

HYPERTENSIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Een toetsend onderzoek naar de resultaten van diagnostiek en behandeling van zwangerschapshypertensie en preëclampsie in het AZR-Dijkzigt van 1975 tot en met 1984

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN,
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
VRIJDAG 13 JUNI 1986 DES NAMIDDAGS
TE 14.00 UUR

DOOR

JOHANNES HENDRIKUS NICOLAAS SCHRAM

GEBOREN TE HEEMSKERK

1986

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotiecommissie:

Promotor: Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg

Overige leden: Prof. Dr. M.A.D.H. Schalekamp
Prof. Dr. J.R.T.C. Roelandt
Prof. Dr. J.W. Wladimiroff

*Aan mijn moeder,
Marlies en onze jongens
Henk, Jaap en Christiaan*

HYPERTENSIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Een toetsend onderzoek naar de resultaten van diagnostiek en behandeling van zwangerschapshypertensie en preëclampsie in het AZR-Dijkzigt van 1975 tot en met 1984

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
VRIJDAG 13 JUNI 1986 DES NAMIDDAGS
TE 15.30 UUR

DOOR

ROBERT GROENENDIJK

GEBOREN TE OOSTVOORNE

1986

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotiecommissie

Promotor: Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg

Overige leden: Prof. Dr. M.A.D.H. Schalekamp
Prof. Dr. J.R.T.C. Roelandt
Prof. Dr. J.W. Wladimiroff

Inhoudsopgave

Voorwoord	11
Hoofdstuk 1	
Inleiding en vraagstellingen (Groenendijk/Schram)	13
Hoofdstuk 2	
Etiologie en circulatoire pathofysiologie van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie (Groenendijk/Schram)	17
2.1. Etiologie en predisponerende factoren	17
2.2. Pathofysiologie van de circulatie	18
2.2.1. Het bloedvolume	19
2.2.2. De intravasculaire druk	24
2.2.3. Het hartminuutvolume	27
2.2.4. De totale perifere vaatweerstand	35
2.2.5. De regionale doorstroming	38
2.3. Pathologische veranderingen in afzonderlijke organen	44
2.3.1. Het uteroplacentaire vaatbed	44
2.3.2. De nieren	45
2.3.3. De lever	46
2.3.4. De hersenen	48
2.3.5. De retina	49
2.3.6. De overige organen	49
Hoofdstuk 3	
Definities en indelingen van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap (Schram)	51
3.1. Definitie van hypertensie tijdens de zwangerschap: literatuuroverzicht	51
3.2. Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap: literatuuroverzicht	52
3.3. Bespreking	56
3.4. Definitie en classificatie van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap in de afdeling Obstetrie van het AZR-D	58
3.4.1. Definities van hypertensie en proteïnurie	58
3.4.2. Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap	58

De eerste toetsing

Hoofdstuk 4	
Verzameling en verwerking van de gegevens uit de periode 1975 tot en met 1981 (Schram)	63
4.1. Selectie van zwangeren met een hypertensief syndroom in de zwangerschap	63
4.2. Definities van de onderzochte variabelen	63
4.2.1. De zwangere	64
4.2.2. Het tijdstip van de baring	64
4.2.3. De pasgeborene, de placenta en de placenta-index	64
4.2.4. Perinatale sterfte	65
4.3. Registratie en statistische bewerking van de gegevens	66
4.4. Het aantal onderzochte zwangeren	67

Hoofdstuk 5

Uitvoering van diagnostiek en behandeling van zwangeren met een hypertensief syndroom in de periode 1975 tot en met 1981	69
(Schram)	
5.1. De algemene prenatale zorg	69
5.2. De prenatale zorg voor zwangeren met hypertensie	70
5.2.1. Algemeen onderzoek	70
5.2.2. Obstetrisch onderzoek	70
5.2.3. Laboratoriumonderzoek	72
5.3. Algemene principes van de behandeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap	73
5.4. Uitvoering van de behandeling bij zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie	73
5.5. Uitvoering van de behandeling bij preëxistente hypertensie, zonder of met gesuperponeerde zwangerschapshypertensie of preëclampsie	76
5.6. De baring	77
5.7. Bespreking	78
5.7.1. Het zoutbeperkte dieet en diuretica	78
5.7.2. Bedrust	82
5.7.3. Farmacologische behandeling	83

Hoofdstuk 6

Resultaten van diagnostiek en behandeling van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie in de periode 1975 tot en met 1981	89
(Schram)	
6.1. Het aantal onderzochte zwangeren	89
6.2. Resultaten van de obstetrische zorg bij patiënten met predisponerende factoren	91
6.3. Resultaten van de obstetrische zorg bij niet-representatieve patiënten met een eenlingzwangerschap	94
6.3.1. Zwangerschappen met foetale en vroeg-neonatale sterfte	95
6.3.2. Een patiënte met longoedeem	100
6.3.3. Bespreking	101
6.4. Resultaten van de obstetrische zorg bij representatieve patiënten met een eenlingzwangerschap	101
6.4.1. Algemene gegevens	102
6.4.2. Het laboratoriumonderzoek	104
6.4.2.1. De veneuze hematocriet	105
6.4.2.2. De urinezuurconcentratie in serum	112
6.4.2.3. De kreatinineconcentratie in serum en kreatinineklaring	119
6.4.2.4. De leverfuncties	121
6.4.2.5. Stollingsstatus en trombocyten	122
6.4.3. De zwangerschapsduur bij de baring	123
6.4.3.1. Partus immaturus en praematurus	126
6.4.3.2. Partus à terme	149

Hoofdstuk 7

Conclusies en aanbevelingen	157
(Schram)	
7.1. Foetale en neonatale sterfte	157
7.2. Levendgeborenen bij een amenorroe van 24 tot en met 28 weken	167
7.3. Aanbevelingen	168

De tweede toetsing

Hoofdstuk 8	
Hemodynamisch onderzoek bij zwangeren met preëclampsie	173
(Groenendijk)	
8.1. Rechvaardiging van het gebruik van de Swan-Ganz catheter	174
8.2. Patiënten en methoden	174
8.2.1. Selectie van de patiënten	174
8.3. Uitvoering van het onderzoek	175
8.3.1. Meting van hemodynamische variabelen bij patiënten met preëclampsie	175
8.3.2. Meting van hemodynamische variabelen bij normotensieve zwangeren	175
8.4. Methode van statistische bewerking	176
8.5. Resultaten	176
8.5.1. Hemodynamische variabelen bij patiënten met preëclampsie	176
8.5.2. Hemodynamische variabelen bij normotensieve zwangeren	179
8.6. Bespreking	179
Hoofdstuk 9	
Verzameling en verwerking van de gegevens uit de periode 1982 tot en met 1984	181
(Groenendijk)	
9.1. Selectie van zwangeren met preëclampsie	181
9.2. Definities van de onderzochte variabelen	182
9.3. Registratie en statistische bewerking van de gegevens	182
9.4. Het aantal onderzochte zwangeren	182
Hoofdstuk 10	
Uitvoering van diagnostiek en behandeling van zwangeren met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984	183
(Groenendijk)	
10.1. De Swan-Ganz thermodilutie-catheter	183
10.1.1. Beschrijving van de Swan-Ganz thermodilutie-catheter en registratie-apparatuur	183
10.1.2. Het inbrengen van de Swan-Ganz catheter	185
10.1.3. Mogelijke complicaties van de Swan-Ganz catheter	187
10.1.4. Metingen met de Swan-Ganz catheter	188
10.1.5. Indicaties en contra-indicaties voor hemodynamische bewaking	192
10.2. Algemene principes van de behandeling van preëclampsie	194
10.2.1. Uitvoering van de behandeling	194
Hoofdstuk 11	
Resultaten van diagnostiek en behandeling van preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984	197
(Groenendijk)	
11.1. Patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt	198
11.2. Patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt	209
11.3. Patiënten die niet hemodynamisch werden bewaakt	219
11.3.1. De resultaten bij nulliparae	220
11.3.2. De resultaten bij parae	222
11.4. Patiënten met het HELLP-syndroom	224

Hoofdstuk 12	
Vergelijking van de resultaten van behandeling van patiënten uit de periode 1985 tot en met 1981 met die uit de periode 1982 tot en met 1984	227
(Groenendijk)	
12.1. Resultaten bij alle nulliparae uit beide perioden	227
12.1.1. Patiëntengegevens van nulliparae uit de periode 1975 tot en met 1981	227
12.1.2. Patiëntengegevens van nulliparae uit de periode 1982 tot en met 1984	228
12.1.3. Vergelijking van de resultaten van de behandeling	229
12.2. Resultaten bij alle parae uit beide perioden	232
12.2.1. Patiëntengegevens van parae uit de periode 1975 tot en met 1981	232
12.2.2. Patiëntengegevens van parae uit de periode 1982 tot en met 1984	232
12.2.3. Vergelijking van de resultaten van de behandeling	233
12.3. Vergelijking van de Swan-Ganz groep met de nulliparae uit de periode 1975 tot en met 1981	235
12.3.1. Vergelijking van de resultaten van de behandeling	236
12.4. Zwangerschappen met dodelijke afloop voor de foetus	237
Hoofdstuk 13	
Conclusies en aanbevelingen	241
(Groenendijk)	
13.1. Het hemodynamische profiel van de preëclamptische zwangere	241
13.2. Therapeutische consequenties	242
13.3. Aanbevelingen	243
Samenvatting	245
Summary	249
Literatuurlijst	253
Bijlagen	269
Curricula vitae	279

Voorwoord

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt onder leiding van Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg. Zijn vindingrijkheid en de voortvarendheid waarmee hij de talrijke versies van ons manuscript heeft doorgewerkt, hebben uiteindelijk geleid tot deze dissertatie.

De hoogleraren Prof. Dr. J.R.T.C. Roelandt, Prof. Dr. M.A.D.H. Schalekamp en Prof. Dr. J.W. Wladimiroff zijn wij erkentelijk dat zij als leden van de promotiecommissie dit lijvige manuscript hebben beoordeeld.

Velen hebben op een of andere wijze een bijdrage geleverd aan het tot stand komen van dit proefschrift, waarvoor wij hen danken. Een aantal personen willen wij hierna in het bijzonder noemen.

De staf en assistenten van de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het AZR-D danken wij voor de voortreffelijke samenwerking, hun bijdrage aan onze opleiding, voor het accepteren van een internist van buitenaf.

De staf en assistenten van de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Sint Franciscus Gasthuis danken wij voor de alom aanwezige bereidheid de taak over te nemen bij activiteiten buiten het Gasthuis en hun vruchtbare bijdrage aan verloskundige discussies onder en over hoge druk. De staf van de afdeling Gynaecologie en Verloskunde van het SFG zijn wij erkentelijk voor hun medewerking.

Het onderzoek beschreven in de tweede toetsing werd begonnen in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam onder protectie van Dr. J.B.M.J. Trimbos. Zijn bijdrage en enthousiasme waren van begin tot eind een grote stimulans.

Margreet Ebbinge, Wilfried Salomons, Geert Tetteroo en Jan Arie Rozendaal leverden een belangrijke bijdrage aan het verzamelen en verwerken van de patiëntengegevens.

Cor van Kooten was onmisbaar; hij dirigeerde de computer voor het bewerken van de patiëntengegevens.

De medewerkers van de afdeling Medische Registratie van het AZR-D hebben met grote inzet honderden statussen uit het Medisch Archief opgezocht.

De tekeningen werden op vakkundige wijze vervaardigd door de Grafische Studio van het Audio-Visuele Centrum van de Erasmus Universiteit.

Op Cees Jongkind werd nimmer tevergeefs een beroep gedaan voor het verstrekken van laboratoriumgegevens. Josje Schot was dikwijls een helpende tussenschakel, Dr. H.J.A. Schouten van de afdeling Biostatica zijn wij erkentelijk voor zijn adviezen.

Dr. J.L.J. Gaillard, patholoog-anatoom en Dr. W.P.F. Fetter, kinderarts, danken wij voor hun kritische kanttekeningen.

De collegae van de gynaecologen-maatschap van het Merwedeziekenhuis en het Rooms-Katholiek Ziekenhuis te Dordrecht en de collegae internisten van het Holy Ziekenhuis zijn wij veel dank verschuldigd; zij stelden ons in de gelegenheid het proefschrift af te ronden.

Het Expertisebureau Groenendijk danken wij voor het ter beschikking stellen van een tekstverwerker en "last minute" multiplicatie van het manuscript. Ook afstand bleek voor hen geen enkele rol te spelen. Arnold Niessen verzorgde de omslag.

Ank, zonder jouw aandeel in het "computeren" en regelen van allerhande zaken waarvoor ons de tijd ontbrak, zou dit proefschrift het daglicht nooit hebben gezien.

Inleiding en vraagstellingen

Aan het hypertensieve ziektebeeld tijdens de zwangerschap kunnen drie vormen worden onderscheiden, te weten het hypertensieve syndroom dat door de zwangerschap ontstaat, preëxistente hypertensie en een combinatie van beiden (gesuperponeerd hypertensief syndroom). In de literatuur worden zeer uiteenlopende percentages van voorkomen van hypertensie tijdens de zwangerschap gegeven, variërend van 2,4-34% (Chesley, 1978; MacGillivray, 1983). De sterk wisselende incidentie wordt met name bepaald door verschillen in gehanteerde definities van hypertensie en door het wisselend voorkomen van predisponerende factoren binnen de onderzochte populaties.

Ongeveer 25% van de zwangeren met een hypertensief syndroom heeft preëxistente hypertensie (Browne, 1947; Wellen, 1953). Wanneer dit ziektebeeld wordt gecompliceerd door een gesuperponeerd hypertensief syndroom, ontstaan grote gevaren voor moeder en foetus (Harley, 1966; Chesley, 1978).

Het voorkomen van aan zwangerschap gebonden hypertensie, preëclampsie en eclampsie wordt geschat op 5-7% (Zuspan, 1980). Dit zou in Nederland met jaarlijks \pm 170.000 bevallingen neerkomen op meer dan 10.000 gevallen per jaar. Ernstige preëclampsie en eclampsie zijn nog steeds de belangrijkste oorzaak van maternale en perinatale sterfte (Zuspan, 1980). De perinatale sterfte neemt toe met de ernst van de hypertensieve afwijking (Friedman en Neff, 1976, 1978; MacGillivray, 1983). Daarnaast is er grote morbiditeit voor moeder en kind. De frequentie van foetale groeiachterstand is bij hypertensieve zwangerschappen hoger dan bij normotensieve zwangerschappen (Tervilä e.a., 1973; MacGillivray, 1983). Ernstige maternale complicaties zijn solutio placentae (Paintin, 1962), hypofibrinogenemie (Madry, 1962), "HELLP-syndroom" (Weinstein, 1982), hersenbloedingen (Donaldson, 1978), retinabloedingen (Hallum, 1936) en longoedeem (MacGillivray, 1983).

In dierexperimenteel onderzoek veroorzaakt een plotselinge stijging van de gemiddelde bloeddruk van normale waarden naar 140-150 mm Hg binnen 10 minuten arteriolaire schade (Goldby en Beilin, 1972). Binnen een uur is deze schade uitgebreid in de vaten aanwezig, waardoor de arteriolen abnormaal doorlaatbaar worden en niet meer in staat zijn hun normale tonus te handhaven. Het is voorstelbaar dat een acute bloeddrukstijging tijdens de zwangerschap tot waarden boven 170/110 mm Hg hierdoor leidt tot schade aan de lever, nieren en hersenen.

Over de oorzaak van het aan zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom is niet meer bekend dan dat het uitsluitend ontstaat en in stand blijft bij aanwezigheid van functionerend trofoblastweefsel. Daarom is de enige causale behandeling beëindiging van de zwangerschap, wat in de immature en vroeg-premature periode

neonatale mortaliteit en morbiditeit veroorzaakt. Om die reden wordt in de nog niet voldragen zwangerschap veelal een symptomatische behandeling toegepast in een poging om verergering van het ziektebeeld te voorkomen en de foetus de gelegenheid te geven nog enige tijd intrauterien te groeien en te rijpen. Wanneer men zich in de literatuur verdiept om inzicht te krijgen in de pathofysiologie en behandeling van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap blijken de gegevens nogal uiteen te lopen. Allereerst blijkt dat het niet duidelijk is hoe de fysiologische hypervolemie (Metcalf, 1981) bij de normale zwangere ontstaat. Evenmin wordt duidelijk waarom een zwangere met hypertensie juist een te klein plasmavolume (Blekta e.a., 1970) heeft en wat dit voor consequenties heeft voor de in te stellen therapie. Enerzijds zijn bijvoorbeeld Goodlin e.a. (1978) voorvechters van de gedachte dat hypovolemie de boosdoener is en correctie vereist, anderzijds staan Assali en Vaughn (1977) juist het omgekeerde voor en achten correctie van volume erg gevaarlijk.

Ook in de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (AZR-D) werden en worden wij regelmatig geconfronteerd met patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie. In de loop van 1974 werd het protocol ten aanzien van de diagnose en de behandeling van het ziektebeeld, op grond van de toen aanwezige literatuurgegevens, bijgesteld. Afgezien van een aantal accentverschuivingen, bleef dit protocol tot 1982 gehandhaafd. Onder de term "protocol" wordt in dit verband verstaan het geheel van richtlijnen voor het medisch-obstetrisch handelen in een onderzoek- of behandelingssituatie, door de artsen en verpleegkundigen van de afdeling Obstetrie geaccepteerd als het meest doelmatig om de individuele zwangere de beste kans te geven op een optimaal behandelingsresultaat. Deze omschrijving bevat het woord richtlijnen, niet voorschriften. De richtlijnen bieden de mogelijkheid tot een flexibele uitvoering van het protocol, aangepast aan de eisen die de individuele patiënt stelt.

In 1982 werd, op grond van een voorlopige toetsing van de resultaten en van literatuurgegevens, de hemodynamische bewaking met behulp van een Swan-Ganz thermodilutie-catheter ingevoerd bij patiënten met ernstige preëclampsie. Het werd daarom nuttig geacht de resultaten van diagnostiek en behandeling in de periode 1975 tot en met 1981 aan een uitvoerig toetsend onderzoek te onderwerpen, gevolgd door een tweede toetsing van de resultaten van behandeling van 1982 tot en met 1984, de periode waarin gebruik werd gemaakt van hemodynamische bewaking.

In onze groep van 552 patiënten met een hypertensief syndroom tijdens de zwangerschap in de periode 1975 tot en met 1981 waren 134 (24,3%) zwangeren met pre-existente hypertensie. De etiologie hiervan liep uiteen en de behandeling van de afzonderlijke patiënten was verschillend. Derhalve werden de resultaten van diagnostiek en behandeling van deze patiënten buiten dit toetsende onderzoek gehouden.

Toetsing van het geneeskundig handelen, intercollegiale toetsing, moet worden gezien als een methode ter verbetering van de kwaliteit van de medische zorg (Casparie en Reerink, 1977). Dit gebeurt door criteria op te stellen waaraan de medische zorg zou moeten voldoen en die criteria vervolgens te toetsen aan de situatie, zoals die in werkelijkheid is. De doeltreffendheid en doelmatigheid van

medische handelingen, zowel diagnostisch als therapeutisch, worden beoordeeld aan het resultaat ervan. Wanneer bij een dergelijk toetsend onderzoek verschillen naar voren komen tussen de nagestreefde doelstellingen en de praktijk, zal dit een reden moeten zijn om veranderingen aan te brengen. De toetsing dient hierbij als een cyclisch proces te worden beschouwd, dat wil zeggen dat eventueel noodzakelijk gebleken veranderingen worden doorgevoerd en vervolgens wordt nagegaan of deze veranderingen het beoogde effect sorteren.

In een toetsingsproces kan men daarom de volgende stappen onderscheiden: Eerst de keuze van het onderwerp gevolgd door het vaststellen van de criteria, daarna het verzamelen van de gegevens en de beoordeling ervan. Dit mondt uit in een voorstel tot verandering van beleid, gevolgd door een hernieuwd onderzoek en toetsing.

De behandeling van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie is een geschikt onderwerp voor toetsing. Het is een vrij frequent voorkomend ziektebeeld, duidelijk afgrensbaar en goed te classificeren. Binnen de afdeling Obstetrie van het AZR-D werd dit ziektebeeld vanaf 1975 protocolair gediagnostiseerd en behandeld. De criteria, die in ons onderzoek worden gehanteerd, zijn gebaseerd op een nauwkeurig onderzoek van de literatuur. Zij betreffen de structuur van de zorg, dat wil zeggen de voorzieningen en de organisatie, het proces, dat wil zeggen de verrichtingen en de behandelingen en tenslotte de uitkomst, het resultaat van de medische zorg. De hoeveelheid literatuur over dit onderwerp is zeer groot. Er is in dit proefschrift niet naar gestreefd alle beschikbare literatuur te bespreken. Slechts op die literatuurgegevens wordt ingegaan, die voor het betreffende onderwerp naar onze mening relevant zijn. Voor wat betreft de structuur van de zorg is het onderzoek gebaseerd op bestaande protocollen. Voor wat betreft het proces en de uitkomst hebben wij ons gebaseerd op ziektegeschiedenissen van zwangeren met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie, behandeld in onze afdeling Obstetrie.

Met het eerste deel van het toetsende onderzoek, dat handelt over de resultaten van diagnostiek en behandeling van met name representatieve patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie in de periode 1975 tot en met 1981, is getracht de volgende vraagstellingen te beantwoorden:

- In hoeverre komen de in het AZR-D bij deze patiënten verkregen behandelingsresultaten overeen met die beschreven in de literatuur?
- Bij welke groep patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie moet worden gezocht naar mogelijkheden voor verbetering van de resultaten van diagnostiek en behandeling?
- Indien de behandeling van zwangeren met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie niet aan de daaraan te stellen eisen blijkt te voldoen, welke voorstellen kunnen dan worden geformuleerd om tot verbetering van de behandeling te komen?

Op de hier genoemde vraagstellingen wordt in hoofdstuk 6 en 7 van dit proefschrift nader ingegaan. In hoofdstuk 7 worden de vraagstellingen elk voor zich beantwoord en worden aanbevelingen gedaan voor het te voeren beleid met betrekking

tot de behandeling van patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie. Dit mondt uit in de tweede toetsing, aangezien vooral bij patiënten met preëclampsie, ontstaan laat in het tweede of vroeg in het derde trimester van de zwangerschap, de resultaten niet bevredigend bleken te zijn. Dit gaf aanleiding het beleid ten aanzien van de behandeling van deze patiënten bij te stellen.

In de literatuur was geen onderzoek bekend waarin de noodzaak en het effect van volume-expansie en vasodilatatie nauwkeurig was vastgesteld met behulp van de op dit moment daartoe meest geëigende methode, de Swan-Ganz thermodilutie-catheter. Derhalve werd, teneinde inzicht te krijgen in de pathofysiologie van de circulatie en de daaruit voortvloeiende therapeutische consequenties, vanaf 1982 bij zwangeren met ernstige preëclampsie een Swan-Ganz catheter ingebracht. Nu leek het tijdstip gekomen om ook de resultaten van de geïntensiveerde diagnostiek en behandeling bij patiënten met preëclampsie aan een toetsing te onderwerpen en te vergelijken met de resultaten van een vergelijkbare groep patiënten, die in de eerste toetsing werd beschreven. Met dit tweede toetsende onderzoek is getracht de volgende vraagstellingen te beantwoorden:

- Welke zijn de hemodynamische verhoudingen bij een onbehandelde preëclampsische zwangere, in het bijzonder met betrekking tot de vraag of er een lage "wiggedruk" bestaat passend bij ondervulling, en met betrekking tot het hartminuutvolume en de berekende totale perifere weerstand.
- Welke therapeutische consequenties hebben de hemodynamische metingen?
- Indien volume-expansie nodig is, wat is het effect op moeder en foetus?
- Wat is het effect van vasodilatatie op de circulatie van de moeder en op de toestand van de foetus?
- Kan de baring veilig voor moeder en foetus langer worden uitgesteld?

Op de hier genoemde vraagstellingen wordt in hoofdstuk 8 tot en met 12 van dit proefschrift nader ingegaan. In hoofdstuk 13 worden de vraagstellingen elk voor zich beantwoord en worden op grond daarvan aanbevelingen gedaan voor het te voeren beleid met betrekking tot zwangeren met preëclampsie, ontstaan laat in het tweede of vroeg in het derde trimester van de zwangerschap.

In dit proefschrift staat de zwangere met een aan zwangerschap gebonden hypertensief syndroom centraal. Niet alleen is elke zwangerschap, ook de pathologische, in velerlei opzicht uniek, ook gaat het in elk individueel geval om twee patiënten, de zwangere zelf en haar nog ongeborn kind, die samen dienen te worden beschouwd. In de loop van het onderzoek bleek dat veel relevante informatie, vooral met betrekking tot genomen klinische beslissingen, verloren zou gaan als uitsluitend gebruik zou worden gemaakt van tabellen met statistische kengetallen. Om die reden worden in dit proefschrift ook vrij uitgebreide beschrijvingen gegeven van individuele ziektegeschiedenissen.

Etiologie en circulatoire pathofysiologie van zwangerschapshypertensie en preëclampsie

In dit hoofdstuk wordt eerst summier ingegaan op de etiologische en de predisponerende factoren van het aan zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom. Voor meer gedetailleerde beschrijvingen en besprekingen hiervan wordt verwezen naar de overzichten van Lewis (1964), Eastman en Hellman (1966), Chesley (1978) en MacGillivray (1983). Vervolgens wordt aan de hand van relevante gegevens uit de literatuur de pathofysiologie besproken van de moederlijke circulatie bij aan zwangerschap gebonden hypertensieve aandoeningen, tegen de achtergrond van gegevens betreffende de circulatie bij de normotensieve zwangere. Een aparte paragraaf wordt gewijd aan de pathologische veranderingen in afzonderlijke organen.

2.1. *Etiologie en predisponerende factoren*

Voor wat betreft de etiologie van de aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen is men tot heden niet verder gekomen dan het opstellen van een groot aantal hypothesen. Er is in dit opzicht niet veel veranderd sinds 1916 toen Zweifel eclampsie "de ziekte der theorieën" noemde. De meest recente suggestie voor de oorzaak van aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen, een worm met de naam Hydatoxi Lualba (Lueck e.a., 1983), is inmiddels ook weer verworpen (Long e.a., 1984; Polderman e.a., 1984).

Zeker is, dat al dan niet gesuperponeerde zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie alleen kan ontstaan wanneer er functioneel trofoblastweefsel is.

In de literatuur worden een groot aantal predisponerende factoren genoemd, die in verband worden gebracht met het ontstaan van aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen. Hier zal worden volstaan met een opsomming van deze factoren:

- Nullipariteit (Hinselmann, 1924; Davies, 1971; Page, 1972; Christianson, 1976; Chesley, 1978, 1980; Zuspan, 1978, 1980);
- Primigraviditeit (MacGillivray, 1958);
- Genetische aanleg (Cooper en Liston, 1979; Sutherland e.a., 1981);
- Preëxistente hypertensie (Zimmerman en Peters, 1937; Reid en Teel, 1939);
- Nierafwijkingen (McCartney, 1969; Fisher e.a., 1980);
- Leeftijd onder de 15 jaar (Semmens, 1966; Vollman, 1970);
- Leeftijd boven de 35 jaar (Davies e.a., 1971; DHSS, 1979);

- Type 1 diabetes mellitus (White, 1965; Chesley, 1978);
- Meerlingzwangerschap (Hinselmann, 1924; MacGillivray, 1958; Campbell en MacGillivray, 1977; Lumme e.a., 1984);
- Mola hydatidosa (Page, 1939; Scott, 1958);
- Hydrops foetalis (Scott, 1958).

Minder vaak worden als mogelijke predisponerende factoren genoemd:

- Obesitas (Treharne e.a., 1979);
- Ongehuwd moederschap (Ryan, 1931);
- Blond haar (Stander, 1929);
- Het mannelijk geslacht van de foetus (Hammerschlag, 1904);
- Een lage sociale economische status gepaard met een slechte prenatale zorg (Eastman, 1970);
- Het niet roken van sigaretten (Duffus en MacGillivray, 1968);
- Het hebben van bloedgroep A rhesus positief (Krauss en Dedek, 1971).

Verder is het verband tussen het voorkomen van preëclampsie en eclampsie en geografische (Davies, 1971) en rasverschillen (Friedman en Neff, 1977) onderzocht. Ook een mogelijk veranderd voedingspatroon tijdens een periode van schaarste, zoals oorlog, lijkt van invloed te zijn op de incidentie van eclampsie (van Essen, 1947; Mastboom, 1948; van Bouwdijk-Bastiaanse, 1949). Chesley (1978) bespreekt een zekere periodieke trend van de incidentie van eclampsie. Davies (1971) geeft in een uitgebreid overzichtsartikel een samenvatting over de klimatologische en seizoensomstandigheden in allerlei landen, die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van eclampsie.

Hoe al deze predisponerende factoren etiologisch moeten worden verklaard is volstrekt onduidelijk.

2.2. *Pathofysiologie van de circulatie*

Bloeddruk is het meetbare eindproduct van een serie buitengewoon complexe factoren. Deze factoren betreffen die, welke de diameter van de bloedvaten en de vaatrespons bepalen, die welke het vochtvolume, zowel intra- als extravasaal, bepalen en die, welke het hartminuutvolume (HMV) bepalen. Al deze factoren zijn van elkaar afhankelijk, zij reageren op elkaar en op veranderingen in de bloeddruk.

Daarom is het niet eenvoudig om oorzaak en gevolg uit elkaar te houden. Vereenvoudigd kunnen de factoren die de bloeddruk bepalen als volgt in de formule van Poiseuille-Hagen worden weergegeven:

$$\text{Perfusiedruk} = \text{HMV} \times \text{TPR}$$

waarin de perfusiedruk het verschil is tussen de gemiddelde arteriële bloeddruk en de veneuze druk, HMV het hartminuutvolume is, en TPR staat voor de totale perifere vaatweerstand.

Het HMV wordt bepaald door de voorbelasting of preload, door de nabelasting of afterload en door de contractiliteit. De TPR wordt voornamelijk bepaald door de diameter van de arteriolen, maar ook door de viscositeit van het bloed. In de volgende paragrafen zal een overzicht worden gegeven van wat er bekend is van de veranderingen, die bij het aan zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom optreden in het bloedvolume, een belangrijke determinant van het HMV, de intravasculaire drukken, het HMV en de TPR, gevolgd door een bespreking van de regionale doorstroming. Vervolgens wordt de rol van de viscositeit en de colloïd osmotische druk besproken. Als laatste zullen de met een gestoorde circulatie samenhangende pathologische veranderingen in een aantal afzonderlijke organen worden beschouwd.

2.2.1. *Het bloedvolume*

De fysiologische zwangerschap

Reeds aan het einde van de 18e eeuw bestond het vermoeden dat het bloedvolume bij een zwangere vrouw toeneemt. Men kwam tot deze gedachte door de waarneming dat een zwangere vrouw meer bloed kan verliezen zonder schadelijke gevolgen dan een niet-zwangere. In 1911 werd door Zuntz voor het eerst, met behulp van de koolmonoxide methode, bij zwangere vrouwen het bloedvolume geschat. In de jaren daarna volgden vele onderzoeken op dit terrein, met steeds meer verfijnde en nauwkeurige methoden.

Bepalingsmethoden en resultaten:

Het indicator-verdunningsprincipe voor bepaling van het bloedvolume wordt tot op de dag van vandaag gehanteerd, slechts de aard van de indicator is in de loop der jaren veranderd. Aanvankelijk maakte men gebruik van kleurstoffen, zoals aan albumine gekoppeld Evans blue. Tegenwoordig wordt veelal gebruik gemaakt van radioïsotopen (zoals ^{131}I en ^{51}Cr), die aan diverse stoffen kunnen worden gekoppeld. Men kan selectief het plasmavolume bepalen door koppeling van een radioïsootoop aan albumine en het rode celvolume door koppeling aan erythrocyten. Dit alles werd eerst mogelijk toen de registratieapparatuur voldoende gevoelig was geworden om met een uiterst geringe hoeveelheid van het radioïsootoop te kunnen volstaan. Hoewel slechts een zeer geringe hoeveelheid radioactieve stof nodig is voor de bepalingen, wordt deze methode bij zwangeren in vele landen, waaronder ook Nederland, zo goed als niet gebruikt. De reden hiervoor is, dat men toch niet voldoende zekerheid meent te hebben dat de foetus geen schade zal oplopen tengevolge van de radioactiviteit. Op dit moment wordt het plasmavolume meestal met behulp van Evans blue bepaald. Voor de bepaling van het plasmavolume geldt voor beide genoemde methoden, dat altijd een, zij het gering, deel van het extravasculaire volume wordt meebepaald tengevolge van lekkage van kleurstof of albumine naar het extravasculaire compartiment.

Het bloedvolume is opgebouwd uit het volume van het plasma en dat van de erythrocyten. Het volume van de leucocyten en trombocyten beslaat een zo gering

deel van het bloedvolume, dat het kan worden verwaarloosd. Het plasmavolume begint reeds in de zesde week van de zwangerschap te stijgen. Deze stijging gaat snel tot ongeveer de helft van de zwangerschap en zet zich daarna meer geleidelijk voort om een maximum te bereiken tussen de 24e en de 36e week (Lund en Donovan, 1967; Chesley, 1972; Pirani e.a., 1973; Metcalfe, 1981).

Uit onderzoeken van onder andere Lund en Donovan (1967) en Pirani e.a. (1973) kwam vast te staan dat tegen het einde van de zwangerschap meting van het plasmavolume in rugligging een lagere uitkomst geeft dan meting in zijligging. Dit wordt verklaard door bloedophoping in de onderste extremiteiten tengevolge van compressie van de vena cava inferior door de zware uterus, waardoor de menging van de indicator niet optimaal plaatsvindt.

Teneinde inzicht te verkrijgen in de mate van stijging van het plasmavolume tijdens de zwangerschap verzamelde Chesley (1972) gegevens uit 31 tot dan toe verrichte onderzoeken. Om de invloed van de ligging uit te bannen werden slechts de hoogst gemeten waarden van het plasmavolume opgenomen. Aangezien de groepen niet homogeen zijn, met name nulliparae en parae zijn niet gescheiden (zie verder in dit Hoofdstuk), kan slechts een trend worden aangegeven. Vergelijken met niet-zwangeren is het plasmavolume bij zwangeren gemiddeld ongeveer 40% hoger, met een spreiding van 21 tot 66%. Over het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de toeneming van het plasmavolume tijdens de zwangerschap, is tot op heden onvoldoende bekend.

Het volume van de rode celmassa stijgt gestaag gedurende de gehele zwangerschap, maar verhoudingsgewijs minder dan het plasmavolume (Lund en Donovan, 1967; Chesley, 1972). De gemiddelde toeneming van het erythrocytenvolume bedraagt bij zwangeren vergeleken met de waarden bij niet-zwangeren 24%, met een spreiding van 18 tot 40% (Lund en Donovan, 1967; Chesley, 1972; Peck en Arias, 1979). Aangezien het plasmavolume meer toeneemt dan het rode celvolume ontstaat een geringe zogenaamde "fysiologische anemie".

Bezien wij nu het totale bloedvolume (= plasmavolume + rode celvolume) dan blijkt dit in de zwangerschap toe te nemen met ongeveer 35%, waarbij een spreiding van 20 tot 100% wordt opgegeven. Pritchard (1965), Campbell en MacGillivray (1972) en Ueland (1976) constateerden dat de stijging van het bloedvolume groter is bij meerling- dan bij eenlingzwangerschap en groter bij parae dan bij nulliparae. Ook zou een groter bloedvolume samengaan met een hoger geboortegewicht (Duffus e.a., 1971; Pirani e.a., 1973; Campbell en MacGillivray, 1977).

Hoewel er geen afdoende oorzakelijke verklaring is voor het ontstaan van de "fysiologische hypervolemie" in de zwangerschap, zijn er wel een aantal teleologische verklaringen, die op fraaie wijze door Longo (1985) worden samengevat. De grotere hoeveelheid bloed tijdens de zwangerschap is noodzakelijk om de vergrote vaatbedden te vullen. Niet alleen neemt de diameter van de uteriene arterieën enige malen toe, er gaan ook nieuwe vaten open. Behalve de capaciteit van de uteriene venen neemt ook de capaciteit van het veneuze systeem van het onderlichaam toe (Peck en Arias, 1979). In het derde trimester van de zwangerschap treedt vrijwel altijd pooling op van bloed in de onderste extremiteiten. Dit is vooral het geval

wanneer de zwangere staat, zit of op haar rug ligt (Chesley en Duffus, 1971). Het basaalmetabolisme is bij een zwangere 15 tot 20% hoger (Peck en Arias, 1979). Om de hierdoor vrijkomende extra warmte af te voeren neemt ondermeer de bloeddoorstroming van de huid toe (Hyttén en Leitch, 1971). Het extra bloedvolume vormt een reserve bij obstetrische bloedingen (Pritchard, 1965). Door de hemodilutie die tijdens de zwangerschap optreedt, neemt de viscositeit af, waardoor de doorstromingsweerstand daalt (zie paragraaf 2.2.4).

Bepaling van de fysiologische veranderingen van het volume van het plasma en erythrocyten bij zwangeren heeft weinig praktisch-klinische betekenis. De spreiding in de aanpassingen tussen individuen is groot, doordat veel factoren zoals postuur, nulli- en multipariteit, éénling- of meerlingzwangerschap en grootte van de foetus een rol spelen. Slechts voor research-doeleinden worden de genoemde volumina bepaald. Overigens zou bepaling ervan in de praktijk slechts dan zinvol zijn, indien men tevens vóór de zwangerschap zou meten, om de mate van stijging binnen het individu te kunnen vaststellen. Wel kan het vaststellen van een daling van het hemoglobinegehalte en de hematocrietwaarde een, zij het niet altijd betrouwbare, klinische maatstaf zijn voor de mate van volume-expansie in de zwangerschap.

Ook de colloïd-osmotische druk (COD) speelt een belangrijke rol bij het in stand houden van het bloedvolume. De klassieke Starling-Landis hypothese heeft, ondanks zijn beperkingen, nog steeds een belangrijke plaats in het denken over het transcapillair vloeistof-transport. De plasma COD en de lymfestroom houden het intravasculaire volume op peil, terwijl de capillaire hydrostatische druk en de permeabiliteit factoren zijn die de uitstroom van vloeistof uit het intravasculaire compartiment beïnvloeden. De COD van een vloeistof is recht evenredig met het aantal opgeloste deeltjes. Het meest osmotisch actieve eiwit in serum of plasma is het albumine. Onder normale omstandigheden is de bijdrage van de globulinen aan de totale COD minder dan 30%. Hoewel de COD uit het totale eiwitgehalte kan worden berekend met behulp van een empirisch verkregen formule (Landis en Pappenheimer, 1963), blijkt dat deze berekening niet altijd in overeenstemming is met de gemeten waarde (Rowe e.a., 1974).

De COD bepaalt voor een belangrijk deel het uittreden van vocht naar de weefsels, vooral in de longen. Diverse onderzoekers (Swan e.a. 1970; Verdouw e.a., 1975; Smith, 1977) stelden vast dat bij het ontstaan van longoedeem als gevolg van een stijging van de pulmonale wiggedruk, de COD een belangrijke rol speelt. Bij een lage COD ontstaat bij een lagere wiggedruk longoedeem dan bij een normale COD. Onder normale omstandigheden is de COD-wiggedruk gradiënt groter dan 10 mm Hg. Bij gezonde niet-zwangeren bedraagt de COD circa 25 mm Hg (Ladegaard-Pedersen, 1973). In de fysiologische zwangerschap is deze druk iets lager, circa 22 mm Hg (Robertson, 1969; Benedetti en Carlson, 1978).

De hypertensieve zwangerschap

Sedert het begin van deze eeuw is bekend, dat aan zwangerschap gebonden

hypertensie gepaard gaat met hemoconcentratie en stijging van de hematocriet (Zangemeister, 1903). Latere auteurs (onder andere Dieckman, 1936) stelden zelfs, dat de mate van hemoconcentratie evenredig is met de hoogte van de bloeddruk. Deze waarnemingen leiden tot het denkbeeld dat de hemoconcentratie het gevolg zou kunnen zijn van een reductie van het plasmavolume. Het bestaan van een kleiner plasmavolume werd in latere jaren door diverse auteurs aangetoond (Werkö, 1950; MacGillivray, 1967; Blekta e.a., 1970). Teneinde hierin meer inzicht te verkrijgen verzamelde Chesley (1972) de gegevens uit 11 tot dan toe verrichte onderzoeken. Hoewel het veelal transversale onderzoeken betreft, de ernst van de hypertensie in de diverse publicaties sterk wisselt en ook de samenstelling van de groepen niet uniform is, zijn de verschillen tussen hypertensieve en normotensieve zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur toch opvallend. Volgens Chesley kan het plasmavolume in ernstige gevallen van hypertensie in de zwangerschap wel 30-40% lager liggen dan in de normotensieve zwangerschap en daarmee het volume van een niet-zwangere vrouw benaderen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat in geen van de tot nu toe verrichte onderzoeken rekening is gehouden met een versnelde verdwijning van Evans blue bij hypertensieve zwangeren met proteïnurie (Campbell, 1982). Hieruit kan de conclusie worden getrokken dat de plasmavolumina in deze groep in werkelijkheid waarschijnlijk nog lager zullen liggen, omdat immers een groter deel van het extravasculaire compartiment werd meebepaald.

Over het verloop van het plasmavolume bij aan zwangerschap gebonden hypertensie bestaat geen overeenstemming. In vrijwel alle publicaties spreekt men van een "verlaagd" plasmavolume, hetgeen inhoudt dat er tevoren een groter, wellicht een normaal volume zou zijn geweest. In longitudinaal onderzoek (Blekta e.a., 1970; Liley, 1970; Duffus en MacGillivray, 1972; Coleman, 1978; Gallery e.a., 1979) werd gevonden dat bij zwangeren die uiteindelijk een zwangerschapshypertensie ontwikkelden, bij een zwangerschapsduur van 17 tot 20 weken, wanneer er nog geen sprake was van verhoging van de bloeddruk, reeds een kleiner plasmavolume bestond, vergeleken met zwangeren die een normotensieve zwangerschap doormaakten. De resultaten van deze onderzoeken geven steun aan de gedachte, dat er een abnormale opbouw van het volume bestaat bij een vrouw die tijdens de zwangerschap een hypertensie ontwikkelt. De verschillen met normotensieve zwangeren worden groter naarmate de zwangerschap vordert en de hypertensie manifest wordt. Indien er tevens proteïnurie is, zijn de verschillen nog groter (MacGillivray, 1983). Verder bestaat er, evenals bij de normotensieve zwangerschap, een duidelijk verband tussen de grootte van de foetus en die van het plasmavolume; hoe kleiner de foetus, hoe kleiner het plasmavolume (MacGillivray, 1983). Onduidelijk is hierbij echter hoe deze relatie moet worden uitgelegd; bepaalt de grootte van het plasmavolume de grootte van de foetus of andersom?

Concluderend kan worden gesteld dat, op grond van de tot op heden beschikbare gegevens, het plasmavolume bij een zwangere die een zwangerschapshypertensie zal ontwikkelen, na een aanvankelijke toeneming tot ongeveer 20 weken, van de curve bij normale zwangeren lijkt af te buigen en sterker afbuigt vanaf het moment

waarop hypertensie optreedt. Uiteindelijk ligt het plasmavolume van een zwangere met hypertensie of preëclampsie tussen 10-40% lager dan bij een normotensieve zwangere. Bij zwangeren met preëclampsie ligt het plasmavolume lager dan bij zwangeren met hypertensie alleen. Het absolute rode celvolume bij vrouwen met een zwangerschapshypertensie toont over het algemeen geen significant verschil ten opzichte van vrouwen die een normotensieve zwangerschap doormaken (Blekta e.a., 1970), of zou een weinig lager liggen (Soffronoff e.a., 1977). Het relatieve rode celvolume neemt toe met de indikking van het bloed, de hematocriet stijgt en de viscositeit van het bloed neemt toe (Peck en Arias, 1979; Hobbs e.a., 1982), waardoor de doorstromingsweerstand toeneemt (zie paragraaf 2.6.2).

Welke consequenties het relatief verminderde bloedvolume heeft voor de behandeling van vrouwen met zwangerschapshypertensie of preëclampsie is allerm minst duidelijk, wat blijkt uit de uiteenlopende wijzen van behandeling die in de literatuur worden aangetroffen. Enerzijds wordt volume-expansie gepropageerd (Cloeren e.a., 1973; Goodlin e.a., 1978) op grond van de gedachte dat er hypocirculatie bestaat op basis van "ondervulling", die onfysiologisch en schadelijk voor moeder en foetus zou zijn. Anderzijds wordt volume-expansie juist met klem ont-raden en zelfs gevaarlijk geacht (Assali en Vaughn, 1977; MacGillivray, 1983) met het oog op overvulling en longoedeem. Deze laatste opvatting is vooral gebaseerd op de gedachte dat het HMV onveranderd zou zijn en het gedaalde bloedvolume slechts een aanpassing zou zijn aan de door vasoconstrictie kleiner geworden vaatcapaciteit. Het ontstaan van longoedeem kan ook worden bevorderd door een verlaagde COD. Immers Freund e.a. (1977) en Benedetti en Carlson (1978) vonden bij patiënten met preëclampsie COD-waarden tussen 13,7 en 17,9 mm Hg. De COD is hier dus lager dan bij normotensieve zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur. De consequentie hiervan is dat bij patiënten met een verlaagde COD de ruimte voor plasmavolume-expansie geringer is, zodat bij een lagere vullingsdruk (= wiggedruk) eerder longoedeem kan ontstaan dan bij personen met een normale COD.

Aangezien tot op heden geen onderzoek bekend is waarin welke behandelingswijze dan ook adequaat is gecontroleerd, blijven de klinische betekenis en de therapeutische consequenties van het verlaagde bloedvolume vooralsnog onduidelijk. Voor de kliniek zou van belang zijn het tekort aan plasmavolume bij de individuele patiënt te weten, alvorens tot corrigeren over te gaan. Dit gegeven is niet beschikbaar, daar de spreiding van het bloedvolume, zowel bij hypertensieve als bij normotensieve zwangeren, groot is. Het - verder - verkleinen van het circulerende volume met diuretica is door vrijwel iedereen verlaten, al wordt in Nederland aan zwangeren met hypertensie nog steeds een natrium beperkt dieet voorgeschreven met in feite eenzelfde, zij het milder, effect.

2.2.2. De intravasculaire druk

De fysiologische zwangerschap

De perifere arteriële druk

Van Dongen geeft in zijn proefschrift (1979) een fraai overzicht van de variabelen, die van invloed zijn op de uitslag van de bloeddrukmeting, zoals de grootte van de manchet (Schoenfeld e.a., 1982), de calibratie en het functioneren van de manometer, de acoustische kwaliteit van de eventueel gebruikte stethoscoop, het verschil in waarnemingen van de gemeten bloeddruk tussen afzonderlijke onderzoekers, de houding waarin de bloeddruk wordt gemeten en de hoogte van de manchet ten opzichte van het hart.

De literatuur is niet eensluidend voor wat betreft de vraag of fase IV (Kositskii, 1958; Collins en Magora, 1963; Freis en Sappington, 1968; Ginsburg en Duncan, 1969; van Dongen, 1977) dan wel fase V van de Korotkow tonen (Bordley e.a., 1951; The Veterans Administration Cooperative Study Group, 1970; Peart e.a., 1977; Hunyor e.a., 1978) moet worden gebruikt als het punt waarop de diastolische bloeddruk auscultatoir moet worden afgelezen. Om deze reden is het zinvol hier kort het ontstaan van de vaattonen te bespreken. Onder normale omstandigheden is de bloedstroom in de meeste arteriën laminair, met de stroomlijnen parallel aan elkaar in de richting van de stroom (Burton, 1972; Lentini en Bologna, 1974). Adhesieve krachten en wrijving tegen de vaatwand hebben de neiging om de perifere stroom van de bloedmassa te belemmeren. Dit heeft tot gevolg dat de laminaire bloedstroom als het ware is opgebouwd uit concentrische cilindrs met een oplopende stroomsnelheid naar de as van het bloedvat. Een belangrijke eigenschap van deze laminaire stroom is dat bloedcellen vooral met de snellere centrale "cilinders" meestromen, waardoor de buitenste "cilinders" relatief celarm zijn (Lentini en Bologna, 1974). Verstoring van de laminaire ordening leidt tot turbulentie; de turbulente bloedstroom wordt getypeerd door het feit dat bloedcellen in alle richtingen bewegen. Turbulentie treedt op bij een bepaalde verhouding tussen de stroomsnelheid van het bloed (V), de straal van het bloedvat (r), de viscositeit (η) en de dichtheid van het bloed (ρ). Deze verhouding wordt weergegeven door het dimensieloze getal van Reynolds (R) waarvoor geldt:

$$R \sim \frac{V\rho r}{\eta}$$

De kritische grens voor het optreden van turbulentie in het bloed dat door een lang, recht vat stroomt, ligt bij $R \sim 1000$, een grens die normaliter slechts wordt bereikt in de aorta. Het is onvoldoende bekend of deze kritische grens alleen geldt voor lange, rechte bloedvaten. Uit de formule blijkt dat een toeneming van de stroomsnelheid ten gevolge van een verkleining van de diameter van een bloedvat, bij gelijkblijvende doorstroming, zal resulteren in een groter worden van R , waardoor turbulentie kan ontstaan. Immers aangezien $V = \dot{Q}/\pi r^2$, waarin \dot{Q} is de doorstroming per tijdseenheid en r de radius van het vat, kan ook worden geschreven $R \sim \dot{Q}\rho/\pi\eta r$.

Turbulentie tengevolge van een lokale vernauwing in een arterie, zoals die bij de bloeddrukmeting tot stand wordt gebracht door het opblazen van de manchet, treedt al op bij een getal onder de kritische waarde van Reynolds, zoals uit experimenteel werk is gebleken (Burton, 1972). Stroomafwaarts van de lokale vernauwing van een arterie veroorzaakt de turbulente bloedstroom vibraties (Roach, 1963) c.q. oscillaties van de vaatwand die korte geluiden veroorzaken, de vaattonen (Chungcharoen, 1964). Om deze tonen waar te nemen wordt een stethoscoop geplaatst in de elleboogsplooi op de plaats waar de arteria brachialis pulseert. In de diastole is de arterie door de manchetdruk juist nog dichtgedrukt of iets open. De druk is binnen en buiten de arteriewand op het moment van de diastole, vlak voor fase IV van de Korotkow tonen, gelijk. Door de polsgolf wordt nu een maximale vaatwandexcursie veroorzaakt. Wanneer de manchetdruk net iets lager is dan de diastolische bloeddruk is de arterie in de diastole geopend. Door de systolische bloedgolf kan slechts een geringe verdere verwijding van de arterie optreden. De vaatwandexcursies worden kleiner, de vaattonen derhalve zachter (fase IV van de Korotkow tonen) totdat ze geheel verdwenen zijn (fase V van de Korotkow tonen) (Kositskii, 1958; Collins en Magor, 1963; Chungcharoen, 1964).

Tijdens de zwangerschap neemt het slagvolume toe (Hyttén en Chamberlain, 1980). De doorstroming per tijdseenheid (\dot{Q}) door de arteria brachialis, waarvan de diameter niet noemenswaard toeneemt, wordt groter en het getal van Reynolds (R) zal daarom ook groter worden. Fase V van de Korotkow tonen zal bij een lagere druk optreden en niet zelden verdwijnen de tonen in de zwangerschap in het geheel niet, ook wanneer de druk in de manchet tot nul is gereduceerd. Hoewel het nadeel van fase IV van de Korotkow tonen de "vage" grens is, immers "verdwenen" is betrouwbaarder vast te stellen dan "zacht worden", lijkt het zachter worden van de harttonen toch de beste maatstaf te zijn voor de diastolische bloeddruk.

De bloedig gemeten bloeddruk ligt in het algemeen lager dan de niet-bloedig gemeten bloeddruk. Het verschil kan bij vrouwen met zwangerschapshypertensie tot 25 mm Hg voor de systolische- en tot 15 mm Hg voor de diastolische bloeddruk zijn (Hovinga e.a., 1978).

Daar er in het algemeen gebruik gemaakt wordt van de niet-bloedige methode, hebben wij, ons bewust van de tekortkomingen van de indirecte auscultatoire methode, toch gemeend de aldus verkregen waarnemingen in dit proefschrift te mogen beschrijven.

In het begin van de zwangerschap daalt de arteriële bloeddruk, waarbij de diastolische druk iets meer daalt dan de systolische. De laagste drukken worden gevonden in het tweede trimester, de zogenaamde "mid-pregnancy dip", tengevolge van verwijding van het vaatbed voorafgaande aan de toename van het bloedvolume, waarna dan weer een geleidelijke stijging optreedt tot en met het einde van de zwangerschap (MacGillivray e.a., 1969; Christianson, 1976).

Voer de kliniek is het meten van de bloeddruk van groot belang en behoort dan ook tot de routine bij de prenatale controle. Verhoging van de bloeddruk is nog steeds één van de eerste uitingen van circulatoire problemen (zie later).

De druk in het rechter atrium

Bader e.a. (1955) stelden vast dat de druk in het rechter atrium (RAD) of de centraal veneuze druk (CVD) bij zwangeren tussen 0 en +5 mm Hg ligt, dus binnen de grenzen van die bij niet-zwangere personen. Of binnen de normale grenzen verandering optreedt is niet bekend, daar tot op heden geen publicatie bekend is waarin dit longitudinaal is onderzocht.

De drukken in de pulmonale circulatie

De druk in de A. pulmonalis en de vullingsdruk van de linker ventrikel (de linker ventrikel einddiastolische druk = LVED of "wiggedruk") blijven gedurende de zwangerschap binnen de voor niet-zwangeren normale grenzen van 2 tot 12 mm Hg (Bader e.a., 1955). Of er binnen de normale grenzen toch een stijging optreedt bij een zwangere ten opzichte van haar eigen niet-zwangere waarde, is echter niet bekend. Men zou bij een toestand van hypervolemie en toegenomen HMV, zoals tijdens de zwangerschap optreedt, een stijging, vooral van de wiggedruk, kunnen verwachten.

De hypertensieve zwangerschap

De perifere arteriële druk

Renale, essentiële en door zwangerschap geïnduceerde hypertensie berusten hoofdzakelijk op een toegenomen perifere doorstromingsweerstand veroorzaakt door constrictie van de arteriolen. De doorstromingsweerstand is omgekeerd evenredig met de 4e macht van de straal van het vat: $R = 8/\pi \times \eta \times l/r^4$. In deze formule staat R voor de weerstand, $8/\pi$ is een numerieke factor, η staat voor viscositeit van het bloed, l voor de lengte van het vat en r staat voor de straal van het vat (Burton, 1972). Uit de formule blijkt dat kleine veranderingen in vaatkaliber grote veranderingen in weerstand tot gevolg zullen hebben.

De diastolische bloeddruk wordt voornamelijk bepaald door de elasticiteit van de vaatwanden en de perifere weerstand. Wanneer tijdens de systole bloed in het reeds gevulde vaatsysteem wordt gepompt, zetten de vaatwanden door de extra druk uit. De elastische vaatwanden veren vervolgens terug, en het bloed wordt door het perifere vaatbed geperst; het arteriële lumen krijgt zijn eerdere diameter terug, de opgeslagen energie wordt gedurende de diastole geleidelijk verbruikt (Best en Taylors, 1973). De elasticiteit van de grote vaten verandert bij jonge zwangere vrouwen niet. Stijging van de diastolische bloeddruk in de zwangerschap wordt derhalve veroorzaakt door toeneming van de perifere weerstand die, afgezien van de viscositeit (zie paragraaf 2.2.4), wordt bepaald door de diameter van het vaatbed, dat wil zeggen door vasoconstrictie. Om die reden is de hoogte van de diastolische bloeddruk een goede maat voor de ernst van hypertensieve afwijkingen tijdens de zwangerschap.

Een stijging van uitsluitend de systolische bloeddruk wijst bij gezonde zwangeren op een toeneming van de hoeveelheid bloed die per tijdseenheid in het vaatsysteem

wordt gepompt, bijvoorbeeld tengevolge van inspanning of emotie. Een bloeddruk van bijvoorbeeld 160/80 mm Hg wijst daarom niet op een toegenomen perifere weerstand, dus niet op hypertensie.

De bloeddruk is de belangrijkste variabele bij de indeling van hypertensieve afwijkingen in de zwangerschap. Het meest logisch is de stijging van de bloeddruk te toetsen aan de bloeddruk zoals deze buiten de zwangerschap was en niet aan "de bloeddruk" van een normotensieve zwangere (Assali e.a., 1964). Voor verdere beschrijving van de perifere arteriële druk wordt verwezen naar de vorige paragraaf.

De druk in het rechter atrium

Cloeren e.a., (1973) vonden in hun onderzoek bij 20 preëclampsische zwangeren een lage RAD tussen 0 en -7 cm H₂O (= 0-5 mm Hg), wat in overeenstemming is met de verwachting bij een te klein bloedvolume. Goodlin e.a. (1978) kwamen tot dezelfde bevindingen.

De drukken in de pulmonale circulatie

Voor 1977 zijn geen onderzoeken bekend waarin bij zwangeren met zwangerschapshypertensie of preëclampsie de drukken in de A. pulmonalis zijn gemeten. De resultaten uit onderzoek met behulp van de Swan-Ganz catheter die later in paragraaf 2.2.3 zullen worden besproken, kunnen ten aanzien van de pulmonale drukken evenmin als van het HMV een betrouwbare indruk geven. Het is dus tot nu toe niet bekend hoe de druk en het drukverloop in de A. pulmonalis bij deze patiënten is.

2.2.3. *Het hartminuutvolume*

De fysiologische zwangerschap

In 1915 werd voor het eerst door Lindhard met behulp van de acetyleen-gas methode vastgesteld dat het HMV tijdens de zwangerschap toeneemt. Vele onderzoeken volgden, waarbij van verschillende methoden gebruik werd gemaakt. Om de resultaten van deze onderzoekingen te kunnen beoordelen is het noodzakelijk de gebruikte methoden nader te bezien.

Bepalingsmethoden en resultaten

De verschillende technieken om het HMV te bepalen zijn:

Fick-O₂

Indicator-verdunningsmethode: – indocyanine groen
– thermodilutie
– radioïotopen

Angiografie

Echocardiografie

Impedantecardiografie

De indicator-verdunningsmethode is gebaseerd op het theoretische principe dat in 1870 werd beschreven voor Adolph Fick. Dit principe, door Fick zelf nooit in de praktijk toegepast, stelt dat de totale opname of afgifte van elke stof door een orgaan het product is van de doorstroming van dat orgaan en het arterio-veneuze concentratie verschil van die stof.

Bij de *Fick O₂*-methode (eigenlijk een bijzondere vorm van de indicator-verdunningsmethode) wordt gebruik gemaakt van zuurstof als "merkstof", die door de longen aan het bloed wordt afgestaan. In formule geschreven:

$$\text{HMV} = \frac{\text{O}_2\text{-opname ml/min}}{(\text{O}_2\text{-sat. aorta} - \text{O}_2\text{-sat. A. pulm.}) \times \text{Hb} \times 0.02}$$

De pulmonale doorbloeding kan worden berekend uit bepaling van het arterioveneuze O₂-verschil over de longen en de zuurstof consumptie per minuut. Als er geen intracardiale shunt is, is de pulmonale doorstroming gelijk aan de systemische doorstroming (= HMV). Een evenwichtstoestand is vereist, waarin zowel de O₂-consumptie als het HMV constant zijn. De O₂-consumptie wordt over het algemeen geschat door meting van de O₂ die door de longen per gegeven periode aan de buitenlucht wordt onttrokken. Het verschil tussen de O₂-concentratie in de buitenlucht en die in de uitgeademde lucht, uitgedrukt in ml per 1000 ml, is de O₂-consumptie. De geringe fout die ontstaat doordat de uitgeademde lucht meer CO₂ bevat, kan worden verwaarloosd. Meestal wordt de O₂-consumptie uitgedrukt in ml/min gedeeld door het lichaamsoppervlak, om verschillen in lichaams grootte te elimineren. De O₂-consumptie-index in rust voor normale niet-zwangere personen bedraagt 110-150 ml/min/m². Het arterio-veneuze O₂-verschil wordt over het algemeen wat kleiner gemeten dan het in werkelijkheid is, daar het arteriële O₂-gehalte in een perifere arterie wordt bepaald, waar de waarde ongeveer 2-5 ml lager is dan in de V. pulmonalis. Dit heeft tot gevolg dat het HMV in geringe mate wordt overschat. De totale fout van de Fick methode bedraagt 10%, waarbij een reproduceerbaarheid van 95% kan worden gehaald mits zeer nauwkeurig wordt gewerkt. De bepalingen zijn het meest betrouwbaar bij een laag HMV waarbij het arterio-veneuze O₂-verschil het grootst is. De klinische toepasbaarheid van deze methode is beperkt, vooral wanneer het zieke mensen betreft.

Stewart (1897) was de eerste die de *indicator-verdunningsmethode* gebruikte voor de bepaling van het HMV. Sindsdien is de methode, met gebruik van talloze indicatoren, toegepast. Indocyanine groen wordt het meest gebruikt.

Bij de indicator-verdunningsmethode wordt een bolus van de indicator snel in een perifere vene, of in de A. pulmonalis gespoten. Tijdens de passage door het hart en de longen wordt de indicator gelijkmatig verdeeld in de bloedstroom, waarna stroomafwaarts, doorgaans uit een perifere arterie, monsters worden genomen. Daaruit wordt het verschijningstijdstip en de concentratiecurve van de indicator bepaald. De tijd die de stof nodig heeft om de plaats van afname te bereiken heet de verschijningstijd. De concentratie van de stof stijgt eerst snel tot een maximum,

waarna een daling optreedt die wordt onderbroken door een tweede stijging, veroorzaakt door recirculatie.

Het HMV wordt berekend uit de formule:

$$F = I/c \times t$$

waarin F = bloedstroom in liters per seconde = rechtevenredig met HMV, I = de totale hoeveelheid ingespoten indicator, c = de gemiddelde concentratie van de indicator gedurende de eerste passage en t = duur in seconden van inspuiting tot eerste passage.

De meest voorkomende fouten zijn het gevolg van onjuiste ijktechnieken, onnauwkeurige metingen van de hoeveelheid geïnjecteerde kleurstof of van onjuiste extrapolatie van de concentratiecurve (Braunwald, 1980). De methode is het meest betrouwbaar bij een normaal of verhoogd HMV. De betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid liggen in de orde van die van de Fick methode. Voor de kliniek, waar vaak veel bepalingen van het HMV bij dezelfde patiënt kort na elkaar moeten worden uitgevoerd, is de methode minder geschikt, omdat de kleurstof lang blijft circuleren.

Bij de *thermodilutie methode* wordt gebruik gemaakt van temperatuur als indicator. De techniek wordt in Hoofdstuk 10 besproken. Het grote voordeel van deze methode is dat deze vele malen achtereenvolgend kan worden toegepast, zonder dat er ophoping plaatsvindt van de indicator en er dus geen recirculatie optreedt. Voorts is het traject waarover wordt gemeten slechts 30 cm, zodat er geen indicator kan weglekken. Voorwaarde voor accurate bepaling bij volwassenen is de afwezigheid van een intracardiale shunt, aangezien deze methode, evenals de Fick O_2 -methode, ervan uitgaat dat de output van de rechter ventrikel gelijk is aan die van de linker. De reproduceerbaarheid bedraagt 96%. De onnauwkeurigheid is ongeveer 10%.

De methode waarbij gebruik wordt gemaakt van *radioisotopen* en die waarbij contrast wordt ingebracht in de linker ventrikel (de *angiografie*) blijven onbesproken daar deze tijdens de zwangerschap niet kunnen worden toegepast vanwege stralen belasting.

Meting van het HMV met behulp van *echocardiografie* is niet-invasief. In principe komt de methode hierop neer, dat met behulp van twee-dimensionale ultrageluidstechnieken de diameter van de linker ventrikel in de eindsystolische en de einddiastolische toestand wordt gemeten op een vast punt, meestal het punt waar de voorste en de achterste slip van de mitralisklep juist zichtbaar zijn. Verder worden de lange en de korte as van de linker ventrikel gemeten. Met behulp van wiskundige berekeningen wordt de inhoud van de peervormige ventrikel bepaald. Door nu het einddiastolische volume te verminderen met het eindsystolische volume vindt men de zogenaamde ejectiefractie ofwel het volume dat per slag wordt uitgedrukt. Door dit met de hartfrequentie te vermenigvuldigen verkrijgt men het HMV. Uit vrijwel alle klinische onderzoeken blijkt dat de volumina, bepaald met behulp van ultrageluid, worden onderschat (Carr e.a., 1979). De

techniek is dan ook bedoeld om relatieve veranderingen vast te stellen en niet om absolute ventriculaire volumina te meten (Quinones e.a., 1981).

