

Overzichten

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap: pre-eclampsie en HELLP-syndroom

C.M.G. THOMAS^{1,2}, E.M. ROES¹ en E.A.P. STEEGERS¹

Deze bijdrage presenteert een casus van een zwangere vrouw lijdende aan pre-eclampsie en HELLP-syndroom. Aansluitend wordt een overzicht geboden van de pathofysiologie van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Daarbij wordt ingegaan op de klinisch-chemische diagnostiek van pre-eclampsie en het HELLP-syndroom.

Trefwoorden: hypertensie; zwangerschap; hematologische parameters; leverfuncties; nierfuncties; natriumbepaling

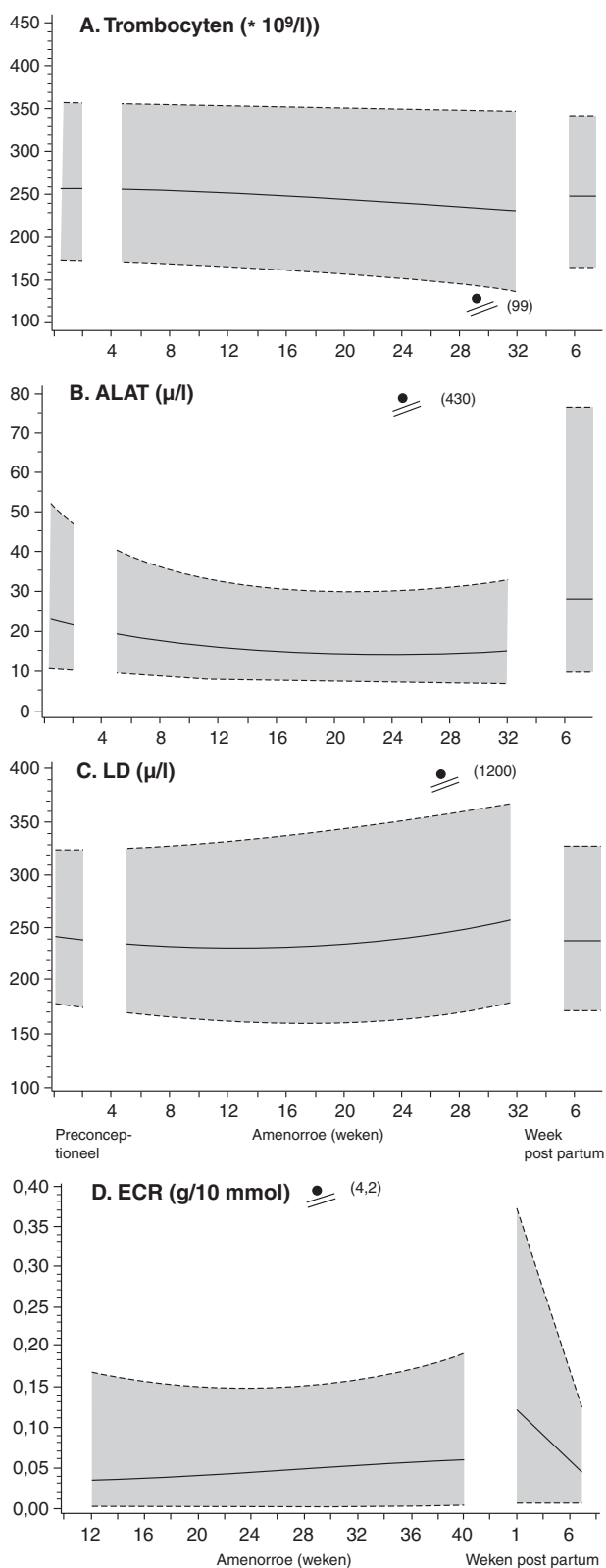
Hypertensie compliceert 6-20 % van alle zwangerschappen en behoort daarmee tot de vier wereldwijd meest voorkomende oorzaken van maternale en perinatale sterfte (1). In Nederland ontwikkelt jaarlijks ongeveer één procent van de 190 duizend zwangeren een pre-eclampsie. Ongeveer 10 procent van deze 1900 zwangere vrouwen ontwikkelt tevens een HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets)-syndroom. Van de circa 20 zwangeren die ieder jaar in Nederland sterven, overlijdt ongeveer de helft aan de directe gevolgen van ernstige (pre)-eclampsie en het HELLP-syndroom (2). Gelet op de ernst van de klachten en de hoge mortaliteit is het zinvol ons te verdiepen in - en onderzoek te doen naar - de oorzaken en gevolgen van zwangerschapsgelateerde hypertensie. Onze belangstelling en aandacht voor deze problematiek is uitgegroeid tot een goed functionerende, bloeiende onderzoekslijn binnen de verloskundige researchgroep van de Afdeling Obstetrie-Gynaecologie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen. Deze bijdrage opent met de presentatie van een casus van een zwangere vrouw lijdende aan pre-eclampsie en het HELLP-syndroom. Vervolgens wordt ingegaan op de etiologie en diagnostiek van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap en gerelateerd aan de klinisch-chemische diagnostiek.

