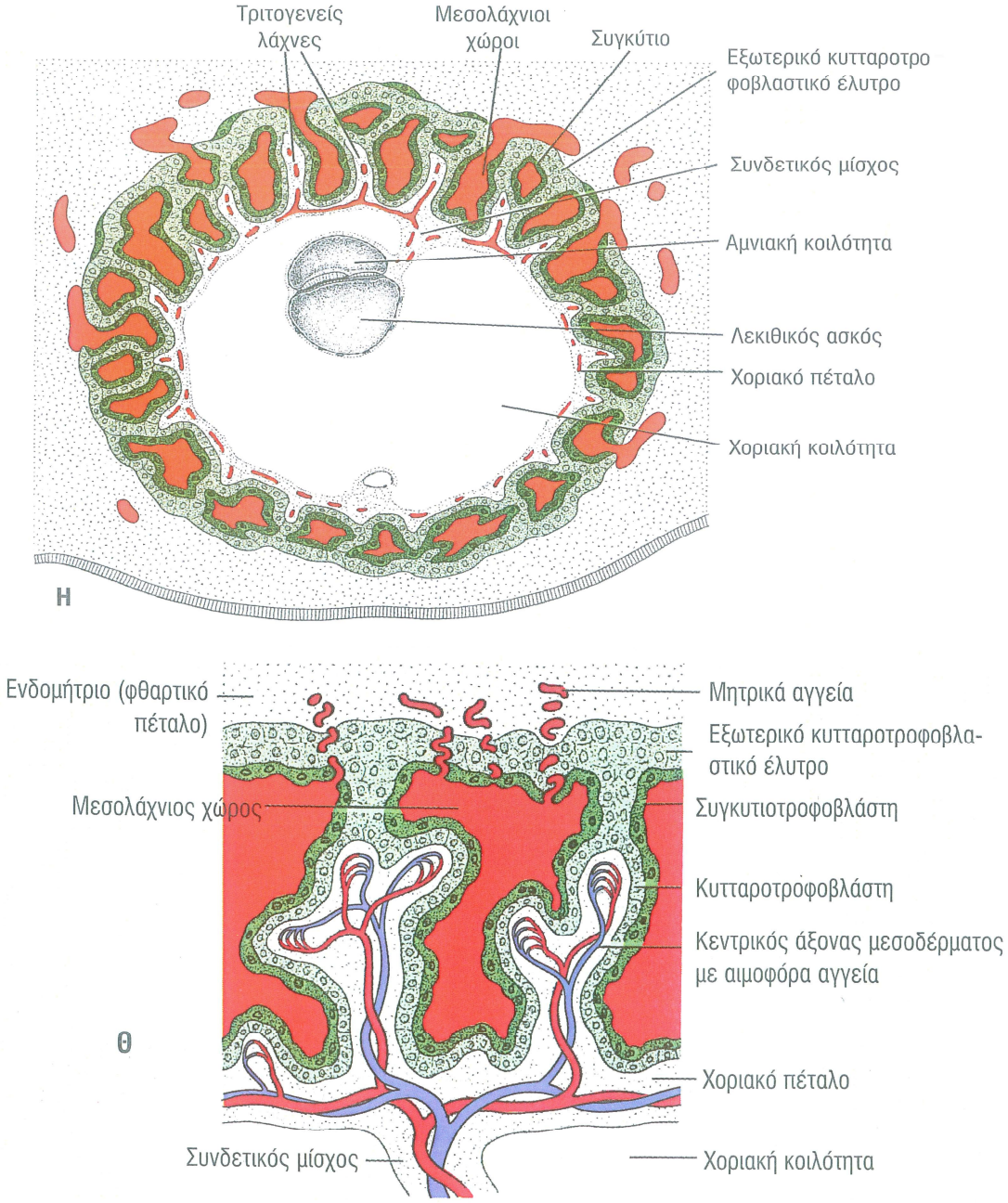
<u>Οργάνωση του πλακούντα.</u> Ο όρος αιμοχόριο όπως και ο όρος αιμοχοριο-ενδοθήλιο χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν την ανθρώπινη πλακουντοποίηση. Οι όροι σχηματίζονται ως ακολούθως: το -αιμο- αναφέρεται στη μητρικό αίμα, στο οποίο άμεσα κολυμπάει η συγκυτιοτροφοβλάστη. Χόριο είναι το χόριο του πλακούντα που με τη σειρά του διαχωρίζεται από το εμβρυϊκό αίμα από το τοίχωμα του ενδοθηλίου των εμβρυϊκών τριχοειδών που διαπερνούν το κέντρο της λάχνης (έτσι ο παλιότερος όρος αιμοχοριοενδήλιο).

<u>ΧΟΡΙΟΝΙΚΗ ΛΑΧΝΗ.</u> Η χοριονική ή χοριακή λάχνη μπορεί αρχικά να διακριθεί στον ανθρώπινο πλακούντα περίπου τη 12η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Χορδές μεσεγχύματος, προερχόμενες από εξωεμβρυονικό μεσόδερμα(εικόνα 2-Δ), εισβάλλουν στις στήλες της στερεάς τροφοβλάστης σχηματίζοντας τη δευτερογενή λάχνη(εικόνα 4-ΣΤ). Επειδή η αγγειογένεση λαμβάνει χώρα από το μεσεγχυματικό κέντρο, οι λάχνες που προκύπτουν ορίζονται τριτογενείς(εικόνα 4-Ζ). Μητρικές φλεβικές κοιλότητες παγιδεύονται, νωρίς στη διαδικασία της εμφύτευσης, αλλά την 14η ή 15η

ημέρα μετά τη γονιμοποίηση δεν εισάγεται μητρικό αρτηριακό αίμα στο μεσολάχνιο χώρο.

Από την 17η ημέρα περίπου, τα εμβρυϊκά αγγεία είναι λειτουργικά και η πλακουντιακή κυκλοφορία εγκαθιδρύεται(εικόνα 5).

Εικόνα 5. Εγκαθίδρυση πλακουντιακής κυκλοφορίας.

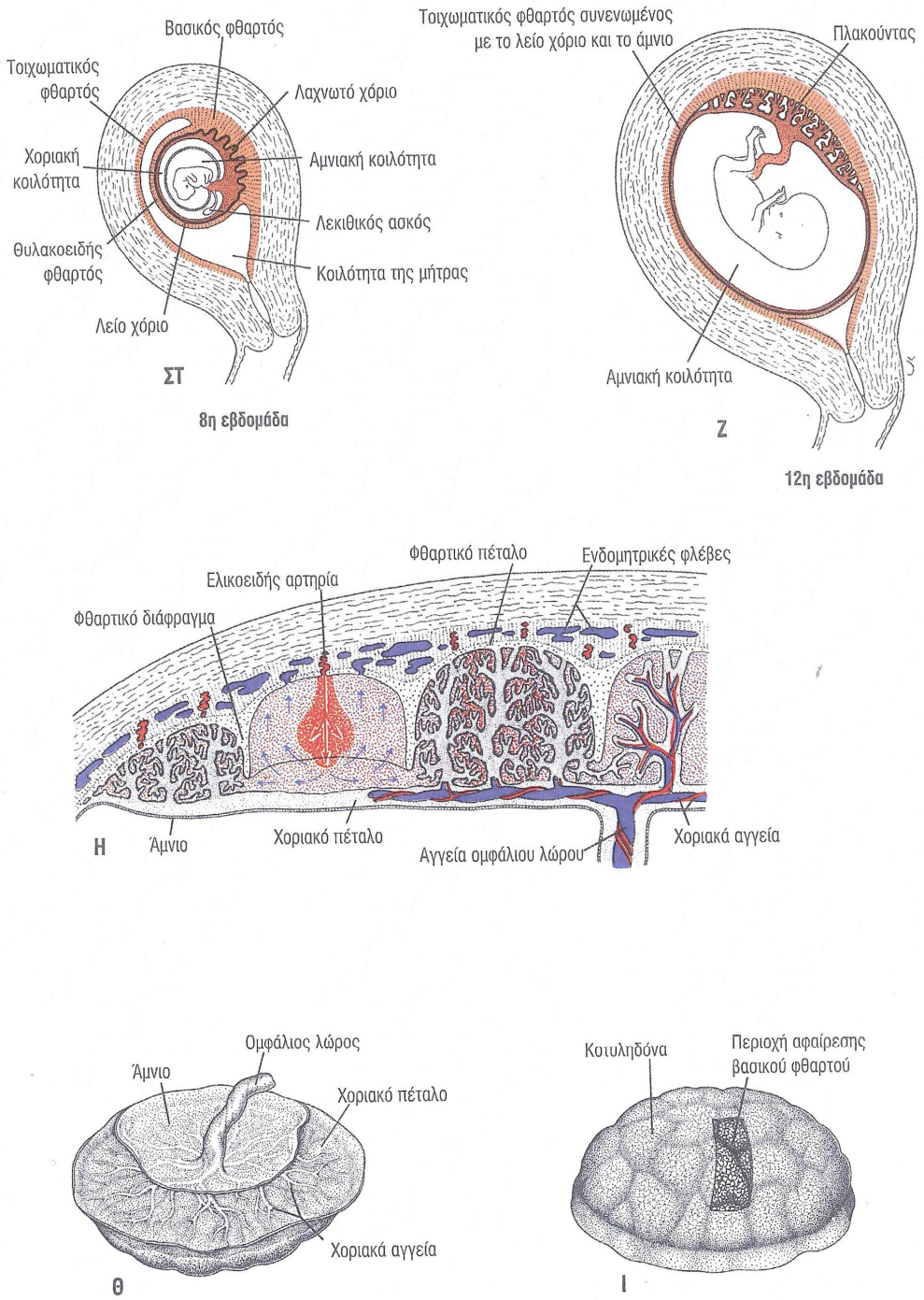


Η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία συμπληρώνεται όταν τα αγγεία του εμβρύου συνδέονται με τα χοριακά αγγεία. Μερικές λάχνες, στις οποίες η αποτυχία της αγγειογένεσης έχει σαν αποτέλεσμα την έλλειψη κυκλοφορίας, διογκώνονται με υγρά ή σχηματίζουν κυστίδια. Μία υπερβολή αυτής της διαδικασίας είναι χαρακτηριστική στην ανάπτυξη της υδατιδώδους μύλης κύησης.

Οι τροφοβλάστες των λαχνών αποτελούνται από το έξω στρώμα του συγκύτιου και το έσω στρώμα των κυτταροτροφοβλαστών, γνωστά επίσης ως κύτταρα Langhans. Ο πολλαπλασιασμός των κυτταροτροφοβλαστών στις απολήξεις των λαχνών παράγει τις στήλες τροφοβλαστικών κυττάρων ή τις προσφυόμενες λάχνες. Αυτές οι κατασκευές δεν διεισδύονται από το εμβρυϊκό μεσέγχυμα αλλά προσφύονται στο φθαρτό, στο βασικό του πέταλο. Έτσι, η βάση του μεσολάχνιου διαστήματος, η μητρική πλευρά, αποτελείται από κυτοτροφοβλάστες από τις στήλες κυττάρων (δοκίδες), το καλυπτικό συγκύτιο του τροφοβλαστικού κελύφους και επίσης το βασικό πέταλο του φθαρτού. Η βάση του χοριακού πετάλου σχηματίζει την οροφή του μεσολάχνιου χώρου και αποτελείται από δύο στρώματα τροφοβλαστών εξωτερικά και ινώδες μεσόδερμα εσωτερικά. Το «καθοριστικό» χοριακό πέταλο σχηματίζεται στις 8-10 εβδομάδες κύησης, ως συγχώνευση του αμνιονικού και του πρωτογενούς χοριονικού μεσεγχυματικού πετάλου(εικόνα 6).

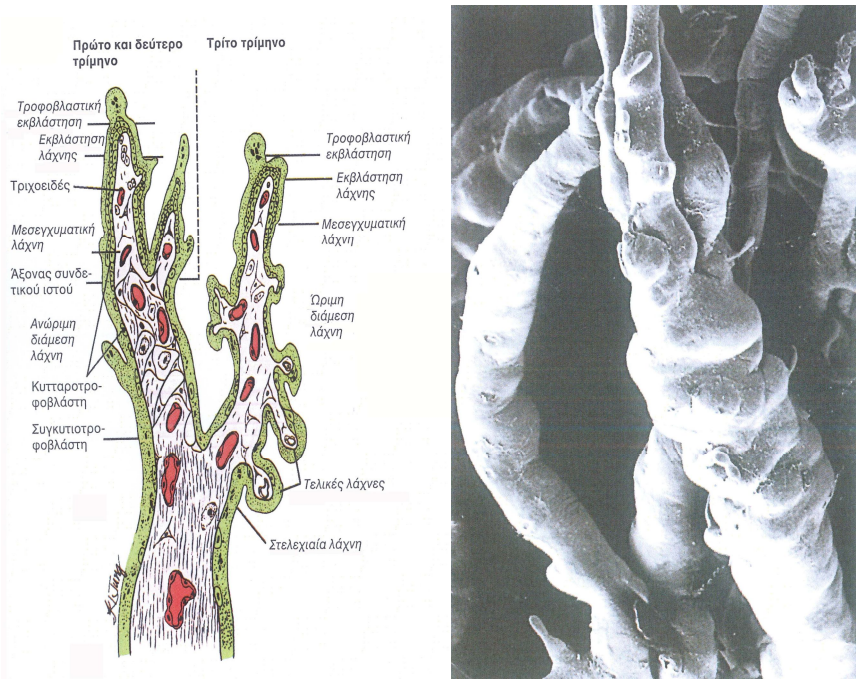
Αυτός ο σχηματισμός δημιουργείται με διεύρυνση του αμνιονικού σάκου, που επίσης περιβάλλει τον συνδετικό μίσχο και την αλλαντοΐδα και συνδέει αυτές τις δομές για να σχηματίσει τον ομφάλιο λώρο.[209]

Εικόνα 6. Φθαρτός, άμνιο, χοριακό πέταλο.



ΥΠΕΡ-ΔΟΜΗ ΛΑΧΝΩΝ. *Οι μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο*[210] *επέτρεψαν μία λειτουργική ερμηνεία της εκπληκτικής κατασκευής του πλακούντα. Υπάρχουν προβάλλουσες μικρολάχνες στην επιφάνεια του*

συγκυτίου, αντίστοιχα με την αποκαλούμενη ψυκτροειδή παρυφή, όπως περιγράφεται με το οπτικό μικροσκόπιο. Σχετικά πινοκυτταρικά κενοτόπια και κυστίδια σχετίζονται με τις απορροφητικές κι εκκριτικές λειτουργίες του πλακούντα. Οι μικρολάχνες δρουν στην αύξηση της επιφάνειας επαφής με το μητρικό αίμα. Είναι η επαφή ανάμεσα στην επιφάνεια της τροφοβλάστης και το μητρικό αίμα το καθοριστικό χαρακτηριστικό του αιμοχοριακού τύπου του πλακούντα. Εξαρτώμενος από τον αριθμό των τροφοβλαστικών επιθηλιακών στρωμάτων, ο ανθρώπινος αιμοχοριακός πλακούντας μπορεί να υποδιαιρεθεί σε αιμοδιχοριακό και αιμομονοχοριακό.[211]



Εικόνα 7. Εικόνα λάχνης με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Η εσωτερική στιβάδα των λαχνών –οι κυτοτροφοβλάστες και το αντίστοιχο βασικό πέταλο- είναι πιο προεξέχουσα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Αργότερα στην κύηση, όμως, η στιβάδα των κυτοτροφοβλαστών μέσα στο συγκύτιο δεν είναι τόσο συνεχής, με παρόντα μόνο διασκορπισμένα κύτταρα στο τέλος της(εικόνα 7) , δημιουργώντας

ένα πιο περιορισμένο αιμομονοχοριακό φραγμό που διευκολύνει τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο .

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ανάπτυξη του φθαρτού και χορίου. *Στην αρχόμενη κύηση, οι λάχνες διανέμονται πάνω σε ολόκληρη την περιφέρεια της χοριονικής μεμβράνης. Η βλαστοκύστη απαγκιστρωμένη από το ενδομήτριο, σ' αυτό το στάδιο ανάπτυξης, εμφανίζεται πυκνή. Καθώς η βλαστοκύστη μαζί με τους περιβάλλουσες τροφοβλάστες αναπτύσσεται και επεκτείνεται στο φθαρτό, ο ένας πόλος αυτής της μάζας εκτείνεται επιφανειακά προς την ενδομητρική κοιλότητα. Το αντίθετο, ο πιο εσωτερικός πόλος αρχίζει το σχηματισμό του πλακούντα, που αποτελείται από τις χοριακές τροφοβλάστες και τις προσφυόμενες κυτοτροφοβλάστες. Εδώ οι χοριακές λάχνες, σε επαφή με το βασικό φθαρτό, πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν το φυλλώδες χόριο, το εμβρυϊκό στοιχείο του πλακούντα. Καθώς η ανάπτυξη των εμβρυονικών και εξωεμβρυονικών ιστών συνεχίζεται, το απόθεμα αίματος του χορίου που βλέπει στην ενδομητρική κοιλότητα περιορίζεται, κι επομένως οι λάχνες σε επαφή με το θυλακοειδή φθαρτό παύουν να αναπτύσσονται και εκφυλίζονται. Αυτό το τμήμα του χορίου μετατρέπεται σε ανάγγεια εμβρυϊκή μεμβράνη που αγγίζει τον τοιχωματικό φθαρτό, δηλαδή το λείο χόριο.*

Το λείο χόριο είναι γενικά σχεδόν πιο ημιδιαφανές από το άμνιο και σπάνια υπερβαίνει το 1 mm σε πάχος. Αποτελείται από κυτοτροφοβλάστη ή εμβρυϊκά μεσεγχυματικά κύτταρα που επιβιώνουν σε μια σχετικά χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου.

Μέχρι σχεδόν το τέλος του τρίτου μήνα, το λείο χόριο διαχωρίζεται από το άμνιο με το εξω-εμβρυϊκό κοίλωμα. Στον άνθρωπο, το λείο χόριο και

άμνιο σχηματίζουν ένα ανάγγειο αμνιοχόριο(εικόνα 6-Η,Θ), αλλά αυτές οι δύο κατασκευές είναι ενδιαφέρουσες πλευρές της κυτταρικής μεταφοράς και μεταβολικής δραστηριότητας. Συνιστούν ένα σημαντικό παρακρινικό όπλο του συστήματος επικοινωνίας μητέρας – εμβρύου.

Με την συνεχή διόγκωση του εμβρύου, η κοιλότητα της μήτρας μεταβάλλεται και το λείο χόριο γίνεται εφαπτόμενο με όλο το μητρικό φθαρτό που δεν καταλαμβάνεται από τον πλακούντα. Καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται, ο θυλακοειδής φθαρτός συγχωνεύεται με τον τοιχωματικό φθαρτό(εικόνα 6-ΣΤ,Ζ,Η). Ο θυλακοειδής φθαρτός, όμως, σχεδόν εξαφανίζεται από την πίεση και την παρεπόμενη απώλεια του εφοδιασμού με αίμα. Η περιοχή του φθαρτού όπου ο θυλακοειδής και τοιχωματικός φθαρτός συνενώνονται αναφέρεται ως φθαρτός vera (decidua vera).

<u>Διείσδυση τροφοβλάστης στο ενδομήτριο.</u> Τα εξωλάχνια τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα α΄ τριμήνου είναι πολύ διεισδυτικά. Σχηματίζουν δοκίδες κυττάρων που επεκτείνονται από το ενδομήτριο στο έσω τριτημόριο του μυομητρίου. Η ανάπτυξη του αιμοχοριακού πλακούντα απαιτεί τη διείσδυση στο ενδομήτριο και τις ελικοειδείς αρτηρίες. Η διεισδυτική ικανότητα αυτών των κυττάρων απορρέει από την ικανότητα να εκκρίνουν πολυάριθμα πρωτεολυτικά ένζυμα ικανά να αφομοιώσουν το εξωκυττάριο στρώμα του ενδομητρίου, όπως επίσης δραστικές πρωτεϊνάσες που είναι ήδη παρούσες στο ενδομήτριο.

Οι τροφοβλάστες παράγουν ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης, η οποία μετατρέπει το πλασμινογόνο σε δραστική σερίνη - πρωτεασική πλασμίνη, που με τη σειρά της είναι ικανή να διασπάσει πρωτεΐνες του στρώματος και να ενεργοποιήσει μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος είναι μια οικογένεια δομικά παρόμοιων ενζύμων που εκκρίνονται ως αδρανή προένζυμα. Ένα

μέλος της οικογένειας, η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 του στρώματος της μήτρας, φαίνεται να είναι η κρίσιμη για τη διείσδυση της τροφοβλάστης και η παραγωγή της αυξάνεται από παράγοντες που παράγονται από τις τροφοβλάστες, όπως IL-1 και hCG, αλλά και από παρακρινείς παράγοντες από τη μήτρα, όπως ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (Leucemia inhibiting factor), και ο παράγοντας διέγερσης δοκίδων -1 (colony – stimulating factor-1).[212,213]

Η σχετική ικανότητα να εξαπλώνονται στους ιστούς της μήτρας κατά το α΄ τρίμηνο της κύησης, έναντι της περιορισμένης επεκτατικής ικανότητας στο τελευταίο τρίμηνο, ελέγχεται από ενδοκρινείς και παρακρινείς τροφοβλαστικούς και ενδομητρικούς παράγοντες. Οι τροφοβλάστες εκκρίνουν insulin-like growth factor II, που δρα με ενδοκρινή τρόπο ώστε να προάγει την επέκταση στο ενδομήτριο, όπου τα κύτταρα του φθαρτού εκκρίνουν insulin-like growth factor συνδεδεμένο με πρωτεΐνες τύπου 4, ο οποίος είναι ικανός να μπλοκάρει αυτόν τον ενδοκρινή διαποτισμό. Έτσι, ο βαθμός της τροφοβλαστικής διείσδυσης είναι υπό στενό έλεγχο, κατά τη ρύθμιση της εκφύλισης του στρώματος της μήτρας, όπως επίσης ελέγχεται από παράγοντες που προκαλούν μετανάστευση των τροφοβλαστών.

Η έκφραση της υπο-ομάδας ιντεργκρίνης επίσης φαίνεται να είναι σημαντική στον έλεγχο της διείσδυσης της τροφοβλάστης στο φθαρτό. Θυμόμαστε ότι τα κύτταρα του φθαρτού περιβάλλονται εντελώς από μία περι-εξωκυτταρική μεμβράνη. Αυτό το τοίχωμα γύρω από τα κύτταρα του φθαρτού παρέχει βοήθεια στην επαφή των κυτοτροφοβλαστών των προσφυόμενων λαχνών,που αποτελούν υποσύνολο των εξωχοριακών λαχνών. Αυτά τα κύτταρα πρώτα επεξεργάζονται εκλεκτικές πρωτεϊνάσες που υποβαθμίζουν το εξωκυτταρικό στρώμα του φθαρτού. Τότε, η έκφραση ειδικής ομάδας ιντεργκινών καθιστά δυνατό τον λιμνασμό - παραμερισμό

αυτών των κυττάρων. Οι τροφοβλάστες επιπλέον είναι ασφαλείς από την παραγωγή της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης.[214] Αυτή η ογκοεμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη ή fetalspecific fibronectin (fFN) είναι ένα μοναδικό γλυκοπεπτίδιο του μορίου της φιμπρονεκτίνης. Η fFN έχει ονομαστεί και τροφοβλαστική κόλλα (trophoblast glue) για να τονίσει τον κρίσιμο ρόλο στη μετανάστευση κι επαφή των τροφοβλαστών στον φθαρτό της μήτρας. Αντίθετα, η παρουσία της fFN στον τράχηλο ή τον κόλπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για πρόωρο τοκετό.

<u>Διείσδυση ελικοειδών αρτηριών φθαρτού.</u> Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά της ανάπτυξης του ανθρώπινου πλακούντα είναι η εκτεταμένη μετατροπή της αγγείωσης της μήτρας από τα τροφοβλαστικά κύτταρα, που είναι, εξ ορισμού, εμβρυϊκής καταγωγής. Αυτά τα γεγονότα συμβαίνουν στο πρώτο ήμισυ της κύησης και εξετάζονται λεπτομερώς εξαιτίας της σημασίας τους στην κατανόηση της μητροπλακουντιακής αιματικής ροής στην φυσιολογική κύηση και στον τοκετό. Είναι επίσης σημαντικά στις παθολογικές καταστάσεις, όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR). Αυτές οι μεταβολές πραγματοποιούνται από δύο πληθυσμούς εξωλαχνικών τροφοβλαστών, δηλαδή την διάμεση τροφοβλάστη που περιβάλλει τις ελικοειδείς αρτηρίες και την ενδοαγγειακή τροφοβλάστη, η οποία διατιτραίνει τον αυλό των ελικοειδών αρτηριών(εικόνα 5). Νεότεροι ερευνητές εστίασαν στο ρόλο της ενδοαγγειακής τροφοβλάστης. Όμως, η λειτουργία της διάμεσης τροφοβλάστης ερευνήθηκε πρόσφατα.[215] Σήμερα θεωρείται ότι αυτά τα κύτταρα συνιστούν ένα κύριο τμήμα του πλακούντα, διατιτραίνουν τον φθαρτό και γειτνιάζουν με το μυομήτριο.[216] Συγκεντρώνονται γύρω από τις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας, όπου οι λειτουργίες τους περιλαμβάνουν

την προπαρασκευή των αγγείων ώστε να διευκολύνουν την επέκταση από την ενδοαγγειακή τροφοβλάστη.

Η ενδοαγγειακή τροφοβλάστη διεισδύει στον αυλό των ελικοειδών αρτηριών της μήτρας, αρχικά σχηματίζοντας κυτταρικές προβολές μέσα στον αυλό. Τότε αρχίζουν να καταστρέφουν το αγγειακό ενδοθήλιο, επεκτείνονται και μετατρέπουν το διάμεσο τοίχωμα, όπου φιμπρινοειδές-ινιδοειδές υλικό αντικαθιστά το λείο μυϊκό και συνδετικό ιστό αυτού του στρώματος. Το ενδοθήλιο των ελικοειδών αρτηριών αργότερα εκφυλίζεται. Οι ερευνητές Hamilton and Boyd (1966)[217] παραδέχτηκαν τον προγενέστερό τους Friedlander που το 1870 πρώτος ανέφερε ότι οι δομικές αλλαγές συμβαίνουν στις ελικοειδείς αρτηρίες. Διαπίστωσαν ότι η επεκτεινόμενη ενδοαγγειακή τροφοβλάστη μπορεί να περάσει πολλά εκατοστά κατά μήκος του αυλού του αγγείου, μεταναστεύοντας ενάντια στην αρτηριακή ροή ή πίεση. Επίσης, βρήκαν ότι αυτές οι αγγειακές αλλαγές δεν παρατηρούνται στον τοιχωματικό φθαρτό, που είναι στην πλευρά φθαρτού που μετακινείται από τις επεκτεινόμενες τροφοβλάστες. Είναι αξιοσημείωτο ότι η διείσδυση των αγγείων της μήτρας από τροφοβλάστες περιλαμβάνει μόνο τις ελικοειδείς αρτηρίες κι όχι τις φλέβες του φθαρτού.

Το 1980, Οι Ramsey & Donner[218] παρουσίασαν μια ανασκόπηση των ανατομικών μελετών της μητροπλακουντιακής αγγείωσης. Ο συγχρονισμός της ανάπτυξης των μητροπλακουντιακών αγγείων έχει περιγραφεί σε κύματα ή στάδια, κατά την πορεία της κύησης.

Το πρώτο στάδιο συμβαίνει πριν τις 12 εβδομάδες από τη γονιμοποίηση κι αποτελείται από την επέκταση και μεταβολή των ελικοειδών αρτηριών του φθαρτού, φθάνοντας στο όριό τους μέσα στο μυομήτριο. Ανάμεσα στις 12-16 εβδομάδες από τη γονιμοποίηση λαμβάνει χώρα το δεύτερο στάδιο. Αυτό περιλαμβάνει επέκταση σε ενδομυομητρικά

τμήματα των ελικοειδών αρτηριών, μετατρέποντας τον στενό αυλό τους σε διευρυμένες μυϊκές ελικοειδείς αρτηρίες και χαμηλής αντίστασης μητροπλακουντιακά αγγεία. Οι μοριακοί μηχανισμοί αυτών των κρίσιμων γεγονότων και η σημασία τους στην παθογένεια της προεκλαμψίας και IUGR έχουν πρόσφατα ανασκοπηθεί από τον Kaufmann και τους συνεργάτες του (2003).[219]

<u>Εγκατάσταση της μητρικής ροής αίματος.</u> Στον πρώτο μήνα περίπου από την σύλληψη, το μητρικό αίμα εισέρχεται στο μεσολάχνιο χώρο με τις ελικοειδείς αρτηρίες. Έτσι, μητρικό αίμα ωθείται έξω από τα μητρικά αγγεία, διαχέεται και άμεσα διαποτίζει τη συγκυτιοτροφοβλάστη. Η περιφερική-έξω επιφάνεια της συγκυτιοτροφοβλάστης αποτελείται από ένα σύμπλεγμα μικρολαχνώδους δομής που υπόκειται σε συνεχή διάχυση και ανασχηματισμό κατά την κύηση.

<u>Διακλάδωση λάχνης.</u> Ορισμένες λάχνες του χορίου εκτείνονται μέχρι το χοριονικό πέταλο του φθαρτού και χρησιμεύουν ως προσφυόμενες λάχνες. Οι περισσότερες χοριονικές λάχνες, όμως, διακλαδίζονται και απολήγουν ελεύθερα στο μεσολάχνιο χώρο χωρίς να φθάνουν στο φθαρτό. Καθώς ο πλακούντας αναπτύσσεται, οι βραχείες, πυκνές, αρχικές μισχωτές λάχνες διακλαδίζονται διαδοχικά, σχηματίζοντας προοδευτικά υποδιαιρέσεις και μεγαλύτερο αριθμό αναπτυσσόμενων μικρών λαχνών. Κάθε μιά από τις στελεχιαίες, κύριες μισχωτές λάχνες και οι διακλαδώσεις τους συναπαρτίζουν έναν πλακουντιακό λοβό ή κοτυληδόνα. Κάθε λοβός εφοδιάζεται με ένα μονήρη στελεχιαίο κλάδο της χοριονικής αρτηρίας(εικόνα 6-Η) . Για κάθε λοβό υπάρχει μια μονήρης φλέβα. Έτσι αυτοί οι λοβοί συναπαρτίζουν τις ανατομικές και λειτουργικές μονάδες της αρχιτεκτονικής του πλακούντα.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΩΡΙΜΑΝΣΗ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ: Στο α΄ τρίμηνο, η ανάπτυξη του πλακούντα είναι πιο γρήγορη από εκείνη του εμβρύου. Μέχρι 17 εβδομάδες περίπου από την τελευταία έμμηνο ρύση, το βάρος του πλακούντα και του εμβρύου είναι περίπου ίσα. Στο τέλος της κύησης, το βάρος του πλακούντα είναι αδρά το ένα έκτο του βάρους του εμβρύου. Σύμφωνα με τους Boyd και Hamilton (1970)[217] ο μέσος πλακούντας είναι 185 mm σε διάμετρο, 23 mm σε πάχος, έχει όγκο 497 ml και βάρος 508 gr.

Αυτές οι μετρήσεις κυμαίνονται ευρέως και υπάρχουν πολλοί τύποι ανθρώπινου πλακούντα και πολλοί τύποι εισόδου ομφάλιου λώρου.

Όπως φαίνεται από τη μητρική επιφάνεια, ο αριθμός των ελαφρά αυξημένων κυρτών περιοχών, καλούμενων λοβών, ποικίλλει από 10-38. Αυτοί οι ορατοί λοβοί διαχωρίζονται ατελώς από αυλακώσεις ποικίλου βάθους,οι οποίες αναφύονται από πτυχώσεις του βασικού πετάλου. Αυτοί οι ορατοί λοβοί επίσης αναφέρονται ως κοτυληδόνες. Ο όρος κοτυληδόνες πιστεύεται ότι πρέπει να αποφεύγεται γιατί δεν έχει κάποια σχέση με τις λειτουργικές μονάδες του πλακούντα, εφοδιασμένες με κάθε πρωτογενή λάχνη, που ορίζονται είτε λοβίδια είτε κοτυληδόνες.

Ο συνολικός αριθμός των λοβών παραμένει ο ίδιος κατά την κύηση. Ωστόσο αναπτύσσονται και ο αδρός διαχωρισμός τους διαμορφώνεται τις τελικές εβδομάδες της κύησης.[220] Το βάρος του πλακούντα ποικίλλει σημαντικά, εξαρτώμενο και από το πώς ο πλακούντας παρασκευάζεται. Έτσι,εάν μεγάλη επιφάνεια των μεμβρανών και μεγάλο μέρος του ομφάλιου λώρου αφήνονται προσκολλημένα ενώ το σχετικά θρομβωμένο αίμα προσμετράται,το βάρος μπορεί να είναι μεγαλύτερο σχεδόν κατά 50%.

<u>ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.</u> Καθώς οι λάχνες συνεχίζουν να διακλαδίζονται και οι τελικοί κλώνοι γίνονται πολυάριθμοι ή μικρότεροι, ο όγκος και οι προεξοχές των κυτοτροφοβλαστών μειώνεται. Καθώς το συγκύτιο λεπτύνεται, τα εμβρυϊκά αγγεία γίνονται πιο διακριτά και βρίσκονται πιο κοντά στην επιφάνεια. Το στρώμα των λαχνών παρουσιάζει αλλαγές καθώς η κύηση προοδεύει. Στους πλακούντες της αρχόμενης κύησης, τα κύτταρα του διακλαδούμενου συνδετικού ιστού διαχωρίζονται από ένα άφθονο διασκορπισμένο διακυτταρικό στρώμα μήτρας. Αργότερα, το στρώμα των λαχνών γίνεται πυκνότερο και τα κύτταρα πιο μακριά και λεπτά αλλά και πιο στενά στιβαγμένα.

Μια άλλη αλλαγή στο στρώμα της λάχνης περιλαμβάνει τη διήθηση των κυττάρων Hofbauer, που αποτελούν εμβρυϊκά μακροφάγα.Αυτά τα κύτταρα είναι σχεδόν στρογγυλά, με κυψελιδωτό, συχνά έκκεντρο πυρήνα και πολύ κοκκώδες κυτταρόπλασμα με κενοτόπια. Τα κύτταρα Hofbauer χαρακτηρίζονται ιστοχημικά από κυτταροπλασματικά λιπίδια και φαινοτυπικούς δείκτες ειδικούς για μακροφάγα. Αυξάνονται σε αριθμό και ωρίμανση καθώς η κύηση προοδεύει. Παρόλο που είναι φαγοκυτταρικά, έχουν ένα αμυντικό-κατασταλτικό φαινότυπο.[221] *Επιπρόσθετα, μπορούν να παράγουν ποικιλία κυτοκινών κι έχουν ικανότητα παρακρινούς ρύθμισης των τροφοβλαστικών λειτουργιών.*[222]

Κάποιες από τις ιστολογικές αλλαγές που συνοδεύουν την ανάπτυξη και ωρίμανση του πλακούντα,προσφέρουν αυξημένη ικανότητα μεταφοράς και ανταλλαγής, ώστε ο πλακούντας να ανταποκριθεί στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις του εμβρύου. Κατά τη διάρκεια αυτών των αλλαγών, συμβαίνει κάποια μείωση στην πυκνότητα του συγκυτίου, μία σημαντική μείωση των κυτοτροφοβλαστικών κυττάρων, μια μείωση στο στρώμα, μια αύξηση του αριθμού των τριχοειδών και μια σύγκλιση των αγγείων προς την συγκυτιακή επιφάνεια(εικόνα 5). Μέχρι τους 4 μήνες

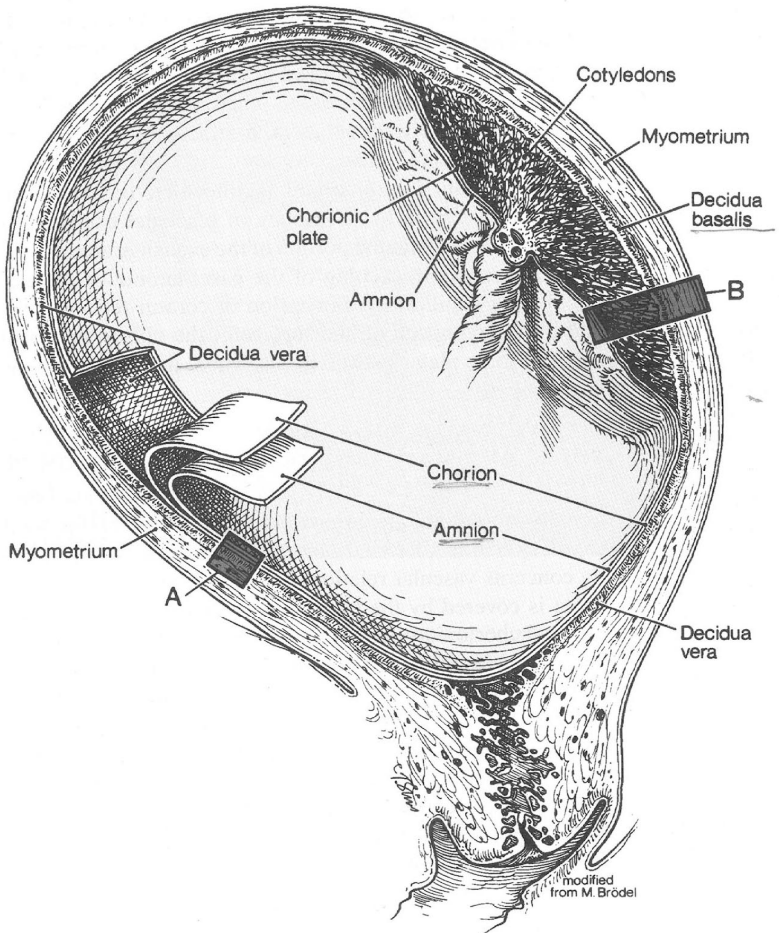
κύησης, η εμφανής συνέχεια των κυτοτροφοβλαστών διασπάται και στο τέλος, το «περίβλημα» των λαχνών μπορεί να μειωθεί εστιακά σε ένα λεπτό στρώμα συγκύτιου με ελάχιστο συνδετικό ιστό, όπου τα εμβρυϊκά τριχοειδή εμφανίζονται να εφάπτονται στην τροφοβλάστη. Οι λάχνες διακατέχονται από τριχοειδή λεπτού τοιχώματος.

Άλλες μεταβολές στην αρχιτεκτονική του πλακούντα, όμως, μπορούν να προκαλέσουν μείωση στην ικανότητα ανταλλαγής του πλακούντα, εάν αφορούν σ΄ ένα σημαντικό τμήμα της περιοχής ανταλλαγής O_2 *και ουσιών. Αυτές οι μεταβολές περιλαμβάνουν πύκνωση του βασικού πετάλου της τροφοβλάστης και των τριχοειδών, εξάλειψη ορισμένων εμβρυϊκών αγγείων και εναπόθεση φιμπρίνης-ινώδους στην επιφάνεια των λαχνών, στο βασικό ή χοριονικό πέταλο, όπως και αλλού,στο μεσολάχνιο διάστημα.*

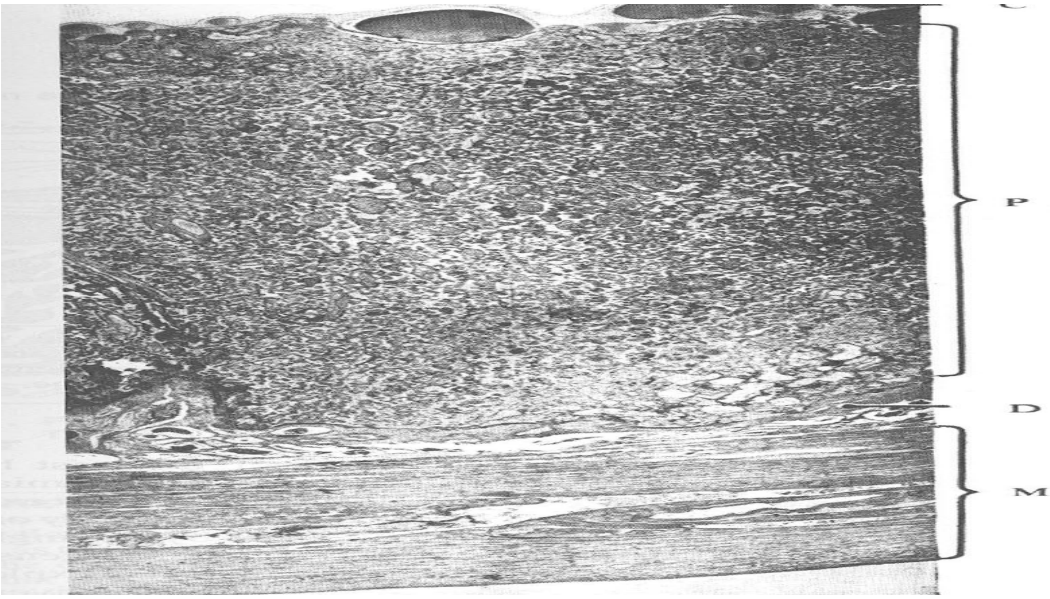
ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΚΑΙ ΜΗΤΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΟΝ ΩΡΙΜΟ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Επειδή στον πλακούντα λειτουργικά συμβαίνει μία στενή «γειτνίαση» των εμβρυϊκών τριχοειδών με το μητρικό αίμα, η αδρή ανατομία του πλακούντα αφορά πρωτίστως στις αγγειακές σχέσεις. Η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα καλύπτεται από διαφανές άμνιο, κάτω από το οποίο βρίσκονται τα χοριονικά αγγεία. Μια τομή του πλακούντα περιλαμβάνει άμνιο, χόριο, χοριονικές λάχνες και μεσολάχνιο διάστημα, βασικό φθαρτό ή μυομήτριο (εικ. 8,9,10).

Εικόνα 8.Μήτρα εγκύου με φυσιολογικό πλακούντα in situ.