Kubicek e.a. (1966) introduceerden meting van het MHV met de *impedantie-techniek*. Het is een niet-invasieve methode waarmee de weerstand (impedantie) van de thorax ten opzichte van wisselstroom wordt gemeten. Bij een constante stroom (I) is de gemeten spanning (U) evenredig met de weefselimpedantie (Z) volgens de wet van Ohm: $U = I \times Z$. De verkregen curve toont typische veranderingen, afhankelijk van de vloeistofconcentratie en daarmee van de vullings-toestand van het hart in systole en diastole (Seipel, 1976). Men verkrijgt daardoor informatie over het slagvolume. De uitslagen die met deze methode worden verkregen zijn geen absolute doch relatieve waarden (Hiltmann e.a., 1974). Uit eigen nog niet gepubliceerde waarnemingen is gebleken dat impedantie-cardiografie niet geschikt is voor onderzoek omdat de waarden niet reproduceerbaar bleken bij gezonde niet-zwangeren en zwangeren op verschillende momenten van de dag en op twee opeenvolgende dagen.

In het algemeen is het onjuist de absolute getallen bepaald door middel van een bepaalde methode te vergelijken met die welke met behulp van een andere methode zijn bepaald, aangezien elke methode zijn eigen fouten heeft. Vergelijking van absolute getallen is slechts mogelijk als de metingen met behulp van één en dezelfde methode zijn uitgevoerd en bovendien het HMV is geïndexeerd, om verschillen in lichaamsgrootte te elimineren. Onder het geïndexeerde HMV (HMV-I) verstaat men het HMV in l/min per m² lichaamsoppervlak. In geen enkel gepubliceerd onderzoek naar het HMV bij zwangeren is het aantal onderzochte personen zo groot, dat op grond daarvan kan worden aangenomen dat de groepen wat betreft lichaamsoppervlak gemiddeld gelijk zijn. Dit betekent tevens dat resultaten, verkregen uit transversaal onderzoek slechts representatief kunnen worden geacht, wanneer het HMV geïndexeerd is. Relatieve veranderingen, in procenten uitgedrukt, kunnen, indien het HMV niet geïndexeerd is, slechts worden vastgesteld wanneer het een longitudinaal onderzoek betreft. Hieruit volgt dat een groot aantal onderzoeksresultaten niet representatief is, omdat zij uit transversaal onderzoek werden verkregen.

Zeker bij zwangeren is correctie van het HMV voor het lichaamsoppervlak een noodzaak, daar juist een zwangere in korte tijd zodanig in gewicht toeneemt dat dit gevolgen heeft voor het lichaamsoppervlak. Bovendien is nooit vastgesteld dat verandering van het HMV in vaste relatie staat tot de gewichtstoename, in welk geval indexering niet nodig zou zijn.

In de loop der jaren is veel onderzoek over het HMV bij normotensieve zwangeren verricht, waarbij meestal is gebruik gemaakt van de indicator-verdunningsmethode. Het voordeel van deze methode is dat longitudinaal onderzoek kan worden verricht, daar de methode weinig of geen risico's met zich meebrengt en bovendien betrouwbare resultaten geeft. Een potentieel nadeel van de methode is dat, indien kleurstof weglekt naar het extravasculaire compartiment, men een vals

hoog HMV meet. Door enkele onderzoekers is de methode van Fick gebruikt, voor het eerst in 1948 door Hamilton e.a., door Palmer en Walker in 1949 en later in 1955 door de groep van Bader. Resultaten van HMV bepalingen met behulp van echocardiografie zijn voor het eerst in 1977 gepubliceerd (Rubler e.a.). Op dit moment zijn geen publicaties bekend waarin de thermodilutie methode voor bepaling van het HMV bij normotensieve zwangeren werd gebruikt. Tot het eind van de zestiger jaren beschrijven alle onderzoekers dat in het derde trimester een daling van het HMV optreedt. Dit bleek echter samen te hangen met de houding waarin werd gemeten.

Door het rechtop lopen van de mens zijn het sacrum en de lagere lumbale wervels naar voren gekomen. Deze skeletverandering, die typisch is voor de mens, verkleint de voor de zwangere uterus beschikbare ruimte, vooral in het derde trimester van de zwangerschap. De aorta (Bienarz e.a., 1966, 1968) en vena cava (Scott, 1963; Kerr e.a., 1964, 1965), die langs de lumbale wervelkolom lopen, kunnen worden gecomprimeerd op het niveau van de vierde en vijfde lumbale wervel, vooral wanneer de zwangere op haar rug ligt; in zijligging is dit effect minder. Compressie van de aorta heeft een afname van de doorstroming tot gevolg, distaal van de lumbale lordose (Bienarz e.a., 1966). Hierdoor neemt ook de uteriene doorstroming af. Compressie van de vena cava in rugligging leidt bij een aantal zwangeren tot daling van het HMV (Vorys e.a., 1961; Kerr, 1965; Lees e.a., 1967; Katz e.a., 1978) in de orde van 8,2-29% ten opzichte van linker zijligging. De staande houding veroorzaakt een daling van het HMV tengevolge van een toeneming van de hydrostatische druk in het veneuze systeem. Deze mechanismen van het cardiovasculaire systeem zijn in het laatste trimester van de zwangerschap het meest uitgesproken en worden verminderd door op de zij te gaan liggen.

In Tabel 2.1 zijn uitsluitend de resultaten vermeld van die onderzoeken die aan de volgende criteria voldoen:

- De methode van meting moet bekend zijn.
- De positie waarin wordt gemeten moet zijn vermeld.
- De zwangerschapsduur tijdens de meting moet zijn vermeld.
- Indien het een transversaal onderzoek betreft moet het HMV geïndexeerd zijn; bij een longitudinaal onderzoek is dit gewenst.

Uit deze serie onderzoeken komt naar voren dat het HMV in de fysiologische zwangerschap progressief toeneemt. Deze stijging is reeds waarneembaar aan het eind van het eerste trimester en bereikt een plateau tussen de 20e en de 24e week van de zwangerschap. De maximale toeneming ligt tussen de 30 en 50%, wat in de praktijk neerkomt op een uiteindelijk HMV tussen de 6,5 en 8,0 l/min en een HMV-I tussen 3,6 en 5,0 l/min/m².

Uit echocardiografisch onderzoek (Laird-Meeter e.a., 1979) blijkt dat de toeneming van het HMV tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap voor een belangrijk deel berust op een stijging van de hartfrequentie, terwijl daarna een toeneming van het slagvolume van ongeveer 30% hiervoor verantwoordelijk is. Tevens blijkt uit dit onderzoek dat in de loop van de zwangerschap hypertrofie

Tabel 2.1. Resultaten van bepalingen van het HMV bij normotensieve zwangeren.

auteur	niet zwangere	8-12 weken	24-48 weken	36-40 weken	maximale toename in %	ligging	techniek onderz.	methode onderz.
	HMV/HMV-I	HMV/HMV-I	HMV/HMV-I	HMV/HMV-I				
Rose e.a. (1955)	5,5/3,1	6,5/4,1	7,0/4,3	5,5/3,4	40	rug	Fick O ₂	Trans.
Pyöralä (1966)	5,0/3,0		7,0/4,0	6,8/4,0	33	zij	ind.-verd.	Trans.
Ueland e.a. (1969)	5,0/		7,0/	5,7/4,0		zij	ind.-verd.	Long.
Rübler e.a. (1977)	3,9/2,5		6,1/3,1	6,2/3,6	44	zij	echo	Trans.
Katz e.a. (1978)	5,4/3,3	5,7/3,5	7,4/4,3	8,1/4,9	47	zij	echo	Long.

HMV in L/min

HMV-I in L/min/m²

ind.-verd. = indicator-verdunnings methode

Trans. = transversaal onderzoek

Long. = longitudinaal onderzoek

optreedt van het myocard. De stijging van de hartfrequentie gedurende de zwangerschap ligt tussen de 10 en 15 slagen per minuut.

Voor de praktijk heeft een enkele bepaling van het HMV geen betekenis; metingen voor de zwangerschap zouden noodzakelijk zijn om de toeneming van het HMV te kunnen bepalen. Indirect kunnen wel symptomen van het toegenomen HMV worden waargenomen, zoals een toeneming van de polsdruk en soms een geringe systolische soufflé of een luide eerste harttoon.

De hypertensieve zwangerschap

In tegenstelling tot het bloedvolume, waarover veel is gepubliceerd, heeft het HMV bij patiënten met aan zwangerschap gebonden hypertensie veel minder in de belangstelling gestaan. Eén van de oorzaken daarvoor zou kunnen zijn dat het HMV niet gemakkelijk kan worden bepaald en vervolgd. Vanaf 1950 verschenen incidenteel publicaties van onderzoeken, waarin men het HMV bij preëclamptische zwangeren had bepaald (Werkö, 1950; Assali e.a., 1964). Het betreft steeds een enkele meting bij een patiënte, omdat, tot het moment van de introductie van de thermodilutie-catheter in 1970, geen mogelijkheid bestond het HMV op accurate wijze bij ernstig zieke mensen te vervolgen. Pas vanaf 1977 zijn er enkele mededelingen verschenen over meting van het HMV met gebruik van het thermodilutie-principe of echocardiografie.

De door de verschillende onderzoekers verkregen resultaten kunnen moeilijk met elkaar worden vergeleken wegens grote verschillen in de definitie van hypertensie en preëclampsie, in de samenstelling van de groepen en in de gebruikte meetmethode. Met name bij patiënten met proteïnurie leveren metingen verricht met behulp van de indicator-verdunningsmethode waarschijnlijk geen betrouwbare waarden op, aangezien de kleurstof bij deze patiënten versneld verdwijnt, wat zou kunnen leiden tot een te hoog gemeten waarde van het HMV. Zeker is dit echter niet, daar een vergelijkend onderzoek tussen de verschillende methoden bij deze patiënten nooit is verricht. Voorts is ook in onderzoeken naar het HMV bij zwangeren met hypertensie of preëclampsie meestal niet gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak, zodat vergelijking van de verkregen resultaten onderling en met waarden verkregen bij normotensieve zwangeren niet voorhanden zijn. In Tabel 2.2 zijn de resultaten vermeld uit een aantal veel geciteerde onderzoeken, waarin het HMV bij patiënten met een zwangerschap gebonden hypertensie wordt vergeleken met het HMV bij normotensieve zwangeren.

Werkö (1950) en Assali e.a. (1964) concludeerden dat er geen verschil bestaat tussen het HMV bij een normotensieve zwangere en dat van een hypertensieve zwangere met een vergelijkbare zwangerschapsduur. Belangrijke gegevens, zoals de samenstelling van de groepen (nulliparae of parae) en of de metingen al dan niet tijdens de bevalling werden verricht ontbreken (zie Tabel 2.2).

Smith (1970) vond een lager geïndexeerd HMV bij hypertensieve nulliparae in een onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van de radioïsoptopen methode, waarbij geen invloed wordt ondervonden van de versnelde verdwijning van merkstof.

Tabel 2.2. Resultaten van bepalingen van het HMV bij hypertensieve in vergelijking met normotensieve zwangeren.

	WERKÓ (1950)	ASSALI (1964)	LIM (1979)	SMITH (1970)	LARKIN (1980)	KUZNIAR (1983)
HYPERTENSIEVE ZWANGEREN						
Aantal	14	10	25	16	36	42
Nulliparac	?	?	11	16	?	42
Parac	?	?	14	—	?	—
Weken zwangerschap (\bar{x} en spreiding)	?	36,7 (33-40)	29,1 (23-36)	?	3e trim.	35 (28-40)
Proteïnurie	?	+	—	+	—	+
Behandeld	?	neen	neen	neen	ja	?
Meting tijdens bevalling	?	?	neen	neen	neen	neen
Preëxistente hypertensie	?	?	9×	neen	?	neen
Gemiddelde arteriële bloeddruk (mm Hg)	?	129	106	110	118	121
HMV (l/min)	7.0	6.3	8.8	—	5.4	4.9
HMV-I (l/min/m ²)	?	?	4.8	3.2	?	?
TPR (dynes.sec.cm ⁻³)	?	1638	1009	?	1748	1975
NORMOTENSIEVE ZWANGEREN						
Aantal	?	?	23	10	21	25
Nulliparae	?	?	16	+	?	25
Parae	?	?	7	+	?	—
Weken zwangerschap (\bar{x} en spreiding)	?	33-40	28.5 (21-35)	?	?	36 (27-39)
Gemiddelde arteriële bloeddruk in mm Hg	?	68	86	79	?	84
HMV (l/min)	7.0	6.1	7.8	—	5.4	6.0
HMV-I (l/min/m ²)	?	?	4.6	4.5	?	?
TPR (dynes.sec.cm ⁻³)	?	891	888	?	?	?
Gebruikte methode	Fick	ind.verd.	ind.verd.	isotopen	echo	echo
Soort onderzoek	Transv.	Transv.	Longit.	Transv.	Transv.	Transv.

Lim (1979) vond daarentegen dat het HMV in de hypertensieve groep iets hoger was dan in de controle groep. Bij dit onderzoek moeten echter een aantal kanttekeningen worden geplaatst. De samenstelling van de groepen is niet homogeen, nulliparae en parae zijn niet gelijkelijk verdeeld; in de hypertensieve groep hebben 9 van de 14 parae een essentiële hypertensie, die bovendien zeer gering is (hoogste diastolische waarde 95 mm Hg) en ontbreekt proteïnurie.

Kuzniar e.a. (1983) vonden in hun onderzoek dat de linker ventrikelfunctie bij preëclamptische zwangeren goed is. Uit de resultaten valt tevens af te lezen dat het HMV (berekend uit slagvolume \times hartfrequentie) bij preëclamptische zwangeren lager ligt dan bij normotensieve zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur. Uit die onderzoeken waarbij wel een HMV-I wordt vermeld, kunnen om andere redenen geen conclusies worden getrokken.

De onderzoeken waarbij het HMV werd bepaald met behulp van het thermidilutie-principe zijn niet in de Tabel vermeld. Geen daarvan levert resultaten op die

representatief kunnen worden geacht voor het HMV bij zwangeren met hypertensie, omdat alle metingen werden uitgevoerd nadat reeds behandeling was ingesteld tijdens of na de baring. Deze onderzoeken worden hierna kort besproken.

De publicatie van Freund e.a. (1977) is een casuïstische mededeling. De metingen werden begonnen nadat een sectio caesarea was verricht bij een patiënte die tevoren uitgebreid was behandeld met antihypertensiva en intraveneuze infusen.

Rafferty en Berkowitz (1980) beschrijven drie patiënten met preëclampsie, bij wie metingen werden verricht tijdens en na een sectio caesarea, nadat uitgebreide behandeling met onder andere magnesiumsulfaat en hydralazine intraveneus, infusie vloeistoffen en oxytocine had gefaald.

Benedetti e.a. (1980) beschrijven 10 patiënten met ernstige preëclampsie. Hemodynamische metingen werden uitgevoerd gedurende en na de bevalling, die 6 maal vaginaal en 4 maal via een sectio caesarea plaatsvond. Alle patiënten waren tevoren behandeld volgens de "standaard methode", die niet nader wordt omschreven, en in alle gevallen werd epidurale analgesie toegepast.

Rolbin e.a. (1981) beschrijven 4 patiënten, bij wie een Swan-Ganz catheter werd ingebracht ter controle van verdere therapie. Er worden geen uitspraken gedaan over het HMV bij preëclampsie.

Phelan en Yurth (1982) beschrijven 10 patiënten met ernstige preëclampsie, die werden bestudeerd in de peripartum periode, nadat therapie was ingesteld.

Henderson e.a. (1984) beschrijven 15 patiënten met ernstige zwangerschaps-hypertensie bij wie in de post partum periode metingen werden uitgevoerd. De hemodynamiek bij deze patiënten varieerde sterk tengevolge van tevoren ingestelde therapie. Overigens was bij alle patiënten de COD zeer laag (gemiddeld 14,4 mm Hg).

Hankins e.a. (1984) concluderen uit een onderzoek bij 8 patiënten met eclampsie, die kort na opname hemodynamisch werden onderzocht, dat de resultaten gerapporteerd door bovengenoemde onderzoekers significant worden beïnvloed door de tevoren ingestelde therapie. Hun bevindingen sluiten aan bij die van ons bij patiënten met preëclampsie (Groenendijk e.a., 1984).

Alle auteurs die onderzoek verrichtten met behulp van de Swan-Ganz catheter zijn het erover eens dat hemodynamische bewaking is geïndiceerd en nuttige informatie verschaft bij patiënten met preëclampsie. Een valide uitspraak over het HMV bij deze patiënten kan op grond van deze onderzoeken niet worden gedaan.

Concluderend kan worden gesteld dat, op grond van de ter beschikking staande gegevens, geen uitspraak kan worden gedaan over de grootte en het verloop van het HMV tijdens een zwangerschap die door hypertensie of preëclampsie wordt gecompliceerd.

2.2.4. De totale perifere vaatweerstand

De fysiologische zwangerschap

Behalve door het HMV wordt de bloeddruk in het lichaam bepaald door de sys-

teemvaatweerstand of totale perifere weerstand (TPR), die vooral afhankelijk is van de diameter van de arteriolen.

De weerstand is omgekeerd evenredig met de vierde macht van de straal van het vat (paragraaf 2.2.2) tenminste in een systeem van starre buizen, als bloed wordt beschouwd als een "Newtonian fluid". Kleine veranderingen in vaatkaliber hebben grote veranderingen in de doorstromingsweerstand tot gevolg. Daarnaast heeft de viscositeit van het bloed invloed op de TPR. In de klinische situatie wordt de viscositeit bij de bepaling van de TPR (nog) niet betrokken. De TPR kan niet direct worden gemeten, hij wordt berekend uit twee variabelen die kunnen worden gemeten, het HMV en de perfusiedruk. De berekende TPR geeft een indruk omtrent de totale arteriële vasoconstrictie in de grote circulatie: men weet niet hoe en waar de weerstand wordt opgebouwd. De TPR wordt volgens de wet van Poiseuille-Hagen berekend. Als eenheid wordt dynes.sec.cm⁻⁵ gebruikt. In formule:

$$\text{TPR} = \frac{\text{gemiddelde arteriële druk} - \text{RAD (mm Hg)}}{\text{hartminuutvolume (l.min}^{-1}\text{)}} \times 80 = \text{dynes.sec.cm}^{-5}$$

De druk wordt weergegeven in dynes (= cm.g.sec⁻²) en het HMV moet worden uitgedrukt in cm³.sec⁻¹; de grootte wordt dus dynes.sec.cm⁻⁵. Aangezien 1 mm Hg overeenkomt met 1330 dynes.cm⁻² moet de teller van de breuk worden vermenigvuldigd met 1330; de noemer wordt vermenigvuldigd met 1.000/60. De resulterende vermenigvuldigingsfactor is 79,8, afgerond tot 80. De normale waarde voor de TPR ligt voor niet-zwangeren tussen 850 en 1650 dynes.sec.cm⁻⁵ (Braunwald, 1980).

De pulmonale vaatweerstand (PVR) wordt op dezelfde wijze berekend uit het verschil tussen de gemiddelde pulmonale druk (mm Hg) en de pulmonale capillaire wiggedruk (PCWD) gedeeld door het HMV (l/min), vermenigvuldigd met 80. De normale waarde voor niet-zwangeren is kleiner dan 120 dynes.sec.cm⁻⁵.

Ondanks de grote toeneming van het bloedvolume en het HMV verandert de bloeddruk tijdens de zwangerschap niet of wordt zelfs iets lager. De TPR in de zwangerschap daalt tengevolge van algehele vaatverwijding en door de lage doorstromingsweerstand van het parallel-geschakelde uteroplacentaire vaatbed. Bader e.a. (1955) en Pyöralä (1966) melden waarden van de TPR van ongeveer 1000 dynes.sec.cm⁻⁵ tot de 24e week van de zwangerschap, waarna een lichte stijging zou optreden tot circa 1250 dynes.sec.cm⁻⁵. Deze auteurs hanteren een normale waarde voor niet-zwangeren van 1700, wat een daling tijdens de zwangerschap inhoudt van ongeveer 30%. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de in de zwangerschap optredende vasodilatatie en de daardoor veroorzaakte daling van de TPR is tot op heden nog onbekend, doch mogelijk is deze deels een gevolg van circulerende substanties met vasodilaterende werking zoals progesteron, prostaglandines en kininen (MacGillivray, 1983). Indirect kan men de fysiologische daling van de TPR waarnemen aan de daling van de diastolische bloeddruk; bij toeneming van de TPR bij gelijkblijvend HMV zal de diastolische bloeddruk stijgen.

De viscositeit is van invloed op de doorstromingsweerstand. Bloeddoorstroming hangt niet alleen af van de perfusiedruk en de vaatdiameter, maar ook van de

stroomeigenschappen van het bloed zelf. Stijging van de viscositeit doet de bloed-doorstroming verminderen en heeft gevolgen voor het HMV en de TPR (Dor-mandy, 1981; Goslinga, 1982).

De viscositeit van het bloed is niet alleen afhankelijk van het aantal erythrocyten per volume eenheid, maar ook van cellulaire factoren zoals de vervormbaarheid en de neiging tot aggregatie van de erythrocyten en van de afwijkingen in de samenstelling van het plasma zoals bij macroglobulinemie en sommige collageenziekten. De viscositeit van het bloed varieert met de zogenaamde "shear rate" of snelheids-gradiënt. Bij een lage shear rate stijgt de viscositeit van het bloed exponentieel tengevolge van aggregatie van de erythrocyten in rouleaux door plasma macro-moleculen, in het bijzonder fibrinogeen. Bij een hoge shear rate daalt de viscositeit van het bloed door vervorming van de erythrocyten en doordat de erythrocyten weer losraken uit de klontertjes. Vervormbaarheid van de erythrocyten is niet alleen van belang om de doorstromingsweerstand te verminderen, maar ook om de erythrocyten door kleine capillairen te kunnen voeren (Thornburn e.a., 1982).

Bij afname van de diameter van het bloedvat daalt de viscositeit van het bloed (Fahraeus-Lindquist fenomeen). Dit wordt veroorzaakt door de eigenschap van de erythrocyten om zich, met name bij een hoge stroomsnelheid, tijdens stroming naar de stromingsas van het vat te begeven. Als gevolg daarvan is de stroomsnelheid van de erythrocyten hoger dan de stroomsnelheid van plasma, waardoor de erythro-cytenconcentratie daalt (McMillan, 1978). Tussen de in het centrum van het vat stromende erythrocyten en de vaatwand ontstaat zo een celvrije plasmazone. Omdat bij een kleinere vaatdiameter dit plasmalaagje een relatief groter deel van het op die plaats actuele bloedvolume inneemt, is de celvolume fractie kleiner, waardoor de viscositeit lager is (Dintenfass, 1967; Schmid-Schönbein, 1976). Wanneer de diameter van het capillair zo klein wordt dat de diameter van de erythrocyt wordt benaderd ($\pm 8 \mu$) wordt een snelle stijging van de viscositeit gezien (inversie van het Fahraeus-Lindquist fenomeen). Het vervormen van erythrocyten is dan een noodzakelijke voorwaarde voor capillaire doorstroming. Dit gaat met aanzienlijke toename van de wrijvingskrachten gepaard (Isogai e.a., 1979).

Tijdens de normotensieve zwangerschap daalt aanvankelijk de viscositeit van het bloed tengevolge van hemodilutie (Hamilton, 1950) en toegenomen vervormbaar-heid van de erythrocyten (Buchan en MacDonald, 1981; Thornburn e.a., 1982), waarna in het derde trimester weer een stijging optreedt die berust op toeneming van de hematocriet, vermindering van de vervormbaarheid van de erythrocyten en toegenomen aggregatie van erythrocyten (Dintenfass, 1981; Thornburn e.a., 1982). Over de rol van het fibrinogeen hierin is men het nog niet eens (Goslinga, 1982).

De hypertensieve zwangerschap

Alle auteurs die onderzoek hebben verricht op het gebied van hypertensie in de zwangerschap zijn het erover eens dat arteriolaire vasoconstrictie optreedt, die soms zichtbaar is in de retinavaten bij fundoscopie. De TPR is een berekende variabele. In de formule voor de berekening wordt de perfusiedruk gedeeld door het HMV. Daar over het HMV bij zwangeren met zwangerschapshypertensie of

preëclampsie geen consensus bestaat, is het niet mogelijk betrouwbare waarden voor de TPR te presenteren. Volgens Assali e.a. (1964) kan door toenemende vasoconstrictie de TPR met 100% stijgen boven de eigenlijke uitgangswaarde. Uit verhoging of verlaging van de totale perifere vaatweerstand kan niet worden afgeleid waar deze tot stand komt, bijvoorbeeld op uteroplacentair niveau of ook elders. De PVR bij preëclamptische zwangeren is niet verhoogd (Benedetti e.a., 1980).

De toegenomen viscositeit van het bloed in de hypertensieve zwangerschap, zal ongetwijfeld bijdragen aan de verhoging van de weerstand. De viscositeit van het bloed bij zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie is bij lage shear rate (0,1 sec.) tweemaal zo hoog als bij niet-hypertensieve zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur (Hobbs e.a., 1982). Er is een positief verband tussen de toeneming van de viscositeit en de hoogte van de diastolische bloeddruk. Bij hoge shear rate worden er nog steeds verschillen in viscositeit gemeten ten opzichte van normotensieve zwangeren. Deze verschillen zijn echter minder uitgesproken (Heilman e.a., 1977; Hobbs e.a., 1982).

Bij aan zwangerschap gebonden hypertensie vermindert de bij de normotensieve zwangerschap gebruikelijke fysiologische vasodilatatie. Dit wordt met name veroorzaakt door constrictie van de precapillaire sfincters, waardoor de venules relatief wijder zijn (Heilman en Ludwig, 1980). Verder is er plasmaverlies, waardoor de veneuze hematocriet stijgt en bestaat er een grotere neiging tot aggregatie van de erythrocyten. Dit wordt met name beïnvloed door de lage shear rate in de venules door de constrictie van de precapillaire sfincters, waardoor het uiteenvallen van erythrocytenrouleaux wordt vertraagd. De aggregatie van de erythrocyten wordt daarnaast nog bevorderd door een verhoogde viscositeit van het plasma en een stijging van de hematocriet. De aanpassingsmogelijkheden van de erythrocyten aan de microcirculatie van de verschillende organen kunnen tekort schieten. Dit zou met name kunnen worden veroorzaakt door de invloed van plaatselijke stofwisselingsstoornissen op de flexibiliteit van de celmembranen (Heilman en Ludwig, 1980).

2.2.5. De regionale doorstroming

De fysiologische zwangerschap

Het uteroplacentaire vaatbed

Hoewel het meest onderzoek naar de doorstroming van de uteroplacentaire eenheid bij dieren (vooral bij schapen en cavia's) is verricht, zijn er toch ook pogingen gedaan om deze bij de mens te meten. Waar het in dierexperimenteel onderzoek mogelijk is flow-transducers te plaatsen om de uteriene arteriën of de doorstroming te meten met behulp van gelabelde "microsferen", wordt in de onderzoeken bij de mens gebruik gemaakt van het Fick-principe.

In de jaren vijftig werd onderzoek verricht met behulp van de stikstof-oxyde methode (Assali e.a., 1953; Metcalfe e.a., 1955). Doordat er vele problemen aan

deze methode kleven, onder andere samenhangend met de vraag hoe het gas zich over de uterus en zijn inhoud verdeelt, is deze methode slechts geschikt om een globale indruk te krijgen over de uteriene bloeddorstrooming.

Een tweede methode (Browne en Veall, 1953) maakt gebruik van radioactief natrium. Hierbij wordt radioactief natrium ingespoten in wat de intervulleuze ruimte lijkt te zijn bij vrouwen met een placenta die tegen de voorste uteruswand ligt. Door middel van een externe gamma-teller wordt de straling gemeten en de halfwaarde tijd bepaald, waaruit de doorstroming kan worden berekend.

Een derde methode werd geïntroduceerd door Morris e.a. (1955). Zij injecteerden radioactief natrium in het myometrium van de voorste uteruswand en maten de verdwijningstijd ervan, waaruit de doorstroming kan worden berekend.

Een vierde methode berust op bepaling van de metabole klaring van dehydroisoandrosteronsulfaat (DS) in het plasma van de zwangere (Gant e.a., 1971). De DS-klaring is een functie van de doorstroming van alle organen waar de klaring plaatsvindt, wat voor DS voor een groot gedeelte in de placenta is. De DS-klaring wordt gemeten door een kleine hoeveelheid met een isotoop gemerkt DS intraveneus te spuiten en vervolgens een verdwijningscurve over de tijd te bepalen.

Een vijfde methode (Smith, 1970) maakt gebruik van met radioactief Iodium gelabeld albumine, dat wordt ingespoten in een perifere vene. Met behulp van een externe gamma-teller wordt de verschijning van het gelabelde albumine over de placenta bepaald.

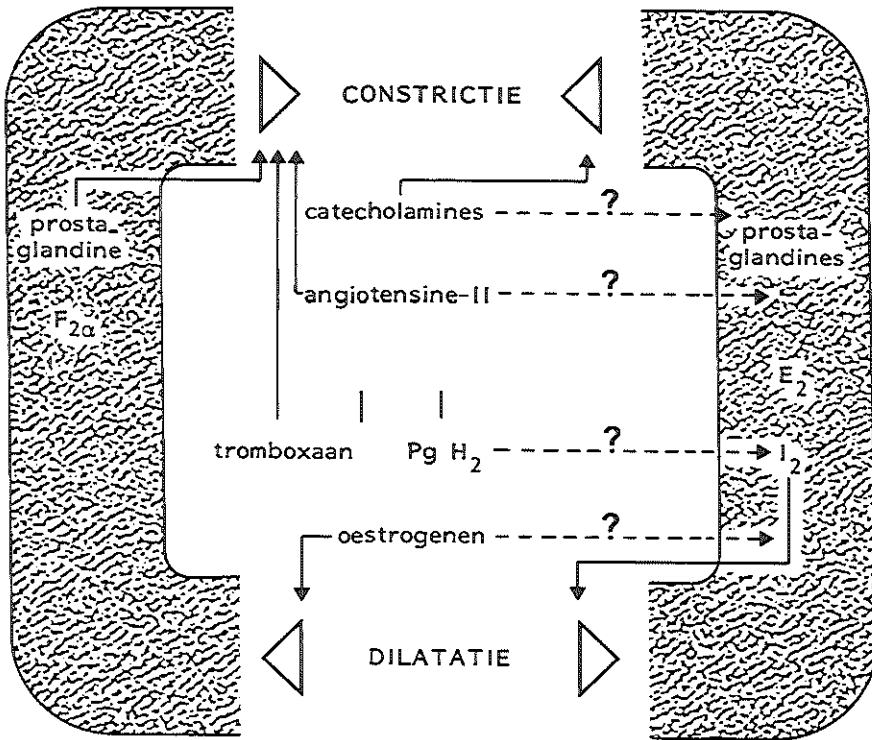
Een zesde methode (Lunell e.a., 1979, 1982) maakt gebruik van met Indium gelabeld chloor dat in een perifere vene wordt ingespoten. De accumulatie curve over de placenta wordt bepaald.

De laatste methode en meest recente maakt gebruik van Doppler-ultrageluid, waarmee men de doorstroming van de A. uterina probeert te bepalen. Aan deze methode kleven nog vele problemen, waarvan de belangrijkste het filteren van "ruis" is (Campbell e.a., 1983).

Aangezien het nog niet mogelijk is de doorstroming van de A. uterina bij de mens exact te meten, zijn de resultaten van genoemde onderzoeken veeleer schattingen dan metingen, wat tevens inhoudt dat slechts grote veranderingen kunnen worden waargenomen. Tijdens de normotensieve zwangerschap stijgt de doorbloeding van de uterus van ongeveer 50 ml/min naar ongeveer 700 ml/min tegen het einde van de zwangerschap (Metcalf e.a., 1955; Assali e.a., 1960). Dat wil zeggen dat buiten de zwangerschap ongeveer 1% van het HMV naar de uterus gaat, tegen het einde van de zwangerschap ongeveer 10%. Zoals eerder uiteengezet is dit, bij de gelijkblijvende of zelfs lagere perfusiedruk tijdens de zwangerschap, alleen mogelijk bij een sterk verlaagde uteroplacentaire weerstand.

Door Wallenburg (1981) wordt een samenvatting van de neurohormonale en neurohumorale factoren gegeven, die de uteroplacentaire circulatie beïnvloeden. Figuur 2.1 is aan dit artikel ontleend.

De progressieve toename van de uteroplacentaire circulatie lijkt te worden veroorzaakt door de vasodilaterende werking van de circulerende oestrogenen, die door de foetoplacentaire eenheid worden geproduceerd (Rosenfeld e.a., 1975) en



Figuur 2.1. Schematisch overzicht van de neurohormonale en de neurohumorale factoren, die de placentaire circulatie beïnvloeden.

door de prostaglandines E₂ (Terragno e.a., 1976) en I₂ (Wilhelmsson e.a., 1981; Spitz e.a., 1984), die lokaal door de vaatwand worden geproduceerd. Tevens wordt de vaatwandmusculatuur door deze prostaglandines minder gevoelig voor catecholamines en angiotensine II, die de vaatwand doen contraheren (Wallenburg, 1981). Aggregatie van bloedplaatjes gaat gepaard met synthese en vrijkomen van tromboxane A₂, dat een krachtige vasoconstrictor is (Svensson e.a., 1977; Wallenburg, 1982; Ylikorkala en Makila, 1985). Tijdens de normotensieve zwangerschap bestaat er een verminderde gevoeligheid van de vaten voor neurohumorale stimuli (Gant en Worley, 1980).

De nieren

De bloeddorstrooming van de nieren neemt tijdens de fysiologische zwangerschap met 25 tot 50% (van 1200 ml naar 1600 ml/min) toe, de glomerulaire filtratie met ongeveer 50% (Davison en Dunlop, 1980). De 24-uurs-endogene kreatinineklaring kan als maat worden gebruikt voor de glomerulaire filtratie (Davison en Hytten, 1974). Daarbij moet er wel rekening mee worden gehouden dat 10-15% van de

creatinine uitscheiding' door tubulaire secretie wordt bewerkstelligd (Chesley, 1978).

De toeneming van de creatinineklaring begint al in de tweede helft van de menstruele cyclus (Davison, 1974). Wanneer er sprake is van een intacte zwangerschap stijgt de creatinineklaring snel verder. Bij een amenorroe van 5-7 weken is de creatinine uitscheiding al 40-60% hoger dan de creatinine uitscheiding tijdens de ovulatie (Davison, 1974; Davison en Dunlop, 1980). In het derde trimester van de zwangerschap daalt de endogene creatinineklaring van gemiddeld 155 ml/minuut bij een amenorroe van 25-28 weken naar 135 ml/minuut bij een amenorroe van 35-38 weken. Deze daling van de creatinineklaring lijkt deels door mechanische factoren te worden beïnvloed (Lindheimer en Katz, 1977; Chesley, 1978). In rugligging vermindert de bloeddorstrooming van de nieren door compressie van de vena cava inferior (Kerr e.a., 1964) en aorta (Bienarz e.a., 1968). Wanneer de creatinineklaring bij de à terme zwangere in zittende houding wordt bepaald, zou de daling minder uitgesproken zijn of zelfs niet optreden (Lindheimer en Katz, 1977; Chesley, 1978). Acht tot twaalf weken post partum is de creatinineklaring weer teruggekeerd tot de uitgangswaarde van voor de zwangerschap en bedraagt dan gemiddeld 100 ml/minuut (Davison e.a., 1980).

Door de toeneming van de endogene creatinineklaring bij ongeveer gelijkblijvende productie, neemt de concentratie van creatinine in serum in de zwangerschap af.

De lever

De lever bevat een groot deel van het bloed van het splanchnicus systeem, dat ongeveer 20% van het totale bloedvolume bevat. In principe kan de doorstroming van de lever een indruk geven van de totale bloedstroom door het splanchnicus systeem. Bij normale volwassen personen is de gemiddelde doorstroming van de lever 1530 ml/min (SD \pm 300 ml/min) (Clearfield, 1965). Bij zwangeren is tot op heden geen verschil aangetoond in doorstroming van de lever ten opzichte van normale niet-zwangere volwassenen (Munell en Taylor, 1947; Laakso e.a., 1971). Hierbij dient echter te worden aangetekend dat alle metingen uitsluitend in rugligging werden verricht, tijdens het laatste trimester.

De hersenen

McCall (1953) bepaalde volgens het Fick-principe met behulp van de stikstofoxyde methode bij 105 gezonde jonge zwangeren tussen 34 en 40 weken van de zwangerschap de cerebrale doorbloeding. De resultaten tonen geen verschil met de waarden verkregen met dezelfde techniek bij 14 gezonde niet-zwangere personen. Ook de cerebrale vasculaire weerstand toonde geen verschil. De vraag is in hoeverre de uitkomsten zijn beïnvloed door een gedaald HMV, omdat in rugligging werd gemeten.

De hypertensieve zwangerschap

Het uteroplacentaire vaatbed

Hoewel het, zoals in de vorige paragraaf beschreven, bij schatting mogelijk is het grote verschil in doorstroming van de uterus tussen een zwangere uterus en een niet-zwangere uterus vast te stellen, kunnen kleinere verschillen tussen normotensieve en pathologische zwangerschap nog niet adequaat worden bepaald.

Uit onderzoekingen verricht door Smith (1970) en Lunell e.a. (1979, 1982) lijkt naar voren te komen dat de doorstroming van de uterus bij patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie afneemt. Zeker is dit echter niet, daar alle eerder beschreven methoden onderhevig zijn aan fundamentele kritiek (MacGillivray, 1983).

Patiënten met een aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking vertonen in tegenstelling tot normotensieve zwangeren een grotere gevoeligheid van de vaten voor neurohumorale stimuli als adrenaline, noradrenaline (Raab e.a., 1956; Zuspan e.a., 1964) en angiotensine II (Talledo e.a., 1966; Gant e.a., 1973, 1980). Vasoconstrictie is een kenmerk van al dan niet gesuperponeerde zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie. Dit veroorzaakt een afname van de uteroplacentaire bloeddorstrooming wat blijkt uit een afname van de DS-klaring (Gant e.a., 1971; Worley e.a., 1978). Klinisch zou dat ook kunnen blijken uit het niet zelden optreden van foetale groeivertraging en foetale nood.

De nieren

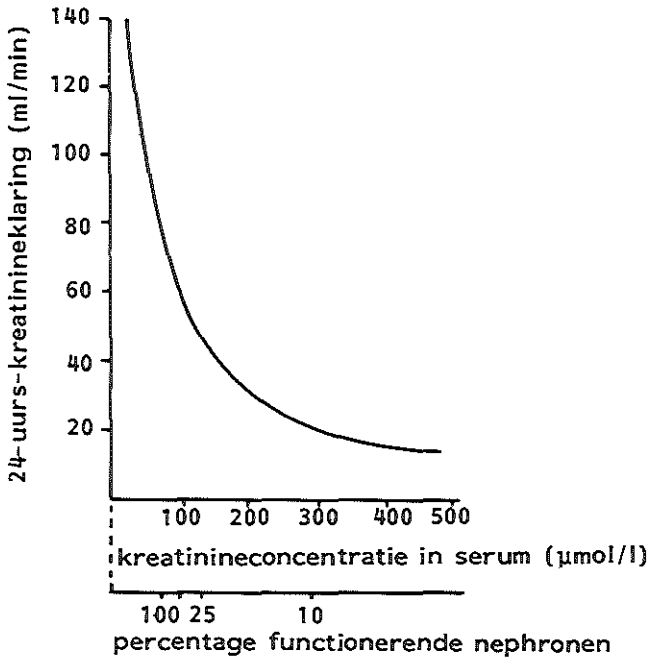
In de door hypertensie gecompliceerde zwangerschap dalen zowel de renale bloeddorstrooming als de glomerulaire filtratie, waarbij de laatste relatief meer daalt (Chesley, 1978; Lindheimer e.a., 1980). De spreiding van de daling is dusdanig groot dat het vaststellen dat de gemiddelde daling 22% is voor de renale bloeddorstrooming en 32% voor de glomerulaire filtratie snelheid, praktisch vrijwel zonder betekenis is. De afname van de glomerulaire filtratie wordt veroorzaakt door vernauwing van de glomerulaire capillairen door zwelling van de endotheelcellen (Spargo e.a., 1959; Lindheimer e.a., 1980). Ook de weerstand van de afferente arteriolen is verhoogd (Assali e.a., 1953) en bij ernstiger gevallen van preëclampsie daalt de perfusiedruk in de glomeruli (Studd en Wood, 1976).

Uit de grafiek (figuur 2.2), ontleend aan Davison (1980), waarin de kreatinineconcentratie in serum en het percentage functionerende nefronen zijn uitgezet tegen de kreatinineklaring, in een evenwichtssituatie, blijkt dat de kreatinineklaring een gevoeliger maat is voor het verlies van functionerend nierweefsel dan de kreatinineconcentratie. Pas bij daling van de kreatinineklaring tot ongeveer 70-60 ml/minuut, dat wil zeggen de helft van normaal, stijgt de kreatinineconcentratie in serum tot boven 100 $\mu\text{mol/l}$.

De lever

Er zijn slechts weinig onderzoeken bekend waarin de doorstroming van de lever bij hypertensieve zwangeren is gemeten. Munnell en Taylor (1974) vonden bij onder-

zoek van een patiënte met ernstige preëclampsie een doorstroming van de lever van 1090 ml/min, de ondergrens van normaal bij niet-zwangere personen. Hoshino (1959) bestudeerde 15 zwangeren met hypertensie en vond dat de gemiddelde doorstroming van de lever 43% lager lag dan het gemiddelde bij normotensieve zwangeren. Op grond van deze spaarzame gegevens lijkt de doorstroming van de lever bij zwangeren met ernstige hypertensie of preëclampsie lager te zijn dan bij normotensieve zwangeren.



Figuur 2.2. Het verband tussen de kreatinineconcentratie in serum, het percentage functionerende nefronen en de kreatinineklaring (naar Davison, 1980).

De hersenen

Vooraf McCall (1949, 1953) en McCall en Sass (1956) hebben veel onderzoek gedaan naar de cerebrale doorstroming en weerstand. Zij konden geen verschil vaststellen in cerebrale doorstroming tussen normale en preëclamptische zwangeren. Omdat de bloeddruk hoger is concludeerden zij dat de cerebrale vaatweerstand gestegen moet zijn. Bij 5 eclamptische vrouwen stelden zij een geringe (5%) daling van de doorstroming vast, terwijl de zuurstofconsumptie 20% beneden normaal was. De oorzaak hiervan is niet bekend.

Tevens bestudeerden McCall en Sass (1956) het effect van verschillende veel

gebruikte medicamenten op doorstroming, weerstand en zuurstofconsumptie.

Barbituraten en pentobarbital verlagen de cerebrale zuurstofconsumptie. Magnesiumsulfaat, hydralazine, papaverine doen de cerebrale doorstroming en de zuurstofconsumptie toenemen en de weerstand dalen. Papaverine en hydralazine hebben het meest uitgesproken effect.

2.3. *Pathologische veranderingen in afzonderlijke organen*

2.3.1. *Het uteroplacentaire vaatbed*

Tijdens de normotensieve zwangerschap ondergaan de spiraalarteriën uitgebreide structurele veranderingen tengevolge van invasie door trofoblastcellen. Brosens (1977) beschrijft drie stadia van interactie tussen trofoblast en spiraalarteriën, te weten een preïnvasief stadium, een intraluminaal stadium en tenslotte het stadium waarin de arteriewand wordt vervangen. In het preïnvasieve stadium ontstaan er in de wand van de spiraalarteriën oedeem, verval van elastinevezels en veranderingen van gladspierweefsel met glycogeenaccumulatie. In het intraluminaal stadium migreren de trofoblastcellen langs het lumen van de spiraalarteriën en vervangen het endotheel. In het stadium van de vervanging, die volgt op de trofoblast-invasie, degenerereert het endotheel van de spiraalarteriën in het myometriumgedeelte geheel en in het deciduale gedeelte in mindere mate. Uiteindelijk bestaan er wijde, niet op humorale prikkels reagerende uteroplacentaire vaten, die uitmonden in de intervillieuze ruimten van de placenta. Het geheel kan worden beschouwd als een adaptief proces, dat de ontwikkeling van een hoge bloeddorstrooming in een groot vasculair systeem met een lage weerstand toelaat.

Bij aan zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen gaan de fysiologische veranderingen van de uteroplacentaire arteriën niet verder dan tot de overgang tussen de decidua en het myometrium. Het effect hiervan is dat geen verwijding optreedt van het myometriumgedeelte van de spiraalarteriën (Brosens en Renaer, 1972; Gerretsen e.a., 1981), dat zal blijven reageren op humorale stimuli. Brosens e.a. (1972) toonden daarbij aan dat de gemiddelde diameter van de spiraalarteriën van normotensieve zwangeren 500 μ is, terwijl de diameter bij vrouwen met pre-eclampsie meer dan 50% kleiner is, namelijk 200 μ .

Zwangerschapshypertensie met proteïnurie gaat gepaard met arteriopathie (Zeek en Assali, 1950). Het is een arteriopathie met fibrinoïde necrose van de vaatwand, die ook bij maligne hypertensie wordt gevonden. De Wolf e.a. (1975) vonden met elektronenmicroscopisch onderzoek een stapeling van lipiden in de intimacellen van het in het myometrium gelegen gedeelte van de spiraalarteriën, verder necrose van de tunica media en in ernstige gevallen phagocytose van lipidendebris door macrofagen. Dergelijke afwijkingen werden door Sheppard en Bonnar (1976), Brosens e.a., (1977) en Gerretsen e.a. (1981) ook gevonden in deciduabiopten post partum bij vrouwen met zwangerschappen, gecompliceerd door ernstige foetale groeiachterstand. De ultrastructurele veranderingen in de placenta van preëclampsische vrouwen lijken op de afwijkingen die worden gezien

bij placenta weefsel, dat op een hypoxische orgaancultuur is gekweekt (MacLennan e.a., 1972). De basaalmembranen zijn verdikt, het aantal knopachtige microvilli op het syncytium oppervlak neemt toe, er ontstaat meer ruimte onder de trofoblast, de hoeveelheid endoplasmatisch reticulum en het aantal mitochondriën nemen af, langs de kernwand ontstaat opeenhoping van chromatinemateriaal, het syncytium wordt dunner en degenereert. De mate van uitbreiding van de beschreven afwijkingen van de uteroplacentaire arteriën komt overeen met de ernst van de hypertensieve afwijking tijdens de zwangerschap. Deze afwijkingen kunnen een verminderde placentaire bloeddorstrooming en daardoor een laag geboortegewicht verklaren (Chesley, 1978).

De beschreven morfologische veranderingen in het uteroplacentaire vaatbed zijn waarschijnlijk ook verantwoordelijk voor het optreden van trombose in de spiraalarteriën, die leidt tot infarctering van de placenta (Wallenburg e.a., 1973a en b). De mate van infarctering vertoont een positieve correlatie met de ernst van de hypertensie (Wallenburg, 1969). Waarschijnlijk moeten de bij preëclampsie voorkomende trombopenie en de veranderingen in de activiteit van circulerende trombocyten worden verklaard uit de activatie en het weggevangen worden van bloedplaatjes in het pathologisch veranderde uteroplacentaire vaatbed (Wallenburg en Rotmans, 1982). Hierdoor kan de stollingscascade worden geactiveerd, wat zich ondermeer uit in een verlaging van de circulerende antitrombine-III concentratie (Weenink, 1983).

Behalve door de beschreven anatomische veranderingen, wordt de uteroplacentaire circulatie ook beïnvloed door een groot aantal neurohormonale en neurohumorale factoren (zie paragraaf 2.2.5).

Het is duidelijk dat de beïnvloeding van de uteroplacentaire circulatie zeer complex is. Bij de behandeling van aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen is het belangrijk een zo goed mogelijke uteroplacentaire circulatie te bewerkstelligen. De morfologische schade aan de vaten zal, door welke behandeling dan ook, niet teruggaan. Wel lijken er maatregelen mogelijk om de uteroplacentaire bloeddorstrooming gunstig te beïnvloeden (zie Hoofdstuk 5).

2.3.2. *De nieren*

Er zijn slechts enkele licht- en electronenmicroscopische onderzoeken van nierweefsel bij normotensieve zwangeren beschreven. Pollak en Nettles (1960), Altchek (1964), Baitz en Banner (1966) zagen geen veranderingen van het nierparenchym tijdens de normotensieve zwangerschap.

Spargo e.a. (1959) en Pollak en Nettles (1960) geven goede beschrijvingen van de laesies aan de nieren, die specifiek zijn voor aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen. De meest karakteristieke afwijking is de zogenaamde glomerulaire capillaire endotheliose, maar deze wordt niet bij alle zwangeren met dit klinische beeld waargenomen. Dat zwangerschapshypertensie en preëclampsie klinische diagnoses zijn, blijkt uit de onderzoeken van McCartney (1969) en Fisher e.a. (1980). In post partum verkregen nierbiopsieën toonde eerstgenoemde aan dat

de glomerulaire capillaire endotheliose, die pathognomonisch is voor preëclampsie, slechts bij 70% van de onderzochte primiparae, met het klinische beeld van hypertensie, proteïnurie en oedeem, voorkwam, terwijl dit percentage met 14% bij 152 multiparae nog veel lager was. Vergelijkbare percentages werden ook door Fisher e.a. (1980) verkregen. Zij konden met nierbiopsieën post partum in hun patiëntengroep slechts bij 76,0% (n = 79) van de 104 primiparae en 23,6% (n = 17) van de 72 multiparae de klinische diagnose preëclampsie bevestigen. Bij 24,0% (n = 25) van de primiparae en 65,3% (n = 47) van de multiparae werden er histologische kenmerken van een nierziekte gevonden. Bij 11,1% (n = 8) van de multiparae werden geen histologisch herkenbare afwijkingen gezien, zodat bij hen geen definitieve diagnose kon worden gesteld.

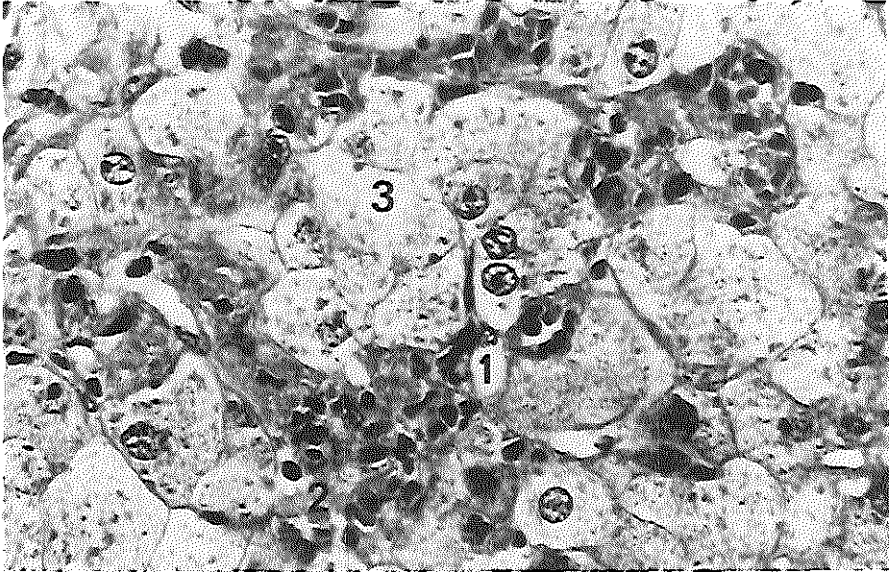
In geval van glomerulaire capillaire endotheliose worden de glomeruli groter door zwelling van de endotheelcellen tengevolge van toename van het cytoplasma. Hierdoor wordt het lumen van de capillairen nauwer of zelfs afgesloten, wat necrose van de glomeruli tot gevolg kan hebben. Tussen de endotheelcellen van de capillairen en de basaalmembranen kan een fibrineachtig materiaal worden afgezet (Morris e.a., 1964; Spargo e.a., 1976; Zeck e.a., 1980). Deze karakteristieke afwijkingen zijn zes maanden post partum verdwenen (Zeck e.a., 1980). Daarnaast ontstaat toenemende granulatie en zwelling van de juxtaglomerulaire cellen. Deze afwijkingen kunnen soms meer dan twee jaar post partum nog worden waargenomen (Kincaid-Smith, 1973; Zeck e.a., 1980).

Door middel van microscopisch onderzoek met de immunofluorescentie techniek wordt soms afzetting van de immunoglobulinen A, D, E, G en M en van complement C₃ in het capillaire bed van de glomeruli en tussen de mesangiumcellen van het juxtaglomerulaire apparaat aangetroffen (Petrucco e.a., 1974; Spargo e.a., 1976; Zeck e.a., 1980; Churg, 1982). De betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. Lindheimer e.a. (1980) menen dat afzetting van fibrine en andere eiwitten in de glomeruli het gevolg is van proteïnurie. Deze mening stoelt op de waarneming dat glomerulaire endotheliose, die karakteristiek is, niet obligaats gepaard behoort te gaan met de afzetting van fibrine en andere eiwitten in de glomeruli. Deze afwijkingen komen vooral voor wanneer er ernstige proteïnurie bestaat.

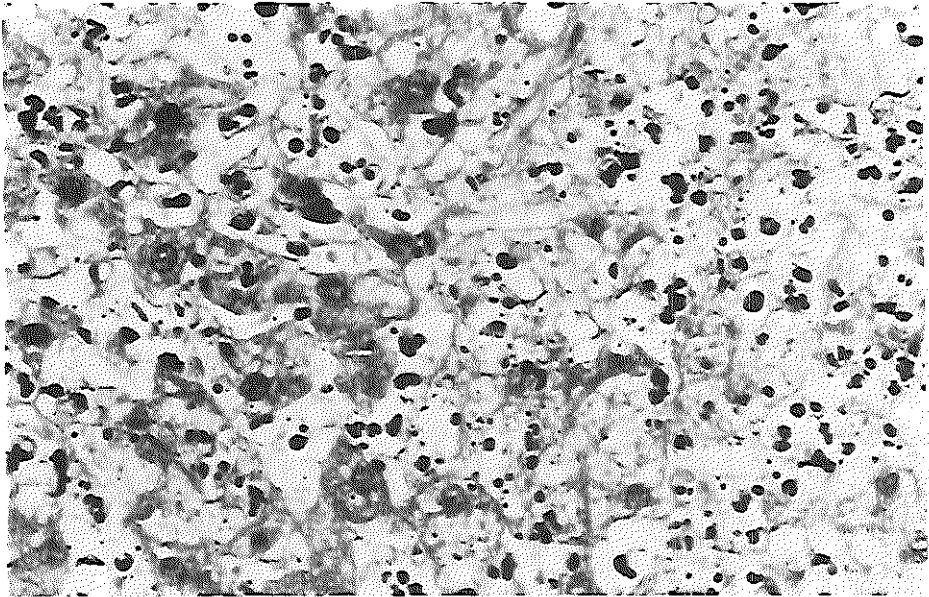
2.3.3. *De lever*

Door pathologisch-anatomisch onderzoek van levers van patiënten, overleden aan eclampsie, werd door Sheehan en Lynch (1973) aangetoond dat bij eclampsie karakteristieke afwijkingen aan de lever kunnen ontstaan. Eerst treden periportale bloedingen op in de bases van aangrenzende leverlobuli. Na enkele uren wordt het bloed door fibrine vervangen. Na enkele dagen gaan de door de bloedingen gecompriëerde sinussen weer open en worden opnieuw met endotheel bekleed. De fibrinetrombi worden door macrofagen en granulocyten gefagocyteerd (figuur 2.3).

De tweede soort laesies zijn kleine tot zeer grote infarcten, die later optreden dan de periportale bloedingen (figuur 2.4). Bij de kleinere infarcten treedt de necrose



Figuur 2.3. Sinusoïde (1), waaromheen fibrine-trombi vermengd met granulocyten (2) en hydropische leverceldegeneratie (3). (Kleuring haematoxyline-azofloxine, originele vergroting 380X.) Patiënte 5, paragraaf 6.3.1.



Figuur 2.4. Lever necrose bij een patiënte met ernstige preëclampsie. (Kleuring haematoxyline-azofloxine, originele vergroting 380X.) Patiënte 5, paragraaf 6.3.1.

voornamelijk in het centrum van de leverlobuli op. Deze infarctering lijkt te worden veroorzaakt door de eerder in dit hoofdstuk besproken veranderde hemorheologische eigenschappen van het bloed en door arteriële spasmen.

Aarnoudse e.a. (1966) vonden deze afwijkingen in leverbiopten van, volgens onze criteria (zie paragraaf 3.4.2), drie normotensieve zwangeren, 8 patiënten met matige zwangerschapshypertensie, één patiënte met matige preëclampsie en één patiënte met ernstige preëclampsie. Alle patiënten hadden leverfunctiestoornissen en 8 van de 13 genoemde zwangeren hadden pijn in de bovenbuik. Bij lichtmicroscopisch onderzoek werden in de leverbiopten van 9 patiënten periportale laesies gezien, van 6 patiënten focale necrose in het parenchym. Met immunofluorescentie microscopie werden in alle 13 gevallen afzettingen van fibrinemateriaal waargenomen.

Uit de gegevens van dit onderzoek kunnen wij concluderen dat de aanvankelijk alleen bij eclampsie (Sheehan en Lynch, 1973) of ernstige preëclampsie (Arias en Mancilla-Jimenez, 1976) beschreven laesies in de lever een uiting zijn van pathofysiologische processen, die aan het aan zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom ten grondslag liggen. Deze laesies kunnen zelfs reeds bestaan voordat de diagnose zwangerschapshypertensie is gesteld. In gelukkig zeer zeldzame gevallen kan de hemorrhagische necrose leiden tot het ontstaan van een subcapsulaire bloeding, die kan ruptureren in de peritoneumholte (Bis en Waxman, 1976). Dit is een levensbedreigende complicatie die onmiddellijke chirurgische interventie vereist.

2.3.4. *De hersenen*

Het cerebrale syndroom bij eclampsie wordt hypertensieve encefalopathie genoemd. Daarbij zijn de hersenen gezwollen en bestaan er multipale microinfarcten en puntvormige bloedinkjes verspreid over de cortex en in mindere mate ook in de witte stof. Deze afwijkingen komen over de gehele cortex voor doch met name zijn de occipitale en pariëtale gebieden aangedaan. De afwijkingen op de cortex en op de overgang tussen de witte en grijze stof worden verantwoordelijk gesteld voor het ontstaan van insulden. Verder kan er een grote bloeding in de witte stof ontstaan. Een bloeding in de basale ganglia of pons kan doorbreken in de vierde ventrikel en daardoor een subarachnoïdale bloeding veroorzaken (Sheehan en Lynch, 1973; Donaldson, 1978).

Deze morfologische afwijkingen ontstaan wanneer de gemiddelde arteriële druk de bovengrens van de autoregulatie van de bloedvaten overschrijdt. Dit kan optreden als de bloeddruk stijgt en arteriële vasospasmen de cerebrale bloeddoorstroming beperken. Door verbreking van de "tight junctions" van de capillaire endotheelcellen kan extravasatie van eiwit en vocht optreden (Donaldson, 1978). Bloedingen kunnen ontstaan en de constrictie van de arteriolen in combinatie met de veranderde hemorheologische eigenschappen van het bloed kan zo ernstig zijn, dat ischemie en infarctering optreden in verschillende hersengebieden.

2.3.5. *De retina*

Bij zwangerschapshypertensie kan met fundoscopie van de retina een indruk worden verkregen over de vernauwing van de arteriolen. De angiospasme kan dusdanig ernstig zijn, dat centrale arteriën in de retina afgesloten zijn (Carpenter e.a., 1953). Oedeem perifeer in de retina is de hierop volgende verandering. Vervolgens ontstaan bloedingen en exsudaten. In grote groepen zwangeren met preëclampsie en eclampsie wordt in 2% van de gevallen ablatio van de oedemateuze retina gezien (Hallum, 1936).

2.3.6. *Overige organen*

Ook in de longen, in het hart, de hypofyse, de bijnieren, de maag, de dunne darm, de pancreas en de milt zijn bij post mortem onderzoek van aan preëclampsie en eclampsie overleden zwangeren afwijkingen gevonden. Voor de beschrijving van deze laesies wordt verwezen naar de leerboeken van Chesley (1978) en MacGillivray (1983).

Definities en indelingen van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap

Aan de hand van de literatuur zal een motivering worden gegeven voor de indeling en de definities van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap, die in de afdeling Obstetrie van het AZR-D worden gehanteerd.

3.1. *Definitie van hypertensie tijdens de zwangerschap: literatuuroverzicht*

Alle definities gaan uit van de sphygmomanometrisch bepaalde bloeddruk in de A. brachialis. Zowel door het Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (Hughes, 1972) naar analogie van de American Committee on Maternal Welfare (Eastman en Hellmann, 1966) als door de Organisation Gestosis (EPH-Gestosis, 1978) wordt van hypertensie tijdens de zwangerschap gesproken wanneer de systolische bloeddruk tenminste 30 mm Hg of de diastolische bloeddruk tenminste 15 mm Hg stijgt boven de waarde buiten de zwangerschap of wanneer de systolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 140 mm Hg is of de diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 90 mm Hg is. Deze bloeddrukken moeten tenminste tweemaal en 6 uur na elkaar zijn gemeten. Volgens Renaeer en Mastboom (Kloosterman, 1983) moet een bloeddruk hoger dan 140/85 mm Hg tijdens de zwangerschap als abnormaal worden beschouwd. In de laatste druk van het Nederlandse Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie (Kloosterman, 1985) wordt geen definitie van hypertensie gegeven.

Page (1972) en Page en Christianson (1976) bepleiten het gebruik van een gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) van gelijk aan of hoger dan 105 mm Hg als criterium voor hypertensie. De MAP wordt in het algemeen berekend met de formule: $MAP = \text{diastolische bloeddruk} + 1/3 (\text{systolische bloeddruk} - \text{diastolische bloeddruk})$ (Burton, 1965). De MAP kan worden beschouwd als een maat voor de gemiddelde uitdrijvende kracht van het hart, die benodigd is om de perifere weerstand te overwinnen.

In geen van deze definities wordt expliciet vermeld of de diastolische bloeddruk moet worden afgelezen bij de fase IV of V van de Korotkow tonen (1905). Tijdens het 11e Wereldcongres voor Gynaecologie en Obstetrie in september 1985 in Berlijn (Davey, 1985) werd door de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) voorgesteld om een diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 90 mm Hg, afgelezen bij de fase IV van de Korotkow tonen, te beschouwen als hypertensie. Deze bloeddruk moet tenminste tweemaal met een tussenpoos van minimaal 6 uur zijn gemeten. De houding, waarin de bloeddruk moet worden gemeten, is niet in de definities opgenomen.

Bespreking: Behalve in de laatstgenoemde definitie van de ISSHP wordt zowel de systolische als de diastolische bloeddruk, apart of samen als MAP, gebruikt om hypertensie in de zwangerschap te definiëren. Zwangerschapshypertensie wordt, evenals renale en essentiële hypertensie, veroorzaakt door een te geringe vasodilatie of vasoconstrictie, met een toegenomen totale perifere vaatweerstand. Zoals eerder besproken wordt vooral de diastolische bloeddruk bepaald door de perifere vaatweerstand. Een stijging van uitsluitend de systolische bloeddruk wijst bij gezonde zwangeren op een verhoogd HMV, bijvoorbeeld tengevolge van inspanning of emotie.

Om die reden zullen op grond van definities van hypertensie in de zwangerschap, waarin de systolische bloeddruk als maatstaf wordt gehanteerd, teveel zwangeren als hypertensief worden aangemerkt. Hetzelfde geldt, hoewel in mindere mate, voor het gebruik van de gemiddelde arteriële bloeddruk, waarin immers ook de systolische bloeddruk is vertegenwoordigd.