Afdeling Obstetrie en Gynaecologie¹ en Afdeling Chemische Endocrinologie², Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

Correspondentie: Dr. C.M.G. Thomas, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, 530 ACE, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
e-mail: C.Thomas@ace.azn.nl

Casus

Een 29-jarige primigravida bezoekt bij een amenorroeduur van 28 weken haar verloskundige in verband met vrij acuut ontstaan 'strak bandgevoel' en pijn in de bovenbuik en eenmalig braken. De zwangerschap had tot dat moment een ongestoord, normotensief beloop gehad. Bij navraag bestaan er geen andere gastroïntestinale klachten. Zij voelt het kind goed bewegen. Bij onderzoek is de uterus soepel. Er is geen ontsluiting bij vaginaal toucher. De bloeddruk bedraagt 130 over 90 mm Hg. Op het moment van het onderzoek is de pijn weer vrijwel verdwenen en daarom gaat de vrouw weer naar huis. Dezelfde avond ontstaat echter weer dezelfde pijn. De verloskundige adviseert haar telefonisch daarom contact met de huisarts op te nemen. Bij bezoek aan de huisartsenpraktijk is de bloeddruk wederom 130 over 90 mm Hg en omdat gedacht wordt aan maagzuurgerelateerde problematiek wordt Maalox, een zuurneutraliserende suspensie, voorgeschreven. Omdat de klachten met tussenpozen aanwezig blijven, wordt patiënte na 2 dagen verwezen naar de gynaecoloog in het plaatselijke ziekenhuis. Deze ziet een zieke vrouw die hevige pijn aangeeft in de rechter bovenbuik. De bloeddruk bedraagt 140 over 100 mmHg en er bestaan levendige reflexen. Het laboratoriumonderzoek toont de volgende uitslagen: trombocytenaantal $99 \times 10^9/l$ (referentiewaarden zwangerschap (3): 143-355 $\times 10^9/l$, figuur 1A, ALAT 430 U/l (referentiewaarden zwangerschap: 6-40 U/l, figuur 1B, ASAT 610 U/l (referentiewaarden zwangerschap: 8-36 U/l), LD 1200 U/l (referentiewaarden zwangerschap: 162-367 U/l, figuur 1C, Hb 5,5 mmol/l (referentiewaarden zwangerschap: 6,1-9,1 mmol/l), urinezuur 0,60 mmol/l (referentiewaarden zwangerschap: 0,10-0,43 mmol/l), creatinine 90 $\mu\text{mol/l}$ (referentiewaarden zwangerschap: 42-89 $\mu\text{mol/l}$) en eiwit/creatinineratio in de urine 4,2 g/10 mmol (referentiewaarden zwangerschap: <0,19 g/10 mmol, figuur 1D). De diagnose betreft het zogenaamde HELLP-syndroom en pre-eclampsie. Additionele anamnese leert dat een zus ook een ernstige pre-eclampsie heeft doorgemaakt. Ter profylaxe van eclampthise insulten wordt gestart met magnesiumsulfaat intraveneus waarbij wordt gestreefd naar een therapeutische concentratie van magnesium in het serum van 2,5 tot 4,0 mmol/l. Ter stimulatie van de longrijping van het ongeboren kind wordt intramusculair betamethason aan de moeder