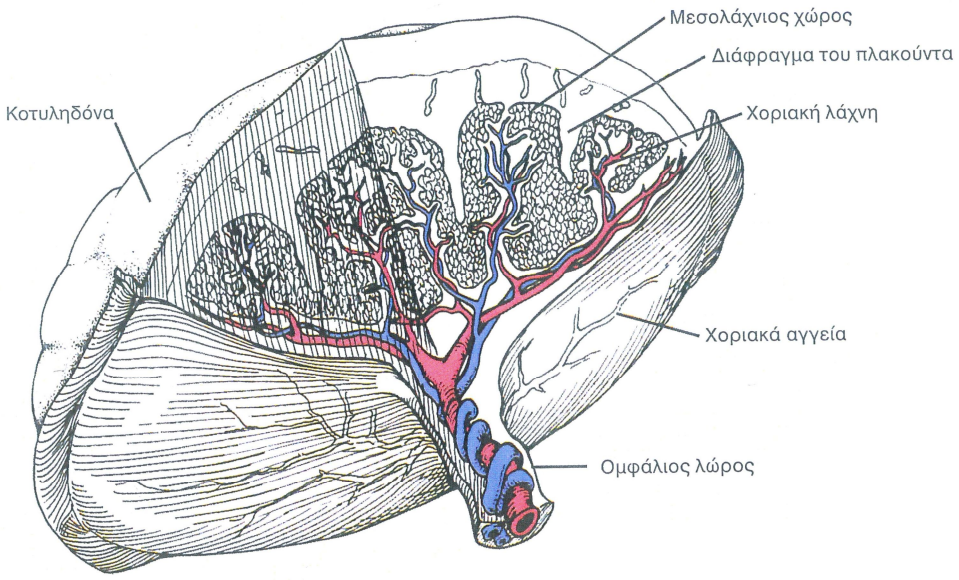
Εικόνα 9. Τομή πλακούντα και μήτρας.C=Χοριονικό πέταλο με εμβρυϊκά αγγεία.D=βασικός φθαρτός,M=μυομήτριο,D=πλακουντιακή λάχνη.



Εικόνα 10.Μητρική επιφάνεια του τελικού πλακούντα. Παρουσία μεμονωμένου λοβού.

Η μητρική επιφάνεια του πλακούντα(εικ. 10,11) χωρίζεται σε ακανόνιστους λοβούς από αυλακώσεις που παράγονται από τα διαφράγματα του φθαρτού,τα οποία αποτελούνται από ινώδη ιστό με διάσπαρτα αγγεία, περιορισμένα κυρίως στις βάσεις τους. Ο ευρείας βάσης φθαρτός, συνήθως, δεν φθάνει το χοριονικό πέταλο, έτσι παρέχει μόνο ατελή διχοτόμηση.

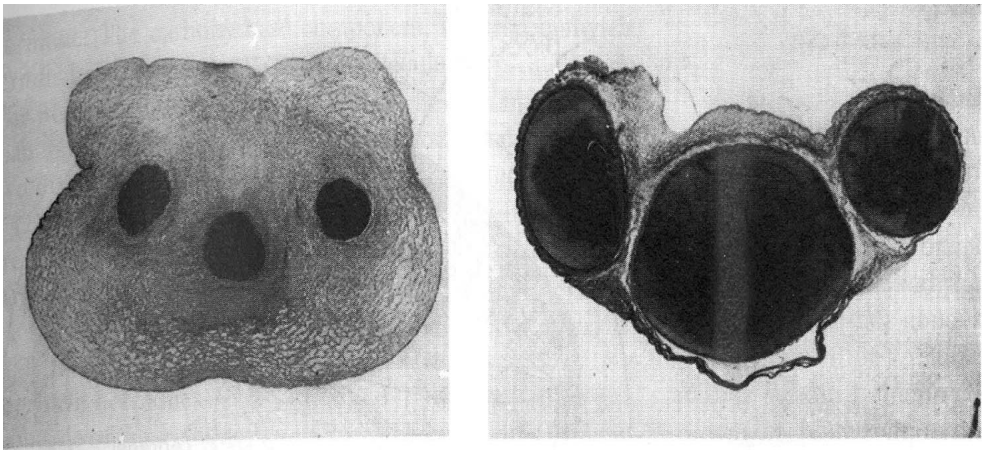
Εικόνα 11. Ανάπτυξη του πλακούντα. (Castel-lucci M, Scheper M, Scheffen I et al. 1990. The development of the human tree. Anat Embryol 181:117).



<u>Εμβρυϊκή κυκλοφορία.</u> Αποξυγονωμένο, «σαν φλεβώδες», εμβρυϊκό αίμα ρέει προς τον πλακούντα με τις δύο ομφαλικές αρτηρίες. Εκεί όπου ο ομφάλιος λώρος προσφύεται στον πλακούντα, τα ομφαλικά αγγεία διακλαδίζονται διαδοχικά, κάτω από το άμνιο και μέσα στις καταδυόμενες λάχνες, σχηματίζοντας τελικά, δίκτυα τριχοειδών μέχρι τις τελικές απολήξεις τους. Το αίμα, με σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση οξυγόνου

επιστρέφει από τον πλακούντα στο έμβρυο με την ομφαλική φλέβα(εικόνα 12).

Εικόνα 12.Οι δύο ομφαλικές αρτηρίες αρτηρίες και η ομφαλική φλέβα. (Κάθετη τομή στην πρόσφυση του ομφαλίου λώρου).



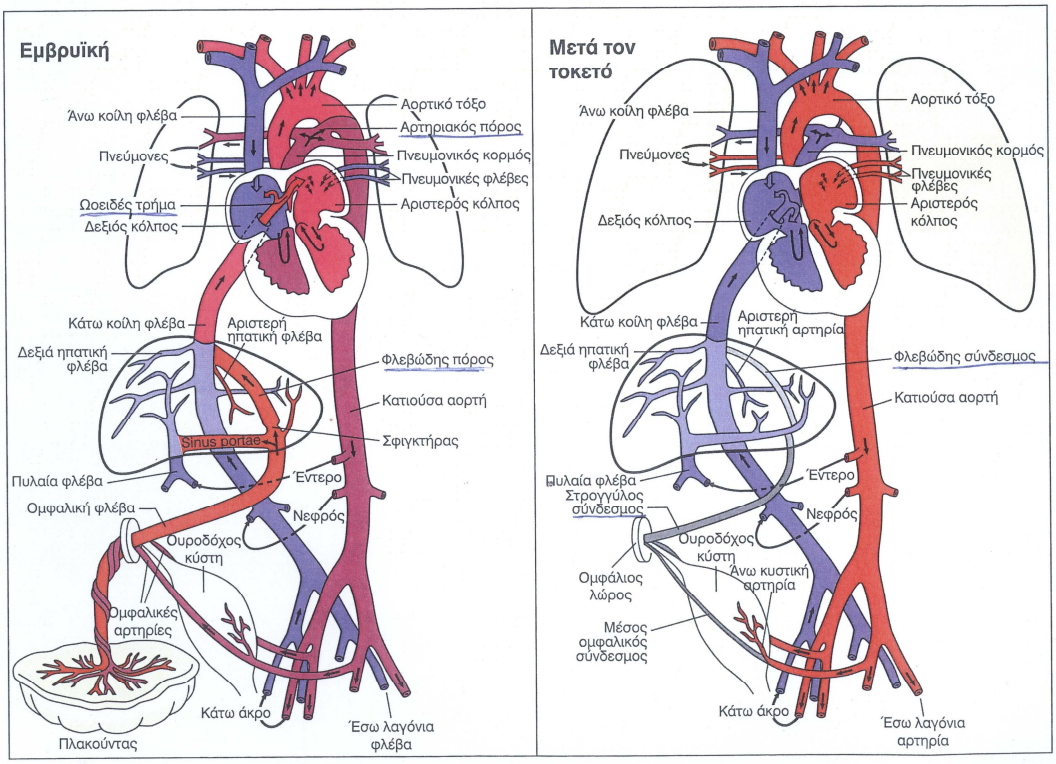
Οι διακλαδώσεις των ομφαλικών αγγείων που διασχίζουν την εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα στο χοριονικό πέταλο αναφέρονται ως χοριονικά ή πλακουντιακής επιφάνειας αγγεία(εικόνα 11). Αυτά τα αγγεία είναι υπεύθυνα για τις αγγειοδραστικές ουσίες, αλλά ανατομικά, μορφολογικά, ιστολογικά, ή λειτουργικά είναι ιδιαίτερα. Οι χοριονικές αρτηρίες πάντα διασταυρώνονται με τις χοριονικές φλέβες. Ταυτοποίηση της χοριονικής αρτηρίας ή φλέβας πιο εύκολα γίνεται από την ενδιαφέρουσα συσχέτισή τους αλλά είναι δύσκολο να διακριθούν με ιστολογικά κριτήρια. Στο 65% των πλακούντων, οι χοριονικές αρτηρίες σχηματίζουν ένα έξοχο δίκτυο εφοδιάζοντας τους λοβούς και κοτυληδόνες με ένα υπόδειγμα διακλάδωσης. Το υπόλοιπο 35% των αρτηριών διακτινίζονται στις παρυφές του πλακούντα χωρίς στενώσεις. Και οι δύο είναι τελικές αρτηρίες κι εφοδιάζουν μία κοτυληδόνα ενώ κάθε κλάδος στρεφόμενος γίνεται κατιόντας για να διαπεράσει το χοριονικό πέταλο.

Οι στελεχιαίες αρτηρίες είναι διατριταίνοντες κλάδοι των επιφανειακών αρτηριών που διαπερνούν το χοριονικό πέταλο. Κάθε στελεχιαία αρτηρία εφοδιάζει μια κοτυληδόνα. Υπάρχει μείωση του λείου μυϊκού ιστού του αγγειακού τοιχώματος και μια αύξηση στη διάμετρο του αγγείου καθώς διατιτραίνει το χοριονικό πέταλο. Η απώλεια λείου μυϊκού ιστού συνεχίζεται καθώς οι στελεχιαίες αρτηρίες διακλαδίζονται στις υποδιαιρέσεις τους και το ίδιο συμβαίνει με το τοίχωμα των φλεβών.

Πριν τις 10 εβδομάδες, δεν υπάρχει τελοδιαστολικό κύμα στην ομφαλική αρτηρία κατά το τέλος του εμβρυϊκού καρδιακού κύκλου.[223,224,225] *Στις 10 εβδομάδες, όμως, εμφανίζεται τελοδιαστολικό κύμα στις φυσιολογικές κυήσεις.*[226] *Κλινικά, καταγράφεται με την Doppler υπερηχογραφία, ως μια εκτίμηση της καλής κατάστασης του εμβρύου.*

Κατά τη διάρκεια της ενδομητρικής ζωής οι δύο κοιλότητες της καρδιάς εργάζονται παράλληλα.[227] *Η αριστερή κοιλία -όπως και στη μετέπειτα ζωή- τροφοδοτεί την ανιούσα αορτή. Το αίμα της δεξιάς κοιλίας φθάνει στην κατιούσα αορτή μέσω του πνευμονικού κορμού και του αρτηριακού πόρου. Οι πνεύμονες λαμβάνουν παράπλευρα μόνο το ποσό του αίματος που χρειάζονται για την ανάπτυξη και τη διατήρησή τους. Η οξυγόνωση του αίματος δεν γίνεται στους πνεύμονες. Τη λειτουργία που εκτελούν οι πνεύμονες μετά τον τοκετό, αναλαμβάνει μέσα στη μήτρα ο πλακούντας, ο οποίος μέσω των ομφαλικών αρτηριών δέχεται περίπου το 40% του κατά λεπτόν όγκου αίματος του εμβρύου. Οι αναπτυξιακές ανωμαλίες της καρδιάς, ακόμα και η απουσία μίας κοιλίας, συνήθως δεν έχουν λειτουργικές συνέπειες κατά την ενδομήτρια ζωή. Μόνο η μεταβολή της κυκλοφορίας του αίματος κατά τον τοκετό επιφέρει τον διαχωρισμό της μικρής κυκλοφορίας, οπότε η δεξιά κοιλία πρέπει να προωθήσει υπό χαμηλή πίεση, το συνολικό κατά λεπτό όγκο αίματος δια μέσου των πνευμόνων για οξυγόνωση (Εικόνα 13). Στην ενδομήτρια ζωή, λόγω της*

παράλληλης διάταξης των κοιλιών μέσα στη δεξιά κοιλία επικρατεί η συστηματική πίεση. Μια διάταση της δεξιάς κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε σχετική ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας. Προκύπτει τότε μια σημαντική αύξηση της πίεσης στο φλεβικό σκέλος της μεγάλης κυκλοφορίας, μέσω του οποίου εκθλίβεται οιδηματώδες υγρό σε όλους τους ιστούς.



Εικόνα 13. Κυκλοφορία και οξυγόνωση του αίματος στο έμβρυο και λίγο χρόνο μετά τον τοκετό

Μητρική κυκλοφορία. *Η εμβρυϊκή αιμόσταση εξαρτάται από την αποδοτική μητρο-πλακουντιακή κυκλοφορία. Ερευνητές έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν τους παράγοντες που ρυθμίζουν τη ροή του αίματος προς και από το μεσολάχνιο χώρο. Μία επαρκής θεωρία πρέπει να εξηγεί πώς το αίμα μπορεί: (1) να εξέρχεται από τη μητρική κυκλοφορία, (2) να ρέει σε έναν άμορφο χώρο, οριζόμενο μάλλον από τη*

συγκυτιοτροφοβλάστη παρά από το ενδοθήλιο των τριχοειδών,και (3) να επιστρέφει στις μητρικές φλέβες χωρίς να παράγει αρτηριοφλεβώδεις παρακάμψεις που θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν το μητρικό αίμα από το να παραμένει σε επαφή με τη μακριά λάχνη για αρκετό διάστημα κι έτσι να επιτυγχάνεται επαρκής ανταλλαγή O_2 και θρεπτικών ουσιών. Οι πρώτες μελέτες των Ramsey & Davis[228,229] ερμήνευσαν την φυσιολογία της πλακουντιακής κυκλοφορίας. Αυτοί οι ερευνητές παρατήρησαν με προσοχή, χρησιμοποιώντας χαμηλής συχνότητας ραδιο-υλικό, ότι οι αρτηριακοί είσοδοι όπως και οι φλεβώδεις έξοδοι διασκορπίζονται τυχαία πάνω από όλη τη βάση του πλακούντα.

Η φυσιολογική μητρο-πλακουντιακή κυκλοφορία είναι ως ακολούθως: μητρικό αίμα εισέρχεται μέσω του βασικού πετάλου και οδηγείται ψηλά προς το χοριονικό πέταλο δια της μητρικής πίεσης πριν συμβεί η παράπλευρη διασπορά. Μετά το διαποτισμό της εξωτερικής μικρολαχνώδους επιφάνειας της χοριονικής λάχνης, το μητρικό αίμα αποχετεύεται πίσω μέσω των φλεβών στο βασικό πέταλο ή εισέρχεται στις μητριαίες φλέβες. Τότε, μητρικό αίμα κινείται εγκάρσια στον πλακούντα τυχαία, χωρίς κανάλια, ωθούμενο από τη μητρική αρτηριακή πίεση. Η προηγούμενη περιγραφόμενη διαδικασία της διείσδυσης της τροφοβλάστης των ελικοειδών αρτηριών δημιουργεί μητριαίο-πλακουντιακά αγγεία χαμηλής αντίστασης, η οποία μπορεί να διευκολύνει τη μαζική αύξηση της παροχής από την μήτρα κατά την κύηση. Γενικά, οι ελικοειδείς αρτηρίες είναι κάθετες, ενώ οι φλέβες είναι παράλληλες στο τοίχωμα της μήτρας, μια διάταξη που διευκολύνει τη διακοπή λειτουργίας των φλεβών κατά την σύσπαση της μήτρας ή προλαβαίνει τη συμπίεση σημαντικής ποσότητας μητρικού αίματος από το μεσολάχνιο χώρο. Ο αριθμός των αρτηριακών «εισόδων» στο μεσολάχνιο χώρο μειώνεται πολύ από τη διείσδυση της κυτοτροφοβλάστης. Σύμφωνα με τους Brosen & Dixon[230], υπάρχουν

περίπου 120 είσοδοι 120 ελικοειδών αρτηριών στο μεσολάχνιο χώρο στο τέλος της κύησης.Σ΄αυτή την σφύζουσα εκκένωση αίματος κολυμπούν οι παρακείμενες λάχνες (Borell και συν, 1958)[231]. Μετά την 30ή εβδομάδα, ένα εμφανές πλέγμα φλεβών διαχωρίζει τον βασικό φθαρτό από το μυομήτριο, συμμετέχοντας έτσι στον εφοδιασμό με ένα διαχωριστικό επίπεδο,που συνεισφέρει στην φυσιολογική αποκόλληση του πλακούντα.

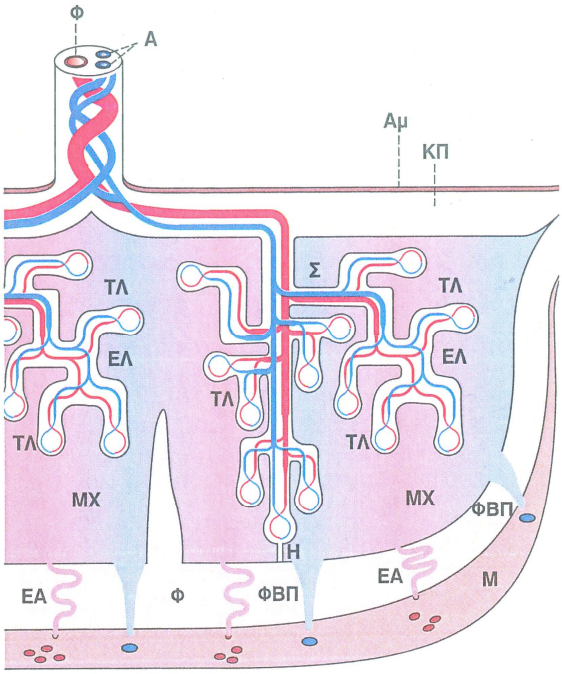
Κατά τις συσπάσεις της μήτρας, και η είσοδος και η έξοδος του αίματος περιορίζονται.Ο Blener και συν.(1975)[232] χρησιμοποίησαν υπερήχους κατά το φυσιολογικό τοκετό και βρήκαν ότι το μήκος, το πάχος και η επιφάνεια του πλακούντα αυξάνονται κατά τις συσπάσεις της μήτρας. Οι χαρακτηριστικές αυτές μεταβολές συντελούν ώστε να διογκωθούν οι μεσολάχνιοι χώροι από αίμα, ως συνέπεια της σχετικά μεγαλύτερης μείωσης της εξόδου φλεβικού αίματος σχετικά με την είσοδο αρτηριακού αίματος. Κατά τις συσπάσεις, σχετικά μεγαλύτερος όγκος αίματος είναι διαθέσιμος για ανταλλαγή, παρόλο που το ποσοστό της ροής μειώνεται. Επομένως, με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας φάνηκε ότι η ταχύτητα ροής στις ελικοειδείς αρτηρίες ελαχιστοποιείται κατά τις συσπάσεις της μήτρας. Τότε οι κορυφαίοι παράγοντες που ρυθμίζουν τη ροή του αίματος στο μεσολάχνιο χώρο είναι η Α.Π. του αίματος, η ενδομήτρια πίεση, το είδος των συσπάσεων της μήτρας ή παράγοντες που δρουν ειδικά στα τοιχώματα των αρτηριών.

ΑΓΓΕΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο ανθρώπινος πλακούντας μπορεί να συγκριθεί με μια χύτρα που αποτελείται από μητρικό ιστό και είναι γεμάτη με μητρικό αίμα. Το κάλυμμα της χύτρας αποτελείται από εμβρυϊκό ιστό από τον οποίο κρέμεται ένα διακλαδιζόμενο δίκτυο λαχνών με τη μορφή ριζών

(Εικόνα 14). Το πτωχό σε οξυγόνο αίμα του εμβρύου, που προσάγεται μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών, ρέει διαμέσου των στελεχιαίων λαχνών στις τελικές λάχνες, μέσα στις οποίες σχηματίζεται ένα τριχοειδικό δίκτυο του οποίου η πολυπλοκότητα αυξάνει όσο προχωρεί η κύηση. Με την περαιτέρω ωρίμανση του πλακούντα και ιδιαίτερα των τελικών λαχνών, τα τριχοειδή διατείνονται σε κολποειδή και οι καλύπτουσες τροφοβλάστες λεπτύνονται. Αυτή η διαδικασία ωρίμανσης έχει ως αποτέλεσμα μια βράχυνση της απόστασης διάχυσης μέχρι το μητρικό αίμα, προκειμένου να εξασφαλίζεται η συνολική ανταλλαγή των θρεπτικών ουσιών, των προϊόντων του ενδιάμεσου μεταβολισμού καθώς και του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα. Στον πλακούντα α-ντιπαρατίθεται η εμβρυϊκή με τη μητρική κυκλοφορία. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της δεύτερης είναι οι ελικοειδείς αρτηρίες, οι οποίες τροφοδοτούν τον πλακούντα. Κατά την πορεία της πρώιμης κύησης, με την επίδραση των τροφοβλαστικών κυττάρων του εμβρύου, παρατηρείται μετασχηματισμός των αγγείων από τυπικές αρτηρίες με μυϊκό χιτώνα σε ευρέα αιμοφόρα αγγεία, χωρίς μυϊκό τοίχωμα.

Εικόνα 14. Πλακούντας με τη μητρική και εμβρυϊκή κυκλοφορία.



Οι ελικοειδείς σε σχήμα «τιρμπουσόν» (ΕΑ) αρτηρίες της μήτρας διαπερνούν τις έσω στιβάδες του μυομητρίου (Μ) και το φθαρτό (Φ) και αδειάζουν το αίμα στο μεσολάχνιο χώρο (ΜΧ). Το μητρικό αίμα επιστρέφει μέσω φλεβών της βασικής πλάκας (ΦΒΠ). Η ανταλλαγή των υγρών και αερίων με την εμβρυϊκή κυκλοφορία, γίνεται στις τελικές λάχνες (ΤΛ). Το εμβρυϊκό αίμα ρέει διαμέσου των ενδιάμεσων λαχνών (ΕΛ) των στελεχιαίων λαχνών (ΣΛ) καθώς και του χοριακού ιστού της καλυπτικής πλάκας (ΚΠ), η οποία ε-πενδύεται με το άμνιο (Αμ) προς την πλευρά της αμνιακής κοιλότητας. Μέσα στον ομφάλιο λώρο του ανθρώπου πορεύονται φυσιολογικά δύο αρτηρίες (Α), των οποίων το αίμα εμφανίζει χαμηλότερο κορεσμό σε οξυγόνο, από ότι το οξυγονωμένο αίμα των φλεβών στις τελικές λάχνες του πλακούντα (Φ). Κάθε κοτυληδόνα του πλακούντα αγκιστρώνεται μέσω προσκολλητικών λαχνών (ΠΛ) στο φθαρτό.

Ανωμαλίες κατά την εμφύτευση

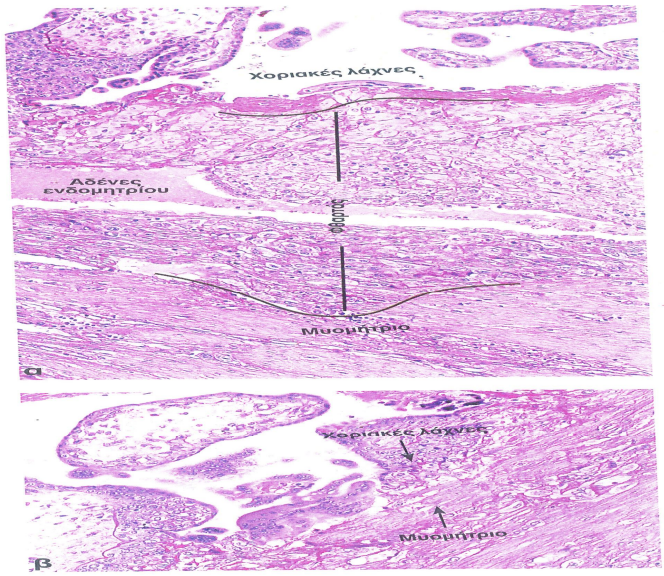
Παράλληλα με τις πρώτες διαιρέσεις του γονιμοποιημένου ωαρίου και την μετακίνησή του διαμέσου της σάλπιγγας προς τη μήτρα, το ενδομήτριο μετατρέπεται σε φθαρτό χιτώνα. Η δράση της προγεστερόνης, που εγκαθίσταται μετά την ωορρηξία, οδηγεί σε μεγάλη αύξηση του όγκου των ινοβλαστών του ενδομητρίου και στη μετατροπή τους σε φθαρτοειδή κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό η εμφύτευση και η περαιτέρω ανάπτυξη της βλαστοκύστης λαμβάνουν χώρα σε σημαντική απόσταση από το μυομήτριο.

Ανωμαλίες εμφύτευσης είναι:

α) Ο στιφρός (διεισδυτικός) πλακούντας (εικόνα 15).

β) Ο προδρομικός πλακούντας

γ) Η εξωμήτριος κύηση

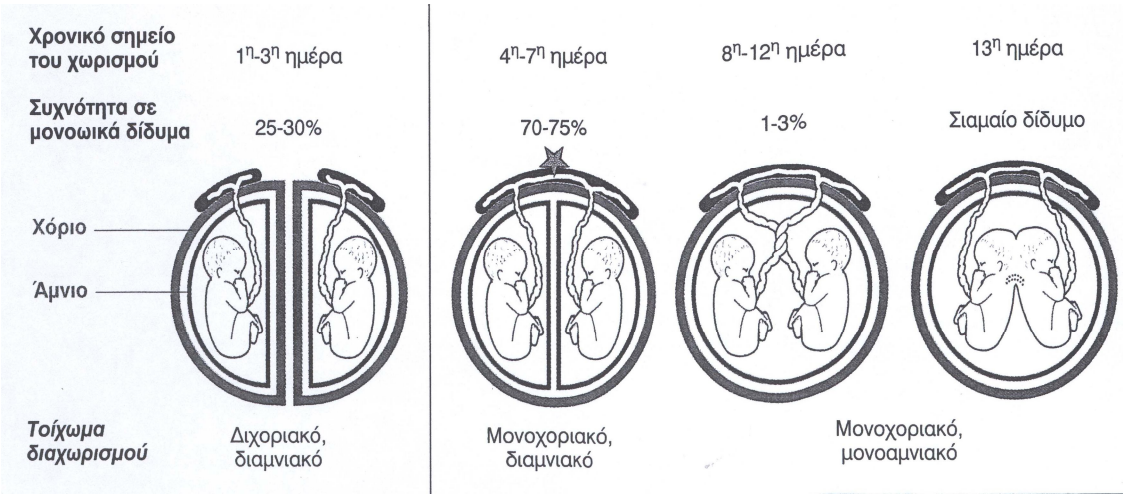


Εικόνα 15. Φυσιολογική βασική πλάκα και Placenta accreta.
α. *Οι χοριακές λάχνες προσκολλώνται σε ενδομήτριο που έχει υποστεί φθαρτοειδή μετατροπή, και δεν έρχονται σε επαφή με το μυομήτριο. Χρώση PAS, x90.*
β. *Στον Placenta accreta η «μονωτική στιβάδα» του φθαρτού είναι ατελής και οι λάχνες προσκολλώνται απευθείας στο μυομήτριο. Χρώση PAS,X150*

Ζυγωτία και εμβρυϊκοί υμένες

Τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν κοινές ή χωριστές αμνιακές και χοριακές κοιλότητες, ανάλογα με το χρονικό σημείο του χωρισμού των εμβρύων (Εικόνα 16).

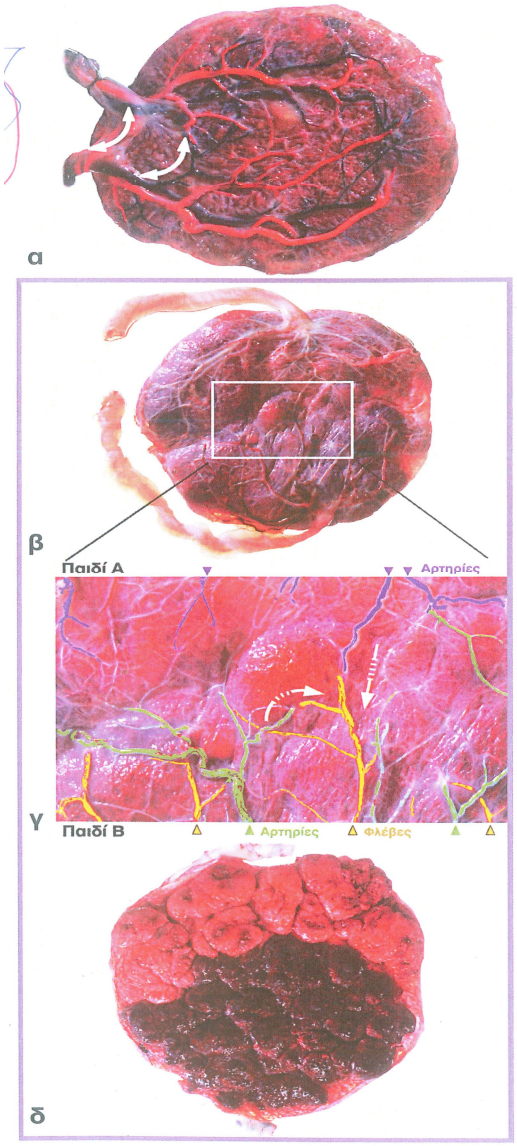
Τα διζυγωτικά δίδυμα έχουν πρακτικά πάντοτε χωριστές χοριακές κοιλότητες (διχοριακά). Ιστολογικά παρατηρείται χοριακός ιστός στο διάφραγμα που χωρίζει τις δύο αμνιακές κοιλότητες. Δεδομένου όμως ότι και μονοζυγωτικά δίδυμα μπορεί να είναι διχοριακά, αν ο χωρισμός γίνει ενωρίς, η παραπάνω διάταξη δεν δίνει ασφαλείς πληροφορίες όσον αφορά στη ζυγωτία. Εάν όμως κατά την ιστολογική εξέταση του διαχωριστικού διαφράγματος αποκλειστεί η παρουσία χορίου (μονοχοριακό), τότε με πιθανότητα 99% πρόκειται για μονοζυγωτικά δίδυμα.



Εικόνα 16. Μονοζυγωτικά δίδυμα. *Με το χωρισμό ενός γονιμοποιημένου ζυγώτη προκύπτουν μονοζυγωτικά δίδυμα. Όταν ο χωρισμός είναι πρώιμος (μέχρι την 3η ημέρα), κάθε έμβρυο σχηματίζει τη δική του χοριακή κοιλότητα, οπότε στο διάφραγμα που χωρίζει τα έμβρυα, ανευρίσκονται δύο αμνιακές και δύο χοριακές στιβάδες. Αυτή η διευθέτηση υπάρχει και σε διζυγωτικά δίδυμα. Αν ο χωρισμός των ζυγωτών γίνει αργότερα, τότε το διαχωριστικό διάφραγμα δεν περιλαμβάνει πλέον χόριο (μονοχοριακή-διαμνιακή κοιλότητα), και συνήθως υπάρχει σύνδεση των κυκλοφοριών στον πλακούντα (αστέρι). Σε περίπτωση που ο χωρισμός καθυστερήσει ακόμα περισσότερο, τότε προκύπτει μια κοινή αμνιακή κοιλότητα (μονοχοριακή-μονοαμνιακή) οπότε προστίθενται οι κίνδυνοι επιπλοκών από τους ομφάλιους λώρους. Πέρα από την 13η ημέρα ανάπτυξης μετά τη γονιμοποίηση, ο χωρισμός σε δύο έμβρυα μπορεί να γίνει μόνο ατελώς.*

Εμβρυοεμβρυϊκή μετάγγιση (σύνδρομο υποκλοπής)

Στο 80% όλων των μονοζυγωτικών διδύμων, οι πλακουντιακές κυκλοφορίες είναι συνδεδεμένες. Όταν σε μια χοριακή κοτυληδόνα του ενός εμβρύου προσάγεται αρτηριακό αίμα, το οποίο αποχετεύεται φλεβικώς στο άλλο, παρατηρείται μια άνιση κατανομή του αίματος μεταξύ των διδύμων κατά την κατευθυνόμενη αυτή επικοινωνία (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Εμβρυοεμβρυϊκή μετάγγιση (σύνδρομο υποκλοπής). α. *Μονοχοριακός πλακούντας διδύμων με μεγάλες αρτηριοαρτηριακές και φλεβοφλεβικές συνδέσεις μέσα στην καλυπτική πλάκα (βέλη). Εδώ μπορεί να συμβεί μια οξεία μετατόπιση του όγκου του αίματος, όταν σε ένα από τα έμβρυα υπάρξει πτώση της πίεσης στην αρτηριακή ή τη φλεβική περιοχή («οξεία μετάγγιση»),* ***β.*** *Μονοχοριακός πλακούντας, στον οποίο οι εκφύσεις των ομφάλιων λώρων απέχουν αρκετά και δεν υπάρχουν συνδέσεις μεταξύ των αγγείων. Τα αγγεία του πλακούντα έχουν πληρωθεί με διαφορετικά έγχρωμα διαλύματα,* ***γ.*** *Καταδεικνύεται ότι μια περιοχή (που αντιστοιχεί στο πλαίσιο της προηγούμενης εικόνας) δέχεται αίμα αρτηριακώς και από τις δύο πλευρές, το οποίο αφού διατρέξει την τριχοειδική κοίτη των χοριακών λαχνών, αποχετεύεται φλεβικώς μόνο προς τη μια πλευρά.* ***δ.*** *Λόγω της «χρόνιας εμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης» μπορούμε να διακρίνουμε στον πλακούντα μια αναιμική και μια συμφορητική περιοχή, πράγμα που είναι ιδιαίτερα σαφές στη βασική πλευρά. Από τα δύο παιδιά που γεννήθηκαν το ένα είχε αιματοκρίτη 64 και το άλλο 49.*

Εάν υπάρχουν πολλαπλές επικοινωνίες, οπότε εξισορροπείται ποσοτικά η κατανομή του αίματος, μέσω βαλβιδικών μηχανισμών που καθορίζουν τη ροή, τότε και τα δύο δίδυμα αναπτύσσονται αδιατάρακτα. Αν όμως κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του πλακούντα ή λόγω εμφράκτου μεμονωμένων κοτυληδόνων, διαταραχθεί αυτή η εξισορρόπηση, τότε το ένα από τα δίδυμα γίνεται υπερτροφικό, ενώ το άλλο αναιμικό και υποτροφικό. Η κατάσταση αυτή μπορεί συχνά να αντιρροπιστεί για μερικές εβδομάδες της ενδομητρικής ζωής, με

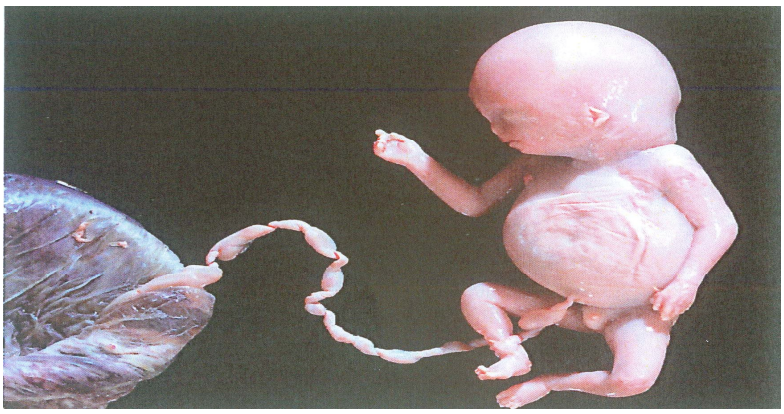
προσαρμοστικά φαινόμενα στην ανάπτυξη των οργάνων των διδύμων και μέσω διαφορετικής αποβολής υγρών. Συνολικά πάντως η θνητότητα της εμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης είναι υψηλή.

Κυκλοφορικές διαταραχές

Οι κυκλοφορίες αίματος της μητέρας και του εμβρύου συνυπάρχουν και συντονίζονται λειτουργικά από ένα κοινό όργανο, τον πλακούντα. Η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ εμβρύου και μητέρας μπορεί να διαταραχθεί και από τις δύο πλευρές.

Επιπλοκές του ομφάλιου λώρου

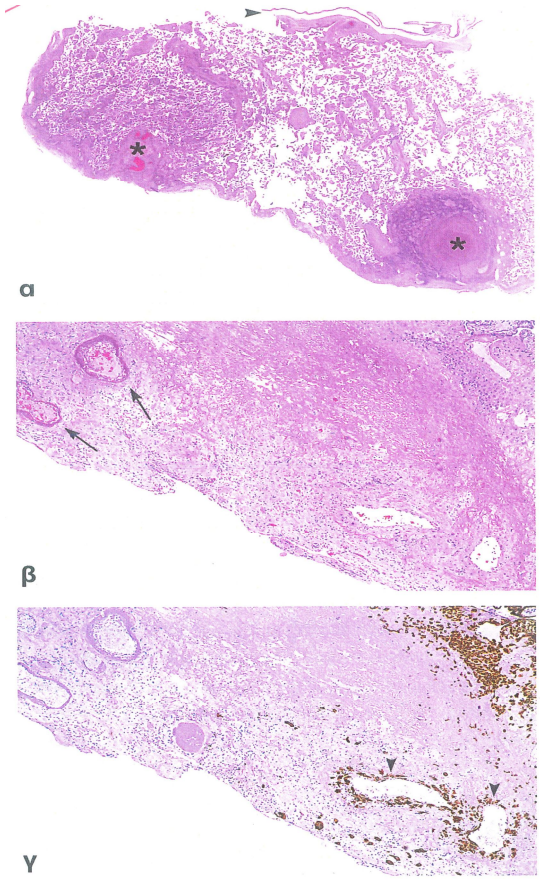
Η εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσα στον ομφάλιο λώρο μπορεί να διαταραχθεί λόγω γνήσιων κόμβων ή λόγω πολλαπλών περιτυλίξεων στο λαιμό ή τα άκρα του εμβρύου. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτό οδηγεί άμεσα σε ενδομητρικό θάνατο, συχνότερα όμως παρατηρείται μια διαλείπουσα κυκλοφορική διαταραχή. Λόγω της έντονα κυμαινόμενης αιμάτωσης του πλακούντα, παρατηρούνται ενδοθηλιακές αντιδράσεις στα αιμοφόρα αγγεία του εμβρύου. Οι ενδοθηλιακές αυτές υπερπλασίες προκαλούν την καλούμενη αποφρακτική ενδαγγειοπάθεια με στένωση του αυλού στα αγγεία των χοριακών λαχνών.



Εικόνα 18*.Ένας κόμβος στον ομφάλιο λώρο κοντά στο δεξιό μηρό του εμβρύου, οδήγησε σε ενδομήτριο θάνατο.*

Έμφρακτο του πλακούντα και μεσολάχνια θρόμβωση

Η διακοπή της μητρικής κυκλοφορίας στο μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα οδηγεί σε ισχαιμία και σε χωροταξικά αφοριζόμενη νέκρωση χοριακών λαχνών. Τα νωπά έμφρακτα είναι βαθυέρυθρα(εικόνα 19) και τα όριά τους από το παρέγχυμα του πλακούντα που δέχεται ακόμα μητρικό αίμα, δεν διακρίνονται εύκολα. Ένα παλαιότερο έμφρακτο εμφανίζεται ως σαφώς αφοριζόμενη, ερυθρόφαιη έως λευκόφαιη, συμπαγής εστία. Μεγαλύτερες, κατά προσέγγιση κωνικές νεκρώσεις του πλακουντιακού παρεγχύματος οφείλονται σε ισχαιμία μιας εμβρυϊκής κυκλοφορικής μονάδας (κοτυληδόνας) και αποκαλούνται κοτυληδονικά έμφρακτα.Στα μικρότερα αρχόμενα μικροσκοπικά έμφρακτα, με έντονη ισχαιμία, οι χοριακές λάχνες εγκλωβίζονται μέσα σε ομογενείς μάζες ινώδους.



Εικόνα19. Διαταραχή της αιμάτωσης του πλακούντα και παθολογική ανατομική των ελικοειδών αρτηριών. α. *Ο πλακούντας εμφανίζει δύο μεσολάχνιους θρόμβους που φθάνουν στη βασική πλάκα (αστερίσκοι) και γειτονεύουν με λάχνες με έμφρακτο (η κεφαλή του βέλους είναι μεταξύ του αμνιακού επιθηλίου και της χοριακής πλάκας). Αιματοξυλίνη-ηωσίνη x5.* ***β.*** *Αιτία αυτού του εμφράκτου είναι η μείωση προσφοράς μητρικού αίματος λόγω «οξείας αθηρωμάτωσης» σε μια ελικοειδή αρτηρία (βέλη). Αιματοξυλίνη-ηωσίνη x 100.* ***γ.*** *Στην περίπτωση της «οξείας αθηρωμάτωσης» απουσιάζει η φυσιολογική τροφοβλαστική διήθηση στο*

αγγειακό τοίχωμα· αντίθετα, η διήθηση αναγνωρίζεται εύκολα σε μια μη παθολογική ελικοειδή αρτηρία (κεφαλές βελών). Ανοσοϊστοχημική χρώση για κυτταροκερατίνες. Μεγέθυνση x 100.

Γίνεται λόγος για μεσολάχνιο θρόμβο όταν οι χοριακές λάχνες απωθούνται και διαχωρίζονται από συλλογή αιματοπηγμάτων μέσα στο μεσολάχνιο χώρο. Οι διάφορες μορφές των μεσολάχνιων διαταραχών της αιμάτωσης συχνά συνυπάρχουν. Η αιτιολογία τους είναι πολύπλευρη και συχνά δεν είναι δυνατόν να ταυτοποιηθεί. Στην περίπτωση της υπερτασικής νόσου της κύησης παρατηρούνται τυπικά εκτεταμένες παλαιές και νωπές διαταραχές της αιμάτωσης, που πολλές φορές συνδέονται με πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα.

Φλεγμονή πλακούντα.

Αλλοιώσεις, που αναγνωρίζονται σήμερα, ως μορφές εκφύλισης και νέκρωσης, στο παρελθόν είχαν περιγραφεί ως πλακουντίτις. Όμως,ειδικά στις περιπτώσεις της πρόωρης και σε παράταση ρήξης μεμβρανών, βακτήρια διεισδύουν στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα. Όταν ανευρίσκονται μονοπύρηνα ή πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα, είναι μητρικής προέλευσης.