In de meeste obstetrische publicaties wordt gezwegen over het feit of men de diastolische bloeddruk heeft afgelezen bij de fase IV of V van de Korotkow tonen. Zoals eerder besproken (paragraaf 2.2.2) verdient het bij zwangeren de voorkeur fase IV te gebruiken als het punt waarop de diastolische bloeddruk auscultatoir moet worden afgelezen.

3.2. *Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap: literatuuroverzicht*

De in de meeste meer recente publicaties gebruikte classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap is die van het Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (Hughes, 1972) (Tabel 3.1). De classificatie is een aanpassing aan de indeling van het American Committee on Maternal Welfare (Eastman en Hellmann, 1966).

Preëclampsie wordt gedefinieerd als de ontwikkeling van hypertensie gepaard gaande met proteïnurie en/of gegeneraliseerd oedeem na 20 weken zwangerschap. Bij een trofoblast-ziekte als mola hydatidosa of hydrops foetalis kan het eerder ontstaan. Andere oorzaken van hypertensie, proteïnurie en oedeem, zoals acute nefritis, moeten worden uitgesloten. Van hypertensie wordt gesproken wanneer de systolische bloeddruk tenminste 30 mm Hg of de diastolische bloeddruk tenminste 15 mm Hg stijgt boven de waarde buiten de zwangerschap, of wanneer de systolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 140 mm Hg of de diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 90 mm Hg wordt tijdens de zwangerschap.

Proteïnurie is het voorkomen van meer dan 300 mg eiwit per liter urine in een 24-uurs verzameling of meer dan 1 gram eiwit per liter in een midstream of per catheter verkregen urinemonster.

Oedeem is de ophoping van een overmatige hoeveelheid vocht in weefsels zich uitend in zwelling met name in de extremiteiten en het gezicht.

Eclampsie is het optreden van convulsies bij een patiënte met preëclampsie.

Tabel 3.1. Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap van het Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists.

-
- A. Aan de zwangerschap gebonden ziekte.
 - 1. preëclampsie
 - 2. eclampsie
 - B. Niet aan zwangerschap gebonden ziekte.
 - 1. chronische hypertensie hoe dan ook veroorzaakt.
 - C. Preëclampsie en eclampsie gesuperponeerd op chronische hypertensie.
 - D. Voorbijgaande hypertensie.
 - E. Niet te classificeren hypertensieve afwijkingen.
-

Preëclampsie en eclampsie zijn basaal dezelfde ziekten. Andere oorzaken van convulsies zoals epilepsie en hersenbloeding dienen te worden uitgesloten.

Chronische hypertensie, hoe dan ook veroorzaakt, is het bestaan van een bloeddruk van 140/90 mm Hg of hoger voor de zwangerschap en na het puerperium. Van een bloeddruk van 140/90 mm Hg of hoger vastgesteld voor de 20e week van de zwangerschap wordt aangenomen dat deze ook reeds voor de zwangerschap bestond.

Onder *gesuperponeerde preëclampsie en eclampsie* wordt verstaan het optreden van preëclampsie of eclampsie bij een patiënte met preëxistente hypertensie of chronisch nierlijden. De diagnose wordt gesteld op basis van een stijging van 30 mm Hg of meer van de systolische bloeddruk of 15 mm Hg of meer van de diastolische bloeddruk, gepaard met het ontstaan van proteïnurie en/of gegeneraliseerd oedeem.

Voorbijgaande hypertensie is het optreden van hypertensie gedurende de zwangerschap of het vroege puerperium bij een vrouw bij wie de bloeddruk voorheen normaal was en bij wie de bloeddruk binnen tien dagen post partum is genormaliseerd.

Van *niet te classificeren hypertensieve afwijkingen* wordt gesproken als van patiënten onvoldoende gegevens bekend zijn om hen bij één van de bovengenoemde groepen in te delen.

Het American Committee on Maternal Welfare (Eastman en Hellmann, 1966) onderscheidt nog een andere groep, te weten de "*recurrent toxemia*". Hiervan wordt gesproken wanneer bij een vrouw aan zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen in twee of meer zwangerschappen recidiveren. Dit behoeven niet opeenvolgende zwangerschappen te zijn.

De Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists deelt preëclampsie verder nog in naar de ernst van het ziektebeeld.

Preëclampsie wordt als *matig* geclassificeerd als geen van de volgende symptomen wordt gevonden:

1. Een bloeddruk van minimaal 160 mm Hg systolisch of 110 mm Hg diastolisch.

Deze bloeddrukken moeten tweemaal minimaal 6 uur na elkaar bij een in bed rustende zwangere zijn gemeten.

2. Een proteïnurie van minimaal 5 gram in 24-uurs urine.
3. Oligurie, te weten 24-uurs urine minder dan 400 ml.
4. Cerebrale of visuele klachten.
5. Pulmonair oedeem of cyanose.

Indien één of meer van deze symptomen worden gevonden wordt de *preëclampsie* als *ernstig* geclassificeerd. Daarnaast komen pijn in het epigastrium, hyperreflexie en hemoconcentratie voor als klinische symptomen van ernstige preëclampsie.

Door de Organisation Gestosis worden symptomatische en pathogenetische classificaties van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap gegeven (Tabel 3.2) (EPH-Gestosis, 1978).

EPH-Gestose is een zwangerschap (gestatio) gecompliceerd (osis) door oedeem (E) en/of proteïnurie (P) en/of hypertensie (H).

Oedeem wordt gedefinieerd als een overmatige toename in lichaamsgewicht tijdens de zwangerschap van gemiddeld meer dan 500 gram per week of 2000 gram per maand of meer dan 13 kg gedurende de gehele zwangerschap. Deze gewichtstoename wordt gewoonlijk door vochtretentie veroorzaakt. Wanneer bij zwangere na een nachtrust nog steeds pretibiaal oedeem aanwezig is, wordt dit geacht door de gestose te zijn veroorzaakt.

Proteïnurie is het voorkomen van meer dan 500 mg eiwit per liter urine in een 24-uurs verzameling.

Hypertensie is gedefinieerd als het voorkomen van een systolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 140 mm Hg of een diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 90 mm Hg. Ook wordt er van hypertensie gesproken wanneer de systolische bloeddruk tenminste 30 mm Hg of de diastolische bloeddruk tenminste 15 mm Hg stijgt boven de waarde buiten de zwangerschap.

Onder *monosymptomatische EPH-Gestose* wordt het ontstaan van oedeem of proteïnurie of hypertensie bij een zwangere verstaan.

Polysymptomatische EPH-Gestose is het ontstaan van twee of drie van de bovengenoemde symptomen bij een zwangere.

Wanneer naast het ontstaan van oedeem en/of proteïnurie en/of hypertensie er zogenaamde objectieve en subjectieve bijverschijnselen ontstaan, wordt er van een *dreigende eclampsie* gesproken.

Objectieve verschijnselen van een dreigende eclampsie zijn: hyperreflexie, motorische onrust, een verlaagd bewustzijn, een plotselinge verslechtering van het ziektebeeld, alsook cyanose.

Subjectieve verschijnselen van een dreigende eclampsie zijn: hoofdpijn, gezichtsstoornissen, acute symptomen van de bovenbuik.

Onder *eclampsie* wordt het optreden van convulsies en trekkingen verstaan bij een patiënte met verschijnselen van EPH-Gestosis.

Gesuperponeerde gestose is gedefinieerd als het optreden van EPH-gestose, dreigende eclampsie of eclampsie bij een patiënte met een preëxistent vaat- of nierlijden.

Voorbijgaande c.q. essentiële gestose is het optreden van EPH-gestose, dreigende eclampsie of eclampsie gedurende de zwangerschap bij een vrouw bij wie de symptomen hiervan na het puerperium zijn verdwenen.

Tabel 3.2. Classificaties van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap van de Organisation Gestosis.

Classificatie naar de symptomen

1. Monosymptomatische EPH-Gestose.
2. Polysymptomatische EPH-Gestose.
3. Dreigende eclampsie.
4. Eclampsie.

Classificatie naar de pathogenese

1. Gesuperponeerde gestose op
 - a. een preëxistent vaatlijden
 - b. een preëxistent nierlijden.
 2. Voorbijgaande (essentiële) gestose.
 3. Begeleidende ziekten.
 - a. een bestaand ziektebeeld met verschijnselen van EPH-gestose dat tijdens de zwangerschap niet verandert.
 - b. een bestaand ziektebeeld en EPH-gestose, bijvoorbeeld een chronisch hypertensief vaatlijden (zonder EPH-gestose).
 4. Niet te classificeren gestose.
-

Het huidige Nederlandse Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie (Kloosterman, 1985) onderscheidt genuïne of "natte" toxicose van de vasculaire of "droge" toxicose. Bij de eerste vorm staat het oedeem op de voorgrond, bij de laatste de hypertensie, die overigens niet wordt gedefinieerd. Het begrip preëclampsie wordt, zoals in Nederland gebruikelijk, gekoppeld aan subjectieve klachten die kunnen wijzen op een dreigende eclampsie, zoals hoofdpijn, tintelingen in de vingers, bovenbuikspijn en visusstoornissen. Het al dan niet voorkomen van proteïnurie lijkt niet van invloed te zijn op deze definitie, evenmin als hyperreflexie. Als voor de zwangerschap al hypertensie bestond die tijdens de zwangerschap verergert, wordt gesproken van gesuperponeerde toxicose.

Tijdens het 11e Wereldcongres voor Gynaecologie en Obstetrie in september 1985 in Berlijn werd door de ISSHP (Davey, 1985) voorgesteld om de in tabel 3.3 gegeven classificatie te gaan gebruiken als internationale classificatie voor het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap.

Zwangerschapshypertensie wordt gedefinieerd als het ontstaan van een diastolische bloeddruk gelijk aan of groter dan 90 mm Hg (a) in de tweede helft van de zwangerschap, (b) tijdens de baring of (c) binnen 48 uur post partum bij een vrouw bij wie de bloeddruk voorheen normaal was. Deze bloeddruk moet tweemaal en tenminste 6 uur na elkaar zijn gemeten, hij wordt afgelezen bij fase IV van de Korotkow tonen.

Van *niet te classificeren hypertensie tijdens de zwangerschap* wordt gesproken als hypertensie (a) in de tweede helft van de zwangerschap, (b) tijdens de baring of (c) binnen 48 uur post partum wordt vastgesteld, terwijl de bloeddruk dan voor het eerst wordt gemeten. Hij kan achteraf als zwangerschapshypertensie worden geclassificeerd als de bloeddruk post partum normaal wordt.

Zwangerschapsproteïnurie is het voorkomen van meer dan 300 mg eiwit per liter urine in een 24-uurs verzameling of in een schoon verkregen midstream urine-monster (a) in de tweede helft van de zwangerschap (b) tijdens de baring of (c) binnen 48 uur post partum in de urine van een vrouw bij wie er voorheen geen proteïnurie optrad.

Preëclampsie wordt gedefinieerd als het bestaan van zwangerschapshypertensie gepaard gaande met proteïnurie.

Chronische hypertensie en nierziekten is het bestaan van hypertensie en/of proteïnurie bij een vrouw, die bekend is met chronische hypertensie of een chronisch nierlijden voor de zwangerschap en/of na de zwangerschap.

Tabel 3.3. Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap voorgesteld door de ISSHP.

-
1. Zwangerschapshypertensie.
 2. Niet te classificeren hypertensie tijdens de zwangerschap
 3. Zwangerschapsproteïnurie
 4. Preëclampsie
 5. Eclampsie
 - a. ante partum
 - b. intra partum
 - c. post partum
 6. Chronische hypertensie en nierziekten
 - a. essentiële hypertensie
 - b. chronisch nierlijden
 - c. hypertensie van andere bekende origine
-

3.3. *Bespreking*

Uit de literatuur (McClure Browne, 1961; Tervilä e.a., 1973; Page en Christianson, 1976; Friedmann en Neff, 1976, 1978; Browne e.a., 1979; Symonds, 1979; Mac-Gillivray, 1983) blijkt dat de resultaten van de obstetrische zorg bij patiënten, bij wie behalve hypertensie tevens proteïnurie aanwezig is, duidelijk slechter zijn dan de resultaten bij patiënten, bij wie de zwangerschap alleen door het ontstaan van hypertensie wordt gecompliceerd. Behoudens in de classificatie van de ISSHP (Tabel 3.3) wordt in de andere hiervoor beschreven classificaties van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen de aan zwangerschap gebonden vorm van hypertensie met en zonder proteïnurie. Gezien de bevindingen in de literatuur blijkt er behoefte te bestaan aan

een indeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap waarin dit onderscheid wel wordt gemaakt. Het daarnaast introduceren van een aparte groep patiënten met alleen zwangerschapsproteïnurie in de classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap, zoals in de indeling van de ISSHP (Tabel 3.3) lijkt, gezien de verscheidenheid aan oorzaken van proteïnurie tijdens de zwangerschap, ook weer niet zinvol.

Tegen de gehanteerde definities van proteïnurie in de beschreven classificaties kan worden ingebracht, dat de hoeveelheid urine die per 24 uur wordt uitgescheiden, niet in de definities is opgenomen. Immers in de urine van een zwangere, die bijvoorbeeld slechts 500 ml urine per etmaal produceert, zal eerder de kritische hoeveelheid van meer dan 300 mg (Committee on Terminology, ISSHP) of 500 mg (Organisation Gestosis) eiwit per liter urine in 24-uurs verzameling worden aangetroffen dan in de urine van een zwangere die bijvoorbeeld 2500 ml urine per etmaal produceert. Daarom wordt door Chesley (1978) proteïnurie gedefinieerd als het voorkomen van meer dan 500 mg eiwit in 24-uurs urine. Waarschijnlijk wordt in de internationale classificatie van een dergelijke definitie van proteïnurie afgezien wegens de organisatorische moeilijkheden, met name in de ontwikkelingslanden, om betrouwbare 24-uurs monsters te verkrijgen.

In de tweede helft van de zwangerschap komt pretibiaal oedeem en oedeem aan de voeten bij nagenoeg alle vrouwen voor. Robertson (1971) vond zelfs bij éénderde van de vrouwen in de 38e week van de zwangerschap gegeneraliseerd oedeem. Nog eens 10% had oedeem aan de handen en in het gezicht zonder oedeem aan de benen. Hij was niet in staat een correlatie aan te tonen tussen oedeem en hypertensie. Thomson e.a. (1967) analyseerden retrospectief de gegevens van 24.079 normotensieve zwangeren en vonden bij 25% van de vrouwen vermelding van oedeem aan de benen en bij nog eens 15% van de vrouwen werd een gegeneraliseerd oedeem gevonden. Om deze redenen is het niet zinvol oedeem als diagnostisch criterium te gebruiken voor aan zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen.

De genoemde tekenen van een dreigende eclampsie (EPH-Gestosis, 1978; Kloosterman, 1985) en enkele genoemde tekenen van ernstige preëclampsie (Hughes, 1972) zijn subjectieve verschijnselen en waarnemingen. Om deze redenen vormen deze verschijnselen geen betrouwbare maatstaf voor de indeling van het ziektebeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

De omschrijving van het ziektebeeld "voorbijgaande hypertensie tijdens de zwangerschap" door de Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (Hughes, 1972) is onduidelijk. Uit de gegeven definitie is niet op te maken wanneer men spreekt van preëclampsie of van voorbijgaande hypertensie.

In de classificatie van de ISSHP (Tabel 3.3) wordt de groep gesuperponeerde zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie gemist. In de Nederlandse indeling (Kloosterman, 1985) wordt de gesuperponeerde toxicose wel genoemd, doch niet nader gespecificeerd.

Het gebruik van de etiologische termen "toxicose", "toxaemie" of "zwangerschapsvergiftiging" voor een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door de verschijn-

selen van hypertensie en proteïnurie draagt niet bij aan een beter inzicht en moet naar onze mening worden vermeden. Aangezien de etiologie van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie nog steeds onbekend is verdient onzes inziens een nomenclatuur gebaseerd op de verschijnselen van het ziektebeeld de voorkeur.

3.4. Definitie en classificatie van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap in de afdeling Obstetrie van het AZR-D

In de afdeling Obstetrie van het AZR-D wordt, op grond van de beschreven bedingen tegen de definities en classificaties van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap die in de literatuur worden beschreven, een eigen indeling gehanteerd. De definities en de indeling van de Committee on Terminology of the American College of Obstetricians and Gynecologists (Hughes, 1972) zijn echter in onze definities en indeling duidelijk herkenbaar.

3.4.1. Definities van hypertensie en proteïnurie

Hypertensie

Een diastolische bloeddruk van 85 mm Hg, afgelezen bij fase IV van de Korotkow tonen, wordt beschouwd als bovengrens van normaal. Elke zwangere met een diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of hoger, tenminste tweemaal gemeten in zittende houding met een tussenpoos van tenminste 6 uur, wordt dus geacht hypertensie te hebben.

Proteïnurie

Het voorkomen van meer van 500 mg eiwit in 24-uurs urine.

Oedeem

Oedeem wordt niet als diagnostisch criterium gehanteerd.

3.4.2. Classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap

A. Zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie

I. Zwangerschapshypertensie

De diagnose zwangerschapshypertensie wordt gesteld als een zwangere voor de 16e week van de graviditeit een diastolische bloeddruk heeft van 85 mm Hg of lager en nadien tijdens de zwangerschap een diastolische bloeddruk ontwikkelt van 90 mm Hg of hoger. Wanneer de bloeddruk pas voor het eerst wordt gemeten en te hoog wordt gevonden na de 16e week van de zwangerschap, wordt de diagnose zwangerschapshypertensie pas achteraf gesteld, als de diastolische bloeddruk bij controle 6 weken post partum 85 mm Hg of lager is, zonder dat door de patiënte gebruik wordt gemaakt van bloeddruk verlagende middelen.

De volgende graden van ernst worden onderscheiden:

1. matige zwangerschapshypertensie:
een diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 90 mm Hg doch lager dan 110 mm Hg.
2. ernstige zwangerschapshypertensie:
een diastolische bloeddruk gelijk aan of hoger dan 110 mm Hg.

II. *Preëclampsie*

Preëclampsie wordt gedefinieerd als een matige of ernstige zwangerschapshypertensie gepaard gaande met proteïnurie. De volgende graden van ernst worden onderscheiden:

1. matige preëclampsie:
een matige zwangerschapshypertensie gepaard gaande met een proteïnurie van minder dan 5 gram in 24-uurs urine.
2. ernstige preëclampsie:
preëclampsie wordt als ernstig geclassificeerd als de volgende symptomen worden gevonden:
 - a. een matige zwangerschapshypertensie met een proteïnurie van 5 gram of meer in 24-uurs urine.
 - b. een ernstige zwangerschapshypertensie gepaard gaande met proteïnurie.

III. *Eclampsie*

Onder eclampsie wordt verstaan het optreden van convulsies bij een patiënte met zwangerschapshypertensie of preëclampsie. Andere oorzaken van convulsies, zoals epilepsie en hersenbloeding, dienen te worden uitgesloten.

B. Preëxistente hypertensie

Chronische hypertensie, hoe dan ook veroorzaakt.

Als chronische hypertensie wordt beschouwd het bestaan van een diastolische bloeddruk van 90 mm Hg of hoger voor de zwangerschap. Van een bloeddruk van 90 mm Hg of hoger voor de eerste maal vastgesteld voor of tijdens de 16e week van de zwangerschap, wordt aangenomen dat deze reeds voor de zwangerschap bestond.

C. Zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie gesuperponeerd op preëxistente hypertensie of op een bekend chronisch nierlijden met of zonder hypertensie

Onder zwangerschapshypertensie gesuperponeerd op preëxistente hypertensie, van welke oorzaak dan ook, wordt verstaan het optreden na de 16e week van de zwangerschap van een stijging van de diastolische bloeddruk met 15 mm Hg of meer boven de bloeddruk van 90 mm Hg of hoger gemeten voor of tijdens de 16e week bij een zwangere met preëxistente hypertensie. Wanneer hierbij eveneens proteïnurie van meer dan 500 mg per 24 uur bestaat, is er sprake van een gesuperponeerde preëclampsie. Het optreden van insulten bij deze patiënten wordt als gesuperponeerde eclampsie gedefinieerd.

D. Niet te classificeren hypertensie in de zwangerschap

Van niet te classificeren hypertensie wordt gesproken als van een patiënte onvoldoende gegevens bekend zijn om haar bij een van de bovengenoemde groepen in te delen.

DE EERSTE TOETSING

Verzameling en verwerking van de gegevens uit de periode 1975 tot en met 1981

Het eerste deel van de toetsing van de diagnose en behandeling van patiënten met hypertensie tijdens de zwangerschap werd uitgevoerd bij vrouwen, die onder controle en behandeling waren in de polikliniek en kliniek Obstetrie van het AZR-D in de periode van 1 januari 1975 tot en met 31 december 1981.

In dit hoofdstuk wordt de procedure besproken van selectie van de zwangeren voor het onderzoek en wordt nader ingegaan op de gebruikte definities, de registratie en de statistische verwerking van de gegevens. Tenslotte wordt de getalsmatige samenstelling van de patiëntengroep gepresenteerd.

4.1. *Selectie van zwangeren met een hypertensief syndroom in de zwangerschap*

De onderzochte groep patiënten omvat alle zwangeren met een vorm van hypertensie in de graviditeit, vastgesteld voor het begin van de baring, die zich voor prenatale zorg op de polikliniek hadden gemeld voor de 28e week van de amenorroe met een levende foetus en bovendien voor 1 januari 1982 waren bevallen. Naast de beschrijving van deze, zogenaamde representatieve, patiëntengroep worden de gegevens betreffende de niet-representatieve patiëntengroep vermeld. Deze zwangeren kwamen pas na het einde van de 28e week (196 dagen) onder onze prenatale zorg. Ook zwangeren die in verband met tijdens de graviditeit opgetreden pathologie voor de 28e week van de amenorroe vanuit een ander ziekenhuis naar onze kliniek werden overgeplaatst – zogenaamde intrauteriene overplaatsingen – worden tot de niet-representatieve patiëntengroep gerekend.

De ziektegeschiedenissen werden door de afdeling Medische Registratie van het AZR-D opgezocht. Als controle werden de gegevens van alle baringen in de jaren 1975 tot en met 1981, bijgehouden door verpleging, secretaresses en artsen van de afdeling Obstetrie, nagekeken om eventuele ontbrekende patiënten op te sporen.

4.2. *Definities van de onderzochte variabelen*

Voor de definities en indeling van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap in de afdeling Obstetrie van het AZR-D wordt verwezen naar paragraaf 3.4. Voor de bewerking van de gegevens wordt per patiënte altijd uitgegaan van de meest ernstige vorm van het hypertensieve syndroom, die de patiënte heeft vertoond. Een zwangere die bijvoorbeeld werd opgenomen met matige zwangerschapshypertensie en uiteindelijk een eclampsie ontwikkelde, wordt geboekt onder eclampsie.

4.2.1. *De zwangere*

- Een nullipara is een vrouw die nog geen baringsproces heeft doorgemaakt (Kloosterman, 1981).
- Een para is een vrouw die één of meer baringen heeft doorgemaakt, na 16 weken (112 dagen) zwangerschap (Kloosterman, 1981).
- Onder niet-Nederlanders (NNL) worden alle vrouwen verstaan die cultureel niet-Nederlands zijn en/of niet van het blanke ras zijn.
- De leeftijd van de zwangere in jaren wordt bepaald op de dag van de bevalling en afgerond op een half jaar.
- Het uitgangsgewicht is het lichaamsgewicht van de zwangere gemeten tussen de 12e en 16e zwangerschapsweek in kilogrammen.
- De Quetelet-index (QI) wordt gebruikt als maat voor de gewicht-lengte verhouding: het uitgangsgewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters. Deze index wordt beschouwd als een betrouwbare maat voor het weergeven van overgewicht (Keys e.a., 1972). Door Frenkel e.a. (1982) wordt obesitas bij niet-zwangere vrouwen gedefinieerd als het bestaan van een QI van 25 of meer. Hoewel vrouwen in het eerste trimester van de graviditeit in de regel in gewicht toenemen, werd deze grens toch door ons als arbitraire maat voor obesitas gebruikt, omdat geen referentiewaarden voor zwangeren beschikbaar zijn.
- Als uitgangsbloeddruk wordt de eerst gemeten bloeddruk voor de 16e zwangerschapsweek genomen.

4.2.2. *Het tijdstip van de baring*

- Onder abortus wordt verstaan het uitstoten van het zwangerschapsprodukt in de eerste 16 weken van de zwangerschap.
- Partus immaturus is het uitstoten van het zwangerschapsprodukt na de 16e week (112e dag) en voor het einde van de 28e week (voor de 197e dag).
- Als partus praematurus wordt beschouwd het geboren worden van het kind na een amenorroe van 28 voltooide weken (196 dagen) tot en met een amenorroe van 37 weken (259 dagen).
- Onder partus maturus of à terme wordt verstaan het geboren worden van het kind na een amenorroe van 37 voltooide weken (259 dagen) tot en met een amenorroe van 42 weken (294 dagen).
- Partus serotinus of post maturus is het geboren worden van het kind na een amenorroe van 42 voltooide weken (294 dagen).

4.2.3. *De pasgeborene, de placenta en de placenta-index*

- Kinderen met een laag geboortegewicht.
In het AZR-D wordt gebruik gemaakt van de intrauteriene groeicurves volgens Kloosterman (1970, 1981), waarin het geboortegewicht wordt gerelateerd aan de zwangerschapsweek, geslacht van het kind en pariteit van de moeder. Kinderen

beneden de 10e percentiel van de groeicurve worden beschouwd als pasgeborenen met een laag geboortegewicht.

– Geboortegewichtsindex

De geboortegewichtsindex is het quotiënt van het actuele geboortegewicht van de pasgeborene en het geboortegewicht volgens de 50e percentielijn van de intrauteriene groeicurves volgens Kloosterman, overeenkomend met de zwangerschapsweek en het geslacht van de pasgeborene en de pariteit van de moeder.

– Laag placentagewicht en lage placenta-index

Als volgens de tabellen van Kloosterman (1981) het nettogewicht van de placenta – dat wil zeggen zonder navelstreng en vliezen – gecorrigeerd aan de geboorteweek, geslacht en pariteit zich onder de 10e percentiel bevindt, wordt het placentagewicht laag genoemd. Hetzelfde geldt voor de placenta-index, het quotiënt van placentagewicht en geboortegewicht.

– De toestand van de pasgeborene wordt vastgelegd in de Apgarscore na 1 en 5 minuten. Vanaf 1977 werd met toenemende frequentie ook de pH bepaald in het arteriële navelstrengbloed. Omdat deze bepaling voor 1977 in het geheel niet werd uitgevoerd en daarna niet als routine bij alle pasgeborenen, leek het niet zinvol om de resultaten hiervan in dit onderzoek te bewerken.

– Vervolgonderzoek van de kinderen vond in de onderzochte periode niet systematisch plaats en wordt daarom niet bij de bewerking van de gegevens betrokken.

4.2.4. *Perinatale sterfte*

Perinatale sterfte wordt gedefinieerd als het totale ongecorrigeerde perinatale sterftecijfer bestaande uit intrauteriene vruchtdood en neonatale sterfte tot en met de 7e dag post partum bij zwangerschappen van 28 voltooide weken of meer per 1.000 geborenen (WHO, 1965).

Ten behoeve van internationale vergelijking hebben de FIGO en WHO het begrip standaard perinatale sterfte ingevoerd. Hieronder wordt verstaan intrauteriene en vroeg-neonatale sterfte tot en met de 7e dag post partum van kinderen van minstens 1.000 gram, berekend op het totale aantal levend- en doodgeborenen van minstens 1.000 gram (Kloosterman, 1981).

Intrauteriene vruchtdood of foetale sterfte wordt door de WHO (1965) onderverdeeld in zeer vroege foetale sterfte, optredend voor het einde van de 20e week, matig vroege foetale sterfte tussen de 20 en 28 weken en late foetale sterfte na 28 complete zwangerschapsweken, per 1.000 geborenen.

Naast de vroege neonatale sterfte of eerste weeksterfte onderscheidt men de late neonatale sterfte. Hieronder wordt verstaan sterfte van het kind na het einde van de eerste week maar voor het einde van de vierde week na de geboorte (Kloosterman, 1981).

4.3. Registratie en statistische bewerking van de gegevens

De gegevens van 554 hypertensieve zwangerschappen werden verzameld, gerangschikt en geschikt gemaakt voor automatische verwerking. Hiervoor werd gebruik gemaakt van 2 computersystemen te weten een PDP-11/70 minicomputer (operating system RSX-11M+) en een DEC-20 computer (operating system TOPS-20). Voor de invoer van de gegevens via een videoterminal (VT100) werd een speciaal database-management computerprogramma geschreven. Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van de statistische pakketten SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) en BMDP (Bio-Medical Data Processing).

Voor het toetsen van de nulhypothese dat twee onafhankelijke steekproeven, met dichotome kwalitatieve waarnemingen, afkomstig zijn uit populaties met gelijke relatieve frequenties, werd gebruik gemaakt van de X^2 -toets met continuïteitscorrectie. In het geval dat de verwachte frequenties onder de nulhypothese kleiner waren dan vijf, werd gebruik gemaakt van de Fisher-toets (de Jonge, 1963).

De toets van Spearman werd toegepast om de nulhypothese te toetsen, dat twee kwantitatieve variabelen in de populatie waaruit een steekproef van waarnemingsparen afkomstig is, onderling onafhankelijk verdeeld zijn (de Jonge, 1963).

Voor het toetsen van de nulhypothese dat het verschil tussen gemiddelde scores van semi-kwantitatieve waarnemingen in twee steekproeven op toeval berust, werd de toets van Yates en Cochran gebruikt (de Jonge, 1963).

De X^2 -toets voor aanpassing werd toegepast om de nulhypothese te toetsen dat de gevonden relatieve frequenties van bepaalde categorieën in een steekproef gelijk zijn aan de verwachte relatieve frequenties van die categorieën.

De (twee-steekproeven-) rangordetoets van Wilcoxon werd toegepast voor het toetsen van de nulhypothese, dat twee onafhankelijke steekproeven met kwantitatieve waarnemingen, afkomstig zijn uit populaties met dezelfde verdeling (de Jonge, 1963).

Voor het toetsen van de nulhypothese dat twee onafhankelijke steekproeven met bij benadering normaal verdeelde kwantitatieve waarnemingen, afkomstig zijn uit populaties met gelijke verdelingen werd gebruik gemaakt van de Student T-test (de Jonge, 1963).

De toets van McNemar werd gebruikt om de nulhypothese te toetsen dat bij dichotome waarnemingen het aantal "positieve" en "negatieve" verschillen tussen gepaarde waarnemingen verkregen in de onderzoeksgroep gelijk is. Met positief respectievelijk negatief wordt in dit verband bedoeld dat de tweede waarneming hoger respectievelijk lager is dan de eerste waarneming ten opzichte van een vooraf berekende controlelijn gebaseerd op waarnemingen uit een populatie van zogenaamde normale zwangeren (Remington en Schork, 1970).

Alle toetsen werden uitgevoerd bij een tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel met $\alpha = 0,05$. Dat wil zeggen, dat een nulhypothese werd geacht in strijd te zijn met de gegevens als een tweezijdige overschrijdingskans $p < 0,05$ werd gevonden. Als dat het geval was, wordt steeds gesteld dat het verschil, respectievelijk de correlatie,

statistisch significant is. Bij de presentatie van de resultaten in de tekst, de tabellen en de grafieken worden de volgende symbolen gebruikt:

\bar{x} = rekenkundig gemiddelde

n = aantal elementen in de steekproef

SD = standaarddeviatie.

4.4. *Het aantal onderzochte zwangeren*

In de periode van 1 januari 1975 tot en met 31 december 1981 werden 554 ziektegeschiedenissen van zwangeren met hypertensie tijdens de zwangerschap geregistreerd. Twee zwangerschappen werden voor de 16e week van de graviditeit op medische indicatie afgebroken. Eén geval betrof een mola hydatidosa. De tweede patiënte had een anamnese van chronische pyelonefritis van haar, na nefrectomie rechts, overgebleven linker nier. Omdat werd aangenomen dat de prognose voor wat betreft het nierlijden negatief zou worden beïnvloed door de zwangerschap, werd bij een amenorroe van 13 weken abortus provocatus uitgevoerd. Omdat het voorkomen van hypertensie bij zwangeren die in het AZR-D werden behandeld in verband met abortus spontaneus en provocatus niet betrouwbaar is geregistreerd, worden deze twee gevallen apart vermeld. Op een totaal van 9108 in het AZR-D bevallen vrouwen, bij wie de zwangerschap langer dan 16 weken bleef bestaan, hadden 552 patiënten (6,06%) hypertensie tijdens de zwangerschap.

In Tabel 4.1 worden de aantallen nulliparae en parae vermeld, onderverdeeld in representatieve en niet-representatieve patiënten. Tijdens de graviditeit ontwikkelden 413 van de 552 zwangeren (74,8%) zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie. Bij 98 (17,8%) zwangeren was er sprake van een niet aan zwangerschap gebonden vorm van hypertensie. Gesuperponeerde hypertensie, preëclampsie of eclampsie kwam voor bij 36 (6,5%) patiënten. Van 5 (0,9%) zwangeren was niet bekend of er voor de graviditeit al dan niet hypertensie bestond. Drie van deze vijf patiënten waren meer dan een half jaar na de baring nog niet normotensief. Daar de overige twee patiënten van deze laatste groep niet reageerden op verschillende oproepen voor nacontrole, kon niet worden nagegaan of de diastolische bloeddruk na het kraambed normaal was geworden.

Bij de toetsing van de resultaten van diagnostiek en behandeling werden uitsluitend de in totaal 413 zwangeren met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie betrokken.

Tabel 4.1. Verdeling van 552 patiënten met hypertensie in de zwangerschap geregistreerd in het AZR-D van 1975 tot en met 1981, die een zwangerschapsduur bereikten van meer dan 16 weken.

	NULLIPARAE (n=341)						PARAE (n=211)					
	n		Leeftijd (jaren)		NL	NNL	n		Leeftijd (jaren)		NL	NNL
	R	NR	mediaan	spreiding			R	NR	mediaan	spreiding		
zwangerschapshypertensie, preëclampsie, eclampsie	245	44	25,5	16,0-39,5	232	54	105	19	27,8	20,5-44,0	85	38
preëxistente hypertensie	35	1	27,5	21,5-37,5	29	6	61	1	28,8	20,5-43,0	47	14
- essentieel	32	1	27,0	21,5-37,5	27	5	53	1	28,3	20,5-43,0	42	11
- nierafwijkingen	2	—	—	28,0-34,5	1	1	6	—	32,3	24,0-41,0	4	2
- overige afwijkingen	1	—	—	27,5	1	—	2	—	—	28,0-40,5	1	1
gesuperponeerde hyperten- sie, preëclampsie, eclampsie	8	6	26,3	18,0-35,0	10	4	20	2	31,8	24,0-44,0	10	11
- essentieel	7	5	26,3	18,0-35,0	9	3	16	2	31,5	24,0-44,0	6	11
- nierafwijkingen	1	1	—	24,0-30,0	1	1	3	—	32,5	27,5-42,0	3	—
- overige afwijkingen	—	—	—	—	—	—	1	—	—	33,0	1	—
niet te classificeren hypertensie	—	2	—	28,5-41,0	2	—	1	2	—	23,0-27,0	2	1

NL = Nederlands; NNL = niet-Nederlands; Onbekend van 7 patiënten; R = Representatief; NR = Niet representatief.

Uitvoering van diagnostiek en behandeling van zwangeren met een hypertensief syndroom in de periode 1975 tot en met 1981

In de polikliniek obstetrie van het AZR-D ontvangt iedere zwangere prenatale zorg volgens een bepaald vast protocol. Wanneer er sprake blijkt te zijn van een hypertensief syndroom worden het algemene onderzoek, de obstetrische controles en het laboratoriumonderzoek op een aantal punten geïntensiveerd en uitgebreid. Op deze aspecten zal in dit hoofdstuk verder worden ingegaan. Tenslotte zal in het kort de baring worden besproken.

Voorts wordt in dit hoofdstuk ingegaan op de algemene principes van de behandeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap. Daarna wordt het protocol besproken van de behandeling van zwangerschapshypertensie en preëclampsie, dat in de periode 1975 tot en met 1981 werd toegepast in de afdeling Obstetrie van het AZR-D. Volledigheidshalve wordt ook het protocol voor de behandeling van preëxistente hypertensie tijdens de zwangerschap beschreven, hoewel de resultaten daarvan in dit proefschrift niet werden getoetst. In de discussie wordt ingegaan op het probleem van het al dan niet voorschrijven van zoutbeperking en diuretica tijdens de graviditeit, en op de fysiologische basis van bedrust. Tenslotte wordt de werking besproken van de gebruikte farmaca, waarbij ook wordt ingegaan op de bijverschijnselen.

5.1. De algemene prenatale zorg

Wanneer een zwangere voor het eerst voor controle in de polikliniek van het AZR-D komt, in de regel bij 10-12 weken amenorroe, wordt een algemene en obstetrische anamnese afgenomen. De anamnese kan aanwijzingen opleveren voor het bestaan van afwijkingen of ziekten, waaronder preëxistente hypertensie. De lengte, het gewicht en de bloeddruk worden genoteerd. Voor de bepaling van de bloeddruk wordt gebruik gemaakt van een standaard sphygmomanometer (Erkameter 300, manchet 12 × 33 cm). Bij de bloeddrukmeting wordt er zorg voor gedragen dat voordien geen overmatige arbeidsprestaties zijn geleverd en dat emotionele prikkels afwezig zijn. Wanneer men de bloeddruk verhoogd heeft gevonden, wordt deze na 10 minuten rusten overbepaald. Als dit de patiënten nerveus maakt, wordt de bloeddruk, minimaal zes uur later, nogmaals bepaald. Bij de bloeddrukbeoordeling rust de arm gestrekt en ondersteund op een onderlaag met de elleboogsplooi ter

hoogte van het hart en de bloeddrukmeter op ooghoogte. Wanneer de patiënte klinisch werd behandeld, werd de bloeddruk in half zittende houding gemeten, eveneens met de elleboogsplooi ter hoogte van het hart.

Er wordt een algemeen lichamenlijk en gynaecologisch-obstetrisch onderzoek uitgevoerd. Het hemoglobinegehalte, de hematocrietwaarde, de bloedgroep, rhesusfactor, luesreacties, urinezuur, lever- en nierfuncties worden bij de eerste controle bepaald en, zonodig, in het verloop van de zwangerschap herhaald. Tevens wordt de urine onderzocht op asymptomatische bacteriurie, glucose en eiwit.

Bij elke volgende prenatale controle wordt het gewicht, de bloeddruk en de hoogte van de fundus uteri vastgelegd; tijdens elke controle wordt ook de urine onderzocht op glucose en eiwit.

Sinds het eind van 1979 wordt als routine vroeg in het tweede trimester van de zwangerschap een meting van de distantia biparietalis (DBP) van de foetale schedel verricht als controle op de juistheid van de berekende zwangerschapsduur (Sabbagha, 1974; Wladimiroff e.a., 1978). Door het grote aantal buitenlanders met taalproblemen dat onze kliniek bezoekt en het gebruik van orale contraceptiva tot kort voor het begin van de zwangerschap is de menstruatie-anamnese vaak onbetrouwbaar.

5.2. De prenatale zorg voor zwangeren met hypertensie

Als er sprake blijkt te zijn van een hypertensief syndroom tijdens de zwangerschap wordt de algemene prenatale zorg op een aantal punten geïntensiveerd en uitgebreid. In het volgende worden verschillende aspecten besproken van de obstetrische zorg voor zwangeren met hypertensie, zoals die werd uitgevoerd in het AZR-D in de onderzoeksperiode van 1975 tot en met 1981.

5.2.1. Algemeen onderzoek

Het algemene onderzoek werd bij zwangeren met hypertensie uitgebreid met een fundoscopie en onderzoek van de visus door de oogarts. Dit onderzoek werd bij verergering van het ziektebeeld in de loop van de zwangerschap herhaald.

De controle van de bloeddruk werd al naar gelang de ernst van het ziektebeeld geïntensiveerd. Wanneer een patiënte in verband met hypertensie was opgenomen, werd de bloeddruk in de regel 4 maal per dag gemeten. Voor de intensieve bewaking bij ernstige zwangerschapshypertensie en preëclampsie, al dan niet gesuperponeerd wordt naar paragraaf 5.4 verwezen.

5.2.2. Obstetrisch onderzoek

De obstetrische controles werden vaker uitgevoerd dan bij gezonde zwangeren. Het onderzoek met ultrageluid was gedurende de gehele onderzoeksperiode een belang-

rijk onderdeel van de controle van de foetale groei. In zwangerschappen, gecompliceerd door hypertensie, werd de groei van de foetus vervolgd door seriemetingen van de DBP gecombineerd met meting van het oppervlak van een doorsnede door de foetale thorax, juist onder de hartpunt (Wladimiroff e.a., 1978; Bloemsma, 1978). De placenta werd gelocaliseerd en de hoeveelheid vruchtwater werd beoordeeld.

Gedurende de gehele onderzoeksperiode werd de toestand van foetus tijdens opname vanaf de 28e zwangerschapsweek wekelijks gecontroleerd via uitwendige cardiocografie. Er werd gebruik gemaakt van de Corometrics Fetal Monitor, model III: het cardi tachogram (CTG) werd afgeleid van het Dopplersignaal van de foetale hartkleppen. Als routine werd een spontaan ("non-stress") CTG geregistreerd, gedurende tenminste 20 minuten met een papiersnelheid van drie cm per minuut. Op grond van de ernst van de obstetrische pathologie en de beoordeling van het CTG werd cardiocografie zonodig vaker uitgevoerd, tot dagelijks of zelfs tweemaal per dag. Voor de beoordeling van het ante partum CTG hielden wij ons aan criteria, zoals beschreven door Visser en Huisjes (1977). Vanaf 1977 werd ook de aan- of afwezigheid van de acceleraties in het foetale tachogram, in samenhang met foetale bewegingen, in de beoordeling opgenomen (Flynn en Kelly, 1977).

Aanvankelijk werd de bepaling van oestrogenen in de 24-uurs-urine gebruikt als biochemische maat voor de functie van de foeto-placentaire eenheid. Een toenemende onvrede met de uitslagen van deze placenta functie test, die vaak niet in overeenstemming waren met klinische bevindingen en met de beoordeling van het uitwendig afgeleide CTG, leidden tot een interne toetsing van de waarde van deze test voor het klinische beleid bij de individuele zwangere met een gecompliceerd verlopende zwangerschap. Op grond van de resultaten van deze toetsing, waarop hier niet nader wordt ingegaan, werd de bepaling van oestrogenen in 24-uurs-urine als test voor de placenta functie in het AZR-D in juli 1979 geheel afgeschaft.

Omdat de bepaling van Human Placental Lactogen (HPL) geen bijdrage van betekenis bleek te leveren aan de bewaking van de toestand van de foetus in de tweede helft van de zwangerschap (Barentsen, 1977) werd reeds in 1976 besloten om deze parameter niet als test voor de placenta functie en de toestand van de foetus in te voeren.

Zoals in paragraaf 5.4 zal worden besproken, werd er naar gestreefd de zwangerschap tot minimaal de 34e week van de amenorroe te doen voortduren. Indien het echter op grond van de toestand van moeder en/of foetus noodzakelijk was de zwangerschap te beëindigen, werd hiertoe overgegaan. Op grond hiervan is het begrijpelijk dat slechts in een zeer beperkt aantal gevallen de Lecithine/Sphingomyeline ratio (L/S ratio) (Glück e.a., 1971; Glück en Kulovich, 1973) en/of het totale fosfolipidengehalte (Schreyer e.a., 1974) in het door amniocentese in het derde trimester verkregen vruchtwater als maat voor de foetale longrijpheid werd bepaald.

5.2.3. *Laboratoriumonderzoek*

De volgende laboratoriumbepalingen werden verricht: Hb, Ht, fibrinogeen, fibrinogeen-degradatieproducten (FDP), serumkreatinine, ureum, urinezuur, bilirubine, SGOT, SGPT, LDH, eiwit in de urine. De pathogenetische en pathofysiologische mechanismen die bij het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap ten grondslag liggen aan de afwijkende functietesten van de betreffende organen werden in hoofdstuk 2 besproken. Het belang van de hematocrietbepaling kwam in hoofdstuk 2 aan de orde en zal later in de paragrafen 5.4 en 6.4.2.1 nader worden besproken. Aan het belang van de urinezuurbepaling in het serum bij het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap zal in paragraaf 6.4.2.2 een bespreking worden gewijd. In paragraaf 6.4.2.3 worden de indicaties en de betekenis van de kreatinineconcentratie in serum en de kreatinineklaring besproken, in paragraaf 6.4.2.4 de leverfuncties en in paragraaf 6.4.2.5 de stollingsstatus en trombocyten.

In deze paragraaf zal worden volstaan met de opsomming van de gebruikte laboratoriumtechnieken voor de desbetreffende bepalingen in bloed en urine, waarvan de uitkomsten van belang kunnen worden geacht voor de evaluatie van de ernst van het hypertensieve syndroom. De uitgebreidheid en de frequentie van het bloed- en urineonderzoek werden bepaald op grond van de klinische ernst van de hypertensie.

Gebruikte laboratoriumtechnieken

De hematocrietwaarde werd bepaald in EDTA-bloed met behulp van een Coulter S. Het aantal trombocyten werd bepaald in EDTA-bloed met een Coulter Thrombocounter. Concentraties van bilirubine, kreatinine, ureum en urinezuur in serum werden bepaald met behulp van een Technicon SMA 12/60 systeem. Analyse van de enzymen LDH, SGOT en SGPT geschiedde door toepassing van een UV-kinetische bepalingstechniek.

De biureetreactie werd gebruikt voor de bepaling van eiwit in de urine, terwijl voor de elektroforetische scheiding van de serumeiwitten gebruik gemaakt werd van cellulose-acetaat als dragermateriaal. Het kreatininegehalte van de urine werd gevonden door toepassing van het normvoorschrift klinische methoden NVKCR-IV (Jaffé-reactie). Alle bovengenoemde analyses behoren, met de genoemde technieken, tot het routinepakket van het Centraal Klinisch-Chemisch Laboratorium van het AZR-D.

Voor uitgebreider stollingsonderzoek werd gebruik gemaakt van de diensten van het Haemostase Laboratorium van het AZR-D. Het fibrogeengehalte in het bloed werd bepaald volgens Clauss (1957). Fibrinogeen-degradatieproducten (FDP) werden bepaald met immuno-electroforese volgens Laurell (1972), met de Trombo-Welcotest (Wellcome Reagents Ltd, Beckenham, England) of met de ethanol-gelationtest volgens Godal e.a. (1971).

5.3. *Algemene principes van de behandeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap*

De behandeling van alle vormen van hypertensie in de zwangerschap is er op gericht progressie van het ziektebeeld in de richting van preëclampsie en eclampsie te voorkomen en daarbij de zwangerschap zo lang mogelijk te laten voortduren bij een goede toestand van de foetus. De enige mogelijkheid voor een causale behandeling is beëindiging van de zwangerschap, hetzij vaginaal, hetzij via sectio caesarea (Gant e.a., 1980). Elke andere behandeling is symptomatisch, erop gericht de zwangerschap te laten voortduren onder zodanige omstandigheden, dat de moeder geen gevaar loopt en de foetus de gelegenheid krijgt zich verder te ontwikkelen. Daarbij dienen steeds in elk individueel geval de risico's voor moeder en foetus van het voortduren van de zwangerschap te worden afgewogen tegen de risico's van beëindiging van de zwangerschap. Bij het risico van beëindiging van de zwangerschap staat de prognose voor wat betreft de mortaliteit en morbiditeit van de neonatus centraal.

Zoals in hoofdstuk 2 werd besproken, wordt de circulatoire pathofysiologie van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap gekenmerkt door arteriële constrictie met verhoging van de doorstromingsweerstand in het uteroplacentaire vaatbed en in andere vaatgebieden, vermindering van het circulerende bloedvolume tengevolge van verlies van intravasculair water en, in ernstige gevallen, verlaging van het hartminuutvolume, vermindering van de doorstroming in het uteroplacentaire vaatbed en andere organen en eventueel een verhoogde cerebrale prikkelbaarheid. De symptomatische, temporiserende behandeling is dan ook gericht op het verbeteren van de circulatie, en daarnaast zonodig op het onderdrukken van verhoogde cerebrale prikkelbaarheid.

5.4. *Uitvoering van de behandeling bij zwangerschapshypertensie en preëclampsie*

In Figuur 5.1 worden de hoofdlijnen van de behandeling van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie in het AZR-D samengevat. Wanneer de diastolische bloeddruk na de 16e week van de zwangerschap steeg tot 90-95 mm Hg zonder proteïnurie, werd de zwangere geadviseerd thuis zoveel mogelijk bedrust te houden. De zwangere werd frequent poliklinisch gecontroleerd. Indien er proteïnurie bestond en/of ondanks deze ambulante behandeling de bloeddruk verder steeg naar 100 mm Hg of meer werd de zwangere opgenomen en behandeld met bedrust.

Als bedrust leidde tot een bloeddruk van kleiner of gelijk aan 85 mm Hg, die ook na klinische mobilisatie bleef bestaan, werd de zwangere ontslagen en verder poliklinisch vervolgd. Wanneer de diastolische bloeddruk boven de 85 mm Hg bleef, werd de klinische bedrust gecontinueerd. Voor het onderdrukken van eventueel verhoogde cerebrale prikkelbaarheid (verhoogde kniepees- en achillespees reflexen) werd bij een diastolische bloeddruk van hoger dan 90 en lager dan

110 mm Hg sedering in de vorm van diazepamtabletten (Valium®) per os voorgeschreven tot maximaal 4 maal 10 mg per dag. Indien de toestand stabiel bleef en er geen maternale of foetale complicaties optraden, werd ernaar gestreefd met deze behandeling een zwangerschapsduur van 37-38 weken te bereiken om dan de baring bij een rijpe cervix in te leiden of ook een spontane baring af te wachten.

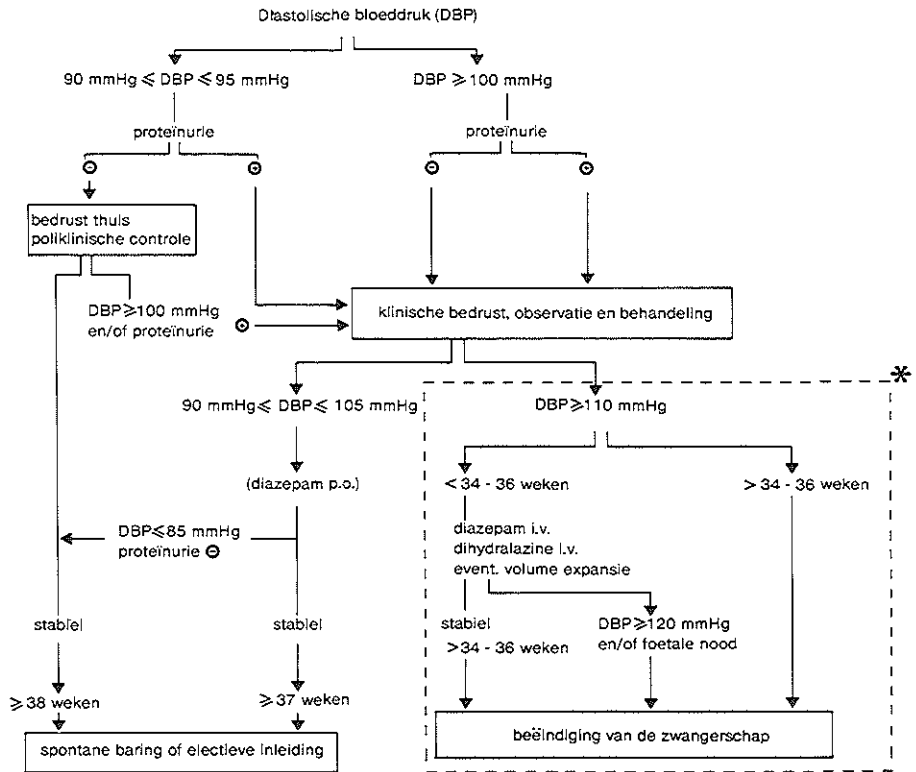
Bij een diastolische bloeddruk van hoger dan of gelijk aan 110 mm Hg werd in de onderzochte periode de zwangerschap bij een amenorroe van groter dan of gelijk aan 36 weken in de regel hetzij vaginaal, hetzij door middel van een sectio caesarea getermineerd. Bij het bestaan van deze diastolische bloeddruk, voordat een amenorroe van 36 weken was bereikt, werd een intraveneus infuus gegeven met diazepam in een dosering van 1-10 mg/uur op geleide van de reflexen en de diazepamconcentratie in het plasma. Een concentratie diazepam in het plasma van 1.000 tot 1.500 ng/ml werd als veilig en therapeutisch beschouwd. Als potentieel toxische bloedspiegel werd groter dan 2.000 ng/ml aangehouden.

Bij onvoldoende of geen gunstig effect op de bloeddruk door bedrust en sedering werd de zwangere met ernstige zwangerschapshypertensie en ernstige preëclampsie bij een amenorroe van minder dan 34 tot 36 weken tevens behandeld met antihypertensiva en zonodig volume-expansie. Bij een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken werd er naar gestreefd de zwangerschap tot na de 34e week te laten voortduren, zodat de foetus goede overlevingskansen buiten de uterus zou hebben. Bij een zwangerschap van 34 tot 36 weken werden de zwangeren in principe kortdurend behandeld – enkele dagen – om een vaginale baring of een sectio caesarea onder zo gunstig mogelijk hemodynamische omstandigheden te kunnen doen plaatsvinden. Daarbij werd verwacht dat een – tijdelijke – verbetering zou kunnen worden bereikt van de uteroplacentaire circulatie en daarmee van de toestand van de foetus tijdens de baring.

Bij deze behandeling werd de vasoconstrictie bestreden met een voornamelijk op de gladde spiercellen van de arteriolen aangrijpende, perifere vaatverwijder in de vorm van dihydralazine (Nepresol®), opgelost in fysiologische zoutoplossing en per infusiepomp toegediend op geleide van de bloeddruk. Er werd naar gestreefd een diastolische bloeddruk van 95-100 mm Hg te bereiken. Al naar gelang het effect op de bloeddruk bedroeg de dosering dihydralazine in de meeste gevallen 1-6 mg per uur; soms werden veel hogere doseringen gebruikt, tot 15 mg per uur.

Bij een beperkt aantal zwangeren werd, vooral als de hypertensie of preëclampsie vroeg in het tweede trimester was ontstaan, gebruik gemaakt van methyldopa (Aldomet®) oraal als antihypertensivum. Gezien de bij deze patiënten vrijwel altijd aanwezige hemoconcentratie, werd veelal op geleide van de hematocriet, de diurese en in een aantal gevallen de centrale veneuze druk, plasma of een plasma-expander (Haemacel®) geïnfundeed. De gebruikte hoeveelheid varieerde in het begin van de behandeling tussen ½-1 liter per 24 uur. Het bijhouden van een nauwkeurige vochtbalans was bij dit alles van groot belang. In de regel werd een verblijfs catheter ingebracht.

De centrale veneuze druk werd gemeten via een catheter, ingebracht via de rechter V.cubiti in het rechter atrium of V.cava superior. Als bovengrens werd een



Figuur 5.1. Behandelingsschema van zwangerschapshypertensie en preëclampsie in de periode 1975 tot en met 1981.

druk van 6 mm Hg (= 8 cm H₂O) aangehouden. Een centrale veneuze druk van meer dan 6 mm Hg werd als (beginnende) overvulling geïnterpreteerd. De diurese werd dan zondig gestimuleerd door toediening van 20-40 mg furosemide (Lasix®) intraveneus, meestal in combinatie met infusie van 250-500 ml plasma of plasma-expander.

Tijdens de behandeling werd de toestand van de foetus regelmatig gecontroleerd door middel van uitwendige cardiocografie. Andere factoren dan een niet te behandelen hypertensie gelijk aan of groter dan 120 mm Hg diastolisch, die leidden tot de beslissing om de zwangerschap te beëindigen waren, onder meer, ondanks de behandeling slechter wordende lever- en nierfuncties, progressief toenemende preëclampsie, vastgesteld achterblijven van de foetale groei en foetale nood, het toenemen van stollingsstoornissen en het ontsporen van de behandeling leidend tot longoedeem.

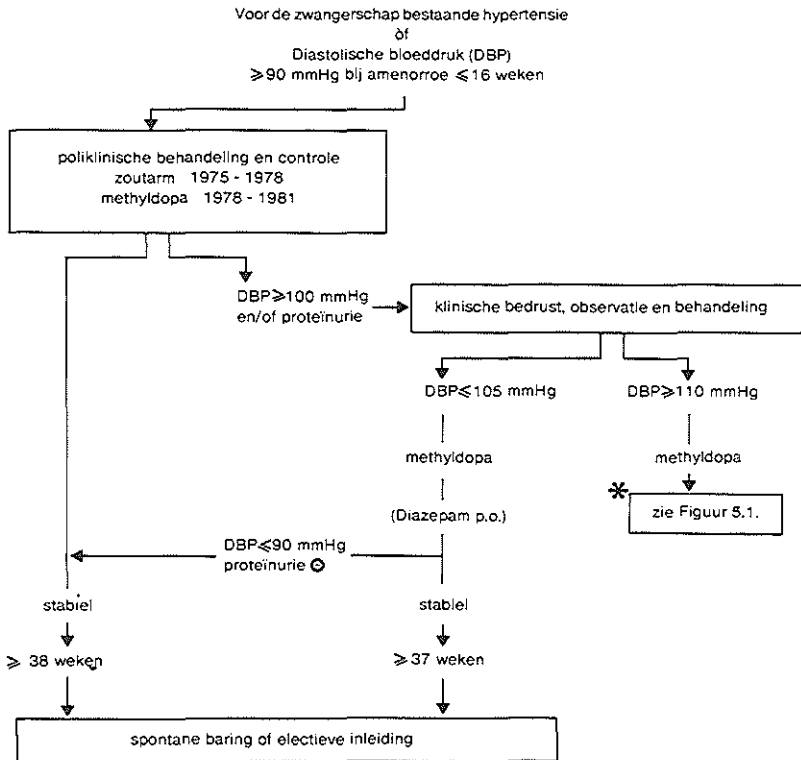
Wanneer de behandelende arts op grond van de aanwezigheid van hoge reflexen en subjectieve symptomen van mening was dat het optreden van een eclampsie zou

kunnen worden verwacht, werd soms een diazoxide (Hyperstat®) bolusinjectie van 300 mg gegeven in combinatie met een plasmainfuus. Daarna werd de zwangerschap getermineerd.

Omdat in de representatieve patiëntengroep slechts één geval van eclampsie voorkwam, wordt hier niet verder ingegaan op de behandeling daarvan. In hoofdstuk 6 zal de ziektegeschiedenis van de zwangere met eclampsie worden besproken.

5.5. *Uitvoering van de behandeling bij preëxistente hypertensie, zonder of met gesuperponeerde zwangerschapshypertensie of preëclampsie*

Vóór medio 1978 werden zwangeren met preëxistente hypertensie over het algemeen behandeld met een zoutarm dieet. Wanneer een patiënte reeds voor de zwangerschap met een antihypertensivum werd behandeld, werd hiermee doorgegaan. Medio 1978 werd afgesproken patiënten met preëxistente hypertensie vanaf het eerste trimester te behandelen met een antihypertensivum. Omdat van



Figuur 5.2. Behandelingsschema van preëxistente hypertensie tijdens de zwangerschap in de periode 1975 tot en met 1981.

methyldopa (Aldomet®) gunstige resultaten waren gepubliceerd (Leather e.a., 1968; Redman e.a., 1976, 1977), werd gekozen voor dit middel. Wanneer de zwangere een ander antihypertensivum gebruikte, werd zij voor de 16e week van de graviditeit in de regel overgezet op methyldopa. De begin dosering bedroeg meestal 2-3 maal daags een tablet van 250 mg, zonodig te verhogen tot 3 maal daags 500 mg. Gepoogd werd de diastolische bloeddruk rond de 85-90 mm Hg te houden.

Wanneer de diastolische bloeddruk ondanks poliklinische antihypertensieve behandeling tot 100 mm Hg of hoger steeg (gesuperponeerde zwangerschapshypertensie) of wanneer proteïnurie ontstond (gesuperponeerde preëclampsie), werd de zwangere opgenomen en kreeg zij bedrust (Figuur 5.2). Klinisch werd de medicatie verhoogd tot een maximale dosering van 6 maal 500 mg methyldopa per dag.

Indien bedrust met verhoging van de dosering methyldopa leidde tot een diastolische bloeddruk van kleiner dan of gelijk aan 90 mm Hg, die ook na mobilisatie stabiel bleef, werd de zwangere verder poliklinisch begeleid. Wanneer de diastolische bloeddruk boven de 90 mm Hg bleef, werd de klinische behandeling gecontinueerd. Verder was het beleid hetzelfde als bij niet-gesuperponeerde zwangerschapshypertensie en preëclampsie (Figuur 5.1).

5.6. De baring

Vanaf een zwangerschapsduur van 37 voltooide weken werd bij patiënten die waren opgenomen voor hypertensie, de rijpheid van de cervix uteri beoordeeld door middel van een inwendig onderzoek. Als maat werd de gemodificeerde cervixscore volgens Burnhill e.a. (1962) gebruikt. Een score van gelijk aan of groter dan 6 en gelijk aan of groter dan 5 voor, respectievelijk, een nullipara en para werd voldoende geacht om de baring met succes te kunnen inleiden. Aan niet-opgenomen patiënten met hypertensie werd de keus gegeven om de baring al dan niet (electief) te laten inleiden vanaf een zwangerschapsduur van 38 weken. Baringen van hypertensieve patiënten werden in principe door middel van inwendig afgeleide registratie van de foetale hartactie en uterusactiviteit bewaakt.

De in het AZR-D gebruikelijke wijze van inwendig registreren en inleiden van de baring met behulp van het breken van de vliezen en intraveneuze toediening van oxytocine is uitvoering beschreven door Vierhout (1983).

Indien het om welke reden dan ook noodzakelijk werd geacht om terwille van de toestand van de zwangere of de foetus de zwangerschap eerder te beëindigen werd dit gedaan, vertrouwend op de neonatale opvang- en behandelingsmogelijkheden. Bij een zwangerschapsduur van minder of gelijk aan 34 weken, een foetus met een geschat geboortegewicht van minder dan 1500 gram, een stuitligging bij een zwangerschapsduur van minder dan 36 weken, een onrijpe cervix en indien de foetale of maternale conditie eiste dat de zwangerschap snel werd beëindigd, werd een sectio caesarea verricht. In alle andere gevallen werd in principe gekozen voor een vaginale bevalling.

5.7. *Bespreking*

5.7.1. *Het zoutbeperkte dieet en diuretica*

Zoutbeperking werd in de onderzochte periode niet voorgeschreven aan patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie. Zwangeren met preëxistente hypertensie kregen tot in de loop van 1978 nog wel een zoutarm dieet, daarna niet meer. Diuretica werden door ons uitsluitend incidenteel gebruikt tijdens de klinische behandeling van zwangeren met preëclampsie, als een verhoging van de centrale veneuze druk wees op (dreigende) overvulling.

Na Cramer (1906) en Zangemeister (1916) was de Snoo (1917, 1937) in de eerste decennia van deze eeuw één van de grote propagandisten voor toepassing van beperking van keukenzout bij de behandeling van "toxicose". Cramer en Zangemeister schreven een zoutbeperkt dieet voor bij aanwezigheid van oedemen, maar de Snoo gaf aan, dat het zoutloze dieet geïndiceerd was bij de aanwezigheid van hypertensie. Sedertdien is het met name in Nederland gebruikelijk geworden om aan zwangeren bij het bestaan van hypertensie, of zelfs ter voorkoming daarvan, zoutbeperking voor te schrijven. Het bekende intermitterende water- en fruitdieet is een voorbeeld van uitgesproken zoutbeperking.

Bij de grote opkomst van diuretica, enkele tientallen jaren geleden, vonden deze ook snel een plaats in de behandeling en de profylaxe van hypertensie in de zwangerschap. Omdat werd aangenomen, dat retentie van water en zout één van de oorzaken van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie, al dan niet gesuperponeerd, moest zijn, leek deze behandeling zinvol (Kant, 1976).