Figuur 1. A: Trombocytenaantal tijdens de zwangerschap. Het trombocytenaantal van de patiënte (●) was $99 \times 10^9/l$. B: ALAT tijdens de zwangerschap. Het alanine-aminotransferase (ALAT) van de patiënte (●) was 430 U/l. C: LD tijdens de zwangerschap. Het lactaatdehydrogenase (LD) van de patiënte (●) was 1200 U/l. D: Eiwit/creatinine-ratio (ECR) in 24-uurs urine tijdens de zwangerschap. De eiwit/creatinineratio in 24-uurs urine van de patiënte (●) was 4,2 g/10 mmol. Figuren zijn met toestemming overgenomen uit: Klinisch chemische referentiewaarden in de zwangerschap van E.A.P. Steegers, C.M.G. Thomas, Th.M. de Boo, M.F.C.M. Knapen en J.M.W.M. Merkus. Elsevier/Bunge, Maarssen 1999.

toegediend. De volgende dag nemen de klachten af, stijgt het trombocytenaantal en verbetert de leverfunctie. Drie dagen later krijgt patiënte echter opnieuw klachten in de bovenbuik. Omdat het cardiotoecogram aanwijzingen geeft voor foetale nood wordt een sectio caesarea verricht onder algehele anesthesie. Preoperatief is het trombocytengetal $50 \times 10^9/l$ en de bloeddruk 150 over 95 mmHg. Er wordt een meisje geboren met een gewicht van 810 gram met een goede start. De eerste dag postoperatief stijgt de bloeddruk tot 170 over 120 mm Hg waarop continue intraveneuze infusie met Labetalol wordt gegeven. Dit kan snel weer worden afgebouwd. Bij de nacontrole 6 weken post partum is er een normale bloeddruk. Uitgebreid trombofilie-onderzoek, dat enkele maanden na de bevalling wordt verricht, toont een hyperhomocysteinemie aan. Dit kon worden gecorrigeerd met 5 mg foliumzuur en 100 mg pyridoxine.

Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

Indeling

De hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap worden in drie groepen ingedeeld. Tijdens en door de zwangerschap ontwikkelde hypertensie na de 20^e zwangerschapsweek omvat "pregnancy induced hypertension" (PIH), pre-eclampsie en het HELLP-syndroom. Tot de tweede categorie behoort de reeds voor de zwangerschap bestaande hypertensie, de pre-existente hypertensie, welke tijdens de zwangerschap kan verergeren. Als derde groep wordt aangemerkt de pre-eclampsie gesuperponeerd op preëxistente hypertensie (4-7). De classificatie van zwangerschaps-hypertensie wordt gemaakt door vier afzonderlijke instanties. In Nederland worden met name de criteria, opgesteld door de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) gehanteerd (4-8). PIH wordt gedefinieerd als een systolische bloeddruk ≥ 140 mm Hg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg. Indien de hypertensie gepaard gaat met proteïnurie spreekt men van pre-eclampsie. (7, 9, 10). De diastolische bloeddruk wordt gemeten met een tussenpoos van tenminste vier uur en wordt gebaseerd op fase V Korotkoff-toon. Als proteïnurie wordt een urinaire eiwitconcentratie van > 300 mg/l aangehouden (11). Dit komt overeen met een eiwit/creatinineratio (ECR) groter of gelijk aan 0,3 g/10 mmol (12). Een ernstige complicatie van pre-eclampsie en het HELLP-syndroom is eclampsie, gekenmerkt door het ontwikkelen van convulsies bij zwangere patiënten. Deze treden meestal op na voorafgaande tekenen van pre-eclampsie, maar kunnen ook plotseling optreden zonder enig voorteken of symptoom. Ongeveer 50 procent van de eclampsische insulten ontstaan ante partum (voornamelijk in het derde trimester), 25 à 30 procent gedurende de bevalling en de resterende 25 procent post partum. Het optreden van eclampsie is een dramatische gebeurtenis met een mortaliteitsratio welke varieert van 0,5 tot 14 procent (4). Het HELLP-syndroom, in 1982 voor het eerst beschreven door Weinstein (13), is zeer nauw gerelateerd aan pre-eclampsie. Het gaat vaak samen met (ernstige) pre-eclampsie (2, 9, 13). De klinisch-