Doppler υπερηχογραφία στη Μαιευτική

Η πρώτη εμφάνιση της μαιευτικής ή γυναικολογικής υπερηχογραφίας χρονολογείται το 1958 με τη δημοσίευση της ιστορικής ανακοίνωσης από τον Ian Donald και συνεργάτη του. Από τότε, έχει γίνει μεγάλη πρόοδος και η υπερηχογραφία έχει γίνει εντελώς ***απαραίτητο διαγνωστικό εργαλείο για τους μαιευτήρες.*** *Η χρήση των real-time υπερήχων και η πρόοδος στην ευκρίνεια εικόνας με την εισαγωγή υψηλής συχνότητας κεφαλών έχουν δώσει τη δυνατότητα ακριβούς διάγνωσης και έχουν* ***κάνει επανάσταση στη διαγνωστική κι επίσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση διάφορωνν κλινικών καταστάσεων.*** *Επίσης χρόνια πριν, η εκτίμηση της πυελικής αιματικής κυκλοφορίας απαιτούσε αγγειογραφία, παρόλο που ο Satomura*[233] *απέδειξε πρώτα, το 1957, ότι η τεχνική Doppler είχε την ικανότητα να εκτιμήσει τη ροή του αίματος. Σχεδόν δεκαετίες πέρασαν μέχρι η τεχνική να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της ροής του αίματος στις εμβρυϊκές ομφαλικές αρτηρίες*[234]*.*

ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Doppler μέθοδοι

Το φαινόμενο Doppler περιγράφηκε πρώτα από τον Christian Doppler τον 19^{ο} αιώνα. Στην απλουστευμένη του εκδοχή, αυτό το φαινόμενο το έχουμε βιώσει όλοι μας στην καθημερινή ζωή. Η ένταση του ήχου ενός κινουμένου αντικειμένου (π.χ. τρένου) αλλάζει όταν η απόσταση ανάμεσα στον παρατηρητή και την πηγή αλλάζει. Αυτή η αλλαγή οφείλεται στη σχετική κίνηση ανάμεσα στον παρατηρητή και το αντικείμενο και είναι γνωστή ως Dopper shift (αλλαγή ταχύτητας) και είναι μια συνέπεια του φαινομένου Doppler. Συνεπώς, όταν η συχνότητα του ήχου εκπέμπεται από

στατική πηγή, και η γωνιά εκπομπής είναι γνωστή, η αλλαγή ταχύτητας(π.χ. η διαφορά ανάμεσα στην εκπεμπόμενη κι ανακλώμενη συχνότητα) μπορεί να υπολογιστεί, καθώς συσχετίζεται με την ταχύτητα της σχετικής κίνησης ανάμεσα στο στόχο ή το μέσο μεταφοράς. Αυτή η σχέση ορίζεται από τον τύπο

$$f_D = 2fo\ V \cos \theta / C$$

όπου f_D = αλλαγή ταχύτητας, f_0 = συχνότητα εκπομπής, V = ταχύτητα της κίνησης,θ = η γωνία πρόπτωσης, c = η ταχύτητα του ήχου μέσα στον ιστό.

Ημιποσοτική εκτίμηση

Βασικοί διφορούμενοι όροι εμπεριέχονται στις μετρήσεις Doppler κι έχουν οδηγήσει στην ημιποσοτική εκτίμηση των κυματομορφών. Εδώ αξιολογείται η συσχέτιση ανάμεσα στο συστολικό και διαστολικό «στοιχείο» των κυματομορφών. Διάφορες εξισώσεις έχουν προταθεί για να προσδιορίσουν τις ιδιότητες του «φάσματος» Doppler.Η πιο συνήθης στις μαιευτικές εφαρμογές είναι ο δείκτης παλμικότητας (PI = Pulsatility index) και ο δείκτης αντίστασης (RI= Resistant index, επίσης δείκτης Pourcelot).

PI=S-D/A

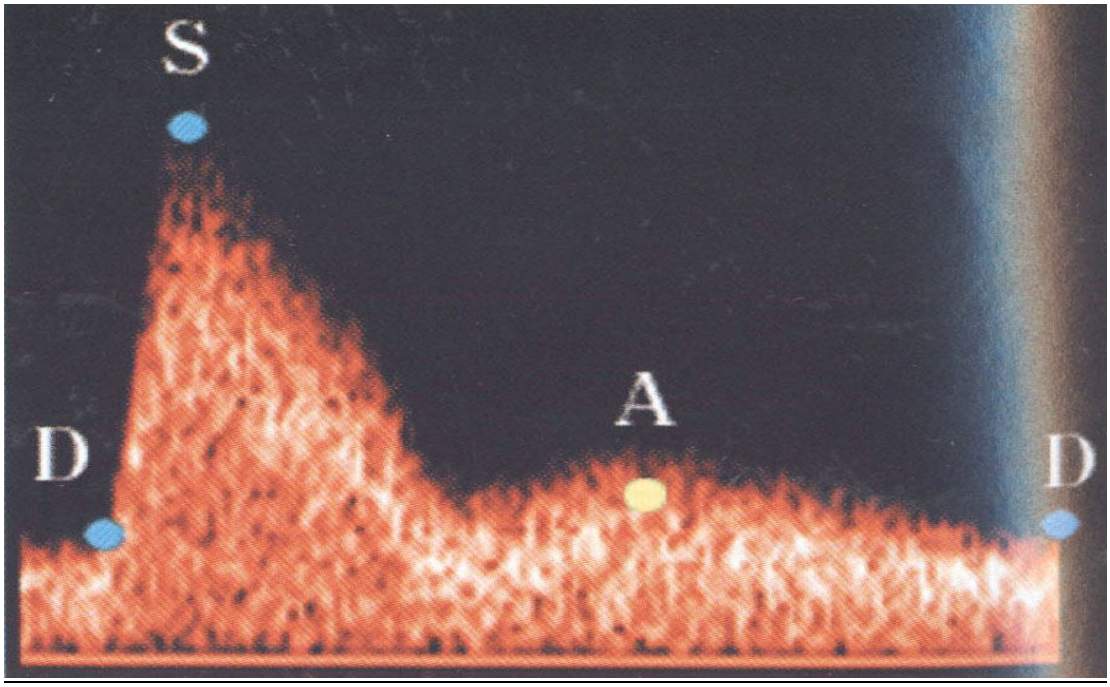
RI=S-D/S

S/D ratio

όπου S = μέγιστη συχνότητα αιχμής συστολής,

D = τελοδιαστολική συχνότητα,

A = μέση συχνότητα (σχήμα 8).



Σχήμα 8

Η σχέση ανάμεσα σε αυτούς τους δείκτες έχει εκτιμηθεί και βρέθηκε ότι σχετίζονται πολύ μεταξύ τους[235]*. Όπως φαίνεται από τις εξισώσεις, όταν D=0, ο RI θα είναι 1, ενώ ο PI θα έχει οποιαδήποτε τιμή >1. Επομένως, κάτω απ' αυτές τις συνθήκες, ο PI θα είναι πιο διαφωτιστικός από τον RI. Επιπρόσθετα ο PI λαμβάνει υπόψιν όλη την κυματομορφή κι όχι μόνο τη μέγιστη κι ελάχιστη τιμές, όπως ο RI.*

Οι PI και RI αντικατοπτρίζουν την αντίσταση ροής[235,236]*. Από θεωρητική άποψη, η αντίσταση στα περιφερικά αγγεία ορίζεται από την αναλογία της μέσης πίεσης ως προς τη μέση ροή. Όμως αυτό θα ήταν η μόνη αλήθεια, σε ένα σταθερό κι όχι σφύζον παλμικό σύστημα. Στις κλινικές εφαρμογές, η ροή του αίματος εκτιμάται σε μια σφύζουσα – παλμική αρτηριακή κυκλοφορία. Έτσι, η πίεση αλλάζει κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Τότε, η περιφερική αντίσταση αντικαθίσταται από την αγγειακή αντίσταση*[236]*. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία, οι δύο όροι χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά. Η* ***αγγειακή αντίσταση***

αντικατοπτρίζει την αναλογία της πίεσης εισροής και την ροή σε μια συγκεκριμένη θέση των αγγείων, η αντίσταση των οποίων επηρεάζεται από την προσαρμογή(χωρητικότητα) και επαγωγιμότητα. Ενώ η επαγωγιμότητα μπορεί να εξεταστεί ελάχιστα σε ένα αγγείο, η προσαρμοστικότητα-χωρητικότητα επηρεάζεται από την ελαστικότητα του αγγειακού τοιχώματος[236,237]*. Αντίσταση και χωρητικότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα. Έτσι η αγγειοδιαστολή έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση και η αγγειοσύσπαση, αντίθετα, οδηγεί σε αύξηση της αντίστασης*[236,237]*. Η πίεση και η ταχύτητα αλλάζει προς την περιφέρεια ενός οργάνου.*

Συνεπώς, οι κυματομορφές των αρτηριών αλλάζουν. Το εύρος της μεταβολής συχνότητας (π.χ. παλμικότητα) μειώνεται, η κυματομορφή διευρύνεται και το πρώην διαστολικό notch εξαφανίζεται.

Doppler υπερηχογραφικές εξετάσεις πλακούντα.
Μητριαίες αρτηρίες

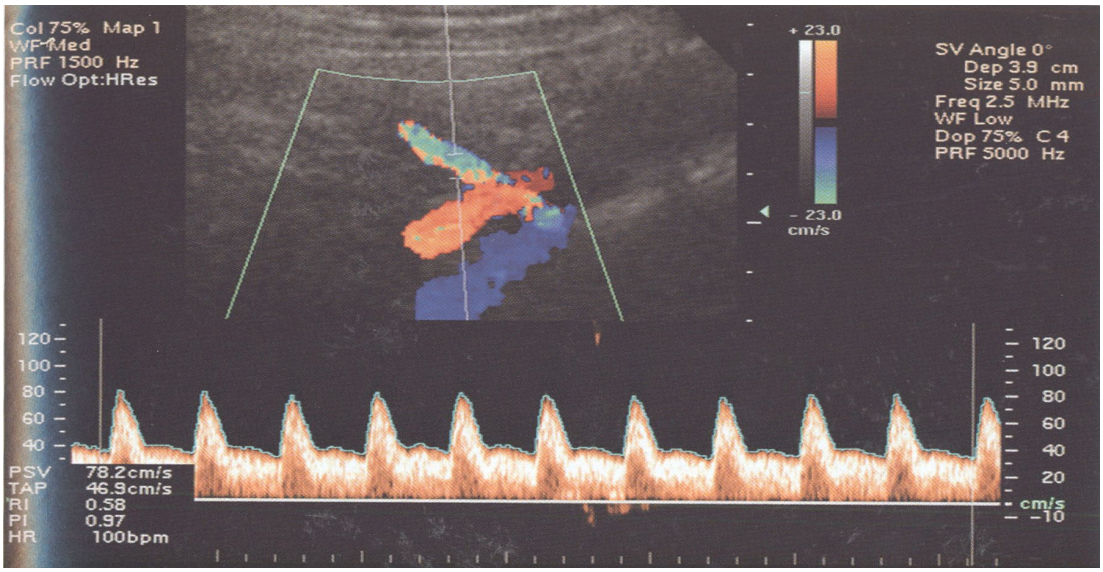
Η κύρια αρτηριακή παροχή αίματος στη μήτρα προέρχεται από τις μητριαίες αρτηρίες. Η μητριαία αρτηρία εκπορεύεται από την έσω λαγόνια αρτηρία που αποτελεί την κύρια αιματική παροχή της πυέλου. Καθώς κατέρχεται πρόσθια και κάτω κατά μήκος του τοιχώματος της πυέλου, η έσω λαγόνια αρτηρία δίνει πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους, που παίρνουν το όνομά τους από το πέρας τους. Η μητριαία αρτηρία είναι κλάδος του πρόσθιου κλάδου της έσω λαγονίου που πορεύεται πρόσθια του ανελκτήρα του ορθού και φθάνει στον ισθμό της μήτρας μέσω του κύριου συνδέσμου, όπου συνοδεύεται από το πλέγμα των μητριαίων φλεβών.[238]

Η μητριαία αρτηρία δίνει κλάδους στον τράχηλο και κόλπο και συνεχίζει προς τα άνω στις πλευρικές περιοχές της μήτρας ανάμεσα στα πέταλα του πλατέος συνδέσμου. Σχηματίζει ένα αγγειακό τόξο μαζί με την ωοθηκική αρτηρία. Αυτό το αγγειακό τόξο τροφοδοτεί τη σάλπιγγα, τον

στρογγύλο σύνδεσμο και την ωοθήκη. Η μητριαία αρτηρία δίνει μικρούς κλάδους (τοξοειδείς αρτηρίες) στην πορεία της. Η τοξοειδής αρτηρία δίνει ακτινωτούς κλάδους που διατιτραίνουν το μέσο τριτημόριο του μυομητρίου. Οι κλάδοι των τοξοειδών αρτηριών ονομάζονται βασικές και σπειροειδείς αρτηρίες.Οι σπειροειδείς αρτηρίες, περίπου 200 στον αριθμό, τερματίζουν σε τριχοειδές πλέγμα που εκτείνεται στην υποεπιθηλιακή ζώνη.[239] Οι βασικές αρτηρίες εντοπίζονται πιο άμεσα στην έξω στιβάδα του ενδομητρίου.Οι μητριαίες φλέβες πορεύονται και σε κάθετο και σε διαμήκη άξονα. Τοπικές διευρύνσεις (λίμνες) παρουσιάζονται στα σημεία διασταύρωσης των φλεβών.

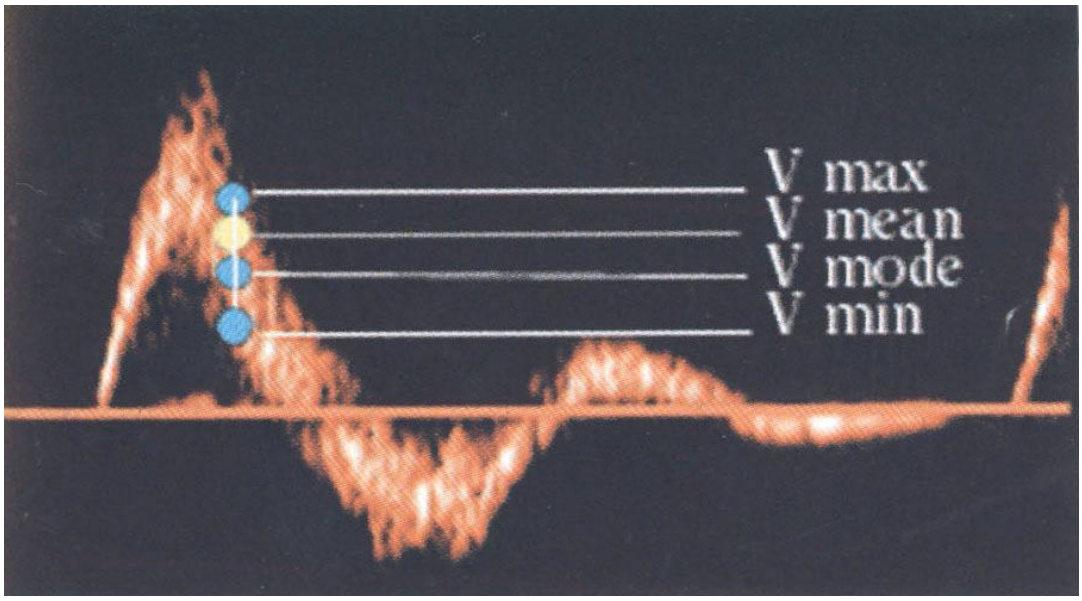
Στην Doppler υπερηχογραφική εξέταση, ο κύριος κλάδος της μητριαίας αρτηρίας εντοπίζεται εύκολα στη συμβολή τραχήλου - σώματος μήτρας. Μετρήσεις Doppler υπερηχογραφίας εκτελούνται κοντά σ' αυτή τη θέση, όπου η διασταύρωση ανάμεσα στα μεγαλύτερα λαγόνια αγγεία και τη μητριαία αρτηρία μπορεί να ανιχνευτεί στη real-time, έγχρωμη απεικόνιση.

Σχήμα 9. *Απεικόνιση της μητριαίας αρτηρίας και του κύματος ροής σε έγκυο γυναίκα (25η εβδομάδα κύησης). Βλέπουμε τη διασταύρωση ανάμεσα στη μητριαία αρτηρία και τα λαγόνια αγγεία. Η κυμαινόμενη ταχύτητα ροής (FVW: flow velocity waveform) δεν έχει εντομή (notch),RI = 0.58*



Στην εγκύμονα μήτρα, προοδευτική μεταβολή από κυκλοφορία υψηλής αντίστασης χαμηλού όγκου σε κυκλοφορία χαμηλής αντίστασης μεγάλου όγκου εγκαθιδρύεται κατά το πρώτο τρίμηνο. Αυτή η μεταβολή, προγραμματισμένη να εφοδιάσει με ικανή παροχή αίματος το μεσολάχνιο χώρο δια μέσου των μητρικών σπειροειδών αρτηριών,[240] είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου και πραγματοποιείται από τις μεταβολές των αγγείων του πλακούντα και τις χαρακτηριστικές ιδιότητες του ενδοθηλίου και των μυών της μήτρας.

Σχήμα 10.Κυματομορφή έξω λαγονίου.



Μετά την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο επιθήλιο του ενδομητρίου, η τροφοβλάστη αρχίζει να πολλαπλασιάζεται γρήγορα. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα τότε διεισδύουν στο επιθήλιο του ενδομητρίου και το υποκείμενο στρώμα. Λίγο αργότερα, τα τροφοβλαστικά κύτταρα εξαπλώνονται από τις απολήξεις των προσφυόμενων λαχνών(πρωτογενείς λάχνες που προσφύονται στο βασικό φθαρτό) και διατιτραίνουν- διαβρώνουν τον αυλό των σπειροειδών αρτηριών που βρίσκονται στο φθαρτό. Αυτά τα ενδαγγειακά τροφοβλαστικά κύτταρα αντικαθιστούν το ενδοθήλιο των

σπειροειδών αγγείων. Συνεπώς, η μυοελαστική κατασκευή του αγγειακού τοιχώματος διαταράσσεται και οι σπειροειδείς αρτηρίες μεταβάλλονται σε χαλαρά,σαν σάκο, διογκωμένα, χαμηλής αντίστασης κανάλια ώστε να προσαρμοστούν στις απαιτήσεις του αναπτυσσόμενου εμβρύου.

Η τροφοβλαστική διείσδυση επιταχύνεται προοδευτικά και εδραιώνεται καλά πριν τις 18 εβδομάδες κύησης. Μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου, αυτές οι αλλαγές στις σπειροειδείς αρτηρίες εκτείνονται στο σημείο σύνδεσης φθαρτού – μυομητρίου.[241] Ανάμεσα στην 14η και 16η εβδομάδα κύησης η διείσδυση της τροφοβλάστης φθάνει στα ενδομυομητρικά μέρη των σπειροειδών αρτηριών, εκτεινόμενη μέχρι τα άμεσα τμήματα αυτών των αγγείων.[241]

Υπάρχουν διαφωνίες εάν το μεσολάχνιο διάστημα έχει αιματική ροή στην αρχή του πρώτου τριμήνου. Σύμφωνα με την κλασσική θεωρία, όταν τα σπειροειδή αγγεία έχουν διεισδύσει στην τροφοβλάστη συνέχονται με την συγκυτιοτροφοβλάστη και η μεσολάχνια κυκλοφορία αρχίζει. Αυτή η άποψη αμφισβητήθηκε από τους Hustin και Schaaps[242] το 1987.

Σύμφωνα με αυτούς τους ερευνητές, δεν υπάρχει συνεχής αιματική ροή στο μεσολάχνιο διάστημα πριν τις 12 εβδομάδες κύησης και το αναπτυσσόμενο έμβρυο απομονώνεται από τη μητρική κυκλοφορία από στοιχεία του τροφοβλαστικού περιβλήματος. Αυτές οι παρατηρήσεις έγιναν με τη χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας, μεσολάχνιας υστεροσκόπησης και εξέταση δείγματος υλικού χοριακών λαχνών κι έδειξαν ότι τα άκρα των σπειροειδών αρτηριών αποφράσσονται από τροφοβλαστικά «φραγμάτια», και ο μεσολάχνιος χώρος διαποτίζεται από ένα διαφανές υγρό σ' αυτό το στάδιο της κύησης.[243]

Τελευταίες μελέτες Doppler[244,245] δεν μπόρεσαν να προσδιορίσουν οποιαδήποτε αιματική ροή στο μεσολάχνιο διάστημα. Ωστόσο, πιο πρόσφατες έρευνες Doppler στις οποίες χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός

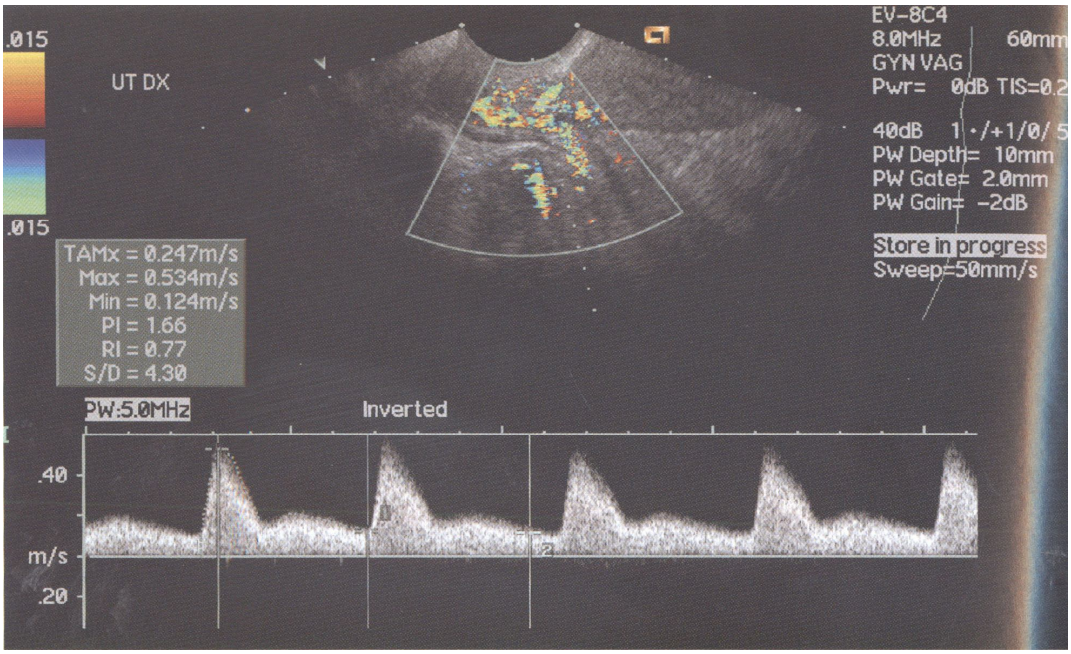
μεγαλύτερης ευαισθησίας και παράγοντες ηχοενίσχυσης σε Rhesus πιθήκους[246,247] και ανθρώπους[248,249] έχουν ανόμοια συμπεράσματα.

Σύμφωνα με νεότερες παρατηρήσεις, η αγγειακή αντίσταση στις μητριαίες αρτηρίες αρχίζει να μειώνετται γραμμικά και εκθετικά με αύξηση της αιχμής (peak) της ταχύτητας συστολής[248,250] από τις 5-7 εβδομάδες.Πιο πρόσφατα στοιχεία προκύπτουν από διαστήματα μελέτης 5-12 εβδομάδων, όμως οι ερευνητές προτείνουν ότι αυτές οι μεταβολές δεν μπορούν να γίνουν εμφανείς πριν τη 10η εβδομάδα. Αυτό συμφωνεί με τις νεώτερες παρατηρήσεις των Dicuey και Hower.[251] Σύμφωνα με τους τελευταίους, ο όγκος αίματος της μητριαίας αρτηρίας αυξάνει πολύ προοδευτικά από τα 77 ml/min την 5η εβδομάδα σε 159 ml/min τη 10η εβδομάδα και αυξάνεται πιο γρήγορα στο επίπεδο των 665 ml/min τη 16η εβδομάδα. Μεταγενέστερη μελέτη επίσης έδειξε ότι ο όγκος αίματος της μητριαίας αρτηρίας αυξάνει αργά μέχρι τη 10η ή 12η εβδομάδα,αλλά μετά λαμβάνει χώρα μια γρήγορη αύξηση.[252]

Οι αξιοσημείωτες μεταβολές στην αιμοδυναμική της μητριαίας αρτηρίας ανάμεσα στις 10 ή 12 εβδομάδες, όσον αφορά τον όγκο αίματος και την αντίσταση, δεν θάπρεπε να ληφθούν ως απόδειξη αργής έναρξης της μεσολάχνιας κυκλοφορίας, όπως είχε προταθεί.[252] Σε αντίθεση με τη σχετικά αργότερη έναρξη αυτών των μεταβολών στη μητριαία αρτηρία, μια γραμμική μείωση στην αντίσταση ροής αίματος στις σπειροειδείς αρτηρίες μπορεί να προσδιοριστεί ήδη από τις 4-7 εβδομάδες, μια παρατήρηση που αναφέρθηκε επίμονα από πολλούς ερευνητές.[252,248] Αυτή η χρονική καθυστέρηση λίγων εβδομάδων μπορεί να είναι αναπόφευκτη εξαιτίας του σημαντικά μεγάλου πλακουντιακού όγκου.Επίσης η εμπλοκή των σπειροειδών αρτηριών ίσως είναι αναγκαία, πριν προσδιοριστεί οποιαδήποτε επίδραση στην κύρια μητριαία αρτηρία. Παρόλα αυτά, η αξιοσημείωτη μείωση στην αντίσταση της μητριαίας αρτηρίας στις 8-10

εβδομάδες κι επίσης νωρίτερες μεταβολές στις σπειροειδείς αρτηρίες στις 4-7 εβδομάδες, μπορούν να εξηγηθούν από την τροφοβλαστική διείσδυση των σπειροειδών αρτηριών που αρχίζει αμέσως μετά την εμφύτευση.

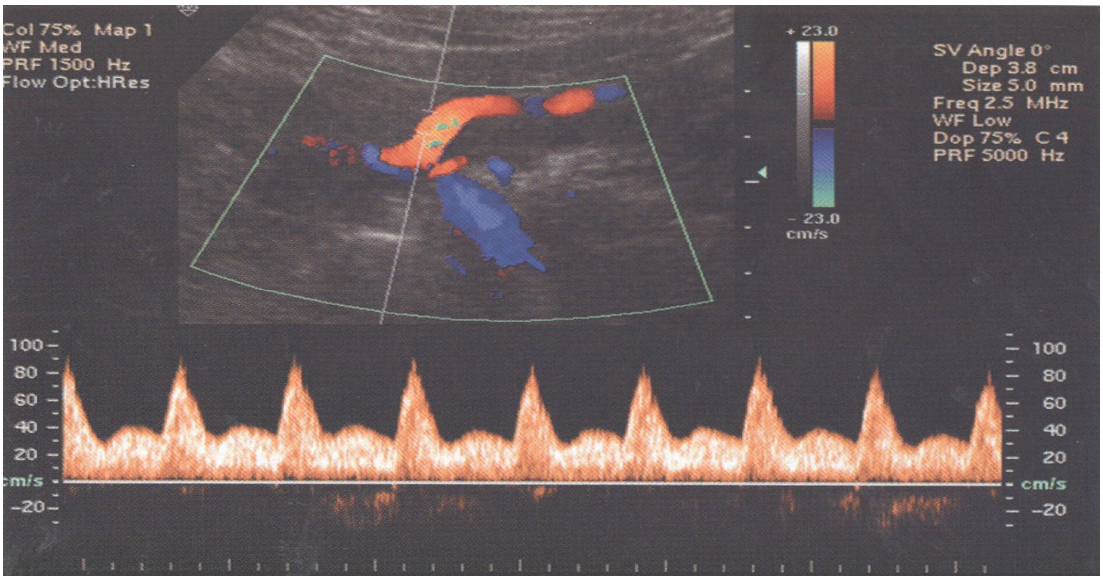
Σχήμα 11.Κυματομορφή μητριαίας αρτηρίας σε μή έγκυο.RI=0,77.



Εκτός από τις μεταβολές της αγγειακής αντίστασης,της αιχμής ταχύτητας και του όγκου αίματος, μια σημαντική μεταβολή στην κυματομορφή της ταχύτητας ροής της μητριαίας αρτηρίας είναι η εξαφάνιση της προηγούμενης διαστολικής εγκοπής (notch) κατά την έναρξη του δευτέρου τριμήνου(σχήμα 9). Η κυματομορφή (FVW) της μητριαίας αρτηρίας σε μη έγκυο γυναίκα έχει σχετική υψηλή παλμικότητα και επίσης ένα διαστολικό notch (σχήμα 11).

Το διαστολικό notch συχνά αναφέρεται απλά ως «notch». Η παρουσία του notch (σχήμα 12) ή υψηλά PI, RI σε προχωρημένη κύηση είναι δείκτες αυξημένης αγγειακής αντίστασης της μητριαίας κι εξασθενημένης μητριαίας αιματικής ροής.[253]

***Σχήμα 12**.Κυματομορφή μητριαίας σε κύηση 25 weeks.Παρουσία notch.*

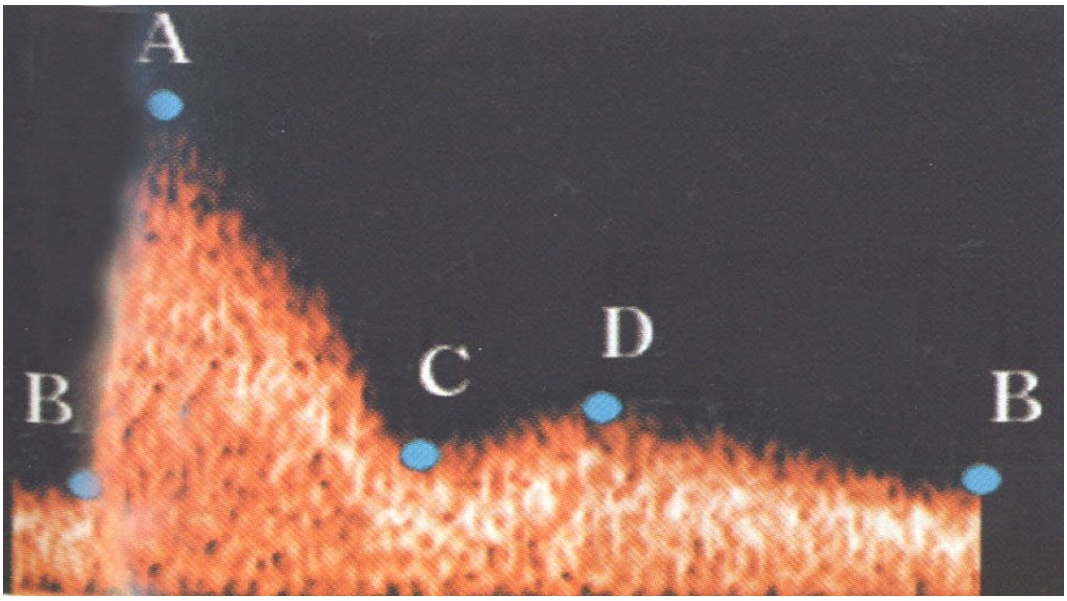


Η ποιοτική εκτίμηση του FVW σχετικά με την παρουσία ή απουσία του notch είναι ένα φανερό εύρημα στο οποίο συμφωνούν οι ερευνητές. Ωστόσο, ένα notch μπορεί περιστασιακά να μην είναι πολύ φανερό, κάνοντας δύσκολη την απόφαση για έναν αρχάριο εξεταστή. Έχει μελετηθεί αναδρομικά η αξιοπιστία της υποκειμενικής εκτίμησης της κυματομορφής της μητριαίας αρτηρίας.[254] Σε 50 εκτιμήσεις, περιλαμβάνοντας όλες τις εκβάσεις κυήσεων, και οι δυο εξεταστές είχαν πλήρη συμφωνία σε 43 περιπτώσεις. Ο δείκτης kappa ήταν 0,78 (95% confidence interval 0,63-0,93) κι έδειξε καλή συμφωνία. Από 17 γυναίκες με μη φυσιολογικές εκβάσεις κυήσεων, σε 15 και οι δύο χειριστές χαρακτήρισαν την κυματομορφή σωστά. Από 28 γυναίκες με φυσιολογικές εκβάσεις, σε 24 και οι δύο ερευνητές έφτασαν σε πλήρη συμφωνία. Η συμφωνία ανάμεσα στην υποκειμενική εκτίμηση και τη μέτρηση PI ήταν μέτρια (kappa = 0,49).

Η αξιοπιστία του προσδιορισμού ενός αρχόμενου notch μελετήθηκε πρόσφατα από τους Farrel,Chien and Mires.[255] Η ικανότητα δύο ξεχωριστών κριτών να προσδιορίσουν ένα notch σε 1.371 FVWs μητριαίων αρτηριών κρίθηκε με στατιστικές kappa. Αυτή η μελέτη έδειξε

καλή συμφωνία ανάμεσα στους παρατηρητές στην εξακρίβωση ετερόπλευρου ή αμφοτερόπλευρου notch (οι τιμές kappa ήταν 0,75 και 0,66 αντίστοιχα). Με στόχο να ξεπεραστούν τα εγγενή προβλήματα στην υποκειμενική ανάλυση, πολλοί δείκτες(σχήμα 13) έχουν εισαχθεί.[254,256.257] *Τέτοιοι είναι :A/C, D-C/B, (D-C)/(A-C), D-C (A= κορυφή της συχνότητας, B,= τελοδιαστολική συχνότητα, C = αρχόμενη διαστολική συχνότητα, D=μέγιστη διαστολική συχνότητα). Ο δείκτης που συμφωνεί περισσότερο με την οπτική εκτίμηση της κυματομορφής ήταν D-C/B (kappa = 0,81).*[254]

Σχήμα 13.*Κυματομορφή μητριαίας αρτηρίας και οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται.*



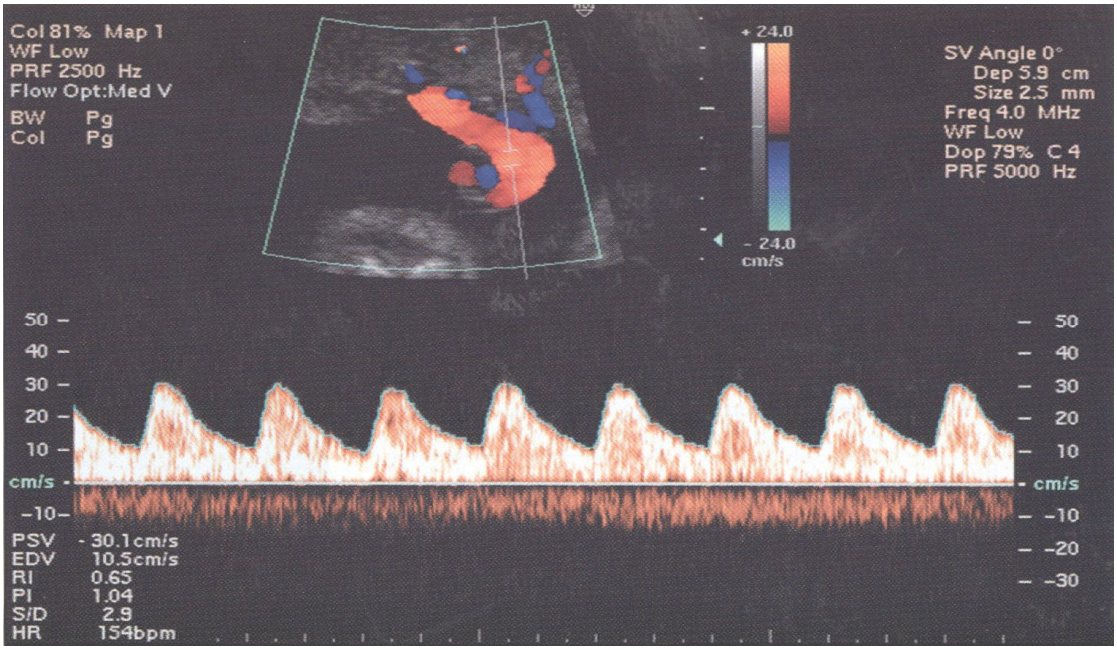
Ωστόσο, όταν εκτιμήθηκε ο ρόλος της χρήσης πολλών δεικτών στη διάγνωση των αντίξοων εκβάσεων κύησης,ο συνήθως χρησιμοποιούμενος PI (τιμή cutoff 1,5) αποδείχτηκε να είναι ο καλύτερος, ακολουθούμενος από τον A/C (τιμή cutoff 3.0) και (D-C)/B (τιμή cutoff 0,15). Σε συμφωνία με τις προηγούμενες παρατηρήσεις αυτή η μελέτη έδειξε ότι η μέτρια ή σοβαρά ανώμαλη κυματομορφή προβλέπει μια κακή έκβαση κύησης, ενώ μια ήπια παθολογική κυματομορφή δεν προβλέπει κακή έκβαση.Επιπλέον, οι αντικειμενικές μετρήσεις της κυματομορφής συσχετίζονται καλά με την

υποκειμενική ποιοτική εκτίμηση από έμπειρους ερευνητές.[254,256] *Αυτό μπορεί να υπερνικήσει τις δυσκολίες της χρησιμοποιούμενης υποκειμενικής οπτικής ανάλυσης στον έλεγχο μεγάλων πληθυσμών. Σε μια αρχική μελέτη από την Irim και συν.*[256] *μια A/C τιμή≥ 2.5 στη δεξιά ή αριστερή μητριαία αρτηρία είχαν ευαισθησία 88% και ειδικότητα 86% στο να προσδιορίσει ένα notch. Όμως μια υψηλή A/C αναλογία μπορεί να συνυπάρχει με απουσία ενός notch και αντίστροφα.*[256]

ΟΜΦΑΛΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Το 40% του έργου της αριστερής κοιλίας του εμβρύου κατευθύνεται στον πλακούντα μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών.

Σχήμα 14.*Κυματομορφή της Ομφαλικής αρτηρίας.PI=1.04*

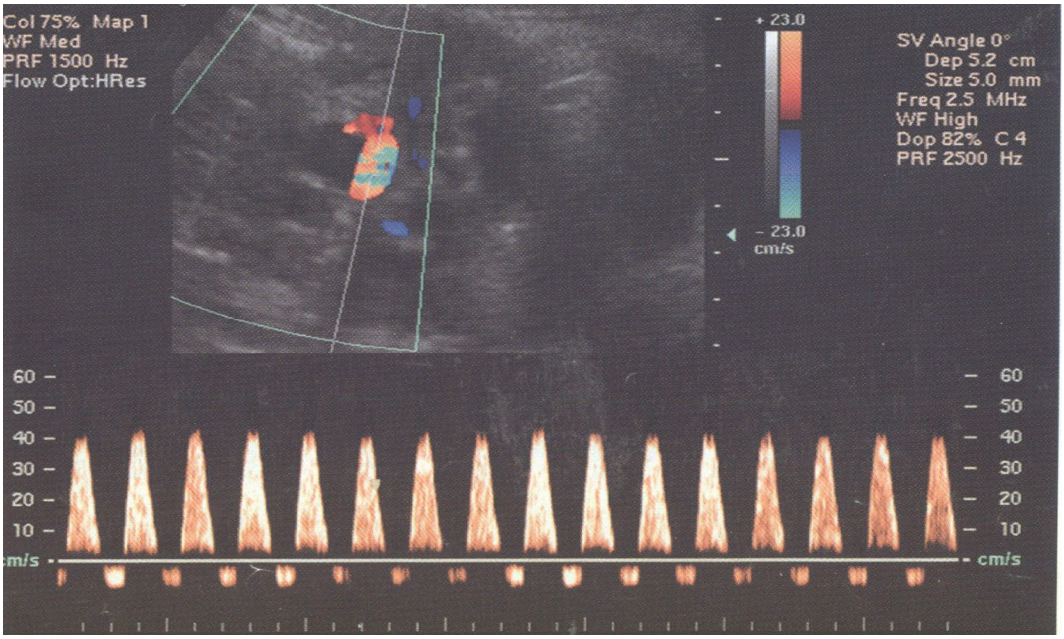


Οι μετρήσεις Doppler υπερηχογραφίας της ομφαλικής αιματικής ροής έγιναν εφικτές με την είσοδο της real-time παλμικής Doppler υπερηχογραφίας. Η εκτίμηση της ομφαλικής αιματικής ροής εφοδιάζει με πληροφορίες για την παροχή αίματος της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας.

Ο όγκος αίματος στις ομφαλικές αρτηρίες αυξάνει με την πρόοδο της κύησης. Ως φυσικό επακόλουθο η υψηλή αγγειακή αντίσταση που προσδιορίζεται στο πρώτο τρίμηνο μειώνεται πάρα πολύ με την πρόοδο της κύησης. Αυτή η μείωση στην αγγειακή αντίσταση έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη του πλακούντα και την αύξηση του αριθμού των αγγειακών καναλιών.Η χαμηλή αγγειακή αντίσταση επιτρέπει συνεχή αιματική ροή στις ομφαλικές αρτηρίες καθόλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. (σχήμα 14).

Μια αξιόλογη αύξηση στην αγγειακή αντίσταση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας οδηγεί σε μείωση του τελοδιαστολικού κύματος ή στην απουσία του. (σχήμα 15).

Σχήμα 15. *Αναστροφή τελοδιαστολικού κύματος ομφαλικής*



Οι πρώτες μελέτες έχουν καταδείξει συσχέτιση ανάμεσα σε ανώμαλη κυματομορφή και μείωση στον αριθμό των λαχνών,[258] *ανώμαλη διακλάδωση των περιφερικών λαχνών ή μειωμένη αγγείωση ή κακή*

ανάπτυξη της ενδιάμεσης και τριτογενούς λάχνης.[259,260] Αυτές οι μεταβολές μειώνουν την διαπλακουντιακή μεταφορά οξυγόνου και οδηγούν σε IUGR.

Η συσχέτιση ανώμαλης κυματομορφής της ομφαλικής αρτηρίας και εμβρυϊκής υποξαιμίας και οξείδωσης σε IUGR έμβρυα έχουν περιγραφεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν ομφαλοκέντηση.[261] Αυτό ενισχύεται περισσότερο απ' το εύρημα της σημαντικής αύξησης του αριθμού των εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων των νεογνών στα οποία ανώμαλη κυματομορφή ομφαλικής αρτηρίας με ή χωρίς σημεία ανακατανομής αίματος και IUGR διαγνώστηκε προγεννητικά.

Η εμφάνιση ανεστραμμένου τελοδιαστολικού κύματος στην κυματομορφή (σχήμα 15) είναι το τελικό βήμα στο «χείμαρρο» γεγονότων που οδηγούν σε ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο. Σε ομάδα 83 εμβρύων με απουσία ή αναστροφή τελοδιαστολικού κύματος, η περιγεννητική θνησιμότητα, αποκλείοντας τις συγγενείς ανωμαλίες, ήταν περίπου 19% όλων των θανάτων που συνέβησαν πριν τις 30 εβδομάδες κύησης.[262] Η θνησιμότητα στην ομάδα απουσίας τελοδιαστολικού κύματος ήταν 8-9% συγκρινόμενη με τη θνησιμότητα 95,7% στην ομάδα του ανάστροφου τελοδιαστολικού κύματος ($p = 0.03$).