In het volgende wordt allereerst ingegaan op het voorschrijven van een zoutbeperkt dieet en diuretica als profylaxe voor zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en eclampsie. Vervolgens zal worden ingegaan op de toepassing hiervan bij de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap.

Het zoutloze dieet en diuretica ter voorkoming van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie

Gezonde zwangeren komen in Westerse landen gemiddeld 12 kilogram in gewicht aan, met een grote spreiding. Een gewichtstoename van meer dan 20 kilogram komt voor en zou eventueel ook nog als acceptabel kunnen worden beschouwd (Lindberg en Nilson, 1973). Deze gewichtstoename wordt gedeeltelijk veroorzaakt door de retentie van 6-8 liter water, waarvan 4-6 liter extracellulair (Lindheimer e.a., 1980). Dit gaat gepaard met de retentie van 800-1.000 mmol zout, verdeeld over het zwangerschapsproduct en het maternale extracellulaire volume (Hyttén en Leitch, 1971).

Tijdens de zwangerschap staan een aantal regulatiemechanismen van de zouthuishouding tegenover elkaar. De glomerulaire filtratie neemt tijdens de zwangerschap met ongeveer 50% toe, waardoor dagelijks 5-10 mol NaCl extra gefiltreerd wordt (Sims en Krantz, 1958). Als de toegenomen filtratie niet zou worden gecompenseerd door een sterke toename van de reabsorptie, zou snel zoutdepletie

optreden. De zoutretinerende werking van aldosteron wordt door progesteron geantagoniseerd (Landau en Lugibihl, 1958). Progesteron kan ook de zoutreabsorptie remmen op het niveau van de proximale tubuli. De aldosteron secretie neemt tijdens de zwangerschap toe (Weir e.a., 1976; Weinberger e.a., 1976; Noltén e.a., 1978). Mogelijk dient de toeneming van de aldosteron secretie ervoor om de natriuretische effecten van de toegenomen glomerulaire filtratie en van progesteron te compenseren (Ehrlich e.a., 1976). Tevens neemt de aldosteron secretie toe om te voorzien in het benodigde zout voor het zwangerschapsproduct en het toegenomen maternale interstitiële en intravasculaire volume (Chesley, 1972). De maternale volumereceptoren beschouwen de toename van het plasmavolume en extracellulaire ruimte als normaal. Wanneer zoutbeperking en diuretica de fysiologische hypervolemie tijdens de zwangerschap verhinderen, reageert de zwangere met dezelfde homeostatische mechanismen als niet-zwangeren die teveel zout hebben verloren (Bay en Ferris, 1979; Lindheimer e.a., 1980).

Uit dierexperimenteel onderzoek bij zwangere ratten blijkt dat de capaciteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem tekort kan schieten als homeostatisch mechanisme, wanneer het aan de hogere eisen, die de zwangerschap hieraan stelt, moet voldoen, en er tevens de stress van zoutbeperking bestaat. Er werd uitputting van de bijniercellen waargenomen, waardoor de proefdieren een zouttekort ontwikkelden (Pike, 1976). Dit resulteerde in een kleiner aantal foetus met een lager geboortegewicht per zwangerschap (Kirksey en Pike, 1962).

Wanneer tijdens de zwangerschap gedurende langere tijd een zoutloos dieet gehouden wordt, komt de vrouw niet meer in gewicht aan, waaruit blijkt dat de maximale natriumresorptie beperkt is. Wegens aanhoudend zoutverlies via de nier dreigt dan een tekort (Bay en Ferris, 1979).

Robinson (1958) gaf aan 1.019 zwangeren het advies een zoutrijk dieet te gebruiken, en aan 1.000 zwangeren het advies het zoutgebruik te beperken. Slechts 38 patiënten in de groep die meer zout gebruikte ontwikkelden een aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking. In de groep die zoutbeperking kreeg voorgeschreven ontwikkelden 97 vrouwen een aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking. Aan dit onderzoek echter kunnen geen conclusies worden verbonden. Of de zwangeren de adviezen opvolgden werd namelijk op geen enkele wijze gecontroleerd, de zoutuitscheiding in de urine werd niet bepaald. Het is zeer goed voorstelbaar dat het merendeel van de zwangeren zowel met het onsmakelijke zoutrijke als met het zoutarme dieet de hand heeft gelicht.

Ook het gebruik van diuretica als profylaxe voor zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie is onderzocht. Collins e.a. (1985) vatten in hun publicatie 11 gerandomiseerde onderzoeken samen van zwangeren, die tijdens de zwangerschap al dan niet met diuretica werden behandeld. Omdat door hen ook achteraf van twee onderzoeken (Zuspan e.a., 1960; Finnerty en Bepko, 1966) onvoldoende betrouwbare gegevens konden worden achterhaald, werden door ons, analoog aan hun onderzoek, alleen de resultaten van de overige 9 onderzoeken nader uitgewerkt.

In twee van de 9 onderzoeken (Cuadros en Tatum, 1964; Landesman e.a., 1965)

komen significant meer "preëclampsie" gevallen voor in de groepen, die geen diuretica kregen voorgeschreven, dan in de groepen die wel met diuretica werden behandeld. In de overige 7 onderzoeken komen er in 4 (Flowers e.a., 1962; Menzies, 1964; Fallis e.a., 1964; Kraus e.a., 1966) niet significant relatief meer en in 3 (Weseley en Douglas, 1962; Tervilä en Vartiainen, 1971; Campbell en MacGillivray, 1975, 1980) niet significant relatief minder "preëclampsie" gevallen voor in de groepen die niet met diuretica werden behandeld dan in de groepen die wel diuretica kregen voorgeschreven. De tendens tot het vaker voorkomen van preëclampsie, volgens de beschreven definities, in de niet behandelde dan in de met diuretica behandelde groepen is voorspelbaar. Diuretica doen immers de in de definities van "preëclampsie" opgenomen symptomen van hypertensie en oedeem afnemen. Dit betekent niet dat het gebruik van diuretica preëclampsie kan voorkomen. Het nut van profylactisch gebruik van de diuretica ter voorkoming van preëclampsie moet derhalve blijken uit andere resultaten dan het voorkomen van hypertensie en oedeem, zoals bijvoorbeeld uit de incidentie van proteïnurie, ernstige preëclampsie of eclampsie, of perinatale sterfte. Slechts uit 6 van de 9 onderzoeken zijn de meer ernstige vormen van "preëclampsie" te distilleren (Weseley en Douglas, 1962; Menzies, 1964; Cuadros en Tatum, 1964; Landesman e.a., 1965; Tervilä en Vartiainen, 1971; Campbell en MacGillivray, 1975 en MacGillivray en Campbell, 1980). Hieruit blijkt geen noemenswaardig verschil dat zou kunnen duiden op het nut van het profylactische gebruik van diuretica ter voorkoming van aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen.

In Tabel 5.1 worden van de afzonderlijke onderzoeken, voorzover bekend, de aantallen gevallen van perinatale sterfte vermeld. Perinatale sterfte wordt hier gedefinieerd als intrauteriene vruchtdood en sterfte in de eerste levensmaand. Er worden geen opvallende verschillen in perinatale sterfte gevonden tussen de al dan niet met diuretica behandelde groepen patiënten.

Tabel 5.1. Aantallen gevallen van perinatale sterfte in de onderzoeksgroepen, die tijdens de zwangerschap al dan niet diuretica kregen voorgeschreven ter "preventie" van "preëclampsie".

Onderzoekers	BEHANDELDE GROEP			CONTROLE GROEP			P
	perinatale sterfte			perinatale sterfte			
	n	n	%	n	n	%	
Weseley en Douglas (1962)	131	1	0,8	136	4	2,9	NS
Flowers e.a. (1962)	335	6	1,8	110	3	2,7	NS
Menzies (1964)	57	3	5,3	48	2	4,2	NS
Fallis e.a. (1964)	34	1	2,9	40	3	7,5	NS
Cuadros en Tatum (1964)	1.011	14	1,4	760	13	1,7	NS
Landesman e.a. (1965)	1.370	24	1,8	1.336	19	1,4	NS
Kraus e.a. (1966)	506	14	2,8	524	16	3,1	NS
Tervilä en Vartiainen (1971)	108	0	—	103	0	—	NS
Campbell en MacGillivray (1975)	153	0	—	102	0	—	NS
MacGillivray en Campbell (1980)							

In de afzonderlijke onderzoeken verschillen de behandelingsschema's met diuretica, zijn de selectiecriteria zeer uiteenlopend en zijn de voor preëclampsie gehanteerde definities niet uniform. Derhalve kunnen de resultaten niet cumulatief worden beoordeeld, zoals door Collins e.a. (1985) wordt gedaan.

Zowel fysiologisch gezien als op basis van klinisch en dierenexperimenteel onderzoek lijkt er daarom geen reden te zijn om een zoutloos dieet en diuretica voor te schrijven als profylaxe voor zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie.

Het zoutloze dieet en diuretica bij de behandeling van preëxistente hypertensie tijdens de zwangerschap

In tegenstelling tot het gebruik van diuretica, dat in het algemeen wordt ontraden, zijn er geen aanwijzingen dat enige zoutbeperking schadelijk is voor de zwangere met preëxistente hypertensie. Anders wordt het wanneer het gebruik van zout tot een minimum wordt beperkt. Immers ook bij zwangeren met chronische hypertensie worden het plasmavolume en de interstitiële ruimte groter.

Voor medio 1978 werden zwangeren met preëxistente hypertensie in het AZR-D behandeld met een zoutarm dieet. Arias (1975) toonde aan dat patiënten met preëxistente hypertensie, die normale kinderen kregen, een grotere toeneming van hun bloedvolume tijdens de graviditeit hadden dan degenen die dysmature of dode kinderen ter wereld brachten. Uit de literatuur werd bekend dat antihypertensiva, begonnen in het eerste trimester van de zwangerschap bij patiënten met preëxistente hypertensie, het zwangerschapsbeloop en de afloop van de zwangerschap gunstig kunnen beïnvloeden (Kincaid-Smith, 1966; Leather e.a., 1968; Redman e.a., 1976, 1977; Eliahou e.a., 1978; Gallery e.a., 1978). Om deze redenen werden vanaf medio 1978 zwangeren met preëxistente hypertensie behandeld met antihypertensiva in plaats van met het naar onze mening minder rationele zoutarme c.q. zoutloze dieet.

Het zoutloze dieet en diuretica bij de behandeling van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie al dan niet gesuperponeerd

Hoewel patiënten met preëclampsie meer zout en water retineren dan normale zwangeren, bestaat er in deze situatie een relatieve hypovolemie door reductie van het plasmavolume (Chesley en Duffus, 1972; Peck en Arias, 1979; MacGillivray, 1983). Diuretica en, in mindere mate, ook een zoutloos dieet versterken een bestaande relatieve hypovolemie en zijn derhalve op pathofysiologische gronden gecontraïndiceerd bij de behandeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap. Gant e.a. (1975) toonden aan dat tijdens gebruik van diuretica de metabole en placentaire klaring van dehydroisoandrosteronsulfaat is verlaagd. Dit suggereert dat vermindering van het circulerende bloedvolume een negatieve invloed heeft op de uteroplacentaire doorstroming. Een kleiner bloedvolume maakt de zwangere daarnaast kwetsbaar voor bloedverlies tijdens de baring (Kelly, 1977).

Uit onderzoek van Zuspan en Bell (1961) blijkt dat bij zwangerschapshypertensie verhoging van de hoeveelheid zout in het dieet tot maximaal 5,5 gram per dag geen

toeneming van de verschijnselen gaf. Was er echter sprake van preëclampsie, dan leidde meer zout tot meer water- en zoutretentie, tot vorming van meer oedeem en tot tensiestijging. Na infusie van hypertoon zout, een overigens merkwaardige behandeling, zagen Dieckman e.a. (1952), Willson e.a. (1957) en Chesley en Valenti (1958) preëclampsie in ernst toenemen en zij kregen tevens de gelegenheid het beeld van eclampsie bij patiënten die tevoren een zwangerschapshypertensie hadden, te bestuderen.

In de afdeling Obstetrie van het AZR-D wordt ervan uitgegaan dat een matig gebruik van keukenzout waarschijnlijk goed is voor ons aller hart en bloedvaten (Wallenburg, 1983). Opgenomen zwangeren met hypertensie krijgen het normale ziekenhuis dieet, dat rond de 60 mmol (4 g) keukenzout per dag bevat.

Furosemide (Laxix®) werd slechts op strikte indicaties toegepast. Furosemide blokkeert de actieve reabsorptie van chloor en daardoor de passieve reabsorptie van natrium in het ascenderende deel van de lis van Henle. Zelfs bij ernstige nierinsufficiëntie en volumedepletie houdt het zijn diuretische werking. Het kan de electrolytenbalans ernstige verstoren (Tarazi, 1975; Black, 1977). Specifieke indicaties voor behandeling met dit diureticum bij preëclampsie worden gevormd door longoedeem tengevolge van decompensatio cordis en iatrogene overvulling, en als begeleidende medicatie bij vasodilatantia als, bij een goede vullingstoestand, de indirecte natrium- en waterretinerende werking van deze middelen oligurie veroorzaakt (Berkowitz, 1980).

5.7.2. *Bedrust*

Empirisch lijkt bedrust een gunstige invloed te hebben op het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap. Mogelijk zou dit kunnen berusten op een verminderde hoeveelheid adrenerge prikkels en op verbetering van de uteroplacentaire circulatie, vooral bij bedrust in linker zijligging. De placenta-isotopenstudie van Suonio (1976) suggereert een verminderde placentaire doorstroming in rugligging (83%) en bij passief rechtop staan (77%) ten opzichte van linker zijligging (100%). Het mechanisme hiervan werd besproken in paragraaf 2.2.3.

Matthews (1977) vond geen verschil in de afloop van de zwangerschap wanneer patiënten met uitsluitend zwangerschapshypertensie ambulante of met bedrust werden behandeld. De prognose voor het kind verbeterde echter met bedrust wel wanneer er sprake was van preëclampsie (Matthews e.a., 1982). Klinische bedrust lijkt dikwijls een gunstige werking te hebben op de bloeddruk, de diurese en het oedeem. Het blijft echter de vraag of het werkelijk zo is dat bedrust de doorstroming van de uterus en andere organen verbetert of dat de prognose voor moeder en kind alleen maar wordt verbeterd doordat optredende pathologie door nauwkeuriger observatie eerder wordt onderkend en er daardoor eerder op kan worden ingespeeld.

5.7.3. *Farmacologische behandeling*

Voorals in de Amerikaanse literatuur wordt magnesiumsulfaat aangeprezen als het aangewezen middel voor de behandeling van de verhoogde neurogene prikkelbaarheid bij ernstige preëclampsie en eclampsie (Zuspan e.a., 1965; Pritchard, 1975; Chesley, 1978). Magnesium wordt via de nieren uitgescheiden. Doordat de nierfunctie bij ernstige preëclampsie en eclampsie vaak verminderd is, is magnesiumsulfaat in deze situatie moeilijk te doseren gedurende een lange periode. Een hoge concentratie van magnesium in het plasma kan gevaarlijk zijn door verlamming van de ademhalingspijeren en hartstilstand (Kelly, 1977). Onbekendheid met het gebruik van magnesiumsulfaat en het gevaar van overdosering, met name wanneer een behandeling van enkele weken wordt nagestreefd deden ons destijds besluiten niet magnesiumsulfaat doch diazepam te kiezen als middel ter behandeling van de verhoogde neurogene prikkelbaarheid bij zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie, al dan niet gesuperponeerd. Diazepam passeert de placenta en heeft invloed op de foetus en de neonatus. Deze bijwerkingen zullen hierna meer uitvoerig worden besproken.

Op grond van gunstige resultaten voor moeder en kind, gepubliceerd in toenmalige literatuur, werd medio 1978 besloten om zwangeren met preëxistente hypertensie, onder controle in de polikliniek Obstetrie van het AZR-D, tijdens de zwangerschap met een antihypertensivum te behandelen. Voor de behandeling van preëxistente hypertensie staat thans een keur aan medicamenten ter beschikking. In 1978 was echter slechts de toepassing van methyldopa (Hans en Koppelman, 1964; Kincaid-Smith e.a., 1966; Leather e.a., 1968; Redman e.a., 1976, 1977) en propranolol (Eliahou e.a., 1978; Tcherdahoff e.a., 1978) in de zwangerschap min of meer uitgebreid onderzocht. Omdat de niet-selectieve β -blokker propranolol de uitwerking van sympaticus prikkels op het hart belemmert, neemt de hartfrequentie en het hartminuutvolume af en mogelijk neemt zelfs de perifere weerstand bij propranolol gebruik in eerste instantie toe (Ulrych e.a., 1968). De ten opzichte van de niet-zwangere toestand tijdens de zwangerschap sterk veranderde hemodynamische verhoudingen maken een dergelijk negatief inotroop en chronotroop effect ongewenst (Hoofdstuk 2). Dit geldt in nog sterkere mate voor de hypertensieve zwangerschap (Hoofdstuk 2). Deze overwegingen hebben ons in 1978 doen besluiten om bij de behandeling van preëxistente hypertensie tijdens de zwangerschap te kiezen voor methyldopa.

De verhoging van de bloeddruk bij zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie, al dan niet gesuperponeerd, wordt veroorzaakt door constrictie van de arteriolen, waarvan de oorzaak niet bekend is. Waarschijnlijk speelt het sympathische zenuwstelsel pathogenetisch geen belangrijke rol (Redman, 1980). Ondanks het feit dat er vochtretentie optreedt, bestaat er in deze situaties een kleiner plasmavolume en een verminderde doorstroming van de nieren en de placenta (Chesley, 1978). De spasme van de vaten reageert het beste op geneesmiddelen, die een direct relaxerend effect hebben op de gladde spiercellen van de arteriolen (Redman, 1980). Met name de toepassing van dihydraalazine en diazoxide zijn tijdens de zwangerschap onderzocht en deze antihypertensiva werden door ons in de onderzoeksperiode van 1975 tot en met 1981 toegepast.

Diazepam (Valium®)

Diazepam is een benzodiazepinederivaat, dat zijn sederende werking uitoefent via een direct effect op de thalamus en hypothalamus (Gladstone, 1975). Het is een goed anticonvulsivum (Lean e.a., 1968). Bindingsplaatsen voor benzodiazepines worden vooral aangetroffen in de cortex en het cerebellum. Zij beïnvloeden de centrale neurotransmittersystemen (Steenhoek, 1980), waardoor wellicht ook een verminderde adrenerge prikkeling vanuit de hersenen zou kunnen ontstaan, wat een verlagend effect heeft op de bloeddruk.

Diazepam passeert gemakkelijk de placenta (Cavanagh en Condo, 1964; De Silva e.a., 1964; Erkköla e.a., 1973) en veroorzaakt een verminderde beat-to-beat variatie van het foetale hart (De Haan, 1971; Scher e.a., 1972; Yeh e.a., 1974; van Geijn, 1980). Dit bemoeilijkt de interpretatie van het cardiocogram en derhalve van de toestand van de foetus. Diazepam wordt door de pasgeborene, tengevolge van de onrijpheid van de lever, langzaam gemetaboliseerd, waardoor de concentratie in het bloed enkele dagen hoog kan blijven (Mandelli e.a., 1975; van Geijn, 1980). Hiervoor betaamt een verhoogde kans op apnoe, neonatale depressie (Mandelli e.a., 1975), hypotonie (Cree e.a., 1973) en hypothermie (Owen e.a., 1972). Dit betekent dat na gebruik van diazepam door de zwangere de neonatus goed moet worden geobserveerd en indien noodzakelijk symptomatisch moet worden behandeld voor deze, voorbijgaande, bijwerkingen.

Methyldopa (Aldomet®)

De antihypertensieve werking van methyldopa berust op afname van de perifere arteriële weerstand. De werking treedt in ongeveer 3-4 uur na het innemen van de tabletten en houdt ongeveer 24 uur aan. Het middel stimuleert de centrale α -receptoren in het gebied van het vasomotor centrum in de hersenen (Berkowitz, 1980). Als gevolg hiervan wordt het (hypothetische) inhibitorneuron geactiveerd, waardoor de perifere sympathicus activiteit afneemt en de bloeddruk en – in mindere mate – de hartfrequentie dalen (Mol, 1983). Verder interfereert methyldopa met de chemische neurotransmissie aan de postganglionaire zenuwuiteinden door remming van dopadecarboxylase, waardoor er minder noradrenaline ontstaat. Daarnaast beïnvloedt het de chemische neurotransmissie doordat er een inactieve neurotransmitter uit ontstaat, namelijk methylnoradrenaline. Dit bezet vooral de α -receptoren van de bloedvaten (Page en Sidd, 1972). Deze metaboliët werkt tienmaal zwakker dan noradrenaline. Gedurende de therapie met methyldopa komt er minder renine vrij (McMahon, 1978). Door methyldopa worden het hartminuutvolume en de bloeddorstrooming van de nieren niet beïnvloed (Woods en Brinkman, 1975).

Beschreven bijwerkingen, die kunnen doen besluiten het middel te staken, zijn in afnemende volgorde van frequentie van voorkomen: sedering, duizeligheid, een droge mond, hoofdpijn, diarree, slaapstoornissen, een verstopte neus, geestelijke depressie, koude extremiteiten, galactorroe, palpitaties en paraesthesieën (McMahon, 1978). Twintig procent van de patiënten ontwikkelt tijdens gebruik van methyldopa binnen twaalf maanden een positieve Coombstest, doch zelden binnen

het half jaar (Berkowitz, 1980). Verder worden nog als zeldzame bijwerkingen beschreven hemolytische anemie, trombocytopenie, leucopenie, lupus erythematoses, een hepatitis-achtig syndroom en hyperpyrexie. Deze afwijkingen verdwijnen na het staken van de toediening van het medicament. Na de geboorte moet het kind goed worden geobserveerd in verband met de, overigens zeer zeldzame, complicatie van een meconiumileus (Gordon, 1974).

Dihydralazine (Nepresol®)

De antihypertensieve werking van dihydralazine berust op een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de arteriolen. Door de lagere bloeddruk worden de baroreceptoren in de adventitia van de arteriewand van de sinus caroticus en de aortaboog geprikkeld. Hun informatie wordt doorgegeven aan het cerebrale vasomotor centrum, waardoor het sympatische zenuwstelsel wordt gestimuleerd. Dit heeft een toename van de hartfrequentie en het slagvolume tot gevolg, zodat het hartminuutvolume toeneemt. Door de lagere bloeddruk en de toegenomen sympatische activiteit wordt het renine-angiotensine-aldosteron systeem aangezet. Zout- en waterretentie treden op tengevolge van de lagere bloeddruk, de toegenomen hoeveelheid aldosteron en door een direct effect van dihydralazine op de nier (Koch-Weser, 1976; Berkowitz, 1980). Dihydralazine wordt in de lever door acetylering gemetaboliseerd. De snelheid waarmee dit proces kan optreden is genetisch bepaald en verklaart de verschillende gevoeligheid voor dit geneesmiddel (Zacest, 1972). Als bijwerkingen van dit hypotensivum worden vermeld in afnemende volgorde van frequentie: hoofdpijn, slapte, moeheid, slaapzucht, misselijkheid, braken, hartkloppingen, tachycardie, duizeligheid, een verstopte neus, diarree, constipatie, angst, nachtmerries, slaapstoornissen, een dosis afhankelijk lupus erythematosesachtig syndroom bij daarvoor gevoelige personen, angina pectoris, dyspnoe, depressie, arthralgie, koorts, slaperigheid, sedatie, hematogene afwijkingen en huidrupties (McMahon, 1978). In de literatuur is men het niet eens over het effect van dihydralazine op de uteroplacentaire circulatie. Ladner e.a. (1970) en Caritis e.a. (1976) vonden bij experimenteel onderzoek van normotensieve zwangere schapen een afname van de uteroplacentaire doorbloeding, evenredig aan de daling van de bloeddruk. Ring e.a. (1977) daarentegen, toonden een statistisch significante toeneming aan van de doorbloeding van de uterus en mogelijk daardoor ook van de placenta, wanneer dihydralazine aan zwangere schapen werd gegeven, die eerst met intraveneuze toediening van phenylephrine hypertensief waren gemaakt. Gant e.a. (1976) vonden bij hypertensieve zwangere vrouwen een verminderde klaring van de dehydroisoandrosteronsulfaat na intraveneuze toediening van dihydralazine, wat een afname van de uteroplacentaire doorstroming suggereert. Mogelijk zou dit kunnen worden veroorzaakt door de aanwezigheid van morfologische veranderingen in de uteroplacentaire vaten, zoals beschreven in paragraaf 2.3.1. Vasospasme kan door dihydralazine worden opgeheven, maar de structurele afwijkingen aan de vaten vereisen een hogere perfusiedruk dan normaal om een voldoende doorstroming te waarborgen. Een belangrijk gegeven is verder dat, direct na vaatverwijding, de relatieve hypo-

volemie, die bij preëclampsie aanwezig is (zie paragraaf 2.2.3), zal toenemen. Een gelijktijdig gegeven plasmainfuus kan de hypovolemie corrigeren, het hartminuut-volume verbeteren en daardoor de placentaire circulatie gunstig beïnvloeden (Groenendijk, 1984).

Diazoxide (Hyperstar®)

Diazoxide is een benzothiadiazinederivaat met een krachtig en snel optredende antihypertensieve werking. Dit middel wordt onder meer toegepast ter behandeling van hypertensieve crises tijdens de zwangerschap (Pohl e.a., 1972; Michael, 1973; Finnerty, 1975; Morris e.a., 1977; Thien e.a., 1980; MacLean e.a., 1981; Barr en Gallery, 1981; During, 1982). Het bloeddruk verlagende effect berust op een directe werking op de wand van de arteriolen, die leidt tot een afname van de perifere weerstand en een sterke daling van de bloeddruk. De werkzaamheid van diazoxide hangt niet af van de hoogte van de plasmaspiegels, maar van de concentratie van niet aan eiwit gebonden diazoxide in het arteriële bloed. Vanwege de snelle binding aan plasma-albumine wordt diazoxide meestal als bolus van 300 mg intraveneus toegediend (Koch-Weser, 1976). De indirecte effecten van diazoxide op het sympathische zenuwstelsel, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en de water- en zouthuishouding zijn hetzelfde als bij dihydalazine. Daarnaast wordt de natrium uitscheiding nog eens extra tegengegaan door een directe werking van diazoxide op de tubulus (Koch-Weser, 1976). Een intraveneuze bolusinjectie van dit antihypertensivum veroorzaakt een uitgesproken daling van de bloeddruk, waardoor volgens een aantal auteurs foetale nood kan ontstaan (Perkins, 1976; Neuman e.a., 1979). Uit andere onderzoeken komt echter naar voren dat verlaging van de bloeddruk van de hypertensieve zwangere geen nadelige invloed zou hebben op de foetus (Michael, 1973; Morris e.a., 1977; MacLean e.a., 1981; Barr en Gallery, 1981; During, 1982) met name wanneer de bloeddruk geleidelijk wordt verlaagd door langzame continue infusie van diazoxide (Thien e.a., 1980) of wanneer intermitterend lage doses worden toegediend (Redman, 1977). Wallenburg en Kuyken (1984) deden een experimenteel onderzoek bij zwangere schapen, die hypertensief waren gemaakt door een nier te verwijderen en de doorstroming van de arteria renalis van de overgebleven nier te verminderen (Goldblatt principe). Zij toonden aan dat het negatieve effect van de daling van de bloeddruk op de uteroplacentaire circulatie tengevolge van diazoxide kan worden tegengegaan door gelijktijdig een plasma-expander toe te dienen.

In de onderzoeksperiode van 1975 tot en met 1981 werd diazoxide alleen gebruikt in geval van eclampsie of indien er bij een hypertensieve crisis elk moment een eclamptische aanval kon worden verwacht. Het werd in alle gevallen als bolus van 300 mg intraveneus toegediend, gecombineerd met een plasma-expander. De mogelijke bijwerkingen na eenmalige toediening zijn vooral duizeligheid, angina pectoris, myocardinfarct, decompensatio cordis, waardoor mogelijk acuut pulmonair oedeem, hartritme stoornissen, misselijkheid, braken, flush en hyperglycemie (McMahon, 1978). Zowel spontane als door oxytocine geïnduceerde weëenactiviteit wordt door diazoxide geremd. De remming kan door intraveneuze oxytocine worden geantagoneerd (Berkowitz, 1980).

Diazoxide passeert de placenta. Bij de foetus en de pasgeborene kunnen de voor thiazidederivaten kenmerkende bijwerkingen voorkomen, namelijk hyperbilirubinemie, trombopenie en stoornissen in de koolhydraatstofwisseling (Geneesmiddelenbulletin, 1978).

Resultaten van diagnostiek en behandeling van zwangerschapshypertensie en preëclampsie in de periode 1975 tot en met 1981

In dit hoofdstuk wordt eerst de getalsmatige samenstelling van de groep zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie gepresenteerd. Daarna worden in een aparte paragraaf de resultaten vermeld, verkregen bij patiënten met een meerlingzwangerschap. Ook de ziektegeschiedenis van een patiënte met een aortastenose en de resultaten verkregen bij niet-representatieve patiënten, die niet zijn opgenomen in het vergelijkende onderzoek tussen nulliparae en parae, worden apart besproken. Tenslotte worden de obstetrische resultaten vergeleken, verkregen bij nulliparae en parae van de representatieve patiëntengroep met zwangerschapshypertensie en preëclampsie. Na de beschrijving van het verloop van de bloeddruk wordt aandacht besteed aan het laboratoriumonderzoek. De hematocriet en de urinezuurconcentraties bij hypertensieve zwangeren worden vergeleken met referentiewaarden bij normotensieve zwangeren. Het voorkomen van partus immaturus en praematurus, en de partus à terme wordt in afzonderlijke paragrafen behandeld.

6.1. *Het aantal onderzochte zwangeren*

In de periode van 1 januari 1975 tot en met 31 december 1981 werden 413 ziektegeschiedenissen geregistreerd van patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie, die verder kwamen dan een zwangerschapsduur van 16 weken. In Tabel 6.1 worden de aantallen nulliparae en parae vermeld, onderverdeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking. Bij 13 (3,1%) van de 413 ziektegeschiedenissen was er sprake van een tweelingzwangerschap. Eén zwangere had een aortastenose en ontwikkelde vanaf de 34e zwangerschapsweek een matige preëclampsie. Zestig (14,5%) patiënten met een eenlingzwangerschap waren niet-representatief, zodat er uiteindelijk 339 (82,1%) representatieve zwangeren overblijven (Tabel 6.2).

Van 4 patiënten kon de nationaliteit of het ras niet worden achterhaald. Het aantal niet-Nederlanders in de hypertensieve groep van de overige 409 patiënten was 91 (22,2%) en relatief kleiner dan dat in de algemene groep van in dezelfde periode in ons ziekenhuis bevallen 9.108 zwangeren (2.893, 31,8%). Het verschil is statistisch significant ($p < 0,001$). Daar in de groep niet-Nederlanders, vele nationaliteiten en rassen waren vertegenwoordigd en de invloed van de patiënten-

Tabel 6.1. Verdeling van de 413 patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie.

	Nulliparae (n=289)						Parae (n=124)					
	n		Leeftijd (jaren)		NL	NNL	n		Leeftijd (jaren)		NL	NNL
	R	NR	mediaan	spreiding			R	NR	mediaan	spreiding		
matige zwangerschapshypertensie	184 ¹	24 ²	26,0	16,0-39,5	173	32	78 ³	10 ³	27,5	21,0-41,5	70	17
ernstige zwangerschapshypertensie	30	11	24,5	16,5-32,0	32	9	13	4	29,0	23,0-42,0	9	8
matige preëclampsie	13 ^{3,4}		26,0	18,5-37,5	10	3	5		27,0	21,5-31,0	2	3
ernstige preëclampsie	17 ³	7	25,8	18,5-35,0	15	9	9	5	29,3	20,5-44,0	5	9
eclampsie	1	2	24,0	22,0-25,5	2	1						

¹waarvan 7 gemelli

²waarvan 2 gemelli

³waarvan 1 gemelli

⁴waarvan 1 aortastenose

NL: Nederlands; NNL: Niet-Nederlands; Onbekend van 4 patiënten.

Tabel 6.2. Indeling naar de ernst van de hypertensieve afwijking van de 339 representatieve patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie.

	Nulliparae (n=235)		Parae (n=104)		p*
	n	%	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	177	75,3	77	74,0	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	30	12,8	13	12,5	NS
matige preëclampsie	11	4,7	5	4,8	NS
ernstige preëclampsie	16	6,8	9	8,7	NS
eclampsie	1	0,4			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

selectie niet kan worden beoordeeld, zal niet verder op deze opmerkelijke bevinding worden ingegaan.

De representatieve groep van 339 patiënten bestaat voor 69,3% uit nulliparae en voor 30,7% uit parae. Er is nagenoeg geen verschil in de relatieve frequentie van voorkomen van de verschillende graden van ernst van de hypertensieve afwijking tussen representatieve nulliparae en parae (Tabel 6.2).

Bespreking

Zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie is in de afdeling Obstetrie van het AZR-D een klinische diagnose. Omdat de bevindingen van McCartney (1969) en Fisher e.a. (1980) suggereren dat de oorzaak van deze ziektebeelden bij nulliparae en parae verschillend zou kunnen zijn (zie paragraaf 2.3.2), worden in dit hoofdstuk, dat handelt over de resultaten van de obstetrische zorg bij zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie, het zwangerschapsverloop en de afloop van de graviditeiten van de nulliparae en parae apart besproken en vervolgens met elkaar vergeleken.

6.2. *Resultaten van de obstetrische zorg bij patiënten met predisponerende factoren*

Tweelingzwangerschap

Er waren 11 nulliparae en twee parae met een tweelingzwangerschap. Hiervan waren twee nulliparae en één para niet-representatief. Van de representatieve nulliparae ontwikkelden één zwangere matige preëclampsie en één zwangere ernstige preëclampsie. De overige 11 patiënten met een tweelingzwangerschap ontwikkelden matige zwangerschapshypertensie. Wegens het kleine aantal worden de resultaten van de obstetrische zorg van deze groep hypertensieve zwangeren (Tabel 6.3) niet vergeleken met de resultaten van de obstetrische zorg van een controle

Tabel 6.3. Resultaten van de obstetrische zorg bij de 13 patiënten met een tweelingzwangerschap en zwangerschapshypertensie of preëclampsie.

	n
aantal kinderen > 28 weken	26
waarvan perinatale sterfte (WHO)	2
aantal kinderen > 1000 gram	25
waarvan standaard perinatale sterfte	1
aantal kindere < 2500 gram	18
aantal kinderen met een laag geboortegewicht	18

groep normotensieve zwangeren met een tweelingzwangerschap. Het is dus niet uit te maken of de resultaten van de obstetrische zorg bij deze gemelligraviditeiten, gecompliceerd door zwangerschapshypertensie of preëclampsie, afwijken van de resultaten van de obstetrische zorg bij tweelingzwangerschappen, die normotensief zijn verlopen.

Er waren twee gevallen van intrauteriene vruchtdood bij één van de twee foetus van een tweeling bij representatieve patiënten. Eén geval betrof een zelden voor controle komende 26-jarige Kaap Verdianse primigravida met matige zwangerschapshypertensie vanaf een echoscopisch geschatte zwangerschapsduur van 35 weken. Het grootste kind overleed intrauterien bij een zwangerschapsduur van 38 weken. Er werd een sectio caesarea verricht. Het overleden kind, een jongen, woog 2870 gram, het tweede nog levende kind was een dysmatuur jongetje van 1425 gram. Er bleek een monochoriale diamniotische placenta te zijn met diverse vaatanastomosen. De resultaten van het klinische en pathologisch-anatomische onderzoek wezen op een transfuseur-transfusé syndroom tengevolge van een ongebalanceerde derde circulatie, waardoor het intrauterien overlijden van het zwaarste kind kan worden verklaard.

Bij de tweede patiënte overleed een ernstig in groei achterblijvende foetus intrauterien bij een amenorroe van 28 weken, toen er nog geen hypertensie bestond. Wegens ernstige preëclampsie, foetale groeivertraging en een strak cardiotocogram van het tweede nog levende kind, werd de zwangerschap bij een amenorroe van 35 weken met behulp van een sectio caesarea getermineerd. De overleden foetus, een jongen met een kopstuitlengte van 11 cm, en een dysmatuur jongen van 1880 gram werden geboren. De placenta, met een brutogewicht van 750 gram bleek, monochoriaal diamniotisch te zijn en toonde een enkel infarct. De navelstreng van de overleden foetus had een insertio velamentosa en een maximale diameter van slechts 0,3 cm.

Bespreking

Beide gevallen van intrauteriene vruchtdood lijken dus niet primair te zijn veroorzaakt door het hypertensieve syndroom. Het percentage meerlingzwangerschappen in de onderzochte groep van 413 patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie bedroeg 3,1% ($n = 13$), terwijl dit percentage in de algemene groep zwangeren ($n = 9.108$), die in de onderzoeksperiode 1975 tot en met 1981 beviel in het AZR-D, slechts 1,3% ($n = 122$) was. Het verschil is significant ($p < 0,01$). Deze getallen zijn min of meer in overeenstemming met die in de literatuur. Hinselmann (1924) verzamelde uit de literatuur 7.748 eclampsie patiënten. Hij constateerde dat 6,4% van deze patiënten draagster waren van een tweeling, terwijl het percentage tweelingen in de totale groep zwangeren slechts ruim 1% bedroeg. Hij concludeerde hieruit dat in geval van een tweelingzwangerschap de kans op een eclampsie zes maal zo groot is als in geval van een eenlingzwangerschap. Lumme e.a. (1984) vonden in een groep van 6.998 patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie een percentage van 3,2% ($n = 225$) meerlingzwangerschappen, terwijl dit percentage in de totale groep zwangeren ($n = 71.463$) slechts 1,3% ($n = 904$) bedroeg. Van de patiënten met een eenlingzwangerschap ($n = 70.599$) ontwikkelden 9,6% ($n = 6.744$) een aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking tegenover 24,9% ($n = 225$) van de patiënten met een tweelingzwangerschap ($n = 904$).

MacGillivray (1958) vond bij 18% van de nulliparae met een eenlingzwanger-

schap hypertensie tegenover bij 25% van de nulliparae met een tweelingzwangerschap ($n = 40$). Het percentage nulliparae met een tweelingzwangerschap dat een preëclampsie ontwikkelde, was echter 5 maal hoger, 28,8% ($n = 46$), dan het percentage nulliparae met een eenlingzwangerschap. Van de 160 nulliparae met een tweelingzwangerschap ontwikkelden 86 patiënten (53,8%) zwangerschapshypertensie of preëclampsie. Ook in een andere onderzoeksgroep van draagsters van een tweeling vonden Campbell en MacGillivray (1977) een relatief hoog aantal zwangeren met zwangerschapshypertensie of preëclampsie. Honderdvierenveertig (42%) van de 343 vrouwen met een tweelingzwangerschap ontwikkelden tijdens de graviditeit een hypertensief syndroom. McMullan e.a. (1984) vonden bij 37% van 54 nulliparae met een tweelingzwangerschap een aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking. Dit percentage was ruim tweemaal hoger dan het percentage bij nulliparae met een eenlingzwangerschap. In onze onderzoeksgroep ontwikkelden 11 van de 122 nulliparae en parae met een tweelingzwangerschap (9,0%) zwangerschapshypertensie en slechts twee zwangeren preëclampsie (1,6%).

Aortastenose

Een primigravidfa, 1978, Nederlandse, 26 jaar, gewicht 71 kg, werd bij een amenorroe van 34 weken opgenomen onder de diagnose matige preëclampsie en groeiachterstand van de foetus. Wegens een aangeboren valvulaire aortastenose onderging patiënte op kinderleeftijd een commissurotomie. Het functionele klinische cardiologische beeld van patiënte werd ingedeeld in Klasse I-II volgens de New York Heart Association (1953).

Bij opname was de bloeddruk, voorheen maximaal 140/70 mm Hg, 135/90 mm Hg en er was proteïnurie. De reflexen waren niet verhoogd. Ophthalmoscopisch onderzoek werd niet verricht. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld welke tot half navel-xiphoïd reikte, klein voor de zwangerschapsduur. Systematisch echoscopisch onderzoek was gedurende de zwangerschap niet gedaan. Bij opname bleken de distantia biparietalis en het thoraxoppervlak duidelijk onder de 10e percentiellijn te liggen (Wladimiroff e.a., 1978).

Patiënte werd behandeld met bedrust. Tijdens opname trad er stijging op van het urinezuur in serum van 0,44 naar 0,57 mmol/l, daarnaast nam de proteïnurie toe tot 1,5 gram per 24 uur. Het cardiocogram vertoonde geen afwijkingen. Er bestond echter klinische en echoscopische groeistilstand om welke reden er in de 36e week van de zwangerschap werd besloten tot een sectio caesarea. Er werd een dysmatuur jongetje van 1530 gram geboren met na 1 minuut een Apgarscore 9, na 5 minuten 10. De placenta met een nettogewicht van slechts 220 gram, toonde enkele oude infarcten met een diameter van minder dan een halve centimeter. Bij nacontrole 6 weken post partum was de bloeddruk 120/70 mm Hg.

Bespreking

Een patiënte met een matige preëclampsie, bekend met een aortastenose klasse I-II, onderging in de 36e week van de zwangerschap een sectio caesarea in verband met groeistilstand van de foetus. De oorzaak van de groeistilstand lijkt placenta insuffi-

ciëntie te zijn geweest. Dit lijkt dus meer op een door de zwangerschap geïnduceerde preëclampsie bij een primigravida dan op een complicatie van de aortastenose.

The New York Heart Association (1953) verdeelt bij hartafwijkingen het functionele klinische cardiologische beeld in 4 klassen. Klasse I betekent geen klachten, klasse II klachten bij inspanning, klasse III klachten bij zeer lichte inspanning en klasse IV reeds klachten in rust. Het klinische beeld van patiënte werd ingedeeld in klasse I-II. De meeste patiënten in klasse I en II verdragen de hemodynamische veranderingen tijdens de zwangerschap goed in tegenstelling tot de patiënten in klasse III en IV (Greenhill en Friedman, 1974). Resultaten van epidemiologisch onderzoek over het voorkomen van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie en groeiachterstand van de foetus bij patiënten met een aortastenose konden niet worden gevonden.

6.3. *Resultaten van de obstetrische zorg bij niet-representatieve patiënten met een eenlingzwangerschap*

De resultaten van de obstetrische zorg bij de 60 niet-representatieve patiënten met een eenlingzwangerschap worden in deze paragraaf afzonderlijk beschreven, omdat deze patiënten doorgaans werden verwezen met een min of meer ernstig en elders behandeld hypertensief syndroom en de resultaten dus geen maatstaf vormen voor het beleid in de afdeling obstetrie van het AZR-D. Zowel bij de nulliparae ($n = 42$) als bij de parae ($n = 18$) had de helft van de zwangeren een ernstige zwangerschapshypertensie of preëclampsie. Twee nulliparae werden opgenomen met eclampsie.

In Tabel 6.4 wordt een overzicht gegeven van de aantallen levend en doodgeboren kinderen met een laag geboortegewicht en met een geboortegewicht kleiner dan 2500 gram, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking. Zevenentwintig van de 60 pasgeborenen (45%) hadden een laag geboortegewicht en 25 van de 60 pasgeborenen (41,6%) wogen minder dan 2500 gram. Eénmaal trad er matig-vroeg foetale sterfte op bij een zwangerschapsduur van 23 weken en viermaal laat-foetale sterfte bij een zwangerschapsduur van 31 tot 38 weken. Tweemaal was er vroeg-neonatale sterfte drie dagen na de geboorte. De perinatale sterfte volgens de WHO bedroeg 10,2% ($n = 6$), volgens de standaard perinatale sterfte 7,1% ($n = 4$) daar drie van de 59 kinderen minder wogen dan 1000 gram. De 7 gevallen van intrauteriene en neonatale sterfte zijn samengevat in Tabel 6.5 en worden hierna besproken. Eén patiënte ontwikkelde longoedeem tijdens onze behandeling. Ook deze ziektegeschiedenis wordt in het volgende beschreven.

Tabel 6.4. Aantallen kinderen met een laag geboortegewicht en een geboortegewicht kleiner dan 2500 gram, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking, bij 60 niet-representatieve zwangeren.

	Nulliparae (n=42)			Parae (n=18)		
	n	n <10e perc.	n <2500 g	n	n <10e perc.	n <2500 g
matige zwangerschapshypertensie	22	6	4	9	3	2
ernstige zwangerschapshypertensie	11	8	7	4	2	1
ernstige preëclampsie	7	4	6	5	3	4
eclampsie	2	1	1			

Tabel 6.5. Intrauteriene en vroeg-neonatale sterfte ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking, bij 60 niet-representatieve zwangeren.

	Nulliparae (n=42)		Parae (n=18)	
	n	perinatale sterfte	n	perinatale sterfte
matige zwangerschapshypertensie	22		9	- 29 weken, 780 gram neonatale sterfte
ernstige zwangerschapshypertensie	11	- 32 weken, 700 gram IUVD	4	
ernstige preëclampsie	7	- 23 weken, 340 gram IUVD - 31 weken, 1030 gram IUVD - 33 weken, 1100 gram neonatale sterfte	5	
eclampsie	2	- 31 weken, 1140 gram IUVD - 37 weken, 2520 gram IUVD		

6.3.1. Zwangerschappen met foetale en vroeg-neonatale sterfte

Nulliparae:

Patiënte 1, 1975, primigravida, Nederlandse, 25 jaar, gewicht onbekend, die ook elders niet voor prenatale controle was geweest, werd rond 37 weken amenorroe met eclamptische insulten binnengebracht in het AZR-D. De foetus bleek reeds te zijn overleden. Na behandeling van de eclampsie met intraveneuze toediening van diazepam, diazoxide, dihydropyridazine en furosemide werd, na inleiding van de baring met een oxytocine-infuus, een jongen van 2520 gram geboren. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden er puntvormige bloedinkjes gevonden op de pleurabladen en het pericard. Dit wijst op recente anoxie. Het gevonden bijniervervettingspatroon graad II (Becker, 1976) wijst echter op een subacuut proces (1-2 weken). De placenta, met een nettogewicht van 480 gram, vertoonde enkele grote en vele kleine oude infarcten, meer dan 50% van het parenchymoppervlak omvattend. Het herstel post partum was voorspoedig. Bij nacontrole na 6 weken was de bloeddruk 140/80 mm Hg, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Intrauteriene vruchtdood bij een amenorroe van 37 weken bij een primigravida tengevolge van eclampsie. Wanneer patiënte zich onder regelmatige prenatale controle zou hebben gesteld, had deze perinatale sterfte waarschijnlijk kunnen worden vermeden.

Patiënte 2. 1978, primigravida, Nederlandse, 22 jaar, gewicht onbekend, werd bij een amenorroe van 29 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens een stationaire toestand na een behandelde eclampsie en een levende foetus.

Tot de 28e zwangerschapsweek was de zwangerschap bij deze gezonde vrouw ongestoord verlopen. Toen kreeg zij door haar verloskundige een zoutloos dieet voorgeschreven wegens een stijging van de bloeddruk van voorheen 125/75 mm Hg naar 130/90 mm Hg. In de 28e zwangerschapsweek werd patiënte elders opgenomen met eclampsie. Daar werd een comateuze jonge vrouw gezien, die tijdens het onderzoek weer eclamptische insulsten kreeg. De bloeddruk bedroeg 240/145 mm Hg. Beiderzijds symmetrische, hoge reflexen. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien. Bij obstetrisch onderzoek reikte de fundus uteri tot navelhoogte, duidelijk te klein voor de zwangerschapsduur van 28 weken. Foetale hartactie was aanwezig. De hematocriet was hoog (0,41), het aantal trombocyten laag ($73 \times 10^9/l$), de lever- (bilirubine 15,8 $\mu\text{mol/l}$, GOT 113 U/l, GPT 110 U/l, LDH 789 U/l) en nierfuncties (kreatinine 80 μmol) waren gestoord. Er was proteïnurie van 3,6 gram per 24 uur. Hier was dus sprake van wat later het "HELLP-syndroom" werd genoemd (Weinstein, 1982).

De initiële behandeling bestond uit 10 mg diazepam en 300 mg diazoxide, beiden als bolus intraveneus toegediend. Daarna werd een stabiele bloeddruk bereikt (140/90 mm Hg) met 4 maal daags 10-20 mg diazepam, 3 maal daags 500 mg methyldopa, 4 maal daags 20 mg hydralazine en 1 maal daags 25 mg hydrochloorthiazide per os. De foetus bleef bij dit alles in leven.

Bij een amenorroe van 29 weken werd patiënte overgeplaatst naar de afdeling obstetrie van het AZR-D. De bovenbeschreven medicatie werd vervangen door continue intraveneuze infusie van diazepam, dihydralazine, intermitterende toediening van plasma en incidenteel furosemide. Met deze behandeling werd de bloeddruk binnen acceptabele grenzen gehouden (150/95 mm Hg). In de loop van een week herstelden de trombocytopenie en de leverfunctiestoornissen zich.

Het CTG van de foetus was strak. Het gewicht werd geschat op ongeveer 800 gram, reden waarom geen sectio caesarea werd gedaan. Zestien dagen na overplaatsing naar ons ziekenhuis werd intrauteriene vruchtdood geconstateerd. Door middel van extraovulaire toediening van 15-methylprostaglandine-F₂ α werd de baring ingeleid. Er werd een dysmatuur jongetje van 1140 gram geboren. De placenta had een brutogewicht van 240 gram. Er werd geen toestemming verkregen voor het verrichten van pathologisch-anatomisch onderzoek. Patiënte herstelde post partum snel. De bloeddruk bedroeg bij nacontrole 6 weken post partum 130/80 mm Hg, lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Na eclampsie bij een primigravida, waarbij de foetus in leven bleef, werd bewust geabstineerd, waarna rond 31 weken zwangerschap intrauteriene vruchtdood optrad. Het gewicht van de foetus werd te laag geschat. In paragraaf 6.4.3.1 zal nader worden ingegaan op het probleem van het al dan niet termineren van een zwangerschap op foetale indicatie bij een jonge zwangerschapsduur en een vroege foetale groeivertraging. Wanneer in dit geval niet zou zijn geabstineerd en een sectio caesarea zou zijn uitgevoerd, zou deze perinatale sterfte waarschijnlijk kunnen zijn vermeden.

Patiënte 3. 1978, primigravida, Nederlandse, 31 jaar, 71 kg, werd in de 32e zwangerschapsweek vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens hypertensie en ernstige foetale groeiachterstand.

In de 24e zwangerschapsweek stelde deze, voor zover bekend, gezonde patiënte zich bij de verwijzende gynaecoloog onder prenatale controle. Er werd toen direct al een te hoge bloeddruk vastgesteld (150/100 mm Hg). Patiënte werd opgenomen en behandeld met bedrust, een zoutarm dieet en 3 maal daags 250 mg methyldopa. De bloeddruk stabiliseerde zich op 140/90 mm Hg, patiënte werd met deze therapie in de 27e week van de zwangerschap ontslagen. In de 28e zwangerschapsweek werd zij weer opgenomen wegens een bloeddruk van 160/120 mm Hg. Zowel klinisch als echoscopisch bleek er een duidelijke foetale groeiachterstand te bestaan. De eerder genoemde behandeling werd voortgezet. De foetus groeide echter niet en omdat de bloeddruk verder steeg (170/105 mm Hg) werd patiënte overgeplaatst naar de afdeling obstetrie van het AZR-D, in de 32e week van de zwangerschap.

Bij obstetrisch onderzoek na opname werd een fundus uteri gepalpeerd, die tot navelhoogte reikte. Echoscopisch werd eveneens een ernstige foetale groeiachterstand vastgesteld, vruchtwater was vrijwel niet aanwezig. Het foetale cardiogram vertoonde spontane deceleraties.

De nierfunctie was gestoord (kreatinine 96 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 68 ml/min, urinezuur 0,54 mmol/l), er was geen proteïnurie, de overige laboratorium bepalingen vertoonden geen afwijkingen.

De behandeling met bedrust, een zoutarm dieet en 3 maal daags 250 mg methyldopa werd gecontinueerd. Daarnaast kreeg patiënte 4 maal daags 10 mg diazepam per os voorgeschreven. Op grond van het feit dat de foetus niet zwaarder werd geschat dan 700-800 gram werd geabstineerd. Rond 32 weken amenorroe trad intrauteriene vruchtdood op. De baring werd met intramusculaire toediening van 15-methyl-prostaglandine- $F_{2\alpha}$ ingeleid. Er werd een dysmatuur meisje van 700 gram geboren. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een groot cardiaal ventrikel septum defect gevonden. Het bijniervervettingspatroon type III (Becker, 1976) alsmede de lever-hersen ratio 1:6 (maximaal normaal 1:4) duiden op chronische intrauteriene stress. De placenta, met een netto gewicht van 200 gram, vertoonde enkele gebieden met oude infarcten, 5% van het parenchym omvattend.

Post partum herstelde patiënte voorspoedig. De bloeddruk was bij nacontrole 6 weken post partum 100/80 mm Hg, lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Gezien de normale diastolische bloeddruk post partum is hier waarschijnlijk sprake geweest van een vroeg opgetreden zwangerschapshypertensie. In dit geval was het gewicht van de foetus juist geschat en het feit dat geen sectio caesarea werd uitgevoerd lijkt dan ook gerechtvaardigd. Dit moet worden beschouwd als een niet te vermijden perinatale sterfte.

Patiënte 4, 1980, primigravida, Turkse, 18 jaar, gewicht onbekend, werd bij een zwangerschapsduur van 23 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens ernstige preëclampsie en partus immaturus imminens. Zij was anamnestic gezond. In de 20e zwangerschapsweek werd zij elders opgenomen wegens bloeddrukstijging van voorheen 115/80 mm Hg naar 130/90 mm Hg, proteïnurie en oedeem. De hematocriet was hoog (0,46), de proteïnurie bedroeg 8,6-12,7 gram in 24-uurs urine. Verder werden er geen afwijkende laboratoriumwaarden gevonden. Patiënte werd behandeld met bedrust. Wegens het daarnaast ontstaan van immature weeënactiviteit werd patiënte overgeplaatst naar ons ziekenhuis.

Bij opname had zij bloedverlies en weeënactiviteit. De fundus uteri reikte tot één vinger onder de navel. Foetale hartactie kon niet worden aangetoond. Patiënte beviel één dag na opname van een levenloze dysmatuur mannelijke foetus van 340 gram. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden geen congenitale afwijkingen gevonden. In de lever, milt, nieren en het hart werden anoxemische bloedinkjes gevonden. Het bijniervervettingspatroon type II (Becker, 1976) duidde op een subacute intrauteriene stress. In de placenta, met een nettogewicht van 170 gram, werden vele infarcten gevonden, alsook trofoblastproliferatie tengevolge van ischemie.

Drie dagen na de bevalling bedroeg de bloeddruk 115/80 mm Hg. Drie maanden post partum was de proteïnurie verdwenen. Lever- en nierfuncties werden nimmer afwijkend gevonden.

Conclusie: Een geval van matig vroege foetale sterfte bij een amenorroe van 23 weken bij een primigravida met een ernstige en vroeg opgetreden preëclampsie. De sterfte lijkt verband te houden met preëclampsie en was, voor zover te beoordelen, onvermijdbaar.

Patiënte 5, 1981, primigravida, Nederlandse, 21 jaar, gewicht onbekend, werd in de 31e zwangerschapsweek vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens ernstige preëclampsie, afwijkende leverfuncties en stollingsstoornissen, passend bij een "HELLP-syndroom" (Weinstein, 1982). Tot de 23e zwangerschapsweek was de zwangerschap van deze anamnestic gezonde vrouw ongestoord verlopen. Bij een amenorroe van 23 weken kreeg zij door haar verloskundige een zoutarm dieet voorgeschreven wegens een stijging van de bloeddruk van 130/70 mm Hg naar 135/90 mm Hg. In de 26e zwangerschapsweek werd patiënte door de naar ons verwijzende gynaecoloog opgenomen wegens een verdere bloeddrukstijging naar 180/130 mm Hg en pijn in de bovenbuik. Zij werd onder de diagnose preëclampsie opgenomen en behandeld met continue intraveneuze infusie van diazepam en dihydraalazine. In verband met de toenemende pijn in de bovenbuik kreeg patiënte een "cocktail lytique", bestaande uit promethazine 25 mg, chloorpromazine 25 mg, pethidine 100 mg gecombineerd per intramusculaire injectie en later intermitterend fentanylcitraat per intraveneuze injectie. Onder deze behandeling stabiliseerde de bloeddruk zich op 160/100 mm Hg. Tijdens opname daalde de hematocriet van 0,47 naar 0,37, zakte het aantal trombocyten van $122 \times 10^9/l$ naar $36 \times 10^9/l$ en bleken de nier-

functies gestoord (kreatinine 85 $\mu\text{mol/l}$, urinezuur 0,77 mmol/l). Er ontstonden leverfunctiestoornissen (GOT 165-297 U/l, GPT 264-436 U/l, LDH 550-776 U/l). De proteïnurie bedroeg 2,0 gram in 24-uurs urine. De L/S ratio in het vruchtwater bleek lager te zijn dan twee om welke reden patiënte 2 maal 12 mg dexamethason kreeg toegediend.

Vanwege de snel in ernst toenemende preëclampsie werd patiënte overgeplaatst naar de afdeling obstetrie van het AZR-D bij een amenorroe van 31 weken. Bij onderzoek zagen wij een bleke, zieke, iets icterische vrouw, bloeddruk 165/95 mm Hg, meerdere hematomen op prik- en insteekplaatsen. De lever reikte tot twee vingers onder de ribbenboog en was gevoelig bij palpatie. De kniepeesreflexen waren beiderzijds levendig. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Bij obstetrisch onderzoek reikte de fundus uteri tot 1/3 de afstand navel-xiphoïd, te klein voor de zwangerschapsduur van bijna 31 weken. Er bestond een soepele uterus. Het caput lag in fundo, de harttonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek werd een distantia biparietalis gevonden van 65 mm conform een zwangerschapsduur van 26 weken, er werd weinig vruchtwater gezien. Het CTG was zeer strak met spontane deceleraties.

De hematocriet was verder gedaald (0,34). Het aantal trombocyten bedroeg $64 \times 10^9/\text{l}$, fibrinogeen 2,1 gram/l, FDP 40-80 mg/l. De lever- (totaal bilirubine 33 $\mu\text{mol/l}$, GOT 2500 U/l, GPT 3540 U/l, LDH 21000 U/l) en nierfuncties (kreatinine 206 $\mu\text{mol/l}$, urinezuur 1,7 mmol/l) waren ernstig gestoord.

De diagnose ernstige preëclampsie met waarschijnlijk een "Sheehan lever" (zie paragraaf 2.3.3) werd gesteld. Enkele uren na opname overleed de foetus. Hoewel er sprake was van een dode foetus werd er toch op maternale indicatie, na toediening van trombocytensuspensie, een sectio caesarea uitgevoerd, waarbij een levenloos dysmatuur jongetje van 1030 gram werd geboren. Tijdens de sectio toonde inspectie van de lever paarsachtige verkleuring en gelige vlekken, typisch voor een zogenaamde eclampsielever (Sheehan-lever: Sheehan en Lynch, 1973). Er werd een leverbiopsie genomen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van de foetus werd een type III vetverdeling (Becker, 1976) in de bijnier gevonden wijzend op chronische stress. De placenta, met een nettogewicht van 220 gram, vertoonde zowel oude als vrij recente infarcten, ongeveer 5% van het parenchym omvattend. In het leverbiopsie werd de diagnose "lever-eclampsie" pathologisch-anatomisch bevestigd. Er werden uitgebreide periportale intrasinusoidale fibrinetrombi gezien met hydropische leverceldegeneratie en necrose in het centrum van de leverlobuli (zie de afbeeldingen in paragraaf 2.3.3 van het microscopisch onderzoek van het leverbiopsie van deze patiënte).

Postoperatief ontstond een ernstige nabloeding intra-abdominaal en prevesicaal, waarvoor tweemaal relaparotomie noodzakelijk was. Daarna kreeg patiënte een longembolie en bleek er een vena jugularis trombose links te bestaan, waarvoor zij werd ontslagen. Na overplaatsing naar de afdeling interne geneeskunde ontstonden problemen met de instelling van de antistollingsbehandeling met fenprocoumon, waarna patiënte een recidief longembolie kreeg en een vena jugularis trombose rechts ontwikkelde. Na 2,5 maand ziekenhuisopname werd patiënte ontslagen. De bloeddruk was toen 120/80 mm Hg, lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Ernstige preëclampsie in de 26e week van de zwangerschap, groeiachterstand van de foetus, lever-, nier- en stollingsstoornissen. Met de antihypertensieve therapie in de vorm van continue intraveneuze infusie van dihydraalazine werd de bloeddruk op een acceptabele waarde gebracht van 160/100 mm Hg. Tengevolge van de vaatverwijding en de bestaande relatieve hypovolemie (Ht 0,47) is de circulatie van de placenta, lever en nieren mogelijk verslechterd. Volume-expansie zou de circulatie wellicht hebben kunnen verbeteren. De insufficiënte doorstroming van diverse organen inclusief de placenta, kan de vaatbeschadigingen, de toename van de stollingsstoornissen en de verslechtering van de lever- en nierfuncties en de placentaire circulatie (zie paragraaf 2.3) verklaren. De hematocrietdaling is een gevolg van hemolyse, veroorzaakt door microangiopathische vaatveranderingen, passend bij het "HELLP-syndroom" (Brain e.a., 1962).

De foetale sterfte was, bij het preterminale CTG bij opname, niet meer te voorkomen.

Patiënte 6, 1981, gravida II, para 0, abortus I, Ierse, 31 jaar, 69 kg, werd in de 32e zwangerschapsweek vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens een progressief in ernst toenemende preëclampsie.

Tot de 28e zwangerschapsweek was de zwangerschap bij deze anamnestic gezonde vrouw ongestoord verlopen. Bij een amenorroe van 28 weken kreeg zij door haar verloskundige een zoutarm dieet voorgeschreven wegens een stijging van de bloeddruk van 125/75 mm Hg naar 160/100 mm Hg. Bij een amenorroe van 30 weken werd zij elders opgenomen onder de diagnose preëclampsie. De bloeddruk bedroeg toen 180/120 mm Hg, er was proteïnurie. Zowel klinisch als echoscopisch bleek er een foetale groeiachterstand te bestaan van 3-4 weken. De hematocriet was verhoogd (0,40), de nierfuncties waren afwijkend (kreatinine 83 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 90 ml, urinezuur 0,55 mmol/l). De proteïnurie bedroeg 1,7 gram in 24 uur.

Patiënte werd behandeld met bedrust en diazepam per os gedurende twee weken. Na een aanvankelijke daling van de bloeddruk naar 160/100 mm Hg, trad na twee weken weer een stijging op naar 180/120 mm Hg en werd patiënte bij een amenorroe van 32 weken overgeplaatst naar de afdeling obstetrie van het AZR-D.

Bij opname zagen wij een oedemateuze patiënte. De bloeddruk bedroeg 160/110 mm Hg. De knie- en achillespeesreflexen waren levendig. Zij klaagde over hoofdpijn. Bij obstetrisch onderzoek reikte de fundus uteri tot 1/3 de afstand navel-xiphoid, klein voor de zwangerschapsduur van 32 weken. Echoscopisch onderzoek toonde eveneens een te kleine foetus voor de duur van de zwangerschap, er was weinig vruchtwater. Het gewicht van de foetus werd geschat op 1000 gram. Het CTG vertoonde een vrij strak patroon zonder acceleraties of deceleraties.

De uitslagen van het laboratoriumonderzoek waren conform eerdere bevindingen. Onder de diagnose ernstige preëclampsie werd zij behandeld met continue intraveneuze infusie van diazepam en dihydraalazine. Op geleide van de hematocriet (0,42-0,35) werd plasma gegeven. Incidenteel was furosemide geïndiceerd. De bloeddruk daalde hierop naar 150/100 mm Hg. Na één week behandeling nam de glomerulaire filtratie verder af (kreatinine 92 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 50 ml, het urinezuur steeg tot 0,66 mmol/l) en er ontstond een uitgesproken hyperreflexie. Patiënte kreeg toenemende hoofdpijnklachten en toenemend oedeem, ook aan het gezicht. Op indicatie van een dreigende eclampsie werd besloten de zwangerschap bij een amenorroe van 33 weken te termineren door middel van een sectio caesarea.