chemische diagnostische criteria zijn voor hemolyse een toegenomen LD concentratie tot meer dan 600 U/l, voor verhoogde leverfuncties alanine-aminotransferase (ALAT)- en aspartaat-aminotransferase (ASAT)-activiteiten groter dan of gelijk aan 70 U/l en een trombocytopenie van minder dan $100 \times 10^9/l$ (14-16).

Pathogenese van hypertensie tijdens de zwangerschap

De etiologie van zwangerschapshypertensie is nog grotendeels onbekend. Er komen steeds meer aanwijzingen dat verstoring van de cellulaire endotheelfunctie een rol speelt. Deze aantasting wordt mogelijk veroorzaakt door aanwezigheid van vrije zuurstofradicalen, lipidperoxiden of andere toxinen die doorslaggevend zijn voor de ontwikkeling van deze zwangerschapafwijking (17, 18). Een verminderde placentadoorstroming of een stijgende activiteit van decidaal lymfatisch weefsel als gevolg van een slechte immunologische aanpassing ("immunologische maladaptatie") zou kunnen leiden tot deze buitensporige productie van vrije zuurstofradicalen en/of lipidperoxiden. Deze hebben mogelijk een lokale werking of worden wellicht in de maternale circulatie uitgestort. Lipidperoxiden activeren het cyclo-oxygenasesysteem en verzwakken de endotheliale prostacyclinesynthetase hetgeen leidt tot verlaagde prostacyclinespiegels (19). Onder normale omstandigheden dient een scala van antioxidantmechanismen voor de regulering van peroxidatieve processen (20), maar in geval van pre-eclampsie kan een onevenwichtige ba-

lans tussen lipidperoxidatie en antioxidantmechanismen de normale endotheelfunctie verstoren (21, 22). Het is bekend dat bij aandoeningen waarbij ook het endotheel is aangedaan, zoals het geval is bij hypertensie en diabetes mellitus, een verhoogd risico op pre-eclampsie bestaat (23). Omgekeerd is bekend dat multiparae die een pre-eclampsie ontwikkelen een 6 tot 7 keer hoger risico hebben om op latere leeftijd hypertensief te worden. Ook laten deze vrouwen een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit zien (4). Naast deze aanwijzingen bestaan er factoren zoals obesitas en hyperhomocysteinemie die zowel een rol spelen bij de ontwikkeling van pre-eclampsie als bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Het is de vraag of de endotheeldysfuctie hierbij een gemeenschappelijke rol zou kunnen spelen. Ook zijn er sterke aanwijzingen voor een genetische basis voor het ontwikkelen van pre-eclampsie en het HELLP-syndroom (24-26).