Πολλοί δείκτες έχουν εισαχθεί για την εκτίμηση της παλμικότητας της κυματομορφής της ομφαλικής αρτηρίας. Οι PI και RI πρόσφατα αντικατέστησαν την $^{S}/_{D}$ αναλογία (S =ταχύτητα ροής κατά τη συστολή, D = ταχύτητα ροής κατά την διαστολή). Η εγκατάλειψη της $^{S}/_{D}$ αναλογίας στην ανάλυση της κυματομορφής δικαιολογείται γιατί σε απουσία τελοδιαστολικού κύματος η $^{S}/_{D}$ δεν μπορεί να μετρηθεί˙ όμοια, ο RI θα έχει μέγιστη τιμή 1. Σε αντίθεση, ο PI δεν θα επηρεαστεί. Έτσι ο PI φαίνεται να είναι κλινικά ο πιο κατάλληλος δείκτης.

Σχετικά πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η μελέτη της ομφαλικής προβλέπει τα πιο «ευένδοτα» έμβρυα στις κυήσεις υψηλού κινδύνου[263] και

μειώνει τις εισαγωγές σε νοσοκομεία, τις ημέρες παραμονής[264] *και τον αριθμό εξετάσεων όταν συγκρίθηκε με καρδιοτοκογραφικές μελέτες. Μετά-ανάλυση των προγενέστερα δημοσιευμένων και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έδειξε καθαρά ότι η εκτίμηση της υπερηχογραφίας της ομφαλικής αρτηρίας μειώνει την περιγεννητική θνησιμότητα από IUGR χωρίς αύξηση των μη αναγκαίων μαιευτικών επεμβάσεων στις κυήσεις υψηλού κινδύνου*[265]*. Άλλες μελέτες όμως*[266] *προβληματίζονται για τα ωφέλη της χρήσης Doppler ομφαλικής ως ελέγχου ρουτίνας για την εμβρυϊκή υποξία και οξείδωση στις κυήσεις χαμηλού κινδύνου.*

Μετρήσεις Doppler του εμβρύου

Ενώ οι μελέτες Doppler υπερηχογραφίας της μητριαίας και ομφαλικής αρτηρίας επιτρέπουν την εκτίμηση της μητροπλακουντιακής και εμβρυοπλακουντιακής μονάδας, η ανταπόκριση του εμβρύου και η προσαρμογή του στις μεταβολές του ενδομήτριου περιβάλλοντος μπορεί να ερευνηθεί ελέγχοντας την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Και η αρτηριακή και η φλεβική εμβρυϊκή κυκλοφορία έχουν ευρέως καταγραφεί.

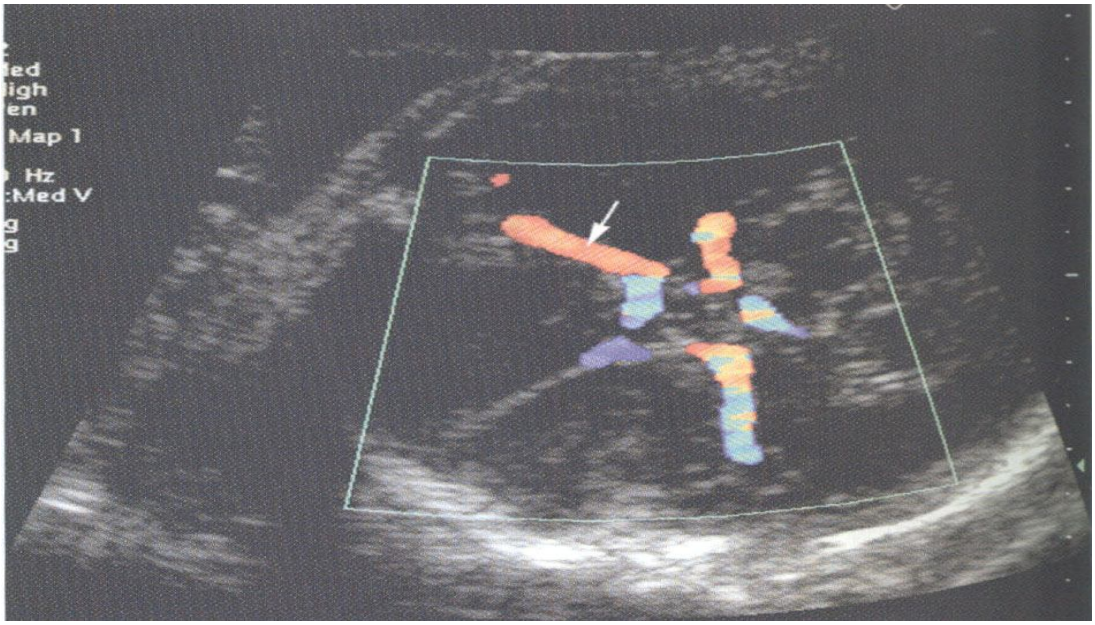
Έχουν μελετηθεί η μέση εγκεφαλική αρτηρία(MCV),η θωρακική αορτή,η νεφρική,η σπληνική,η επινεφριδιακή, οι ηπατικές αρτηρίες,η καρδιακή λειτουργία (κολποκοιλιακή ροή), οι πνευμονικές, κλάδοι πνευμονικών, τα στεφανιαία αγγεία .

Επίσης έχουν μελετηθεί οι φλέβες: Ομφαλική φλέβα, φλεβώδης πόρος (Ductus venosus),η κάτω κοίλη φλέβα (Inferior vena cava),οι ηπατικές φλέβες και οι πνευμονικές φλέβες.

ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Μέση εγκεφαλική αρτηρία *(Middle Cerebral Artery – MCA). Η εγκεφαλική αιματική ροή στο ανθρώπινο έμβρυο έχει καταδειχθεί με Doppler της έσω καρωτίδας, MCA*[267,268]*, της οπίσθιας εγκεφαλικής και πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.Καθώς αυξάνεται όλο και περισσότερο η εμπειρία μέτρησης, η MCA έχει γίνει ένα ενδιαφέρον πεδίο των εκτιμήσεων Doppler εμβρύου γιατί είναι ευκολότερο να την προσδιορίσεις και να την μετρήσεις από άλλα εγκεφαλικά αγγεία*[269] *κι έχει υψηλή ευαισθησία στον προσδιορισμό του εμβρυϊκού IUGR και σχετιζόμενες επιπλοκές.*

Σχήμα 16.*Απεικόνιση του κύκλου Willis απ΄όπου εκφύεται η MCA.*

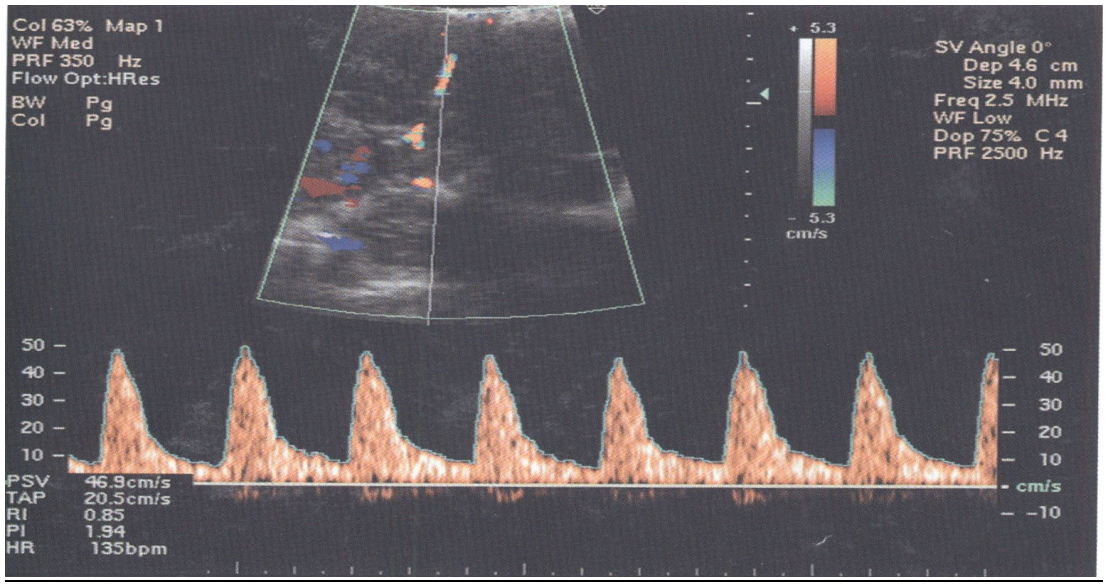


Η MCA μπορεί να απεικονιστεί σε εγκάρσιο άξονα της εμβρυϊκής κεφαλής σε ένα ελαφρώς πιο ουραίο επίπεδο απ' αυτό που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου. Σ' αυτό το επίπεδο, που περιλαμβάνει τα εγκεφαλικά σκέλη, η MCA μπορεί να απεικονιστεί ως κύριος πλευρικός – πλάγιος κλάδος του κύκλου του Willis (σχήμα 16), «κυνηγώντας» προσθιοπλευρικά το πλευρικό χείλος στο επίπεδο του

ελάσσονος πτερυγίου του σφηνοειδούς οστού μέσα στην πλευρική αύλακα και εξαφανίζεται επί του εγκεφαλικού βόθρου ανάμεσα στα νησίδια και τον κροταφικό λοβό.Η εστίαση–μέτρηση της έντασης του δείγματος πρέπει να γίνει στο εγγύς μέρος της MCA.

Κατά την κύηση, υπάρχει συνεχής ροή σε όλες τις εγκεφαλικές αρτηρίες κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.Ο PI της MCA μειώνεται κατά τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης και παραμένει έτσι στις πρώτες ημέρες της ζωής του νεογνού. Σε μελέτη σε ζώα, το έμβρυο ανταποκρίνεται στην υποξαιμία πραγματοποιώντας κύριες μεταβολές στην κυκλοφορία, από τις οποίες η πιο προεξέχουσα είναι η ανακατανομή του καρδιακού έργου υπέρ του εγκεφάλου, του μυοκαρδίου και των νεφρών- επινεφριδίων σε βάρος των σπλάχνων.Παρόμοιες αλλαγές έχουν καταγραφεί στη MCA ανθρώπινων εμβρύων (σχήμα 17) χρησιμοποιώντας Doppler υπερηχογραφία[269,270].

Σχήμα 17.*Κυματομορφή της MCA,PI=1,94.*



Μια μελέτη[271] *έδειξε ότι ο PI της MCA ήταν σημαντικά χαμηλότερος και η μέση συστολική ταχύτητα ήταν υψηλότερη σε μικρά για την ηλικία*

κύησης (SGA) έμβρυα σχετικά με τις αναμενόμενες τιμές αναφοράς για φυσιολογικά έμβρυα κατά την κύηση. Επιπλέον, δείγμα εμβρυϊκού αίματος έδειξε συσχέτιση ανάμεσα στην υποξαιμία του εμβρύου και τον PI της MCA. Στο μέγιστο επίπεδο της ανακατανομής έφθανε, όταν η PO_2 ήταν 2-4 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη φυσιολογική διακύμανση.

Η ανακατανομή αίματος σε υποξαιμικό SGA έμβρυο μπορεί να είναι παροδική. Επιδεινώνεται σε έλλειμμα O_2, οι τιμές PI τείνουν να αυξηθούν και μπορεί να είναι χαρακτηριστικό της ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος.

Η μεταβολή από προηγούμενα προσδιορισμένη χαμηλή αγγειακή αντίσταση σε υψηλή αντίσταση με αναστροφή του διαστολικού στοιχείου μπορεί να προηγείται ενδομήτριου θανάτου[272]. Η επικράτηση της ανακατανομής στα SGA έμβρυα αναφέρθηκε ότι είναι περίπου 27% σε μονήρεις κυήσεις, 42% σε μονοζυγωτικές δίδυμες κυήσεις και 10% σε διζυγωτικές δίδυμες κυήσεις. Σε έμβρυα που αντιστοιχούν της ηλικίας κύησης (AGA) ήταν ανάμεσα σε 1% και 3%[273].

ΟΜΦΑΛΙΚΗ ΦΛΕΒΑ

Η ροή του αίματος της ομφαλικής φλέβας, όταν μετριέται, απεικονίζει κανονικές σφύξεις μέχρι τις 15 εβδομάδες κύησης[274]. Μετά οι σφύξεις της εξαφανίζονται. Η συχνότητα των σφύξεων μειώνεται από 30% στις 13-14 εβδομάδες σε 5%-8% μετά τις 23 εβδομάδες κύησης.

Η ύπαρξη σφύξεων της ομφαλικής φλέβας σε προχωρημένη κύηση είναι ένα δυσοίωνο σημείο[275] που δείχνει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε επιβαρυμένα έμβρυα.

Ύπαρξη σφύξεων μπορεί να εμφανιστεί σε φυσιολογικές κυήσεις αλλά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Πρόβλεψη της προεκλαμψίας και των επιπλοκών κύησης

Το κορυφαίο πρόβλημα της προεκλαμψίας είναι η εξασθένηση της πλακουντιακής παροχής αίματος, που μπορεί να είναι χαρακτηριστικό της ανώμαλης εμφύτευσης ή αγγειακής νόσου της μητέρας. Οι παράγοντες που προκαλούν δυσλειτουργία των κυττάρων του ενδοθηλίου μπορεί να προέρχονται από τον πλακούντα.Η δυσλειτουργία οφείλεται στη φτωχή αιμάτωση και σχετιζόμενη ισχαιμία. Φθίνουσα πλακουντιακή αιμάτωση πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς διείσδυσης των μητρικών σπειροειδών αρτηριών από την τροφοβλάστη νωρίς στην κύηση. Συνεπώς, οι κρίσιμες αιμοδυναμικές μεταβολές που βλέπουμε στην αγγείωση της μήτρας μιάς φυσιολογικής κύησης, δηλαδή η μεταβολή από περιβάλλον χαμηλού όγκου και υψηλής αντίστασης σε υψηλού όγκου και χαμηλής αντίστασης δεν λαμβάνει χώρα στην προεκλαμψία. Η επακόλουθη πλακουντιακή ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή ελεύθερων ριζών που καταστρέφουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Εφόσον η φθίνουσα πλακουντιακή κυκλοφορία είναι ο παράγοντας κλειδί στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας, μια μέθοδος που θα μπορούσε να μετρήσει την επάρκεια ή ανεπάρκεια της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας έχει πιθανόν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία ελέγχου σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου. Παρόλο που σχετική μέθοδος μέτρησης της πλακουντιακής αιματικής ροής άμεσα δεν είναι διαθέσιμη προς το παρόν, η Doppler υπερηχογραφία[240] της μητριαίας αρτηρίας προτείνει μια «ελκυστική» εναλλακτική προσδιορίζοντας την υψηλή αντίσταση της μητριαίας αρτηρίας που αντανακλά την ανεπαρκή προσαρμοστικότητα της μητρικής κυκλοφορίας στην προεκλαμψία[276].

Ο προσδιορισμός υψηλής τιμής RI μαζί με την παραμονή ενός διαστολικού notch είναι ενδεικτικά σημεία υψηλής αντίστασης[253] και τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας[277].

Πολυάριθμες μελέτες με ποικίλα και αντίθετα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί. Αυτή η αντιπαράθεση μπορεί μερικά να εξηγηθεί από το μικρό αριθμό των ασθενών που παίρνουν μέρος, ποικίλες θέσεις δείγματος (π.χ. κύρια μητριαία αρτηρία, τοξοειδής αρτηρία, οπισθοχοριονικό διάστημα, ή συνδυασμός αυτών) και τεχνικές (Doppler συνεχούς ή παλμικού κύματος) κι επίσης τα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να ορίσουν την κακή έκβαση. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες αναφέρονται σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και κάποιες σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου. Επίσης, διαφορετικά επίπεδα RI χρησιμοποιήθηκαν με διακύμανση ανάμεσα σε 0,52 και 0,62[277]. Πιο πρόσφατες μελέτες περιλάμβαναν το προδιαστολικό notch στα κριτήριά τους.

Μια πρωτοπόρος μελέτη[278], εκτιμώντας την κυματομορφή (FVW) των τοξοειδών αρτηριών στις 16-18 εβδομάδες κύησης, έδειξε ότι ένα επίπεδο του RI>0,58 προέβλεψε το IUGR με ευαισθησία 68%. Η ειδικότητα ήταν 69%,Σ η προγνωστική αξία θετικής δοκιμασίας ήταν 42%, ενώ επί αρνητικής δοκιμασίας 87%. Όμως, η επικράτηση κακής έκβασης κύησης σ' αυτή τη μελέτη ήταν υψηλή, σχεδόν 25%. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι αυτοί οι εντυπωσιακοί αριθμοί ίσως δεν εφαρμόζονται σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου.

Σε μία προσπάθεια να υπολογίσουν ποσοτικά την προγνωστική αξία της Doppler υπερηχογραφίας της μητριαίας αρτηρίας οι Bewley, Cooper, και Campbell[277] μελέτησαν 977 γυναίκες στις 16-24 εβδομάδες κύησης. Ο συνολικός κίνδυνος των επιπλοκών κύησης ήταν 67% και ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών ήταν 25%, όταν ο RI ήταν στην 95^{η} εκατοστιαία θέση. Στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας, η ευαισθησία ήταν 25%, η ειδικότητα

95%, η θετική προγνωστική αξία 20% και η αρνητική προγνωστική αξία 96%. Όταν επιλέχτηκε μικρότερη ουδός, η ευαισθησία έφτασε το 50%, αλλά αναπόφευκτα η ειδικότητα μειώθηκε στο 73%. Αυτό σήμαινε ότι για να καταστεί δυνατό να προβλέψουμε μεταγενέστερη προεκλαμψία στο ήμισυ των επηρεαζόμενων ασθενών, σχεδόν το ένα τέταρτο των φυσιολογικών ατόμων έπρεπε να επιλεγούν λαθεμένα ότι βρίσκονταν σε κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Στην πρόβλεψη των SGA <3η και <10η εκατοστιαία θέση, η ευαισθησία της Doppler υπερηχογραφίας ήταν 20% και 15% αντίστοιχα. Η αντίστοιχη θετική προγνωστική αξία ήταν 12% και 35%.

Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε καλύτερα στις πρωτότοκες και αφρο-καραϊβικανές γυναίκες. Αυτό οφειλόταν πιθανά στην υψηλή επίπτωση δυσμενών εκβάσεων σ' αυτές τις ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω του ότι οι συγγραφείς χρησιμοποιούσαν εξοπλισμό Doppler συνεχούς κύματος χωρίς αναγνώριση των αγγείων.

Ο North και συν.[257] μέτρησε το RI και την περίμετρο κοιλίας (AC) σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου αποτελούμενο από 458 πρωτότοκες,19-24 εβδομάδων κύησης, για να προβλέψει μεταγενέστερη προεκλαμψία και SGA. Η καλύτερη δοκιμασία ελέγχου ήταν ο RI μητριαίας ή AC πάνω από την 90ή εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης,όταν ο πλακούντας βρισκόταν είτε αριστερά είτε δεξιά. Εάν ο πλακούντας βρισκόταν στη μέση γραμμή, ο υψηλότερος RI και η AC ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες. Οι συγγραφείς κατάφεραν να προβλέψουν το 51% των γυναικών που ανέπτυξαν προεκλαμψία αργότερα στην κύηση. Η προγνωστική αξία ήταν 29%. Κατάφεραν να προσδιορίσουν την ομάδα ασθενών που γέννησαν πριν τις 37 εβδομάδες, εξαιτίας της σοβαρής νόσου, με ευαισθησία 83% και ειδικότητα 88%.

Η βιβλιογραφία εφοδιάζει με πληροφορίες, όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ Doppler μητριαίας αρτηρίας στην αρχή της κύησης και μεταγενέστερη ανάπτυξη προεκλαμψίας[279]. Η ομάδα έρευνας της Ιατρικής Σχολής της Καλιφόρνια κατάφερε να δείξει ότι ακόμα και στις 12-16 εβδομάδες υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην κυκλοφορία ανάμεσα στις γυναίκες με φυσιολογική κύηση κι εκείνες που μεταγενέστερα εμφάνισαν προεκλαμψία. Οι προεκλαμπτικές γυναίκες είχαν μικρότερο όγκο ροής μητριαίας αρτηρίας και μικρότερη μέση ταχύτητα όταν συγκρίθηκαν με γυναίκες που κυοφορούσαν χωρίς επιπλοκές. Σύμφωνα με αυτές τις μεταβολές, ο RI μητριαίας ήταν αυξημένος (RI = 0.8 έναντι 0.695 σε φυσιολογικές κυήσεις)[279]. Όταν αμφοτερόπλευρα notch ήταν παρόντα, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού και τοκετού SGA νεογνού. Μια ανάλυση, χρησιμοποιώντας μοντέλο εφτά παραμέτρων, παρήγαγε ένα σύστημα βαθμολόγησης με ευαισθησία 92,9% και ειδικότητα 95,1% για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας[280]. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν κατά προσέγγιση 2,4 φορές μεγαλύτερος για ασθενή με παραμονή αμφοτερόπλευρου notch στις 12-16 εβδομάδες σε σχέση με γυναίκα χωρίς notch.

Χρησιμοποιώντας διάφορες τιμές αναφοράς για τον RI και την AC, η ευαισθησία του Doppler μητριαίας αρτηρίας στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου κυμαινόταν, στη βιβλιογραφία, από 24%-53% . Το κυριότερο μειονέκτημα της χρήσης αυθαίρετων τιμών αναφοράς είναι η χαμηλή προγνωστική αξία που ποικίλλει ανάμεσα σε 8% και 14%. Συμπεριλαμβάνοντας το αμφοτερόπλευρο notch μαζί με ουδό την 90στή εκατοστιαία θέση για τους δείκτες αντίστασης, η ευαισθησία μπορούσε να αυξηθεί μέχρι 55%, ενώ η προγνωστική αξία παρέμενε στο 50%[281].

Η μάλλον χαμηλή προγνωστική αξία του Doppler υπερηχογραφήματος (u/s) της μητριαίας, καταγεγραμμένου γύρω στις 20 εβδομάδες κύησης, οφείλεται στην υψηλή συχνότητα notch. Σ' αυτή την ηλικία κύησης, 15% των εγκύων διατηρούν διαστολικό notch σε κάποια από τις δύο κυματομορφές μητριαίων αρτηριών. Μέχρι τις 24 εβδομάδες η συχνότητα μειώνεται στο 5%[282].

Στις περισσότερες μελέτες Doppler υπερηχογραφίας της μητριαίας αρτηρίας, τα αποτελέσματα έχουν ληφθεί από το μέσο όρο των τιμών της αριστερής(ΑΡ) και δεξιάς(ΔΕ) μητριαίας αρτηρίας. Η θέση του πλακούντα, όμως, μπορεί να έχει επίδραση στα αποτελέσματα του Doppler υπερηχογραφήματος[283]*. Μια μελέτη έδειξε ότι περίπου τα 2/3 των πλακούντων βρίσκονται πλάγια, τα υπόλοιπα στη μέση γραμμή*[257]*. Επιπρόσθετα, όταν ο πλακούντας βρισκόταν δεξιά ή αριστερά, οι τιμές των δεικτών Doppler της μητριαίας προς την πλευρά του πλακούντα ήταν καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες προεκλαμψίας από εκείνες της ετερόπλευρης μητριαίας. Ο Liberati και συν.*[284] *έδειξαν ότι η μέση τιμή RI των δύο μητριαίων αρτηριών πρόσφερε τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην πρόβλεψη IUGR και υπερτασικών διαταραχών κύησης, παρά το γεγονός ότι η αντίσταση στη μητριαία προς την πλευρά του πλακούντα ήταν χαμηλότερη από εκείνη της άλλης πλευράς. Όμως, το ακόλουθο εύρημα αυτής της μελέτης είναι ενδιαφέρον: Εξαιτίας της σημαντικής διαφοράς στην αγγειακή αντίσταση ανάμεσα στη μητριαία προς τον πλακούντα και τη μητριαία από την άλλη πλευρά, η εκατοστιαία αναλογία των κυματομορφών με notch σε ασθενείς με φυσιολογική έκβαση κύησης ήταν χαμηλότερη(1,1%) στην μητριαία ομόπλευρα του πλακούντα παρά ετερόπλευρα(7%). Αυτό μπορεί μερικά να εξηγήσει γιατί το μονόπλευρο notch λειτουργεί δυσμενέστερα από το αμφοτερόπλευρο notch στον έλεγχο*

για προεκλαμψία και άλλες επιπλοκές κύησης, χρησιμοποιώντας υπερηχογραφία μητριαίας αρτηρίας.

Συνολικά, η παρουσία ή η απουσία notch φαίνεται να είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης, ειδικά στην παρουσία υψηλής τιμής αντίστασης, μεγαλύτερη από τη φυσιολογική διακύμανση για την ηλικία κύησης. Επίσης, ο προσδιορισμός φυσιολογικής κυματομορφής και χαμηλής αντίστασης ροής είναι καθησυχαστικός, ειδικά σε ασθενείς με δυσμενές μαιευτικό ιστορικό. Όπως μπορούμε να δούμε από δημοσιευμένες μελέτες,όμως, δεν υπάρχουν παγκοσμίως αποδεκτοί κανόνες για τον προσδιορισμό ανώμαλης κυματομορφής μητριαίας αρτηρίας, όπως επίσης και μετρήσεις εκβάσεων κύησης. Δεδομένης της έλλειψης ομοφωνίας και αδυναμίας να αποφασιστούν οι ορισμοί, συγκρούσεις απόψεων μπορεί να συνεχίσουν να αναδύονται.

Η διαθεσιμότητα κατάλληλης θεραπείας ή πρόβλεψης μίας διαταραχής είναι βασική προϋπόθεση για την εγκαθίδρυση ενός screening test-δοκιμασίας ελέγχου πληθυσμού. Στην περίπτωση της προεκλαμψίας, δεν έχει ακόμα κατορθωθεί. Όμως, ένας αξιοσημείωτος αριθμός ερευνών έχει εστιαστεί στη διεξοδική ανάπτυξη της γνώσης της υποκείμενης παθοφυσιολογίας,κι έτσι το «σενάριο» ίσως αλλάξει στο μέλλον.

Προσπάθειες να βελτιωθούν οι εκβάσεις της βαριάς προεκλαμψίας χρησιμοποιώντας ασπιρίνη[285] *ή τρινιτρική γλυκερόλη*[283] *είχαν ποικίλα αποτελέσματα.Ο Bower και συν.*[286] *έκανε τυχαιοποιημένη μελέτη σε 60 ασθενείς με placebo ή ασπιρίνη χαμηλής δόσης (60 mg ημερησίως) μετά από ανώμαλο Doppler μητριαίας αρτηρίας στις 24 εβδομάδες. Βαριά προεκλαμψία αναπτύχθηκε σε 4 γυναίκες στην ομάδα που ελάμβανε ασπιρίνη κι έντεκα στην ομάδα placebo (p =0.03). Παρόλο που το μέσο βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης στην ομάδα μελέτης με notch ήταν μεγαλύτερα απ' ότι στην ομάδα ελέγχου , οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές.*

Σε άλλη μελέτη[285], 102 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες κι έλαβαν οι μεν 100 mgr ασπιρίνη/ημέρα ή placebo μετά τις 18 εβδομάδες κύησης. Ανώμαλη κυματομορφή μητριαίας συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση προεκλαμψίας, SGA νεογνά κάτω της 10ης εκατοστιαίας θέσης, και κακή έκβαση κύησης. Όμως, η αγωγή με ασπιρίνη δεν είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπλοκών κύησης. Οι διϊστάμενες απόψεις από αυτές τις δύο μελέτες,πιθανά εξηγούνται από τον Morris και συν.[285] απ' την πρόωρη στρατολόγηση των ασθενών και τους διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν για την ανώμαλη κυματομορφή (FVW). Η δόση της ασπιρίνης που χρησιμοποιήθηκε σε προηγούμενες μελέτες ποίκιλε από 50-150 mg/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης βελτιώνεται όταν ο χρόνος ροής αυξάνει ≥2 min, δείχνοντας μια πιο δυνατή αντιαιμοπεταλιακή επίδραση. Μία νέα δυνατότητα αγωγής μπορεί να είναι ο συνδυασμός ασπιρίνης και τρινιτρικής γλυκερόλης, όπως έχει πρόσφατα περιγραφεί[287].

Τρινιτρική γλυκερίνη στην προφύλαξη της προεκλαμψίας έχει χρησιμοποιηθεί σε τυχαιοποιημένη διπλή – τυφλή ελεγχόμενη μελέτη[288]. 40 γυναίκες είχαν τυχαία επιλεγεί σε placebo ή 5 mgr διαδερμικής τρινιτρικής γλυκερίνης μετά από καταγραφή ανώμαλης κυματομορφής μητριαίας στις 24 με 26 εβδομάδες. Δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί οποιαδήποτε μείωση στην επίπτωση της προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού ή IUGR. Όμως, η ανάλυση επιβίωσης έδειξε 73% μείωση σε κακές εκβάσεις στην ομάδα της τρινιτρικής γλυκερίνης, δείχνοντας ότι αυτό το φάρμακο μπορεί να βελτιώσει τις πιθανότητες κυήσεων χωρίς επιπλοκές. Τα αυτοκόλλητα διαδερμικής τρινιτρικής γλυκερίνης έδειξαν να μειώνουν την αντίσταση της μητριαίας σε προεκλαμπτικές γυναίκες ακόμα κι όταν η αγωγή ξεκινούσε στο τέλος της κύησης.

Προς το παρόν, η έλλειψη κοινής αποδοχής στην αποτελεσματικότητα του ελέγχου ρουτίνας της μητριαίας αρτηρίας, όπως περιγράφηκε, οδήγησε στο να υπάρχει περιορισμένος αριθμός κέντρων που χρησιμοποιεί το Doppler μητριαίας για να προσδιορίσει κυήσεις υψηλού κινδύνου. Αυτό είναι λυπηρό, γιατί η δοκιμασία είναι γρήγορη και άμεση και μπορεί να προσδιορίσει μια ομάδα γυναικών με κίνδυνο προεκλαμψίας και άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση, όπως IUGR και αποκόλληση πλακούντα. Αυτές οι τρεις καταστάσεις αυξάνουν σημαντικά την περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Η διάκριση των γυναικών σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου, με βάση το Doppler μητριαίας αρτηρίας, επιτρέπει να έχουμε απλούστερα, πιο κοινωνικά θεμελιωμένη, προγεννητική φροντίδα, ενώ η ομάδα υψηλού κινδύνου θα έχει αυξημένη φροντίδα και επιβίωση στο χώρο του νοσοκομείου και υπάρχουν στοιχεία ότι αυτή η πιο εντατική φροντίδα θα μειώσει τον κίνδυνο της περιγεννητικής θνησιμότητας. Υπάρχουν αυξημένα αποδεικτικά στοιχεία της αξίας της προφυλακτικής θεραπείας στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Ασπιρίνη 200 mgr/ημέρα,τρινιτρική γλυκερίνη 115 mgr/ημέρα, βιταμίνη Ε 1400 iu/ημέρα και βιταμίνη C 100 mgr/ημέρα έχουν δείξει να περιορίζουν τον κίνδυνο της προεκλαμψίας ή το συνολικό κίνδυνο επιπλοκών σε προδρομικές μελέτες[289]. Αυτές οι μελέτες είναι ομολογουμένως μικρές και απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας πάνω στην χημειοπροφύλαξη.

Οι μαιευτήρες που θεωρούν σημαντική την προσφορά του ελέγχου ρουτίνας της μητριαίας αρτηρίας, είναι σημαντικό να σχεδιάζουν το πρόγραμμα παρακολούθησης έτσι ώστε να κατορθώνουν τη μέγιστη δυνατή θετική προγνωστική αξία και τη χαμηλότερη αναλογία λαθεμένων θετικών ευρημάτων, ώστε η προφύλαξη να επικεντρώνεται σε σχετικά μικρή ομάδα

γυναικών υψηλού κινδύνου. Ένας έλεγχος θα μπορούσε να είναι θετικός, μόνο όταν αμφοτερόπλευρα notches και μέσος RI πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση ανευρίσκονται στις 24 εβδομάδες. Αυτό θα μπορούσε να δώσει θετική προγνωστική αξία 50% για την προεκλαμψία και 54% για άλλες επιπλοκές[281]. Παρόλο που, με αυτό το όριο, η ευαισθησία για τη μεταγενέστερη ανάπτυξη της προεκλαμψίας θα είναι μόνο 55%, έχει βρεθεί ότι περιλαμβάνει πάνω από το 80% των περιπτώσεων βαριάς προεκλαμψίας που θα απαιτήσει τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες.

Οι μαιευτήρες που εργάζονται σε ομάδες με άφθονο υλικό χαμηλού κινδύνου, με χαμηλό κίνδυνο προεκλαμψίας, θα είναι συνετό να περιορίσουν τον έλεγχο σε γυναίκες στην πρώτη τους κύηση και γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό προεκλαμψίας, ως ένα άλλο μέσο ανάπτυξης της θετικής προγνωστικής αξίας.

Στο μέλλον, ο έλεγχος ρουτίνας της μητριαίας αρτηρίας θα συσχετιστεί με βιοχημικούς δείκτες της δράσης των αιμοπεταλίων και της ενδοθηλιακής βλάβης, ώστε να βελτιωθούν περισσότερο τα αποτελέσματα του ελέγχου. Όμως, ο έλεγχος της μητριαίας αρτηρίας θα παραμείνει η κορυφαία παράμετρος στην ταυτοποίηση της κύησης υψηλού κινδύνου.

Ο ρόλος της Doppler υπερηχογραφίας της πλακουντιακής κι εμβρυϊκής κυκλοφορίας στην πρόβλεψη της καλής κατάστασης εμβρύου

IUGR έμβρυα ανευρίσκονται επί πλακουντιακής ανεπάρκειας και πολλά IUGR έμβρυα μπορεί να είναι υποξαιμικά και οξειδωτικά. Η βελτίωση της έκβασης τέτοιων εμβρύων εξαρτάται από τον προσδιορισμό τους όσο το δυνατόν ενωρίτερα. Θα πρέπει να είναι ξεκάθαρο, ότι οι μελέτες της Doppler υπερηχογραφίας της πλακουντιακής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας μπορούν να εφοδιάσουν με σημαντικές πληροφορίες που

αφορούν στην καλή κατάσταση του εμβρύου, δίνοντας την ευκαιρία της βελτίωσης της έκβασης του εμβρύου.

Η εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου απαιτεί βαθιά γνώση της εμβρυϊκής αιμοδυναμικής ανταπόκρισης στην υποξία. Οι εμπλεκόμενες διαδικασίες είναι πολύ σύνθετες και αλληλένδετες. Έτσι, δεν θα πρέπει να προκαλεί έκπληξη ότι η εκτίμηση μίας μόνο παραμέτρου Doppler ή ενός αγγείου δεν θα επιτρέψει σε κάποιον να αποκτήσει διαρκή και έγκυρη γνώση της κατάστασης του εμβρύου. Ως αποτέλεσμα, έχουν υπάρξει προσπάθειες να συνδεθούν οι αποκτώμενες πληροφορίες του Doppler υπερηχογραφήματος από ποικιλία αγγείων. Η εγκεφαλοπλακουντιακή αναλογία[290] και θωρακικής αορτής (TA)/MCA αναλογία[291] επιτρέπει σε κάποιον να προσδιορίσει την ανακατανομή αίματος και τον εκλεκτικό περιφερικό αγγειόσπασμο.

Η εγκεφαλοπλακουντιακή αναλογία καθορίζεται από την αναλογία του PI (MCA)/PI(UMB). Σε μια μελέτη που έγινε από τον Gramellini και συν.[292], εγκεφαλοπλακουντιακή αναλογία μικρότερη από 1.08 προέβλεψε καλύτερα SGA έμβρυα και αντίξοη έκβαση από τον PI(UA) ή PI(MCA) ξεχωριστά. Έχει την ικανότητα της σωστής διάγνωσης των SGA νεογνών στο 70% των περιπτώσεων και δυσμενούς έκβασης στο 90% των περιπτώσεων.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε δύο πρωτόκολλα, ως προς την επιβίωση. Η ομάδα 1 υπεβλήθη σε NST και καθορισμό του δείκτη αμνιακού υγρού, ενώ η ομάδα 2 υπεβλήθη στον προηγούμενο έλεγχο σε συνδυασμό με μέτρηση της $^{S}/_{D}$MCA/UMB αναλογίας.Ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις ανάμεσα στις δύο ομάδες, σε μια υποομάδα της ομάδας 2, γυναικών με κύηση υψηλού κινδύνου, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό καισαρικών τομών για δυσπραγία εμβρύου.

Όμοια, η αναλογία PI (TA)/(MCA) έχει χρησιμοποιηθεί[291]. Η αναλογία PI (TA)/(MCA) έχει συσχετιστεί με τα αέρια αίματος σε IUGR έμβρυα με παρακέντηση ομφαλίου λώρου[291]. Έτσι, η αναλογία μπορεί να προβλέψει εμβρυϊκή οξείδωση και σχετική αύξηση στην αγγειακή αντίσταση στη θωρακική αορτή, όπως επίσης και ανακατανομή αίματος.

Ο Harrington και συν. κατέγραψαν την κύηση 292 γυναικών από τις 24 εβδομάδες μέχρι το τέλος κύησης με μετρήσεις Doppler υπερηχογραφίας σε αρτηρίες. Απ' αυτές, 105 είχαν επιπλεκόμενη κύηση (IUGR ή υπέρταση κύησης). Καθυστέρηση ανάπτυξης αντικατόπτριζε μια αύξηση στον PI (UMB) και μεταβολές στην MCA και TA. Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η αρτηριακή Doppler υπερηχογραφία περιέχει πληροφορίες που μπορούν να διακρίνουν την ομάδα ασθενών με τις παραπάνω επιπλοκές από τις φυσιολογικές κυήσεις, λίγο περισσότερες από 2 εβδομάδες πριν τον τοκετό[293].

Όμως, με την συσσώρευση όλο και περισσότερων δεδομένων αλλά και εμπειρίας, είναι προφανές ότι η εμβρυϊκή φλεβική Doppler υπερηχογραφία μπορεί να προβλέψει την κατάσταση του εμβρύου καλύτερα από την αρτηριακή Doppler υπερηχογραφία. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι κατά την υποξαιμία και οξέωση, η ταχύτητα ροής στο φλεβικό σύστημα και στις κολποκοιλιακές βαλβίδες (AV = atrioventricular valves) μειώνεται και η παλμικότητα στον φλεβώδη πόρο(DV) και κάτω κοίλη φλέβα- IVC(inferior vena cava) αυξάνεται[294]. Ο βαθμός της οξείδωσης προβλέπεται εκτιμώντας την παλμικότητα της ροής στο φλεβώδη πόρο (DV)[291].

Σε μια μελέτη των Hecher K, Campbell S., Doyle P. και συν.[294], τα έμβρυα με σημεία αρτηριακής ανακατανομής διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες, με δυσπραγία ή μη δυσπραγία, σε σχέση με την εκτίμηση του βιοφυσικού προφίλ τους ή αν εμφάνισαν εμβρυϊκή δυσπραγία. Σε όλα τα φλεβικά

αγγεία (DV, IVC, και δεξιά ηπατική φλέβα), υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ωστόσο, οι διαφορές στην αρτηριακή κυκλοφορία ήταν λιγότερο προφανείς. Είναι αξιόλογο ότι αυτές οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη φλεβική κυκλοφορία δεν ήταν σημαντικές μετά τις 32 εβδομάδες κύησης. Πριν την περίοδο αυτή, που είναι φανερά πολύ σημαντική, όσον αφορά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα που οφείλεται στην προωρότητα,η φλεβική Doppler εκτίμηση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στον προσδιορισμό του χρόνου τοκετού των εμβρύων με αρτηριακή ανακατανομή.

Οι μεταβολές στη ροή αίματος φλεβών προηγούνται των μεταβολών στην εμβρυϊκή αρτηριακή ροή. Με άλλα λόγια, το έμβρυο απαντάει στην αναπτυσσόμενη υποξαιμία με εκλεκτικό περιφερικό αγγειόσπασμο και ανακατανομή αίματος, σε μια προσπάθεια να εφοδιάσει τον εγκέφαλο και το μυοκάρδιο με επαρκή προσφορά οξυγόνου.

Με την πρόοδο της επιδείνωσης και αποτυχίας στην παροχή αρκετού οξυγόνου, η φλεβική ροή επηρεάζεται. Οι αλλαγές στο φλεβικό σύστημα πιθανά να προκαλούνται από το αυξημένο μεταφορτίο σχετιζόμενο με υψηλή πλακουντιακή αντίσταση, υφιστάμενο περιφερικό αγγειόσπασμο και επιβαρυμένη μυοκαρδιακή λειτουργία.

Προηγούμενα στοιχεία[294] *έδειξαν ότι τα τελευταία ευρήματα της εμβρυϊκής υποξαιμίας στη φλεβική κυκλοφορία σχετίζονται με τα ευρήματα της βιοφυσικής εκτίμησης που επίσης περιλαμβάνουν το αντικειμενικό CTG (καρδιοτομογράφημα). Αυτό συνεπάγεται ότι ανησυχητική καρδιακή λειτουργία είναι σχετικά όψιμο σημείο εμβρυϊκή δυσπραγίας και συνήθως προηγείται των μεταβολών στις μετρήσεις Doppler των αρτηριών. Έτσι, η στήριξη μόνο στο CTG για την επιβίωση του εμβρύου φέρει τον κίνδυνο της αδυναμίας να καθοριστεί ένα δυσπραγικό αλλά όχι ακόμα οξειδωτικό έμβρυο. Αντί για το CTG, το να εκτιμηθεί η αιμοδυναμική του εμβρύου*

χρησιμοποιώντας αρτηριακή και φλεβική Doppler υπερηχογραφία, δίνει την πιθανότητα να αποφευχθεί αυτός ο κίνδυνος.

Πρέπει να είναι ξεκάθαρο όμως, ότι δεν είναι αυτό κατορθωτό, χρησιμοποιώντας μια μόνο μεταβλητή και μόνο μία εκτίμηση, αλλά μπορεί να απαιτεί επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Εμβρυϊκή αναιμία

Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η αναιμία οδηγεί σε αύξηση του εμβρυϊκού καρδιακού έργου με σκοπό τον εφοδιασμό με οξυγόνο των ζωτικών οργάνων. Η αύξηση του καρδιακού έργου έχει την ιδιότητα να μειώνει το ιξώδες του αίματος και την περιφερική αγγειοδιαστολή. Η μείωση του ιξώδους του αίματος οφείλεται στο χαμηλό αιματοκρίτη και αυξάνει τη φλεβική επιστροφή στην καρδιά και κατά συνέπεια το προφορτίο. Ταυτόχρονα, η περιφερική αντίσταση μειώνεται, επιτρέποντας μεγαλύτερο πλήθος αναιμικού εμβρυϊκού αίματος, με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου να φθάνει στον εγκέφαλο,καρδιά, επινεφρίδια. Η περιφερική αγγειοδιαστολή σε πειραματόζωα δεν μπορεί να προσδιοριστεί σε έμβρυα ανθρώπων με αναιμία χρησιμοποιώντας τον δείκτη παλμικότητας. Όμως, μελέτες κατέδειξαν ότι οι ταχύτητες ροής του αίματος αυξάνουν στην UV[295], DV[296], MCA[297] και κατιούσα αορτή[296], υποδεικνύοντας υπερδυναμική εμβρυϊκή κυκλοφορία, ως συνέπεια του χαμηλού ιξώδους αίματος.