Er werd een dysmatuur meisje van 1100 gram geboren met na 1 minuut een Apgarscore 9, na 5 minuten 10. Het kind overleed op de derde dag na de geboorte aan een enterocolitis necroticans. Obductie werd niet toegestaan.

Het kraambed van de moeder was ongestoord. Bij nacontrole na 6 weken was de bloeddruk 130/80 mm Hg, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Een ondanks behandeling in ernst toenemende ernstige preëclampsie bij een nullipara rond 33 weken amenorroe. Het termineren van de zwangerschap bij een amenorroe van 33 weken lijkt gerechtvaardigd. De vroeg neonatale sterfte op de derde dag post partum aan een enterocolitis necroticans was obstetrisch niet vermijdbaar.

Parae:

Patiënte 1. 1981, gravida II, para I (vaginale baring bij een zwangerschapsduur van 37 weken, dysmatuur jongetje, 1850 gram), Nederlandse, 27 jaar, 74 kg werd in de 29e zwangerschapsweek vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst naar het AZR-D wegens hypertensie en groeiachterstand van de foetus.

De zwangerschap van deze anamnestic gezonde vrouw werd door de huisarts gecontroleerd. Wegens een bloeddrukstijging van 135/80 mm Hg in het eerste trimester naar 160/100 mm Hg in het begin van het tweede trimester kreeg patiënte vanaf de 22e zwangerschapsweek een zoutloos dieet en bedrust voorgeschreven. Hierop daalde de bloeddruk naar 150/90 mm Hg. Vanaf de 28e zwangerschapsweek kreeg zij daarnaast door de huisarts éénmaal per dag 25 mg hydrochloorthiazide voorgeschreven omdat de bloeddruk weer was opgelopen naar 150/100 mm Hg. Rond 29 weken amenorroe werd de verwijzende gynaecoloog geconsulteerd wegens groeiachterstand van de foetus. Op het CTG werd foetale nood vastgesteld op grond van een strak patroon met spontane deceleraties. Om deze reden werd besloten tot overplaatsing naar de afdeling obstetrie van het AZR-D.

Bij opname bedroeg de bloeddruk 120/85 mm Hg, er was geen proteïnurie. Bij obstetrisch onderzoek werd er een fundus uteri gevoeld, die tot één vinger boven de navel reikte. Bij echoscopisch onderzoek werd er een DBP gevonden van 6,9 cm, conform een amenorroe van 27-28 weken. Er was nagenoeg geen vruchtwater aanwezig. Het CTG leverde wederom tekenen op van foetale nood.

De hematocriet was sterk verhoogd (0,45), evenals het urinezuur (0,67 mmol/l), de overige laboratoriumbepalingen leverden geen afwijkingen op, geen proteïnurie.

Wegens het bestaan van foetale nood bij een zwangerschapsduur van 29 weken en een geschat gewicht van 900-1000 gram werd enkele uren na opname een sectio caesarea uitgevoerd. Er werd een dysmatuur meisje geboren van 780 gram met na 1 minuut een Apgarscore 7, na 5 minuten 8. De placenta, met een nettogewicht van 190 gram, vertoonde zowel recente als oude infarcten, naar schatting 20% van het parenchym innemend. Drie dagen post partum overleed het kind aan de gevolgen van een longbloeding. Obductie werd niet toegestaan.

Na de bevalling is de bloeddruk bij patiënte hoog gebleven, 130/95 mm Hg. Lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Vroege foetale groeivertraging bij een para met het klinische beeld van een vroeg opgetreden matige zwangerschapshypertensie. Ook gezien het hoog blijven van de diastolische bloeddruk post partum is hier mogelijk sprake geweest van preëxistente hypertensie, gemaskeerd door de fysiologische bloeddrukdaling in het eerste trimester. Wegens foetale nood bestond een indicatie om een sectio caesarea uit te voeren, hoewel het foetale gewicht te hoog werd geschat. De vroeg neonatale sterfte op de derde dag post partum aan de gevolgen van een massale longbloeding was niet vermijdbaar.

6.3.2. Een patiënte met longoedeem

Een negroïde Kaap Verdiane, 1980, gravida II, para O, abortus I, 26 jaar, gewicht onbekend, werd bij een amenorroe van 25 weken, na een tevoren ongestoord verlopen zwangerschap, elders opgenomen wegens immature weëenactiviteit. Zij werd hiervoor met succes behandeld met bedrust en oxyrenaline. Na enkele dagen ontwikkelde zij hypertensie tot 220/150 mm Hg, subjectieve preëclamptische verschijnselen en proteïnurie. Het aantal trombocyten was gedaald tot $54 \times 10^9/l$, fibrinogeen 3,9 g/l, er werden fibrineafbraakproducten aangetoond. Patiënte werd behandeld met phenobarbital, diazepam, dihydralazine en furosemide. Hierop daalde de bloeddruk, doch patiënte werd toenemend suf en bleef braken. Zij werd overgeplaatst naar onze afdeling.

Bij opname zagen wij een zieke, somnolente vrouw, bloeddruk 130/85 mm Hg, normale reflexen. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden vernaauwde arteriën gezien. De hoogte van de fundus uteri was conform de duur van de amenorroe van 26 weken, er werden foetale harttonen gehoord. De DBP bleek bij echoscopisch onderzoek conform de duur van de zwangerschap. Laboratoriumonderzoek leverde een Ht van 0,34, Na 120 mmol/l, K 3,75 mmol/l, lever- en nierfuncties ongestoord.

De sufheid en het braken werden toegeschreven aan de hyponatriëmie; zij kreeg daarom intraveneus NaCl 0,9% toegevend, op geleide van de CVD. Zij verbeterde hierop objectief en subjectief, zij braakte niet meer, de proteïnurie verdween. In de loop van de volgende dagen steeg de bloeddruk geleidelijk tot 160/120 mm Hg, ondanks intraveneuze toediening van diazepam continu en diazoxide intermitterend. Er ontstond wederom een sterke proteïnurie, het aantal trombocyten dat aanvankelijk was opgelopen tot ruim 200, daalde weer tot $90 \times 10^9/l$. Verder ontwikkelde zich snel een progressief longoedeem, bij normale CVD (8 cm H₂O) en goede vochtbalans. De arteriële zuurstofsaturatie daalde tot 76%. Hierop werd besloten de zwangerschap bij een amenorroe van 27½ week te termineren door middel van een sectio caesarea.

Er werd een jongetje geboren van 750 gram, Apgarscore 3 na 1 minuut, na 5 minuten 7. Durante operatione bleek er een partiële solutio placentae te zijn met een partiële Couvelaire uterus en oude en verse retroplacentaire stolsels. Postoperatief werd een Swan-Ganz katheter ingebracht, de wiggedruk bedroeg 10 mm Hg. Desondanks bleef het longoedeem gedurende een week onveranderd aanwezig; pas na 10 dagen kon de positieve drukbeademing worden gestaakt. Patiënte herstelde uiteindelijk geheel, zonder restverschijnselen. Het kind heeft zich onder intensieve zorg voorspoedig ontwikkeld en woog 12 weken na de geboorte 1500 gram.

Conclusie: Patiënte met, ondanks therapie, progressief verergerende preëclampsie, partiële solutio placentae en longoedeem. Er waren geen aanwijzingen voor een cardiogene oorzaak, zodat hier de diagnose Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (Hopewell, 1979) werd gesteld. Als pathogenese daarvan wordt gedacht aan een vermeerderde permeabiliteit van het vaatendotheel tengevolge van locale hypoxie op basis van vasospasmen in het longvaatbed. De trobopenie zou hierbij een bevorderende factor kunnen zijn. Aangezien voor het ARDS een mortaliteit van 50-60% wordt opgegeven was het snel beëindigen van de zwangerschap, gevolgd door positieve drukbeademing, de aangewezen behandeling.

6.3.3. *Bespreking*

De slechte resultaten verkregen bij deze 60 niet-representatieve patiënten kunnen ten dele worden verklaard door de negatieve selectie van deze groep: slechts de meest ernstige gevallen en vooral die met foetale groeivertraging, werden naar ons verwezen of overgeplaatst. In deze paragraaf werd alleen min of meer gedetailleerd ingegaan op de gevallen van intrauteriene vruchtdood, neonatale sterfte en longoedeem. In paragraaf 6.4.3.1 zal worden ingegaan op het probleem van het al dan niet termineren van de zwangerschap op foetale indicatie bij een jonge zwangerschapsduur en een vroege foetale groeivertraging. In hoofdstuk 10 zal worden teruggekomen op het ontstaan van longoedeem als complicatie van de behandeling van ernstige preëclampsie met plasmavolume-expansie. Uit het bovenbeschrevene is duidelijk dat het beleid ten aanzien van zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie per gynaecoloog, huisarts, verloskundige en ziekenhuis aanzienlijk verschilt. Wel werden in vrijwel alle gevallen de patiënten klinisch behandeld met bedrust en een (streng) zout beperkt dieet. Bij twee van de besproken patiënten werd een thiazide diureticum toegepast (waarvan eenmaal door de huisarts). Als antihypertensivum werd methyldopa, dihydralazine, hydralazine en diazoxide gebruikt. Behalve diazepam werd, bij één patiënte, ook nog de zogenaamde "cocktail lytique" toegepast.

6.4. *Resultaten van de obstetrische zorg bij representatieve patiënten met een eenlingzwangerschap*

Het hierna beschreven onderzoek omvat 235 nulliparae en 104 parae met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie. Het aantal nulliparae in de hypertensieve groep van 339 patiënten was 235 (69,3%) en in de algemene groep van 9.108 zwangeren 4.481 (49,2%). Dit verschil is significant ($p < 0,0001$). Omdat in de administratie van de afdeling geen onderscheid werd gemaakt tussen representatieve en niet-representatieve nulliparae en parae, konden de percentages representatieve nulliparae en parae met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie niet worden vergeleken met de percentages representatieve nulliparae en parae in de algemene groep zwangeren.

6.4.1. *Algemene gegevens*

In Tabel 6.6 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste uitgangsvariabelen van de groepen nulliparae en parae. Tussen beide groepen bestond geen significant verschil in diastolische uitgangsbloeddruk. Wel waren de nulliparae significant jonger ($p < 0,0001$), hadden zij een lager uitgangsgewicht en een iets lagere QI dan de parae ($p < 0,05$). Omdat slechts van 174 nulliparae en 69 parae de lichaamslengte bekend was, konden wij alleen bij deze groep de QI berekenen. Het aantal buitenlandse vrouwen was relatief kleiner bij de nulliparae dan bij de parae.

Tabel 6.6. Uitgangsvariabelen van de representatieve zwangeren met zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie of eclampsie.

	Nulliparae (n=235)	Parae (n=104)	Totaal (n=339)	p*
Gemiddelde leeftijd (jaren)	25,7 ± 4,0	28,6 ± 4,9	26,6 ± 4,5	<0,0001
Gestoorde obstetrische voorgeschiedenis	—	44		
Gemiddelde diastolische uitgangsbloeddruk (mm Hg)	75,6 ± 6,6	76,8 ± 5,8	75,9 ± 6,4	NS
Gemiddeld uitgangsgewicht (kg)	65,6 ± 10,4	69,6 ± 14,5	66,8 ± 11,9	<0,05
Gemiddelde QI	24,1 ± 3,6 (n=174)	26,1 ± 5,3 (n=69)	24,7 ± 4,3 (n=243)	<0,05
Aantal malen QI > 25	61	37	98	<0,01
Aantal NNL	43	29	72	<0,05

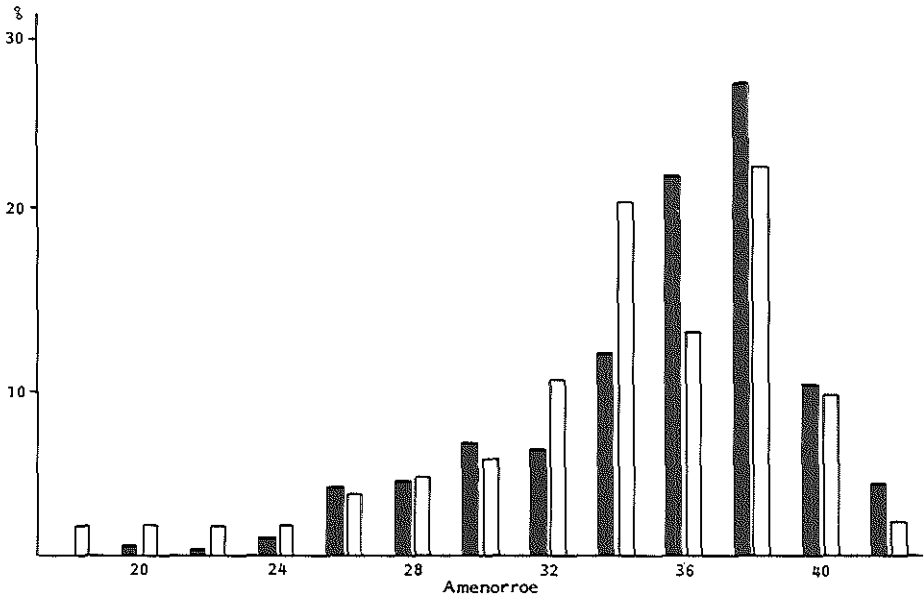
*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Vierenveertig parae hadden een gestoorde obstetrische voorgeschiedenis. Hieronder wordt een belaste anamnese verstaan voor zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie of eclampsie, intrauteriene vruchtdood, een kind met een laag geboortegewicht, partus immaturus of praematurus. Bij 28 patiënten werden eerdere graviditeiten gecompliceerd door zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie of eclampsie, waarvan 13 patiënten tevens een belaste anamnese hadden voor intrauteriene vruchtdood ($n = 10$) en/of partus immaturus of praematurus ($n = 6$) en/of een kind met een laag geboortegewicht ($n = 9$). Acht parae hadden een belaste anamnese voor een partus immaturus of praematurus al dan niet gecombineerd met een belaste anamnese voor intrauteriene vruchtdood ($n = 3$). Bij 6 zwangeren werden eerdere graviditeiten gecompliceerd door de geboorte van een kind met een laag gewicht, waarvan er één intrauterien was overleden. De gestoorde obstetrische voorgeschiedenis bij de overige 2 parae bestond uit de combinatie vroeggeboorte, een kind met een laag geboortegewicht en intrauteriene vruchtdood.

In Figuur 6.1 worden in een staafdiagram de percentages nulliparae en parae weergegeven, uitgezet tegen de zwangerschapsduur waarbij bij hen voor de eerste maal een diastolische bloeddruk van groter dan of gelijk aan 90 mm Hg werd vastgesteld. De amenorroe is verdeeld in intervallen van twee weken. Bij parae blijkt zwangerschapshypertensie vroeger in de zwangerschap te ontstaan dan bij nulli-

parae ($p < 0,05$). Het verschil is echter niet groot; bij de nulliparae ligt de mediane zwangerschapsduur waarbij voor het eerst zwangerschapshypertensie werd vastgesteld bij 36 weken (± 1 week), bij de parae is dat 34 weken (± 1 week).

De zwangerschapsduur waarbij het bestaan van hypertensie voor de eerste maal werd vastgesteld, behoeft niet gelijk te zijn aan de zwangerschapsduur waarbij de hypertensie ontstond. In het tweede en het begin van het derde trimester liggen de prenatale controles doorgaans 4-2 weken uiteen; het is daarom niet uitgesloten dat een hypertensie of preëclampsie die in, bijvoorbeeld, de 30e week wordt geconstateerd al enkele weken bestaat.



Figuur 6.1. De amenorroe waarbij voor de eerste maal zwangerschapshypertensie werd vastgesteld, in intervallen van 2 weken bij nulliparae - ■ ($n = 235$) en parae - □ ($n = 104$).

Toen de aan de zwangerschap gebonden hypertensieve afwijking voor het eerst werd vastgesteld hadden 226 van de 235 nulliparae en 102 van de 104 parae zwangerschapshypertensie, 8 nulliparae en twee parae preëclampsie en één nullipara eclampsie (Tabel 6.7). Het relatieve aantal nulliparae en parae dat primair klinisch werd behandeld is gelijk (27,2 versus 25,5%), doch meer nulliparae (54,0%) dan parae (45,2%) moesten, na aanvankelijke poliklinische behandeling alsnog worden opgenomen. Slechts 44 (18,7%) nulliparae en 31 (29,8%) parae werden voor zwangerschapshypertensie alleen poliklinisch behandeld.

Van de 64 nulliparae, die primair klinisch werden behandeld, hadden of ontwikkelden 17 (26,6%) preëclampsie of eclampsie, van de 26 parae 5 (19,2%) preëclampsie. Elf (8,7%) van de 127 nulliparae en 9 (19,1%) van de 47 parae, die na

Tabel 6.7. Indeling naar de eerste diagnose (I) en de uiteindelijke diagnose (II) na klinische en poliklinische behandeling van zwangeren met zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie.

	Nulliparae (n=235)		Parae (n=104)	
	n		n	
I				
zwangerschapshypertensie	226		102	
preëclampsie	8		8	
eclampsie	1		-	
II				
primair klinische behandeling	64		26	
zwangerschapshypertensie		47 (73.4%)		21 (80.8%)
preëclampsie/eclampsie		17 (26.6%)		5 (19.2%)
primair poliklinische behandeling	171		78	
secundair klinische behandeling	127		47	
zwangerschapshypertensie		116 (91.3%)		38 (80.9%)
preëclampsie		11 (8.7%)		9 (19.1%)
poliklinische behandeling	44		31	31
zwangerschapshypertensie		44		-
preëclampsie		-		-

aanvankelijk poliklinische behandeling toch vanwege het hypertensieve ziektebeeld werden opgenomen, hadden of ontwikkelden preëclampsie. De overige 207 nulliparae en 90 parae hielden matige of ernstige zwangerschapshypertensie.

In Tabel 6.8 worden de aantallen nulliparae en parae vermeld, onderverdeeld naar de amenorroe, waarbij bij hen voor de eerste maal een diastolische bloeddruk van groter dan of gelijk aan 90 mm Hg werd vastgesteld. Daarnaast worden in deze Tabel weergegeven de aantallen patiënten, die in het verloop van de graviditeit matige of ernstige zwangerschapshypertensie hielden en de aantallen patiënten die preëclampsie of eclampsie hadden of ontwikkelden. Bij nulliparae blijkt dat van de 58 zwangeren die tot en met 32 weken amenorroe hypertensie hadden ontwikkeld 31% (n = 18) preëclampsie of eclampsie had of uiteindelijk ontwikkelden. Na de 32e zwangerschapsweek neemt bij nulliparae met hypertensie de kans om preëclampsie te krijgen sterk af. Bij parae met zwangerschapshypertensie neemt de kans om preëclampsie te ontwikkelen bij een wat meer gevorderde zwangerschapsduur (rond 36 weken) af.

6.4.2. *Het laboratoriumonderzoek*

In het volgende zal worden ingegaan op de resultaten van het verrichte laboratoriumonderzoek. Het belang van de veneuze hematocriet bij patiënten met het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap kwam in hoofdstuk 2 en 5 aan de orde en zal ook in deze paragraaf worden besproken. Tevens zal in deze paragraaf

Tabel 6.8. De aantallen nulliparae (n=235) en parae (n=104) onderverdeeld naar de amenorroe, waarbij voor het eerst hypertensie werd vastgesteld, onderverdeeld naar de ernst van het hypertensieve syndroom dat zij hadden of uiteindelijk ontwikkelden.

Amenorroe bij vaststellen hypertensie (weken)	n	zwangerschapshypertensie		preëclampsie (eclampsie)	
		n	%	n	%
Nulliparae					
<29	27	18	66,7	9	33,3
29-30	16	12	75,0	4	25,0
31-32	15	10	66,7	5	33,3
33-34	28	26	92,9	2	7,1
35-36	51	46	90,2	5	9,8
37-38	64	62	96,9	2	3,1
39-40	24	23	95,8	1	4,2
41-43	10	10	100,0	0	
Parae					
<29	17	12	70,6	5	29,4
29-30	6	6	100,0	0	
31-32	11	9	81,8	2	18,2
33-34	21	17	81,0	4	19,0
35-36	14	11	78,6	3	21,4
37-38	23	23	100,0	0	
39-40	10	10	100,0	0	
41-43	2	2	100,0	0	

uitvoerig worden ingegaan op het belang van de urinezuurbepaling in serum en op de mogelijke oorzaak van de verhoogde urinezuurconcentratie in serum bij zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie. De pathofysiologische mechanismen die bij het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap ten grondslag liggen aan de afwijkende functietesten van nieren en lever werden in hoofdstuk 2 besproken.

6.4.2.1. De veneuze hematocriet

Het dimensieloze hematocrietgetal is de volumeverhouding tussen de erythrocytenkolom en de totale bloedkolom na centrifugeren van een hoeveelheid onstolbaar gemaakt, niet verdund, bloed. Als het aantal en het volume van de erythrocyten niet veranderen is de hematocriet een maat voor veranderingen in het plasmavolume.

Alvorens de hematocrietveranderingen bij zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie met een al dan niet in groei achterblijvende foetus te bestuderen, is het van belang de voor ons laboratorium geldende referentiewaarden van de veneuze hematocriet tijdens ongecompliceerde zwangerschappen te kennen.

Referentiewaarden

Er werd een transversale referentiecurve samengesteld van de hematocrietwaarden gerelateerd aan de duur van de amenorroe, ingedeeld in klassen van 4 weken,

verkregen bij vrouwen met een retrospectief ongecompliceerd verlopen zwangerschap. De hematocriet wordt bij alle zwangeren routinematig bepaald in het eerste trimester, in de loop van het tweede trimester en tegen het einde van het derde trimester. Zwangeren van wie de hematocrietwaarden werden gebruikt voor het samenstellen van de referentiecurve werden willekeurig gekozen uit de zwangeren onder controle in de polikliniek obstetrie van het AZR-D. Er moest sprake zijn van een, met name voor wat betreft de bloeddruk, ongecompliceerd verlopen graviditeit, geëindigd in de geboorte van een gezond kind met een geboortegewicht boven de 10e-percentiel volgens Kloosterman. Van 188 op deze wijze geselecteerde nulliparae en van 335 parae werd een hematocrietwaarde, gemeten tijdens een bepaalde zwangerschapsduur, gebruikt voor het bepalen van de referentiewaarden (Tabel 6.9).

Tabel 6.9. Referentiewaarden van de gemiddelde veneuze hematocriet (\pm SD) bepaald bij 523 zwangeren met een ongestoorde zwangerschap.

Weken amenorroe	Nulliparae (n=188)		Parae (n=335)	
	n	Hematocriet	n	Hematocriet
≤ 8	8	0.40 \pm 0.022	15	0.39 \pm 0.032
9-12	28	0.39 \pm 0.022	40	0.39 \pm 0.023
13-16	38	0.38 \pm 0.018	40	0.38 \pm 0.025
17-20	16	0.36 \pm 0.017	40	0.37 \pm 0.024
21-24	18	0.36 \pm 0.024	40	0.36 \pm 0.027
25-28	19	0.36 \pm 0.017	40	0.35 \pm 0.019
29-32	20	0.36 \pm 0.023	40	0.36 \pm 0.029
33-36	20	0.37 \pm 0.023	40	0.36 \pm 0.024
37-40	21	0.38 \pm 0.023	40	0.37 \pm 0.029

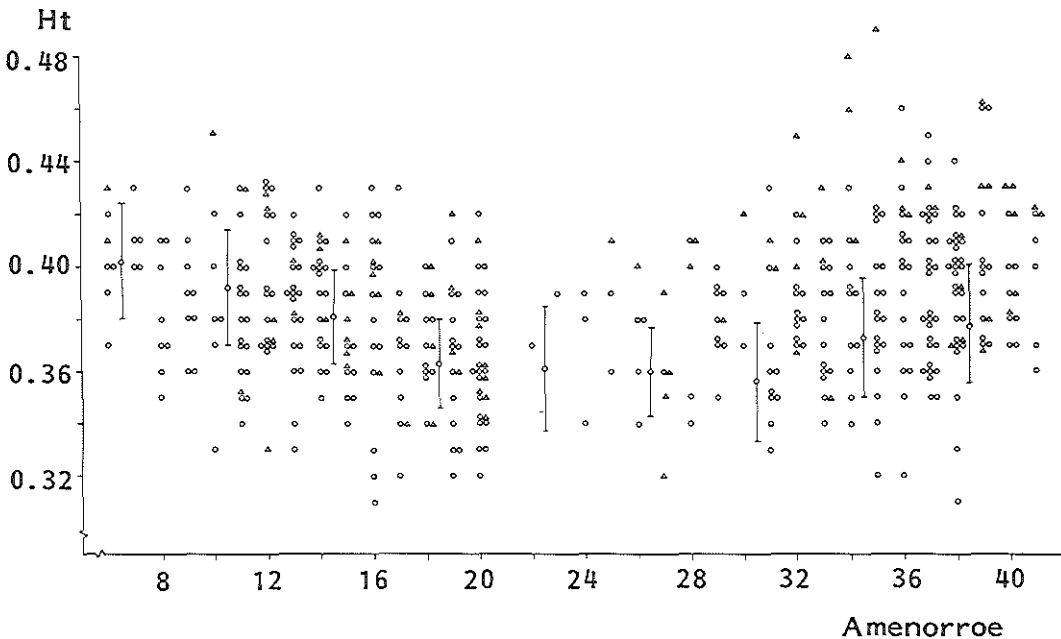
De uitgangshematocriet bij nulliparae en parae in het eerste trimester is gelijk en ook de daling van de hematocriet tot ongeveer 90% van de uitgangswaarde bij 29-32 weken verloopt bij nulliparae en parae gelijk. Bij een zwangere met een bloedvolume van 5 liter aan het begin van de zwangerschap en 6,5 liter in het derde trimester komt deze daling overeen met een toename van het plasmavolume van 35-40% tegenover een stijging van het erythrocytenvolume van slechts 15-20%.

De hematocriet bij patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie

In de figuren 6.2 en 6.3 is van 336 representatieve patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie uitgezet tegen de amenorroe in weken de eerst bepaalde hematocrietwaarde voor de 20e zwangerschapsweek en van 339 zwangeren de hematocrietwaarde in de tweede helft van de zwangerschap, bepaald op het moment dat hypertensie of soms reeds preëclampsie voor het eerst werd vastgesteld. Behalve onderscheid tussen nulliparae en parae worden ook de zwangeren, die een kind groter dan de 10e-percentiel volgens Kloosterman ter wereld brachten onderscheiden van de zwangeren, die een kind kregen met een geboortegewicht kleiner dan de 10e-percentiel. Eveneens worden in deze figuren de hematocriet-referentiewaarden + 1 SD weergegeven (Tabel 6.9).

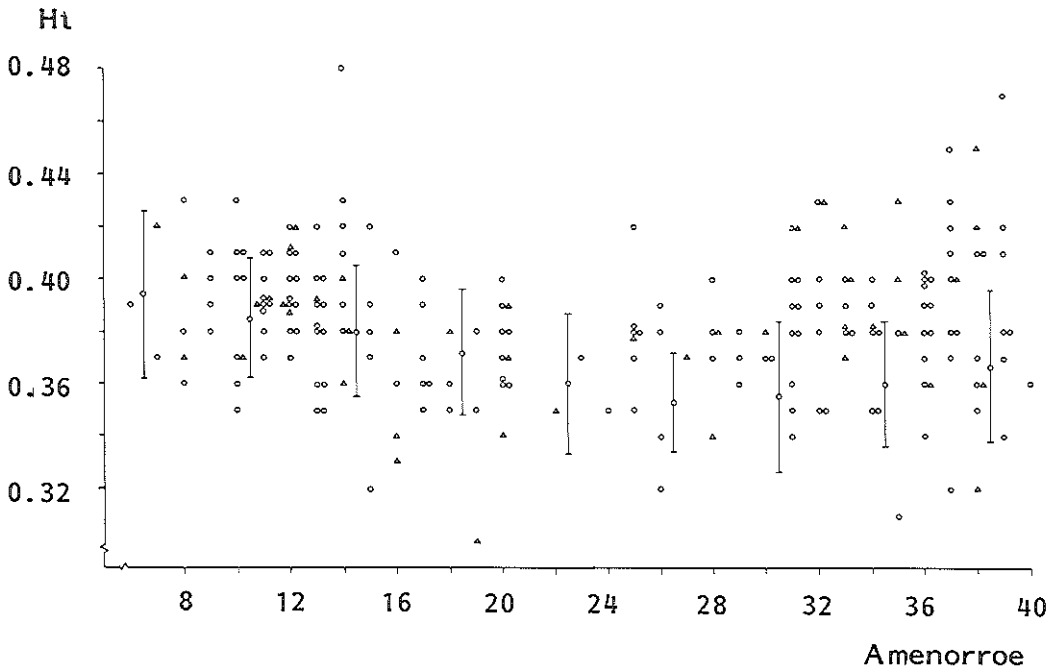
In de eerste helft van de zwangerschap liggen de hematocrietwaarden van de zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie gelijkelijk verdeeld om de weergegeven gemiddelde referentiewaarden. In de tweede helft van de zwangerschap, na het ontstaan van zwangerschapshypertensie of preëclampsie, blijkt er visueel een duidelijke verschuiving op te treden naar de hogere hematocrietwaarden (Figuur 6.2 en 6.3).

Voor de statistische toetsing van deze stijging van de hematocriet werd gebruik gemaakt van de toets van McNemar (zie paragraaf 4.3). Deze toets werd gebruikt om na te gaan of in het verloop van zwangerschappen, die werden gecompliceerd door zwangerschapshypertensie of preëclampsie, al dan niet gepaard met groeiachterstand van de foetus, bij een relatief groter aantal patiënten een stijging dan een daling van de hematocriet was opgetreden. Daartoe werd van elke patiënte de hematocrietwaarde bepaald in de eerste helft van de zwangerschap vergeleken met die verkregen in de tweede helft. In de figuren 6.2 en 6.3 werd een lijn getrokken, die



Figuur 6.2. De eerst bepaalde hematocrietwaarden in de eerste helft van de zwangerschap ($n = 233$) en de hematocrietwaarden in de tweede helft van de zwangerschap op het moment dat hypertensie werd vastgesteld ($n = 235$) bij 235 nulliparae met zwangerschapshypertensie of preëclampsie uitgezet tegen de amenorroe in weken. Tevens zijn de referentiewaarden ($\bar{x} \pm SD$) uit Tabel 6.9 weergegeven.

O - hematocrietwaarden bij zwangeren met een kind met een geboortegewicht groter dan de 10e-percentiel volgens Kloosterman. Δ - hematocrietwaarden bij zwangeren met een kind met een geboortegewicht kleiner dan de 10e-percentiel volgens Kloosterman.



Figuur 6.3. De eerst bepaalde hematocrietwaarden in de eerste helft van de zwangerschap ($n = 103$) en de hematocrietwaarden in de tweede helft van de zwangerschap op het moment dat hypertensie werd vastgesteld ($n = 104$) bij 104 parae met zwangerschapshypertensie of preëclampsie uitgezet tegen de amenorroe in weken. Tevens zijn de referentiewaarden ($\bar{x} \pm SD$) uit Tabel 6.9 weergegeven. ○ - hematocrietwaarden bij zwangeren met een kind met een geboortegewicht groter dan de 10e-percentiel volgens Kloosterman. △ - hematocrietwaarden bij zwangeren met een kind met een geboortegewicht kleiner dan de 10e-percentiel volgens Kloosterman.

de punten gelegen, één standaardafwijking boven de gemiddelden van de referentiewaarden, verbindt. Het relatieve aantal patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie bij wie de hematocrietwaarde in de eerste helft van de zwangerschap onder deze lijn lag en in de tweede helft daarboven, werd vergeleken met het relatieve aantal patiënten met in de eerste helft van de zwangerschap een hematocrietwaarde boven de genoemde lijn en in de tweede helft eronder. Hierdoor wordt een indruk verkregen over de "verschuiving" van de puntenwolk in de tweede helft van de zwangerschap ten opzichte van de referentiewaarden. Van twee nulliparae en één para waren geen hematocrietwaarden in de eerste helft van de zwangerschap bekend en bij 7 nulliparae werd de hematocriet pas bepaald in de 41e week van de zwangerschap, zodat 329 paar waarden van patiënten voor deze bewerking konden worden gebruikt.

In Tabel 6.10 wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten waarvan zowel in de eerste als tweede helft van de zwangerschap een hematocrietwaarde

Tabel 6.10. Het aantal patiënten met stijgende en dalende hematocrietwaarden ten opzichte van de lijn getrokken door de gemiddelde referentiewaarden (+ 1 SD).

	Nulliparae (n=226)			Parae (n=103)		
	n	%	p*	n	%	p*
stijgers	58	25,7	<0.001	35	34,0	<0.01
dalers	21	9,3		9	8,7	
geen verschil	147	65,0		59	57,3	
<i>Geboortegewicht</i>						
>10e-percentiel volgens						
Kloosterman	184			81		
stijgers	43	23,4	<0.01	25	30,9	<0.01
dalers	19	10,3		8	9,9	
<10e-percentiel volgens						
Kloosterman	42			22		
stijgers	15	35,7	<0.01	10	45,5	<0.01
dalers	2	4,8		1	4,5	
<i>Ernst van het hypertensieve syndroom</i>						
matige zwangerschapshypertensie						
stijgers	44	25,9	<0.01	24	31,6	<0.001
dalers	15	8,8		5	6,6	
ernstige zwangerschapshypertensie						
stijgers	8	27,6	NS	5		NS
dalers	4	13,8		2		
matige preëclampsie						
stijgers	3		NS	2		NS
dalers	2			1		
ernstige preëclampsie						
stijgers	3		NS	4		NS
dalers	0			1		

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

bekend was. Hierin worden de aantallen "stijgers" en "dalers" ten opzichte van de eerder genoemde lijn met elkaar vergeleken. In het merendeel van de groepen blijkt het relatieve aantal "stijgers" groter te zijn dan het relatieve aantal "dalers".

Er worden geen significante verschillen gevonden tussen het relatieve aantal "stijgers" in de groep zwangeren met een kind met een geboortegewicht boven de 10e-percentiel en dat bij zwangeren, die een kind met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel baarden. Het percentage "stijgers" neemt niet toe met de ernst van de hypertensieve afwijking. Tussen de groepen nulliparae en parae zijn geen significante verschillen aantoonbaar.

Om meer inzicht te krijgen in de mate van stijging van het hematocrietgetal in de afzonderlijke groepen werd vervolgens een lijn getrokken door de gemiddelde hematocrietreferentiewaarden vermeerderd met tweemaal de standaarddeviatie (Tabel 6.11). Ook nu weer blijken er in het merendeel van de groepen significant

Tabel 6.11. Het aantal patiënten met stijgende en dalende hematocrietwaarde ten opzichte van de lijn getrokken door de gemiddelde referentiewaarden (+ 2 SD).

	Nulliparae (n=226)			Parae (n=103)		
	n	%	p*	n	%	p*
stijgers	26	11,5	<0.05	12	11,6	<0.01
dalers	11	4,9		1	1,0	
geen verschil	189	83,6		90	87,4	
<i>Geboortegewicht</i>						
<i>>10e-percentiel volgens Kloosterman</i>						
stijgers	10	5,4	NS	7	8,6	<0.05
dalers	10	5,4		1	1,2	
<i><10e-percentiel volgens Kloosterman</i>						
stijgers	16	38,1	<0.001	5	22,7	<0.05
dalers	1	2,4		0		
<i>Ernst van het hypertensieve syndroom</i>						
<i>matige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	16	9,4	<0.05	9	11,8	<0.05
dalers	6	3,5		1	1,3	
<i>ernstige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	3	10,3	NS	2		NS
dalers	5	17,2		0		
<i>matige preëclampsie</i>						
stijgers	2		NS	0		
dalers	0			0		
<i>ernstige preëclampsie</i>						
stijgers	5		<0.05	1		NS
dalers	0			0		

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

meer "stijgers" dan "dalers" te zijn. Het relatieve aantal "stijgers" in de groep nulliparae met een kind met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel is significant groter ($p < 0,001$) dan in de groep nulliparae, die een kind met een geboortegewicht boven de 10e-percentiel baarden. Dit is ook het geval in de groep parae, alleen is het verschil net niet significant. In de groep parae met ernstige preëclampsie blijkt het relatieve aantal "stijgers" significant hoger ($p < 0,01$) te zijn dan bij de nulliparae met matige zwangerschapshypertensie. Voor het overige is er geen significante relatie tussen het relatieve aantal "stijgers" of "dalers" en de ernst van het hypertensieve syndroom. Ook tussen nulliparae en parae werden geen belangrijke verschillen waargenomen.

Bespreking

Zoals reeds werd besproken in paragraaf 2.2.1 neemt in de ongecompliceerde zwangerschap het plasmavolume vanaf een amenorroe van 6 weken toe met uiteindelijk gemiddeld 40% van de waarde buiten de zwangerschap. Het totale erythrocytenvolume stijgt gedurende de zwangerschap met gemiddeld ongeveer 25% van de uitgangswaarde. Dit betekent een fysiologische hemodilutie, waardoor een daling van de hematocriet optreedt.

De door ons bepaalde referentiewaarden van de veneuze hematocriet, gecorreleerd aan de amenorroe (figuren 6.2 en 6.3), illustreren deze fysiologische hemodilutie, die bij nulliparae bij een amenorroe van 29-32 weken (0,356) en bij parae bij een amenorroe van 25-28 weken (0,353) maximaal is. Er kon geen onderscheid worden gemaakt tussen zwangeren die wel en zwangeren die geen ijzerpreparaten en eventueel foliumzuur gebruikten, omdat het gebruik van deze middelen niet systematisch werd vermeld. Daarbij mogen we er vanuit gaan dat deze preparaten in gelijke mate werden voorgeschreven aan zwangeren in de referentiegroep als aan zwangeren in de groep hypertensieve patiënten.

Wallenburg en van Eijk (1984) vonden bij zwangeren onder controle in de polikliniek obstetrie van het AZR-D een gemiddelde hemoglobinewaarde van 8,0 mmol/l bij een amenorroe van 16 weken. Daarna kregen 21 patiënten dagelijks bij het ontbijt 525 mg ferrosulfaat (= 105 mg elementair ijzer) voorgeschreven. Vieren-twintig controle patiënten kregen geen ijzerpreparaat voorgeschreven. Bij de zwangeren, die ferrosulfaat kregen voorgeschreven, trad in het verloop van de zwangerschap slechts een geringe hemoglobinedaling op (bij 28 en 36 weken zwangerschap: hemoglobine gemiddeld 7,8 mmol/l). A terme was het hemoglobinegehalte weer op zijn uitgangsniveau: 8,0 mmol/l. Bij zwangeren die geen ijzerpreparaat kregen voorgeschreven, werd een grote daling van het hemoglobine gevonden: gemiddeld 7,5 mmol/l bij 28 weken zwangerschap, 7,6 mmol bij 36 weken zwangerschap en 7,8 mmol/l à terme.

Door Taylor en Lind (1976) werd reeds eerder eenzelfde verloop van de hematocriet tijdens de zwangerschap gevonden. Bij de aanvang van de zwangerschap hadden de zwangeren een gemiddelde hematocriet van 0,360. Bij zwangeren die vanaf het begin ijzerpreparaten kregen voorgeschreven, werd bij een amenorroe van 28-30 weken de laagste hematocrietwaarde vastgesteld (0,333). Daarna trad er een stijging op tot 0,360 à terme. Bij zwangeren die geen ijzerpreparaten kregen voorgeschreven, werd een progressieve daling van de hematocriet gevonden tot 0,324 bij een amenorroe van 33-34 weken. Daarna bleef de hematocriet tot de à terme periode praktisch gelijk (0,328). Deze hematocrietbepalingen werden evenals onze bepalingen verricht met een Coulter S. Hytten en Leitch (1971) vonden de grootste daling van de veneuze hematocriet rond een amenorroe van 34 weken (0,335), waarna stijging van het hematocrietgetal tot gemiddeld 0,358 à terme.

Het verloop van onze referentiewaarden van de veneuze hematocriet tijdens de zwangerschap komt overeen met het verloop van de hematocrietwaarden bepaald door Taylor en Lind (1976) bij zwangeren, die vanaf het begin van de graviditeit

ijzerpreparaten gebruikten. Dit kan worden verklaard door het feit dat ook in onze polikliniek obstetrie veelal ijzerpreparaten werden voorgeschreven bij een hemoglobinegehalte van minder dan 8,0 mmol/l.

Visueel (figuren 6.2 en 6.3) liggen de hematocrietwaarden bij patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie gemiddeld hoger dan bij gezonde zwangeren, wat past bij hemoconcentratie. Voor de 20e week liggen de hematocrietwaarden van zwangeren die later hypertensie zullen krijgen echter in het normale gebied. Dit geeft geen steun aan de veronderstelling dat er bij zwangeren die uiteindelijk zwangerschapshypertensie zullen ontwikkelen reeds lang voor de verschijnselen manifest worden een te klein plasmavolume bestaat (Blekta e.a., 1970; Liley, 1970; Duffus en MacGillivray, 1972; Coleman, 1978; Gallery e.a., 1979; zie paragraaf 2.2.1). Al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking is de hematocriet niet hoger. De significant hogere relatieve aantallen "stijgers" bij de hypertensieve zwangeren, die een kind met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel volgens Kloosterman ter wereld brachten, in vergelijking met de hypertensieve zwangeren met een kind met een hoger geboortegewicht voor de duur van de amenorroe, en de beelden van de figuren 6.2 en 6.3 suggereren een grotere hemoconcentratie in geval van achterblijvende foetale groei dan wanneer er geen sprake is van groeiachterstand van de foetus. Deze hemoconcentratie werd ook door Dunlop e.a. (1978) gevonden bij zwangeren die een dysmatuur kind ter wereld brachten. In geval van ernstige preëclampsie vonden Sagen e.a. (1982) bij zwangeren die een dysmatuur kind ter wereld brachten significant hogere hemoglobinewaarden dan bij zwangeren die een voldoende zwaar kind voor de duur van de zwangerschap baarden.

De vraag of het uitblijven van de hematocrietdaling of zelfs het optreden van een hematocrietstijging in het tweede trimester van de zwangerschap een voorspellende waarde heeft voor het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie of preëclampsie kan helaas niet worden beantwoord. Er werden niet systematisch bij alle zwangeren seriebepalingen gedaan van de hematocriet in het verloop van de graviditeit.

6.4.2.2. *De urinezuurconcentratie in serum*

Allereerst zal in deze paragraaf de referentiecurve van de urinezuurconcentratie in serum tijdens de normale zwangerschap worden beschreven. Vervolgens worden de waarden van de urinezuurconcentratie bij patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie met een al dan niet in groei achtergebleven foetus gegeven en besproken.

Referentiewaarden

Analoog aan de wijze waarop de referentiewaarden van de hematocriet werden verkregen, werd een curve samengesteld van de gemiddelde urinezuurconcentraties in serum, gecorreleerd aan de duur van de amenorroe, ingedeeld in termijnen van 4 weken. Uitsluitend de bij een bepaalde zwangerschapsduur verkregen urinezuurconcentratie van vrouwen met een achteraf als normaal beoordeelde zwangerschap werden voor dit doel gebruikt (zie paragraaf 6.4.2.1).

In het AZR-D wordt in de eerste helft van de zwangerschap bij iedere zwangere een uitgangswaarde van de urinezuurconcentratie in serum bepaald. In de tweede helft van de zwangerschap werd deze bepaling slechts bij een beperkt aantal vrouwen met een ongestoorde zwangerschap uitgevoerd. Het uiteindelijke aantal gezonde zwangeren van wie urinezuurconcentraties in de tweede helft van de zwangerschap beschikbaar waren is te klein om de waarden van nulliparae en parae afzonderlijk te bewerken (Tabel 6.12).

In de periode van 33-36 weken blijkt een significante stijging ($p < 0,01$) van de urinezuurconcentratie op te treden, die zich in de daarop volgende periode van 37-40 weken voortzet.

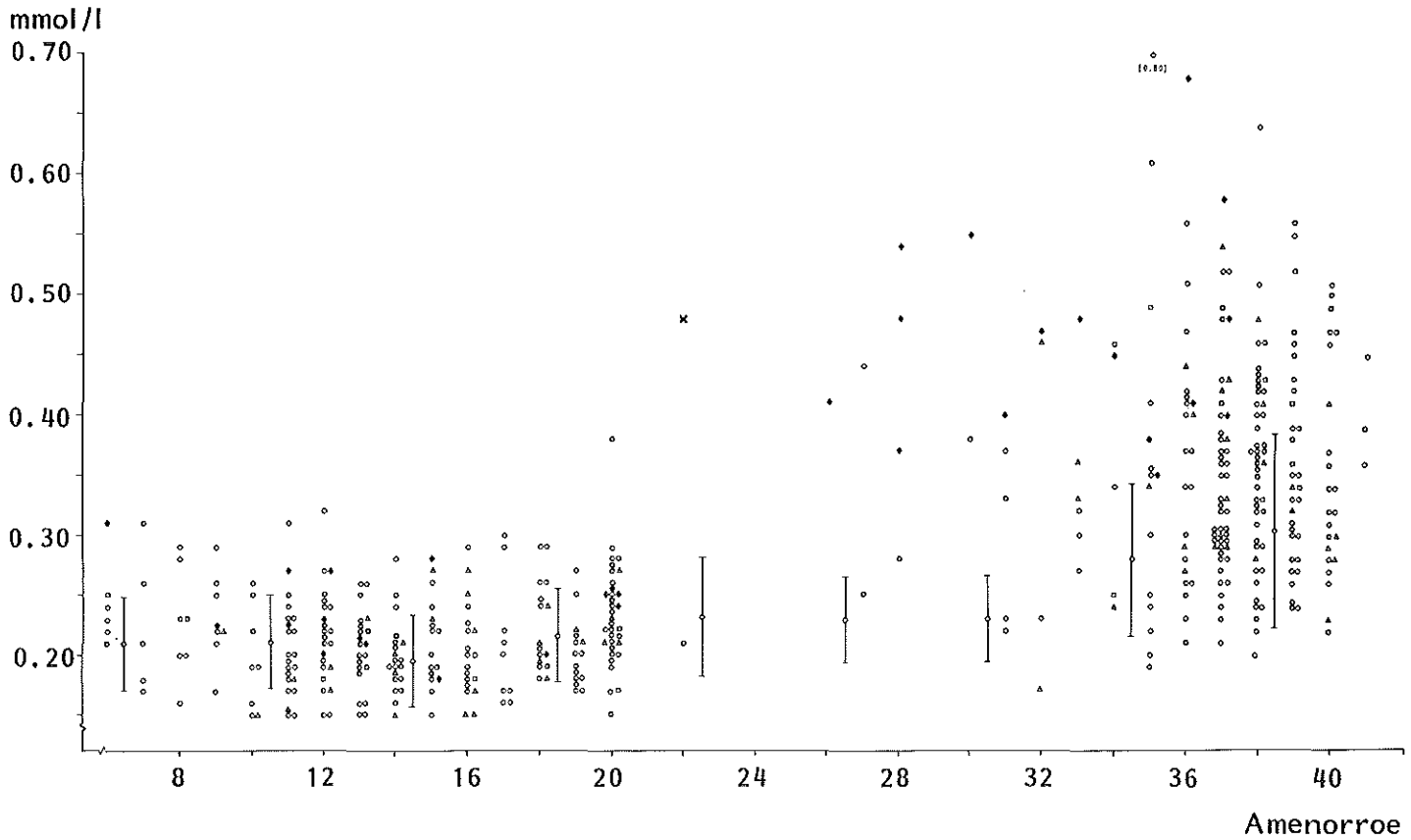
Tabel 6.12. Referentiewaarden van de gemiddelde urinezuurconcentratie in serum (± 1 SD) bepaald bij 245 zwangeren met een ongestoorde zwangerschap.

Weken amenorroe	Nulliparae en parae (n=245)	
	n	Urinezuurconc. (mmol/L)
≤ 8	21	$0,21 \pm 0,039$
9-12	41	$0,21 \pm 0,039$
13-16	40	$0,19 \pm 0,038$
17-20	40	$0,22 \pm 0,039$
21-24	23	$0,23 \pm 0,050$
25-28	18	$0,23 \pm 0,036$
29-32	21	$0,23 \pm 0,036$
33-36	21	$0,28 \pm 0,064$
37-40	20	$0,30 \pm 0,081$

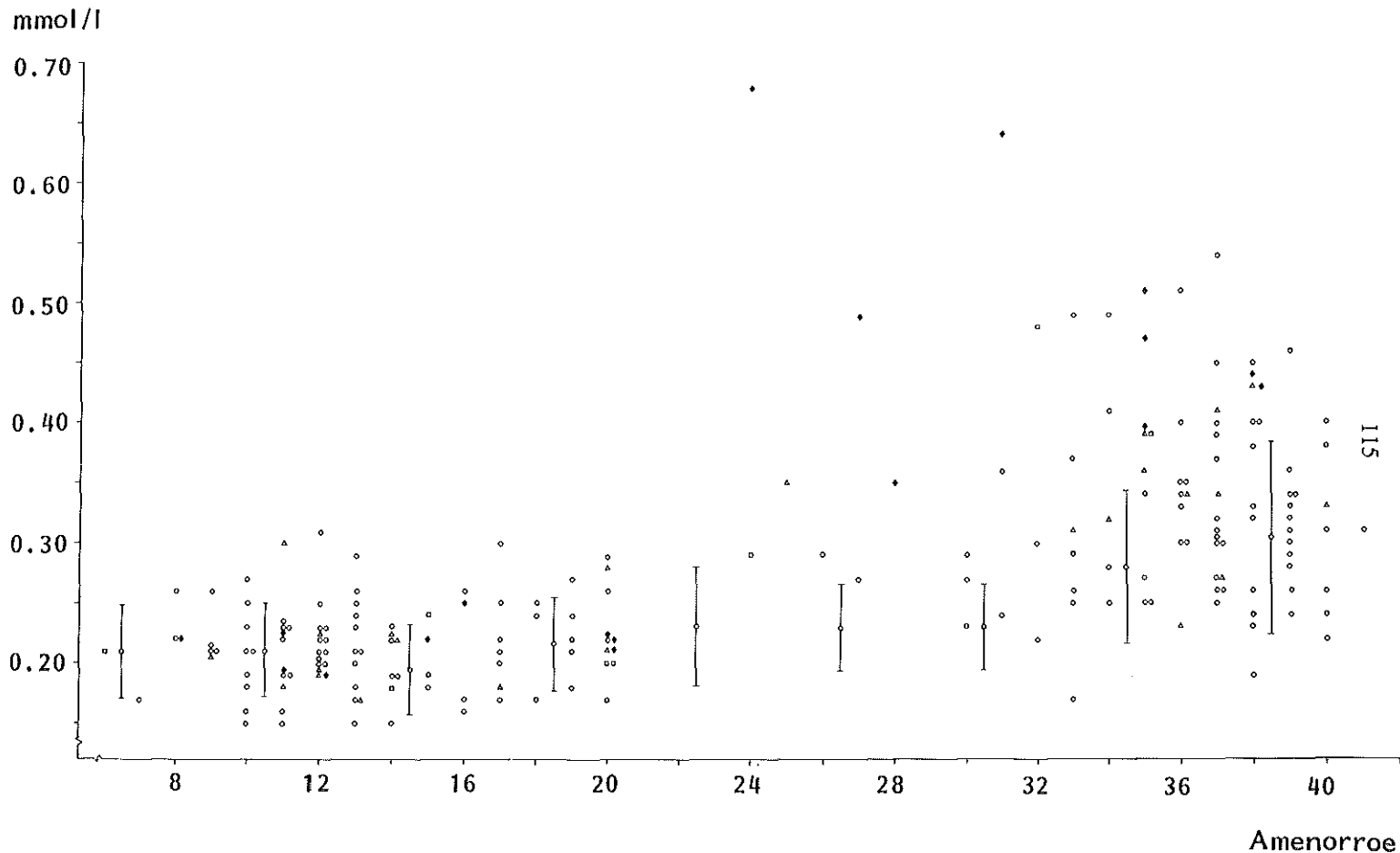
De urinezuurconcentratie in serum bij patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie

In de figuren 6.4 en 6.5 is voor 329 zwangeren met zwangerschapshypertensie of preëclampsie uitgezet de in de eerste helft van de zwangerschap bepaalde urinezuurconcentratie in serum en voor 323 zwangeren de urinezuurconcentratie bepaald in de tweede helft van de zwangerschap op het moment dat de zwangere zwangerschapshypertensie of soms reeds preëclampsie had ontwikkeld, uitgezet tegen de amenorroe in weken. Figuur 6.4 betreft de nulliparae, Figuur 6.5 de parae. In deze figuren zijn eveneens de in Tabel 6.12 gepresenteerde referentiewaarden weergegeven.

In de eerste helft van de zwangerschap liggen de urinezuurconcentraties gelijkmatig verdeeld rond de weergegeven referentiewaarden. Wanneer in de tweede helft van de zwangerschap een hypertensieve afwijking wordt vastgesteld is er visueel een duidelijke stijging van de urinezuurconcentraties in serum ten opzichte van de referentiewaarden. Evenals in paragraaf 6.4.2.1 werden ook hier lijnen getrokken door de gemiddelde referentiewaarden vermeerderd met één- en tweemaal de standaarddeviaties. Het aantal zogenaamde "stijgers" werd vergeleken met het aantal zogenaamde "dalers". Van 6 nulliparae en 4 parae waren geen



Figuur 6.4. De eerst bepaalde urinezuurconcentraties in het serum in de eerste helft van de zwangerschap ($n = 229$) en de urinezuurconcentraties in het serum in de tweede helft van de zwangerschap op het moment dat de hypertensie werd vastgesteld ($n = 225$) bij 229 nulliparae met matige zwangerschapshypertensie - O, ernstige zwangerschapshypertensie - Δ , matige preëclampsie - \square , ernstige preëclampsie - \blacklozen , eclampsie - \times , uitgezet tegen de amenorroe in weken. Tevens zijn de referentiewaarden ($\bar{x} \pm SD$) uit Tabel 6.11 weergegeven.



Figuur 6.5. De eerst bepaalde urinezuurconcentraties in het serum in de eerste helft van de zwangerschap ($n = 100$) en de urinezuurconcentraties in het serum in de tweede helft van de zwangerschap op het moment dat de hypertensie werd vastgesteld ($n = 98$) bij 100 parae met matige zwangerschapshypertensie - O, ernstige zwangerschapshypertensie - Δ , matige preëclampsie - \square , ernstige preëclampsie - \blacklozen , uitgezet tegen de amenorroe in weken. Tevens zijn de referentiewaarden ($\bar{x} \pm SD$) uit Tabel 6.11 weergegeven.

urinezuurconcentraties bekend, van 4 nulliparae en twee parae waren alleen de urinezuurconcentraties in serum bekend in de eerste helft van de zwangerschap. Bij drie nulliparae en één para werd de urinezuurconcentratie bepaald in de 41e week van de zwangerschap en bij één nullipara pas in de 43e week van de zwangerschap. Om deze redenen konden 318 paar waarden van patiënten voor deze bewerking worden gebruikt.

In Tabel 6.13 wordt een overzicht gegeven van het aantal patiënten van wie zowel in de eerste als in de tweede helft van de zwangerschap een urinezuurconcentratie bekend was. Hierin worden de aantallen "stijgers" en "dalers" ten opzichte van een lijn, die de punten één standaardafwijking boven de gemiddelden van de referentiewaarden verbindt, met elkaar vergeleken. In het merendeel van de groepen blijken er significant meer "stijgers" dan "dalers" te zijn. Zowel bij de nulliparae als bij de parae, die een kind met een geboortegewicht kleiner dan de 10e-percentiel ter

Tabel 6.13. Het aantal patiënten met stijgende en dalende urinezuurconcentratie ten opzichte van de lijn getrokken door de gemiddelde referentiewaarden (+ 1 SD).

	Nulliparae (n=221)			Parae (n=97)		
	n	%	p*	n	%	p*
stijgers	65	29,4	<0.001	32	33,0	<0.001
dalers	15	6,8		6	6,2	
geen verschil	141	63,8		59	60,8	
<i>Geboortegewicht</i>						
<i>>10e-percentiel volgens Kloosterman</i>						
stijgers	47	26,1	<0.001	21	27,6	<0.01
dalers	14	7,8		5	6,6	
<i><10e-percentiel volgens Kloosterman</i>						
stijgers	18	43,9	<0.001	11	52,4	<0.01
dalers	1	2,4		1	4,8	
<i>Ernst van het hypertensieve syndroom</i>						
<i>matige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	38	23,4	<0.001	17	23,9	<0.05
dalers	13	7,9		5	7,0	
<i>ernstige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	7	24,1		4		
dalers	1	3,4		1		
<i>matige preëclampsie</i>						
stijgers	7		<0.05	3	NS	
dalers	1			0		
<i>ernstige preëclampsie</i>						
stijgers	12		<0.001	8		<0.01
dalers	0			0		

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

wereld brachten blijkt het relatieve aantal "stijgers" significant groter ($p < 0,05$) te zijn dan bij zwangeren met een kind groter dan de 10e-percentiel.

Bij toepassing van de X^2 -toets voor aanpassing blijkt het relatieve aantal "stijgers" significant toe te nemen (Tabel 6.13; $p < 0,0001$) met de ernst van de hypertensieve afwijking. Deze trend blijkt ook uit de in de figuren 6.4 en 6.5 weergegeven puntenwolken. Tussen de groepen nulliparae en parae bestaan geen significante verschillen.

Uit tabel 6.14, waarin de relatieve aantallen "stijgers" en "dalers" ten opzichte van een lijn, die de punten twee standaardafwijkingen boven de gemiddelden van de referentiewaarden verbindt, worden gegeven, blijken dezelfde bevindingen met dit verschil dat nu alleen bij nulliparae, die een kind met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel baarden er een significant hoger relatief aantal "stijgers" was dan bij nulliparae, die een kind baarden met een geboortegewicht boven de 10e-percentiel. Bij parae werd dit verschil niet gevonden.

Tabel 6.14. Het aantal patiënten met stijgende en dalende urinezuurconcentratie ten opzichte van de lijn getrokken door de gemiddeld referentiewaarden (+ 2 SD).

	Nulliparae (n=221)			Parae (n=97)		
	n	%	p*	n	%	p*
stijgers	35	15,8	<0,001	12	12,4	<0,01
dalers	4	1,8		1	1,0	
geen verschil	182	82,4		84	86,6	
<i>Geboortegewicht</i>						
<i>>10e-percentiel volgens</i>						
Kloosterman	180			76		
stijgers	22	12,2	<0,001	10	13,2	<0,01
dalers	4	2,2		1	1,3	
<i><10e-percentiel volgens</i>						
Kloosterman	41			21		
stijgers	13	31,7	<0,001	2	9,5	NS
dalers	0			0		
<i>Ernst van het hypertensieve syndroom</i>						
<i>matige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	16	9,8	<0,01	3	4,2	NS
dalers	4	2,4		0		
<i>ernstige zwangerschapshypertensie</i>						
stijgers	4	13,8	<0,05	1		NS
dalers	0			1		
<i>matige preëclampsie</i>						
stijgers	4		<0,05	2		NS
dalers	0			0		
<i>ernstige preëclampsie</i>						
stijgers	10		<0,01	6		<0,05
dalers	0			0		

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Bespreking

Reeds in 1925 maakten Stander e.a. melding van verhoogde urinezuurconcentraties in het serum bij zwangeren met preëclampsie. Deze bevinding werd daarna door vele andere onderzoekers bevestigd en op het ogenblik wordt een verhoging van de urinezuurconcentratie bij een zwangere over het algemeen beschouwd als een vroeg teken van het hypertensieve syndroom (Bonnar e.a., 1976).

Hoewel de bij zwangeren met hypertensie en preëclampsie vaak verminderde glomerulaire filtratie een oorzaak kan zijn voor een verminderde urinezuurexcretie (Hayashi, 1956), duiden de resultaten van verschillende onderzoekers erop dat hiermee de verhoogde serumurinezuurconcentraties toch niet volledig kunnen worden verklaard (Fadel e.a., 1976). Een toename van de reabsorptie van urinezuur in de proximale tubuli van de nier (Seitchik, 1953) en een afname van de uitscheiding via de nier door melkzuuracidose (Handler, 1960) zouden mogelijk ook bijdragen aan de te hoge urinezuurconcentratie in het serum. Tevens is gesuggereerd dat een verhoogde produktie van urinezuur door de foetoplacentaire eenheid zou kunnen bijdragen aan een verhoogde urinezuurconcentratie in het moederlijk serum. Uit een aantal onderzoeken lijkt namelijk naar voren te komen dat de urinezuurconcentratie in serum van navelstrengbloed iets hoger is dan in serum van veneus moederlijk bloed (Rubaltelli en Formentin, 1968; Serr e.a., 1963; Monkus e.a., 1970; Kraus, 1970). Deze onderzoekers suggereren dan ook dat urinezuur van de foetus door diffusie via de placenta zou kunnen overgaan naar de maternale circulatie. In een onderzoek van Wallenburg en van Kreel (1980) kon dit echter niet worden aangetoond; de urinezuurconcentraties direct post partum in het serum van veneus moederlijk bloed en arterieel navelstrengbloed waren gelijk bij zowel normotensieve als hypertensieve zwangeren. Een belangrijke bijdrage door de foetus aan de moederlijke urinezuurpool is eveneens onwaarschijnlijk op grond van de onderzoeken van Wallenburg en van Kreel (1978) en van Kreel en Wallenburg (1978) bij zwangere rhesusapen. Deze onderzoekers vonden een transplacentaire klaring van urinezuur van slechts 5 ml per minuut per kg foetaal gewicht. Dit wijst op het bestaan van een door de membraaneigenschappen van de placenta sterk beperkte klaring. Daarnaast blijkt uit andere bevindingen bij de mens van dezelfde onderzoekers (Wallenburg en van Kreel, 1980) dat de urinezuurconcentratie in serum van capillair kinderlijk bloed, durante partu verkregen uit de foetale hoofdhuid, significant lager is dan de urinezuurconcentratie in serum van veneus moederlijk bloed.

Bij niet-zwangeren bedraagt de urinezuurklaring 6-12 ml/minuut en is de urinezuurconcentratie in serum 0,20-0,35 mmol/l. Vroeg in de zwangerschap neemt de urinezuurklaring toe tot 12-20 ml/minuut, waardoor, bij gelijkblijvende productie, de urinezuurconcentratie in serum daalt (Hyttén en Chamberlain, 1980). Wellicht tengevolge van de kleine aantallen en de relatief grote spreiding komt deze daling niet tot uiting in onze referentiewaarden. De urinezuurconcentratie blijft tot 32 weken amenorroe min of meer constant om tegen het einde van de zwangerschap weer te stijgen (Tabel 6.11). Dit zou kunnen worden veroorzaakt door een toename van de reabsorptie van urinezuur in de tubuli (Hyttén en Chamberlin, 1980).

De urinezuurconcentratie stijgt in geval van zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie. Deze hogere waarden zouden reeds kunnen worden aangetoond enige tijd voordat hypertensie kan worden vastgesteld (Redman e.a., 1976). Dit hebben wij niet kunnen nagaan omdat er niet systematisch bij alle zwangeren seriebepalingen werden gedaan van de urinezuurconcentratie in serum in het verloop van de graviditeit. Wel blijkt de urinezuurconcentratie in de eerste helft van de zwangerschap niet verhoogd te zijn bij zwangeren die later een aan zwangerschap gebonden hypertensief syndroom ontwikkelen.

Uit de figuren 6.4 en 6.5 blijkt dat in onze patiëntengroep een positieve samenhang bestaat tussen de hoogte van de urinezuurconcentratie in serum en de ernst van de hypertensieve afwijking; met een toenemende mate van ernst van het hypertensieve syndroom neemt het relatieve aantal "stijgers" in urinezuurconcentratie toe (Tabel 6.13 en 6.14). Deze bevindingen komen overeen met hetgeen ook door Stander en Cadden (1934) en Lancet en Fisher (1956) werd gevonden. Volgens Dunlop e.a. (1978) zou de urinezuurconcentratie en de renale reabsorptie van urinezuur zijn verhoogd in geval van groeiachterstand van de foetus. Deze bevinding wordt eveneens gesteund door de gegevens uit onze patiëntengroep; er zijn significant hogere relatieve aantallen "stijgers" bij de hypertensieve zwangeren, die een kind met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel ter wereld brachten in vergelijking met de hypertensieve zwangeren, die een kind met een hoger geboortegewicht voor de duur van de amenorroe baarden (Tabel 6.13 en 6.14). Tussen nulliparae en parae worden geen noemenswaardige verschillen waargenomen.