Pre-eclampsie en HELLP

Risicofactoren

Theorieën over de pathogenese van pre-eclampsie hebben niet alleen betrekking op immunologische, renale, endocrinologische en vasculaire factoren, maar ook op toxische metabolieten van het ovum, de placenta en voedingsfactoren. De risicofactoren vormen eigenlijk de basis voor de theorieën. De meest bekende en belangrijkste risicofactor van pre-eclampsie is nullipariteit. Het beschermende effect van multi-

Tabel 1. Een overzicht van criteria, klinische symptomen en klinisch-chemische bepalingen bij hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap

Aandoening	Criteria · klinische symptomen	Bepalingen in bloed	Rapportage- snelheid (tijdsbestek)	Bepalingen in urine	Rapportage- snelheid (tijdsbestek)
PIH	RR \geq 140/90	Hb, Ht, trombocyten, creatinine, uraat, ASAT, ALAT, LD	< 4 uur	Stick eiwit: indien neg: stop pos: eiwit/cr-ratio	Direct op poli of afd. < 4 uur
Pre-eclampsie	RR \geq 140/90 + proteïnurie · oedeem, · hoofdpijn, · visusklachten, · tintelingen handen en voeten	Hb, Ht, trombocyten, creatinine, uraat, ASAT, ALAT, LD a) bij opname of bij verslechtering b) indien stabiel: 3x per week	1-2 uur < 4 uur	eiwit/cr-ratio	< 4 uur
Ernstige pre-eclampsie	RR \geq 160/110 + proteïnurie · klachten als bij PE	Hb, Ht, trombocyten, creatinine, uraat, ASAT, ALAT, LD, Mg a) bij opname of bij verslechtering b) dagelijks + Mg-spiegel i.v.m. MgSO ₄ i.v.	1-2 uur < 4 uur	eiwit/cr-ratio	< 4 uur
HELLP	· bovenbuikspijn · algehele malaise	Hb, Ht, trombocyten, creatinine, uraat, ASAT, ALAT, LD a) bij opname of bij verslechtering b) dagelijks	< 1 uur < 4 uur	eiwit/cr-ratio wordt reeds aangevraagd in kader van PE	n.v.t.

PIH: zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie; PE: pre-eclampsie; HELLP: Hemolyse, verhoogde leverfuncties, trombocytopenie

pariteit gaat echter verloren zodra een vrouw van een andere partner zwanger wordt (27, 28). Een eerdere, door pre-eclampsie gecompliceerde zwangerschap vormt een verhoogd risico voor pre-eclampsie in een volgende zwangerschap en de incidentie is tevens verhoogd bij voorkomen in de familie, meerlingzwangerschap, obesitas, chronische hypertensie, onderliggend nierlijden, of diabetes (29-31). Daartegenover lijken een voorafgaande abortus en roken mogelijk risicoverlagend te zijn (4, 9, 11, 29, 32, 33). Het (her)kennen van risicofactoren is belangrijk voor het opstellen van een risicoanalyse waardoor de prenatale zorg, de behandeling en de zwangerschapsuitkomst verbeteren. De placenta lijkt een cruciale rol te spelen bij het ontstaan van pre-eclampsie. Meestal verdwijnt de ziekte binnen 48 uur na de geboorte van de placenta (4, 8, 10). Toch blijkt uit de kliniek dat patiënten voor een onbepaalde tijd na de bevalling klachten blijven houden welke mogelijk zijn terug te voeren tot de doorgemaakte pre-eclampsie en/of het HELPP-syndroom. Zoals reeds opgemerkt zijn pre-eclampsie en eclampsie belangrijke oorzaken van maternale sterfte en worden deze geassocieerd met een verhoogd risico op abruptio placentae, diffuse intravasale stolling, acuut nierfalen en cerebrale bloedingen (32). Pre-eclampsie kan leiden tot intra-uteriene groeivertraging en een iatrogene partus prematurus en is mede daardoor ook een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit (9, 32).