Μια μελέτη[297] κατέδειξε αύξηση στην αιχμή ταχύτητας της συστολικής μαζί με ανεστραμμένο τελοδιαστολικό κύμα στην MCA κατά τη διάρκεια οξείας εμβρυομητρικής αιμορραγίας. Είναι αξιόλογο ότι μετά από χορήγηση οξυγόνου και μετάγγιση αίματος, αυτά τα ευρήματα στη MCA επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα, και η ταχύτητα της ροής στα

στεφανιαία αγγεία μειώθηκε έτσι ώστε αυτά τα αγγεία δεν ήταν δυνατό να απεικονιστούν.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Οι επιπλοκές των υπερτασικών διαταραχών κύησης είναι συνήθεις και σχηματίζουν, μαζί με την αιμορραγία και την φλεγμονή,μία θανάσιμη τριάδα που συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σύμφωνα με το Εθνικό κέντρο Στατιστικής των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής,κατά το 2001 διαπιστώθηκε Υπέρταση στο 3,7% των κυήσεων((Martin JA, et al:National Vital statistics. Report,Vol 51,No2). Είναι ενδιαφέρον ότι στις Η.Π.Α. από το 1991-1997 το 16% των θανάτων από κύηση(εμβρύου-μητέρας) οφειλόταν σε επιπλοκές της υπέρτασης κύησης(Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al: Obstet Gynecol 101:289,2003).

Πώς η κύηση προκαλεί ή επιδεινώνει την υπέρταση παραμένει άλυτο πρόβλημα παρά τις εντατικές έρευνες επί δεκαετίες. Πραγματικά οι υπερτασικές διαταραχές παραμένουν ένα από τα πιό σημαντικά κι ενδιαφέροντα άλυτα προβλήματα στη Μαιευτική.

Στην κύηση υπάρχουν 5 τύποι υπέρτασης:

1.Υπέρταση κύησης.

2.Προεκλαμψία.

3.Εκλαμψία.

4.Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης.

5.Χρόνια υπέρταση.

Σύμφωνα με τον Sibai BM(Obstet Gynecol 102:181,2003) και με πρόσφατα στοιχεία, οι δυνητικές αιτίες των υπερτασικών διαταραχών κύησης είναι:

1.Ανώμαλη τροφοβλαστική διείσδυση στα μητριαία αγγεία.

2.Ανοσολογική ασυμβατότητα ανάμεσα στους μητρικούς και εμβρυο-πλακουντιακούς ιστούς.

3.Δυσκολία προσαρμογής της μητέρας στις καρδιαγγειακές,φλεγμονώδεις και οξειδωτικές μεταβολές της φυσιολογικής κύησης.

4.Διαιτητικοί παράγοντες.

5.Γενετικοί παράγοντες.

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η παχυσαρκία,η αύξηση βάρους πάνω από 10(δέκα) κιλά,η πολυτοκία,το κακό ατομικό ιστορικό,η πρώτη κύηση,η ηλικία μεγαλύτερη των 35 χρόνων,ο Σακχαρώδης Διαβήτης,η υδατιδώδης μύλη κύηση και ο εμβρυϊκός ύδρωπας.

Η ανάπτυξη του πλακούντα είναι απαράμιλλα περίπλοκη όσο και η εμβρυολογία του ανθρώπου.Κατά την ενδομήτρια ύπαρξή του,το έμβρυο εξαρτάται από τον πλακούντα για τις αναπνευστικές,μεταβολικές και απεκκριτικές λειτουργίες του.Ο πλακούντας διεκπεραιώνει αυτές τις λειτουργίες δια έμμεσης αλληλεπίδρασης με το μητρικό αίμα που αναβλύζει από τα μητροπλακουντιακά αγγεία.

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση έχουν συσχετιστεί με παθολογικές αλλοιώσεις του πλακούντα[298] [Myatt L.Role of placenta in preeclampsia.Endocrine 2002 oct; 19(1):103-11]. Έτσι,ο πλακούντας των υπερτασικών κυήσεων έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον και έχουν περιγραφεί πολλές παθολογικές αλλοιώσεις[299][Soma H,Yoshida K,Mukaida T,Tabushi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta.Contrib.Gynecol Obstet 1982;9:358-75]. Η μητροπλακουντιακή ισχαιμία οδηγεί σε υποξεία νέκρωση των ιστών του πλακούντα.Η γήρανση του πλακούντα προκαλεί προωρότητα και εκδηλώνεται με συγκυτιακή εκφύλιση,εναπόθεση υαλίνης στις λάχνες καθώς και θρόμβωση των

σπειροειδών αρτηριολίων. Η θρόμβωση των σπειροειδών αρτηριολίων υποδηλώνει οξεία αθηρωμάτωση. Ακόμα παρατηρούνται περιοχές νέκρωσης του πλακούντα. Πολυάριθμα έμφρακτα πλακούντα οδηγούν σε πλακουντιακή ανεπάρκεια και συσχετίζονται με προεκλαμψία[300] *(Benirschke K, Kaufmann P:Pathology of the Human Placenta,4th ed.New York, springer Verlag,2000).Εναποθέσεις ινιδοειδούς μπορούν να προκαλέσουν ατροφία και συνδέονται με έμφρακτα της μητρικής επιφάνειας πλακούντα.Επίσης η θρόμβωση στελεχιαίας αρτηρίας οδηγεί σε περιοχή χωρίς αγγεία.Η αγγειογένεση των πλακουντιακών λαχνών είναι πιθανό να θεωρηθεί σύντομα κεντρικής αξίας για τη φυσιολογική προγεννητική ανάπτυξη και επιβίωση*[301]*[Kingdom,Adriana and Luisa Castelucci Award Lecture 1997:Placenta 19(1998),pp. 347-351].*

Οι υπερτασικές διαταραχές κύησης αποτελούν,επίσης,αντικείμενο μελετών που στηρίζονται στη χρήση υπερηχογραφίας. Εκατοντάδες εργασίες έχουν δημοσιευτεί,οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει την μελέτη της κυματομορφής αλλά και τους δείκτες PI,RI,S/D του Doppler υπερηχογραφήματος των μητριαίων,της ομφαλικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.[319,320,321,322,323,324] *Ωστόσο,πολλά αγγεία και πολλοί υπερηχογραφικοί δείκτες έχουν «στρατολογηθεί» για τη μελέτη της μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Η Doppler υπερηχογραφία προσφέρει ζωτικές πληροφορίες για τη φυσιολογία του εμβρύου.Τα αγγεία που έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο για την εκτίμηση της φυσιολογίας του εμβρύου είναι η ομφαλική και η μέση εγκεφαλική αρτηρία. Η Doppler υπερηχογραφία της ομφαλικής αρτηρίας εφοδιάζει με πληροφορίες για την παροχή αίματος της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας. Η Doppler υπερηχογραφία της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου (MCA) καταδεικνύει την εγκεφαλική αιματική ροή στο έμβρυο.Η Doppler*

υπερηχογραφία των μητριαίων αρτηριών στις 16-24 εβδομάδες κύησης έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας.

Η Υπέρταση κύησης-Προεκλαμψία συνδέεται με αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος στις ομφαλικές και μητριαίες αρτηρίες. Αντίθετα γυναίκες με φυσιολογική αντίσταση στη ροή του αίματος στις ομφαλικές και μητριαίες αρτηρίες εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με την μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των υπερτασικών διαταραχών κύησης,των διακυμάνσεων των τιμών της αρτηριακής πίεσης και της συσχέτισης της βαρύτητας της υπέρτασης με τη βαρύτητα των παθολογοανατομικών μεταβολών που παρατηρούνται στον πλακούντα καθώς και τη μητροπλακουντιακή κι εμβρυϊκή κυκλοφορία. Ειδικότερα, διερευνάται η συσχέτιση της βαρύτητας της υπέρτασης και των ευρημάτων του Doppler υπερηχογραφήματος των μητριαίων αρτηριών,της ομφαλικής και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA).

2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διεξήχθη στο τμήμα Κύησης Υψηλού κινδύνου και Προγεννητικού ελέγχου της Α΄ Πανεπιστημιακής, Μαιευτικής–Γυναικολογικής κλινικής του Γ.Ν.ΑΘΗΝΩΝ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», σε συνεργασία με το Ιατρείο Υπέρτασης και το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» και της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Ο πληθυσμός που εξετάστηκε ήταν 323 έγκυες που είχαν παρουσιάσει Υπέρταση και είχαν εισαχθεί στην Κλινική. Η μέση ηλικία των γυναικών της ομάδας μελέτης ήταν 32,2±5,2 έτη(διάμεσος ηλικία 32 έτη,εύρος 22-

44).Η μέση ηλικία κύησης ήταν 32^{+1}±5,03 εβδομάδες(διάμεσος ηλικία κύησης 33^{+3} εβδομάδες,εύρος 11-38^{+3}). Στις έγκυες αυτές έγινε:

Α) *Κλινική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με κλασσικό σφυγμομανόμετρο αλλά και 24ωρη καταγραφή της συστολικής αρτηριακής πίεσης(ΣΑΠ) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης(ΔΑΠ) με Holter πίεσης-ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring). Με βάση την Α.Π., οι έγκυες ταξινομήθηκαν κύρια σε δύο βασικές ομάδες:*

1. *<u>Ομάδα Α ή ομάδα βαριάς Υπέρτασης</u>. Στην ομάδα αυτή εντάχθηκαν οι έγκυες που παρουσίασαν τουλάχιστον 2 μετρήσεις Α.Π. μεγαλύτερες ή ίσες από 160/110mmHg με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ώρες ή τουλάχιστον μία τιμή διαστολικής Α.Π. μεγαλύτερης ή ίσης των 110mmHg(≥110mmHg) στο 24ωρο.*

2. *<u>Ομάδα Β ή ομάδα ήπιας Υπέρτασης.</u> Στην ομάδα αυτή εντάχθηκαν οι έγκυες που παρουσίασαν τουλάχιστον 2 μετρήσεις ΑΠ≥140/90mmHg με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ώρες, ανά 24ωρο .*

Β) *μέτρηση του PI(δείκτη παλμικότητας), RI(δείκτη αντίστασης), S/D(μέγιστη συχνότητα κατά τη συστολή/μέγιστη συχνότητα κατά τη διαστολή) της ομφαλικής αρτηρίας,καθώς και οι δείκτες PI,RI των μητριαίων αρτηριών της εγκύου και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου(MCA).*

Γ) *Λήψη αντιπροσωπευτικών τομών από τον πλακούντα μετά την υστεροτοκία(πρόσφυση ομφαλίου λώρου, κεντρικό και περιφερικό τμήμα πλακούντα, υμένες), μονιμοποίηση σε διάλυμα φορμόλης 10% και παθολογοανατομική εξέτασή τους.*

Η ιστολογική εξέταση εστιάστηκε στις ακόλουθες αλλοιώσεις: ισχαιμία, αριθμό αγγείων/οπτικό πεδίο, έμφρακτα, ινιδοειδή νέκρωση, υπερωριμότητα λαχνών, αποτιτανώσεις, φλεγμονή, ύπαρξη λαχνών χωρίς αγγεία και πάχυνση τοιχώματος αγγείων.

Δ) *Καταγραφή της ηλικίας των γυναικών,της ηλικίας κύησης,του αριθμού τοκετών, του ατομικού και κληρονομικού ιστορικού υπέρτασης,του ιστορικού υπέρτασης σε προηγούμενη κύηση, της συνήθειας καπνίσματος, της πρόσληψης βάρους, της εμφάνισης πρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης από 300mgr ή 2gr/24h. Επίσης καταγράφηκε το βάρος γέννησης του νεογνού, το φύλο, η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και η προωρότητα. Υπολογίστηκε η αναλογία βάρους νεογνού/βάρος πλακούντα καθώς και η αναλογία αρρένων/θηλέων νεογνών.*

Ε) *Τα ληφθέντα στοιχεία και ευρήματα εισήχθηκαν σε πίνακα δεδομένων και ακολούθησε στατιστική ανάλυση με το σύστημα SPSS.*

<u>Πιο αναλυτικά</u> η διαδικασία που ακολουθήθηκε στην παρούσα έρευνα είχε ως εξής: Μετά την είσοδο της ασθενούς στο Τμήμα κύησης υψηλού κινδύνου ακολουθούσε αναλυτική ενημέρωση της ασθενούς για τη φύση της εργασίας και λαμβανόταν η συγκατάθεσή της. Λαμβανόταν λεπτομερές ιστορικό από την ασθενή που αφορούσε δημογραφικά στοιχεία (όπως ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, εργασία, τόπος διαμονής,...), ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό, η τελευταία έμμηνος ρύση, αριθμός κυήσεων και τοκετών, βάρος εγκύου, πρόσληψη βάρους κατά την κύηση, συνήθεια καπνίσματος και λήψη φαρμακευτικής

αγωγής. Η ηλικία κύησης υπολογιζόταν από την τελευταία έμμηνο ρύση ή από το υπερηχογράφημα α΄τριμήνου, όταν υπήρχε διαφορά.

Ακολουθούσαν:

1. Κλινικές μετρήσεις Αρτηριακής Πίεσης (Α.Π.)

Οι κλινικές μετρήσεις Α.Π. λαμβάνονταν με κλασσικό σφυγμομανόμετρο. Λαμβάνονταν τρεις (3) συνεχόμενες μετρήσεις. Η πρώτη μέτρηση λαμβανόταν κατά την έναρξη της επίσκεψης και μετά 5 (πέντε) λεπτά σε καθεστηκυία θέση. Η δεύτερη ήταν δύο (2) λεπτά αργότερα και η τρίτη αμέσως πριν την εφαρμογή του εξοπλισμού του ABPM(Ambulatory Blood Pressure Monitoring). Η μέση τιμή των τριών τιμών συστολικής πίεσης (ΣΑΠ) ήταν η κλινική συστολική Α.Π., ενώ η μέση τιμή των τριών τιμών διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ) ήταν η κλινική διαστολική Α.Π. Οι γυναίκες κάθονταν άνετα, με το χέρι τοποθετημένο στο ύψος της καρδιάς, ενώ οι μετρήσεις λαμβάνονταν από τον ίδιο ιατρό, ο οποίος δεν γνώριζε την υπόθεση της μελέτης.

2. 24ωρη καταγραφή Α.Π. (ABPM) κι εκτίμηση

Όλες οι γυναίκες υποβλήθησαν σε ABPM καταγραφή αρτηριακής πίεσης για 24 ώρες με συσκευή spacelabs 90207. Το περιχειρίδιο εφαρμοζόταν στο αριστερό ή λιγότερο χρησιμοποιούμενο χέρι. Αυτόματες μετρήσεις Α.Π. λαμβάνονταν ανά 15 (δέκα πέντε) λεπτά και τουλάχιστον τρεις (3) ανά ώρα για 24 ώρες. Οι γυναίκες νοσηλεύονταν κατά την καταγραφή με ABPM (ή Holter πίεσης) αλλά είχαν συμβουλευτεί να έχουν συνήθεις δραστηριότητες (περπάτημα, φαγητό, ύπνος,...). Η ακρίβεια της ABPM συσκευής ελεγχόταν κάθε μήνα με τη μέτρηση 10 αυτόματων και ταυτόχρονα 10 παλμικών μετρήσεων Α.Π. στο ίδιο χέρι μέσω Y-tube. Σε

όλες τις περιπτώσεις οι τιμές δεν διέφεραν περισσότερο από 5 mmHg. Η καταγραφή και εκτίμηση των ABPM μετρήσεων γινόταν στο Ιατρείο Υπέρτασης της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ». Παράδειγμα ABPM φαίνεται στην εικόνα 1Ε.

3. *Οι τιμές της Α.Π. (μέση και μέγιστη) κατά την ημέρα (6π.μ.-9μ.μ.), νύχτα (9μ.μ.-6π.μ.) και όλο το 24ωρο καταγράφονταν στο πρωτόκολλο της διατριβής.*

Ακολούθως η υπέρταση κατατασσόταν ως ήπια ή βαριά, ως εξής:

- *Ήπια υπέρταση οριζόταν όταν η Α.Π. ήταν μεγαλύτερη ή ίση των 140/90 mmHg σε 2 (δύο) μετρήσεις με 4 ώρες διαφορά κατά τη διάρκεια του 24ώρου*[302,303] *[I Brent Barton, BM Sibai et al. Am J Obstet Gynecol, 186(5), May 2002, p. 896-898 και C. Krebs, et al: Am J Obstet Gynecol 175(1996), p 1534-1542].*
- *Βαριά υπέρταση οριζόταν όταν η Α.Π. ήταν μεγαλύτερη ή ίση των 160/110 mmHg σε 2 (δύο) μετρήσεις με 4 ώρες διαφορά ή μία διαστολική Α.Π. μεγαλύτερη από 110 mmHg κατά τη διάρκεια του 24ώρου.*

Οι 42/323 έγκυες δεν κατέγραψαν Α.Π. ≥140/90 και τότε εξήλθαν από τη μελέτη. Θεωρήθηκαν ότι παρουσίασαν φαινόμενο λευκής μπλούζας ή περιστασιακής υπέρτασης.Έτσι η στατιστική ανάλυση περιορίστηκε σε 281 γυναίκες.

4. *Εκτίμηση της Πρωτεϊνουρίας. Η πρωτεϊνουρία οριζόταν ως η απέκκριση πρωτεϊνών μεγαλύτερης ή ίσης με 300 mgr (≥ 300mgr) ή 2 gr σε 24ωρη συλλογή ούρων, χωρίς να υπάρχει φλεγμονή ουροποιητικού.*

Εικόνα 1Ε.Μία από τις ABPM καταγραφές που διεξήχθησαν.

ABP Summaries PACHRISTODOULOU KONSTANTINA 09/10/07 Page 2 of 3

SUMMARY

	MIN	MEAN	MAX	STD
Systolic	105 (1-05:48)	134	157 (1-17:33)	11.39 mmHg
Diastolic	49 (1-14:33)	74	103 (1-18:48)	9.89 mmHg
MAP	54	92	116	11.56 mmHg
Heart Rate	67	85	112	10.05 BPM

Percent of Systolic Readings above period limits: 69.8 %
Percent of Diastolic Readings above period limits: 22.9 %

Percent of time Systolic was above period limits: 68.5 %
Percent of time Diastolic was above period limits: 21.3 %

SUMMARY PERIOD: 9:00 to 21:00

	MIN	MEAN	MAX	STD
Systolic	123 (1-15:33)	141	157 (1-17:33)	9.30 mmHg
Diastolic	49 (1-14:33)	79	103 (1-18:48)	8.93 mmHg
MAP	54	99	116	10.51 mmHg
Heart Rate	80	91	105	7.35 BPM

Percent of Systolic Readings > 135 mmHg 70.8 %
Percent of Diastolic Readings > 85 mmHg 18.8 %

Percent of time Systolic > 135 mmHg 66.4 %
Percent of time Diastolic > 85 mmHg 21.0 %

SUMMARY PERIOD: 21:00 to 1:00

	MIN	MEAN	MAX	STD
Systolic	115 (1-22:33)	132	144 (1-21:18)	7.64 mmHg
Diastolic	56 (1-23:18)	72	84 (1-21:18)	8.16 mmHg
MAP	76	89	110	8.23 mmHg
Heart Rate	69	84	112	11.17 BPM

Percent of Systolic Readings > 120 mmHg 93.8 %
Percent of Diastolic Readings > 70 mmHg 56.3 %

Percent of time Systolic > 120 mmHg 92.9 %
Percent of time Diastolic > 70 mmHg 55.6 %

SUMMARY PERIOD: 1:00 to 6:00

	MIN	MEAN	MAX	STD
Systolic	105 (1-05:48)	122	133 (1-04:48)	7.10 mmHg
Diastolic	53 (1-05:48)	66	81 (1-04:18)	5.92 mmHg
MAP	66	82	101	6.80 mmHg
Heart Rate	67	77	99	7.37 BPM

Percent of Systolic Readings > 120 mmHg 75.0 %
Percent of Diastolic Readings > 70 mmHg 20.0 %

Percent of time Systolic > 120 mmHg 75.1 %
Percent of time Diastolic > 70 mmHg 17.2 %

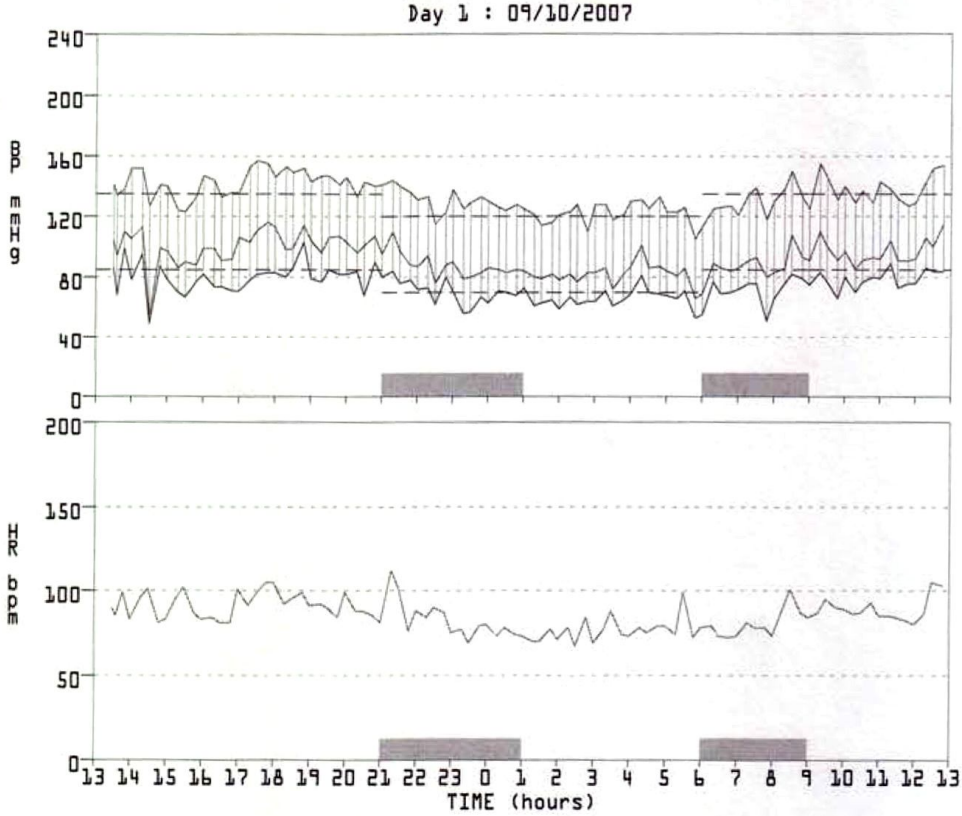
SUMMARY PERIOD: 6:00 to 9:00

	MIN	MEAN	MAX	STD
Systolic	113 (1-06:03)	130	150 (1-08:33)	10.18 mmHg
Diastolic	51 (1-07:48)	72	82 (1-08:33)	9.45 mmHg
MAP	69	88	108	9.21 mmHg
Heart Rate	72	82	101	8.60 BPM

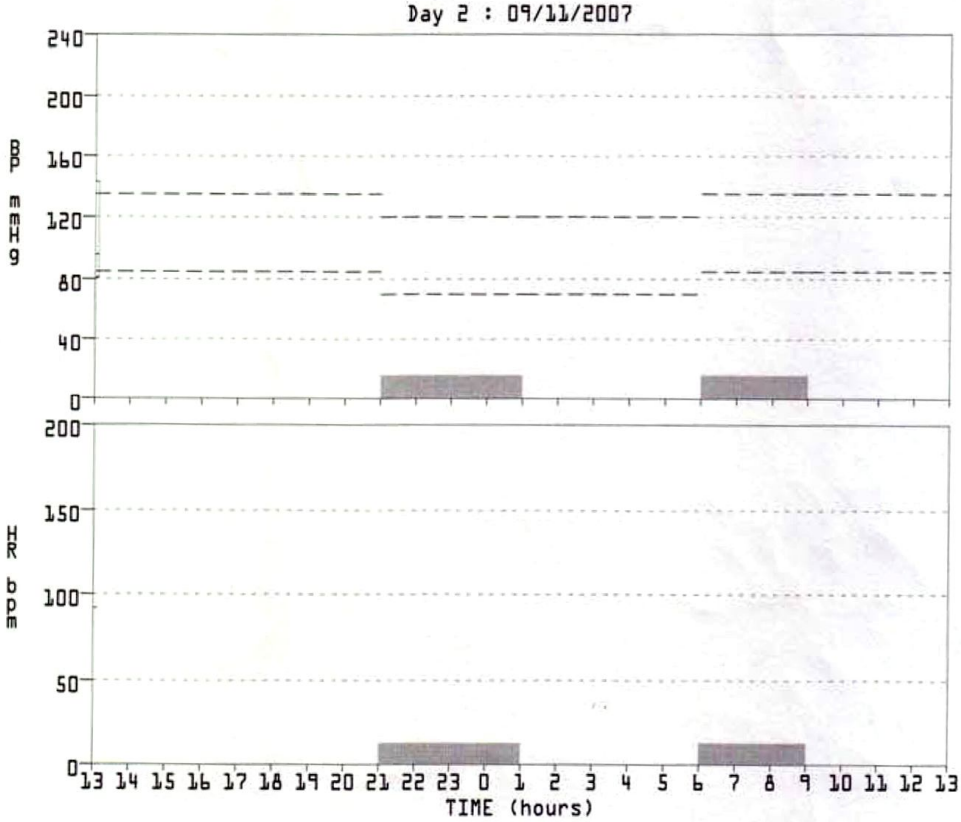
Percent of Systolic Readings > 135 mmHg 25.0 %
Percent of Diastolic Readings > 85 mmHg 0.0 %

Percent of time Systolic > 135 mmHg 26.1 %
Percent of time Diastolic > 85 mmHg 0.0 %

Day 1 : 09/10/2007



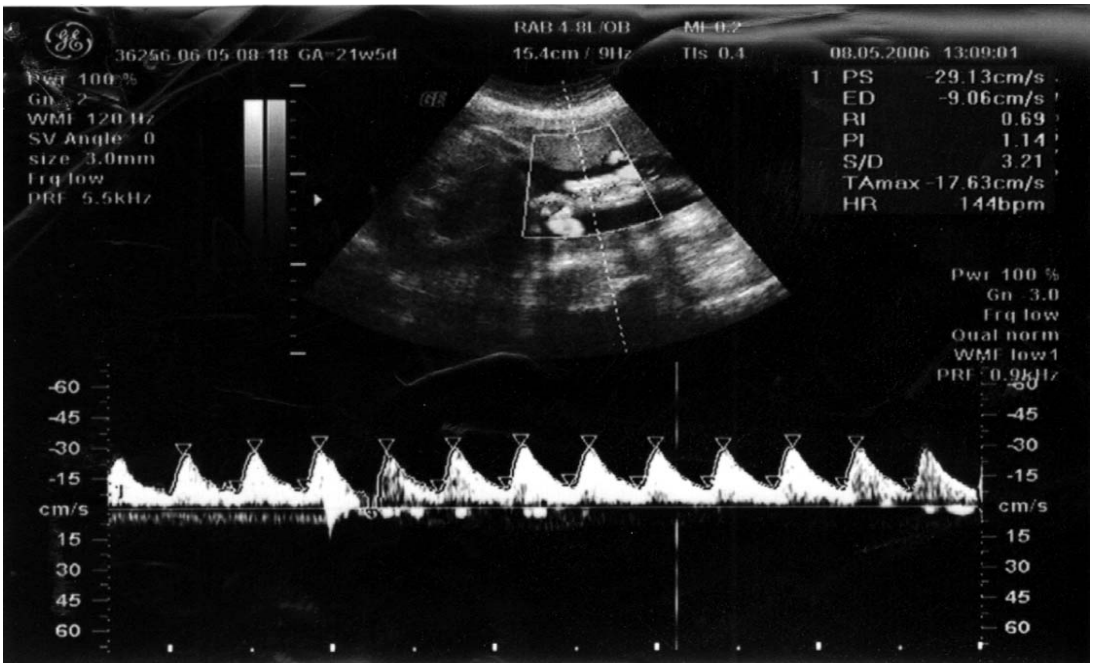
Day 2 : 09/11/2007



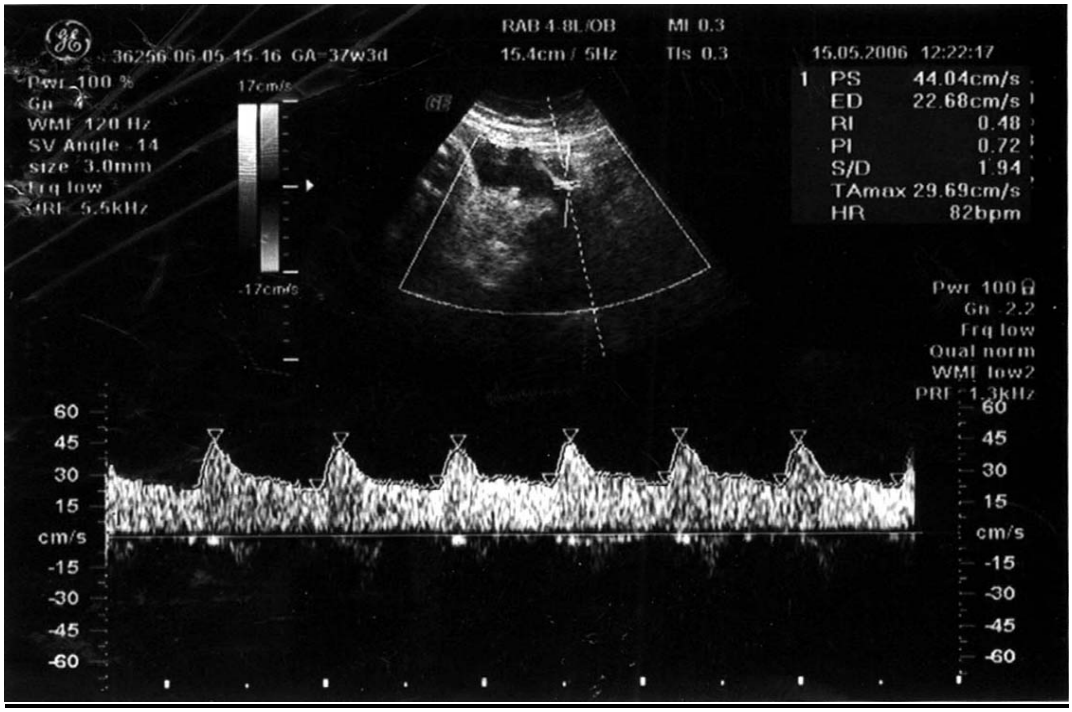
5. Doppler υπερηχογραφική εκτίμηση.

Το ίδιο 24ωρο με την καταγραφή της αρτηριακής πίεσης γινόταν μέτρηση του PI(δείκτη παλμικότητας), RI(δείκτη αντίστασης), S/D(μέγιστη συχνότητα κατά τη συστολή/μέγιστη συχνότητα κατά τη διαστολή) της ομφαλικής αρτηρίας,καθώς και των PI,RI αμφότερων των μητριαίων αρτηριών της εγκύου και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου(MCA). Ως PI,RI μητριαίας αρτηρίας λαμβανόταν η μέση τιμή των PI,RI της δεξιάς κι αριστερής μητριαίας αρτηρίας.Οι μετρήσεις έγιναν με την ίδια συσκευή υπερήχων του Τμήματος Προγεννητικού ελέγχου-Εμβρυομητρικής Ιατρικής της Α΄ Μαιευτικής-Γυναικολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».

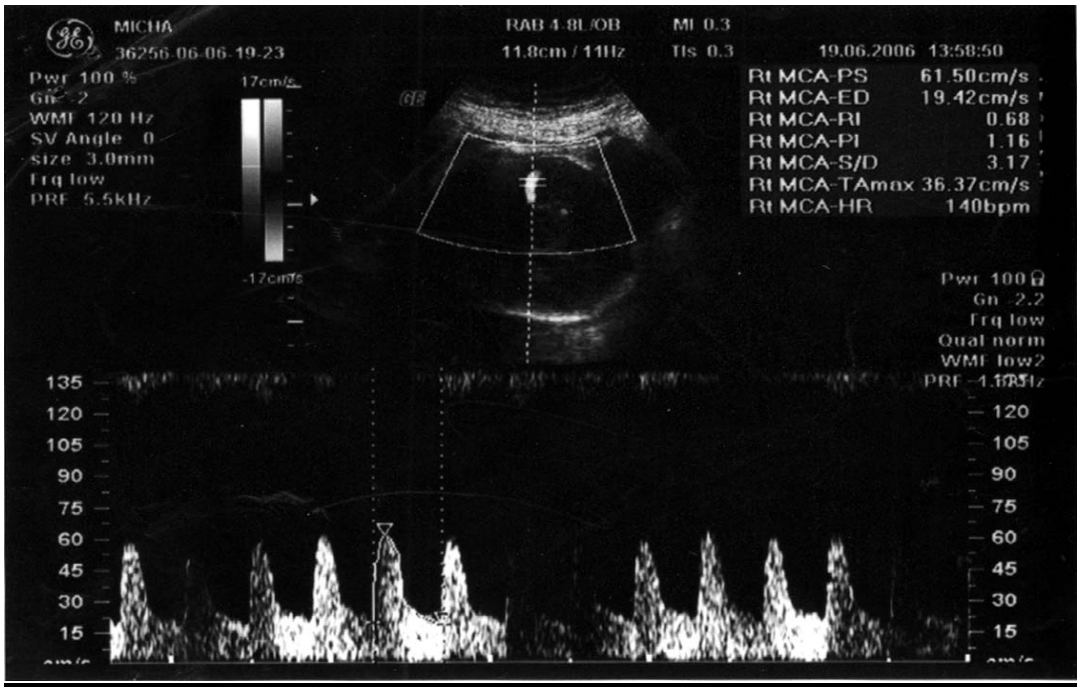
Παραδείγματα Doppler υπερηχογραφημάτων των κυήσεων που μελετήθηκαν,φαίνονται στις παρακάτω εικόνες.



Εικόνα 2^{E}.Doppler υπερηχογράφημα ομφαλικής αρτηρίας εμβρύου.



Εικόνα 3^{E}.Doppler υπερηχογράφημα μητριαίας αρτηρίας εγκύου.



Εικόνα 4^{E}.Doppler υπερηχογράφημα μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εμβρύου.

(Η μεταφορά εικόνας και εκτύπωσή της είναι το αίτιο της απώλειας κάποιων επαρμάτων της κυματομορφής).

6. Λήψη ιστολογικών τομών πλακούντα κι εκτίμηση

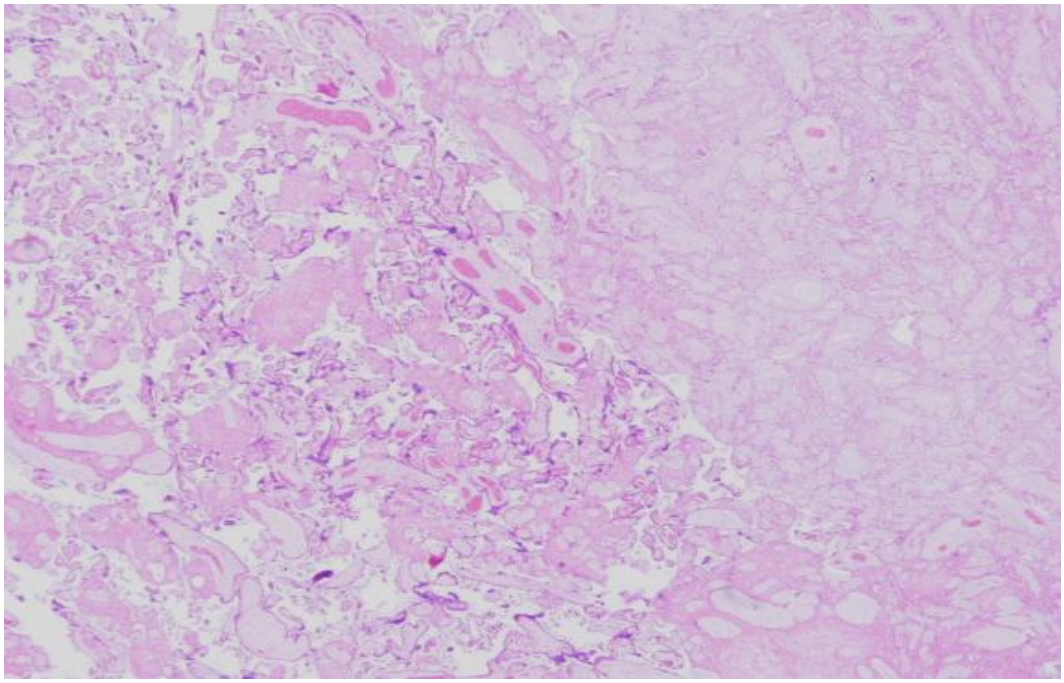
Συλλέχθηκαν επιλεκτικά 116 πλακούντες αλλά μελετήθηκαν ιστολογικά 110, εκ των οποίων 55 ανήκαν στις κυήσεις της ομάδας Α(βαριάς υπέρτασης) και 55 στις κυήσεις της ομάδας Β(ήπιας υπέρτασης). Μετά την υστεροτοκία οι πλακούντες ζυγίζονταν χωρίς τον ομφάλιο λώρο. Οι πλακούντες ξεπλένονταν με νερό και αφήνονταν να αποστραγγιστούν από το αίμα για τουλάχιστον 2 ώρες. Το μέσο βάρος πλακούντα ήταν 429,32 ± 159,30 gr (διάμεσος=400 gr, απόκλιση 150-900 gr). Το μέσο βάρος νεογνού ήταν 2.190 ± 833,6 gr (διάμεσος: 2.200 gr, απόκλιση: 615-3.860 gr).

Ένας παθολογοανατόμος, ο οποίος δεν γνώριζε τα κλινικά δεδομένα εκτός από την ηλικία κύησης ώστε να εκτιμήσει την ωρίμανση των λαχνών, εξέταζε μακροσκοπικά όλους τους πλακούντες, σε σχέση με τα ομφαλικά αγγεία, ανωμαλίες και αποτιτανώσεις. Αντιπροσωπευτικές τομές λαμβάνονταν από την είσοδο του ομφαλίου λώρου, τη μεσότητα, την περιφέρεια, τους υμένες ή περιοχές με μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Όλα τα δείγματα μονιμοποιούνταν σε ρυθμιστικό διάλυμα φορμόλης με αραίωση 10% επί 24 ώρες. Μετά 24 ώρες εγκλείονταν σε παραφίνη και λαμβάνονταν ιστολογικές τομές με μικροτόμο πάχους 4 μm. Όλα τα δείγματα βάφονταν με τη μέθοδο της αιματοξυλίνης και ιωσίνης(ΗΕ). Οι βιοψίες εξετάζονταν με φωτονικό μικροσκόπιο και μεγέθυνση 1Χ40. Η ιστολογική εξέταση εστιάστηκε στις ακόλουθες αλλοιώσεις: υπερωριμότητα λαχνών, ισχαιμία, φλεγμονή, παρουσία λαχνών χωρίς αγγεία, εναπόθεση ινοειδούς, ινιδοειδή – φιμπρινοειδή νέκρωση, αριθμό αγγείων ανά οπτικό πεδίο, πάχυνση τοιχώματος αγγείων και αποτιτανώσεις.