6.4.2.3. *De kreatinineconcentratie in serum en de kreatinineklaring*

Bij 339 patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie werd de kreatinineconcentratie in het serum bepaald vanaf het begin van het ontstaan van het ziektebeeld, al naar gelang de ernst van de hypertensie met wisselende intervallen. De hoogste waargenomen waarde van de kreatinineconcentratie in serum per patiënt werd voor dit onderzoek gebruikt. Een kreatinineconcentratie in het serum van $75 \mu\text{mol/l}$ werd arbitrair als bovengrens van normaal beschouwd. Alleen bij zwangeren, die een kreatinineconcentratie in het serum hadden van meer dan $75 \mu\text{mol/l}$ werd de 24-uurs-endogene kreatinineklaring bepaald. Een kreatinineklaring van 120 ml/minuut werd arbitrair als ondergrens van normaal beschouwd. Van de nulliparae met zwangerschapshypertensie had 28,0% een verhoogde kreatinineconcentratie, tegen slechts 11,1% van de parae. Bij het bestaan van preëclampsie of eclampsie wordt bij 50,0% van de nulliparae en 71,4% van de parae een verhoogde kreatinineconcentratie gevonden. Al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking neemt het relatieve aantal patiënten met een hoge kreatinineconcentratie in het serum significant ($p < 0,005$) toe (Tabel 6.15).

Zoals te verwachten is, was in 90% ($n = 83$) van de 92 gevallen waarin de kreatinineconcentratie te hoog was (spreiding $76\text{-}183 \mu\text{mol/l}$, mediaan $86 \mu\text{mol/l}$), de kreatinineklaring te laag. De spreiding bij deze 92 zwangeren was $32\text{-}133 \text{ ml/minuut}$, mediaan 81 ml/minuut . Wel was er in individuele gevallen vrij vaak

sprake van discrepantie tussen de gemeten kreatinineconcentratie in serum en de berekende kreatinineklaring. De klaring was niet zelden lager dan verwacht bij een bepaalde serumkreatinineconcentratie, waarschijnlijk ten gevolge van een foutief te laag gemeten urinevolume per 24 uur.

Tabel 6.15. Zwangeren met een kreatinineconcentratie in serum hoger dan $75 \mu\text{mol/l}$, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=235)			Parae (n=104)			p*
	kreat.conc. $>75 \mu\text{mol/l}$			kreat.conc. $>74 \mu\text{mol/l}$			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	177	46	26.0	77	6	7.8	<0.001
ernstige zwangerschapshypertensie	30	12	40.0	13	4	30.8	NS
matige preëclampsie	11	3	27.3	5	2	40.0	NS
ernstige preëclampsie	16	10	62.5	9	8	88.9	NS
eclampsie	1	1					
X ² -toets voor aanpassing	p < 0.005			p < 0.0001			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Bespreking

Terwille van de onderlinge vergelijkbaarheid heeft het voordelen om de kreatinineklaring uit te drukken ten opzichte van de lichaamsmassa door bijvoorbeeld de gevonden waarden te corrigeren naar het lichaamsoppervlak (Sims en Krantz, 1958). Dit werd echter in de afdeling obstetrie van het AZR-D niet gedaan. Door het toenemen van de kreatinineklaring tijdens de zwangerschap neemt, bij ongeveer gelijk blijvende produktie, de kreatinineconcentratie in serum af.

Bij een aantal patiënten met aan zwangerschap gebonden hypertensieve afwijkingen nemen de renale plasmadoorstroming en de glomerulaire filtratie af (Lindheimer e.a., 1980). Volgens onze bevindingen (Tabel 6.15) neemt het relatieve aantal patiënten met een gestoorde nierfunctie toe met een toenemende mate van ernst van het hypertensieve syndroom. Deze verslechtering van de nierfunctie wordt veroorzaakt door vernauwing van de glomerulaire capillairen tengevolge van zwelling van de endotheelcellen (Spargo e.a., 1959), waardoor de doorstromingsweerstand van de arteriolen hoger wordt en de perfusie in de glomeruli daalt (zie paragraaf 2.3.2). Door deze pathologische processen neemt, zoals ook wij in ons materiaal zien, de kreatinineklaring af en tengevolge daarvan de kreatinineconcentratie in het serum toe.

Voor het veel lagere percentage parae dan nulliparae met een verhoogde kreatinineconcentratie bij het bestaan van matige zwangerschapshypertensie hebben wij geen verklaring. Opvallend is wel dat tussen de urinezuurconcentraties geen verschil bleek te bestaan.

6.4.2.4. De leverfuncties .

Ter beoordeling van de leverfunctie werd bij 213 van de 297 patiënten met zwangerschapshypertensie en bij alle 42 patiënten met preëclampsie of eclampsie een aantal bepalingen verricht. De leverfunctie werd niet bij alle patiënten met matige en ernstige zwangerschapshypertensie onderzocht, in een aantal gevallen omdat zij kort na het vaststellen van de hypertensie bevielen.

Bepaald werden de totale bilirubineconcentratie ($N = 2-12 \mu\text{mol/l}$), de lactaatdehydrogenase (LDH; $N = 150-350 \text{ U/L}$), glutanaat-oxalaatacetaat-transaminase (GOT; $N = 5-30 \text{ U/l}$) en glutanaat-pyruvaat-transaminase (GPT; $N = 5-30 \text{ U/l}$) concentraties. Als normaalwaarden werden de waarden van niet-zwangeren, bepaald in het laboratorium van het AZR-D gehanteerd. Behoudens een geringe daling van de LDH-concentratie veranderen deze waarden in de zwangerschap niet (Kloosterman, 1985). Wanneer twee van deze 4 bepalingen hogere waarden opleverden dan de bovengrens van normaal, werd gesproken van gestoorde leverfuncties. De hoogste waargenomen waarde bij elke patiënt werd gebruikt voor dit onderzoek.

Er is een tendens tot toename van het relatieve aantal patiënten met afwijkende leverfuncties al naar gelang de ernst van de hypertensieve afwijking toeneemt, vooral bij parae (Tabel 6.16). Alleen in geval van ernstige preëclampsie werden gestoorde leverfuncties significant frequenter ($p < 0,05$) bij parae dan bij nulliparae waargenomen, doch gezien de kleine aantallen behoeft hieraan niet zonder meer betekenis te worden gehecht. Tussen de andere groepen waren geen significante verschillen (Tabel 6.16) in relatieve aantallen patiënten met gestoorde leverfuncties.

Tabel 6.16. Zwangeren met gestoorde leverfuncties ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=183)			Parae (n=77)			p*
	gestoorde leverfuncties			gestoorde leverfuncties			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	131	13	9,9	51	2	3,9	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	24	1	4,2	12	1	8,3	NS
matige preëclampsie	11	2	18,2	5	1	20,0	NS
ernstige preëclampsie	16	1	6,3	9	5	55,6	<0,05
eclampsie	1	1					
X ² -toets voor aanpassing	NS			p < 0,005			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Bespreking

Voor een beschrijving van de pathologisch-anatomische laesies in de lever, die mede verantwoordelijk zijn voor de gestoorde leverfuncties, wordt verwezen naar paragraaf 2.3.3. Opvallend is het toch vrij grote aantal vrouwen met leverfunctiestoornissen bij matige zwangerschapshypertensie. Daar om eerder genoemde redenen slechts bij 131 van de 177 nulliparae en bij 51 van de 77 parae met matige

zwangerschapshypertensie de leverfunctie werd onderzocht, zou hier sprake kunnen zijn van "bias" op basis van selectie. Ook Borglin (1959), Theisen e.a. (1961), Maqueo e.a. (1964), Dass en Bhagwanani (1964), Ylöstalo (1970), Aarnoudse e.a. (1986) beschrijven leverfunctiestoornissen bij patiënten met matige zwangerschapshypertensie.

Zes van de 18 nulliparae en 4 van de 9 parae met leverfunctiestoornissen hadden tevens een laag trombocyten aantal. Dit betrof onder andere 5 van de 15 patiënten met matige zwangerschapshypertensie. Dit is in overeenstemming met de histologische afwijkingen in leverbiopten van zwangeren met het klinische beeld van matige zwangerschapshypertensie en leverfunctiestoornissen (zie paragraaf 2.3.3) die door Aarnoudse e.a. (1986) werden gevonden. Deze afwijkingen komen overeen met die van patiënten met een ernstige preëclampsie en het "HELLP-syndroom" zoals dat door Weinstein in 1982 werd beschreven.

6.4.2.5. Stollingsstatus en trombocyten

Tijdens de zwangerschap stijgt de fibrinogeenconcentratie met 30-50% (Martin, 1980) en neemt toe van 2,5-4,0 g/l buiten de zwangerschap tot zelfs 6 g/l tijdens de zwangerschap (Hyttén en Chamberlain, 1980). In het AZR-D werd tijdens de onderzoeksperiode een fibrinogeen gehalte tussen 2,5 en 5,3 g/l als normaal beschouwd tijdens de zwangerschap.

Tengevolge van hemodilutie daalt het aantal trombocyten ten tijde van de zwangerschap iets en varieert tijdens de ongestoorde zwangerschap tussen $120-290 \times 10^9/l$ (Wallenburg en Rotmans, 1982). Wanneer het aantal trombocyten gelijk was aan of minder bedroeg dan $120 \times 10^9/l$ werd gesproken van een te laag trombocyten aantal.

In het AZR-D werd tijdens de onderzoeksperiode de normaalwaarde van de fibrine afbraakprodukten (FDP) tijdens de zwangerschap, bepaald volgens Laurell en de Welcotest, op minder dan 40 mg/l gesteld.

Slechts bij een beperkt aantal patiënten met zwangerschapshypertensie of preëclampsie werd een stollingsstatus bepaald. Ook nu weer werden de meest afwijkende bevindingen gebruikt voor dit onderzoek (Tabel 6.17).

Tabel 6.17. Zwangeren bij wie stollingsstoornissen werden gevonden (n= het aantal patiënten bij wie de bepalingen werden uitgevoerd), ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	F.D.P. >40 mg/l	Trombocyten <120×10 ⁹ /l	Fibrinogeen <2,5 g/l	Totaal	
matige zwangerschapshypertensie	1 (n= 9)	8 (n=91)	0 (n=14)	8 (n=93)	8.6%
ernstige zwangerschapshypertensie	0 (n= 1)	2 (n=18)	2 (n= 5)	4 (n=18)	22.2%
matige preëclampsie	0 (n= 1)	2 (n= 9)	1 (n= 3)	3 (n= 9)	33.3%
ernstige preëclampsie	4 (n=11)	6 (n=22)	1 (n=13)	8 (n=22)	36.4%
eclampsie	1 (n= 1)	1 (n= 1)	1 (n= 1)	1 (n= 1)	
X ² -toets voor aanpassing	NS	p < 0.005	NS	p < 0.001	

Tussen nulliparae en parae werden geen verschillen gevonden in relatieve aantallen patiënten met een gestoorde stollingsstatus, zodat wordt volstaan met het geven van de aantallen en percentages afwijkende waarden van de totale patiëntengroep ($n = 143$). Er is een tendens tot toename van het relatieve aantal patiënten met een laag aantal trombocyten al naar gelang de ernst van de hypertensieve afwijking toeneemt.

Bespreking

Daar slechts bij 143 van de 339 patiënten met zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie of eclampsie het aantal trombocyten en/of een min of meer uitgebreide stollingsstatus werd bepaald, bestaat er zeker grote kans op "bias" op basis van selectie. Uit dit beperkte aantal geselecteerde gevallen lijkt echter toch naar voren te komen dat slechts in een gering aantal gevallen van zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie een gestoorde stollingsstatus optreedt. Deze bevindingen komen overeen met die van Pritchard e.a. (1976). Zij onderzochten de stollingsstatus bij zwangeren met eclampsie. Zij vonden bij 28 van de 95 patiënten (19%) een trombopenie, bij 19 van de 38 patiënten (50%) een verlengde trombinetijd en bij twee van de 65 patiënten (3%) een stijging van de FDP. In ons onderzoek neemt het relatieve aantal patiënten met een trombopenie significant toe met een toenemende mate van ernst van het hypertensieve syndroom (Tabel 6.17). Dit is in overeenstemming met de waargenomen verkorte trombocytenoverleving bij zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie (Wallenburg en Rotmans, 1982).

Tien van de 19 patiënten met een trombopenie hadden leverfunctiestoornissen. Hieronder waren ook 5 van de 8 patiënten met matige zwangerschapshypertensie.

Het is opvallend dat in onze patiëntengroep het percentage patiënten met te veel fibrine afbraakprodukten in het bloed hoog is: 26,1% ($n = 6/23$). Bijna zeker berust dit op selectie, immers meestal alleen in geval van een laag trombocyten aantal werden de FDP in het bloed bepaald.

Het antitrombine III, een belangrijke endogene remmer van de bloedstolling, werd in de onderzoeksperiode nog niet door ons bepaald. Door Weenink (1983) werd een klinische relevante daling van antitrombine III gevonden in plasma tijdens de graviditeit bij patiënten met door de zwangerschap veroorzaakte of verergerde hypertensie.

Pritchard e.a. (1976) concludeerden uit hun bevindingen dat stollingsstoornissen het gevolg zijn van (pre)eclampsie en niet de oorzaak daarvan. Onze bevindingen steunen deze conclusie.

6.4.3. De zwangerschapsduur bij de baring

Zangeren die pas à terme hypertensie ontwikkelen, kunnen vanzelfsprekend niet meer prematuur bevallen. Om het mogelijke verband tussen het tijdstip van ontwikkelen van de hypertensie en het al dan niet bevallen in de immature of premature periode na te gaan, wordt daarom alleen de groep zwangeren in beschouwing genomen, bij wie de hypertensie voor de 38e zwangerschapsweek werd vastgesteld.

Dit betreft 137 nulliparae en 69 parae. Hiervan bevielen 3 nulliparae (2,2%) en 2 parae (2,9%) in de immature periode, 33 nulliparae (24,0%) en 21 parae (30,4%) in de premature periode (Tabel 6.18).

Tabel 6.18. De amenorroe ten tijde van de diagnose van de hypertensieve afwijking en ten tijde van de partus, bij nulliparae en parae.

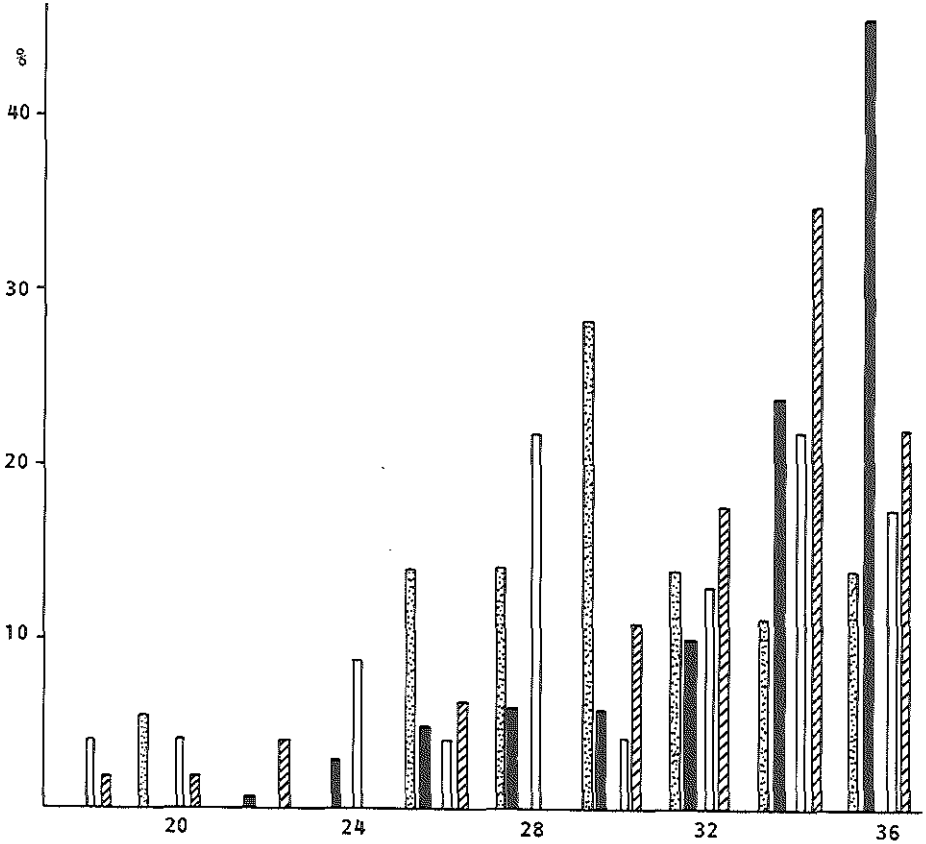
Amenorroe bij vaststellen hypertensie (weken)	Nulliparae (n=235)			Parae (n=104)		
	16-28	29-37	>37	16-28	29-37	>37
hypertensie (weken)						
16-28	3	10	14	2	6	9
29-36		23	87		15	37
≥37			98			35

De amenorroe waarbij de hypertensie of preëclampsie voor de eerste maal werd vastgesteld bij de groep zwangeren die immatuur of prematuur beviel, werd vergeleken met die bij de groep zwangeren, die à terme beviel. In Figuur 6.6 worden in een staafdiagram de percentages nulliparae en parae weergegeven, uitgezet tegen de zwangerschapsduur waarbij voor het eerst een diastolische bloeddruk van groter dan of gelijk aan 90 mm Hg werd vastgesteld. Behalve in pariteit wordt in dit diagram ook onderscheid gemaakt tussen partus immaturus of praematurus en partus à terme. Het blijkt dat bij de 36 nulliparae, die in de immature en premature periodes bevielen, significant ($p < 0,001$) eerder in de zwangerschap de hypertensie werd vastgesteld dan bij de 101 nulliparae die in de à terme periode bevielen. Bij parae is dit verschil ook aanwezig, doch niet statistisch significant. De mediane amenorroe waarbij de hypertensie werd vastgesteld ligt voor nulliparae die immatuur of prematuur bevielen bij 30 weken (± 1 week) en voor parae bij 32 weken (± 1 week), voor de nulliparae en parae die à terme bevielen is dat 34 weken (± 1 week).

Per zwangerschapsweek werd de diastolische bloeddruk bij de afzonderlijke patiënten geregistreerd. Indien de bloeddruk niet iedere week was gemeten werd de bloeddruk in de intervalperiode geacht gelijk te zijn aan de waarde van de daaraan voorafgaande meting. Uit deze gegevens werd de gemiddelde diastolische bloeddruk per tijdperiode per patiënt berekend. Uit de som van de gemiddelde diastolische bloeddrukwaarden van de afzonderlijke patiënten werd het gemiddelde van een groep nulliparae of parae berekend.

Tussen de onderzochte nulliparae en parae bestaan geen verschillen in gemiddelde diastolische bloeddruk in de verschillende trimesters van de zwangerschap. Verschillen in gemiddelde diastolische bloeddruk tussen nulliparae en parae konden ook niet worden aangetoond wanneer de gemiddelde diastolische bloeddruk van de zwangeren, die immatuur of prematuur bevielen (Tabel 6.19) of à terme bevielen (Tabel 6.20) met elkaar werden vergeleken.

De gemiddelde diastolische bloeddruk tussen de 29-37e week van de zwangerschap van de nulliparae alsook van de parae, die prematuur (Tabel 6.19) bevielen, is significant hoger (5 mm Hg, $p < 0,01$) dan die van de zwangeren, die uiteindelijk à terme (Tabel 6.20) bevielen.



Figuur 6.6. De amenorroe waarbij voor de eerste maal zwangerschapshypertensie werd vastgesteld in intervallen van 2 weken, bij nulliparae, die immatuur of prematuur ($n = 36$) - ▨, nulliparae, die à terme ($n = 101$) - □, parae, die immatuur of prematuur ($n = 23$) - ■, en parae, die à terme ($n = 46$) - ▩, bevielen.

Tabel 6.19. De gemiddelde (\pm SD) diastolische bloeddruk van nulliparae en parae, die immatuur of prematuur bevieren.

	Nulliparae (n=36)	Parae (n=23)	p*
Gemiddelde uitgangsbloeddruk (mm Hg)	75,4 \pm 6,6	75,2 \pm 4,5	NS
Gemiddelde bloeddruk tussen 17-28 weken (mm Hg)	78,7 \pm 6,9	78,0 \pm 5,8	NS
Gemiddelde bloeddruk tussen 29-37 weken (mm Hg)	88,9 \pm 11,3 (n=33)	92,3 \pm 17,7 (n=21)	NS

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.20. De gemiddelde (\pm SD) diastolische bloeddruk van nulliparae en parae, die à terme bevieren.

	Nulliparae (n=101)	Parae (n=46)	p*
Gemiddelde uitgangsbloeddruk (mm Hg)	75,6 \pm 6,6	77,2 \pm 6,1	NS
Gemiddelde bloeddruk tussen 17-28 weken (mm Hg)	78,0 \pm 4,8	78,8 \pm 5,3	NS
Gemiddelde bloeddruk tussen 29-37 weken (mm Hg)	84,4 \pm 6,0	86,6 \pm 5,6	NS
Gemiddelde bloeddruk > 37 weken (mm Hg)	93,7 \pm 7,5	93,8 \pm 7,6	NS

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

6.4.3.1. *Partus immaturus en praematurus*

In totaal bevieren 36 van de 235 nulliparae (15,3%) en 23 van de 104 parae (22,1%) in de immature en premature periode. Al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking nam het relatieve aantal patiënten dat in de immature of premature periode beviel significant ($p < 0,0001$) toe (Tabel 6.21).

In 13 gevallen was er sprake van intrauteriene vruchtdood, in twee gevallen overleed het kind in de vroeg-neonatale periode in één geval in de laat-neonatale periode. Naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking, nam de frequentie van dodelijke afloop voor het kind toe (Tabel 6.22). Slechts 15 van de 46 patiënten met een levende foetus kwamen spontaan in partu. Bij de overige 31 patiënten werd geïntervenieerd: 14 maal op foetale indicatie en 17 maal op maternale indicatie (Tabel 6.23).

De zwangerschap werd op foetale indicatie getermineerd als op grond van ernstig achterblijven c.q. stilstaan van de foetale groei en/of op grond van een slecht CTG van de foetus werd verwacht dat niet termineren van de zwangerschap zou leiden tot intrauteriene vruchtdood, terwijl op grond van de zwangerschapsduur en het foetale gewicht de foetus moest worden geacht een kans te hebben om te overleven na geboorte.

De zwangerschap werd op maternale indicatie getermineerd als de diastolische bloeddruk ondanks een optimaal geachte behandeling gelijk aan of groter dan 120 mm Hg bleef en/of de lever- en nierfuncties slechter werden, en/of de preëclampsie progressief toenam bij afwezigheid van foetale nood.

Tabel 6.21. Het aantal zwangerschappen geëindigd in partus immaturus en praematurus, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=235)			Parae (n=104)			p*
	p. imm. en p. praemat.			p. imm. en p. praemat.			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	177	15	8,5	77	9	11,7	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	30	5	16,7	13	4	30,8	NS
matige preëclampsie	11	3	27,3	5	3	60,0	NS
ernstige preëclampsie	16	12	75,0	9	7	77,8	NS
eclampsie	1	1					
X ² -toets voor aanpassing	p < 0,0001			p < 0,0001			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.22. Het aantal zwangeren met foetale en neonatale sterfte, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking, bij patiënten die immatuur en prematuur bevelen.

	Nulliparae (n=36)			Parae (n=23)			Totaal		
	dodelijke afloop			dodelijke afloop			dodelijke afloop		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%
matige zwangerschapshypertensie	15	3	20,0	9	3	33,3	24	6	25,0
ernstige zwangerschapshypertensie	5	0		4	0		9	0	
matige preëclampsie	3	1		3	0		6	1	
ernstige preëclampsie	12	4	33,3	9	4	44,4	21	8	38,1
eclampsie	1	1					1	1	

Tabel 6.23. Het aantal zwangeren geëindigd in partus immaturus en praematurus, ingedeeld naar de oorzaak van de vroeggeboorte.

	Totaal (n=49)	Nulliparae (n=36)	Parae (n=23)
	n	n	n
IUVD	13	8	5
Spontaan in partu	15	9	6
Iatrogene vroeggeboorte	31	19	12
Foetale indicatie	14	9	5
Maternale indicatie	17	10	7

In de volgende paragrafen zullen de bovengenoemde oorzaken van partus immaturus en praematurus aan de hand van ziektegeschiedenissen worden toegelicht en besproken.

Intrauteriene vruchtdood

In de groep nulliparae kwamen 8 gevallen van IUVD voor, in de groep parae 5 (Tabel 6.24). De ziektegeschiedenissen van deze patiënten worden hierna besproken.

Tabel 6.24. Intrauteriene sterfte ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking bij 59 immatuur of premaatur bevallen representatieve zwangeren.

	Nulliparae (n=36)		Parae (n=23)	
	n	intrauteriene sterfte	n	intrauteriene sterfte
matige zwangerschapshypertensie	15	-27 weken, 650 g. IUVD -35 weken, 2065 g. IUVD	9	-30 weken IUVD -31 weken, 1800 g. IUVD
ernstige zwangerschapshypertensie	5		4	
matige preëclampsie	3	-34 weken, 1000 g. IUVD	3	
ernstige preëclampsie	12	-26 weken, 620 g. IUVD -28 weken, 720 g. IUVD -29 weken, 520 g. IUVD -31 weken, 835 g. IUVD	7	-24 weken, 980 g. -27 weken, 840 g. IUVD -35 weken, 1630 g. IUVD
eclampsie	1	-23 weken, 410 g. IUVD		

Nulliparae

Patiënte 1, 1975, primigravida, Nederlandsc, 22 jaar, 64 kg, werd in de 30e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose ernstige zwangerschapshypertensie. De bloeddruk, tevoren maximaal 125/75 mm Hg, bedroeg bij opname 160/110 mm Hg. Er was geen proteïnurie. De reflexen waren niet verhoogd. Ophthalmoscopisch onderzoek werd niet verricht. Bij obstetrisch onderzoek reikte de fundus uteri tot één vinger boven de navel. De distantia biparietalis bleek bij echoscopisch onderzoek conform 25-26 weken zwangerschap. Er was dus sprake van groeiachterstand van de foetus. Bij cardiocografische registratie werden spontane deceleraties van de foetale hartactie waargenomen. Er bestond hemoconcentratie (Ht 0,41) en de nierfuncties waren gestoord (kreatinine 90 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 86 ml, urinezuur 0,55 mmol/l). Na drie dagen ontstond proteinurie, 0,8 gram in 24-uurs urine.

Volgens protocol werd patiënte behandeld met continue intraveneuze infusie van diazepam, dihydrydazine, intermitterende toediening van plasma en incidenteel furosemide. Met deze therapie werd de bloeddruk gestabiliseerd op 130/90 mm Hg. Ondanks de behandeling bleef de foetale conditie, blijkens deceleraties op het cardiocogram, slecht. Wegens ernstige groeiachterstand van de foetus, met een geschat gewicht van minder dan 1000 gram, werd afgezien van een sectio caesarea. Zes dagen na opname overleed de foetus.

Bij een zwangerschapsduur van 31 weken werd de baring met een oxytocine-infuus ingeleid. Er werd een dysmatuur jongetje van 835 gram geboren. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden er tekenen van meconiumlozing gevonden, er was aspiratie van meconiumhoudend vruchtwater in de longen. In de lever werd periportale ijzerstapeling gezien, wijzend op chronische hypoxemie. De placenta met een nettogewicht van 150 gram, toonde uitgebreide vrij recente en oude infarcteringen. Bij nacontrole post partum en ook nog twee jaar later bleek de diastolische bloeddruk marginaal verhoogd te zijn (130/90 mm Hg) zonder therapie. Lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Ernstige preëclampsie en groeiachterstand in de 30e week van de zwangerschap. Ondanks een blijvend slechte conditie van de foetus onder de gebruikelijke therapie werd in verband met het geschatte gewicht van de foetus van minder dan 1000 gram op destijds goede gronden afgezien van een sectio caesarea.

Patiënte 2, 1976, primigravida, Nederlandse, 24 jaar, 58 kg, werd in de 28e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose ernstige preëclampsie.

De bloeddruk, voorheen maximaal 120/75 mm Hg, bedroeg 180/110 mm Hg en er bestond een proteinurie van 14 gram per 24 uur. De reflexen waren niet verhoogd. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werd geringe veneuze stuwung waargenomen. Bij obstetrisch onderzoek reikte de fundus uteri tot de bovenrand van de navel conform een zwangerschapsduur van 24-25 weken. Met echoscopisch onderzoek kwam de distantia biparietalis eveneens overeen met een zwangerschapsduur van 24-25 weken. Er was dus een duidelijke groeiachterstand van de foetus. Foetale hartactie was aantoonbaar.

Aanvankelijk bestond de behandeling alleen uit bedrust en continue intraveneuze infusie van diazepam. Onder deze behandeling trad er verslechtering op van de leverfuncties (GOT 52-110 U/l, GPT 55-85 U/l, LDH 351-530 U/l) en nierfuncties (kreatinine 83-91 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 68 ml, urinezuur 0,42-0,55 mmol/l). Het trombocyten aantal bedroeg $104 \times 10^9/l$. De hematocriet bedroeg gemiddeld 0,31.

Wegens verdere stijging van de bloeddruk naar 170/125 mm Hg werd intermitterend diazoxide toegediend als bolus van 300 mg intraveneus gecombineerd met plasma. In verband met het geschatte gewicht van de foetus van minder dan 1000 gram werd, ondanks tekenen van foetale nood op het cardiogram, afgezien van een sectio caesarea. Zes dagen na opname, bij een zwangerschapsduur van ruim 28 weken, overleed de foetus.

De baring werd met extraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F₂ α ingeleid. Er werd een dysmatuur meisje van 720 gram geboren. Behalve autolytische veranderingen aan alle organen leverde het pathologisch-anatomische onderzoek geen bijzonderheden op. De placenta, met een bruto-gewicht van 230 gram, vertoonde microscopisch uitgesproken degeneratieve veranderingen.

Post partum was er een voorspoedig herstel. De diazepam medicatie werd uitgesloepen, toediening van diazoxide was niet meer nodig. De zesde dag post partum bedroeg de bloeddruk 130/85, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Ernstige preëclampsie in de 28e week van de zwangerschap en groeiachterstand van de foetus. Wegens het juist geschatte lage foetale geboortegewicht werd naar onze mening terecht afgezien van een sectio caesarea. Tengevolge van de intermitterende bloeddrukdaling tengevolge van intraveneuze toediening van diazoxide is de uteroplacentaire circulatie mogelijk verslechterd, tengevolge waarvan de toch al niet in optimale conditie verkerende, in groei achtergebleven, foetus is overleden.

Patiënte 3, 1976, primigravida, Nederlandse, 20 jaar, 54 kg, werd bij een amenorroe van 30 weken opgenomen onder de diagnose van ernstige groeivertraging van de foetus. De bloeddruk bedroeg 110/70 mm Hg. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld die reikte tot één vinger boven de navel. De vanaf de 19e zwangerschapsweek echoscopisch gevolgde groei van de DBP vertoonde een duidelijke afbuiging. Het CTG was niet afwijkend. Het laboratoriumonderzoek leverde bij opname geen bijzonderheden op. Met name de glucose tolerantietest en het serologische onderzoek op eventuele infecties waren niet afwijkend.

Patiënte werd behandeld met volledige bedrust. Klinisch was er in de volgende vier weken geen sprake van foetale groei, hoewel echografisch de foetale schedel en thocale diameter, hoewel onder de 10e percentiellijn, wel bleken te groeien. In de 35e week steeg de bloeddruk in het verloop van enkele dagen tot 150/100 mm Hg en er ontstond proteinurie (1,5 gram in 24-uurs urine). Daaraan voorafgaande was de hematocriet opgelopen van 0,38 naar 0,41. Patiënte vertelde geen leven meer te voelen, hoewel een dag tevoren nog een goed CTG van de foetus was geregistreerd. Er bleek inderdaad intrauteriene vruchtdood te zijn opgetreden. Patiënte bleek weeënaïviteit te hebben. Op de dag van overlijden van de foetus bleken er leverfunctiestoornissen te bestaan (GOT 188 U/l, GPT 11 U/l, LDH 994 U/l).

Patiënte kwam spontaan in partu, er werd een dysmatuur meisje geboren van 1000 gram. Behalve tekenen van maceratie leverde het pathologisch-anatomisch onderzoek geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 260 gram, was microscopisch voor ongeveer 50% geïnfarceerd met vrij recente en oude infarcten. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor solutio placentae.

Post partum liep de bloeddruk op naar 200/120 mm Hg. Patiënte kreeg 300 mg diazoxide als intraveneuze bolus toegediend en tevens diazepam per infusiepomp. Een dag post partum was de bloeddruk

weer gedaald tot 120/80 mm Hg. Bij nacontrole na 6 weken waren de lever- en nierfuncties niet afwijkend, er was geen proteïnurie.

Conclusie: Laat-foetale sterfte van een ernstig in groei achtergebleven foetus in de 35e week van de zwangerschap op basis van uteroplacentaire insufficiëntie. De kortdurende matige preëclampsie met verslechtering van de uteroplacentaire circulatie zou direct verantwoordelijk kunnen worden gesteld voor de foetale sterfte. Het een dag voor de vruchtdood gemaakte CTG gaf echter geen aanwijzingen voor het bestaan van foetale nood. Dit lijkt onder deze omstandigheden niet vermijdbare foetale sterfte.

Patiënte 4, 1977, primigravida, Nederlandse, zwak begaafd, 35 jaar, 73 kg, werd vanaf een zwangerschapsduur van 20 weken op de psychiatrische afdeling opgenomen onder de diagnose psychogeen conversie braken.

De bloeddruk bedroeg aanvankelijk 130/80 mm Hg, later vanaf de 26e zwangerschapsweek 140/90 mm Hg. De groei van de foetus bleek bij uitwendig en ook echoscopisch onderzoek normaal te verlopen. De waarden van het laboratoriumonderzoek wisselden naar gelang de ernst van het braken. De hematocriet varieerde tussen de 0,38-0,48, kreatinine 53-90 $\mu\text{mol/l}$, urinezuur 0,32-0,68 mmol/l, GOT 26-124 U/l, GPT 14-300 U/l, LDH 222-744 U/l.

In de 35e zwangerschapsweek liep de bloeddruk op tot 150/100 mm Hg, de hematocriet was 0,50, kreatinine 180 $\mu\text{mol/l}$, urinezuur 0,80 mmol/l, kreatinineklaring 40 ml, GOT 133 U/l, GPT 252 U/l, LDH 412 U/l. Er was geen proteïnurie.

Hoewel er dus sprake was van een zwangerschapshypertensie met gestoorde lever- en nierfuncties, werd om achteraf niet meer te achterhalen redenen geen behandeling ingesteld. Bij een amenorroe van 35 weken werden geen foetale harttonen meer gehoord.

De baring werd ingeleid met een oxytocine-infuus. Er werd een dysmatuur jongetje van 2065 gram geboren. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde, behalve tekenen van meconiumaspiratie en recente anoxie, geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 300 gram, vertoonde enkele kleine recente infarcten, minder dan 5% van het parenchym oppervlak.

Post partum is patiënte snel hersteld, de bloeddruk bedroeg bij nacontrole, 6 weken post partum, 115/70 mm Hg, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Laat-foetale sterfte in de 35e week van de graviditeit bij een zwak begaafde vrouw met excessief psychogeen conversie braken. Mogelijk wegens op de voorgrond tredende psychiatrische problematiek is niet adequaat gereageerd op het bestaan van de zwangerschapshypertensie. Wellicht heeft het excessieve braken bijgedragen aan de hemoconcentratie, waardoor de uteroplacentaire circulatie ongunstig is beïnvloed. Dit moet worden beschouwd als vermijdbare perinatale sterfte.

Patiënte 5, 1979, primigravida, negroïde Surinaamse, 24 jaar, 59 kg, werd bij een zwangerschapsduur van 20 weken opgenomen onder de diagnose eclampsie.

De avond voor opname kreeg patiënte hoofdpijn, werd misselijk en ging braken. De middag van opname was zij gevallen, er was een retrograde amnesie. Zij zou geen trekkingen hebben gehad, zij was niet incontinent geweest. Bij bezoek daarna aan onze polikliniek werd een bloeddruk, voorheen 110/80 mm Hg, gemeten van 220/115 mm Hg. De reflexen waren niet verhoogd, er was geen proteïnurie aantoonbaar. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld welke reikte tot één vinger onder de navel, conform de zwangerschapsduur. Met de doptone werd foetale hartactie waargenomen.

Zij werd direct opgenomen. Kort na opname kreeg zij een eclamptisch insult, dat werd gecoupeerd met 25 mg diazepam intraveneus. De initiële behandeling bestond verder uit intraveneuze toediening van diazepam en intermitterend diazoxide gecombineerd met een plasmainfuus. Een primair neurologisch lijden was niet aantoonbaar. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden vernauwde arteriën waargenomen. Er bestond een trombopenie ($46 \times 10^9/l$), een lage fibrinogeenconcentratie (2,2 g/l) en er waren fibrine afbraakproducten (Welcotest 80 mg/l) aantoonbaar. De lever- (GOT 156 U/l, GPT 129 U/l, LDH 1552 U/l, bilirubine 66 $\mu\text{mol/l}$) en nierfuncties (kreatinine 98 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 89 ml, urinezuur 0,45 mmol/l) waren gestoord. In de urine was wederom geen eiwit aantoonbaar. De hematocriet bedroeg 0,30.

Gezien de aanwezigheid van intravasale stolling werd besloten patiënte te hepariniseren met intraveneuze toediening van 15.000-25.000 E heparine. Vervolgens werd gedurende 3 weken een redelijk

stabiële toestand bereikt met continue infusie van diazepam, dihyalalazine en intermitterende toediening van plasma en furosemide. De bloeddruk bedroeg 150/100-140/90 mm Hg, er was nimmer proteïnurie aantoonbaar. De lever-, nier- en stollingsstoornissen verdwenen.

Bij een amenorroe van 23 weken was geen foetale hartactie meer aantoonbaar. De baring werd met extraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F2 α ingeleid. Zij beviel na 12 uur van een gemacereerde vrouwelijke foetus van 410 gram. Het brutogewicht van de placenta bedroeg 110 gram. Voor pathologisch-anatomisch onderzoek werd geen toestemming gegeven. Zij herstelde hierna voorspoedig. De medicatie kon 48 uur post partum volledig worden gestaakt. Bij naonderzoek na 6 weken was zij volledig hersteld, bloeddruk 120/85 mm Hg, normale lever- en nierfuncties.

Conclusie: Eclampsie, vroeg in het tweede trimester van de zwangerschap. Na 3 weken therapie intrauteriene vruchtdood. Deze intrauteriene sterfte lijkt niet vermijdbaar te zijn geweest.

Patiënte 6, 1979, primigravida, Nederlandse, 25 jaar, 60 kg, werd in de 27e zwangerschapsweek opgenomen wegens foetale groeiachterstand en stijging van de bloeddruk van 130/80 mm Hg naar 140/100 mm Hg, zonder proteïnurie. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld die reikte tot de bovenrand van de navel. Ook echoscopisch was er een duidelijke groeiachterstand van de foetus. Foetale hartactie kon worden aangetoond. Het laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen, met name was er geen proteïnurie. De hematocriet bedroeg 0,35.

Patiënte werd uitsluitend behandeld met bedrust. Vijf dagen na opname bleek de foetus te zijn overleden. Patiënte kwam spontaan in partu. Er werd bij een amenorroe van 27 weken een dysmatuur jongetje van 650 gram geboren. Behalve tekenen van maceratie leverde het pathologisch-anatomische onderzoek geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 170 gram, vertoonde diffuus grote en kleinere oude en vrij recente infarcten. Reeds de tweede dag post partum bedroeg de bloeddruk 125/80 mm Hg.

Conclusie: Waarschijnlijk niet vermijdbare vroeg-foetale sterfte in de 27e zwangerschapsweek bij een patiënte met matige zwangerschapshypertentie.

Patiënte 7, 1981, primigravida, Nederlandse, 22 jaar, gewicht onbekend, werd in de 26e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose ernstige preëclampsie.

De bloeddruk, tevoren maximaal 130/70 mm Hg, bedroeg 170/120 mm Hg en er was eiwit in de urine aantoonbaar. De reflexen waren niet duidelijk verhoogd. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden vernaauwde arteriën waargenomen. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld die tot navelhoogte reikte, wat klein voor de zwangerschapsduur. Met de doptone werd foetale hartactie waargenomen. De hematocriet was verhoogd (0,40), het aantal trombocyten verlaagd ($112 \times 10^9/l$) en de nierfuncties waren licht gestoord (kreatinine 103 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 80 ml/minuut, urinezuur 0,41 mmol/l). De proteïnurie bedroeg 3 gram per 24 uur.

Continue intraveneuze infusie met 3 mg diazepam en 2 mg dihyalalazine per uur had geen effect op de bloeddruk, om welke reden na 10 uur een bolus injectie van 300 mg diazoxide intraveneus werd gegeven met infusie van 500 ml plasma. Hierop daalde de bloeddruk tijdelijk naar 140/80 mm Hg, na een half uur was de bloeddruk op een stabiel niveau rond de 150/90 mm Hg. Wegens een urineproduktie van minder dan 30 ml per uur, ondanks toediening van plasma, werd het eenmaal nodig geacht om de urineproduktie te stimuleren met intraveneuze toediening van 40 mg furosemide.

De ochtend na de avond van opname bleek de foetus te zijn overleden. De baring werd ingeleid met intramusculaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F2 α . Bij een amenorroe van 26 weken werd een dysmatuur jongetje van 620 gram geboren. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde, behalve matige maceratie en autolyse van alle organen, geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 110 gram, vertoonde multipiele infarcten, vrij recente alsook oude, ongeveer 5% van het parenchym omvattend.

Post partum werd de bloeddruk in enkele dagen normaal, in 48 uur werd de medicatie uitgesloten. Bij naonderzoek na 6 weken was zij volledig hersteld, bloeddruk 115/70, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Ernstige preëclampsie in het tweede trimester van de zwangerschap. In plaats van te trachten een langzame verbetering van de bloeddruk en circulatie te bewerkstelligen met continue

intraveneuze infusie van een oplopende dosering dihyalazine en vulling van het vaatbed met plasma, werd een acute bloeddrukdaling bewerkstelligd met een intraveneuze bolus diazoxide. Het is mogelijk dat de foetus aan de gevolgen van de behandeling is overleden bij een zwangerschapsduur van 26 weken. Mogelijk vermijdbare matig vroeg-foetale sterfte.

Patiënte 8, 1981, primigravida, negroïde Kaap Verdianse, 34 jaar, 53 kg, werd in de 28e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose ernstige preëclampsie.

De dag van opname kreeg patiënte hoofd- en maagpijn, was misselijk en klaagde over paraesthesiën. De bloeddruk, de vorige maal 130/80 mm Hg, bedroeg 160/115 mm Hg en er was proteïnurie. Er was sprake van hyperreflexie. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden vernauwde arteriën waargenomen. Bij obstetrisch onderzoek stond de fundus uteri op navelhoogte, bij echoscopisch onderzoek kwam de DBP overeen met een zwangerschapsduur van 23 weken. Cardiotocografische registratie liet spontane deceleraties zien. Bij het laboratoriumonderzoek bleek er sprake te zijn van hemoconcentratie (Ht 0,41), de proteïnurie bedroeg 15-22 gram per 24 uur. De urinezuurconcentratie in het serum was verhoogd (0,48 mmol/l). De stollingsstatus en de lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

De gebruikelijke behandeling in geval van ernstige preëclampsie met continue infusie van diazepam, dihyalazine en intermitterend plasma en incidenteel furosemide werd gegeven. Met deze behandeling werd de bloeddruk binnen acceptabele grenzen gehouden (160/100 mm Hg), doch het CTG van de foetus verslechterde. Vanwege de ernstige dysmaturiteit met een geschat foetaal gewicht van 600-700 gram werd geabstineerd en overleed de foetus 10 dagen na opname.

De baring werd bij een amenorroe van 29 weken met intramusculaire toediening van 15-methylprostaglandine-F_{2α} ingeleid. Er werd een dysmatuur meisje van 520 gram geboren. Behalve autolytische veranderingen aan alle organen, leverde het pathologisch-anatomische onderzoek geen bijzonderheden op. De placenta, met een brutogewicht van 220 gram, vertoonde enkele vrij recente en oude infarcten.

Post partum bleef de bloeddruk hoog (180/110 mm Hg). De continue intraveneuze infusie van diazepam en dihyalazine werd 5 dagen post partum vervangen door orale toediening van deze middelen. Twee weken post partum werd ook deze medicatie gestaakt. De bloeddruk bedroeg toen 180/110 mm Hg, de proteïnurie was nog 4,2 gram in 24-uurs urine. Een nierscan leverde geen afwijkingen op. Meer dan 6 maanden post partum had patiënte, die voor zover bekend voorheen normotensief was en ook voor de 16e week een normale bloeddruk had, een bloeddruk van 170/100 mm Hg en een proteïnurie van 1,1 gram in 24-uurs urine. Verder onderzoek, met name een nierbiopsie, kon niet worden verricht omdat patiënte ons land verliet.

Conclusie: Ernstige preëclampsie en foetale groeiachterstand in de 28e week van de zwangerschap. In verband met ernstige dysmaturitas werd terecht afgezien van een sectio caesarea, waarna late foetale sterfte optrad. Het bestaan van een primair nierlijden is waarschijnlijk, doch dit kon door omstandigheden niet nader worden onderzocht.

Parae

Patiënte 1, 1975, gravida II, para I (secundaire sectio caesarea bij een zwangerschapsduur van 40 weken wgens niet vorderende ontsluiting op basis van foeto-maternale dysproportie, gezond meisje van 2550 gram), Hindoestaanse Surinaamse, 21 jaar, 49 kg, werd bij een zwangerschapsduur van waarschijnlijk 23 weken opgenomen onder de diagnose ernstige preëclampsie.

De dag van opname kreeg patiënte hoofdpijn en zag sterretjes. De bloeddruk die voorheen, vanaf 7 weken amenorroe gecontroleerd maximaal 105/75 mm Hg was, bedroeg bij opname 165/120 mm Hg en er was eiwit in de urine aantoonbaar. De reflexen waren niet duidelijk verhoogd. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden vernauwde arteriën en gestuwde venen waargenomen. Bij obstetrisch onderzoek werd een fundus uteri gevoeld die tot één vinger boven de navel reikte. Bij echoscopisch onderzoek kwam de DBP overeen met een zwangerschapsduur van 26-27 weken, dus groot voor de geschatte duur van de amenorroe. De foetale harttonen waren positief en regulair. De hematocriet was 0,37, de nier- (kreatinine 100 μmol/l, kreatinineklaring 43 ml, urinezuur 0,74 mmol/l) en leverfuncties (GOT 48 U/l, GPT 22 U/l en LDH 520 U/l) waren gestoord. De proteïnurie bedroeg 9 gram per 24 uur.

Patiënte werd behandeld met continue intraveneuze infusie van diazepam en 3 maal daags 250 mg methylidopa per os. Wegens een negatieve vochtbalans van meer dan 1 liter per 24 uur werd eenmaal 20 mg furosemide intraveneus toegediend. Onder deze behandeling daalde de bloeddruk echter niet. Van het verrichten van een sectio caesarea werd afgezien wegens de geschatte amenorroe van 23 weken. De foetus overleed 6 dagen na opname.

De baring werd ingeleid met intraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F_{2α}. Er werd een meisje van 980 gram geboren. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd een type II vetverdeling in de bijnier gevonden (Becker, 1976), wijzend op subacute stress gedurende een periode van ongeveer 2 weken. De placenta, met een nettogewicht van 155 gram, vertoonde zowel vrij recente als oude infarcten in ongeveer 20% van het parenchym.

Post partum is de bloeddruk 125/90 gebleven, hoewel deze bij 7 weken zwangerschap 105/75 mm Hg bedroeg. Bij nacontrole 6 weken post partum, waren de lever- en nierfuncties normaal.

Conclusie: Ernstige preëclampsie, achteraf geschat waarschijnlijk in de 27-28e zwangerschapsweek. De behandeling is onvoldoende geweest. Waarschijnlijk vermijdbare perinatale sterfte.

Patiënte 2. 1976, gravida IV, para III (1e graviditeit 1967, eclampsie en IUVD bij een amenorroe van 34 weken; 2e graviditeit, 1969, à terme proteïnurie, na inleiding meisje 3600 gram; 3e graviditeit, 1972, pre-eclampsie en IUVD bij een amenorroe van 35 weken, meisje 1880 gram), Nederlandse, 35 jaar, 53 kg, werd in de 30e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose van groeiachterstand van de foetus bij een poliklinisch behandelde matige zwangerschapshypertentie.

De bloeddruk, voor de 16e week 105/70 mm Hg, bedroeg bij een amenorroe van 17 weken 130/90 mm Hg, reden waarvoor zij 3 maal per dag 250 mg methylidopa kreeg voorgeschreven. Onder deze behandeling stabiliseerde de bloeddruk zich op 110/80 mm Hg. Bij obstetrisch onderzoek werd vanaf de 24e zwangerschapsweek een foetale groeiachterstand gediagnosticeerd. Bij opname werd een fundus uteri gevoeld, die één vinger onder de navel reikte. Ook echoscopisch werd een groeiachterstand van ongeveer 4 weken vastgesteld. Het cardiotachogram vertoonde een strak patroon, aanvankelijk zonder deceleraties. Het laboratoriumonderzoek leverde geen afwijkende waarden op, er was geen proteïnurie. De hematocriet was 0,37.

Patiënte werd behandeld met bedrust en, evenals tevoren, 3 maal daags 250 mg methylidopa. In verband met het geschatte gewicht van de foetus van minder dan 1000 gram, werd, ondanks tekenen van foetale nood op het CTG, bewust afgezien van een sectio caesarea. Zeven dagen na opname, bij een amenorroe van 30 weken overleed de foetus.

De baring werd met een oxytocine-infuus ingeleid. Er werd een dysmatuur jongetje van 830 gram geboren. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde, behalve de dysmaturitas, geen bijzonderheden op. De placenta, met een brutogewicht van 180 gram, vertoonde verschillende oude en vrij recente infarcten. Bij nacontrole, 6 weken post partum, bedroeg de bloeddruk, zonder methylidopa, 120/80 mm Hg.

Conclusie: Vroege foetale groeivertraging vanaf een zwangerschapsduur van ongeveer 23 weken bij een patiënte met een behandelde en vroeg opgetreden matige zwangerschapshypertentie. In verband met een geschat geboortegewicht van minder dan 1000 gram werd bewust geabstineerd. Waarschijnlijk niet vermijdbare foetale sterfte.

Patiënte 3. 1977, gravida II, para I (matige preëclampsie, een gezond meisje van 2500 gram bij een zwangerschapsduur van 37 weken), Italiaanse, 33 jaar, 59 kg, werd rond 35 weken amenorroe opgenomen onder de diagnose ernstige preëclampsie.

Tot de dag van opname was de bloeddruk, vanaf 11 weken amenorroe gecontroleerd, maximaal 120/75 mm Hg. De zwangerschap werd echter vanaf de 25e zwangerschapsweek gecompliceerd door achterblijven in groei van de fundus uteri. De foetale groeivertraging werd ook door echoscopisch onderzoek bevestigd. Op uitdrukkelijk verzoek van patiënte hield zij niet klinisch doch thuis bedrust. Bij controlemetingen van de DBP bleek er sprake te zijn van een vrijwel normale groeisnelheid onder de 10e-percentie lijn, hoewel de stijging van de fundus uteri duidelijk achterbleef. Om deze reden werd patiënte met klem geadviseerd zich te laten opnemen. In de nacht voor de geplande dag van opname ontwikkelde zij klachten, passend bij preëclampsie. Zij kreeg hoofdpijn, tintelingen in de vingers, visusstoornissen en

maagpijn, werd misselijk en ging braken. Deze verschijnselen deden patiënte uiteindelijk besluiten zich te laten opnemen.

De bloeddruk bedroeg 220/120 mm Hg en er was eiwit in de urine aantoonbaar. De reflexen waren verhoogd. Ophthalmoscopisch onderzoek werd niet verricht. Er was hemoconcentratie (Ht 0.40), de lever- (GOT 171 U/l, GPT 150 U/l, LDH 720 U/l) en nierfuncties (kreatinine 95 μ mol/l, urinezuur 0.82 mmol/l) waren gestoord. De proteïnurie bedroeg 6 gram per 24 uur. Tevens waren er tekenen van intravasale stolling: de bloedingsijd bedroeg meer dan 15 minuten (normaal 1-4) bij een aantal trombocyten van $55 \times 10^9/l$, ethanolgelatietest positief, Welcotest > 40 mg/l, fibrinogeen 1.4 g/l. Het CTG vertoonde bij opname een fraai acceleratief patroon.

Patiënte werd behandeld met een intraveneuze injectie van 300 mg diazoxide gecombineerd met een plasmainfuus. Tevens kreeg zij continue infusie van diazepam. Op deze gecombineerde therapie daalde de bloeddruk naar gemiddeld 140/95 mm Hg. Ongeveer 10 uur na opname vertoonde het CTG spontane deceleraties met een traag herstel. Bij de bestaande stollingsstoornis werd een sectio caesarea te riskant geacht. Besloten werd de intravasale stolling te behandelen met een heparine-infuus, 24 uur later was de stollingsstatus duidelijk verbeterd, doch de foetus was overleden. Na inleiding van de baring met extraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F 2α , werd een dysmatuur jongetje van 1630 gram geboren. Het pathologisch-anatomisch onderzoek leverde tekenen op van chronische intrauteriene stress blijkens het bijniervettingspatroon, type III (Becker, 1976), alsmede de leverhersratio van 1:7 (maximaal normaal 1:4). De placenta, met een brutogewicht van 260 gram, vertoonde microscopisch multipale infarcten van verschillende ouderdom en ischaemische vlokveranderingen.

Post partum herstelde patiënte snel. Bij nacontrole, na 6 weken, bedroeg de bloeddruk 140/85 mm Hg, de lever- en nierfuncties waren niet afwijkend.

Conclusie: Late foetale sterfte rond 35 weken amenorroe bij een patiënte met een ernstige preëclampsie. Bij een meer agressief beleid, dat wil zeggen het uitvoeren van een sectio caesarea met symptomatische correctie van de stollingsstoornis, had deze perinatale sterfte waarschijnlijk kunnen worden voorkomen.

Patiënte 4, 1978, gravida III, para II (1e graviditeit 1975, IUVD bij een amenorroe van 34 weken, jongetje 1560 gram; 2e graviditeit ongestoord, jongetje 3960 gram), Nederlandse, 23 jaar, 72 kg, werd in de 29e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose matige zwangerschapshypertensie.

De bloeddruk voorheen, vanaf 9 weken amenorroe gecontroleerd, maximaal 120/80 mm Hg, bedroeg bij opname 130/95 mm Hg, er was geen proteïnurie, geen preëclampsische klachten. Behoudens een licht verhoogde hematocriet (0.38) en urinezuurgehalte (0.33 mmol/l) leverde het laboratoriumonderzoek geen afwijkende waarden op. Bij obstetrisch onderzoek werd een uitzetting conform de duur van de amenorroe gevonden. Ook echoscopisch was er sprake van normale groei van de foetus.

Patiënte werd behandeld met bedrust, waarop de bloeddruk daalde tot 115/80 mm Hg. Driemaal per week werd er een CTG gemaakt, dat nimmer als afwijkend werd beoordeeld. Hoewel twee dagen tevoren nog een fraai acceleratief CTG van de foetus werd geregistreerd, bleek de foetus bij een amenorroe van 31 weken plotseling te zijn overleden.

De baring werd ingeleid door middel van extraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F 2α . Er werd een jongetje van 1800 gram geboren, overeenkomend met de 50-75e percentiel volgens Kloosterman. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden geen congenitale afwijkingen gevonden. Het bijniervettingspatroon volgens Becker (1976), type III, alsmede de leverhersratio 1:5.5 (maximaal normaal 1:4) duiden op een chronische intrauteriene stress. De placenta was klein, met een nettogewicht van 205 gram tussen de 5-10e percentiel, en vertoonde vrij recente en oude infarcten in ongeveer 10% van het parenchym. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor solutio placentae. Bij nacontrole, na 6 weken, bedroeg de bloeddruk 130/80 mm Hg.

Conclusie: Late foetale sterfte bij een amenorroe van 31 weken bij een patiënte met matige zwangerschapshypertensie. Gezien de goede foetale groei was er klinisch geen verdenking op een chronische uteroplacentaire insufficiëntie, waarvoor echter pathologisch-anatomisch wel aanwijzingen bestonden. De oorzaak van het overlijden van de foetus is niet duidelijk. Dit lijkt een geval van niet vermijdbare perinatale sterfte.

Patiënte 5, 1979, gravida III, para I (spontane partus à terme, gezond meisje, 2500 gram), abortus I, Hindoestaanse Surinaamse, 20 jaar, 50 kg, werd in de 27e zwangerschapsweek opgenomen onder de diagnose ernstige zwangerschapshypertensie.

De bloeddruk voorheen, vanaf 12 weken amenorroe gecontroleerd, maximaal 115/70 mm Hg, bedroeg 160/110 mm Hg. De reflexen waren verhoogd. Bij ophthalmoscopisch onderzoek werden enkele nauwe arteriën gezien. Bij obstetrisch onderzoek werd een uitzetting gevonden conform de duur van de amenorroe. Met echoscopisch onderzoek kwam de DBP eveneens overeen met een zwangerschapsduur van 26 weken. Het cardiogram werd als normaal beoordeeld. Bij opname bedroeg de hematocriet 0,32 en waren alleen de nierfuncties (kreatinine 89 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 89 ml, urinezuur 0,46 mmol/l) gestoord. Er was geen proteïnurie.

Zij werd behandeld met continue intraveneuze infusie van diazepam en dihyalazine. Op geleide van de vochtbalans en onder controle van de CVD kreeg patiënte plasma en een aantal malen ook furosemide toegediend. De bloeddruk daalde onder deze therapie tot 130/90 mm Hg. De nierfunctie verslechterde (kreatinine 114 $\mu\text{mol/l}$, kreatinineklaring 32 ml, urinezuur 0,49 mmol/l). Het hemoglobinegehalte daalde van 6,3 naar 5,2 mmol/l, de hematocriet van 0,32 naar 0,27. Er waren geen tekenen van intravasale stolling (trombocyten $241 \times 10^9/\text{l}$, Welcotest 10-40 mg/l, fibrinogeen 4,0 g/l). Op de 5e dag van opname, in de 28e zwangerschapsweek, liep de bloeddruk snel op tot 165/115 mm Hg. Ondanks een hoge diazepamspiegel in het serum van 1572 ng/ml was er een uitgesproken hyperreflexie. De bloeddruk daalde slechts tijdelijk met behulp van diazoxide intraveneus. Er ontstond proteïnurie van 3-4 gram per 24 uur.

Als complicerende factor had patiënte een zeer zeldzame bloedgroep, Para-Bombay-A rhesus negatief. Er waren slechts 4 kolven van haar eigen bloed in bevroren toestand in voorraad in het Centrale Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam. Aangezien de klinische situatie snel verslechterde en eclampsie werd gevreesd werd het onverantwoordelijk geacht de zwangerschap te laten voortduren. Op grond van de moeilijkheden bij eventuele bloedtransfusie en het feit dat de foetus niet zwaarder werd geschat dan 800 gram, werd na ampele overweging afgezien van een sectio caesarea. De zwangerschap werd getermineerd door middel van extraovulaire toediening van 15-methyl-prostaglandine-F₂ α . Na 9 uur werd een intrauterien overleden mannelijke foetus van 840 gram geboren. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 200 gram, vertoonde enkele infarcthaardjes, minder dan 5% van het parenchym oppervlak.

Patiënte heeft zich post partum vlot hersteld. De bloeddruk bedroeg bij nacontrole, 6 weken post partum, 110/70 mm Hg, lever- en nierfuncties niet afwijkend.

Conclusie: Ondanks behandeling snel in ernst toenemende preëclampsie rond 27 weken amenorroe. In het licht van de destijds aanwezige mogelijkheden voor behandeling en circulatoire bewaking lijkt deze zwangerschap terecht te zijn getermineerd met opoffering van de foetus.

Bespreking

In het AZR-D werden tot en met 1981 zwangerschappen in principe niet getermineerd voor een amenorroe van 28 weken of bij kinderen met een geboortegewicht geschat op minder dan 1000 gram. Dit beleid berustte op gegevens uit de afdeling Neonatologie van het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam, waaruit bleek dat tot en met 1978 uitgaande van 100 levendgeborenen met een geboortegewicht van minder dan 1000 gram, er 75 overleden met de toenmalige intensieve zorg. Van de 25 kinderen die in leven bleven ontwikkelden zich er 10 goed, 15 kinderen bleven in leven met een matige tot ernstige handicap. Voor kinderen tussen 1000 en 1500 gram was de overlevingskans al aanmerkelijk beter, namelijk rond 65% (Mettau, 1984).

Wanneer onder dit beleid op tijd zou zijn of zou kunnen zijn ingegrepen hadden twee kinderen van de nulliparae (patiënte 3 en 4) en twee kinderen van de parae

(patiënte 3 en 4) mogelijk goede overlevingskansen gehad. Zij wogen 1000 tot 2065 gram en de amenorroe bedroeg 31-35 weken. Bij de nulliparae betrof dit een ernstig in groei achtergebleven foetus van 1000 gram, die bij een amenorroe van 34 weken overleed aan de gevolgen van uteroplacentaire insufficiëntie. Het een dag voor de vruchtdood gemaakte CTG had geen aanwijzingen gegeven voor het bestaan van foetale nood. Daarnaast overleed een foetus van 2065 gram bij een zwangerschapsduur van 35 weken; waarschijnlijk wegens op de voorgrond tredende psychiatrische problematiek is niet adequaat gereageerd op het ontstaan van zwangerschapshypertensie. In de groep parae was een geval van onbegrepen late foetale sterfte bij 31 weken amenorroe van een foetus van 1800 gram. Het tweede geval was een IUVD bij 35 weken van een foetus van 1630 gram bij een patiënte met een ernstige preëclampsie bij wie wegens stollingsstoornissen de sectio caesarea moest worden uitgesteld. Wanneer na infusie van trombocyten en cryoprecipitaat een sectio caesarea zou zijn verricht en zou zijn afgezien van een heparine-infuus had waarschijnlijk een levend kind geboren kunnen worden.

Uit de gegevens van de afdeling Neonatologie van het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam blijkt verder dat in de jaren 80 de overlevingskans van kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1000 gram aanmerkelijk is verbeterd: 45 van 100 levendgeborenen overleden. Van de 55 kinderen die in leven bleven, ontwikkelden 46 zich goed, 9 kinderen hielden een matige tot ernstige handicap over (Fetter, 1986).

Op grond van deze gegevens is vanaf 1981 het beleid in het AZR-D ten aanzien van al dan niet ingrijpen veranderd. In principe wordt thans geabstineerd bij een zwangerschapsduur van minder dan 27 weken of bij een geschat geboortegewicht van minder dan 700 gram. Bij foetale en maternale pathologie tengevolge van zwangerschapshypertensie en preëclampsie moet, met name in de immature periode, zorg worden gedragen voor verbetering van de moederlijke circulatie om daarmee ook de uteroplacentaire circulatie te verbeteren en te trachten het intrauteriene milieu voor de foetus zo gunstig mogelijk te maken. Met behulp van hemodynamische meting en bewaking met een Swan-Ganz catheter zou een gebalanceerde medicamenteuze correctie van de bloeddruk, perifere weerstand en hartminuutvolume kunnen worden bereikt met het doel de zwangerschap onder zo gunstig mogelijke omstandigheden voor de moeder en foetus te laten voortduren tot minimaal 27-28 weken. In hoofdstuk 7 zal nog worden teruggekomen op het al dan niet termineren van de zwangerschap op foetale of maternale indicatie in het tweede of vroeg in het derde trimester van de zwangerschap.

Partus praematurus na spontane weeënactiviteit

In de groep nulliparae kwamen 9 zwangeren spontaan in partu in de immature en premature periode, in de groep parae 6.