Klinische symptomen

De klinische symptomen van pre-eclampsie zijn hoofdpijn, misselijkheid, visusstoornissen, cerebrale prikkeling en hyperreflexie. Indien deze symptomen gepaard gaan met het ontwikkelen van convulsies (stuipen), is er sprake van eclampsie. Deze convulsies kunnen echter ook abrupt voorkomen zonder voorafgaande signalen of symptomen. Zoals reeds genoemd, kan een bestaande pre-eclampsie worden gecompliceerd door het optreden van het HELLP-syndroom. Meestal is er sprake van hypertensie, maar dit kan evenals de proteïnurie ook ontbreken. Ofschoon bij het HELLP-syndroom leverschade op de voorgrond staat, treedt daarnaast ook hemolyse op, evenals trombocytopenie en soms ernstige stollingsstoornissen (29). Bijkomende klachten zijn pijn in de leverstreek, misselijkheid en braken. Dikwijls ontstaan pre-eclampsie en het HELLP-syndroom tussen de 27^e en 36^e zwangerschapsweek. In 30 procent van de gevallen treedt het HELLP-syndroom echter postpartum op (4).

Pathogenese: endovasculaire trofoblastinvasie en endotheelceldysfunctie

Pre-eclampsie wordt vaak omschreven als een "ziekte van theorieën" omdat de oorzaak onbekend is (6). Uit veel onderzoek is inmiddels gebleken dat het endotheel een belangrijke rol speelt in de pathogenese van pre-eclampsie. De endotheelceldysfunctie is geïdentificeerd als de meest bepalende factor in de pathogenese van pre-eclampsie (16). Tijdens het eerste trimester van de zwangerschap invadeert de trofoblast, het "placentaweefsel", de decidua en de spiraalarteriën

tot royaal in het myometrium (8, 34, 35). De invasie verandert de daar aanwezige spiraalarteriën. Het endotheel verdwijnt, waardoor wijd openstaande buizen ontstaan die niet reageren op vaatvernauwende stoffen en mechanismen. Als gevolg daarvan ontstaat een gebied met een lage vaatweerstand. Tezamen met de systemische vaatverwijding veroorzaakt het een daling van de diastolische bloeddruk en een toename van het moederlijk plasmavolume en het hartminuutvolume. Al deze veranderingen zijn gunstig voor een goede doorbloeding van de placenta en andere organen. Het proces van aanpassingen en veranderingen van de spiraalarteriën lijkt gebrekkig te verlopen in zwangerschappen die uiteindelijk worden gecompliceerd door pre-eclampsie. De spiraalarteriën behouden hun musculaire wand en de mogelijkheid tot vasoconstrictie. Bovendien neemt het plasmavolume af en daalt het hartminuutvolume. De vasoconstrictie (arterieel vasospasme) ontstaat waarschijnlijk mede onder invloed van een verschuiving in het evenwicht van de prostaglandinesynthese en een verminderde NO-beschikbaarheid. Er wordt relatief minder prostacycline gevormd en meer tromboxaan (5). Prostacycline is een vasodilator en remmer van bloedplaatjesaggregatie terwijl tromboxaan een vasoconstrictor is en de bloedplaatjesaggregatie stimuleert. Deze verschuiving heeft naast vasoconstrictie tot gevolg dat er een snellere activering van de stolling is (trombocytenaggregatie). Een morfologisch bewijs voor endotheelschade wordt geleverd door de karakteristieke endotheelzwellings in de glomeruli (glomerulaire endotheliosis) en structurele veranderingen in het placentabed en aangrenzende vaten van de uterus (16, 35). De morfologische en functionele veranderingen van de endotheelcellen kunnen beschouwd worden als een aanzet tot het klinische syndroom dat zich kan manifesteren in arteriële vaatspasmen, verhoogde trombocytenaggregatie en verhoogde capillaire permeabiliteit, hetgeen kan leiden tot hypertensie, proteïnurie, oedeem, trombocytopenie gerelateerd aan de microangiopathie, hypoperfusie van organen en gerelateerde orgaanfunctiestoornissen zoals van de nieren (8).