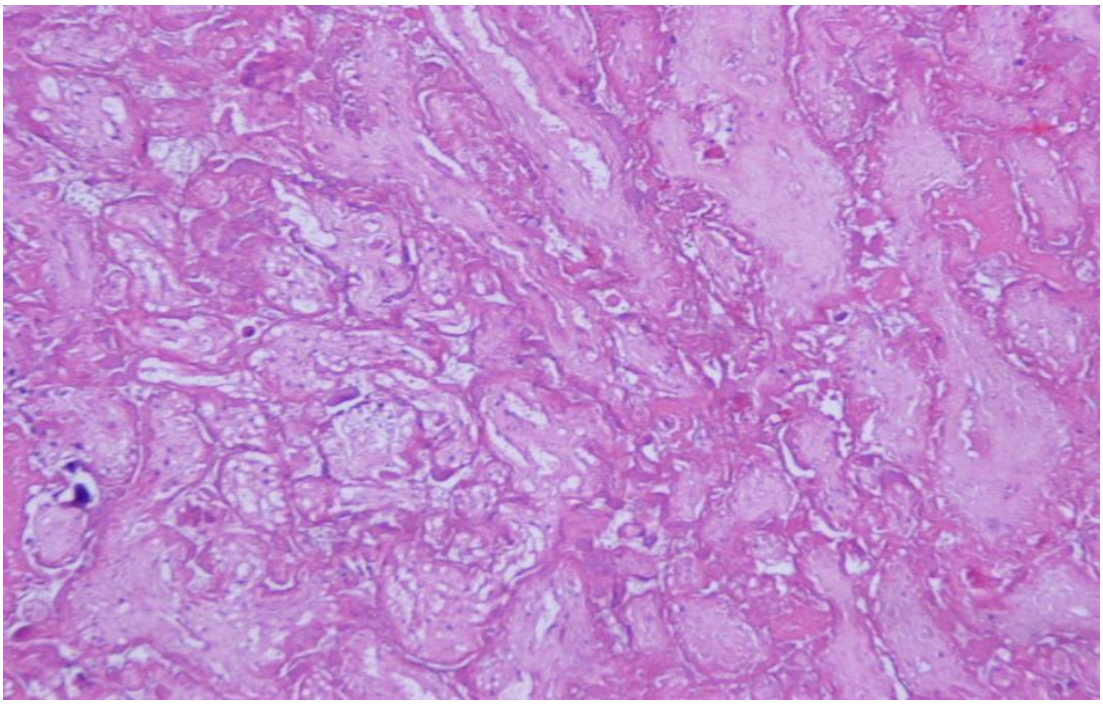
Ορισμοί των κύριων αλλοιώσεων του πλακούντα:

- *Ισχαιμία: Ορίστηκε ως μέση, όταν υπήρχε αυξημένη ωρίμανση και μεταβολές Tenney–Parker(αύξηση της συσσώρευσης των πυρήνων συγκυτίου και της βασεοφιλίας) και βαριά όταν παρατηρούνται μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά έμφρακτα.*
- *Αριθμός αγγείων ανά οπτικό πεδίο: Ο αριθμός των αγγείων ανά οπτικό πεδίο που μετρήθηκε από τον παθολογοανατόμο.*
- *Έμφρακτα: Εκτιμήθηκαν στην αδρή και μικροσκοπική εξέταση.*
- *Ινιδοειδής νέκρωση: κατάσταση όπου το στρώμα των λαχνών αντικαθίσταται από ινιδοειδές.*
- *Υπερωριμότητα λαχνών: Ορίστηκε όταν υπήρχε μεγάλος αριθμός μικρών τελικών λαχνών πριν την 40ή εβδομάδα κύησης και πολυάριθμες μικρές ενδιάμεσες περιοχές πολύ λεπτών τελικών λαχνών.*
- *Αποτιτανώσεις: Εκτιμήθηκαν με αδρή εξέταση.*
- *Φλεγμονή: Διαγνώστηκε όταν παρουσιάζονταν πολυάριθμα λεμφοκύτταρα ή μακροφάγα στο στρώμα των λαχνών.*
- *Λάχνες χωρίς αγγεία: διαγνώστηκαν όταν παρατηρήθηκε μια ομάδα τουλάχιστον 5 φιμπροτικών λαχνών χωρίς αγγεία και φλεγμονή.*
- *Πάχυνση τοιχώματος αγγείων διαγνώστηκε όταν παρατηρήθηκε στένωση αγγείων και αθηρωμάτωση.*

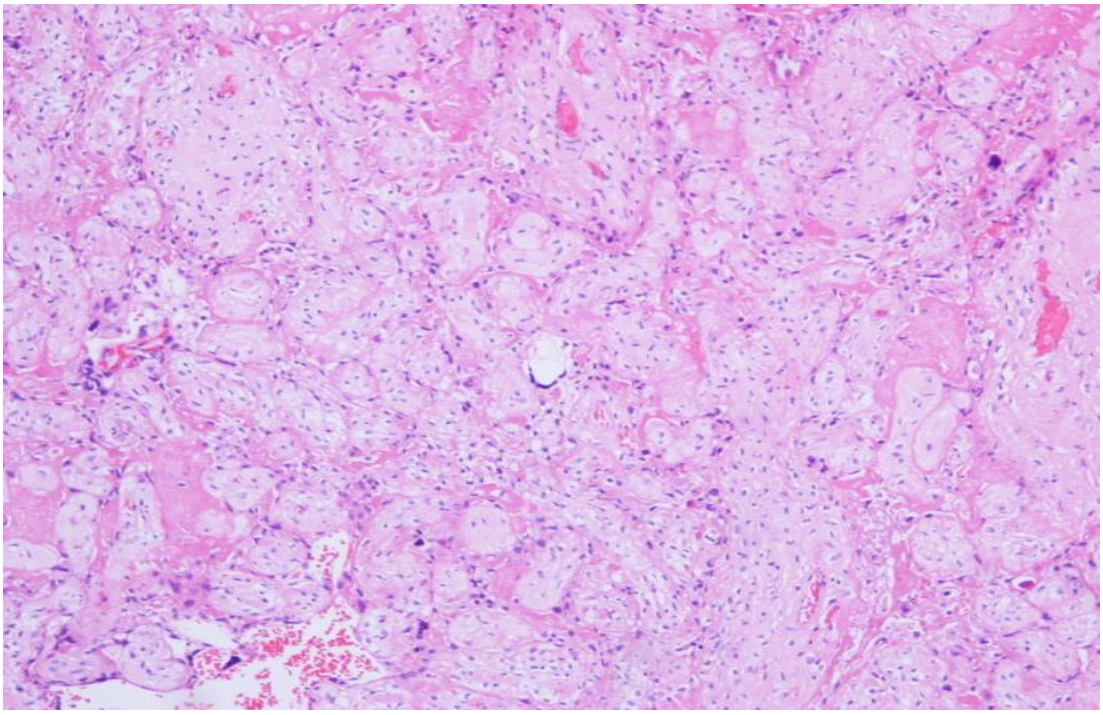
Εικόνες από την ιστολογική εξέταση των πλακούντων παρουσιάζονται παρακάτω:



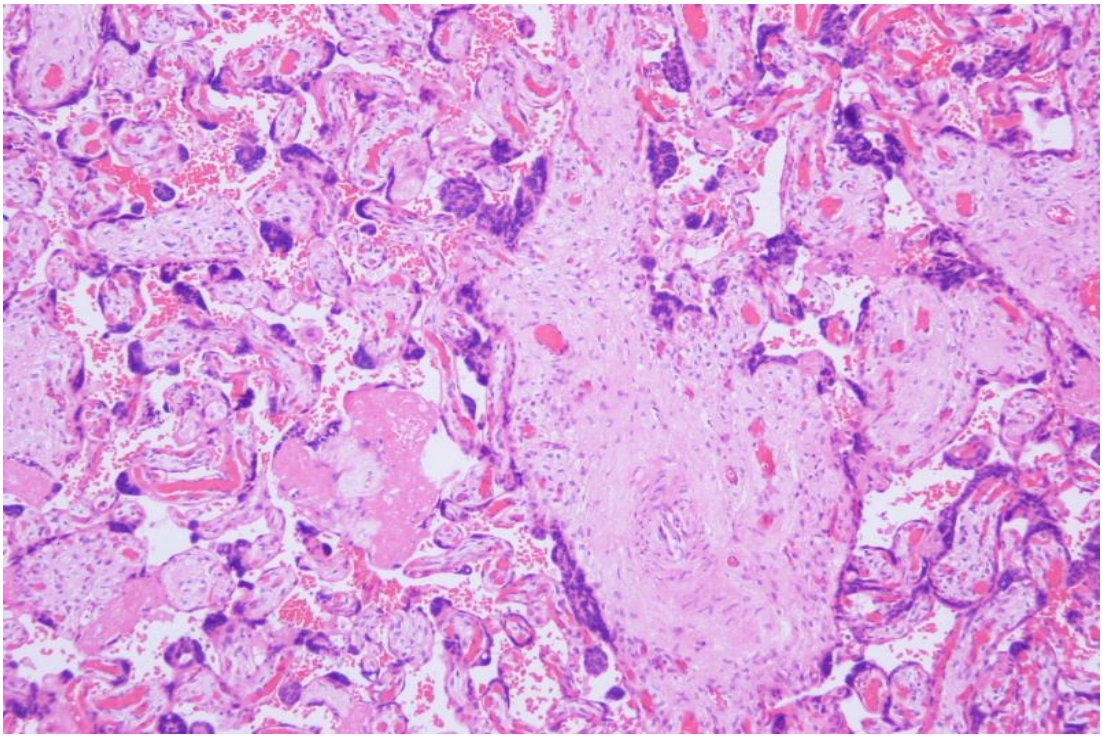
Εικόνα 5Ε. Μικροσκοπική εικόνα παλαιού εμφράγματος πλακούντα.ΗΕ Χ75



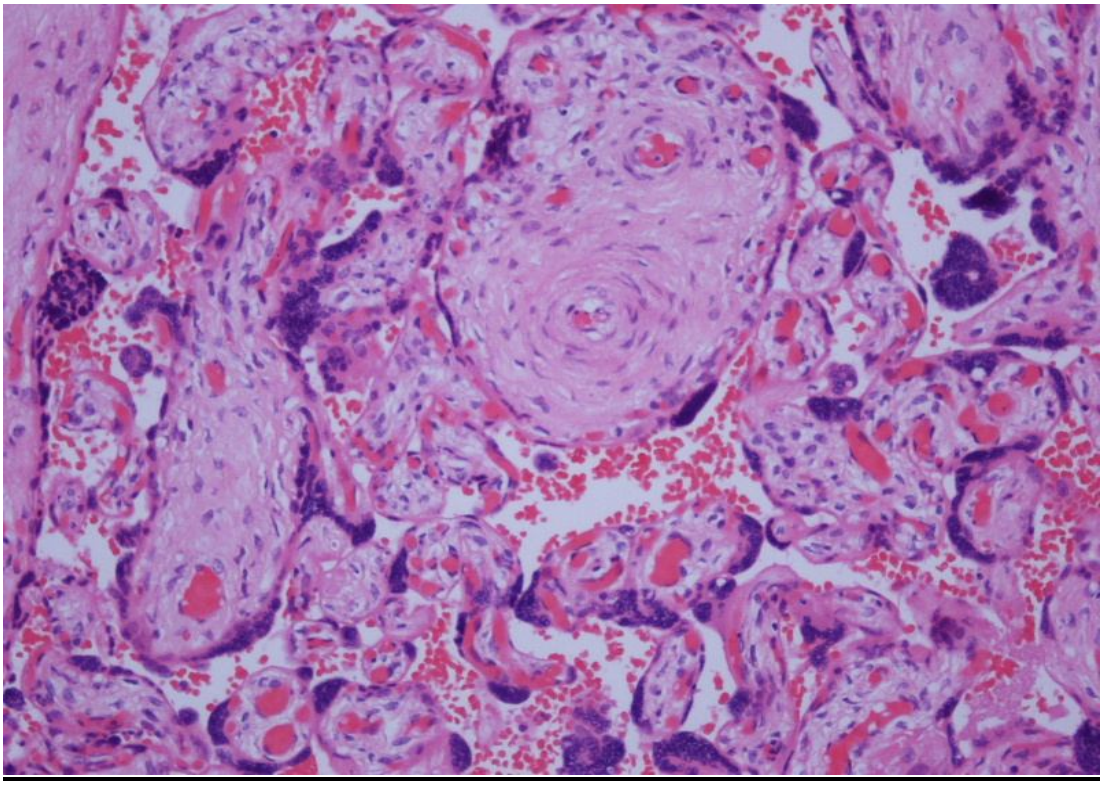
Εικόνα 6Ε. Μικροσκοπική εικόνα παλαιού εμφράγματος πλακούντα.ΗΕ Χ75



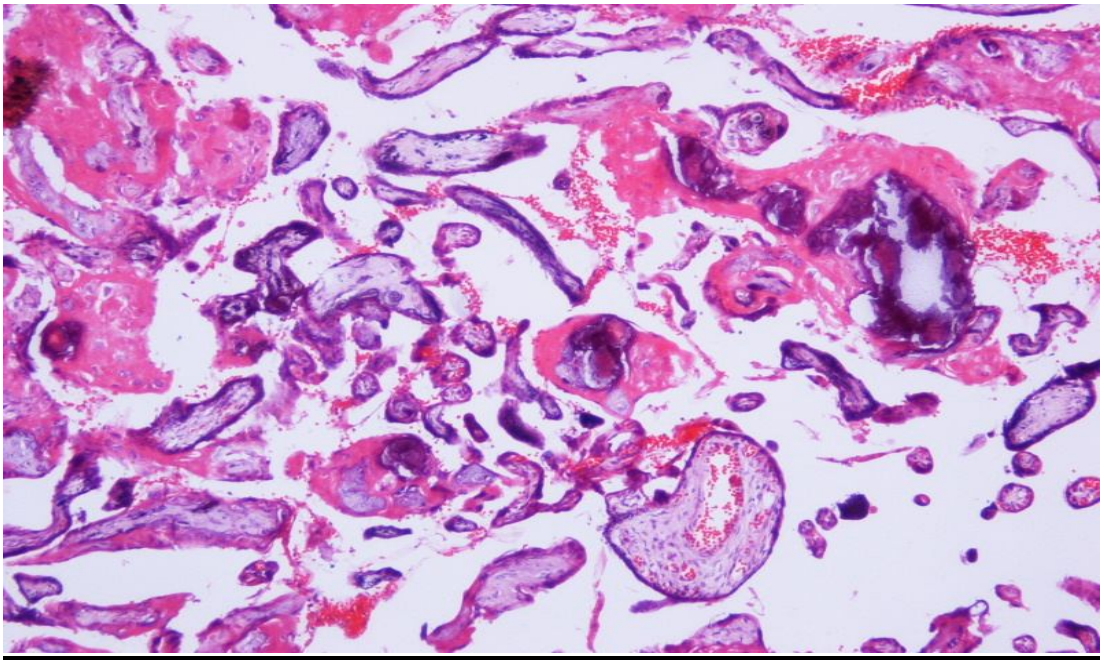
Εικόνα 7Ε. Αρχόμενο μικροσκοπικό έμφρακτο πλακούντα.



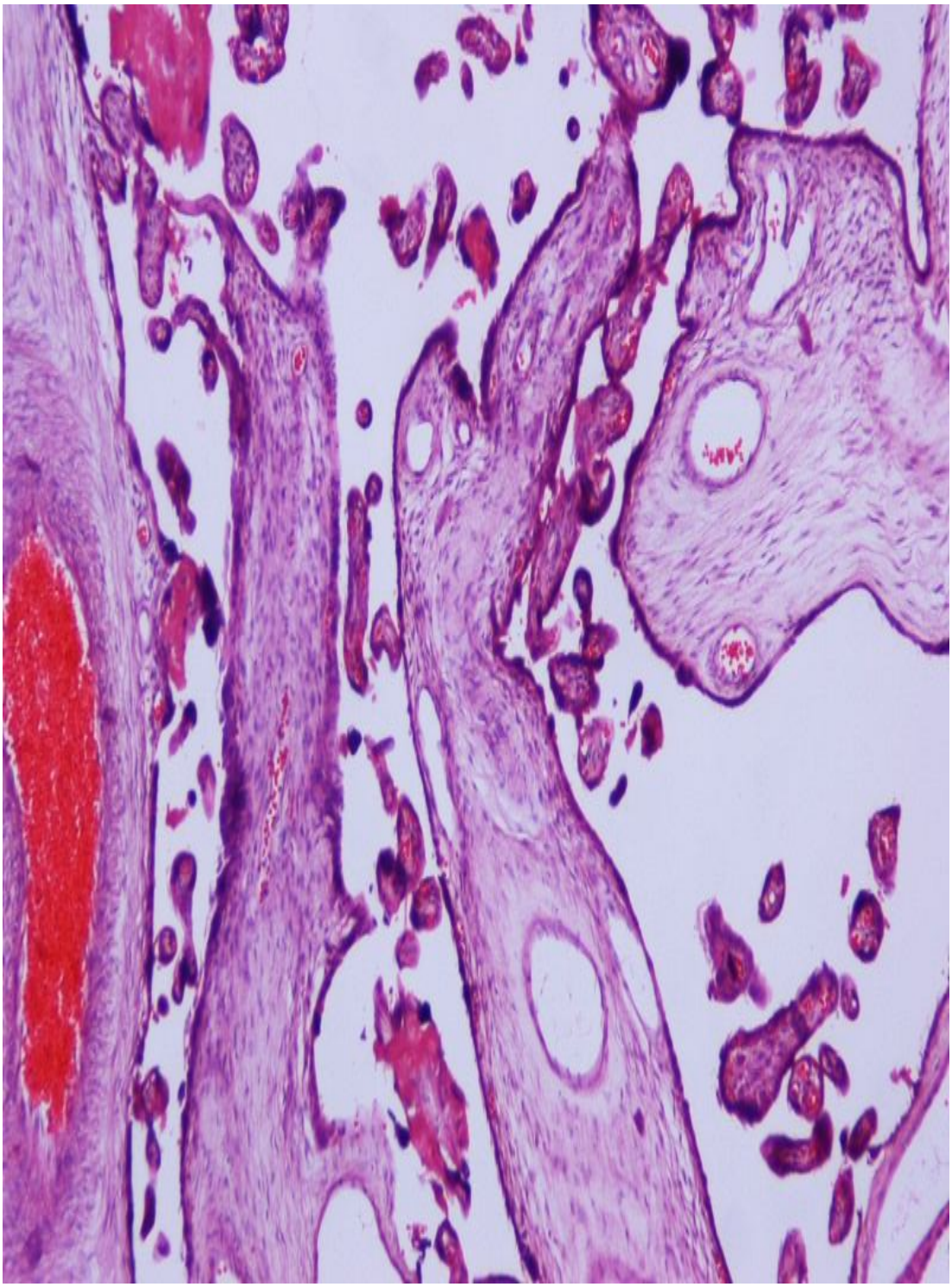
Εικόνα 8Ε. Υπερώριμη ανάπτυξη πλακούντα.Αύξηση του αριθμού των συγκυτιακών κόμβων.HEX75.



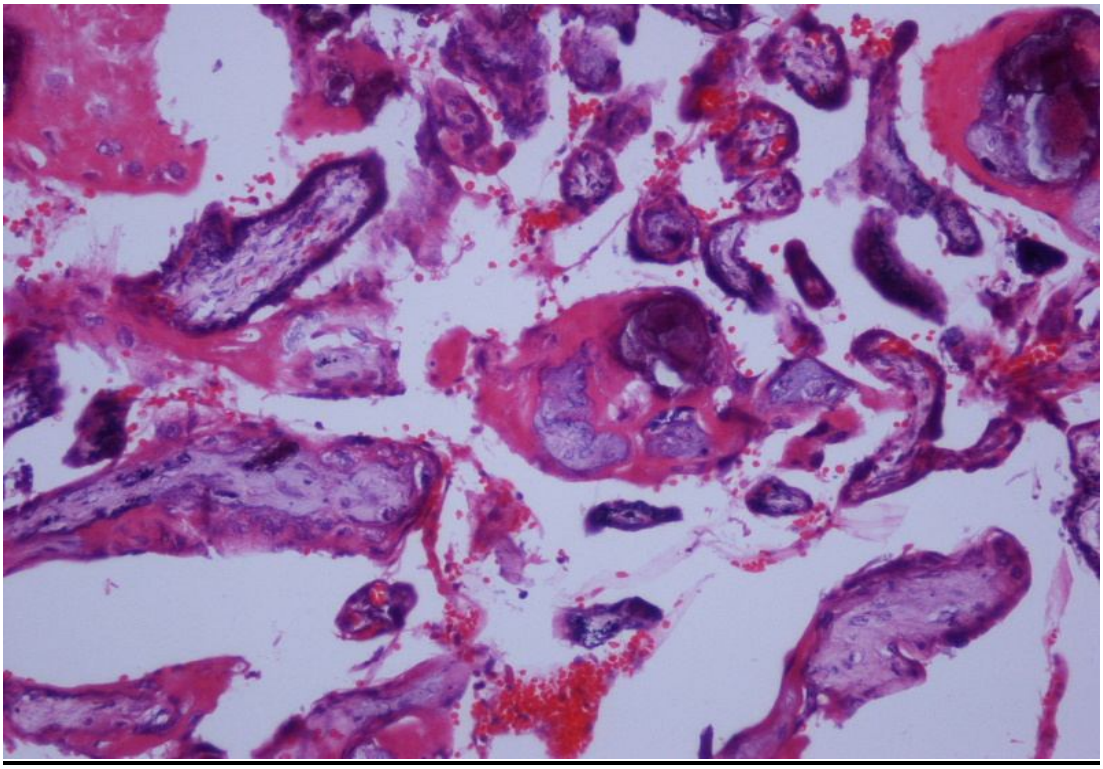
Εικόνα 9^{E}.Λεπτομέρεια της προηγούμενης εικόνας.Σημειώνεται η πάχυνση του τοιχώματος του αρτηριδίου σε πρωτογενή λάχνη.



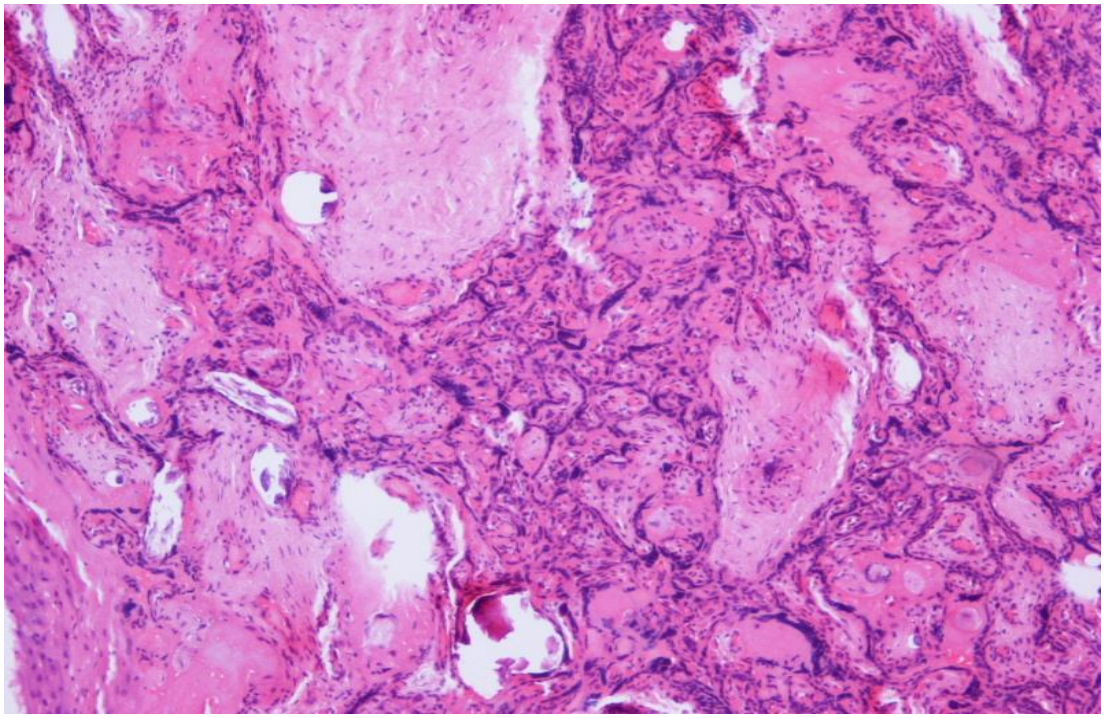
Εικόνα 10Ε.Μικρές,ισχαιμικές,ρικνωτικές λάχνες με αποτιτανώσεις.



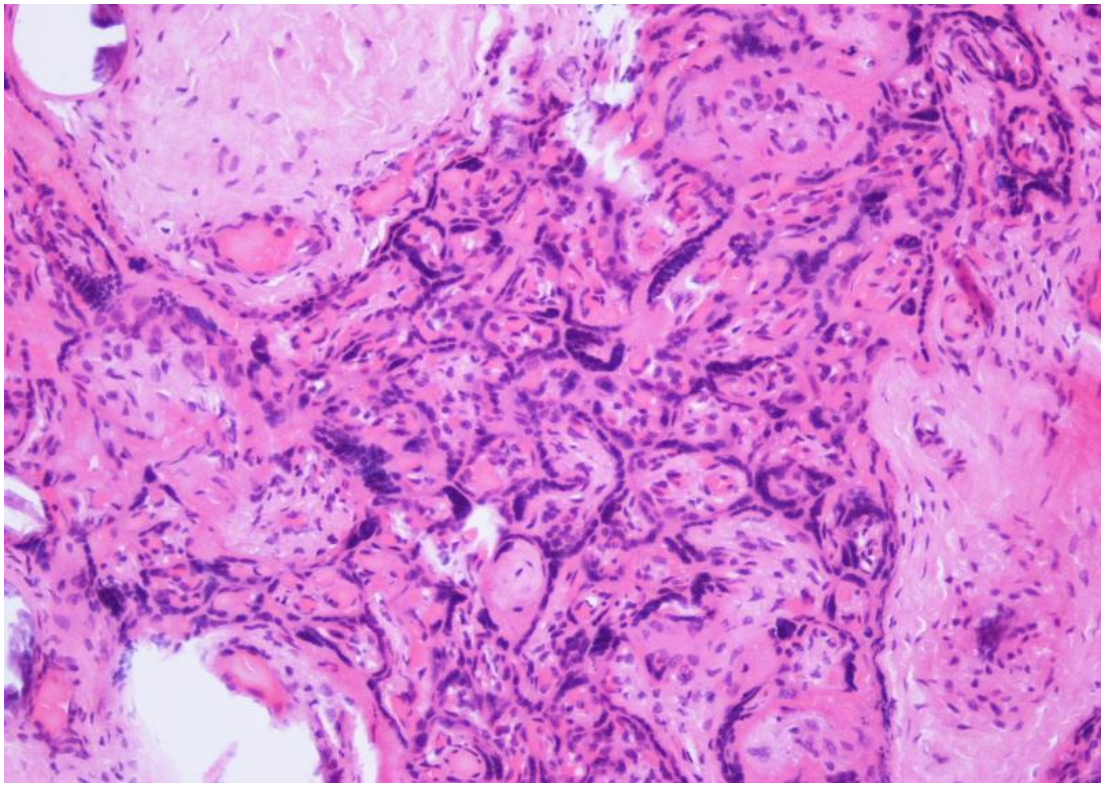
Εικόνα 11Ε.Λάχνες με τις διακλαδώσεις τους σε υπερώριμη ανάπτυξη.



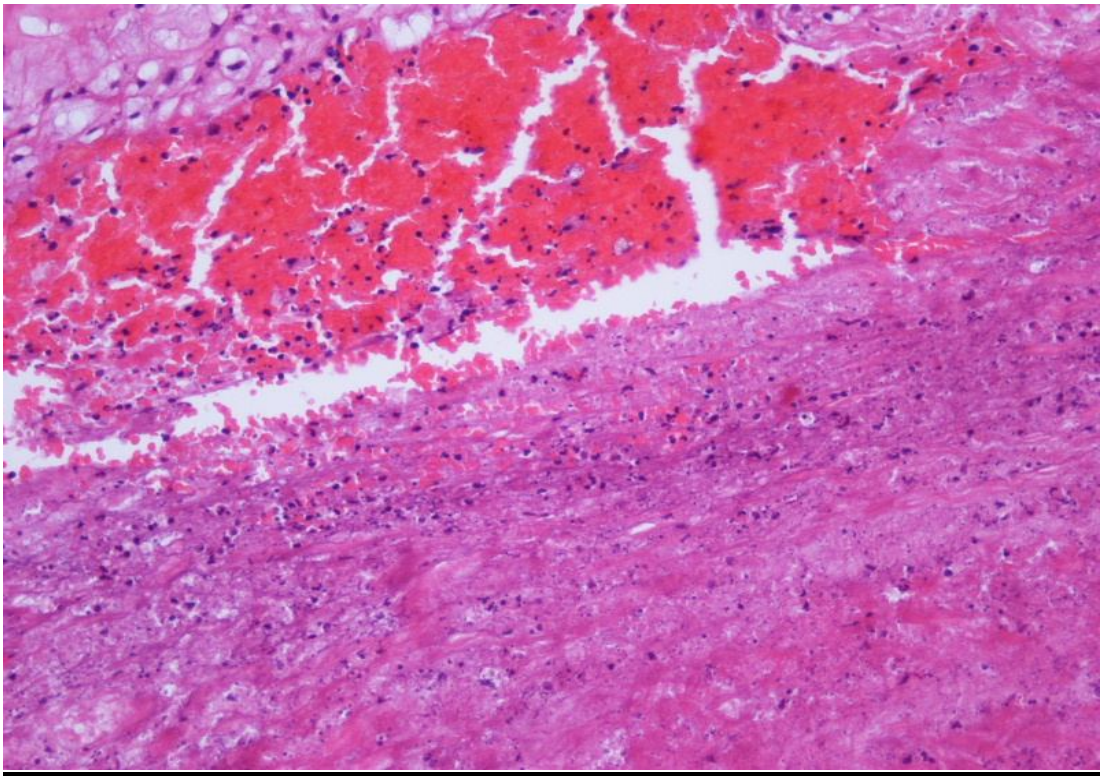
Εικόνα 12Ε.Υπερώριμη ανάπτυξη λαγνών,μερικές από τις οποίες είναι ανάγγειες.ΗΕΧ75.



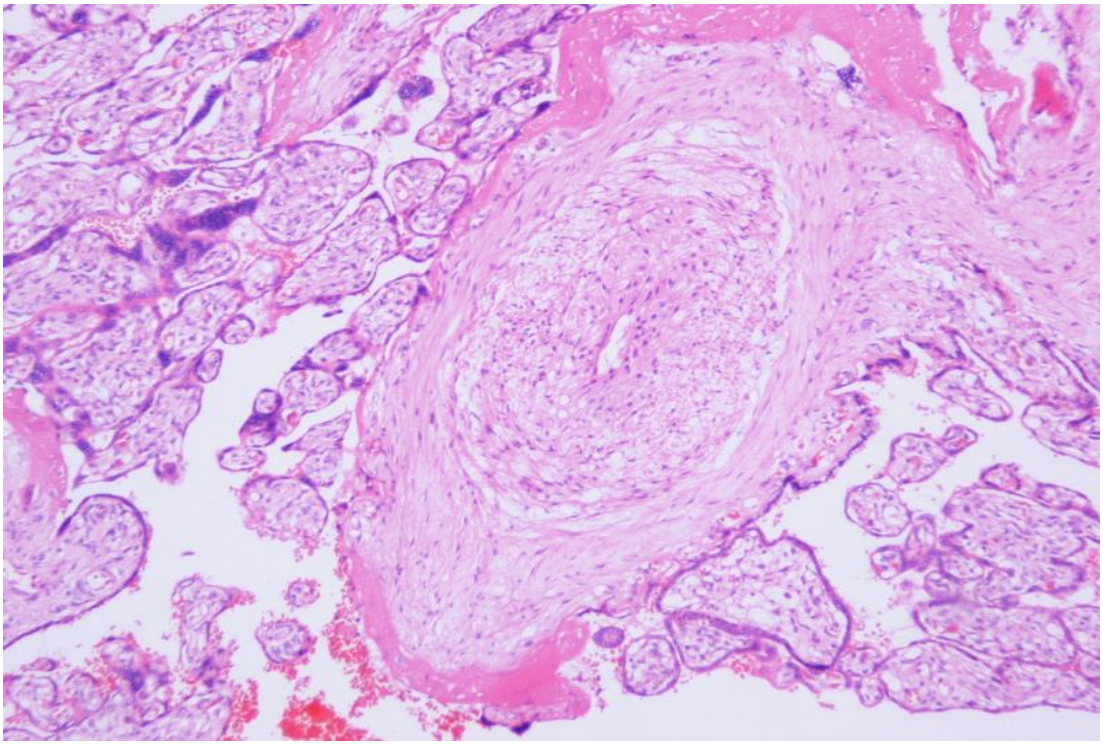
Εικόνα 13Ε.Αρχόμενο μικροσκοπικό έμφρακτο πλακούντα.Πάχυνση τοιχώματος αγγείων πρωτογενών λαγνών.



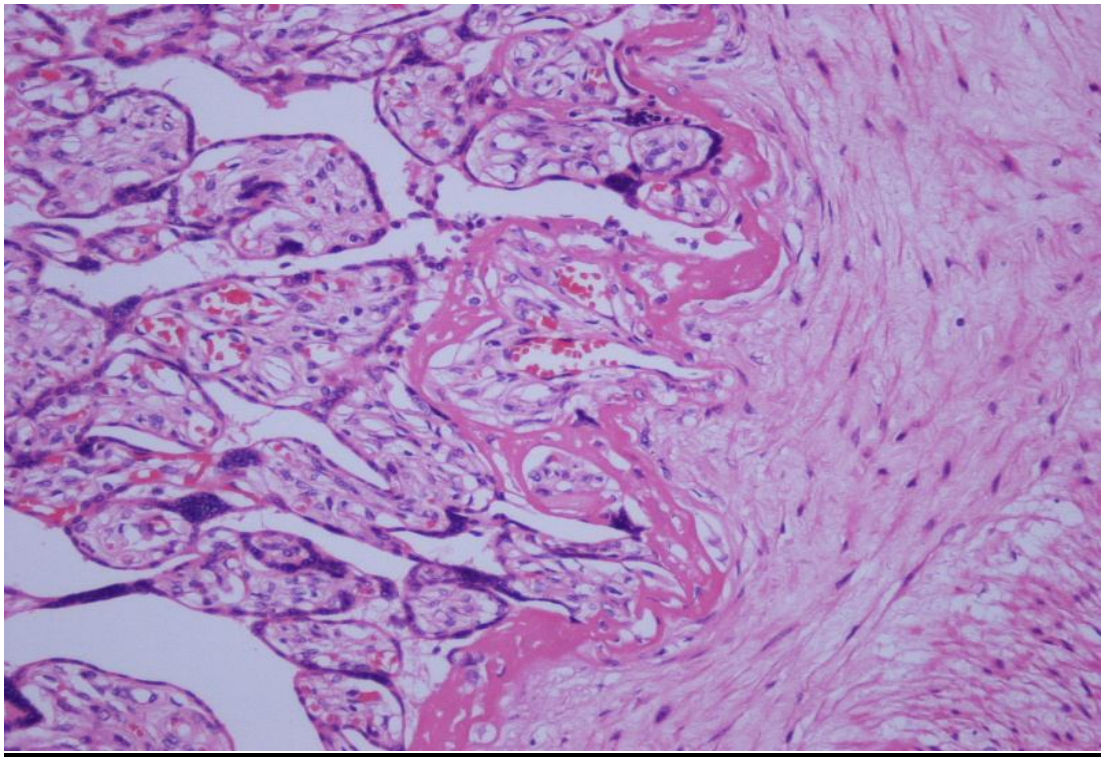
Εικόνα 14^{E}.Εικόνα όμοια με την προηγούμενη.



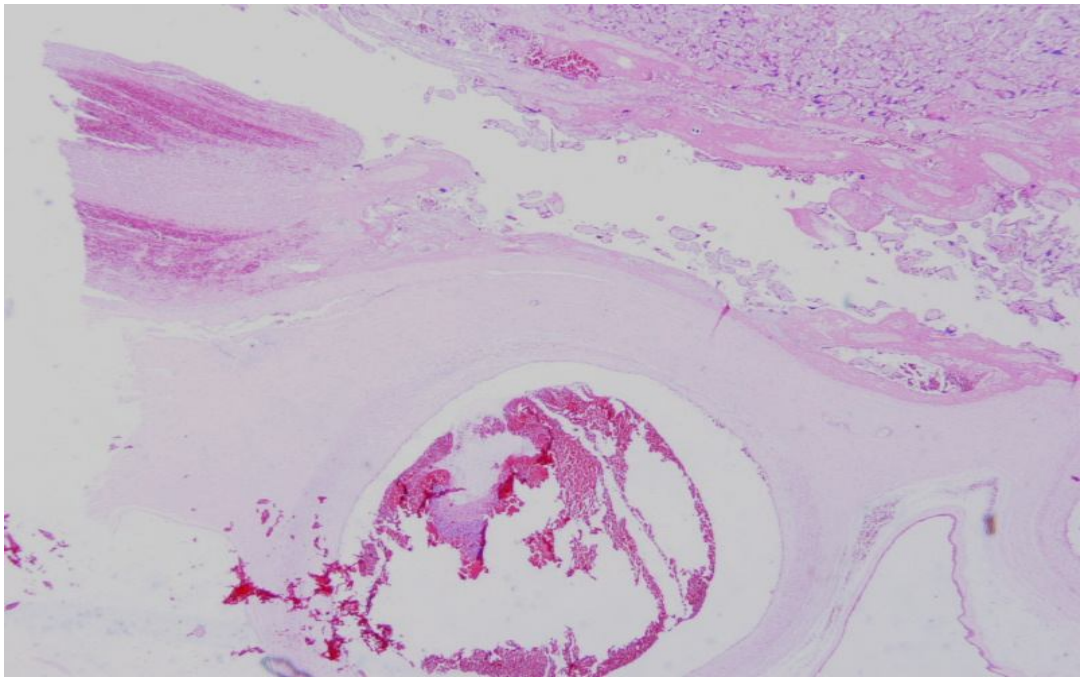
Εικόνα 15^{E}.Πρόσφατο ενεργό οπιθοπλακουντικό αιμάτωμα.HEX75.



Εικόνα 16^{E}.Πάχυνση αρτηρίας πρωτογενούς λάχνης,ως επί υπέρτασης.HEX125.



Εικόνα 17^{E}.Ινιδοειδής εκφύλιση λαχνών,ως επί υπέρτασης.HEX125.



Εικόνα 18^{E}.Υποχοριονική θρόμβωση και θρόμβωση ομφαλικών αγγείων.HEX40.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εισήχθηκαν σε πίνακα κατανομής δεδομένων όσον αφορά τις κατηγορικές μεταβλητές (βάρος νεογνού, βάρος πλακούντα, PI, RIumb, λάχνες χωρίς αγγεία,…). Η αρχική στατιστική του δείγματος βασίσθηκε σε πίνακες κατανομής δεδομένων όσον αφορά στις κατηγορικές μεταβλητές ενώ οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφηκαν από το δειγματικό μέσο, την τυπική απόκλιση και το τυπικό σφάλμα καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της αρτηριακής πίεσης (σε διάφορα επίπεδα) και τις κατηγορικές μεταβλητές του πληθυσμού βασίσθηκε στον έλεγχο ανεξαρτησίας χ^2 (με διόρθωση συνέχειας, όπου ήταν απαραίτητο) ή στον έλεγχο κατά Fisher. Ο γραμμικός συντελεστής Pearson's χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση μεταξύ των

συνεχών μεταβλητών του δείγματος εντός των δύο ομάδων της αρτηριακής πίεσης. Ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (ANOVA) με διόρθωση άνισων διακυμάνσεων ή η δοκιμασία t χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της κατανομής των συνεχών μεταβλητών του δείγματος μεταξύ των ομάδων της αρτηριακής πίεσης.

Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο 5%.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ομάδα μελέτης περιλάμβανε 323 γυναίκες που εισήχθησαν στο τμήμα κύησης υψηλού κινδύνου της Α΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», με διάγνωση εισαγωγής «υπερτασική νόσος κύησης». Η στατιστική ανάλυση περιορίστηκε στις 281 γυναίκες, αφού σε 42 από τις 323 έγκυες που είχε αρχικά μετρηθεί αυξημένη αρτηριακή πίεση με την συνήθη μέθοδο-κοινό πιεσόμετρο δεν διαγνώστηκε Υπέρταση με Holter πίεσης-ABPM.Οι 42 αποκλείστηκαν από τη μελέτη και πιθανά παρουσίασαν φαινόμενο «λευκής μπλούζας» ή επεισοδιακή υπέρταση ή δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Τα συνολικά δημογραφικά, κλινικά κι εργαστηριακά στοιχεία-ευρήματα των 281 κυήσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 1^{E}. Η μέση ηλικία των γυναικών της ομάδας μελέτης ήταν 32,2 έτη(εύρος διακύμανσης 22-44 έτη). Η μέση ηλικία κύησης κατά την «στρατολόγηση» των εγκύων ήταν 32^{+1} ημερολογιακές εβδομάδες(εύρος διακύμανσης $11\text{-}38^{+3}$, διάμεσος 33^{+3}). Η μέση πρόσληψη βάρους κατά την κύηση ήταν 12.974 ngr (0-33). Οι 188(66,9%) ήταν πρωτότοκες, οι 58(20,64%) δευτερότοκες, οι 29(10,32%) τριτοτόκες και 6(2.14%) ήταν τεταρτοτόκες.

Παρουσία πρωτεϊνουρίας μεγαλύτερης από 300mgr/24h παρατηρήθηκε σε 150 (53,38%) έγκυες, ενώ πρωτεϊνουρία≥2 gr παρατηρήθηκε σε 53(18,86%) έγκυες.

Πίνακας 1Ε.Δημογραφικά,κλινικά στοιχεία των κυήσεων, n=281

Ηλικία : διάμεσος(διακύμανση)	*32.2(22-44)*
Ηλικία κύησης: μέση(διακύμανση) *διάμεσος*	*32^{+1} wbds($11-38^{+3}$)* *33^{+3} wbds*
Πρόσληψη βάρους κατά την κύηση: μέση(διακύμανση)	*12.974kgr(0-33)*
Πρωτεϊνουρία :απουσία-n(%) *≥300mgr/24h* *≥2gr/24h*	*78(27,75%)* *150(53,38%)* *53(18,86%)*
Τόκος:n(%) Πρωτοτόκες *Δευτεροτόκες* *Τριτοτόκες* *Τεταρτοτόκες*	*188(66,9%)* *58(20,64%)* *29(10,32%)* *6(2.14%)*
Ατομικό Ιστορικό υπέρτασης: n(%)	*45(16,01%)*
Υπέρταση σε προηγούμενη κύηση: n(%)	*40(14,23%)*
Οικογενειακό Ιστορικό υπέρτασης:n(%)	*113(40,21%)*
Κάπνισμα κατά την κύηση: n(%)	*58(20,64%)*
Έναρξη αγωγής κατά την « στρατολόγηση»: n(%)	*218(77,58%)*
Φύλο νεογνού:n(%) *Άρρεν* *Θήλυ*	 *142(50.53%)* *139(49.46%)*
Ηλικία κύησης στον τοκετό: μέση(διακύμανση) (εβδομάδες)	*35(25^{+5}-40^{+2})*
Βάρος γέννησης(gr): μέση(διακύμανση)	*2190.02(615-3860)*

Ατομικό ιστορικό υπέρτασης είχαν 45(16,01%) έγκυες· οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης 113(40,21%), ενώ 40(14,23%) είχαν παρουσιάσει υπέρταση σε προηγούμενη κύηση. Κατά την κύηση κάπνιζαν 58(20,64%) έγκυες. Οι 218(77,58%) γυναίκες άρχισαν ή ήδη ελάμβαναν αγωγή κατά τη «στρατολόγησή» τους στη μελέτη.

Η μέση ηλικία κύησης στον τοκετό ήταν 35(25^{+5}-40^{+2})εβδομάδες . Το μέσο βάρος νεογνού μετρήθηκε 2190.02(615-3860) γραμμάρια.Τα 142(50.53%) νεογνά ήταν αγόρια και τα 139(49.46%) κορίτσια.

α) Αρτηριακή Πίεση-Διακύμανση τιμών Α.Π. κατά τη ημέρα – νύχτα.

Από τον πληθυσμό των 281 γυναικών,οι 186(66.2%) κατέγραψαν ήπια υπέρταση(ομάδα Β) ενώ οι 95(33.8%) κατέγραψαν βαριά υπέρταση(ομάδα Α).

Στην ομάδα της βαριάς υπέρτασης (Α) η ΣΑΠmean(από την ΑΒΡΜ καταγραφή) ήταν 147.47±7.40(132.42-163) mmHg ενώ η ΔΑΠmean ήταν 93.90±6.53(84.13-109.75)mmHg. Στην ομάδα της ήπιας υπέρτασης Β, η ΣΑΠmean ήταν 132.45±5.75(126.88-139.38)mmHg ενώ η ΔΑΠmean ήταν 83.08±4.18(80.50-89mmHg) κατά την διάρκεια του 24ώρου.

Ελήφθησαν οι μέσες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης(ΣΑΠmean) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠmean) κατά την ημέρα και νύχτα και συγκρίθηκαν. Η ημερήσια ΣΑΠmean ήταν 13,8mmHg(95%Δ.Ε:12,3-15,3mmHg,) υψηλότερη της ΣΑΠmean νύχτας,p<0,0001. Η ΔΑΠ ημέρας ήταν 12.8mmHg(95%Δ.Ε:11,5-14,2mmHg) υψηλότερη από την ΔΑΠmean κατά τη διάρκεια της νύχτας, P < 0,0001.