De gemiddelde leeftijd van de nulliparae was 27 jaar (spreiding 21-35) en van de parae 26 jaar (spreiding 22-30), de gemiddelde zwangerschapsduur bij opname was $33\frac{3}{7}$ week (spreiding $26\frac{6}{7}$ - $36\frac{1}{7}$) respectievelijk 34 weken (spreiding $29\frac{2}{7}$ - $36\frac{6}{7}$). De gemiddelde diastolische bloeddruk bij opname bedroeg 98 mm Hg (spreiding 70-

120) bij nulliparae en 96 mm Hg (spreiding 90-105) bij parae. De gegevens over deze patiënten staan meer uitgebreid vermeld in Tabel 6.25.

Van de 9 nulliparae werden 5 opgenomen met matige zwangerschapshypertensie, één met ernstige zwangerschapshypertensie, twee met ernstige preëclampsie. Alle 6 parae hadden matige zwangerschapshypertensie. Eén nullipara (5) had bij opname geen verhoogde bloeddruk, maar ontwikkelde tijdens de periode van opname matige zwangerschapshypertensie. Patiënte 7, opgenomen in de 33e week van de zwangerschap wegens groeiachterstand van de foetus en matige zwangerschapshypertensie, ontwikkelde in de 34e week van de zwangerschap matige preëclampsie.

Alle 15 zwangeren bevielden van een levend kind met een gemiddeld geboortegewicht van 2533 gram (spreiding 1400-3265) en een gemiddelde geboortegewichtspercentiel van 0,97 (spreiding 0,54-1,22) bij primiparae en 2262 gram (spreiding 1680-2990) respectievelijk 0,82 (spreiding 0,62-1,22) bij parae. Veertien patiënten bevielden vaginaal. Bij één patiënte was een sectio caesarea in verband met een uitgezakte navelstreng bij een stuitligging noodzakelijk. Bij drie nulliparae was wegens foetale bradycardie een kunstverlossing noodzakelijk. De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg bij de primigravidae 35 $\frac{2}{7}$ week (spreiding 32 $\frac{2}{7}$ -36 $\frac{6}{7}$) en bij de multigravidae gemiddeld 36 weken (spreiding 35-36 $\frac{6}{7}$).

Bespreking

Slechts bij één van de 15 patiënten was de opname indicatie dreigende partus immaturus, bij twee partus praematurus imminens. Twee patiënten werden wegens deze problematiek met een ritodrine-infuus (Prepar®) behandeld. Dit betrof een primigravida (patiënte 5), die vanaf een amenorroe van 34 $\frac{6}{7}$ tot 36 $\frac{6}{7}$ week een ritodrine-infuus kreeg. De tweede patiënte (8) werd bij een amenorroe van 26 $\frac{6}{7}$ week opgenomen in verband met immature weeënactiviteit en werd behandeld met een ritodrine-infuus. Rond een amenorroe van 32 weken kon de weeënactiviteit echter niet meer worden onderdrukt en beviel zij. De derde patiënte (13) werd in de 37e week, een zwangerschapsduur waarbij weeënremming niet meer zinvol is, in partu opgenomen. Behalve patiënte 8, bevielden nog 4 patiënten voor een zwangerschapsduur van 36 weken. Bij patiënte 6 was dit omdat de vliezen braken bij een amenorroe van 34 $\frac{6}{7}$ week. In verband met een uitgezakte navelstreng bij een stuitligging werd een sectio caesarea uitgevoerd. Patiënte 7 kwam bij een zwangerschapsduur van 35 $\frac{6}{7}$ week spontaan in partu. Mede omdat er sprake was van een ernstige foetale groeiachterstand werd de baring geaccepteerd. Bij twee parae werd er eveneens voor gekozen de baring bij een amenorroe van 35 weken te accepteren. In het eerste geval (patiënte 10) betrof het een belaste voorgeschiedenis van eenmaal een IUVD wegens dysmaturitas en preëclampsie bij een zwangerschapsduur van 7 maanden, daarna abortus spontaneus en vervolgens preëclampsie à terme, waarna de geboorte van een gezond kind. In het tweede geval betrof het een patiënte (15) die drie ongestoorde zwangerschappen had doorgemaakt en vijfmaal een abortus spontaneus. Ook hier werd het spontane begin van de baring in de 35e week van de zwangerschap geaccepteerd.

Samenvattend kan worden gesteld dat de resultaten van dit beleid goed zijn

Tabel 6.25. Gegevens van de nulliparae (n=9) en de parae (n=6) met partus immaturus of praematurus na het spontaan op gang komen van de baring.

Patiëntengegevens bij opname					Laboratoriumonderzoek bij opname - en tijdens de behandeling							
nr.	leeftijd (jaren)	pariteit	amenorroe (weken)	bloeddruk (mm Hg)	opname indicatie	Ht	urinezuur (mmol/l)	kreatinine (μmol/l)	kreat.klar. (ml/min)	proteïnurie (g/24 uur)	leverfunctie (testen*)	trombocyten (× 10 ⁹ /l)
1	29½	0	36	135/105	bloeddruk	0,37	0,40	61	—	0	N	144
2	22	0	35½	140/100	bloeddruk	0,39	0,26	84	—	0	N	—
3	28	0	36½	140/100	bloeddruk	0,41	0,34	73	—	0	N	—
4	21	0	35½	145/100	bloeddruk	0,35-0,37	0,48-0,56	58-69	—	0	N-N	— 186
5	31½	0	34½	120/70	weeën	0,34-0,32	0,25	60	—	0	N	220-191
6	21	0	31½	140/110	bloeddruk	0,36	0,20	62	—	0	N	—
7	25½	0	32½	120/90	dysmat.	0,38-0,39	0,44-0,44	68-72	—	0-0,7	A-N	—
8	35	0	26½	130/90	weeën	0,37-0,36	0,36-0,27	52-51	—	5,0-1,5	N-N	472-330
9	28½	0	33	160/120	bloeddruk	0,36-0,37	0,49-0,68	81-84	82-106	3,7-4,5	N-N	—
10	23½	2	29½	145/105	bloeddruk	0,39-0,41	0,45-0,49	76-80	106-98	0	N-N	—
11	30	2	31½	145/100	bloeddruk	0,40-0,42	0,30-0,30	64-59	—	0	N-A	152- 83
12	22	1	35½	135/100	bloeddruk	0,36	0,30	60	—	0	N	225
13	28½	2	36½	120/90	weeën	0,37	—	—	—	0	—	—
14	25	3	35½	130/90	bel.an.	0,38	0,40	57	—	0	N	202
15	27	4	35	160/90	bloeddruk	0,27	—	—	—	0	—	—

*N: normaal; A: abnormaal; dysmat.: dysmatuuritas; bel.an.: belaste anamnese.

Klinisch beloop			Bevalling				
nr.	aantal dagen behandeling	uitindelijk hypertensief syndroom	amenorroe partus (weken)	wijze van geboorte	geb. gew. (grammen)	geb. gew. index	Apgarscore na 1/5 minuten
1	6	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2750	0,93	9/10
2	2	matige zwangersch.hypert.	36	spontaan	3265	1,22	7/ 9
3	2	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2800	1,07	9/10
4	9	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	F.E. ¹	3120	1,06	8/10
5	14	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	V.E. ²	3060	1,07	5/ 7
6	24	ernstige zwangersch.hypert.	34 $\frac{1}{2}$	S.C. ³	2240	0,94	7/ 9
7	25	matige preëclampsie	35 $\frac{1}{2}$	spontaan	1400	0,54	9/10
8	38	ernstige preëclampsie	32 $\frac{1}{2}$	V.E. ²	2120	1,13	6/ 8
9	23	ernstige preëclampsie	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2040	0,78	6/ 7
10	40	matige zwangersch.hypert.	35	spontaan	2000	0,83	3/ 7
11	31	matige zwangersch.hypert.	36	spontaan	1680	0,62	8/10
12	6	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2350	1,06	8/ 9
13	0	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2990	0,98	9/10
14	6	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{2}$	spontaan	2080	0,70	8/10
15	1	matige zwangersch.hypert.	35 $\frac{1}{2}$	spontaan	2470	0,96	5/ 9

¹forcipale extractie in verband met foetale nood

²vacuümextractie in verband met foetale nood

³sectio caesarea in verband met een uitgezakte navelstreng bij een stuitligging.

geweest. Tien van de 15 patiënten die voor de 38e zwangerschapsweek in partu kwamen bevielen bij een amenorroe van 36 tot 37 weken. Bij de twee nulliparae en de twee parae, die omstreeks de 35e zwangerschapsweek in partu kwamen, lijkt het spontane begin van de baring bij een amenorroe van 35 weken terecht geaccepteerd. Alleen patiënte 8, die reeds in de 27e week weeënactiviteit en ernstige preëclampsie had ontwikkeld, beviel al bij 32 weken amenorroe wegens niet te remmen weeënactiviteit.

MacGillivray (1961) onderzocht het verband tussen zwangerschapshypertensie en het voortduren van de zwangerschap. Hij vond dat het relatieve aantal premature geboorten toenam in de groep zwangeren die, behalve een stijging van de diastolische bloeddruk van meer dan 5 mm Hg boven de uitgangswaarde, ook een gewichtstoename van minder dan 300 gram per week hadden en daarbij een diastolische bloeddruk van gelijk aan of groter dan 80 mm Hg in het eerste trimester van de graviditeit. Uit het onderzoek van Tervilä e.a. (1973) bleek dat het relatieve aantal premature geboorten vooral toenam, wanneer er naast hoge bloeddruk tevens proteïnurie bestond. Lin e.a. (1982) hadden 37 (38,9%) vroeggeboorten in een groep van 95 patiënten met preëclampsie, welke diagnose door middel van pathologisch-anatomisch onderzoek van een nierbiopt werd bevestigd. Moore en Redman (1983) vonden in een groep van 24 patiënten, die preëclampsie hadden ontwikkeld voor 34 weken amenorroe, een gemiddelde amenorroe bij de partus van 31,4 weken (spreiding 25-36 weken). In de controle groep van 48 gezonde zwangeren bedroeg de gemiddelde amenorroe bij de geboorte 39,1 weken (spreiding 33-42 weken). Sibai e.a. (1984) vonden 179 vroeggeborenen (58,1%) in een groep van 308 kinderen geboren uit 303 zwangeren met al ($n = 91$) dan niet ($n = 212$) gesuperponeerde ernstige preëclampsie. In deze onderzoeken werd geen onderscheid gemaakt tussen partus immaturus en praematurus na spontane weeënactiviteit en iatrogene terminering van de zwangerschap op foetale en maternale indicatie.

Ook uit ons onderzoek blijkt er een negatief verband te bestaan tussen hoge bloeddruk en het voortduren van de zwangerschap. Bij 137 nulliparae en 69 parae ontwikkelde zich hypertensie, preëclampsie of eclampsie voor de 38e week (zie Tabel 6.18). Daarvan bevielen 36 nulliparae (26%) en 23 parae (33%) in de immature of premature periode. De mediane amenorroe waarbij hypertensie werd vastgesteld lag bij nulliparae, die immatuur of prematuur bevielen bij 30 weken (± 1 week) en bij parae bij 32 weken (± 1 week). Bij zwangeren die à terme bevielen lag de mediane amenorroe waarbij hypertensie werd vastgesteld bij 34 weken (± 1 week). De gemiddelde diastolische bloeddruk tussen de 29e en de 37e zwangerschapsweek was bij de patiënten die prematuur bevielen ongeveer 90 mm Hg (Tabel 6.19) terwijl deze bij patiënten, die à terme bevielen, ongeveer 85 mm Hg bedroeg (Tabel 6.20).

Al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking nam het relatieve aantal patiënten dat in de immature of premature periode beviel significant ($p < 0,0001$) toe (Tabel 6.21). Dit verband is echter voor een belangrijk deel iatrogeen bewerkstelligd. Immers bij 8 nulliparae (5,8%) en 5 parae (7,2%) was er sprake van IUVD, bij 19 nulliparae (13,9%) en 12 parae (17,4%) werd de

zwangerschap op foetale of maternale indicatie getermineerd (Tabel 6.23). Vijfentwintig (61%) van de vroeggeboorten kwamen voor in de groep van 41 patiënten met preëclampsie (Tabel 6.21). Slechts 9 nulliparae (6,6%) en 6 parae (8,7%) met een levende foetus kwamen spontaan in partu, waarvan slechts één voor de 29e week. Elf van de 15 patiënten, die in de premature periode spontaan in partu kwamen en een levend kind ter wereld brachten, hadden slechts een matige zwangerschapshypertensie. Slechts twee van de pasgeborenen hadden een geboortegewicht beneden de 10e percentiel van de normale gewichtscurve. Het voorkomen van partus immaturus imminens in deze groep was 0,5%, zeker niet hoger dan het landelijke gemiddelde (Kloosterman, 1985). Het percentage spontane partus praematurus is 7,3%. Hoewel exacte cijfers over de incidentie van spontane partus praematurus in Nederland niet beschikbaar zijn, lijkt dit percentage niet veel hoger te zijn dan de ongeveer 5% die in het algemeen wordt opgegeven. Deze bevindingen suggereren dat spontane immature en premature weeënactiviteit bij patiënten met een hypertensief syndroom tijdens de zwangerschap niet duidelijk vaker voorkomt dan bij gezonde zwangeren.

Behalve het feit dat zwangerschapshypertensie wat eerder ontstond bij parae dan bij nulliparae, werden er tussen beide groepen verder geen opvallende verschillen gevonden in gemiddelde diastolische bloeddruk en relatieve aantallen patiënten ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

Partus praematurus artificialis op foetale indicatie

De zwangerschap werd bij 9 nulliparae en 5 parae op foetale indicatie getermineerd.

De gemiddelde leeftijd van de nulliparae was 26 jaar (spreiding 21-31,5) en van de parae 27,5 jaar (spreiding 22-33), de gemiddelde zwangerschapsduur bij opname bedroeg 32 $\frac{6}{7}$ week (spreiding 30 $\frac{3}{7}$ -36) respectievelijk 31 $\frac{1}{7}$ week (spreiding 24-34 $\frac{6}{7}$). De gemiddelde diastolische bloeddruk bij opname bedroeg 100 mm Hg (spreiding 90-120) bij nulliparae en eveneens 100 mm Hg (spreiding 85-110) bij parae. De gegevens over deze patiënten staan uitgebreider vermeld in Tabel 6.26.

Van de 9 nulliparae werden 7 opgenomen met zwangerschapshypertensie, twee met preëclampsie. Eén nullipara (9), opgenomen in de 31e week van de zwangerschap wegens ernstige zwangerschapshypertensie en groeistilstand van de foetus, ontwikkelde in de 33e week van de zwangerschap ernstige preëclampsie. Vier van de 5 parae werden opgenomen met zwangerschapshypertensie, één met preëclampsie. Patiënte 13, opgenomen in de 34e week van de zwangerschap wegens ernstige zwangerschapshypertensie, ontwikkelde in de 35e week ernstige preëclampsie.

Alle 14 zwangeren bevielen van een levend kind met een gemiddeld geboortegewicht van 1485 gram (spreiding 990-2250) en een gemiddelde geboortegewichtpercentiel van 0,69 (spreiding 0,56-1,10) bij primiparae en 2023 gram (spreiding 1695-2650) respectievelijk 0,77 (spreiding 0,66-0,89) bij parae.

Bij 11 patiënten werd primair besloten tot een sectio caesarea. Bij één van deze patiënten (5) was er sprake van een solutio placentae. Drie patiënten werden chemisch ingeleid met een oxytocine-infuus. Slechts bij één para (patiënte 11) leidde dit tot een spontane vaginale bevalling. Tweemaal moest er in tweede insantie

Tabel 6.26. Gegevens van de nulliparae (n=9) en de parae (n=5) met partus immaturus of praematurus wegens het termineren van de zwangerschap op foetale indicatie.

Patiëntengegevens bij opname						Laboratoriumonderzoek bij opname – en tijdens de behandeling						
nr.	leeftijd (jaren)	pariteit	amenorroe (weken)	bloeddruk (mm Hg)	opname indicatie	Ht	urinezuur (mmol/l)	kreatinine (μmol/l)	kreat.klar. (ml/min)	proteïnurie (g/24 uur)	leverfunctie (testen*)	trombocyten (× 10 ⁹ /l)
1	24	0	30 $\frac{1}{7}$	155/95	dysmat.	0,41-0,35	0,33	71	—	0	N	—
2	26 $\frac{1}{2}$	0	32 $\frac{1}{7}$	140/90	dysmat.	0,45	0,38	80	133	0	N	—
3	30	0	34	140/100	dysmat.	0,48	—	90	—	0	—	362
4	21	0	35 $\frac{1}{7}$	135/90	dysmat.	0,43	—	—	—	0	—	—
5	20 $\frac{1}{2}$	0	33 $\frac{1}{7}$	150/95	bloeddruk	0,35	0,51	—	—	0	—	—
6	29	0	36	140/105	bloeddruk	0,42	0,51	67	—	0	A	470
7	25 $\frac{1}{2}$	0	30 $\frac{1}{7}$	155/100	bloeddruk	0,37-0,38	0,40-0,33	57	—	4,2-6,0	N-N	171-136
8	31 $\frac{1}{2}$	0	32 $\frac{1}{7}$	180/120	bloeddruk	0,42	0,47	83	87	1,0	N	171
9	27	0	30 $\frac{1}{7}$	150/110	bloeddruk	0,34-0,35	0,40-0,45	81- 93	122-105	0-3,8	N-N	287-190
10	27	1	33 $\frac{1}{7}$	130/90	bel.an.	0,38	0,41	65	—	0	N	204
11	27	3	34 $\frac{1}{7}$	140/110	bloeddruk	0,38	0,39	82	80	0	N	—
12	27 $\frac{1}{2}$	1	24	130/85	hyp./ps.	0,40-0,42	0,68-0,24	96- 90	— - 90	0	A-N	157
13	22	1	33 $\frac{1}{7}$	140/105	bloeddruk	0,39-0,37	0,33-0,51	71-110	—	0-0,5	N-A	174
14	33	4	33 $\frac{1}{7}$	170/110	bloeddruk	0,43-0,42	0,54-0,59	76- 98	98 - 80	1,0-2,4	N-A	104

hyp.: hyperemesis; ps.: psychiatrisch.

Klinisch beloop			Bevalling				
nr.	aantal dagen behandeling	uiteindelijk hypertensief syndroom	amenorroe partus (weken)	wijze van geboorte	geb. gew. (grammen)	geb. gew. index	Apgarscore na 1/5 minuten
1	10	matige zwangersch.hypert.	32 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1130	0,60	5/ 9
2	4	matige zwangersch.hypert.	32 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1290	0,63	6/ 8
3	0	matige zwangersch.hypert.	34	sec. S.C. ²	1400	0,62	9/10
4	0	matige zwangersch.hypert.	35 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1450	0,58	7/ 9
5	0	matige zwangersch.hypert.	33 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ³	2250	1,10	9/ 9
6	1	matige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1730	0,64	5/ 6
7	10	ernstige preëclampsie	32 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	990	0,56	4/10
8	2	ernstige preëclampsie	33	prim. S.C. ¹	1300	0,63	4/ 6
9	28	ernstige preëclampsie	34 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1825	0,84	4/10
10	6	matige zwangersch.hypert.	34 $\frac{1}{7}$	sec. S.C. ⁴	1695	0,66	8/10
11	31	ernstige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{7}$	inf.vag. ⁵	2145	0,77	8/ 7
12	55	ernstige zwangersch.hypert.	36 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	2650	0,89	5/10
13	13	ernstige preëclampsie	35 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1800	0,75	4/ 8
14	7	ernstige preëclampsie	34 $\frac{1}{7}$	prim. S.C. ¹	1825	0,79	1/ 8

¹primaire sectio op foetale indicatie

²mislukte inleiding

³solutio placentae

⁴foetale nood tijdens chemische inleiding van de baring

⁵inleiding in verband met belaste obstetrische voorgeschiedenis.

worden overgegaan op een sectio caesarea in verband met niet vorderende ontsluiting bij een nullipara (patiënte 3) en foetale nood bij een para (patiënte 10). De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg bij de nulliparae $33\frac{5}{7}$ week (spreiding $32\frac{2}{7}$ - $36\frac{1}{7}$) en bij multiparae $35\frac{4}{7}$ week (spreiding $34\frac{3}{7}$ - $36\frac{6}{7}$).

Eén kind van een primipara (patiënte 1), dat in verband met groeistilstand en een slecht CTG via een sectio caesarea ter wereld werd gebracht overleed twee weken post partum aan de gevolgen van een enterocolitis necroticans. Dit overkwam ook een kind van een para (patiënte 10). In verband met ernstige late deceleraties werd een poging tot chemische inleiding van de baring met behulp van een oxytocine-infuus, die slechts enkele uren had geduurd, gestaakt. Met behulp van een sectio caesarea werd een jongetje van 1695 gram geboren dat twee dagen na de geboorte overleed aan de gevolgen van een sepsis.

Twee patiënten met een ernstige preëclampsie, bij wie bij een amenorroe 32 en 33 weken tot een sectio caesarea werd overgegaan, behoeven een nadere beschrijving. Patiënte 7 werd in de 31e week opgenomen in verband met ernstige groeiachterstand van de foetus en een bloeddruk van 155/100 mm Hg. Zij ontwikkelde proteïnurie van 6 gram per 24 uur, dus een ernstige preëclampsie. Zij werd, omdat de bloeddruk niet verder steeg, slechts behandeld met diazepam per os. Patiënte 8 werd twee dagen voor de sectio caesarea opgenomen wegens een bloeddruk van 180/120 mm Hg en eveneens een ernstige groeiachterstand van de foetus. Ondanks het feit dat de bloeddruk niet daalde na diazepam per infuus, werd zij niet aanvullend behandeld. Het CTG van beide foetus vertoonde late deceleraties, om welke reden werd besloten tot een sectio caesarea.

Bespreking

Bij vertraging of stilstand van de foetale groei en een slecht CTG van de foetus dienen steeds in elk individueel geval de risico's voor de foetus van het voortduren van de zwangerschap te worden afgewogen tegen de risico's die de neonatus bedreigen wanneer de zwangerschap vroeg wordt beëindigd. Het is duidelijk dat deze risico's kleiner worden naarmate de zwangerschap verder is gevorderd. Na een amenorroe van 34 weken worden de neonatale complicaties over het algemeen overkoombaar geacht. Van de 14 zwangeren bij wie de zwangerschap in de premature periode op foetale indicatie werd beëindigd overleden twee kinderen. Eén (kind 1) twee weken post partum aan de gevolgen van een enterocolitis necroticans, één (kind 10) stierf twee dagen na de geboorte aan de gevolgen van een sepsis. In beide gevallen was de indicatie tot beëindiging van de zwangerschap ook retrospectief gerechtvaardigd omdat er sprake was van een terminaal CTG en een groeistilstand van de foetus bij een amenorroe van 32 weken in het eerste geval, en een CTG met late deceleraties en groeivertraging van de foetus bij een amenorroe van bijna 35 weken in het tweede geval. Beide patiënten hadden een matige zwangerschapshypertensie en waren volgens geldende normen behandeld.

Daarnaast ondergingen nog twee andere patiënten met een matige zwangerschapshypertensie een sectio caesarea voor 34 weken amenorroe. Allereerst betrof het een zwangere (patiënte 2) waarbij de foetus ernstig in groei was achtergebleven

en daarbij een slecht CTG vertoonde. De tweede nullipara (patiënte 5) vertoonde het beeld van een solutio placentae bij een amenorroe van 33 $\frac{1}{7}$ week.

Men kan zich bij de hiervoor beschreven decursus van patiënten 7 en 8 afvragen of in deze gevallen van ernstige preëclampsie verbetering van de bloeddruk en circulatie door continue intraveneuze infusie van een oplopende dosering dihydralazine en vulling van het vaatbed, zou hebben kunnen leiden tot verbetering van de placentaire circulatie met herstel van de toestand van de foetus tot gevolg. Ook volgens de in de periode 1975 tot en met 1981 geldende normen (zie paragraaf 5.4) is de behandeling van patiënte 8 onvoldoende geweest. In alle andere gevallen was de grens van een zwangerschapsduur van 34 weken bereikt en werden de patiënten volgens het in de periode 1975 tot en met 1981 geldende protocol adequaat behandeld.

Opvallend in deze groep zwangeren is de hoge hematocriet, mediaan 0,40 (spreiding 0,34-0,48). Tien van de 14 kinderen hadden een laag geboortegewicht voor de duur van de amenorroe. Op het verband tussen een hoge hematocriet als representant van een klein plasmavolume en kinderen met een laag geboortegewicht werd in paragraaf 6.4.2.1 uitvoerig ingegaan.

Het lijkt gerechtvaardigd te onderzoeken of in geval van groeiachterstand en een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken ongeacht het al dan niet bestaan van een hoge bloeddruk de moederlijke circulatie en mogelijk daardoor de placentaire circulatie kan worden verbeterd door vulling van het ondervulde vaatbed met plasma, zonodig gecombineerd met continue intraveneuze infusie van dihydralazine.

Partus praematurus artificialis op maternale indicatie

De zwangerschap werd bij 10 nulliparae en 7 parae op maternale indicatie getermineerd.

De gemiddelde leeftijd van de nulliparae was 24,5 jaar (spreiding 20-29,5) en van de parae 28,5 jaar (spreiding 23-34,5), de gemiddelde zwangerschapsduur bij opname bedroeg 33 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 30-35 $\frac{5}{7}$) respectievelijk 33 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 28-35 $\frac{5}{7}$). De gemiddelde diastolische bloeddruk bij opname bedroeg 104 mm Hg (spreiding 90-115) bij nulliparae en 107 mm Hg (spreiding 95-105) bij parae. Uitgebreidere gegevens over deze patiënten staan in tabel 6.27 vermeld. Van de 10 nulliparae werden 8 opgenomen met zwangerschapshypertensie, 2 met preëclampsie. Twee nulliparae (9 en 10), opgenomen in de 30e en 35e week van de zwangerschap wegens zwangerschapshypertensie, ontwikkelden in de 32e en de 35e week ernstige preëclampsie. Zes van de 7 parae werden opgenomen met zwangerschapshypertensie, één met preëclampsie. Vier parae, opgenomen wegens matige zwangerschapshypertensie ontwikkelden preëclampsie: de patiënten 13 en 15 in de 36e week, patiënte 14 in de 34e week, patiënte 17 in de 35e week. Ondanks de behandeling liep de diastolische bloeddruk op naar gemiddeld 111 mm Hg (spreiding 90-135) bij nulliparae en 118 mm Hg (spreiding 100-150) bij parae.

Alle 17 zwangeren bevielden van een levend kind met een gemiddeld geboortegewicht van 2416 gram (spreiding 1370-3385) en een gemiddelde geboortegewichts-

Tabel 6.27. Gegevens van de nulliparae (n=10) en parae (n=7) met partus immaturus of praematurus wegens het termineren van de zwangerschap op maternale indicatie.

Patiëntengegevens bij opname						Laboratoriumonderzoek bij opname - en tijdens de behandeling						
nr.	leeftijd (jaren)	pariteit	amenorroe (weken)	bloeddruk (mm Hg)	opname indicatie	Ht	urinezuur (mmol/l)	kreatinine (μmol/l)	kreat.klar. (ml/min)	proteïnurie (g/24 uur)	leverfunctie (testen*)	trombocyten (× 10 ⁹ /l)
1	26	0	33½	145/105	bloeddruk	0,36-0,33	0,30-0,35	67-77	—98	0	N-A	170-142
2	29½	0	35½	140/100	bloeddruk	0,42-0,36	0,41-0,38	72-64	—	0	A	72
3	21½	0	31½	170/115	bloeddruk	0,33-0,33	0,30-0,36	53-60	—	0	N-N	171
4	22½	0	35	160/115	bloeddruk	0,38	0,34	75	—	0	N	—
5	23	0	30½	150/95	bloeddruk	0,33-0,36	0,15-0,15	58-71	—	0	N-A	233-209
6	26½	0	32½	170/100	bloeddruk	0,41-0,38	0,46-0,42	70-79	—110	0	N-N	175-250
7	23½	0	35½	140/90	bloeddruk	0,37-0,37	0,49-0,45	87-82	120- 92	3,8- 2,2	N-N	—
8	20	0	35½	170/105	bloeddruk	0,35	0,35	65	—	0,5	N	200
9	26	0	30	150/110	bloeddruk	0,36-0,37	0,37-0,48	75-83	—121	0 - 7,1	N-N	—
10	26	0	34½	140/100	bloeddruk	0,35-0,37	0,37-0,38	65-70	—	0 - 1,0	N-N	267-270
11	23	2	35½	200/150	bloeddruk	0,36	0,32	62	—	0	N	—
12	34½	3	35½	160/100	bloeddruk	0,31-0,36	0,31-0,34	44-58	—	0	N-N	196-185
13	26	2	34½	150/105	bloeddruk	0,36-0,34	0,49-0,42	86-97	93-81	0 - 0,8	N-N	149-179
14	27	1	33	140/100	bloeddruk	0,37-0,38	0,48-0,46	85	77	0 - 0,5	A-A	99-172
15	31	2	35½	140/95	bloeddruk	0,33-0,33	0,39-0,36	76-73	110	0 - 2,8	N-N	196-206
16	28	2	28	160/100	bloeddruk	0,34-0,30	0,35-0,35	77-85	97-78	10,7-18,6	A-A	63- 74
17	29	3	33½	150/100	bloeddruk	0,28-0,28	0,36-0,44	50-79	—65	0 - 0,8	N-N	381

Klinisch beloop				Bevalling				
nr.	aantal dagen behandeling	bloeddruk ante p.	uiteindelijk hyperpertensief syndroom	amenorroe partus (weken)	wijze van geboorte	geb. gew. (grammen)	geb. gew. index	Apgarscore na 1/5 minuten
1	14	150/95	matige zwangersch.hypert.	35%	prim. S.C. ¹	1990	0,80	8/ 9
2	1	140/95	matige zwangersch.hypert.	36	prim. S.C. ¹	3385	1,30	10/10
3	33	150/90	ernstige zwangersch.hypert.	36	inl. vag. ²	2765	1,03	5/ 9
4	3	160/120	ernstige zwangersch.hypert.	35%	inl.vag.	2555	1,08	7/ 8
5	28	170/130	ernstige zwangersch.hypert.	34%	prim. S.C.	2350	1,04	8/ 9
6	14	180/135	ernstige zwangersch.hypert.	34%	prim. S.C.	1490	0,68	8/ 9
7	7	135/90	matige preëclampsie	36%	inl. vag	2950	1,10	7/ 9
8	4	180/120	ernstige preëclampsie	36	prim. S.C.	2720	1,05	7/ 9
9	21	170/120	ernstige preëclampsie	33	prim. S.C.	1370	0,70	8/10
10	3	155/115	ernstige preëclampsie	35%	inl. vag.	2580	1,15	8/ 9
11	0	200/150	ernstige zwangersch.hypert.	35%	prim. S.C.	1670	0,65	4/ 8
12	4	170/120	ernstige zwangersch.hypert.	36%	prim. S.C.	2500	0,80	8/ 9
13	19	150/100	matige preëclampsie	36%	prim. S.C.	3420	1,27	7/10
14	5	200/105	matige preëclampsie	33%	prim. S.C.	1850	0,80	3/ 9
15	10	150/100	matige preëclampsie	36%	inl. vag.	2355	0,80	9/10
16	12	220/140	ernstige preëclampsie	29%	prim. S.C. ¹	950	0,65	3/ 7
17	18	150/110	ernstige preëclampsie	36%	prim. S.C.	2560	0,91	7/ 9

¹HELLP syndroom

²om psychische redenen

bloeddr. ante p.: bloeddruk ante partum

percentiel van 0,99 (spreiding 0,68-1,30) bij primiparae en 2186 gram (spreiding 950-3420) respectievelijk 0,84 (spreiding 0,65-1,27) bij parae. Bij 12 patiënten werd besloten tot een primaire sectio caesarea. Vijf zwangeren werden ingeleid met een oxytocine-infuus en bij allen kwam het tot een spontane bevalling in hoofdligging. De gemiddelde zwangerschapsduur bedroeg bij de nulliparae $35\frac{2}{7}$ week (spreiding $33-36\frac{3}{7}$) en bij de parae 35 weken (spreiding $29\frac{5}{7}-36\frac{4}{7}$).

Een kind van een para (patiënte 16) dat in verband met een onbehandelbaar geachte ernstige preëclampsie in de 30e zwangerschapsweek door middel van een sectio caesarea ter wereld werd gebracht overleed 6 dagen post partum aan de gevolgen van een sepsis en intracranieële bloedingen.

Bespreking

Zoals in paragraaf 5.4 werd besproken werd er bij een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken naar gestreefd de zwangerschap tot na de 34e week te laten voortduren zodat de foetus goede overlevingskansen buiten de uterus zou hebben. Bij een zwangerschapsduur van 36 weken werd geen enkel risico meer genomen en zo nodig overgegaan tot beëindiging van de zwangerschap. Wanneer tussen een amenorroe van 34 tot 36 weken geen stabiele status kon worden bereikt werd de zwangerschap getermineerd.

In drie gevallen kon niet aan dit beleid worden voldaan. Allereerst betrof dit patiënte 16. Bij een amenorroe van 28 weken werd zij opgenomen en behandeld met bedrust, continue intraveneuze infusie van diazepam en dihydraalazine, intermitterende intraveneuze infusie van plasma en zonodig furosemide. Desondanks steeg de bloeddruk van 160/100 mm Hg verder naar 220/140 mm Hg. Intermitterende intraveneuze injecties met 300 mg diazoxide hadden slechts een voorbijgaand bloeddrukverlagend effect. Omdat naast de verhoogde bloeddruk tevens de leverfuncties (GOT 63 U/l, GPT 61 U/l, LDH 637 U/l) en de stollingsstatus (trombocyten $74 \times 10^9/l$, Welcotest > 40 mg/l, fibrinogeen 3 g/l) verslechterden, bij ophthalmoscopisch onderzoek de arteriën zich progressief bleken te vernauwen en er oedeem en multipele bloedingen in de retina ontstonden, en tenslotte de foetus ernstig in groei was achtergebleven, werd het na 13 dagen behandeling bij een amenorroe van $29\frac{2}{7}$ week aangewezen geacht de zwangerschap door middel van een sectio caesarea te beëindigen. Er werd een dysmatuur meisje van 950 gram geboren dat 6 dagen na de geboorte overleed aan de gevolgen van een sepsis en een intracranieële bloeding. Post partum trad er bij patiënte een volledig klinisch herstel op.

Patiënte 9 werd in de 30e zwangerschapsweek opgenomen met een ernstige zwangerschapshypertensie. Ondanks de behandeling met bedrust, een diazepam en dihydraalazine infuus, intermitterende infusie van plasma en zonodig furosemide nam het hypertensieve syndroom in ernst toe. Er ontstond proteïnurie van 7 g per 24 uur. Toen er bij een zwangerschapsduur van 33 weken sprake was van een hypertensieve crisis, met oplopen van de bloeddruk naar 170/120 mm Hg, werd besloten tot een sectio caesarea. Er werd een dysmatuur meisje van 1370 gram geboren dat zich goed heeft ontwikkeld.

Volgens de in de periode 1975 tot en met 1981 geldende normen werden beide patiënten adequaat behandeld en werden de zwangerschappen terecht in de 29e en 33e week op maternale indicatie getermineerd.

Tenslotte werd bij patiënte 14 de zwangerschap vlak voor een amenorroe van 34 weken getermineerd. Zij werd in verband met een matige zwangerschapshypertensie bij een amenorroe van 33 weken opgenomen. Behalve een bloeddruk van 140/100 mm Hg bestonden er ook leverfunctiestoornissen (GOT 69 U/l, GPT 126 U/l, LDH 457 U/l) en er was sprake van trombopenie ($99 \times 10^9/l$). Onder de behandeling met uitsluitend bedrust en diazepam per os verbeterden de leverfuncties (GOT 48 U/l, SPT 31 U/l, LDH 379 U/l) en nam het aantal trombocyten toe tot $172 \times 10^9/l$. Er ontstond echter proteïnurie van 0,5 g per 24 uur. Omdat de bloeddruk vervolgens bij een amenorroe van 33 $\frac{1}{7}$ week opliep naar 200/105 mm Hg werd, zonder verdere behandeling, besloten tot een sectio caesarea. In dit geval is waarschijnlijk te vroeg tot beëindiging van de zwangerschap besloten.

Ook na de 34e week van de zwangerschap kan de baring met een aanzienlijke morbiditeit voor het kind gepaard gaan. Een kind van een multipara (patiënte 11) die te vroeg is geboren en is blijven leven, is ernstig beschadigd. In de 36e zwangerschapsweek meldde deze 23 jarige Turkse vrouw zich bij de opname van het AZR-D met hoofdpijn en dubbelzien. De bloeddruk die voorheen 120/80 mm Hg bedroeg, bleek toen 200/150 mm Hg te zijn. Er werd direct besloten tot een sectio caesarea. Er werd een dysmatuur jongetje van 1670 gram geboren, dat het aanvankelijk goed deed. Nadien ontstonden salaamkrampen, die bleken te worden veroorzaakt door een intracranïële bloeding. Thans is het kind psychomotorisch geretardeerd en lijdt aan multifocale epilepsie.

6.4.3.2. *Partus à terme*

In totaal bevelen 199 nulliparae en 81 parae in de à terme periode.

De gemiddelde leeftijd van de nulliparae was 25,5 jaar (spreiding 16,5-39,5) en van de parae 29 jaar (spreiding 21-44). Het gemiddelde uitgangsgewicht was 66 kg (spreiding 40-99) bij nulliparae en 71,5 (spreiding 47-121) bij parae, de gemiddelde QI 24,3 (spreiding 16,6-36,8) respectievelijk 26,6 (spreiding 17,5-40). Parae waren gemiddeld significant ouder ($p < 0,0001$) en zwaarder ($p < 0,005$) dan nulliparae. Negenentwintig parae hadden een gestoorde obstetrische voorgeschiedenis.

In tabel 6.28 worden de aantallen nulliparae en parae vermeld, onderverdeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking. De kans voor een zwangere met zwangerschapshypertensie of preëclampsie om à terme te bevallen nam significant ($p < 0,0001$) af met de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking.

Tussen nulliparae en parae waren in het gemiddelde bloeddrukverloop geen significante verschillen (Tabel 6.20). Over het geheel genomen geldt dit ook voor het laboratoriumonderzoek (paragraaf 6.4.2).

De gemiddelde zwangerschapsduur was 39 weken (spreiding 37-43) bij nulliparae en parae. Het gemiddelde geboortegewicht van kinderen van nulliparae bedroeg 3143 gram (spreiding 1685-4585) en van kinderen van parae 3225 gram (spreiding 2250-4590). Dit verschil is niet statistisch significant. Eveneens waren er geen

Tabel 6.28. Het aantal zwangerschappen geëindigd in partus à terme, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=235)			Parae (n=104)			p*
	partus à terme			partus à terme			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	177	162	91,5	77	68	88,3	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	30	25	83,3	13	9	69,2	NS
matige preëclampsie	11	8	72,7	5	2	40,0	NS
ernstige preëclampsie	16	4	25,0	9	2	22,2	NS
eclampsie	1	0					
X ² -toets voor aanpassing	p < 0,0001			p < 0,0001			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

belangrijke verschillen tussen geboortegewichtspercentiel-, placentagewichtspercentiel- en placenta indexpercentielklassen (figuur 6.6, 6.7 en 6.8) van nulliparae en parae. Tussen de groepen nulliparae en parae waren geen significante verschillen in aantal te kleine placentae en te kleine placenta indices (Tabel 6.29).

Bij nulliparae nam het relatieve aantal te kleine kinderen niet significant toe met de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking, bij parae wel ($p < 0,05$) (Tabel 6.30). Gezien de kleine aantallen kan hieraan geen betekenis worden gehecht.

Tabel 6.29. Aantallen kinderen, placentagewichten en placenta-indices onder de 10e-percentiel volgens Kloosterman bij de representatieve zwangeren die à terme bevielden.

	Nulliparae (n=199)		Parae (n=81)		p*
	n	%	n	%	
Aantal kinderen < 10e-percentiel	29	14,6	13	16,0	NS
Aantal placentae < 10e-percentiel	35	17,6	8	9,9	NS
Aantal placenta-indices < 10e-percentiel	24	12,1	5	6,2	NS

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.30. De aantallen kinderen met een geboortegewicht onder de 10e-percentiel volgens Kloosterman, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)			p*
	< 10e-percentiel			< 10e-percentiel			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	162	21	13,0	68	9	13,2	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	25	4	16,0	9	2	22,2	NS
matige preëclampsie	8	3	37,5	2	0		NS
ernstige preëclampsie	4	1	25,0	2	2	100	NS
X ² -toets voor aanpassing	NS			NS			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

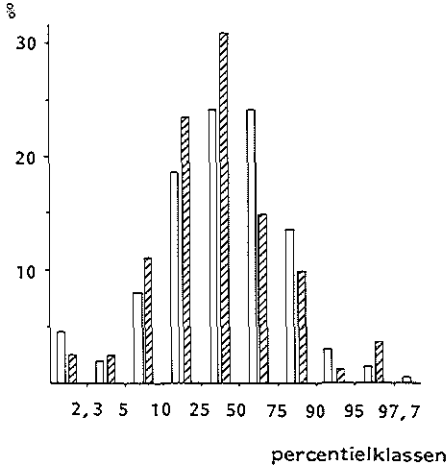


fig. 6.6.

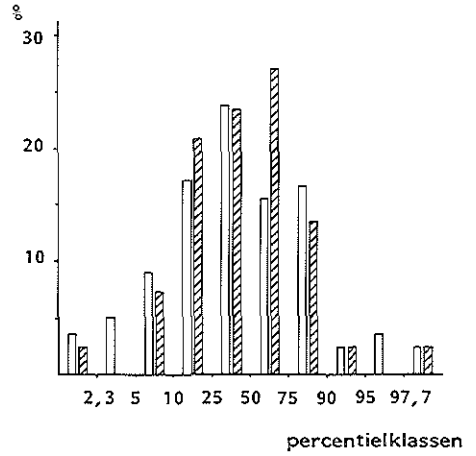


fig. 6.7.

Figuur 6.6. Verdeling van de geboortegewichtpercentielen van à terme pasgeborenen van representatieve nulliparae (n = 199) - □ en parae (n = 81) - ▨.

Figuur 6.7. Verdeling van de placentagewichtpercentielklassen van placentae van representatieve nulliparae (n = 197) - □ en parae (n = 81) - ▨.

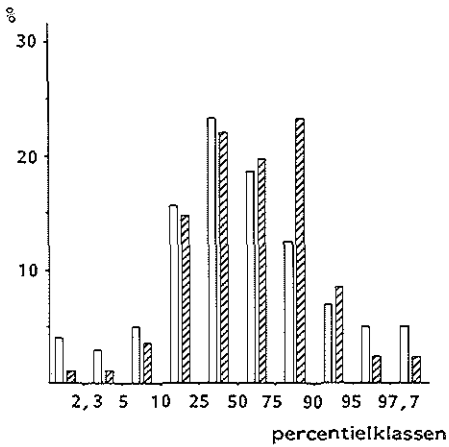


fig.6.8.

Figuur 6.8. Verdeling van de placentaindexpercentie klassen van representatieve nulliparae (n = 197) - □ en parae (n = 81) - ▨

Met de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking nam het aantal te kleine placentae (Tabel 6.31) en placenta indices (Tabel 6.32) niet toe.

Eén kind van een nullipara overleed durante partu. Deze ziektegeschiedenis zal afzonderlijk worden besproken.

Tabel 6.31. De aantallen placentae met een gewicht onder de 10e-percentiel volgens Kloosterman, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)			p*
	< 10e-percentiel			< 10e-percentiel			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	162	29	17,9	68	6	8,8	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	25	3	12,0	9	0		NS
matige preëclampsie	8	2	25,0	2	1	50	NS
ernstige preëclampsie	4	1	25,0	2	1	50	NS
X ² -toets voor aanpassing	NS			NS			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.32. De aantallen placenta-indices onder de 10e-percentiel volgens Kloosterman in de groepen, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)			p*
	< 10e-percentiel			< 10e-percentiel			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	162	20	12,3	68	5	7,4	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	25	2	8,0	9	0		NS
matige preëclampsie	8	2	25,0	2	0		NS
ernstige preëclampsie	4	0		2	0		
X ² -toets voor aanpassing	NS			NS			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tussen nulliparae en parae waren geen significante verschillen voor wat betreft de percentages patiënten, die primair een sectio caesarea ondergingen, bij wie de baring werd ingeleid of die spontaan in partu kwamen (Tabel 6.33). In tabel 6.34 wordt een overzicht gegeven van de indicaties voor een primaire sectio caesarea.

Er waren nauwelijks verschillen in het relatieve aantal kunstverlossingen tussen zwangeren die met een oxytocine-infuus werden ingeleid en zwangeren die spontaan in partu kwamen. De percentages bedroegen 22,1, respectievelijk 25,8. In tabel 6.35 wordt een overzicht gegeven van de indicatie en de aard van de kunstverlossingen, waarmee de baring secundair werd getermineerd. Aan de nulliparae moest tijdens de baring in 32,4% van de gevallen kunsthulp worden geboden tegenover in 2,7% van de gevallen aan de parae. Dit verschil is statistisch significant ($p < 0,001$).

Tabel 6.33. De wijze van baring van de patiënten, die bevelen in de à terme periode.

	Nulliparae (n=199)		Parae (n=81)		p*
	n	%	n	%	
aantal patiënten die een primaire sectio caesarea ondergingen	13	6,5	7	8,6	NS
aantal patiënten met inleiding van de baring	90	45,2	42	51,9	NS
aantal patiënten dat spontaan in partu kwam	96	48,2	52	39,5	NS

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.34. De indicaties voor een primaire sectio caesarea bij de zwangeren, die bevelen in de à terme periode.

	Nulliparae (n=13)	Parae (n=7)
Foetale nood	2	
een acute stijging van de bloeddruk tot groter dan of gelijk aan 120 mm Hg diast.	4	1
stuitligging	3	2
(relatieve) bekkenvernauwing	2	2
onrijpe cervix bij vroegtijdig gebroken vliezen	1	1
kyfoscoliose, myopathie, beperkte longfunctie	1	
uitgezakte navelstreng		1

Tabel 6.35. De indicaties en de aard van de kunstverlossingen bij de zwangeren bij wie de baring secundair werd getermineerd, die bevelen in de à terme periode.

Indicatie	Nulliparae (n=186)			Parae (n=74)		
	forcipale extractie	vacuüm extractie	S.C.	forcipale extractie	vacuüm extractie	S.C.
	n	n	n	n	n	n
Foetale nood	14	10	4	—	1	—
niet vorderende baring	6	19	6	—	—	1
acute bloeddrukstijging	—	1	—	—	—	—

In de à terme groep nulliparae nam het aantal kunstverlossingen al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking niet toe. Bij parae wordt deze trend wel gezien, doch gezien de kleine aantallen is het niet duidelijk of hieraan betekenis moet worden gehecht (Tabel 6.36).

De Apgarscore na 1 en 5 minuten blijkt bij kinderen van nulliparae en parae nagenoeg gelijk te zijn (Tabel 6.37). Bij de kinderen van parae was het aantal

Tabel 6.36. Het aantal kunstverlossingen, ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)			p*
	kunstverlossing			kunstverlossing			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	162	58	35,8	68	6	8,8	<0,001
ernstige zwangerschapshypertensie	25	11	44,0	9	1	11,1	NS
matige preëclampsie	8	2	25,0	2	0		NS
ernstige preëclampsie	4	2	50,0	2	2	100,0	NS
X ² -toets voor aanpassing	NS			p < 0,05			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.37. De mediaan en de spreiding van de Apgarscores na 1 en 5 minuten.

	Nulliparae (n=199)		Parae (n=81)	
	mediaan	spreiding	mediaan	spreiding
Apgarscore na 1 minuut	8	0-10	9	3-10
Apgarscore na 5 minuten	10	0-10	10	7-10

kinderen dat na 1 minuut een Apgarscore groter dan 6 had statistisch significant hoger ($p < 0,05$) dan bij de kinderen van nulliparae (Tabel 6.38). Na 5 minuten is dit verschil niet meer significant.

Al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking neemt het relatieve aantal kinderen dat na 1 en 5 minuten een Apgarscore kleiner dan of gelijk aan 6 heeft niet toe (Tabel 6.38 en Tabel 6.39).

Tabel 6.38. Het aantal pasgeborenen met een Apgarscore na 1 minuut ≤ 6 , ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)			p*
	≤ 6 na 1 minuut			≤ 6 na 1 minuut			
	n	n	%	n	n	%	
matige zwangerschapshypertensie	162	33	20,4	68	7	10,3	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	25	5	20,0	9	0		NS
matige preëclampsie	8	2	25,0	2	0		NS
ernstige preëclampsie	4	0		2	0		NS
X ² -toets voor aanpassing	NS			NS			

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Tabel 6.39. Het aantal pasgeborenen met een Apgarscore na 5 minuten ≤ 6 , ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking.

	Nulliparae (n=199)			Parae (n=81)		p*
	≤ 6 na 5 minuten			≤ 6 na 5 minuten		
	n	n	%	n	n	
matige zwangerschapshypertensie	162	8	4,9	68	0	NS
ernstige zwangerschapshypertensie	25	4	16,0	9	0	NS
matige preëclampsie	8	0		2	0	
ernstige preëclampsie	4	0		2	0	
X ² -toets voor aanpassing	NS			NS		

*vergelijking tussen nulliparae en parae.

Sterfte durante partu

In de groep van 280 patiënten die à terme beviel kwam één geval van perinatale sterfte voor.

Een regelmatig voor controle komende 21-jarige Joegoslavische primigravida maakte tot één week voor de à terme datum een ongestoorde zwangerschap door, afgezien van een met een dieet goed gereguleerde zwangerschapsdiabetes vanaf een zwangerschapsduur van 30 weken. Bij een zwangerschapsduur van 39 weken ontwikkelde zij een matige zwangerschapshypertensie (140/105 mm Hg), daarnaast had zij gestoorde lever- (GOT 204 U/l, GPT 110 U/l, LDH 977 U/l) en nierfuncties (kreatinine 85 μ mol/l, urinezuur 0,42 mmol/l). Er was geen proteïnurie.

Zij werd opgenomen, de dag na opname werd bij amnioscopie vers meconiumhoudend vruchtwater gezien. Er werd besloten tot inleiding van de baring met een oxytocine-infuus. Van de in totaal 4 pogingen tot microbloedonderzoek lukte alleen de tweede bij één cm ontsluiting (pH 7,32, pCO₂ 51 mm Hg, BE -2 meq/l). Cardiotocografisch was er sprake van zeer geringe beat-to-beat variatie en een foetale tachycardie tot 170 slagen per minuut. Zeven uur na de amniotomie ontstond plotseling een persisterende bradycardie. Bij aankomst in de operatiekamer voor het uitvoeren van een sectio caesarea bleek de foetus reeds te zijn overleden. Uiteindelijk werd vaginaal een meisje geboren van 2670 gram. Pathologisch-anatomisch onderzoek leverde, behalve tekenen van meconiumaspiratie en van recente anoxie, geen bijzonderheden op. De placenta, met een nettogewicht van 530 gram, vertoonde een oud en enkele recente infarcten.

Conclusie: Vermijdbare perinatale sterfte, die misschien samenhangt met de korte tijd bestaande zwangerschapshypertensie. Indien eerder en adequaat was gereageerd op het klinische beeld in combinatie met het abnormale cardiotocogram, rekening houdend met het feit dat herhaling van het microbloedonderzoek technisch niet mogelijk bleek te zijn, had deze sterfte waarschijnlijk kunnen worden voorkomen.

Bespreking

De kans voor een zwangere met zwangerschapshypertensie of preëclampsie om à terme te bevallen nam af met de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking (Tabel 6.28). Dit betekent dat de groep die à terme beviel over het geheel genomen een minder ernstige hypertensieve afwijking had dan de groep die in de immature of premature periode beviel. Tussen nulliparae en parae waren geen noemenswaardige verschillen in bloeddrukverloop, laboratoriumonderzoek, zwangerschapsduur, geboortegewicht, aantal kinderen en placentae met een laag gewicht, aantal malen een primaire sectio caesarea en Apgarscores van de kinderen. Aan nulliparae moest tijdens de primair begonnen vaginale baring in een significant hoger percentage van de gevallen (32,4%) kunsthulp worden geboden dan aan de parae (2,7%).

Over het geheel genomen had de mate van ernst van de hypertensieve afwijking in de à terme groep weinig invloed op de perinatale resultaten. In de à terme groep hypertensieve zwangeren was het percentage kinderen met een laag geboortegewicht en het percentage placentae met een laag gewicht iets verhoogd. Immers 15% van de pasgeborenen en 15,4% van de placentae hadden een gewicht beneden de 10e-percentiel volgens Kloosterman. Het totale aantal kunstverlossingen was in deze groep van 280 patiënten 82 (29,3%) en in de algemene groep van 8.921 zwangeren in de onderzoeksperiode 1975-1981 die prematuur of à terme beviel, 1.700 (19,1%). Dit verschil is statistisch significant ($p < 0,001$).

In de literatuur wordt bij de beschrijving van de resultaten van de obstetrische zorg bij hypertensieve zwangeren in de regel geen onderscheid gemaakt tussen de resultaten verkregen bij zwangeren die immatuur of prematuur bevallen, en de resultaten bij zwangeren die à terme bevallen. Om deze reden konden onze resultaten van de obstetrische zorg van hypertensieve zwangeren die à terme bevielen, niet worden vergeleken met literatuurgegevens.

Samenvattend kan worden gesteld dat, gezien het geval van sterfte durante partu, het wat grotere relatieve aantal kinderen en placentae met een laag gewicht, het grotere aantal kunstverlossingen bij patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie ten opzichte van deze variabelen in de algemene zwangerenpopulatie in de onderzoeksperiode ook in de à terme periode, grotere risico's bestaan voor moeder en kind wanneer er sprake is van zwangerschapshypertensie of preëclampsie dan wanneer er zich tot aan de baring geen complicaties voordoen. De risico's zijn echter duidelijk veel kleiner dan wanneer de bevalling in de premature periode plaatsvindt.

Conclusies en aanbevelingen

Uit het voorgaande blijkt dat het hypertensieve syndroom dat door de zwangerschap ontstaat gepaard gaat met een belangrijke mate van foetale en neonatale morbiditeit en mortaliteit. Met name mortaliteit is getalsmatig weer te geven, zodat in het volgende voornamelijk hierop zal worden ingegaan.

7.1. Foetale en neonatale sterfte

De perinatale sterfte in de totale groep representatieve nulliparae met een vorm van het aan de zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom bedroeg 25,9 0/00 volgens de WHO en 13,2 0/00 volgens de standaard perinatale sterfte. Bij representatieve parae bedroegen deze promilages 49 respectievelijk 30, voor de totale groep 32,9 respectievelijk 18,3 (Tabel 7.1). De verschillen tussen nulliparae en parae zijn statistisch niet significant. De perinatale sterfte volgens de WHO in de totale groep met zwangerschapshypertensie bedroeg 16,9‰, in de totale groep met preëclampsie 157,0‰. Dezelfde trend wordt ook in de literatuur gevonden (zie Tabel 7.2). Overigens is het niet reëel de perinatale sterftecijfers van de verschillende onderzoeken onderling en met die van ons te vergelijken, omdat in ieder onderzoek de patiëntselectie anders was. Wat steeds en ook in onze patiëntengroep wordt teruggevonden is, dat in geval van alleen zwangerschapshypertensie het perinatale sterftecijfer ongeveer gelijk is aan dat in de totale zwangerenpopulatie van het betreffende ziekenhuis. Immers, in de onderzoeksperiode 1975 tot en met 1981 bedroeg de perinatale sterfte volgens de WHO van alle pasgeborenen in het AZR-D (n=9.046) 16‰, de standaard perinatale sterfte van alle pasgeborenen groter dan of gelijk aan 1000 gram (n=9.018) bedroeg 14,2‰. Wanneer er echter behalve hypertensie tevens proteïnurie aanwezig was werd de perinatale sterfte bijna een factor tien hoger (Tabel 7.1).

Op één geval van sterfte durante partu na, eindigden alle zwangerschappen met een dodelijke afloop in de immature of premature periode. Het perinatale sterfte percentage in de groep prematuren is hoog: 18,5% volgens de WHO en 10,4% volgens de standaard perinatale sterfte. Van de 14 gevallen van intrauteriene vruchtdood in de representatieve patiëntengroep traden slechts drie op bij een amenorroe van meer dan 34 weken. Twee van de drie gevallen van neonatale sterfte vonden plaats bij een amenorroe van minder dan 34 weken. Bij de niet-representatieve patiënten geldt hetzelfde, slechts één van de 7 gevallen van perinatale sterfte was bij een amenorroe van groter dan 34 weken.

Tabel 7.1. De aantallen perinatale sterfte (WHO) en standaard perinatale sterfte (SPS) ingedeeld naar de ernst van de hypertensieve afwijking bij representatieve zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie.

	Nulliparae						Parae						Totaal					
	WHO			SPS			WHO			SPS			WHO			SPS		
	n	n+	%	n	n+	%	n	n+	%	n	n+	%	n	n+	%	n	n+	%
matige zwangerschapshypertensie	176	2	} 9,7	176	2	} 9,7	77	3	} 33,3	76	2	} 22,5	253	5	} 16,9	252	4	} 13,6
ernstige zwangerschapshypertensie	30	0		30	0		13	0		13	0		43	0		43	0	
matige preëclampsie	11	1	} 153,8	11	1	} 45,5	5	0	} 166,7	5	0	} 90,9	16	1	} 157,9	16	1	} 60,6
ernstige preëclampsie	15	3		11	0		7	2		6	1		22	5		17	1	
Totaal	232	6	25,9	228	3	13,2	102	5	49,0	100	3	30,0	334	11	32,9	328	6	18,3

n: aantal patiënten; n+: waarvan perinatale sterfte; %: promillage perinatale sterfte.

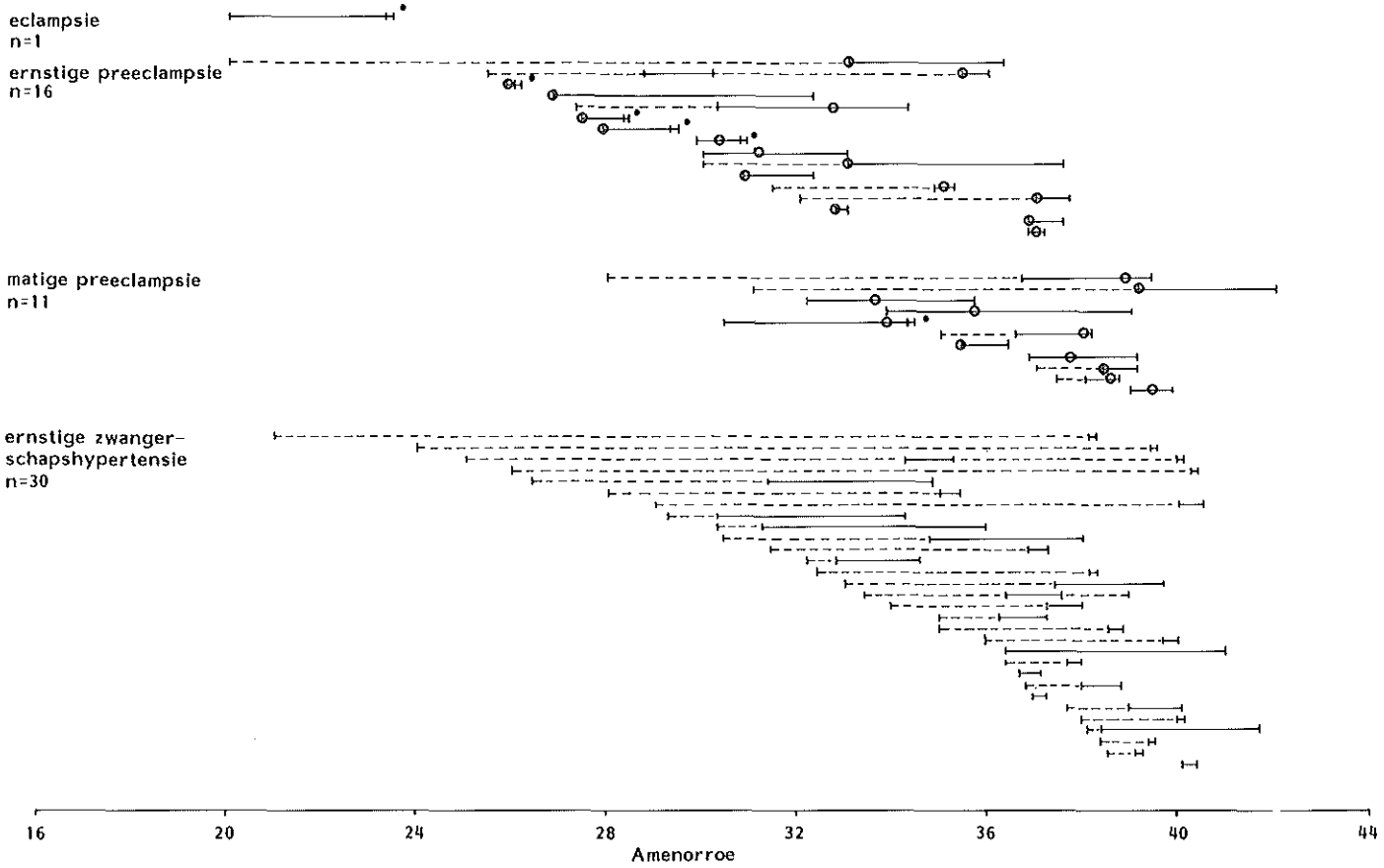
Tabel 7.2. Literatuuroverzicht van de perinatale sterfte (WHO) bij patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie.

Auteurs	onderzoeksjaren	bloeddruk criteria	aantal patiënten	PNS % ₀₀
MacGillivray (1961)	1950-1955	DBP* \geq 90 mm Hg	?	57,5
Dunlop (1966)	1955-1964	bloeddr. 140/90 mm Hg	2.710	41,7
		bloeddr. 160/90 mm Hg	663	96,5
		SBP** \geq 180 mm Hg	451	271,1
		totaal	3.824	80,8
Tervilä e.a. (1973)	1960-1969	bloeddr. > 140/85 mm Hg	4.404	74,3
Page en Christianson (1976)	1959-1967	MAP3*** > 105 mm Hg	746	32,2
		tevens proteïnurie	84	83,3
		totaal	830	37,3
Chamberlain e.a. (1978)	1970	DBP \geq 90-99 mm Hg	2.459	19,5
		DBP \geq 100-109 mm Hg	610	18,1
		DBP \geq 110 mm Hg	830	33,7
		of \geq 90 en proteïnurie		
totaal	3.899	22,3		
Symonds (1979)	1975-1976	bloeddr. \geq 140/90 mm Hg	1.363	10,3
		tevens proteïnurie	68	58,8
		totaal	1.431	12,6
MacGillivray (1983)	1958-1972	DBP \geq 90 mm Hg	3.443	18,9
		tevens proteïnurie	528	55,0
		totaal	3.971	23,7

*SBP: systolische bloeddruk; **DPB: diastolische bloeddruk; ***MAP3: gemiddelde bloeddruk in het derde trimester van de zwangerschap.