Hypertensieve aandoeningen en de rol van natrium

Een van de aspecten van pre-eclampsie is natriumretentie. Gebaseerd op de aanname dat water en natriumretentie een pathogenetische rol zou spelen in geval van pre-eclampsie werd zoutbeperking algemeen voorgeschreven bij hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (36). In het bijzonder de Nederlandse hoogleraar De Snoo was reeds vanaf de jaren twintig ervan overtuigd dat alle gevallen van eclampsie zouden kunnen worden voorkomen door het oplossen van een zoutbeperking in het dieet. Hij postuleerde ook dat de incidentie van pre-eclampsie zou kunnen worden teruggebracht als alle vrouwen een natriumbepert dieet in de tweede helft van de zwangerschap zou worden voorgeschreven (37, 38). Andere redenen om een zoutbepert dieet voor te schrijven waren oedeem en een abnormale gewichtstoename. Ofschoon in geen enkele van deze indicaties kon worden bewezen dat natriumbeperting een effectieve

maatregel was, werd in Nederland zoutbeperking tijdens de zwangerschap nog veelvuldig geadviseerd, met name door verloskundigen (39). In 1986 werd in Nederland een multicentrisch opgezet onderzoek gestart naar het profylactisch effect van chronische natriumbeperving (vanaf de 14^e week van de zwangerschap tot de bevalling) op de incidentie van hypertensie in de zwangerschap (40). In het UMC St. Radboud werden studies verricht naar de cardiovasculaire en hormonale effecten van langdurige zoutbeperking in de zwangerschap (41). De vasculaire aspecten in relatie tot zoutbeperking werden zowel in het UMC St. Radboud als in het Catharinaziekenhuis Eindhoven bestudeerd (42). In het Bosch Medisch Centrum in Den Bosch werden de diëtair implicaties van chronische zoutbeperking tijdens de zwangerschap bestudeerd (43). Deze Nederlandse onderzoeken, de eerste gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar de effectiviteit van het natriumbeperkte dieet tijdens de zwangerschap, hebben onvoldoende aanwijzingen opgeleverd om natriumbeperving als preventieve of therapeutische maatregel ten aanzien van zwangerschapshypertensie te rechtvaardigen terwijl de bijkomende effecten mogelijk schadelijk zijn voor zowel moeder als kind (42, 44).

Diagnostiek en behandeling

Naast het meten van de bloeddruk worden voor het stellen van de klinische diagnose een aantal klinisch-chemische parameters in bloed en urine bepaald. Tabel 1 geeft een overzicht van deze parameters en de urgentie waarmee deze bepaald dienen te worden. De behandeling van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap bestaat uit het toedienen van anti-hypertensiva bij een diastolische bloeddruk > 110 mm Hg ter voorkoming van maternale complicaties. Ter profylaxe van eclamptische insulten wordt magnesiumsulfaat intraveneus toegediend. Echter, de enige afdoende therapie bestaat uit het geboren laten worden van het kind en de placenta. Dit leidt tot een hoge incidentie van iatrogene vroeggeboorte en de daaraan gerelateerde ernstige problematiek voor deze kinderen.

Conclusies

Het voorkomen van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap betreft een serie van ernstige zwangerschapsgerelateerde aandoeningen met levensbedreigende consequenties voor moeder en kind. Het is van belang vast te stellen dat de diagnostiek in niet onaanzienlijke mate is gebaseerd op klinisch-chemische diagnostiek waarbij naast afwijkende hematologische parameters ook het vaststellen van gestoorde lever- en nierfuncties een plaats heeft.

Literatuur

1. Turnbull AC. Maternal mortality and present trends. In: Sharp F, Symonds EM, eds., Hypertension in pregnancy. Ithaca, New York, Perinatology Press 1987; 135-50.
2. Schuitemakers NW, Bennenbroek Gravenhorst J, van Geijn HP, Dekker GA, van Dongen PW. Maternal mortality and its prevention. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42 Suppl: S31-5.