Ακόμα, οι έγκυες ανέπτυξαν συχνότερα συστολική υπέρταση κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά κατά τη διάρκεια της νύχτας (41,1% έναντι 25,5%), P<0.0001. Όσον αφορά στη διαστολική υπέρταση η διαφορά συχνότητας ήταν 34,9% κατά την ημέρα έναντι 18,5% τη νύχτα, P<0.001 .

Έγινε συσχέτιση της συχνότητας εμφάνισης συστολικής υπέρτασης έναντι διαστολικής κατά την ημέρα και τη νύχτα. Και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας συχνότερα εμφανίστηκε συστολική παρά διαστολική υπέρταση [42,1% έναντι 34,2% την ημέρα (P=0,003) και 25,4% έναντι 18,5% (P=0,001) κατά τη νύχτα].

Η πλειοψηφία των γυναικών (186/281=66,2%) παρουσίασε ήπια υπέρταση και εντάχθηκε στην ομάδα Β. Το υπόλοιπο 33,8%(95/281) παρουσίασε βαριά υπέρταση και εντάχθηκε στην ομάδα Α.

Β) Επίδραση της ηλικίας της γυναίκας και του καπνίσματος στο ύψος της Α.Π.

Παρατηρήθηκε ότι αύξηση της ηλικίας της γυναίκας κατά 1 (ένα) έτος αυξάνει την ΣΑΠ mean κατά 0,766 mmHg (P=0,001) και την ΔΑΠ mean κατά 0,335 mmHg (P=0,063).

Επίσης οι έγκυες που κάπνιζαν κατά την κύηση είχαν ΣΑΠ mean μεγαλύτερη κατά 11,757 mmHg (P<0,001) και ΔΑΠ mean μεγαλύτερη κατά 0,335 mmHg (P=0,063) σε σχέση με τις έγκυες που δεν κάπνιζαν.

Παράδοξα όμως,το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης επηρέασε θετικά το βάρος νεογνού, το βάρος πλακούντα και την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό.

Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους νεογνού (2656.79gr έναντι 2113,56gr,P<0001), αύξηση της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό (36^{+3} έναντι 34^{+6} εβδομάδων,P=0,002) και αύξηση του βάρους πλακούντα (497,85 έναντι 396,99 gr, p=0,001).

Γ) Χαρακτηριστικά και έκβαση κύησης στην ήπια και βαριά υπέρταση

Η σύγκριση των στοιχείων από τη μητέρα, το έμβρυο και τον πλακούντα μεταξύ των κυήσεων των ομάδων ήπιας και βαριάς υπέρτασης

συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα 2Ε:

Πίνακας 2^{E}.Στοιχεία μητέρας,εμβρύου,πλακούντα.

	Ομάδα Α *(Βαριά Υπέρταση) (n=55)*	***Ομάδα Β*** *(Ήπια Υπέρταση) (n=55)*	*Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)*
Ηλικία μητέρας (έτη)	*32.01±4.54*	*32.42±5.46*	
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	*30.65±4.40*	*32.85±5.23*	*p=0.006*
Πρόσληψη βάρους(kgr)	*11.88±5.58*	*13.47±6.61*	*p=0.053*
Πρωτοτόκες	*42(76.36%)*	*33(60%)*	*p=0.013*
Πρωτεϊνουρία>300mgr/24h	*44(80%)*	*36(65.45%)*	*p<0.001*
Πρωτείνουρία>2gr/24h	*21(38.18%)*	*7(12.72%)*	*p<0.001*
Ηλικία κύησης στον τοκετό (εβδομάδες)	*34.04±3.12*	*35.66±2.88*	*p<0.001*
*Βάρος γέννησης νεογνού(gr)**	*1875.36±675.19*	*2057.79±631.36*	*p<0.01*
*Βάρος πλακούντα (gr)**	*354.62±122.33*	*427±137.67*	*p<0.01*
Αναλογία βάρους νεογνού/ βάρος πλακούντα	*5.53±0.99*	*5.98±0.94*	*p=0.025*
Πρόωροι τοκετοί	*37(67.27%)*	*21(38.18%)*	*p<0.001*
Αναλογία αρρένων/θηλέων νεογνών	*1.41*	*1.02*	

*Mean±s.d., *Μετά από διόρθωση για την ηλικία κύησης*

Στην ομάδα των εγκύων με βαριά υπέρταση έναντι των εγκύων με ήπια υπέρταση παρατηρήθηκε:

1. *Μεγαλύτερη συχνότητα πρωτότοκων εγκύων (76,36% έναντι 60%), P=0.013.*
2. *Μικρότερη ηλικία κύησης κατά την εμφάνιση της υπέρτασης (30,65± 40 έναντι 32,85± 5,23 εβδομάδες, P=0.006).*
3. *Συχνότερα πρωτεϊνουρία πάνω από 300 mgr/24h (80% έναντι 65,45%, P<0.001) καθώς και πρωτεϊνουρία πάνω από 2 gr/24h (38,18% έναντι 12.72, P<0,001).*
4. *Μικρότερη ηλικία κύησης κατά τον τοκετό (34,04± 3,12 έναντι 35,66± 2,88 εβδομάδες, P<0,001).*
5. *Μεγαλύτερο ποσοστό προωρότητας (67,27% έναντι 38,18%,*

P< 0,001).

6. *Μικρότερο βάρος γέννησης νεογνού,μετά από διόρθωση για την ηλικία κύησης(1875.36±675.19 έναντι 2057.79±631.36gr, P <0,01).*
7. *Μικρότερο βάρος πλακούντα μετά από διόρθωση για την ηλικία κύησης, (354,02 ± 122,33 έναντι 427± 137,67gr, P<0,01).*
8. *Μεγαλύτερη αναλογία αρρένων/θηλέων εμβρύων (1,41 έναντι 1,02). Δεν προέκυψε στατιστική σημαντικότητα γιατί οι κυήσεις με άρρενα έμβρυα παρουσίαζαν συχνότερα βαριά υπέρταση αλλά η συνύπαρξη κύησης με βαριά υπέρταση και θήλυ έμβρυο συνδυάστηκε με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.*

Γ) Παθολογοανατομικά ευρήματα πλακούντα στη βαριά και ήπια υπέρταση

Ελήφθησαν ιστολογικές τομές από 55 πλακούντες κυήσεων της ομάδας βαριάς υπέρτασης Α και από 55 πλακούντες κυήσεων της ομάδας ήπιας υπέρτασης Β.

Τα κύρια αποτελέσματα της συσχέτισης της έκτασης των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων του πλακούντα στην ήπια και βαριά υπέρταση συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα 3Ε.

Τα ευρήματα της ιστομορφολογικής εξέτασης των πλακούντων έδειξαν ότι:

1. *Ο αριθμός αγγείων/οπτικό πεδίο ήταν μειωμένος στην ομάδα Α με βαριά υπέρταση (35,63 ± 8,47 αγγεία/οπτικό πεδίο έναντι 43,6 ± 7,91, P<0,001).*
2. *Η παρουσία εμφράκτων ήταν αυξημένη στην ομάδα Α με βαριά υπέρταση (72,72% έναντι 40%, P<0,001).*

3. *Η ινιδοειδής νέκρωση λαχνών ήταν πιο συχνή στην ομάδα Α με βαριά υπέρταση (72,72 έναντι 32,72%).*
4. *Υπερωριμότητα λαχνών παρατηρήθηκε πιο συχνά στην ομάδα Α με βαριά υπέρταση (40% έναντι 25,45%, P=0,051).*
5. *Λάχνες χωρίς αγγεία παρατηρήθηκαν λίγο συχνότερα στην ομάδα Α με βαριά υπέρταση (10,9% έναντι 7,27%).*
6. *Η παρουσία αποτιτανώσεων ήταν λίγο συχνότερη στην ομάδα με βαριά υπέρταση (32,72% έναντι 25,45%).*
7. *Φλεγμονή παρατηρήθηκε μόνο σε ένα περιστατικό με βαριά υπέρταση.*
8. *Πάχυνση τοιχώματος αγγείων παρατηρήθηκε λίγο συχνότερα στην ομάδα με βαριά υπέρταση (25,45% έναντι 23,63%).*

Πίνακας 3^{E}.Ευρήματα παθολογοανατομικής εξέτασης πλακούντα στη βαριά και ήπια υπέρταση.

	Βαριά Υπέρταση (n=55)	*Ήπια Υπέρταση (n=55)*	*Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)*
Αριθμός αγγείων ανά οπτικό πεδίο(mean±s.d)	*35.63±8.47*	*43.6±7.91*	*p<0.001*
Έμφρακτα(n,%)	*40(72.72%)*	*22(40%)*	*p<0.001*
Ινιδοειδής νέκρωση λαχνών(n,%)	*40(72.72%)*	*18(32.72%)*	*p<0.001*
Υπερωριμότητα λαχνών (n,%)	*22(40%)*	*14(25.45%)*	*p=0.051*
Λάχνες χωρίς αγγεία(n,%))	*6(10.9%)*	*4(7.27)%*	
Αποτιτανώσεις(n,%)	*18(32.72)%*	*14(25.45)%*	
Φλεγμονή(n,%)	*1(1.81%)*	*0%*	
Πάχυνση τοιχώματος αγγείων(n,%)	*14(25.45%)*	*13(23.63%)*	

Ε) Doppler υπερηχογραφικά ευρήματα

Στις 253/281 κυήσεις που καταγράφηκε Υπέρταση μελετήθηκε επίσης η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία με Doppler υπερηχογράφημα. Συγκεκριμένα έγινε:

α) Doppler ομφαλικής αρτηρίας και καταγραφή των τιμών S/Dumb,PIumb,RIumb.

β) Doppler μητριαίων αρτηριών άμφω(PIuter,RIuter). Χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή.

γ) Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας(PI_{MCA},RI_{MCA}).

Τα συνολικά αποτελέσματα αποτελέσματα της Doppler υπερηχογραφίας φαίνονται στον πίνακα 4^E.

Πίνακας 4^E.Συνοπτικά αποτελέσματα της Doppler υπερηχογραφίας .

	S/Dumb	***PIumb***	***RIumb***	***PIuter***	***RIuter***	***PI_{MCA}***	***RI_{MCA}***
N	*253*	*253*	*253*	*253*	*253*	*253*	*253*
Mean	*3,09*	*1,18*	*0,68*	*1,48*	*0,65*	*1,61*	*0,78*
Median	*2,54*	*1,02*	*0,66*	*1,27*	*0,65*	*1,45*	*0,76*
Std. Deviation	*1,97*	*0,53*	*0,14*	*0,87*	*0,15*	*0,60*	*0,11*
Minimum	*0,44*	*0,60*	*0,44*	*0,39*	*0,32*	*0,68*	*0,60*
Maximum	*11,00*	*3,52*	*1,00*	*4,41*	*1,00*	*3,64*	*1,00*

Από τις 253 έγκυες κατέγραψαν ήπια υπέρταση 167 ενώ βαριά υπέρταση 86. Η μέση ηλικία κύησης της ομάδας με ήπια υπέρταση ήταν 32,11±4,95 εβδομάδες ενώ η μέση ηλικία κύησης της ομάδας με βαριά υπέρταση ήταν 30,15±3,20 εβδομάδες. Τα κύρια αποτελέσματα της συσχέτισης της βαρύτητας της υπέρτασης και των μεταβολών των δεικτών S/D, PI, RI του Doppler υπερηχογραφήματος,διορθωμένα για την ηλικία κύησης, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα 5Ε.

Η στατιστική μελέτη των Doppler υπερηχογραφικών ευρημάτων έδειξε ότι:

1. *Η μέση τιμή S/D της ομφαλικής αρτηρίας ήταν παθολογική στην ομάδα της βαριάς υπέρτασης (3,47±2,07), ενώ είναι οριακή στην ομάδα ήπιας υπέρτασης (2,86±1,88).*
2. *Η μέση τιμή του δείκτη PIumb στην ομάδα με βαριά υπέρταση είναι στο επίπεδο της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης αναλογικά με την ηλικία κύησης (1,41±0,7, P<0,001).*
3. *Ο δείκτης RIumb είναι μεγαλύτερος στην ομάδα με βαριά υπέρταση (0,74±0,15 έναντι 0,64±0,11, P<0,001).*

Πίνακας 5^{E}.Αποτελέσματα Doppler υπερηχογραφίας στην ήπια και βαριά υπέρταση.

	Ήπια Υπέρταση (n=167)	*Βαριά Υπέρταση (n=86)*	*Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)*
S/Dumb	*2.86±1.88*	*3.47±2.07*	
PIumb	*1.05±0.36*	*1.41±0.7*	*p<0.001*
RIumb	*0.64±0.11*	*0.74±0.15*	*p<0.001*
PIuter	*1.35±0.71*	*1.72±1.06*	*P=0.13*
RIuter	*0.62±0.13*	*0.68±0.16*	*P=0.007*
PI_{MCA}	*1.66±0.69*	*1.50±0.32*	*P=0.19*
RI_{MCA}	*0.78±0.10*	*0.75±0.09*	

4. *Η μέση τιμή PIuter της μητριαίας αρτηρίας βρίσκεται πάνω από την 95^{η} εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης (1,72±1,06, P=0,013).*
5. *Η μέση τιμή του δείκτη RIuter της μητριαίας αρτηρίας βρίσκεται στην 95^{η} εκατοστιαία θέση (0,68±0,16, P=0,007).*
6. *Ο δείκτης PI_{MCA} της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας είναι κάτω από την 5^{η} εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης (1,5±0,32, P=0,019).*

ΣΤ) Συσχέτιση του περιγεννητικού αποτελέσματος(βάρους νεογνού, βάρους πλακούντα, ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό) και των παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα με τους δείκτες Doppler υπερηχογραφίας.

1) *Η επιδείνωση της προεκλαμψίας(ΑΠ≥160/110 και λεύκωμα ούρων 24ώρου≥2gr σε σχέση με ΑΠ≥140/90mmHg και λεύκωμα≥300mgr) συσχετίστηκε με αύξηση του PI της ομφαλικής αρτηρίας,p<0,0001.*
2) *Μείωση του βάρους του νεογνού συσχετίστηκε με αύξηση του S/D και PI,RI της ομφαλικής αρτηρίας,p=0,01.*
3) *Μείωση του βάρους του πλακούντα συσχετίστηκε με αύξηση του S/D και του PI της ομφαλικής αρτηρίας,p=0,01.*
4) *Μικρότερη ηλικία κύησης κατά τον τοκετό συσχετίστηκε με αύξηση του S/D,PI,RI της ομφαλικής αρτηρίας,p<0.001.*
5) *Το κάπνισμα συσχετίστηκε παράδοξα με χαμηλότερες τιμές PI,RI ομφαλικής (p<0,001) αλλά με αύξηση του PI της MCA,p=0.007.*
6) *Η μείωση του αριθμού αγγείων του πλακούντα συσχετίστηκε με αύξηση του PI,RI της ομφαλικής αρτηρίας,p<0.001.*
7) *Αύξηση των εμφράκτων πλακούντα συσχετίστηκε με αύξηση του RI μητριαίων αρτηριών, p=0,001.*
8) *Η ύπαρξη νεκρώσεων στον πλακούντα συσχετίστηκε με*

   -αύξηση του PI, RI της ομφαλικής αρτηρίας, p=0.044 και 0,009 αντίστοιχα.

   -αύξηση του PI, RI των μητριαίων αρτηριών, p=0.007 και p<0,001, αντίστοιχα.

   -αύξηση του PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, p=0.048.
9) *Τα περιστατικά με λάχνες χωρίς αγγεία εμφάνισαν*

   -μείωση του PI,RI της ομφαλικής αρτηρίας, p<0,001.

-αύξηση του RI των μητριαίων αγγείων, p<0.001.

10) *Η παρουσία λαχνών μικρού μεγέθους συσχετίστηκε με αύξηση του PI,RI της MCA, p<0.001.*

Ζ) Βάρος νεογνού και βάρος πλακούντα στην ήπια και βαριά προεκλαμψία

Στον παρακάτω πίνακα(6Ε) φαίνεται η συσχέτιση του βάρους νεογνού και βάρους πλακούντα στην ήπια και βαριά προεκλαμψία.

Το βάρος νεογνού είναι μικρότερο στη βαριά σε σχέση με την ήπια προεκλαμψία (1.606,76 έναντι 2152,67 gr, P<0,001).

Παρόμοια, το βάρος του πλακούντα μειώνεται όσο αυξάνεται η βαρύτητα της προεκλαμψίας.Για ΑΠ≥140/90mmHg και ανίχνευση λευκώματος≥300mgr έναντι ΑΠ≥160/110mmHg και ανίχνευση λευκώματος ≥2gr το μέσο βάρος πλακούντα ήταν 394,17gr έναντι 355,88gr, p<0,001.

Πίνακας 6^{E}.Βάρος νεογνού κσι βάρος πλακούντα στην ήπια και βαριά προεκλαμψία.

		n	*Mean (gr)*	*95% C.I. (95% Δ.Ε.)*	*Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)*
Βάρος νεογνού	*Λεύκ. ≥300mgr Α.Π.≥140/90mmHg*	*45*	*2152.67*	*1904.71-2400.62*	*P<0.001*
	Λεύκ. ≥2gr Α.Π.≥160/110mmHg	*45*	*1606.76*	*1396.28-1817.23*	
Βάρος πλακούντα	*Λεύκ. ≥300mgr Α.Π.≥140/90mmHg*	*36*	*394.17*	*341.11-447.22*	*P<0.001*
	Λεύκ.≥2gr Α.Π.≥160/110mmHg	*36*	*355.88*	*307.89-403.88*	

Συζήτηση

Οι μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές είναι συχνές στις κυήσεις που παρουσιάζουν υπερτασικές διαταραχές. Πιστεύεται ότι η παθολογική πλακουντιακή λειτουργία αποτελεί την κύρια αιτία γι' αυτό το φαινόμενο. Εκτιμήσαμε το βάρος πλακούντα και πολλές ιστολογικές αλλοιώσεις στους πλακούντες των κυήσεων με ήπια και βαριά υπέρταση. Ιστολογικές αλλοιώσεις, όπως η παρουσία ινιδοειδούς νέκρωσης λαχνών, υπερωριμότητας λαχνών και εμφράκτων, παρατηρούνται συχνότερα σε πλακούντες υπερτασικών κυήσεων[310,311] (Soma H et al, 1982 – Kingdom et al, 1988, Kirteweg FJ, 2009). Η πλακουντιακή δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει την ανταλλαγή οξυγόνου και να οδηγήσει σε κατάσταση οξειδωτικού stress και χρόνιας υποξαιμίας του εμβρύου[312] (Myatt L, 2002). Τα έμφρακτα του πλακούντα είναι οι πιο συχνές αλλοιώσεις και η παρουσία τους αποτελούν ένα φάσμα φυσιολογικών έως εκτεταμένων και παθολογικών βλαβών. Όταν είναι πολλαπλά, πυκνά, κεντρικά τοποθετημένα συνηγορούν υπέρ ανάπτυξης πλακουντιακής ανεπάρκειας[313] (Many A et al, 2001). Οι λάχνες χωρίς αγγεία και η φλεγμονή συναντώνται στην προεκλαμψία[314] (Salafia CM et al, 1995). Η νέκρωση του ιστού των λαχνών οφείλεται στην ισχαιμία. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν επίσης εκφύλιση ινιδοειδούς και αποτιτανώσεις.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να συσχετιστεί η έκταση των αλλοιώσεων του πλακούντα με το ύψος της αρτηριακής πίεσης. Το συμπέρασμα είναι ότι η έκταση των αλλοιώσεων του πλακούντα αντικατοπτρίζει το ύψος της υπέρτασης.Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός των αγγείων/οπτικό πεδίο (μεγέθυνση Χ 40) ήταν σημαντικά μικρότερος στις κυήσεις με βαριά υπέρταση απ' ότι στις κυήσεις με ήπια υπέρταση. Αυτή η παρατήρηση συναντάται και σε άλλες μελέτες[315] (C. Krebs et al, 1996 – Chil – Pein chen KID, PhD et al, 2002, Almed A, 2000) που αφορούν

όμως περιστατικά με IUGR έμβρυα. Η αγγειογένεση των πλακουντιακών λαχνών αρχίζει την 21η ημέρα από τη σύλληψη. Από τις 26 εβδομάδες κύησης μέχρι το τέλος,η ανάπτυξη των αγγείων των λαχνών υπόκειται σε μια διαδικασία μεταβολής από διακλαδούμενη σε μη διακλαδούμενη αγγειογένεση. Αυτές οι ειδικές κατασκευές αποτελούν την κύρια θέση της διάχυσης O_2 και ανταλλαγής θρεπτικών ουσιών ανάμεσα στη μητρική κι εμβρυϊκή κυκλοφορία. Επομένως στις υπερτασικές διαταραχές κύησης επηρεάζεται η εμβρυοπλακουντιακή ροή αίματος κι έτσι η διαπλακουντιακή ανταλλαγή O_2 και θρεπτικών ουσιών είναι φτωχή, εκθέτοντας το έμβρυο σε υποξία, οξείδωση και χαμηλότερη πρόσληψη βάρους.

Γενικά, το βάρος του νεογνού και του πλακούντα βρίσκονται σε γραμμική συσχέτιση. Υπάρχουν επίσης στοιχεία, ότι η ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται από το βάρος του πλακούντα, το οποίο είναι μικρότερο στα SGA –μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά[316](Heinonen S, et al, 2001). Όταν η μητροπλακουντιακή ροή μειώνεται τότε υπάρχει στενή γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στη μέση μητροπλακτουντιακή ροή αίματος και το βάρος του πλακούντα. Με τη σειρά του ο πλακούντας έχει την ικανότητα να ελέγχει την ανάπτυξη του εμβρύου. Το μέσο βάρος γέννησης και ηλικία κύησης κατά τον τοκετό είναι μικρότερα στις υπερτασικές κυήσεις. Το βάρος γέννησης επηρεάζεται από την πρωτεϊνουρία. Η παρουσία υψηλής πρωτεϊνουρίας είναι προγνωστικός δείκτης αντίξοου περιγεννητικού αποτελέσματος. Σ' αυτή τη μελέτη, το βάρος γέννησης, το βάρος πλακούντα και η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό είναι μικρότερα στις κυήσεις με βαριά υπέρταση σε σχέση με τις κυήσεις με ήπια υπέρταση , επιβεβαιώνοντας έτσι την υπόθεση ότι το ύψος της υπέρτασης συσχετίζεται με το επίπεδο του βάρους γέννησης, του βάρους πλακούντα και την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Τα ευρήματα αυτά έχουν συνάφεια με τα ευρήματα άλλων μελετών (Buchbinder A et al, 2002 – Hauth JC et al, 2000)[317,318].

Τις τελευταίες δεκαετίες, η Doppler υπερηχογραφική εξέταση της ομφαλικής, μητριαίας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας έχει ευρύτατα χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Οι υπερτασικές διαταραχές κύησης έχουν συνδεθεί με παθολογικά ευρήματα στην ομφαλική, μητριαία και μέση εγκεφαλική αρτηρία.[320,321,322,323,324] *Στην παρούσα μελέτη έγινε ποσοτική εκτίμηση του Doppler υπερηχογραφήματος μέσω των δεικτών PI, RI, S/D και ανέδειξε διαφορές μεταξύ της ομάδας κυήσεων με βαριά υπέρταση και της ομάδας κυήσεων με ελαφρά υπέρταση.*

Παθολογικές τιμές PI_{umb}, PI_{uter}, RI_{uter} *και* PI_{MCA} *βρέθηκαν συχνότερα στις κυήσεις με βαριά υπέρταση. Η επιδείνωση της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας στην ομφαλική, μητριαία και μέση εγκεφαλική αρτηρία βρίσκεται σε ισχυρή αλληλεπίδραση με τη βαρύτητα της υπέρτασης.*

Αυτή η προοπτική μελέτη επιβεβαιώνει τη χρησιμότητα του ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) –Holter πίεσης στην έρευνα των υπερτασικών διαταραχών στην κύηση[189,190] *(Brown Maet.al,2005, Mounier – Vehier C, et al 2009, Sebator – Hecmander D et al, 2009). Οι αυτοματοποιημένες μετρήσεις είναι πιο πιθανό να προσδιορίσουν ασθενείς που έχουν συμβατικά χαρακτηριστεί ως υπερτασικές αλλά δεν έχουν σωστή διάγνωση. Στην παρούσα μελέτη 42 γυναίκες που είχαν παθολογικές κλινικές μετρήσεις Α.Π. δεν κατέγραψαν οποιαδήποτε μέτρηση Α.Π.≥ 140/90 mmHg. Αυτές οι γυναίκες είναι πιθανόν ότι παρουσίασαν επεισοδιακή υπέρταση και φαινόμενο «λευκής μπλούζας» ή δυσλειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος*[189,304] *(the seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7), Page 19, Brown MA et al 2005).*

Η εκτίμηση των υπερτασικών κυήσεων χρησιμοποιώντας ABPM φαίνεται να βελτιώνει την ικανότητα του σωστού προσδιορισμού κυήσεων

που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο φτωχού περιγεννητικού αποτελέσματος[325] (Peek M et al, 1996). Παρόλο που έχουν γίνει μελέτες[192] (Mallion JM et al, 1996) σχετικά με τη δυσαρέσκεια των εγκύων από την τοποθέτηση της ABPM συσκευής και τη δυσανεξία κατά τον ύπνο, κατά την παρούσα μελέτη δεν εμφανίστηκαν τέτοια προβλήματα, μετά από λεπτομερή αναφορά στις γυναίκες των πλεονεκτημάτων από τη μέτρηση της Α.Π. με ABPM. Η καταγραφή της Α.Π. με ABPM έδωσε τη δυνατότητα:
1)της ακριβέστερης μέτρησης της μέσης τιμής Α.Π. κατά την διάρκεια του 24ώρου,τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αλλά και των μέσων τιμών ξεχωριστά κατά την ημέρα και νύχτα.
2)της λεπτομερέστερης γνώσης της διακύμανσης των τιμών της Α.Π.
3)της ευχερέστερης καταγραφής τιμών Α.Π.

Ο διαχωρισμός των κυήσεων σε ομάδα βαριάς και ήπιας υπέρτασης δεν έγινε με βάση την μέση τιμή Α.Π. αλλά παθολογικές επιμέρους μετρήσεις(τουλάχιστον δύο στο 24ωρο με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ωρών),όπως και σε άλλες μελέτες.[315,317,326] Παρόλο που επιδιώχθηκε ο διαχωρισμός με βάση τη μέση τιμή, η τακτική αυτή θα οδηγούσε σε ανακολουθία με την ιατρική ηθική δεοντολογία που δίνει σαφή προτεραιότητα στην υγεία και τη ζωή της εγκύου. Για παράδειγμα,μία έγκυος με μέση τιμή συστολικής/διαστολικής Α.Π. 24ώρου μεγαλύτερη από 160/110 mmHg παρουσιάζει τακτικά πολύ υψηλότερες επιμέρους τιμές Α.Π. και οδηγείται σε τοκετό με σωτήριες συνέπειες για τη ζωή και την υγεία της, καθώς επίσης και του εμβρύου-νεογνού.

Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει επίσης την ημερήσια και νυκτερινή διακύμανση της Α.Π. στην κύηση, τη συχνότερη ανεύρεση της συστολικής παρά της διαστολικής υπέρτασης[305,306][Mancia G, Ferrari A, Gregorini 1, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Di Renzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive

and hypertensive human beings. Circ Res. 1983; 53:96-104 και Schillaci, Giusppe; Pucci, Giacomo; Parati, Gianfranco. Blood Pressure Variability: An additional Target for antihypertensive Treatment? Hypertension 58(2), Aug. 2011, P 133-135].

Είναι γνωστή η συσχέτιση της ηλικίας με την αρτηριακή πίεση στο γενικό πληθυσμό[307,308][Tomiyama H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A, Doba N, Hinohara S. Effects of aging and persistend, prehypertension on arterial stiffening. Atherosclerosis 2011 Jul; 217/1: 130-4. Wilkinson HA: Hypertension, age, and loration predict rupture of small intracranial aneurysms). Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. Diez Roux Av, chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, Szklo M, Sorlie P, Circulation 2002 Aug 6;106 (6):703-10]. Στην παρούσα μελέτη η άνοδος της ηλικίας κατά ένα έτος συσχετίστηκε με αύξηση της ΣΑΠ κατά 0,766 mmHg (P = 0,001) και αύξηση της ΔΑΠ κατά 0,335 mmHg (p=0,06).

Το κάπνισμα στην κύηση μπορεί να οδηγήσει σε αντίξοα αποτελέσματα, όπως IUGR έμβρυα, αποκόλληση πλακούντα, θνησιγενή νεογνά και πρόωρο τοκετό. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν και θεραπευτικό ρόλο του καπνίσματος[309] (Wang K, Zhon Q, He Q, Tong G, Zhao Z, Duan T, Med Hypotheses 2011 Aug 22). Στην παρούσα μελέτη στο κάπνισμα αύξησε τη ΣΑΠ κατά 11,757 mmHg (P<0,0001) και τη ΔΑΠ κατά 4,809 mmHg (P=0,048).

Συμπεράσματα

Η υπερτασική έγκυος παρουσιάζει συχνότερα συστολική παρά διαστολική υπέρταση. Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση αυξάνονται περισσότερο την ημέρα σε σχέση με τη νύχτα. Η αύξηση της ηλικίας της εγκύου συνοδεύεται από αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την κύηση. Το κάπνισμα επίσης οδηγεί σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης της εγκύου.

Τα ευρήματα της μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αλλοιωμένη πλακουντιακή λειτουργία ευθύνεται για τις υπερτασικές διαταραχές κύησης. Η έκταση των πλακουντιακών αλλοιώσεων, όπως των εμφράκτων, της ινιδοειδούς νέκρωσης των λαχνών και της υπερωριμότητας των λαχνών συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Επιπλέον η αγγείωση και αγγειογένεση του πλακούντα είναι σημαντικά φτωχότερη όταν η υπέρταση είναι βαρύτερη.

Το βάρος νεογνού και το βάρος πλακούντα εξαρτώνται σημαντικά από τη βαρύτητα της υπέρτασης και όχι μόνο από την παρουσία της. Ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας αλλά και της προωρότητας είναι επίσης συνάρτηση του ύψους της υπέρτασης.

Επιπλέον η παροχή αίματος, οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο εξαρτώνται έμμεσα από το ύψος της αρτηριακής πίεσης της εγκύου. Η επιδείνωση της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας στην ομφαλική, μέση εγκεφαλική αρτηρία του εμβρύου και τη μητριαία αρτηρία της εγκύου βρίσκεται σε ισχυρή αλληλεπίδραση με τη βαρύτητα της υπέρτασης, όπως αυτό φαίνεται από τη μελέτη των Doppler δεικτών υπερηχογραφίας PI, RI, S/D. Επίσης η πλακουντιακή λειτουργία επηρεάζει το ύψος των δεικτών αυτών.

Τελικά, τόσο το ύψος της υπέρτασης όσο και οι δείκτες της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας των μητριαίων αρτηριών της εγκύου αλλά και της ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του νεογνού αντικατοπτρίζουν την ιστολογική κατάσταση και λειτουργία του πλακούντα.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ-ΠΗΓΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.

1. *Martin JA, Hamilton BE, Ventura SS,et al: Births: Final data for 2001. National Vital Statistics Report, vol. 51, No 2. Hyattsville, Md,National Center for Health Statistics,2002.*
2. *Berg CJ,Chang J,Callaghan WM,et al: Pregnancy-related mortality in the United States 1991-1997.Obstet Gynecol 101:289,2003.*
3. *Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al: Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥15mmHg to a level<90mmHg in association with proteinuria?Am J Obstet Gynecol 183:787, 2000.*
4. *North RA,Taylor RS,Schellenberg J-C:Evaluation of a definition of preeclampsia.Br J Obstet Gynaecol 106:767,1999.*
5. *Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. Obstet Gynecol 65:423,1985.*
6. *McCartney CP, Schumacher GFB,Spargo BH: Serum proteins in patients with toxemic glomerular lesion. Am J Obstet Gynecol 111:580,1971.*
7. *Ferrazzani S,Caruso A,De Carolis S,et al:Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 162:366,1990.*
8. *Friedman EA, Neff RK: Pregnancy outcome as related to hypertension, edema, and proteinuria. In Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan Fp (eds): Hypertension in pregnancy. New York, Wiley, 1976, p13.*
9. *Newman MG,Robichaux AG,Stedman CM,et al:Perinatal oytcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria.Am J Obstet Gynecol 188:264,2003.*

10. *Zhang J,Klebanoff MA,Roberts JM:Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy.Obstet Gynecol 97:261,2001.*
11. *Brown CEL,Cunningham FG, Pritchard JA: Convulsions in hypertensive, protenuric primiparas more than 24 hours after delivery: Eclampsia or some other cause? J Reprod Med 32:499, 1987.*
12. *Lubarsky SL,Barto JR,Friedman SA,et al:Late postpartum eclampsia revisited. Obstet Gynecol 83:502,1994.*
13. *Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al: Late postpartum eclampsia? A preventable disease? Am J Obstet Gynecol 186:1174, 2002.*
14. *Fisher ER, Pardo V, Paul R, et al: Ultrastructural studies in hypertension, 4.Toxemia of pregnancy.Am J Pathol 55:109,1969.*
15. *Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al: Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal outcome among women with chronic hypertension. N Engl J Med 339:667, 1998.*
16. *Palmer SK,Moore LG,Young DA, et al: Altered blood pressure and increase preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. Am J Obstet Gynecol 180:1161,1999.*
17. *Lawlor DA, Morton SM, Nitsch D, Leon DA. Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension:Results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study.J Epidemiol Community Health 59;49,2005.*
18. *Hauth JC,Ewell MG,Levine RJ,et al:Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension.Obstet Gynecol 95:24,2000.*

19. *Vatten LJ,Skaerven R:Is Pre-eclampsia more than one disease?Br J Obstet Gynecol 111:298,2004.*
20. *Conde-Agudelo A,Belizam JM:Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women.Br J Obstet Gynecol 107:75,2000.*
21. *Sibai BM,Ewell M,Levine RJ,et al:Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women.Am J Obstet Gynecolog 177:1003,1997.*
22. *Walker JJ:Pre-eclampsia.Lancet 356:1260,2000.*
23. *Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations.Am J Obstet Gynecol 182:938,2000.*
24. *Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, et al: Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 185:819, 2001.*
25. *Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN: Direct placental effects of cigarette smoke protect women from preeclampsia:The specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta.Med hypotheses 64:17,2005.*
26. *Ananth CV, Bowes WA, Savitz DA, et al: Relationship between pregnancy-induced hypertension and placentia previa:A population-based study.Am J Obstet Gynecol177:997,1997.*
27. *Alexander JM,McIntire DD,Leveno KJ,et al:Magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with mild hypertension.Am J Obstet Gynecol189:S89,2003.*
28. *Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al: Births: Final data for 1998. National Vital Statistics Reports, vol.48, No 3. Hyattsville Md, National center for Health Statistics,2000.*

29. *Douglas KA,Redman CWG:Eclampsia in the United Kingdom.BMJ 309:1395,1994.*
30. *Sibai BM:Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.Obstet Gynecol 102:181,2003.*
31. *Meekins JW,Pijnenborg R,Hanssens M,et al:A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies.Br J Obstet Gynaecol 101:669,1994.*
32. *Madazli R,Budac E,Calay Z,et al:Correlation between placental bed biopsy findings,vascular cell adhension molecule and fibronectin levels in preeclampsia.Br J Obstet Gynaecol 107:514,2000.*
33. *De Wolf F, De Wolf-Peetets, Brosens I, et al: The human placenta bed:electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries.Am J Obstet Gynecol 137:58,1980.*
34. *Hertig AT:Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy.Clinics 4:602,1945.*
35. *Khong TY:Acute atherosis in pregnancies complicated by hypertension,small-for-gestational age infants, and diabetes mellitus.Arch Pathol Lab Med 115:722,1991.*
36. *Lain KY,Roberts JM:contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia.JAMA 287:3183,2002.*
37. *Redman CWG, Sargent IL: Pre-eclampsia,t he placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. Placenta 17:S21,2003.*
38. *Labarrere C: Acute atherosis. A histopathological hallmark of immune aggression?Placenta 9:108,1988.*
39. *Beer AE: Possible immunologic bases of preeclampsia-eclampsia. Semin Perinatol 2:39,1978.*

40. *Strickland DM,Guzick DS,Cox K,et al:The relationship between abortion in the first pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension in the subsequent pregnancy.Am J Obstet Gynecol 154:146,1986.*
41. *Mostello D, Catlin TK, Roman L, et al: Preeclampsia in the parous woman:Who is at risk?Am J Obstet Gynecol 187:425,2002.*
42. *Trupin LS,Simon LP,Eskenazi B:Change in paternity:A risk factor for preeclampsia in multiparas.Epidemiology 7:240,1996.*
43. *Dekker GA, Sibai BM: Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol 179:1359,1998.*
44. *Bardeguez AD, McNerney R, Frieri M ,et al: Cellular immunity in preeclampsia: Alternations in T lymphocyte subpopulations during early pregnancy.Obstet gynecol 77:859,1991.*
45. *Yoneyama Y,Suzuki S,Sawa R,et al:Relation between adenosine and T-helper1/T-helper2 imbalance in women with preeclampsia.Obstet Gynecol 99:641,2002.*
46. *Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T: Elevation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 190:456,2004.*
47. *Whitecar PW,Boggess KA,McMahon MJ,et al:Altered expression of TCR-CD3zeta induced by sera from women with preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 185:812,2001.*
48. *Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al: Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. Am J Obstet gynecol 184:825,2001.*

49. *Katano K, Aoki A, Sasa H, et al: Beta 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse prefnancy outcomes in healthy pregnant women.Hum Reprod 11:509,1996.*
50. *Taylor RN, Roberts JM: endothelial cell dysfunction. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunninghan FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. Stamford CT, Appleton &Lange, 1999, p 395.*
51. *Staff AC, Ranheim T, Khoury J, et al: Increased contents of phospholipids,cholesterol,and lipid peroxides in deciduas basalis in women with preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 180:587,1999.*
52. *Redman CWG, Sacks GP, Sergeant IL: Preeclampsia:An excessive maternal inflammatory response-a review.Placenta 17:S21,2003.*
53. *Faas MM,Schuiling GA,Lipton EA,et al:Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 182:351,2000.*
54. *Manten GT, van de Hoek YY, Marko Sikkema J, et al: The role of lipoprotein(a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. Med Hypotheses 64:162,2005.*
55. *Diedrich F, Renner A, Rath W, et al: Lipid hydroperoxides and free radical scavenging enzyme activities in preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: No evidence for circulating primary products of lipid peroxidation. Am J Obstet Gynecol 185:166,2001.*
56. *Chappell LC,Seed PT,Briley AL,et al:Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: A randomized trial. Lancet 354:810,1999.*

57. *Zhang C, Williams MA, King IB,et al: Vitamin C and the risk of preeclampsia-results from dietary questionnaire and plasma assay. Epidemiology 13:382,2002.*
58. *John JH,Ziebland S,Yudkin P,et all:Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure:A randomized controlled trial.Lancet 359:1969,2002.*
59. *Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease.N Engl J Med 340: 115,1999.*
60. *Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al :Obesity and preeclampsia: The potential role of inflammation.Obstet Gynecol 98:757,2001.*
61. *Ness RB, Markovic N, Bass D, et al: Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 102:1366, 2003.*
62. *Chesley LC, Cooper DW: Genetics of hypertension in pregnancy: Possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women.Br J Obstet Gynaecol 93:898,1986.*
63. *Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, et al: Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. Am J Med Genet 126A:41, 2004.*
64. *Tre 1oar SA, Cooper DW, Brennecke SP, et al: An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. Am J obstet Gynecol 184:374, 2001.*
65. *Kilpatrick DC, Liston WA, Gibson F, et al: Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA-DR4. Lancet 2:1063, 1989.*

66. *Hayward C, Livingstone J, Holloway S, et al: An exclusion map for preeclampsia:Assuming autosomal recessive inheritance. Am j Hum Genet 50:749, 1992.*
67. *Hoff C, Peevy K, Giattina K, et al: Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy induced hypertension. Obstet Gynecol 80:1007, 1992.*
68. *Zhang XQ,Varner M,Dizon-Townson D,et al:A molecular variant of angiotensinogenis associated with idiopathic intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 101:237, 2003.*
69. *Morgan T, Craven C, Lalouel JM, et al: Angiotensinogen Thr (235) variant is associated with abnormal physiologic change of th uterine spiral arteries in firsttrimester decidua. Am J Obst Gynecol 180:95, 1999.*
70. *Hefler LA, Tempfer CB, Gregg AR: Polymorphisms within the interleukin-1b gene cluster and preeclampsia. Obstet Gynecol 97: 664, 2001.*
71. *Lachmeijer AMA, Crusius JBA, Pals G, et al: Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-a gene region and preeclampsia. Obstet Gynecol 98:612,2001.*
72. *Livingston JC, Park V, Barton JR, et al: Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor a and lymphotoxin a genes and plasma tumor necrosis a levels. Am J Obstet Gynecol 184:1273, 200 lb.*
73. *Hinselmann H: Die Eklampsie. Bonn, F Cohen, 1924.*
74. *Landesman R, Douglas RG, Holze E: The bulbar conjunctival vascular bed in the toxemias of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 68:170, 1954.*

75. *Wang Y, Gu Y, Granger DN, et al: Endothelial junctional protein redistribution and increased monolayer permeability in human umbilical vein endothelial cells isolated during preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 186:214, 2002.*
76. *Suzuki Y, Yamamoto T, Mabuchi Y, et al: Ultrastructural changes in omental resistance artery in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 189:216, 2003.*
77. *Fischer T, Schneider MP, Schobel HP, et al: Vascular reactivity in patients with preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 183:1489, 2000.*
78. *Hayman R, Warren A, Brockelsby J, et al: Plasma from women with pre-eclampsia induces an in vitro alteration in the endothelium dependent behaviors of myometrial resistant arteries. Br J Obst Gynaecol 107:108, 2000.*
79. *Roberts JM: Preeclampsia: What we know and what we do not know. Semin Perinatol 24:24, 2000.*
80. *Walker JJ: Pre-eclampsia. Lancet 356:1260, 2000.*
81. *Abdul-Karim R, Assali NS: Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 82:246, 1961.*
82. *Raab W, Schroeder G, Wagner R, et al: Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. J Clin Endocrinol ; 16:1196,1956.*
83. *Talledo OE, Chesley LC, Zuspan FP: Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. Differential sensitivity to*

angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 100:218, 1968.