3. Steegers EAP, Thomas CMG, de Boo ThM, Knapen MFCM, Merkus JMWM. Klinisch-chemische referentiewaarden in de zwangerschap. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
4. Steegers EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A et al., eds. Textbook of Perinatal Medicine. New York, Parthenon Publishing, 1997; 1889-1911.
5. Treffers PE, Heintz APM, Keirse MJNC, Rolland R. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. In: Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens. Utrecht: Bunge, 1994; 265-73.
6. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: Obstetrics and gynecologic diagnosis and treatment. Current, 1988; 373-9.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1691-1712.
8. Beek E van, Peeters LL. The pathogenesis of preeclampsia. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 1379-84.
9. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams, Obstetrics, 18th Edition. Appleton & Lange, 1989; 653-94.
10. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 341: 1447-51.
11. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 27-34.
12. Jaschevatzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantitation of proteinuria in pre-eclampsia. Obstet Gynecol 1990; 75: 604-6.
13. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159-67.
14. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 125-9.
15. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 460-4.
16. Dekker GA, van Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. J Perinatal Med 1996; 24: 99-117.
17. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers CM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-4.
18. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers CM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1025-34.
19. Higgs GA, Vane JR. Inhibition of cyclo-oxygenase and lipoxygenase. Br Med Bull 1983; 39: 265-70.
20. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H (Ed). Oxidative stress. London: Academic Press, 1985; 1-8.
21. Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. Am J Med 1980; 69: 117-26.
22. Roes EM, Raijmakers MTM, Zusterzeel PLM, Knapen MCFM, Peters WHM, Steegers EAP. Deficient detoxifying capacity in the pathophysiology of preeclampsia. Med Hypotheses 2000; 55: 415-8.
23. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1365-70.
24. Symonds EM. Genetics of hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 897.
25. Mogren J, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. Epidemiology 1999; 10: 518-22.

26. Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for preeclampsia in primigravidas. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 60: 23-7.
27. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
28. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 57-62.
29. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 422-35.
30. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642-8.
31. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff M, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1003-10.
32. Dekker GA, van Geijn HP. Hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 10-27.
33. Lylall F, Greer IA. Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. *J Hypertens* 1994; 12: 1339-45.
34. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177-91.
35. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 648-55.
36. Steegers EAP, Jongsma HW, Eskes TKAB, Hein PR. Dietary sodium restriction during pregnancy; a historical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 83-90.
37. Snoo K de. Het eclampsie-vraagstuk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1926; 70: 2219-36.
38. Snoo K de. The prevention of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 34: 911-37.
39. Franx A, Steegers EAP, de Boo T, Thien T, Merkus JMWM. Sodium-blood pressure related interrelationships in pregnancy. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 159-66.
40. Buul BJA van, Steegers EAP, van der Maten GD, Delemarre FMC, Jongsma HW, Oosterbaan HP, et al. Dietary sodium restriction does not prevent gestational hypertension: a Dutch two-center randomized trial. *Hypertens Pregnancy* 1997; 16: 335-46.
41. Steegers EAP. Salt and pregnancy: some aspects of sodium balance during pregnancy and the (patho)physiological implications of dietary sodium restriction. Thesis, Catholic University, Nijmegen, 1990.
42. Delemarre FMC. Vascular aspects of human pregnancy: clinical studies on sodium restriction and angiotensin infusion. Thesis, Catholic University, Nijmegen, 2000.
43. Maten GD van der. Low sodium diet in pregnancy: effects on maternal nutritional status. Thesis, Catholic University, Nijmegen, 1995.
44. Delemarre FMC, Franx A, Knuist M, Steegers EAP. Natriumgebruik tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2132-7.

Summary

Hypertensive disorders in pregnancy: pre-eclampsia and HELLP syndrome. Thomas CMG, Roes EM and Steegers EAP. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 125-130.

The present contribution provides a case of a pregnant woman with pre-eclampsia and HELLP syndrome. A summary is given of the pathophysiology of hypertensive diseases in pregnancy. We also address the clinical-chemical diagnostics of pre-eclampsia and HELLP syndrome.

Keywords: hypertension; pregnancy; hematological parameters; liver-function tests; renal function tests; sodium limitation