84. *Gant NF, Jimenez JM, Whalley PJ, et al: A prospective study of angiotensin II pressor responsiveness in pregnancies complicated by chronic essential hypertension. Am J Obstet Gynecol 127:369, 1977.*
85. *Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez- Gleason A, et al: Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 188:986,2003b.*
86. *Conrad KP, Vernier KA: Plasma level, urinay excretion and metabolic production of cGMP during gestationi in rats.Physiol 257:R847, 1989.*
87. *Weiner C, Martinez E, Zhu LK, et al: In vitro release of endothelium-derived relaxing factor by acetylcholine is increased during the guinea pig pregnancy. Am J Obstet Gynecol 161:1599, 1989.*
88. *Myatt L, Brewer AS, Langdon G, et al: Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. Am J Obstet Gynecol 166:224, 1992.*
89. *Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, et al: Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to thromboxane during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 166: 1171, 1992.*
90. *Parra MC, Lees C, Mann GE, et al: Vasoactive mediator release by endothelial cells in intrauterine growth restriction and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 184:497, 2001.*

91. *Von Mandach U, Lauth D, Huch R: Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 13:22,2003.*
92. *Wang Y, Gu Y, Zhang Y, et al: Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. Decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 190:817, 2004*
93. *Anumba DOC, Ford GA, Boys RJ, et al: Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 181:1479, 1999.*
94. *Benedetto C, Marozio L, Neri I, et al: Increased L-citrulline/L-arginine plasma ratio in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 96:395, 2000.*
95. *Morris NH, Eaton BM, Dekker G: Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preclampsia. BrJ Obstet Gynaecol 103:4,1996.*
96. *Mastrogiannis DS, O'Brien WF, Krammer J, et al: Potential role of endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 165:1711, 1991.*
97. *Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, et al: Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. Hyper-tens Pregnancy 22:215, 2003.*
98. *Clark BA, Halvorson L, Sachs B, et al: Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. Am J Obstet Gynecol 166:962, 1992.*

99. *Sagsoz N, Kucukozkan T: The effect of treatment on endothelin-1 concentration and mean arterial pressure in preeclampsia and eclampsia. Hypertens Pregnancy 22:185, 2003.*
100. *Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, et al: Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia.Obstet Gynecol 86-815,1995.*
101. *Simmons LA,Hennessy A,Gillin AG,et al:Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and preeclamptic pregnancy.Br J Obstet Gynaecol 107:678, 2000.*
102. *Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFltl) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 111:649,2003.*
103. *Luttun A, Carmeliet P: Soluble VEGF receptor Fltl: The elusive preeclampsia factor discovered? J Clin Invest 111:600, 2003.*
104. *Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al: Relationship of systemic hemodynamics,left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 183:140, 2000.*
105. *Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, et al: Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 94:978, 1999.*
106. *Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, et al: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies:A longitudinal study.Obstet Gynecol 76:1061, 1990.*
107. *Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Increased large-vessel cerebral blood flow in severe preeclampsia by magnetic*

resonance(MR) evaluation. Presented at the 24th Annual Meeting ofthe Society for Maternal-Fetal Medicine, New Orleans, LA, February 2, 2004b.

108. *Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 148:951, 1984*
109. *Silver HM, Seebeck M, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and non-proteinuricgestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 179-87,1998.*
110. *Silver H, Seebeck M: Comparison of methods of blood volume measurement in normotensive and preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 174:452, 1996.*
111. *Harlow FH, Brown MA, Brighton TA, et al: Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 187:688, 2002.*
112. *Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE: Elevated circulating concentrations of platelet activation factor in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 183:930, 2000.*
113. *Frolich MA, Datta S, Corn SB: Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 179:100, 1998.*
114. *BakerPN, Cunningham FG: Platelet and coagulation abnormalities. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. Stamford CT, H Appleton & Lange, 1999, p 349.*

115. *Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Am J Obstet Gynecol 124:855, 1976.*
116. *Samuels P, Main EK, Tomaski A, et al: Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates.Am J Obstet Gynecol 157:109, 1987.*
117. *Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 79:14, 1992.*
118. *Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, et al: Intravascular hemol ysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med 250:87, 1954.*
119. *Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 142:159, 1982.*
120. *Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, et al: Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles. Am J Obstet Gynecol 150:1, 1984.*
121. *Weinstein L: Preeclampsia-eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. Obstet Gynecol 66:657, 1985.*
122. *Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? Obstet Gynecol 69:292, 1987.*
123. *Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy.Obstet Gynecol 94:364, 1999.*

124. *Chang CH, Chang FM, Chen CP, et al: Antithrombin III activity in normal and toxemic pregnancies. J Formos Med Assoc 91:680, 1992.*

125. *Sen C, Madazh R, Kavuzlu C, et al: The value of antithrombin-III and fibronectin in hypertensive disorders of pregnancy. J Perinat Med 22:29, 1994.*

126. *Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D: The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 166:526, 1992.*

127. *Cunningham FG, Lowe T, Guss S, et al: Erythrocyte morphology in women with sever preeclampsia and eclampsia. Am J Obstel Gynecol 153:358, 1985.*

128. *Sanchez-Ramos L, Adair CD, Todd JC, et al: Erythrocyte membrane fluidity in patients with preeclampsia and the HELLP syndrome:A preliminary study. J Matern Fetal Invest 4:237, 1994.*

129. *Gamzu R, Rotstein R, Fusman R, et al: Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in peripheral venous blood of women with pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 98:307, 2001.*

130. *Weir RJ, Brown JJ, Fraser R, et al: Plasma renin, renin substrate, angiotensin II, and aldosterone in hypertensive disease of pregnancy. Lancet 1:291, 1973.*

131. *Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, et al: Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: A prospective study. Am J Obstet Gynecol 159:297, 1988b.*

132. *Durr JA, Lindheimer MD: Control of volume and body tonicity. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): El Chesley's*

Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. H Stamford, CT Appleton & Lange, 1999, p 103.

133. *Gallery EDM, Lindheimer MD: Alterations in volume homeostasis. In Lindhemier MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999, p 327.*
134. *Nisell H, Carlstrom K, Cizinsky S, et al: Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Obstet Gynecol 79:902, 1992.*
135. *American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 9, October 1999.*
136. *Alexander JM, Bloom SL, Mclntire DD, et al: Severe preeclampsia and the very low-birthweight infant: Is induction of labor harmful? Obstet Gynecol 93:485, 1999.*
137. *Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, et al: Severe preeclampsia remote from term: Labor induction or elective cesarean delivery?Am J Obstet Gynecol 179:1210, 1998.*
138. *Sibai BM,Gonzalez AR, Mabie WC, et al: A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 70:323, 1987a.*
139. *Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al: A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 167:879, 1992.*
140. *Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM: A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to*

moderate pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 99:964,1992.

141. *Wide-Swensson DH, Ingemarsson I, Lunnell NO, et al: Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: A randomized placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 173:872, 1995.*
142. *Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al: Fall in mean arterial mf; pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: m Ameta-analysis. Lancet 355:87, 2000.*
143. *Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, et al: Prevention of preeclampsia: A randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. Obstet Gynecol 93:725, 1999.*
144. *Nightingale FL: Warnings in the use of ACE inhibitors in the second and third trimester of pregnancy. JAMA 267:244,1992.*
145. *Lip GYH, Churchill D, Beevers M, et al: Angiotensin-converting enzymeinhibitors in early pregnancy. Lancet 350:1446, 1997.*
146. *Cunningham FG, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. Current concepts. N Engl J Med 326:927, 1992.*
147. *Sibai BM: Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med335:257, 1996.*
148. *Redman CWG,Roberts JM:Management of pre-eclampsia.Lancet 341:1451.1993.*
149. *Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, et al: A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 70:328, 1987 .*

150. *Scardo JA,Vermillion ST,Hogg BB,et al:Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclampsia hypertensive emergencies.Am J Obstet Gynecol 175:336,1996.*
151. *Aαli BS,Nejad SS:nifedipine or hydralazine as a first-line agent to contol hypertension in severe preeclampsia.Acta Obstet gynecol scand 81:25,2002.*
152. *Mabie WC, Sibai BM, Anderson GD, et al: Nifedipine in the treatment of severe peripartum hypertension (Abstract 87).Soc Perinat Obstet, February 1988b.*
153. *Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudo emergencies? JAMA 276:1328, 1996.*
154. *Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, et al: A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol P181:858, 1999.*
155. *Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, et al: A randomized,double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 181:862, 1999.*
156. *Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, et al: Hemodynamic II: changes associated with intravenous infusion of the calcium an tagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. Obstet Gynecol 75:970, 1990.*
157. *Belfort MA, Taskin O, Buhur A, et al: Intravenous nimodipine in the management of severe preeclampsia: Double blind, randomized, controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 174:451, 1996.*

158. *Belfort M, Anthony J, Saade G, et al: A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 348:304, 2003.*
159. *Bolte AC, Gafar S, van Eyck J, et al: Ketanserin, a better option in the treatment of preeclampsia?Am J Obstet Gynecol 178,S118, 1998.*
160. *Bolte AC, van Eyck J, Gaffar SF, et al: Ketanserin for the treatment of preeclampsia. J Perinat Med 29:14, 2001.*
161. *Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, et al: Acute pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 101:511,2003.*
162. *Sibai BM,Mabie BC,Harvey CJ,et al:Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of thirty-seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 156:1174,1987b.*
163. *Many A, Kuperminc MJ, Pausner D,et al: Treatment of severe preeclampsia remote from term:A clinical dilemma.Obstet Gynecol Surv 54:723, 1999.*
164. *Sibai BM, Tastimi M, Abdella TN,et al: Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid trimester. Am J Obstet Gynecol 174:452152:32,1985b.*
165. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al: Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks'gestation:A randomized contolled trial.Am J Obstet Gynecol 171:818,1994.*
166. *Abramovici D,Friedman SA,Mercer BM,et al:Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 week's gestation:Does the HELLP syndrome matter?Am J Obstet Gynecol 180:221,1999.*

167. *Witlin AG,Saade GR,Mattar F,et al:Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestatin.Am J Obstet Gynecol 182:607, 2000.*
168. *Vigl-De Gracia P,Montufar-Rueda C,Ruiz J:Expectant management of severe preeclampsia and preeclamsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 107:24,2003.*
169. *Chammas MF,Nguyen TM,Li MA,et al:Expectant management of severe preterm preeclampsia:Is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery?Am J Obstet Gynecol 183:853,2000.*
170. *Hall DR,Odendaal HJ,Steyn DW,et al:Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: Maternal outcome. Br J Obstet Gynaecol 107:1252,2000b.*
171. *Haddad B,Deiw S,Goffinet F,et al:Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation.Am J Obstet Gynecol 190:1590, 2004.*
172. *Matchaba P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cohrane Database Syst Rev CD002076,2004.*
173. *Amorin MMR, Santos LC, Fau'ntes A: Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distess syndrome in severe preeclampsia.Am J Obstet Gynecol 180:1283,1999.*
174. *Bloom SL, Leveno KJ: Corticosteroid use in special circumances: Preterm ruptured membranes, hypertension, fetal growth restriction, multiple fetuses.Clin Obstet Gynecol 46:150,2003.*

175. *O'Brien JM,Shumate SA,Satchwell SL,et al:Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis,elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome:Impact on the rate of regional anesthesia.Am J Obstet Gynecol 186:475,2002.*
176. *Tompkins MJ, Thiagarajah S: HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome: The benefit of corticosteroids. Am J Obstet Gynecol 181:304, 1999.*
177. *Hauth JC,Cunningham FG,Whalley PJ:Management of pregnancy–induced hypertension in the nullipara.Obstet Gynecol 48:253,1976.*
178. *Gilstrap LC,Cunninham FG,Whalley PJ:Management of pregnancy-induced hypertension in the nulliparras patient remote from term.Semin Perinatol 2:73,1978.*
179. *Lo C, Taylor RS, Gamble G, et al: Use of automated home blood pressure monitoring in pregnancy:Is it safe?Am J Obstet Gynecol 187:1321,2002.*
180. *Barton JR,Stanziano G,Sibai BM:Monitered outpatient management of mild gestational hypertension remote from term.Am J Obstet Gynecology 170:765,1994.*
181. *Helewa M,Heaman M,Robinson M-A,et al:Community–based home-care program for the management of preeclampsia: An alternative. Can Med assoc J 149:829,1993.*
182. *Horsager R, Adams M, Richey S, et al: Outpatient management of mild pregnancy induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 172: 383, 1995.*
183. *Tuffnell DJ, Lilford RJ, Buchan PC, et al: Randomized controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. Lancet 339:224,1992.*

184. *Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, et al: Clinical, psychosocial, Brand economic effects of antenatal day care for three medical ^'complications of pregnancy: A randomized controlled trial of K395 women. Lancet 363:1104, 2004.*

185. *Sebator-Hermandez d, fiuri-Benbrahim O, Fans MY. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring for clinical decision making. Med clin(Bare),2009,oct 9.*

186. *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JG, Mojon A, Alonso I, Calvo C. Modeling the cicardian variability of ambulatory monitored blood pressure by multiple-component analysis.Chronobiol int.2002 Mar; 19(2):461-81.*

187. *Gulloti D,Gulotti A,Schillari L,Lo Geno A,Figliolo F,Pira M, Rotolo G. Management of uncomplicated arterial hypertension in Pregnancy.Minerva Med.2006 Feb;97(1):95-105.*

188. *Hegg AM.Ambulatory blood pressure monitoring:another tool for the diagnosis and management of hypertension.SD Med 2009.0ct; 62(10): 400-1.*

189. *Brown MA,Mangos G,Davis G,Homer C.The natural history of white coat hypertension during pregnancy.BJOG 2005 May;112(5):601-6.*

190. *Mounier-Vehier C, Deslart P. Pregnancy related hypertension: a cardiovascular risk situation.Press Med. 2009 April;38(4):600-8.*

191. *Mounier-Vehier C, Deslart P. Pregnancy related hypertension: a cardiovascular risk situation.Press Med. 2009 April;38(4):600-8.*

192. *Mallion JM, de Gaudemaris R, Baguet JP, Azzouzi L, Quesada JL, Sauzeau C,Siche' JP, Tremel R,Boutelant S.Acceptability and tolerance of ambulatory blood pressure measurement in the hypertensive patient. Blood Press Monit 1996 Jun 1(3):197-203.*

193. *Primakoff P, Myles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. Science 296:2183, 2002.*
194. *Hertig AT: The placenta: Some new knowledge about an old organ. Obstet Gynecol 20:859, 1962.*
195. *O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, et al: Embryonic hatching enzyme strypsin/ISPl is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. Mo! Reprod Dev 62:328, 2002.*
196. *Lindhard A, Bentin-Lcy U, Ravn V, et al: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. Fertil Steril 78: 221, 2002.*
197. *Licht P, Russu V, Wildt L: On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenviron-ment: Implications for differentiation and implantation. Semin Reprod Med 19:37,2001.*
198. *Lobo SC, Srisuparp S, Peng X, et al: Uterine receptivity in the baboon: Modulation by chorionic gonadotropin. Semin Reprod Med 19:69, 2001.*
199. *Bergh PA, Navot D: The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. Fertil Steril 58: 537, 1992.*
200. *Carson DD: The glycobiology of implantation. Front Biosci 7:dl535, 2002.*
201. *Lessey BA, Castelbaum AJ: Integrins and implantation in the human. Rev Endocr Metab Disord 3:107, 2002.*
202. *Paria BC, Reese J, Das SK, et al: Deciphering the cross-talk of implantation:Advances and challenges.Science 296:2185,2002.*

203. *Navot D,Bergh P:Preparation of the human endometrium for implantation.Ann N Y Acad Sci 622:212,1991.*
204. *BoydJD,Hamilton WJ:The Human Placenta.Cambridge,England, Heffer,1970.*
205. *Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, et al: Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pegnancies. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 60:365, 1991.*
206. *Loke YM, King A: Human Implantation. Cell Biology and Immunology. Cambridge, Cambridge University Press,1995.*
207. *Pijnenborg R:Trophoblast invasion.Reprod Med Rev 3:53,1994.*
208. *Pijnenborg R,Bland JM,Robertson WB,et al:Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy.Placenta 4:397,1983.*
209. *Kaufmann P,Scheffen I:Placental development.In Rolin R,Fox W(eds):Fetal and Neonatal Physiology.Philadelphia,Saunders,1992, p 47.*
210. *Wislocki GB, Dempsey EW: Electron microscopy of the human placenta.Anat Rec 123:133,1955.*
211. *Enders AC: A comparative study of the fine structure in several hemochorial placentas.Am J Anat 116:29,1965.*
212. *Bischof P, Meisser A, Campana A: Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface.J Reprod Immunol 55:3,2002.*
213. *Librach CL, Werb Z, Fitzgerald ML,et al: 92-kD type IV collagenase mediate invasion of human cytotrophoblasts. J Cell Biol 113:437, 1991.*

214. *Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ: Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation?Am J Pathol 138:537, 1991.*
215. *Bernirschke K,Kaufmann P:Pathology of the Human Placenta,4th ed.New York,Springer,2000.*
216. *Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al: The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy.Placenta 2:303,1981.*
217. *Hamilton W, Boyd J: Trophoblast in human utero-placenta arteries. Nature 212:906,1966.*
218. *Ramsey EM, Donner MW: Placental Vasculature and circulation. Philadelphia, Saunders,1980.*
219. *Kaufmann P, Black S, Huppertz B: Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia.Biol Reprod 69:1,2003.*
220. *Crawdord J:A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis.Br J Obstet Gynaecol 66: 855,1959.*
221. *Vince GS, Johnson PM: Immunobiology of human uteroplacental macrophages-friend and foe?Placenta 17:191,1996.*
222. *Cervar M,Blaschitz A,Dohr G,et al:Paracrine regulation of distinct trophoblast functions in vitro by placental macrophages.Cell Tissue Res 295:297,1999.*
223. *Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, et al: The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG). III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. Endocrinology 129:1559, 1991a.*

224. *Fisk NM, MacLachlan N, Ellis C, et al: Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. Lancet 2:1256, 1988.*
225. *Loquet P, Broughton-Pipkin F, Symonds E. et al: Blood velocity waveforms and placental vascular formation. Lancet 2:1252, 1988.*
226. *MaulikD: Doppler ultrasound in obstetrics. Williams Obstetrics, 20 eel. Stamford, Appleton & Lange, 1997, p 1.*
227. *Boiker-Denu-Heitz. Παθολογική ανατομική. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης 2007.*
228. *Ramsey E, Davis R: A composite drawing of the placenta to show its structure and circulation. Anat Rec 145:366, 1963.*
229. *Ramsey E, Harris J: Comparison of uteroplacental vasculature and circulation, in the rhesus monkey and man. Contrib Embryol 38:59, 1966.*
230. *Brosens I, Dixon H: The anatomy of the maternal side of the placenta. Eur J Endocrinol 73:357, 1963.*
231. *Borell U, Fernstrom I, Westman A: An arteriographic study of the placental circulation. Geburtshilfe Frauenheilkd 18:1, 1958.*
232. *Bleker O, Kloostermans G, Mieras D, et al: Intervillous space during uterine contractions in human subjects: An ultrasonic study. Am J Obstet Gynecol 123: 697,1975.*
233. *Satomura S:Ultrasonic Doppler method for the inseption of cardiac functions.J acoust Soc Am 29:1181,1957.*
234. *Fitzegrald DE,Druman JE:Non-invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound:A new method.Br Med J 2:1450,1977.*
235. *Thompson RS: Blood flow velocity waveforms. Semin Perinatol 11: 300,1987.*

236. *Maulik D: Hemodynamic interpretation of the arterial Doppler waveform. Ultrasound Obstet Gynecol 3:219,1993.*
237. *Trudinger BJ, Thompson RS: Do velocity indices measure resistance? Ultrasound Obstet Gynecol 1:160, 1991.*
238. *Burnett LS:Anatomy.In HW,Wentz AC,Burnett LS(eds):Novak's Textbook of Gynecology,11th ed.Baltimore,Williams&Wilikins,1988, p 40.*
239. *Ramsey EM:Vascular anatomy.In Wynn RM,Jollie WP(eds):Biology of the Uterus,2nd ed. New York,Plenum Publishing Co,1989,p 57.*
240. *Cambell S,Diaz-Recasens J,Griffin DR,et al:New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow.Lancet 1:675,1983.*
241. *Fox H:Normal placentation and development.In Reece EA, Hobbins JC,Mahoney MJ,et al(eds): Medicine of the fetus and Mother, Philadelphia, J.B.Lippincott, 1992, p 59.*
242. *Hustin J, Schaaps JP: Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 157:162,1987.*
243. *Jauniaux E,Hustin J:Placenta and adnexa in early pregnancy. In Reed GB,Claireaux AE,Cockburn F(eds):Diseases of the fetus and Newborn,,2nd ed. London,Chapman & Hall Medical,1995,p 139.*
244. *Jauniaux E:Intervillus circulation in the first trimester:The phantom of the color Doppler obstetrics opera.Ultrasound Obstet Gynecol 8:73,1996.*
245. *Jauniaux E, Jurkovic D, Cambell S: Current topic: In vivo investigation of the placental circulations by Doppler echography. Placenta 16:323,1995.*

246. *Simpson NA, Nimrod C, De Vernette R, et al: Sonographic evaluation of intervillous flow in early pregnancy: Use of echo-enhancement agents.Ultrasound Obstet Gynecol 11:204,1998.*
247. *Simpson NA, Nimrod C, De Vernette R, et al: Determination of intervillous flow in early pregnancy.Placenta 18:287,1997.*
248. *Valtin L,Sladkevicius P,Laurini R,et al:Uteroplacental and luteal circulation in normal first-trimester pregnancies: Doppler ultra-sonographic and morphologic study.Am J Obstet Gynecol 174:768, 1996.*
249. *Makikallio- Anttila K, Tekay A, Jouppila P: Yolk sac and umbilico-placental hemodynamics during early human embryonic development.Ultrasound Obstet Gynecol 14:179,1999.*
250. *Tekay A,Martikainen H,Jouppila P:Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature,and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme.Hum Reprod 10:688,1955.*
251. *Dickey RP,Hower JF:Ultrasonographic feutures of uterine blood flow during the first 16 weeks of pregnancy.Hum Reprod 10:2448,1995.*
252. *Dickey RP:Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy.Hum Reprod Update 3:467,1997.*
253. *Ochi H,Matsubara K,Kusanagi Y,et al:Significance of a diastolic notch in the uterine artery flow velocity waveform induced by uterine embolisation in the pregnant ewe.Br J Obstet Gynaecol 105:1118,1998.*

254. *Bower S, Kingdom J, Campbell S: Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Dippler flow velocity waveforms.Ultrasound Obstet Gynecol 12:260,1998.*

255. *Farrell T,Chien PF,Mires GJ:The reliability of the detection of an early diastolic notch with uterine artery Doppler velocimetry.Br J Obstet Gynaecol 105:1308,1998.*

256 *.Irion O,Masse J,Forest JC,et al:Peak systolic over protodiastolic ratio as an objective substitute for the uterine artery notch.Br J Obstet Gynaecol 103:993,1996.*

257. *North RA,Ferrier C,Long D, et al: Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. Obstet Gynecol 83:378, 1994.*

258. *Giles WB, Trudinger Bj, Baird PJ: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Pathological correlation.Br J Obstet Gynaecol 92:31,1985.*

259. *Krebs C,Macara LM, Leiser R, et al: Intauterine growth restriction with absent end–diastolic flow velocity in the umbilicak artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. Am J Obstet Gynecol 175:1534,1996.*

260. *Hitschold TP: Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. Am J Obstet Gynecol 179:540,1998.*

261. *Bilardo CM,Nocolaides KH,Campbell S:Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations:Relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis.Am J Obstet Gynecol 162:115,1990.*

262. *Kurkinen-Raty M, Kivela A, Jouppila P: The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detectedbefore the 34th week of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 76:398,1997.*
263. *Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ: The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies.Br J Obstet Gynaecology 101:114,1994.*
264. *Haley J, Tuffnell DJ, Johnson N: Randomised controlled trial of cardiotocography versus umbilical artery Doppler in the management of small-for –gestational- age fetuses. Br J Obstet Gynaecol 104:431,1997.*
265. *Divon MY:Umbilical artery Doppler velocimetry:Clinical utility in high-risk pregnancies.Am J Obstet Gynecol 174:10,1996.*
266. *Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, et al: Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies.A review of randomized controlled trials.Br J Obstet Gynaecol 104:425,1997.*
267. *Kirkinen P,Muller R,Huch R,et al:Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries.Obstet Gynecol 70:617,1987.*
268. *Woo JS,Liang ST,Lo RL,et al:Middle celebral artery Doppler flow velocity waveforms.Obstet Gynecol 70:613,1987.*
269. *Van den Wijngaard JAGW,Groenenberg IAL,Wladimiroff JW,et al: Celebbral Doppler Ultrasound of the human fetus. Br J Obstet Gynaecol 96:845,1989.*
270. *Akalin-Sel T,Nicolaides KH,Peacock J,et al:Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure,carbon dioxide pressure,and PH in growth-retarded fetuses.Obstet Gynecol 84:439,1994.*

271. *Vyas S,Nicolaides KH,Bower S,et al:Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. Br J Obstet Gynaecol 97: 797,1990.*
272. *Sepulveda W,shennan AH,Peek MJ:Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery:An agonal pattern in the human fetus.Am J Obstet Gynecol 174:1645,1996.*
273. *Gaziano E, Gaziano C, Brandt D: Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow:Correlation with growth restriction in diamniotic, monochorionic, and dizygotic twins. Am J Obstet Gynecol 178:1359,1998.*
274. *Van Splunder P,Stijnen T,Wladimiroff JW:Fetal pressure gradient estimations across the ductus venosus in early pregnancy using Doppler ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol 6:334,1995.*
275. *Lingman G,Laurin J,Marsal K:Circulatory changes in fetuses with imminent asphyxia.Biol Neonate 49:66,1986.*
276. *Matijevic R,Johnston T:In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 106:78,1999.*
277. *Bewley S, Cooper D, Campbell S: Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester.A screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation.Br J Obstet Gynaecol 98:871,1991.*
278. *Campbell S,Pearce JM,Hackett G,et al:Qualitative assessment of uteroplacental blood flow:early screening test for high-risk pregnancies.Obstet Gynecol 68:649,1986.*
279. *Harrington K,Goldfrad C,Carpenter RG,et al:Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the*

subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation.Ultrasound Obstet Gynecol 9:94,1997.

280. *Harrington K,Carpenter RG,Goldfrad C,et al:Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation.Br J Obstet Gynaecol 104:674,1997.*
281. *Harrington K, Cooper D, Lees C, et al: Doppler ultrasound of the uterine arteries. The importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia,placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound Obstet Gynecol 7:182, 1996.*
282. *Aquilina J,Harrington K:Pregnancy hypertension and uterine artery Doppler ultrasound.Curr opin Obstet Gynecol 8:435,1996.*
283. *Kofinas AD,Penry M,Greiss FC,et al:The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms.Am J Obstet Gynecol 159:1504,1988.*
284. *Liberati M,Rotmensch S,Zannoli P,et al:Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas.J Perinat Med 25:133,1997.*
285. *Morris JM,Fay RA,Ellwood DA,et al:A randomized controlled trial of aspirin in patients with abnormal uterine artery blood flow.Obstet Gynecol 87:74,1996.*
286. *Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, et al: Prediction of preeclampsia by abnormal uterine ultrasound and modification by aspirin.Br J Obstet Gynaecol 103:625,1996.*
287. *Oyelese KO, Black RS, Lees CC, et al: A novel approach to the management of pregnancies complicated by uteroplacental*

insufficiency and previous stillbirth. Aust N Z Obstet Gynaecol 38:391,198.

288. *Less C, Valensise H, Black R, et al: The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications.A randomized double-blind placebo-controlled trial.Ultrasound Obstet Gynecol 12:334,1998.*
289. *Chappell LC,Seed PT,Briley AL,et al:Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: A randomized trial.Lancet 354:810,1999.*
290. *Ott WJ, Mora G, Arias F, et al: Comparison of the modified biophysical profile to a "new" biophysical profile incorporating the middle cerebral artery to umbilical artery velocity flow systolic/diastolic ratio.Am J Obstet Gynecol 178:1346,1998.*
291. *Hecher K,Snijders R,Campbell S,et al:Fetal venous,intracardiac,and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: Relationship with fetal blood gases. Am J Obstet Gynecol 173:10,1995.*
292. *Gramellini D,Folli MC,Raboni S,et al:Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome.Obstet Gynecol 79:416,1992.*
293. *Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, et al: Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small-for-gestational-age baby:Longitudal analysis.Br J Obstet Gynaecol 106,453,1999.*
294. *Hecher K,Campbell S,Doyle P,et al:Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation:*

Arterial, intracardial, and venous blood flow velocity studies. Circulation 91:129,1995.

295. *Iskaros J, Kingdom J, Morrison JJ, et al: Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization.Ultrasound Obstet Gynecol 11:432,1998.*
296. *Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al: Fetal venous,arterial,and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization.Obstet Gynecol 85:122,1995.*
297. *Baschat AA,Harman CR,Alger LS,et al:Fetal coronary and cerebral blood flow in acute fetomaternal hemorrhage.Ultrasound Obstet Gynecol 12:128,1998.*
298. *Myatt L.Role of placenta in preeclampsia.Endocrine 2002 oct;19(1): 103-11.*
299. *Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabushi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta.Contrib.Gynecol Obstet 1982;9:358-75.*
300. *Benirschke K,Kaufmann P:Pathology of the Human Placenta,4th ed. New York,springer Verlag,2000).*
301. *Kingdom, Adriana and Luisa Castelucci Award Lecture 1997: Placenta 19(1998),pp. 347-351.*
302. *I Brent Barton, BM Sibai et al. Am J Obstet Gynecol, 186(5), May 2002, p. 896-898.*
303. *C. Krebs, et al: Am J Obstet Gynecol 175(1996), p 1534-1542.*
304. *The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7), Page 19, Brown MA et al 2005.*
305. *Mancia G, Ferrari A, Gregorini 1, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood*

pressure and heart rate variαbilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res. 1983; 53: 96-104.

306. *Schillaci, Giusppe; Pucci, Giacomo; Parati, Gianfranco. Blood Pressure Variability: An additional Target for antihypertensive Treatment? Hypertension 58(2), Aug. 2011, P 133-135.*
307. *Tomiyama H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yoshida M, Shiina K, Nagata M, Yamashina A, Doba N, Hinohara S. Effects of aging and persistend, prehypertension on arterial stiffening. Atherosclerosis 2011 Jul; 217/1: 130-4. 308. Wilkinson HA: Hypertension, age, and loration predict rupture of small intracranial aneurysms.Νεθροσθργερυ 2007 Dec;61(6):E1340.*
308. *Diez Roux A, chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, Szklo M, Sorlie P. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with agingCierculation 2002 Aug 6; 106 (6): 703-10).*
309. *Wang K, Zhon Q, He Q, Tong G, Zhao Z, Duan T. Med Hypotheses 2011 Aug 22.*
310. *Soma H,Yoshida K,Mukaida T,Tabushi Y.Morphologic changes in the hypertensive placenta.Contrib Gynecol Obstet 1982:958-75.*
311. *Korteweg Fj,Erwich JJ,Holm JP,Rovise' JM,Van der Meer J,Veejer NJ,Veejer NT,Timmer A.Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death.Obstet Gynecol 2009 oct:114(4):809-17.*
312. *Myatt L.Role of placenta in preeclampsia.Endocrine 2002 oct;19(1): 103-11.*
313. *Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfemine MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet Gynecol 2001 Dec;98(6): 1041-4.*

314. *Salafia CM,Ernst LM,Pezzulo JC,Wolf EJ,Rosenkrantz TS,Vintzileos AM.The very low birthweight infant maternal complications leading to preterm birth placental lesions and intrauterinc growth.Am J perinatal 1995 Mar;12(2):106-10.*

315. *Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree.Am J Obstet Gynecol,1996 Dec; 175(6):1534-42.*

316. *Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small- for-gestational age infants revisited. Placenta 2001 May;22(5):399-404.*

317. *Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units.Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia.Am J Obstet Gynecol. 2002 Jan;186(1):66-71.*

318. *Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD.Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group.Obstet Gynecol. 2000 Jan;95(1):24-8.*

319. *Ochi H, Kusanagi Y, Katayama T, Matsubara K, Ito M. Clinical significance of normalization of uterine artery pulsatility index with maternal heart rate for the evaluation of uterine circulation in pregnancy-induced hypertension.Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 May;21(5):459-63.*

320. *Soregaroli M, Valcamonico A, Scalvi L, Danti L, Frusca T.Late normalisation of uterine artery velocimetry in high risk pregnancy.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Mar;95(1):42-5.*

321. *McCowan LM, North RA, Harding JE.Abnormal uterine artery Doppler in small-for-gestational-age pregnancies is associated with later hypertension.Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001 Feb;41(1):56-60.*

322. *Riskin-Mashiah S, Belfort MA.Cerebrovascular hemodynamics in chronic hypertensive pregnant women who later develop superimposed preeclampsia.J Soc Gynecol Investig. 2005 Jan; 12(1):28-32.*

323. *Yalti S, Oral O, Gürbüz B, Ozden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic & hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome.Indian J Med Res. 2004 Jul;120(1):44-50.*

324. *Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH.Uterine artery Doppler at 11 to 13^{+6} weeks in the prediction of pre-eclampsia.Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Oct;30(5):742-9.*

325. *Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, De Swiet M.Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome?Obstet Gynecol. 1996 Dec;88(6):1030-3.*

326. *C.Brent Barton,John R.Barton,John M.O'brien,Niki K.Bergaker,Baha M.Sibai.Mild gestational hypertension:Differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment.Am J Obstet Gynecol,186(5),May 2002,p.896-898.*

Περίληψη

Σκοπός: *Η παρούσα μελέτη είχε σκοπό να διερευνήσει τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στις κυήσεις που επιπλέκονται με υπέρταση και να συσχετίσει τη βαρύτητα της υπέρτασης με την έκταση των παθολογανατομικών αλλοιώσεων του πλακούντα αφενός, αλλά και τις μεταβολές στις μητριαίες αρτηρίες, την ομφαλική και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία αφετέρου.*

Υλικό και μέθοδοι: *Στην μελέτη περιλήφθησαν 323 έγκυες που εισήχθησαν στο τμήμα κύησης υψηλού κινδύνου με διάγνωση εισαγωγής Υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, χρόνια υπέρταση. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε, συνοπτικά ήταν η εξής:*

1. *Μέτρηση της Α.Π. με κλασσικό σφυγμομανόμετρο και ABPM.*
2. *Μελέτη της εμβρυο-πλακουντιακής κυκλοφορίας με ποσοτική εκτίμηση Doppler υπερηχογραφήματος και χρησιμοποιώντας τους δείκτες S/D, PI, RI ομφαλικής αρτηρίας, PI, RI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του εμβρύου και PI, RI των μητριαίων αρτηριών της εγκύου.*
3. *Λήψη αντιπροσωπευτικών ιστολογικών τομών των πλακούντων και παθολογοανατομική εξέτασή τους με εστίαση στα ακόλουθα: υπερωριμότητα λαχνών, ισχαιμία, φλεγμονή, παρουσία λαχνών χωρίς αγγεία, εναπόθεση ινοειδούς, ινιδοειδή – φιμπρινοειδή νέκρωση, αριθμό αγγείων ανά οπτικό πεδίο, πάχυνση τοιχώματος αγγείων και αποτιτανώσεις.*
4. *Τα στοιχεία της έρευνας εισήχθηκαν σε πίνακα δεδομένων και ακολούθως μεταφέρθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS όπου και έγινε η τελική στατιστική ανάλυση η οποία περιελάμβανε*

περιγραφική στατιστική (δειγματικό μέσο, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) καθώς και συγκριτική ανάλυση των δεδομένων (έλεγχος ανεξαρτησίας X^2, έλεγχος κατά Fisher, γραμμικός συντελεστής Pearson's, αναλυτική διακύμανση μονής κατεύθυνσης – ANOVA, δοκιμασία t).

Αποτελέσματα

1) *Όσον αφορά στις τιμές της Α.Π.: Η μέση ΣΑΠ ημέρας ήταν κατά 13,8mmHg (95%Δ.Ε:12,3-15,3mmHg) υψηλότερη της μέσης ΣΑΠ νύχτας,p<0,0001. Η μέση ΔΑΠ ημέρας ήταν 12.8mmHg (95% Δ.Ε: 11,5-14,2mmHg) υψηλότερη της μέσης ΔΑΠ νύχτας,p<0,0001. Περίπου 25% περισσότερες γυναίκες κατέγραψαν συστολική και/ή διαστολική υπέρταση την ημέρα σε σχέση με την νύχτα.Πιό συχνά καταγράφηκε συστολική παρά διαστολική υπέρταση και την ημέρα και την νύχτα. Η αύξηση της ηλικίας των γυναικών κατά ένα έτος συνεπάγεται αύξηση της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου κατά 0,77(95%Δ.Ε:0,29-1,24)mmHg,p<0,0001).Το κάπνισμα αυξάνει την ΣΑΠ,ΔΑΠ κατά 11,76 (95%Δ.Ε: 5,77-17,73)mmHg, p<0.0001) και 4,81 (95%Δ.Ε:0,05-9,57,p=0.048)mmHg, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των γυναικών (186/281=66,2%) παρουσίασε ήπια υπέρταση και εντάχθηκε στην ομάδα Β. Το υπόλοιπο 33,8% (95/281) παρουσίασε βαριά υπέρταση και εντάχθηκε στην ομάδα Α.*

2) *Η σύγκριση των στοιχείων από τη μητέρα, το έμβρυο και τον πλακούντα μεταξύ των κυήσεων των ομάδων ήπιας και βαριάς υπέρτασης συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:*

Πίνακας Ι.Στοιχεία μητέρας,εμβρύου,πλακούντα.

	Ομάδα Α (Βαριά Υπέρταση)	***Ομάδα Β (Ήπια Υπέρταση)***	***Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)***
Ηλικία μητέρας (έτη)	*32.01±4.54*	*32.42±5.46*	
Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	*30.65±4.40*	*32.85±5.23*	*p=0.006*
Πρόσληψη βάρους(kgr)	*11.88±5.58*	*13.47±6.61*	*p=0.053*
Πρωτοτόκες	*42(76.36%)*	*33(60%)*	*p=0.013*
Πρωτεϊνουρία>300mgr/24h	*44(80%)*	*36(65.45%)*	*p<0.001*
Πρωτείνουρία>2gr/24h	*21(38.18%)*	*7(12.72%)*	*p<0.001*
Ηλικία κύησης στον τοκετό (εβδομάδες)	*34.04±3.12*	*35.66±2.88*	*p<0.001*
*Βάρος γέννησης νεογνού(gr)**	*1875.36±675.19*	*2057.79±631.36*	*p<0.01*
*Βάρος πλακούντα (gr)**	*354.62±122.33*	*427±137.67*	*p<0.01*
*Αναλογία βάρους νεογνού/ βάρος πλακούντα**	*5.53±0.99*	*5.98±0.94*	*p=0.025*
Πρόωροι τοκετοί	*37(67.27%)*	*21(38.18%)*	*p<0.001*
Αναλογία αρρένων/θηλέων νεογνών	*1.41*	*1.02*	

Mean±s.d. ** διορθωμένο για την ηλικία κύησης.*

3) Τα κύρια αποτελέσματα της συσχέτισης της βαρύτητας υπέρτασης και έκτασης παθολογοανατομικών αλλοιώσεων πλακούντα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας ΙΙ.Ευρήματα παθολογοανατομικής εξέτασης πλακούντα στη βαριά και ήπια υπέρταση.

	Βαριά Υπέρταση	***Ήπια Υπέρταση***	***Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)***
Αριθμός αγγείων ανά οπτικό πεδίο(mean±s.d)	*35.63±8.47*	*43.6±7.91*	*p<0.001*
Έμφρακτα(n,%)	*40(72.72%)*	*22(40%)*	*p<0.001*
Ινιδοειδής νέκρωση λαχνών(n,%)	*40(72.72%)*	*18(32.72%)*	*p<0.001*
Υπερωριμότητα λαχνών (n,%)	*22(40%)*	*14(25.45%)*	*p=0.051*
Λάχνες χωρίς αγγεία(n,%))	*6(10.9%)*	*4(7.27)%*	
Αποτιτανώσεις(n,%)	*18(32.72)%*	*14(25.45)%*	
Φλεγμονή(n,%)	*1(1.81%)*	*0%*	
Πάχυνση τοιχώματος αγγείων(n,%)	*14(25.45%)*	*13(23.63%)*	

4) *Τα κύρια αποτελέσματα της συσχέτισης της βαρύτητας της υπέρτασης και των μεταβολών των δεικτών S/D, PI, RI του Doppler υπερηχογραφήματος συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:*

Πίνακας ΙΙΙ. Συνοπτικά αποτελέσματα της Doppler υπερηχογραφίας

	Ήπια Υπέρταση	***Βαριά Υπέρταση***	***Pvalue (Στατιστική σημαντικότητα)***
S/Dumb	*2.86±1.88*	*3.47±2.07*	
PIumb	*1.05±0.36*	*1.41±0.7*	*p<0.001*
RIumb	*0.64±0.11*	*0.74±0.15*	*p<0.001*
PIuter	*1.35±0.71*	*1.72±1.06*	*P=0.13*
RIuter	*0.62±0.13*	*0.68±0.16*	*P=0.007*
PI_{MCA}	*1.66±0.69*	*1.50±0.32*	*P=0.19*
RI_{MCA}	*0.78±0.10*	*0.75±0.09*	

Συμπεράσματα: *Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αλλοιωμένη πλακουντιακή λειτουργία ευθύνεται για τις υπερτασικές διαταραχές κύησης. Η έκταση των πλακουντιακών αλλοιώσεων, όπως των εμφράκτων, της ινιδοειδούς νέκρωσης των λαχνών και της υπερωριμότητας των λαχνών συσχετίζονται σημαντικά με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Επιπλέον η αγγείωση και αγγειογένεση του πλακούντα είναι σημαντικά φτωχότερη όταν η υπέρταση είναι βαρύτερη (Πίνακας ΙΙ).*

Το βάρος νεογνού και το βάρος πλακούντα εξαρτώνται σημαντικά από τη βαρύτητα της υπέρτασης και όχι μόνο από την παρουσία της. Ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας αλλά και της προωρότητας είναι επίσης συνάρτηση του ύψους της υπέρτασης(ΠίνακαςΙ).

Επιπλέον η παροχή αίματος, οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο εξαρτώνται έμμεσα από το ύψος της αρτηριακής πίεσης της εγκύου. Η επιδείνωση της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας στην ομφαλική, μέση

εγκεφαλική αρτηρία του εμβρύου και τη μητριαία αρτηρία της εγκύου βρίσκεται σε ισχυρή αλληλεπίδραση με τη βαρύτητα της υπέρτασης, όπως αυτό φαίνεται από τη μελέτη των Doppler δεικτών υπερηχογραφίας PI, RI, S/D. Επίσης η πλακουντιακή λειτουργία επηρεάζει το ύψος των δεικτών αυτών(Πίνακας ΙΙΙ).

Τελικά, το ύψος της υπέρτασης όσο και οι δείκτες της αιμοδυναμικής κυκλοφορίας των μητριαίων αρτηριών της εγκύου αλλά και της ομφαλικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας του νεογνού αντικατοπτρίζουν την ιστολογική κατάσταση και λειτουργία του πλακούντα.