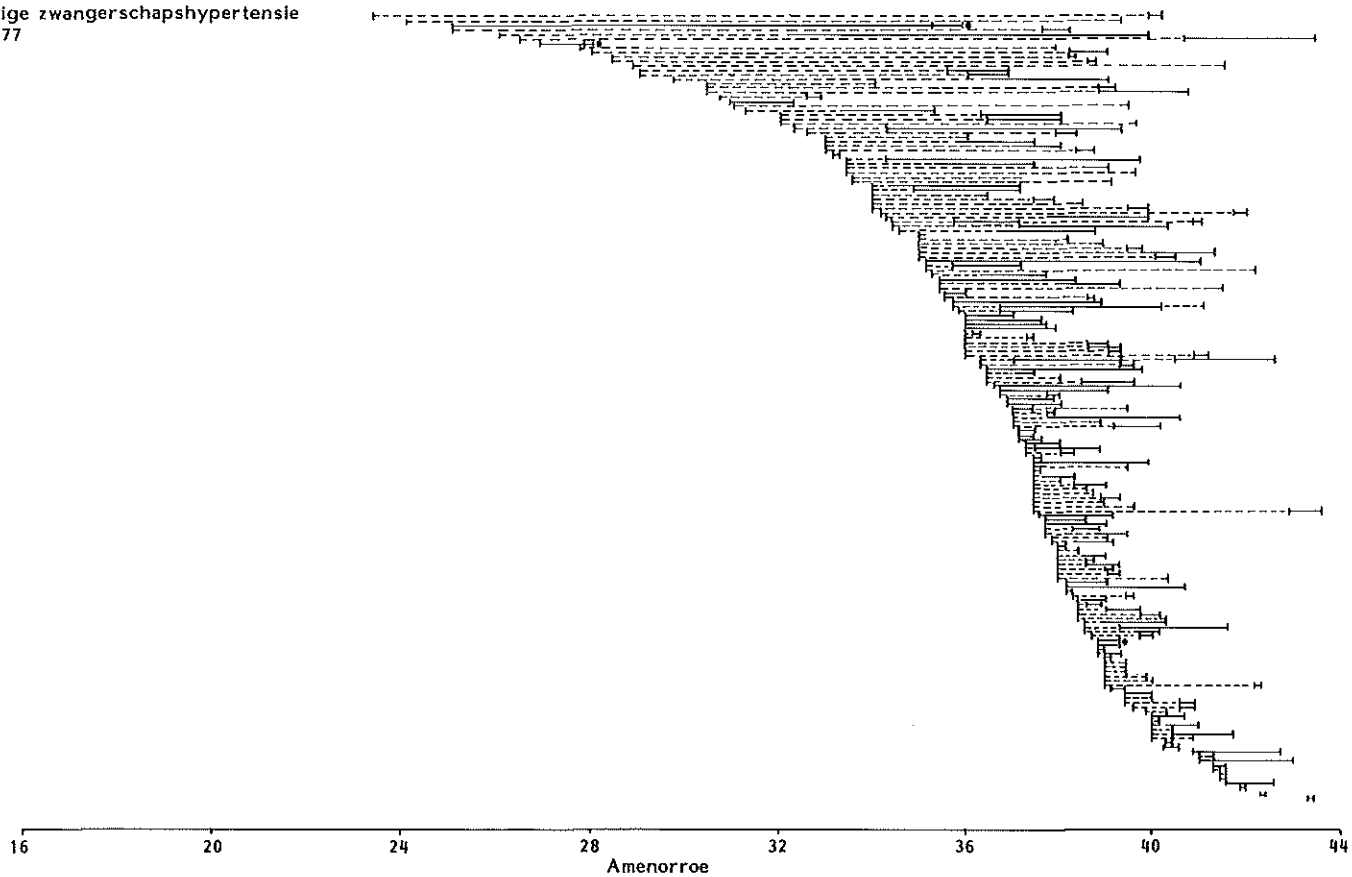
Naarmate de zwangerschap verder was gevorderd, namen de risico's voor moeder en kind zeer sterk af. Toch bestaan er in geval van zwangerschapshypertensie en vooral van preëclampsie ook in de à terme periode grotere risico's voor moeder en kind. Dit blijkt uit de relatief grotere aantallen kunstverlossingen en kinderen met een laag geboortegewicht in vergelijking met deze variabelen in de algemene zwangerenpopulatie in de onderzoeksperiode.

In de figuren 7.1, 7.2 en 7.3 wordt voor de afzonderlijke zwangeren, ingedeeld naar de pariteit en het hypertensieve ziektebeeld, dat zij uiteindelijk ontwikkelden, de amenorroe weergegeven waarop zij hypertensie en eventueel proteïnurie kregen. Daarnaast is uit deze figuren op te maken of de patiënten poliklinisch dan wel klinisch werden behandeld, wanneer er sprake was van intrauteriene vruchtdood en bij welke amenorroe zij bevielen. Uit de figuren is af te lezen dat al naar gelang de toenemende mate van ernst van de hypertensieve afwijking het relatieve aantal patiënten, dat in de immature of premature periode beviel, groter is (zie ook Tabel 6.21). Minder duidelijk af te lezen is het bestaande verband tussen het eerder voor



Figuur 7.1. De amenorroe waarbij voor het eerst hypertensie -|— of proteïnurie -○ werd vastgesteld, poliklinisch -| - - - of klinisch -|— werd behandeld, IUGD -+* was opgetreden, de bevalling plaatsvond -|— bij de afzonderlijke representatieve nulliparae met uiteindelijk eclampsie, ernstige en matige preeclampsie en ernstige zwangerschapshypertensie.

matige zwangerschapshypertensie
n=177



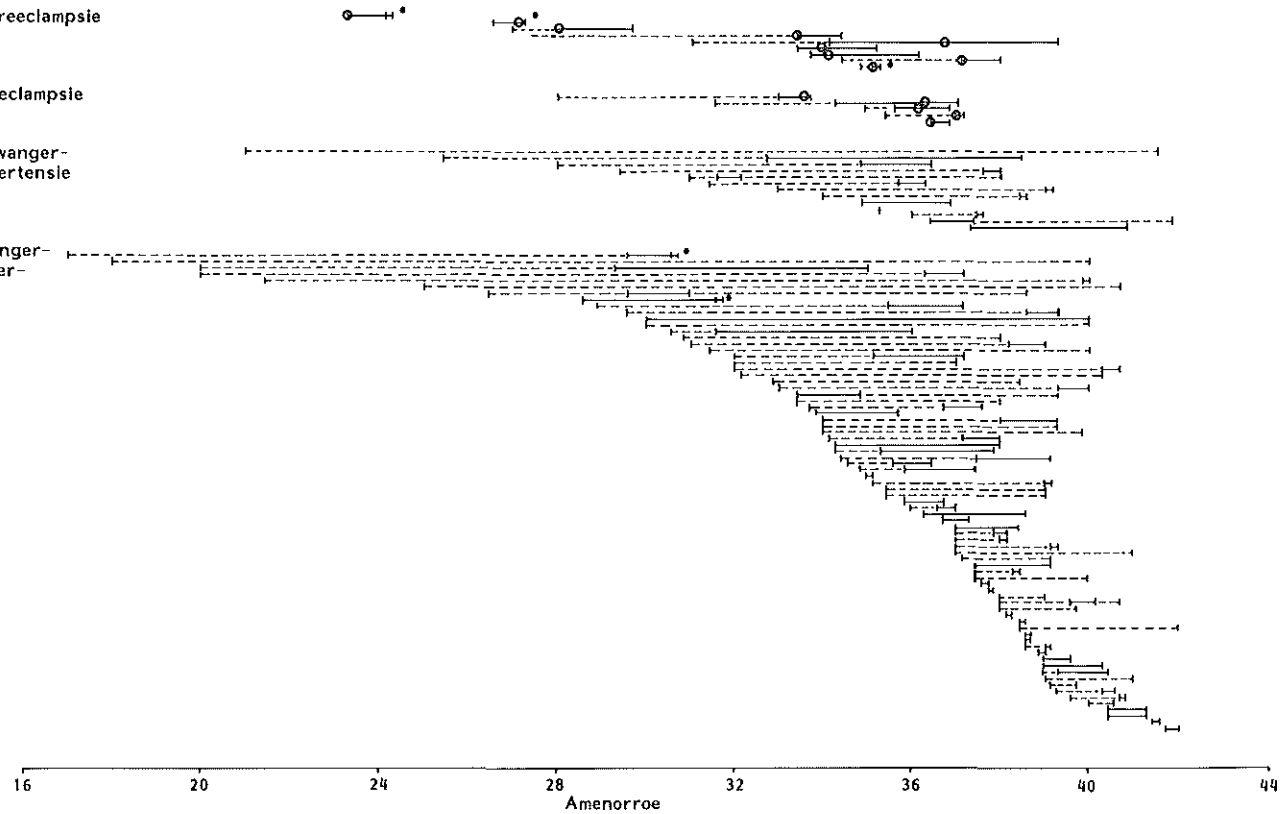
Figuur 7.2. De amenorroe waarbij voor het eerst hypertensie -|— werd vastgesteld, poliklinisch -|--- of klinisch -|— werd behandeld, IUVD -|* was opgetreden, de bevalling plaatsvond -┆ bij de afzonderlijke representatieve nulliparac met matige zwangerschapshypertensie.

ernstige preeclampsie
n=9

matige preeclampsie
n=5

ernstige zwangerschapshypertensie
n=13

matige zwangerschapshypertensie
n=77



Figuur 7.3. De amenorroe waarbij voor het eerst hypertensie -●- of proteïnurie -○- werd vastgesteld, poliklinisch -| - - - of klinisch -|—- werd behandeld, IUGD -+* was opgetreden, de bevalling plaatsvond -| bij de afzonderlijke representatieve parae met uiteindelijk ernstige en matige preeclampsie, ernstige en matige zwangerschapshypertensie.

de 38e week ontstaan van hypertensie bij zwangeren, die immatuur of prematuur bevielen dan bij de zwangeren die uiteindelijk à terme bevielen. In paragraaf 6.4.3.1 werd reeds het negatieve verband aangetoond tussen hoge bloeddruk en het voortduren van de zwangerschap. De mediane amenorroe waarbij hypertensie werd vastgesteld lag bij nulliparae, die immatuur of prematuur bevielen, bij 30 weken (± 1 week) en bij parae bij 32 weken (± 1 week). Bij zwangeren die à terme bevielen lag de mediane amenorroe waarbij hypertensie werd vastgesteld bij 34 weken (± 1 week).

De kans dat een zwangere die voor de 34-36e week zwangerschapshypertensie ontwikkelde uiteindelijk preëclampsie of eclampsie zou krijgen, was aanzienlijk (ongeveer 20-30%, zie Tabel 6.8). Van de zwangeren die voor de 28e week zwangerschapshypertensie (n=34) ontwikkelden, kreeg 35% (n=12) preëclampsie en beviel 50% (n=17) in de immature of premature periode. Het grootste relatieve aantal zwangerschappen met een dodelijke afloop voor de foetus respectievelijk neonatus (n=10, 29,4%) werd gezien in deze groep van 34 zwangeren. Deze sterfte kwam in 7 van de 10 gevallen voor bij de 12 patiënten met preëclampsie of eclampsie (58,3%). Het percentage foetale en vroeg- en laat-neonatale sterfte is bij de 79 kinderen van zwangeren met hypertensie, ontstaan tussen de 28e en de 34e week, 5,1% (n=4), van de 236 kinderen van zwangeren met hypertensie ontstaan vanaf of na de 34e week 1,3% (n=3) (Tabel 7.3).

Tabel 7.3. De aantallen nulliparae (n=235) en parae (n=104) ingedeeld naar de amenorroe, waarbij voor het eerst hypertensie werd vastgesteld en onderverdeeld naar het hypertensieve syndroom dat zij hadden of uiteindelijk ontwikkelden.

Amenorroe ontstaan hypertensie (weken)	zwsch.hypert. en preëcl.				zwangerschapshypertensie				preëclampsie			
	n	%	n+	%	n	%	n+	%	n	%	n+	%
Nulliparae												
<28	21		6 IUVD	28,6	13	61,9	2 IUVD	15,4	8	38,1	4 IUVD	50
≥28 <34	50		1 IUVD 1 laat neonatale sterfte	4,0	40	80,0	1 laat neonatale sterfte	2,5	10	20,0	1 IUVD	10
≥34	164		2 IUVD	1,2	154	93,9	1 IUVD	0,6	10	6,1	1 IUVD	10
Parae												
< 28	13		3 IUVD 1 vroeg neonatale sterfte	30,7	9	69,2	1 IUVD	11,1	4	30,8	2 IUVD 1 vroeg neonatale sterfte	75
≥ 28 < 34	29		1 IUVD 1 vroeg neonatale sterfte	6,9	24	82,8	1 IUVD 1 vroeg neonatale sterfte	8,3	5	17,2		
≥ 34	62		1 IUVD	1,6	57	91,9			5	8,1	1 IUVD	20

n+: foetale en neonatale sterfte.

Dertien nulliparae en 5 parae hadden voor 34 weken amenorroe preëclampsie of eclampsie ontwikkeld (Tabel 7.4). De mediane amenorroe na het vaststellen van preëclampsie of eclampsie lag bij nulliparae die een levend kind ter wereld brachten (n=8) bij 32 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 26 $\frac{6}{7}$ -33 $\frac{4}{7}$), waarbij het kwam tot intrauteriene vruchtdood (n=5) bij 27 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 20-30 $\frac{3}{7}$). Bij parae lagen deze termijnen amenorroe bij 33 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 28-33 $\frac{4}{7}$) (n=3) respectievelijk 23 en 27 $\frac{1}{7}$ week (n=2). Primiparae met een levend kind waren 2-38 dagen behandeld (mediaan 14 dagen) en bevielen bij 32 $\frac{2}{7}$ -37 $\frac{4}{7}$ week (mediaan 33 $\frac{4}{7}$), primiparae met intrauteriene vruchtdood 1-23 dagen (mediaan 6) en bevielen bij 23 $\frac{3}{7}$ -30 $\frac{6}{7}$ week (mediaan 28 $\frac{3}{7}$). Multiparae met een levend kind waren 1-12 dagen behandeld (mediaan 7) en bevielen bij 29 $\frac{5}{7}$ -34 $\frac{3}{7}$ week (mediaan 33 $\frac{5}{7}$), multiparae met intrauteriene vruchtdood 1 en 6 dagen en bevielen bij 24 $\frac{2}{7}$ en 27 $\frac{2}{7}$ week.

Tabel 7.4. Nulliparae en parae met preëclampsie of eclampsie, onderverdeeld naar de amenorroe, waarbij voor het eerst preëclampsie of eclampsie werd vastgesteld, foetale en neonatale sterfte en behandelingsduur.

Amenorroe ontstaan preëclampsie/ eclampsie (weken)	Nulliparae (n=28)				Parae (n=14)			
			behandelingsduur				behandelingsduur	
	n	n+	(dagen) mediaan	spreiding	n	n+	(dagen) mediaan	spreiding
< 28	5	4	10	1-38	2	2		1-12
≥28 <34	8	1	12	2-32	3	1	7	1-12
≥34	15	1	4	1-23	9	1	5	1-15

n+: foetale en neonatale sterfte.

Wanneer voor een amenorroe van 28 weken reeds preëclampsie of eclampsie bestond overleden 6 (86%) van de 7 foetus intrauterien (Tabel 7.4). De perinatale sterfte bedroeg bij de 11 kinderen van zwangeren met preëclampsie, ontstaan tussen de 28e en 34e week 18,2% (n=2), bij de 24 kinderen van zwangeren met preëclampsie ontstaan vanaf of na de 34e week 4,2% (n=1).

Het mediane geboortegewicht van de 8 levende kinderen van primiparae bedroeg 1610 gram (spreiding 990-2120), van de 5 dode kinderen 620 gram (spreiding 410-835 gram). Bij de 5 kinderen van multiparae bedroegen deze geboortegewichten 1825 gram (spreiding 950-1850 respectievelijk 840 en 980 gram). Negen van de in totaal 16 kinderen, waarvan een geboortegewichtpercentiel bekend was, hadden een laag geboortegewicht. Vijftien van deze 16 kinderen hadden een geboortegewichtsindex onder de 0,85 (mediaan 0,69, spreiding 0,42-0,84). Acht van de 11 levende kinderen hadden 1 minuut na de geboorte een Apgarscore van kleiner dan of gelijk aan 6.

Sibai e.a. (1985) vatten de resultaten samen verkregen bij 60 zwangeren met ernstige preëclampsie, ontstaan in het tweede trimester van de zwangerschap. Zij vonden een hoge maternale morbiditeit. Dertien zwangeren ontwikkelden een solutio placentae, 10 eclampsie, 5 stollingsstoornissen, drie nierinsufficiëntie, twee

hypertensieve encephalopathie, één een intracranieel hematoom en één een geruptureerd leverhematoom. Bovendien was er een hoog perinataal sterftepercentage van 87%, veroorzaakt door 31 gevallen van intrauteriene vruchtdood en 21 gevallen van neonatale sterfte. Zeven van de 8 kinderen, die overleefden, heben zich na het doormaken van de gebruikelijke neonatale complicaties van te vroeg geboren, uiteindelijk goed ontwikkeld. Eén kind is mentaal geretardeerd. De gemiddelde zwangerschapsduur bij de geboorte was 26,5 weken (spreiding 20-30), en het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 671 gram (spreiding 300-1250 gram). De obstetrische resultaten verkregen in onze kleine groep van 7 zwangeren met pre-eclampsie of eclampsie ontstaan voor 28 weken amenorroe komen hiermee overeen. Het perinatale sterftepercentage bedroeg 86%, veroorzaakt door 6 gevallen van intrauteriene vruchtdood (Tabel 7.4). De gemiddelde amenorroe bij de geboorte was 27,3 weken (spreiding 23-32) en het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 887 gram (spreiding 410-2120 gram).

Martin en Tupper (1979) beschreven de resultaten van behandeling van 55 patiënten met ernstige preëclampsie ontstaan voor 36 weken amenorroe. In 53% (n=29) van de gevallen werd de zwangerschap beëindigd met een sectio caesarea. Ernstige groeiachterstand (< 2,5 percentiellijn) werd in 56,6% van de gevallen waargenomen. Achtentig zwangeren hadden tot en met 34 weken amenorroe ernstige preëclampsie ontwikkeld. Zij waren 3 tot 47 dagen (gemiddeld 22) behandeld met bedrust, phenobarbital en soms antihypertensiva. Zij bevielden gemiddeld bij een amenorroe van 34,5 weken (spreiding 30,7-39,5 weken). Het perinatale sterftepercentage bedroeg in deze groep 7,9% veroorzaakt door twee gevallen van intrauteriene vruchtdood en een vroeg neonatale sterfte. Eén pasgeborene overleed 8 dagen post partum. De gewichten van deze kinderen bedroegen 895-980 gram, de amenorroe bij de geboorte bedroeg 30,5-33 weken. De foetale sterfte kwam in drie van de vier gevallen op rekening van de 9 kinderen van patiënten die tot en met 30 weken amenorroe ernstige preëclampsie hadden ontwikkeld.

In vergelijking met het bovenstaande zijn de resultaten van de 17 zwangerschappen met preëclampsie voor de 34e week in onze groep minder goed. De zwangeren werden 1-38 dagen behandeld (gemiddeld 11,2) en bevielden bij een amenorroe van $24\frac{2}{7}$ - $37\frac{7}{7}$ week (gemiddeld 31,7), dat wil zeggen gemiddeld drie weken eerder dan in de groep van Martin en Tupper (1979). Drie foetus stierven in de immature periode. Het perinatale sterftepercentage bij de overige 14 patiënten bedroeg 28,6%, veroorzaakt door drie gevallen van intrauteriene vruchtdood en één neonatale sterfte.

Moore en Redman (1983) beschreven de resultaten van de obstetrische zorg bij 24 zwangeren met ernstige preëclampsie of eclampsie ontstaan voor 34 weken amenorroe. De gemiddelde amenorroe bij de geboorte bedroeg 31,4 weken (spreiding 25-36). Twintig kinderen (83%) hadden een geboortegewicht onder de 10e percentiel, het sterftepercentage bedroeg 16,7%, veroorzaakt door twee gevallen van intrauteriene vruchtdood en twee gevallen van neonatale sterfte. De gewichten van deze kinderen bedroegen 395-700 gram, de amenorroe bij de

geboorte bedroeg 25-29 weken. Ook hier weer waren dit kinderen van de vier patiënten die voor de 28e week preëclampsie of eclampsie hadden ontwikkeld.

Onze resultaten van de 18 zwangerschappen met preëclampsie of eclampsie voor de 34e week komen met de resultaten van Moore en Redman redelijk overeen. De gemiddelde amenorroe bij de geboorte bedroeg 31,2 weken (spreiding $23\frac{3}{7}$ - $37\frac{4}{7}$ week). Negen (56,3%) van de 16 kinderen, waarvan een geboortegewichtspercentielklasse bekend was, hadden een geboortegewicht onder de 10e percentiel. Het sterftepercentage bedroeg 44,4%, veroorzaakt door 7 gevallen van intrauteriene vruchtdood en een vroeg neonatale sterfte. De gewichten van deze kinderen bedroegen 410-950 gram, de amenorroe bij de geboorte bedroeg $23\frac{3}{7}$ - $29\frac{3}{7}$ week).

Goodlin (1976) vatte 28 ziektegeschiedenissen samen van zwangeren met ernstige preëclampsie of eclampsie bij wie aanvankelijk het ziektebeeld was miskend en een andere diagnose werd gesteld. Twintig ziektegeschiedenissen betroffen patiënten met ernstige preëclampsie of eclampsie voor 34 weken amenorroe. Twaalf maal was er intrauteriene vruchtdood waaronder alle 6 foetus van de zwangeren met preëclampsie of eclampsie ontstaan voor de 28e zwangerschapsweek.

Lin e.a. (1982) hadden 15 gevallen van perinatale sterfte, veroorzaakt door 10 gevallen van intrauteriene vruchtdood en 5 gevallen van neonatale sterfte, in een groep van 95 patiënten met het klinische beeld van preëclampsie, welke diagnose door middel van een pathologisch-anatomisch onderzoek van een nierbiopt werd bevestigd. Elf zwangeren bevielen voor een amenorroe van 30 weken, evenzovele kinderen overleden in de perinatale periode. Vier van de 10 kinderen, geboren tussen 30 en 34 weken amenorroe, stierven eveneens perinataal. Geboorte na de 34e zwangerschapsweek eindigde slechts bij één van de 74 kinderen in sterfte.

In 1978 beschreven Goodlin e.a. 11 ziektegeschiedenissen van zwangeren met ernstige preëclampsie, die werden behandeld met plasmavolume-expansie. Bij 4 patiënten werd het ziektebeeld bij een amenorroe van 24-27 weken gediagnostiseerd. In verband met één tweelingzwangerschap eindigden deze zwangerschappen in de geboorte van 5 kinderen, waarvan twee dood werden geboren en één neonataal overleed. Bij de overige 7 patiënten werd preëclampsie in de 29e tot 37e zwangerschapsweek gediagnostiseerd. Van de 7 pasgeborenen overleed één kind in de neonatale periode.

Door d'Apice e.a. (1980) werden drie ziektegeschiedenissen van patiënten beschreven met een gesuperponeerde ernstige preëclampsie, ontstaan bij een amenorroe van 16-24 weken. Ook deze zwangeren werden met plasmavolume-expansie behandeld. Deze zwangerschappen eindigden in de geboorte van levende kinderen bij een amenorroe van 29-32 weken. Eén van deze kinderen overleed 6 dagen post partum aan de gevolgen van hyaliene membranenziekte. Eenzelfde behandeling werd met succes door Bayliss e.a. (1983) gegeven aan een zwangere die bij een amenorroe van 27 weken ernstige preëclampsie had ontwikkeld. Omdat patiënte verdere behandeling met plasma weigerde werd besloten tot een sectio caesarea. Bij een amenorroe van 29 weken werd een gezonde dochter van 1590 gram geboren.

Hoewel het vanwege de verschillende samenstelling van de afzonderlijke groepen moeilijk is de resultaten van de obstetrische zorg in de literatuur van patiënten met

ernstige preëclampsie met elkaar te vergelijken, is het duidelijk dat in geval van preëclampsie of eclampsie, ontstaan voor een amenorroe van 28 weken, de afloop voor de foetus in de regel infaust is. Alleen wanneer plasmavolume-expansie werd gegeven (Goodlin e.a., 1978; d'Apice e.a., 1980; Bayliss e.a., 1983) lijken de perinatale resultaten wat beter te zijn. In de periode van 28-34 weken worden de obstetrische resultaten duidelijk beter, hoewel de perinatale sterfte ook in deze periode nog hoog is.

In de onderzoeksperiode behandelden ook wij zwangeren met ernstige pre-eclampsie of eclampsie met plasmavolume-expansie (zie paragraaf 5.4). De resultaten van de obstetrische zorg zijn in onze groep van 7 patiënten met pre-eclampsie of eclampsie, ontstaan voor 28 weken amenorroe, slecht. De perinatale sterfte bedroeg 86% veroorzaakt door 6 gevallen van intrauteriene vruchtdood van foetus variërend in gewicht van 410 tot 980 gram (mediaan 670 gram). Hoewel aanzienlijk lager, is ook de perinatale sterfte bij preëclampsie ontwikkeld in de periode van 28-34 weken met 18% nog aanzienlijk. Dit betekent dat wij ons moeten bezinnen op bijstelling en verbetering van het therapeutische beleid bij zwangeren met preëclampsie of eclampsie voor de 35e zwangerschapsweek, in het bijzonder voor de 29e week.

7.2. Levendgeborenen bij een amenorroe van 24 tot en met 28 weken

Sommige perinatale centra komen in de recente literatuur met opmerkelijk goede overlevingskansen voor kinderen geboren laat in het tweede trimester van de zwangerschap (Tabel 7.5). Bij een amenorroe van 24-25 weken is de overlevingskans van de neonatus uit deze onderzoeken cumulatief berekend 26%, bij 26 weken 48%, 27 weken 62%, 28 weken 70%. Yu e.a. (1984) vonden echter, ongeacht de amenorroe waarbij de kinderen van 24-28 weken amenorroe waren geboren, bij rond 10% van de kinderen die in leven bleven in het tweede levensjaar een belangrijke handicap.

De cumulatief berekende overlevingspercentages uit genoemde perinatale centra van kinderen geboren laat in het tweede trimester van de zwangerschap zijn iets beter dan de overlevingspercentages van een vergelijkbare groep kinderen, na de geboorte overgeplaatst naar de afdeling neonatologie van het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam (Fetter, 1986) (Tabel 7.5). Uit gegevens van de afdeling neonatologie van het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam voor kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1000 gram blijkt dat thans 46 van 55 van deze kinderen zich goed ontwikkelden, 9 kinderen houden een matig tot ernstige handicap over (Fetter, 1986).

In de door Sibai e.a. (1985) onderzochte groep van 60 patiënten met ernstige pre-eclampsie, ontstaan in het tweede trimester van de zwangerschap, hadden 58 van de 60 pasgeborenen (97%) een geboortegewicht onder de 25e percentiel, 39 (65%) hadden een laag geboortegewicht. Achtentwintig van de 29 levend geboren (97%) hadden na 1 minuut een Apgarscore kleiner of gelijk aan 4 en 26 (90%) na 5 minuten een Apgarscore van kleiner of gelijk aan 6. Eenentwintig van de 23 kinderen (91%)

Tabel 7.5. Overlevingspercentages van kinderen geboren in het tweede trimester van de zwangerschap.

	AMENORROE (Weken)														
	24			25			26			27			28		
	in leven			in leven			in leven			in leven			in leven		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%
Dillon en Egan (1981)	11	4	36	16	6	38	18	11	61	17	13	76			
Philip e.a. (1981)							28	10	36	36	17	47	69	43	62
Herschel e.a. (1981)	7	2	29	28	3	11	38	17	45	38	23	61	25	23	92
Yu e.a. (1984)	22	8	36	23	7	30	36	20	56	48	38	69	34	23	68
Cumulatief	40	14	35	67	16	24	120	58	48	139	86	62	128	89	70
Fetter (1986)	6	1	17	2	0		27	8	30	42	17	40	62	41	66

hadden een navelstreng pH van minder dan 7,20. Dit wijst op een slecht intrauterien milieu in deze gevallen van ernstige preëclampsie.

Yu e.a. (1984) toonden in de groep van 81 levend geboren kinderen bij een amenorroe van 24-26 weken aan dat de 35 kinderen, die de neonatale periode levend doorkwamen en een significant betere Apgarscore na 1 minuut (gemiddeld $5 \pm 0,4$) en 5 minuten (gemiddeld $7 \pm 0,3$) ($p < 0,001$) en een significant betere navelstreng pH (gemiddeld $7,19 \pm 0,02$) ($p < 0,05$) hadden dan de 46 kinderen, die in deze periode overleden; in deze groep was de gemiddelde Apgarscore na 1 minuut $3 \pm 0,3$, na 5 minuten $4 \pm 0,4$, de gemiddelde navelstreng pH $7,10 \pm 0,4$. Het slechte intrauteriene milieu in geval van ernstige preëclampsie of eclampsie, met hypoxie en acidose, lijkt derhalve niet alleen verantwoordelijk te zijn voor de intrauteriene vruchtdood, maar ook bij te dragen aan de neonatale sterfte.

7.3. Aanbevelingen

Uit het voorgaande kan worden geconcludeerd dat bij foetale pathologie ten gevolge van preëclampsie, vooral laat in het tweede en vroeg in het derde trimester, moet worden getracht het intrauteriene milieu voor de foetus te verbeteren. Zoals is uiteengezet in hoofdstuk 2 berust de pathofysiologie van het aan zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom in principe op een verstoring van de moederlijke circulatie, waardoor niet alleen de zwangere zelf, maar ook en in het bijzonder, de foetus wordt bedreigd. Hieruit volgt dat pogingen om het intrauteriene milieu voor de foetus te verbeteren moeten zijn gericht op correctie van de maternale circulatie. Medicamenteuze beïnvloeding van de maternale circulatie, dat wil zeggen niet alleen van de bloeddruk maar ook van het hartminuutvolume en van de perifere en uteroplacentaire doorstromingsweerstand, kan uitsluitend op verantwoordelijke wijze worden uitgevoerd als het resultaat kan worden gecontroleerd. Dit vraagt continue meting en bewaking van circulatoire variabelen, wat waarschijnlijk het

De resultaten bij niet-representatieve patiënten waren aanzienlijk slechter dan bij de representatieve, hoewel de groep niet-representatieve patiënten kleiner was. Van onze representatieve patiënten kreeg ongeveer 4% een hypertensief syndroom dat door de zwangerschap ontstaat. Daarvan hadden ongeveer 12% preëclampsie of eclampsie, dat wil zeggen ongeveer 5‰. Een kliniek met 1.000 bevallingen zal dus, inclusief secundair verwezen patiënten, 5-8 zwangeren met preëclampsie per jaar krijgen. Met dit kleine aantal kan onvoldoende ervaring in de behandeling worden opgedaan. Preëclampsie en eclampsie patiënten vragen niet alleen goede medische-obstetrische zorg doch ook een goede infrastructuur die 24 uur intensieve bewaking gedurende lange tijd mogelijk maakt. Als die infrastructuur al aanwezig is – wat in vele kleinere ziekenhuizen niet het geval zal zijn – is het opdoen van en behoud van ervaring bij de eerder genoemde kleine aantallen patiënten niet mogelijk. De pasgeborene van de zwangere met preëclampsie, die niet zelden in de immature of vroeg-premature (< 34 weken amenorroe) periode wordt geboren (ongeveer 30%) vereist intensieve neonatale zorg.

Al deze overwegingen leiden tot de opvatting dat zwangeren met preëclampsie of eclampsie, zeker indien die ontstaat voor de 34e week, naar een centrum dienen te worden overgeplaatst. In dat centrum dienen dan de medische-obstetrische, neonatologische en infrastructurele voorzieningen aanwezig te zijn die continue intensieve behandeling en bewaking van zwangere, foetus en neonatus mogelijk maken.

DE TWEEDE TOETSING

Hemodynamisch onderzoek bij zwangeren met preëclampsie

Zoals blijkt uit hoofdstuk 6 en 7, waren de resultaten van de behandeling van patiënten met preëclampsie in de periode 1975 tot en met 1981 niet bevredigend, vooral niet wanneer het ziektebeeld laat in het tweede of vroeg in het derde trimester ontstond. Dit vormde aanleiding om nader onderzoek te verrichten naar de circulatoire verhoudingen bij deze patiënten.

Een verhoogde vaatweerstand en een verminderd circulerend volume met een verminderde perfusie van diverse organen, waaronder de uteroplacentaire eenheid, worden beschouwd als belangrijke pathofysiologische kenmerken van het hypertensieve syndroom in de zwangerschap. Uit het in hoofdstuk 2.2 besprokene moet echter worden geconcludeerd dat er in de literatuur slechts weinig onderzoeken zijn gepubliceerd, waarin de variabelen die nodig zijn om tot deze conclusie te komen op adequate wijze zijn bepaald. Om ondervulling van de circulatie, en zeker "relatieve" ondervulling, op betrouwbare wijze te kunnen vaststellen is invasief onderzoek, waarbij de vullingsdruk en het harminuutvolume kan worden gemeten, noodzakelijk. In alle tot nu toe gepubliceerde onderzoeken werden pas dan metingen verricht, nadat reeds met behandeling was begonnen, of vonden de metingen plaats tijdens de bevalling of post partum (Rafferty en Berkowitz, 1980; Benedetti e.a., 1980; Rolbin e.a., 1981; Phelan en Yurth, 1982; Henderson, 1984; Hankins, 1984). Uit op deze wijze verkregen gegevens kunnen geen conclusies worden getrokken over de hemodynamiek bij zwangeren met zwangerschapshypertensie en preëclampsie; zij geven informatie over het effect van de voorafgaande behandeling, of over het gedrag van de circulatie tijdens of na de bevalling. Een bijkomend probleem is dat er weinig bekend is over de systemische en pulmonale hemodynamiek bij ongecompliceerde zwangerschap. Er is slechts één studie bekend, waarin het hartminuutvolume en de drukken in de A. pulmonalis bij normale zwangeren zijn bepaald (Rose e.a., 1956).

Het doel van het hier beschreven onderzoek was allereerst om met behulp van een Swan-Ganz thermodilutie-catheter inzicht te verkrijgen in de hemodynamische verhoudingen bij onbehandelde zwangeren met preëclampsie, volgens de definitie en classificatie gegeven in paragraaf 3.4. Aangezien het gebruik van arteriële vaatverwijders en toepassing van volume-expansie zich een plaats hebben verworven bij behandeling in het AZR-D van patiënten met meer ernstige vormen van zwangerschapshypertensie en preëclampsie, werden in de tweede plaats de hemodynamische effecten van deze behandeling bestudeerd. Om referentiewaarden te verkrijgen werden bovendien metingen verricht bij 5 zwangeren met een ongestoorde, normotensieve zwangerschap in het derde trimester.

8.1. *Rechtvaardiging van het gebruik van de Swan-Ganz catheter*

Zoals besproken in hoofdstuk 2, is aan de zwangerschap gebonden hypertensie en preëclampsie een ziekte van de moederlijke circulatie, een aanpassingsstoornis, met potentieel ernstige gevolgen voor de zwangere en de foetus. Vooral patiënten met preëclampsie zijn vaak ernstig ziek of kunnen in korte tijd ernstig ziek worden, met levensgevaar voor de zwangere zelf. Dit ernstige circulatoire ziektebeeld rechtvaardigt de toepassing van adequate hemodynamische bewaking, die slechts met behulp van de Swan-Ganz catheter onder intensive care condities optimaal kan worden uitgevoerd. De Swan-Ganz catheter en de indicaties en contra-indicaties voor de toepassing ervan worden beschreven in hoofdstuk 10.1.

8.2. *Patiënten en methoden*

8.2.1. *Selectie van de patiënten*

De patiënten bij wie hemodynamisch onderzoek werd verricht met behulp van een Swan-Ganz thermodilutie-catheter moesten voldoen aan de volgende criteria:

1. Het moest een nullipara betreffen.
2. De diagnose preëclampsie zoals deze in hoofdstuk 3.4 is beschreven moest vaststaan.
3. Tevoren mochten geen antihypertensiva zijn gebruikt en/of intraveneuze vochttoediening hebben plaats gevonden.
4. De patiënten mochten geen diabetes mellitus, hartziekte, nierziekte of preëxistente hypertensie hebben.
5. De patiënten mochten tijdens de metingen niet in partu zijn.
6. De toestand van de foetus afgemeten aan het cardiogram mocht niet dusdanig zijn dat de zwangerschap moest worden getermineerd.
7. Er moest toestemming van de patiënte worden verkregen voor het inbrengen van een Swan-Ganz catheter.

Op grond van de bovengenoemde selectiecriteria werd een groep van 10 zwangeren met preëclampsie verkregen, bij wie het beeld niet was vertroebeld door reeds tevoren toegediende medicamenten of infusievloeistoffen, of door de partus, die grote circulatoire veranderingen teweeg brengt (Ueland e.a., 1969). Om een zo zuiver mogelijk beeld te verkrijgen van de pathofysiologie van de circulatie bij zwangeren met preëclampsie, werden patiënten met een bijkomende ziekte of met preëxistente hypertensie van het onderzoek uitgesloten. Als kritiek kan gelden dat bij de patiënten in dit onderzoek geen nierbiopsieën werden verricht om de diagnose preëclampsie ook histologisch te bevestigen (zie Hoofdstuk 2.3.2).

Tevens werden metingen verricht bij vijf gezonde normotensieve zwangeren in het derde trimester voor het verkrijgen van referentiewaarden. Om praktische redenen verviel hier het criterium van de nullipariteit.

8.3. *Uitvoering van het onderzoek*

Wanneer de diagnose preëclampsie was gesteld op grond van de eerder beschreven criteria, werd aan de patiënte en aan haar echtgenoot toestemming gevraagd om een Swan-Ganz catheter in te brengen. Geen der patiënten heeft het onderzoek geweigerd. Nadat deze toestemming was verkregen werd een ballon-gestuurde Swan-Ganz thermodilutie-catheter via de V. subclavia of via de V. brachialis op geleide van de drukcurve in situ gebracht. De positie van de catheter-tip werd vastgelegd door middel van een enkele thorax-foto, waarbij de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de foetus in acht werden genomen. Gedurende de periode dat de Swan-Ganz catheter in situ was, werd 15000 E heparine per 24 uur intraveneus toegediend ter voorkoming van trombotische complicaties.

8.3.1. *Meting van hemodynamische variabelen bij patiënten met preëclampsie*

De uitgangswaarden werden bepaald na een stabilisatieperiode van tenminste één uur. De rechter atriumdruk (RAD), de drukken in de A. pulmonalis (PAD) en de pulmonale capillaire wiggedruk (PCWD) werden in rugligging gemeten. Als nul-referentiepunt werd 5 cm beneden de derde intercostale ruimte aangehouden. Het hartminuutvolume (HMV) werd zowel in rug- als in zijligging bepaald om een eventuele V. cava inferior compressie in rugligging door de uterus op het spoor te komen.

Het HMV werd in drievoud bepaald met behulp van het thermodilutie-principe. De berekeningen werden uitgevoerd met een cardiac-output computer (Edwards Laboratories). Het gemiddelde van de drie metingen van het HMV werd aangehouden. De totale perifere weerstand (TPR) en de pulmonale vaatweerstand (PVR) werden berekend zoals beschreven in hoofdstuk 2.2.4. Daar bij alle patiënten de gemeten waarde van het geïndexeerde HMV (HMV-I) beneden het gemiddelde lag ten opzichte van dat van normale zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur (3,9 l/min/m², Rose e.a., 1956), werd eerst het plasmavolume geëxpandeerd met Haemaccel of plasma over een periode van 12 tot 24 uur tot een HMV-I van ongeveer 4,0 l/min/m² was bereikt. Als bovengrens voor de wiggedruk werd 10 mm Hg aangehouden.

Indien de perifere vaatweerstand (TPR) en de diastolische bloeddruk na volume-expansie nog verhoogd waren, werd dihydraalazine toegediend per continue intraveneuze infusie in een dosering van 2 tot 7 mg/uur tot een TPR van ongeveer 1000 dynes.sec.cm⁻⁵ en/of een diastolische bloeddruk < 100 mm Hg was bereikt. Na stabilisatie van deze toestand werd de Swan-Ganz catheter verwijderd en, indien nodig, vervangen door een CVD catheter.

8.3.2. *Meting van hemodynamische variabelen bij normotensieve zwangeren*

De rechter atriumdruk, de drukken in de A. pulmonalis, de wiggedruk en het HMV werden bij deze zwangeren gemeten, zoals hiervoor beschreven voor patiënten met preëclampsie.

8.4. *Methode van statistische bewerking*

Omdat niet zonder meer kon worden aangenomen dat de resultaten een Gausse verdeling volgen, werden de gegevens vergeleken door middel van de gepaarde of ongepaarde niet-parametrische toets van Wilcoxon. Als drempel voor significantie werd $p < 0,05$ aangehouden.

8.5. *Resultaten*

De mediane leeftijd van de 10 patiënten met preëclampsie bedroeg 26 jaar (spreiding 21-35). De mediane zwangerschapsduur tijdens de metingen was 32 weken (spreiding 27-35). Bij één patiënte bestond een gemellizwangerschap. De mediane diastolische bloeddruk bedroeg 106 mm Hg (spreiding 100-120). Alle zwangeren hadden een levende foetus met een als "goed" gekwalificeerd CTG. Bij 4 patiënten bestond tevens bij echografisch onderzoek een foetale groeiachterstand. Klinische symptomen behorend bij het ziektebeeld als hoofdpijn, misselijkheid, visus klachten, bovenbuiksklachten of hyperreflexie waren bij 6 patiënten aanwezig.

Als controle werden vijf normotensieve zwangeren gecatheteriseerd met een mediane leeftijd van 26 jaar (spreiding 22-36) en een mediane zwangerschapsduur van 32 weken (spreiding 28-34). Vier van deze zwangeren waren voor de tweede maal zwanger, één was primigravida. De zwangerschap was tot het moment van de meting ongestoord verlopen. Ook na de meting verliep de zwangerschap ongestoord en eindigde in de à terme geboorte van gezonde kinderen met een normaal geboortegewicht.

De volgende laboratoriumbepalingen werden verricht: Hb, Ht, trombocyten, algeheel onderzoek van de urine, serumkreatinine, ureum, urinezuur, SGOT, SGPT, LDH, colloid-osmotische druk, arteriële Astrup. Deze bepalingen werden na stabilisering herhaald. Vier patiënten hadden leverfunctiestoornissen in de zin van verhoging van SGOT, SGPT en LDH. Bij 4 patiënten bestond een verlaagd aantal trombocyten. De combinatie van leverfunctiestoornissen en een verlaagd aantal trombocyten, bekend als het zogenaamde HELLP-syndroom (Weinstein, 1982), kwam bij 4 patiënten voor. De laboratoriumbevindingen bij de 5 normale zwangeren leverden geen bijzonderheden op.

8.5.1. *Hemodynamische variabelen bij patiënten met preëclampsie*

De mediane waarden van het hemodynamisch onderzoek verkregen vóór en na plasmavolume-expansie en na vasodilatatie zijn samengevat in Tabel 8.1. Voor de individuele gegevens wordt verwezen naar Figuur 8.1.

Er was geen significant verschil tussen de metingen van het HMV in rug- en zijligging. De uitgangswaarden toonden een lage PCWD, een laag HMV-I en een hoge systeemvaatweerstand. De pulmonale systolische- en diastolische drukken

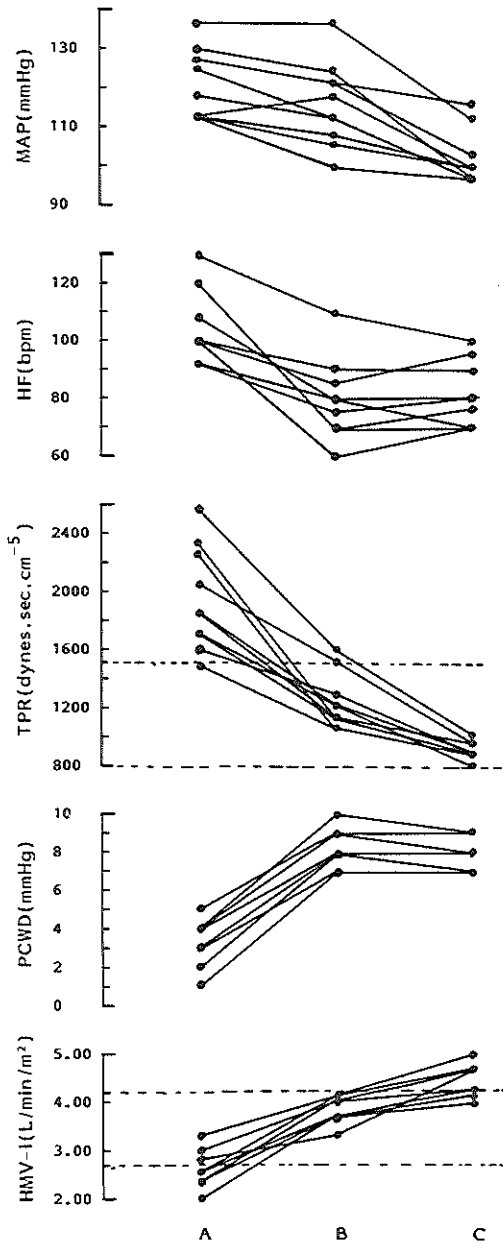
Tabel 8.1. Hemodynamische variabelen bij preëclampsische zwangeren (n=10) en normotensieve zwangeren (n=5) (mediaan en spreiding).

	PREËCLAMPTISCHE GROEP (n=10)					NORMOTENSIEVE GROEP (n=5)
	Voor behandeling	Na plasmavol.exp.	P*	Na dihydalazine	P°	
Gem. bloeddruk (mm Hg)	121 (113-136)	116 (103-136)	<0,02	102 (97-116)	<0,01	95 (92-106)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	106 (100-120)	102 (90-120)	NS°°	85 (75-100)	<0,01	75 (70-90)
Hartfreg. (min ⁻¹)	100 (90-130)	81 (60-110)	<0,01	82 (70-100)	NS	82 (70-90)
PCWD (mm Hg)	3,5 (1-5)	8 (7-10)	<0,01	8 (7-9)	NS	9 (6-12)
RAD (mm Hg)	2 (0-3)	6 (3-9)	<0,01	6 (5-9)	NS	7 (5-9)
PAD syst. (mm Hg)	14 (12-16)	22 (20-24)	<0,01	21 (19-24)	NS	20 (18-25)
PAD gem. (mm Hg)	7 (6-8)	13 (11-14)	<0,01	13 (11-14)	NS	12 (10-15)
HMV (l/min)	5,3 (4,0-6,2)	7,0 (5,8-9,0)	<0,01	8,4 (7,0-13,0)	<0,01	8,6 (7,8-9,6)
HMV-I (l/min/m ²)	2,75 (1,97-3,33)	3,77 (3,26-4,05)	<0,01	4,40 (3,94-5,00)	<0,01	4,65 (3,96-4,97)
TPR (dynes.sec.cm ⁻⁵)	1943 (1480-2580)	1284 (1073-1600)	<0,01	947 (782-1028)	<0,01	860 (805-1021)
PVR (dynes.sec.cm ⁻⁵)	50 (25-74)	42 (35-50)	<0,05	40 (34-48)	NS	40 (32-47)

*vergeleken met de waarde voor behandeling; °vergeleken met de waarde na plasmavolume-expansie.

°°niet significant.

Voor verklaringen van de gebruikte afkortingen: zie tekst.



Figuur 8.1. Individuele hemodynamische gegevens vóór (A) en na (B) plasmavolume-expansie en na vasodilatatie (C). De onderbroken lijnen geven het normale gebied aan bij niet-zwangeren.

waren laag, de PVR was, binnen de spreiding van normaal, iets hoger dan die gemeten bij de normotensieve zwangeren. De laatste variabele verschilt weinig van die door Rose e.a. (1956) gemeten bij normotensieve zwangeren. De moederlijke hartfrequentie was aan de hoge kant. Volume-expansie resulteerde in een significante stijging van de PCWD en het HMV-I en in een significante daling van de TPR en de moederlijke hartfrequentie. De gemiddelde bloeddruk vertoonde een significante daling, die voornamelijk door een daling van de systolische bloeddruk wordt bepaald. De diastolische bloeddruk daarentegen bleef nagenoeg onveranderd. De pulmonale systolische- en diastolische druk steeg, de PVR daarentegen daalde tengevolge van een relatief grotere toeneming van het HMV. Vasodilatatie met dihyalazine had nauwelijks effect op de intrapulmonale drukken, wel steeg het HMV-I verder bij een dalende TPR (beiden significant). De mediane diastolische bloeddruk en de mediane gemiddelde arteriële bloeddruk daalden significant, terwijl de moederlijke hartfrequentie ongeveer gelijk bleef.

8.5.2. *Hemodynamische variabelen bij normotensieve zwangeren*

De mediane waarden verkregen bij het onderzoek zijn vermeld in Tabel 8.1. Ook bij deze patiënten werd geen verschil gevonden tussen het HMV in rug- en zijligging. Bij deze kleine groep werden geen statistische berekeningen uitgevoerd.

8.6. *Bespreking*

Voor zover ons bekend, is dit het eerste hemodynamische onderzoek met behulp van een Swan-Ganz catheter bij onbehandelde preëclamptische patiënten. De resultaten blijken in overeenstemming te zijn met de veronderstelling dat er bij deze patiënten een arteriolaire vasoconstrictie en een laag circulerend volume bestaat. Het aantal onderzochte gezonde normotensieve zwangeren is klein, de verkregen waarden komen echter overeen met die welke door Rose e.a. (1956) door middel van rechts-catheterisatie tussen de 28e en de 35e week van de zwangerschap werden gevonden. In ons onderzoek werd geen verschil in HMV gevonden tussen rug- en zijligging. Dit betekent dat bij deze patiënten geen duidelijke belemmering aanwezig was van de veneuze doorstroming tengevolge van compressie van de V. cava inferior, vermoedelijk doordat de uterus relatief klein was omdat de zwangerschap nog niet ver was gevorderd.

De TPR bij de preëclamptische zwangeren is ongeveer tweemaal zo hoog als die bij de normotensieve zwangeren en zelfs hoger dan bij niet-zwangere vrouwen (Barry en Grossman, 1980). De PVR bij de preëclamptische zwangeren is wat hoger dan die bij normotensieve zwangeren. Het HMV-I is bij alle preëclamptische patiënten lager dan de laagste waarde gevonden bij de normale zwangeren, en zelfs laag in vergelijking met waarden bij niet-zwangere personen (Barry en Grossman, 1980). De door ons gevonden waarden zijn in tegenspraak met waarnemingen door anderen, dat het HMV-I bij preëclamptische patiënten gelijk is aan die bij normale

zwangeren (Rafferty en Berkowitz, 1980; Benedetti e.a., 1980; Rolbin e.a., 1981; Phelan en Hurth, 1982; Henderson, 1984; Hankins, 1984). Deze discrepantie moet waarschijnlijk worden toegeschreven aan het feit, dat de metingen door deze onderzoekers werden verricht gedurende de partus en/of post partum, nadat aan de patiënten reeds ruime hoeveelheden vocht intraveneus waren toegediend.

Ook bij onbehandelde preëclampsische patiënten zijn echter voor zwangerschap normale waarden van het HVM-I beschreven (Werkö, 1950; Assali e.a., 1964). Waarop het verschil met onze waarnemingen berust is niet duidelijk, maar de oorzaak moet waarschijnlijk worden gezocht in verschil in meetmethode, definitie en ernst van het ziektebeeld.

Een laag HVM bij een lage PCWD en een verhoogde hartfrequentie, bij afwezigheid van een hartziekte, wijst op een ondervuld circulatiesysteem met een zogenaamde "low output state". Ook de bij de meeste patiënten geringe urineproductie wijst in deze richting. Wij namen slechts een geringe en niet significante daling van de diastolische bloeddruk waar na volume-expansie. Gallery e.a. (1981) beschrijven een uitgesproken antihypertensief effect van volume-expansie op de diastolische bloeddruk bij patiënten met "zwangerschapshypertensie". Deze gegevens kunnen echter niet met die van onze studie worden vergeleken daar de groep bestudeerde patiënten zeer heterogeen was ten aanzien van de ernst van de hypertensie en de mate van proteïnurie.

Verder tonen onze gegevens dat volume-expansie leidt tot toeneming van het HVM-I en tot daling van de TPR bij een vrijwel gelijkblijvende gemiddelde arteriële bloeddruk. Om de TPR en de bloeddruk tot voor de zwangerschap normale waarden te laten dalen was toediening van dihydrazine noodzakelijk. Ook na enige dagen bleek het niet mogelijk de dihydrazine te staken zonder dat dit met bloeddrukstijging gepaard ging.

Deze waarnemingen wijzen erop dat een vrouw met preëclampsie niet in staat is om te gaan met een circulerend volume dat klaarblijkelijk noodzakelijk is om een voor de zwangerschap "normaal" HVM en linker ventrikel vullingsdruk te handhaven. Tevens lijkt het zo te zijn dat, althans bij ernstige preëclampsie, het vermogen om het vaatstelsel te verwijden niet voldoende aanwezig is. Mogelijk is een verhoogde gevoeligheid voor vasoconstrictie (Gant e.a., 1973) hiervoor verantwoordelijk. In ieder geval blijkt uit ons onderzoek dat de fysiologische balans tussen vasoconstrictie en vasodilatatie bij zwangeren met preëclampsie is verstoord. De vraag of de waargenomen hemodynamische veranderingen oorzaak dan wel gevolg van aan zwangerschap gebonden hypertensie zijn kan op grond van ons onderzoek niet worden beantwoord.

Verzameling en verwerking van de gegevens uit de periode 1982 tot en met 1984

Zoals werd besproken in hoofdstuk 7 zijn de resultaten van behandeling in de periode 1975 tot en met 1981 van zwangeren met uitsluitend zwangerschapshypertensie, afgemeten aan de foetale en maternale sterfte, niet slecht te noemen. Dit in tegenstelling tot de resultaten van behandeling van zwangeren met preëclampsie, die een hoge foetale en neonatale mortaliteit en morbiditeit lieten zien, vooral wanneer de preëclampsie in het tweede of vroeg in het derde trimester van de zwangerschap was ontstaan. Om die reden betreft deze tweede toetsing van de behandeling van zwangeren met een aan zwangerschap gebonden hypertensief syndroom uitsluitend patiënten met preëclampsie of eclampsie, die onder controle en behandeling waren in de polikliniek en kliniek Obstetrie van het AZR-D in de periode 1982 tot en met 1984. Daarbij werden acht patiënten gevoegd, die onder behandeling waren in het Sint Franciscus Gasthuis (SFG) en die volgens hetzelfde protocol waren behandeld.

In dit hoofdstuk wordt de procedure besproken van selectie van de zwangeren voor het onderzoek en wordt nader ingegaan op de gebruikte definities, de registratie en de statistische verwerking van de gegevens. Tenslotte wordt de getalsmatige samenstelling van de patiëntengroep gepresenteerd.

9.1. *Selectie van zwangeren met preëclampsie*

De onderzochte groep patiënten omvat alle zwangeren met preëclampsie en eclampsie, die onder behandeling kwamen in het AZR-D in de periode van 1 januari 1982 tot en met 31 december 1984. In deze tweede toetsing werden in tegenstelling tot de eerste toetsing zowel de representatieve als de niet-representatieve patiënten opgenomen (zie paragraaf 4.1). De ziektegeschiedenissen werden door de afdeling Medische Registratie van het AZR-D opgezocht. Aan de aldus verkregen groep patiënten werden 8 patiënten toegevoegd die in de afdeling Intensive Care van het SFG (hoofd: Dr. J.B.M.J. Trimbos) onder hemodynamische bewaking werden behandeld. Voor de in hoofdstuk 12 te beschrijven vergelijking van de resultaten van behandeling van zwangeren met preëclampsie en eclampsie in deze periode met die in de voorafgaande periode van 1975 tot en met 1981 werd tevens gebruik gemaakt van de beschikbare gegevens van alle zwangeren met preëclampsie en eclampsie uit de laatstgenoemde periode.

9.2. Definities van de onderzochte variabelen

Voor de definitie van preëclampsie en eclampsie wordt verwezen naar hoofdstuk 3.4. De onderzochte variabelen met betrekking tot zwangerschap, baring, de pasgeborene en perinatale sterfte zijn beschreven in hoofdstuk 4.2. De hemodynamische variabelen worden besproken in hoofdstuk 10.1.4.

9.3. Registratie en statistische bewerking van de gegevens

De gegevens werden vergeleken door middel van de gepaarde en ongepaarde niet-parametrische toets van Wilcoxon. Om de nulhypothese te toetsen dat dichotome kwalitatieve waarnemingen in twee onafhankelijke steekproeven afkomstig zijn uit populaties met gelijke relatieve frequenties werd gebruik gemaakt van de toets van Fisher of de X^2 -benadering met continuïteitscorrectie (de Jonge, 1963). Om de nulhypothese te toetsen dat twee kwantitatieve variabelen in de populatie waaruit een steekproef van waarnemingsparen afkomstig is onafhankelijk verdeeld zijn, werd de toets van Spearman gebruikt (de Jonge, 1963). Als drempel voor significantie werd $p < 0,05$ aangehouden.

9.4. Het aantal onderzochte zwangeren

In de periode 1982 tot en met 1984 werden 64 ziektegeschiedenissen van zwangeren met preëclampsie geregistreerd, 52 nulliparae en 12 parae. In tabel 9.1 wordt een overzicht gegeven van een aantal relevante gegevens van deze patiënten.

Tabel 9.1. Overzicht van zwangeren met preëclampsie uit de periode 1982 tot en met 1984.

	Nulliparae (n=52)			Parae (n=12)		
	n	NL n	NNL n	n	NL n	NNL n
matige preëclampsie amenorroe bij opname < 34 weken	19	15	4	3	3	0
	12	5	10	2	2	0
ernstige preëclampsie amenorroe bij opname < 34 weken	33	28	5	9	4	5
	22	19	3	7	5	2

NL = Nederlands; NNL = Niet Nederlands.

Uitvoering van diagnostiek en behandeling van zwangeren met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984

In dit hoofdstuk wordt allereerst de Swan-Ganz thermodilutie-catheter besproken, die bij 30 patiënten voor hemodynamische bewaking werd gebruikt. Vervolgens wordt ingegaan op de algemene principes toegepast bij de behandeling, waarna een bespreking volgt van de uitvoering van de behandeling in de periode 1982 tot en met 1984 bij alle patiënten (n=64). Voor een beschrijving van de toegepaste prenatale zorg, het laboratoriumonderzoek, bespreking van de gebruikte farmaca en de uitvoering van de foetale bewaking wordt verwezen naar hoofdstuk 5.

10.1. De Swan-Ganz thermodilutie-catheter

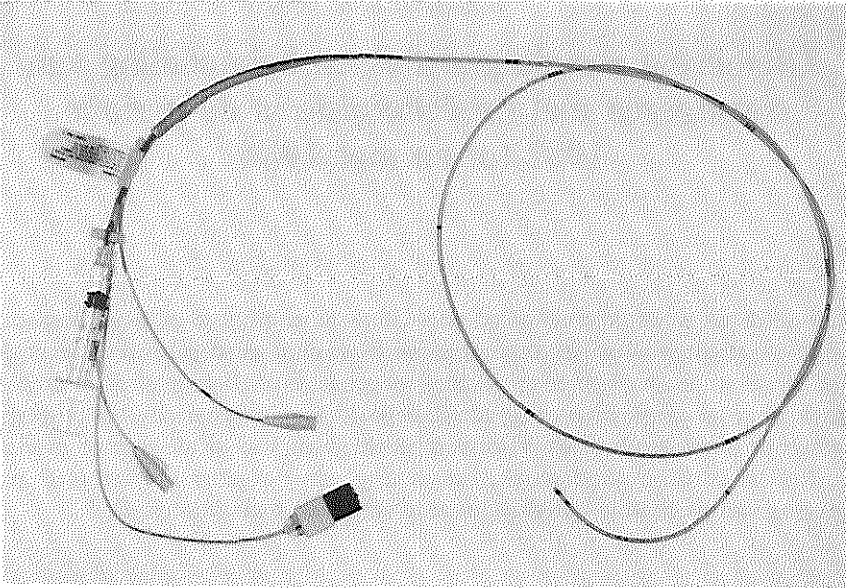
De ballon-gestuurde intravasculaire catheter werd door de groep van Swan in 1970 geïntroduceerd (Swan e.a., 1970). Deze catheters worden sindsdien in toenemende mate gebruikt voor hemodynamische bewaking van ernstig zieke patiënten. In 1971 ontwikkelden Ganz e.a. een variant van de ballon-gestuurde catheter, waarmee ook het hartminuutvolume (HMV) kan worden bepaald door middel van het thermodilutie-principe (Ganz e.a., 1971). Deze catheter wordt nu in het algemeen aangeduid als de Swan-Ganz catheter. Aangezien dit hulpmiddel een belangrijke plaats inneemt bij de hierna te beschrijven behandeling van zwangeren met preclampsie wordt het hierna meer uitvoerig besproken.

10.1.1. Beschrijving van de Swan-Ganz thermodilutie-catheter en registratie-apparaat

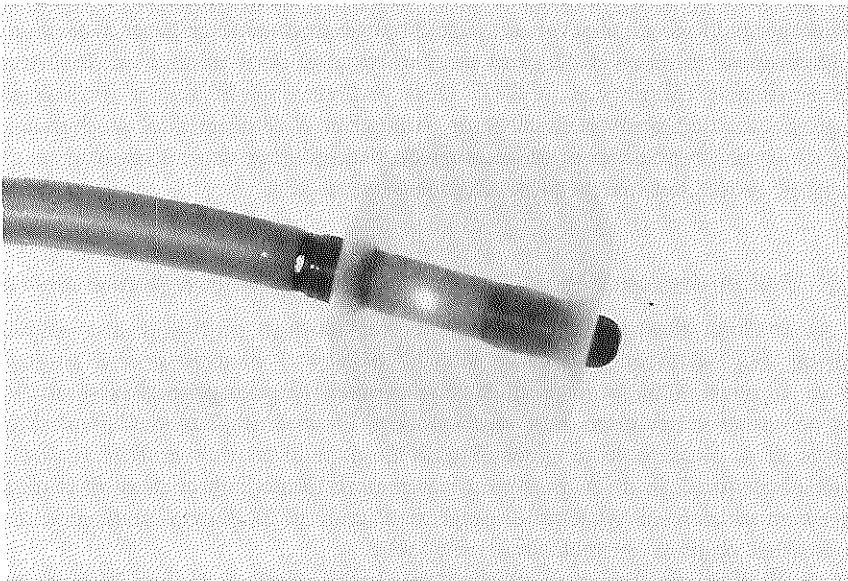
De Swan-Ganz thermodilutie-catheter is vervaardigd uit buigzaam polyvinylchloride. Hij heeft een doorsnede van 2,3 mm (= 7 French) en een lengte van 110 cm. Langs de schacht is om de 10 cm een markering aangebracht (Figuur 10.1).

In de catheter bevinden zich vier kanalen: De opening van het distale kanaal komt in de A. pulmonalis te liggen. Via dit kanaal worden de systolische en de diastolische bloeddruk in de A. pulmonalis gemeten. Direct achter de punt van de catheter bevindt zich een latex ballonnetje (zie Figuur 10.2), dat via een tweede kanaal kan worden opgeblazen met circa 1 ml lucht.

Dit ballonnetje heeft een tweeledig doel. In de eerste plaats kan hiermee de A. pulmonalis worden afgesloten en kan de pulmonale capillaire wiggedruk (= wigge-



Figuur 10.1. De Swan-Ganz thermodilutie-catheter.



Figuur 10.2. Detail van het ballonnetje.

druk) worden gemeten. In de tweede plaats "stuurt" de opgeblazen ballon de catheter, daar hij met de stroom wordt meegevoerd en via de rechter hartshelft naar de A. pulmonalis drijft. Bovendien wordt de kans op het ontstaan van ritmestoornissen gereduceerd, doordat het opgeblazen ballonnetje het endocard minder prikkelt dan de punt van de catheter.

Het derde kanaal van de catheter heeft een zij-opening 30 cm proximaal van de punt. Deze opening ligt in het rechter atrium wanneer de punt van de catheter zich in de A. pulmonalis bevindt. Via dit kanaal wordt de druk in het rechter atrium gemeten. Op circa 4 cm proximaal van de punt is een thermistor aangebracht voor het meten van het HMV. Door het vierde kanaal lopen draden waarmee de thermistor met de registratie-apparatuur wordt verbonden.

De registratie-apparatuur bestaat uit een elektrische manometer (transducer merk Gould) waarmee de twee drukkanalen worden verbonden. De manometer wordt aangesloten op de zogenaamde bedside monitor (Siemens Sirecust 307 of een Meddars computer) om de drukken en drukcurven van het rechter atrium en van de A. pulmonalis te kunnen registreren. Tevoren wordt de elektrische manometer geïjkt met als nulpunt een punt 5 cm onder de derde intercostaalruimte, dat wordt geacht overeen te komen met de localisatie van het rechter atrium.

Voor het meten van het HMV wordt de thermistor verbonden met een zogenaamde cardiac-output computer (Edwards Laboratories no 9520 A). Hiermee wordt het oppervlak onder de verkregen curve berekend (zie paragraaf 10.1.4).

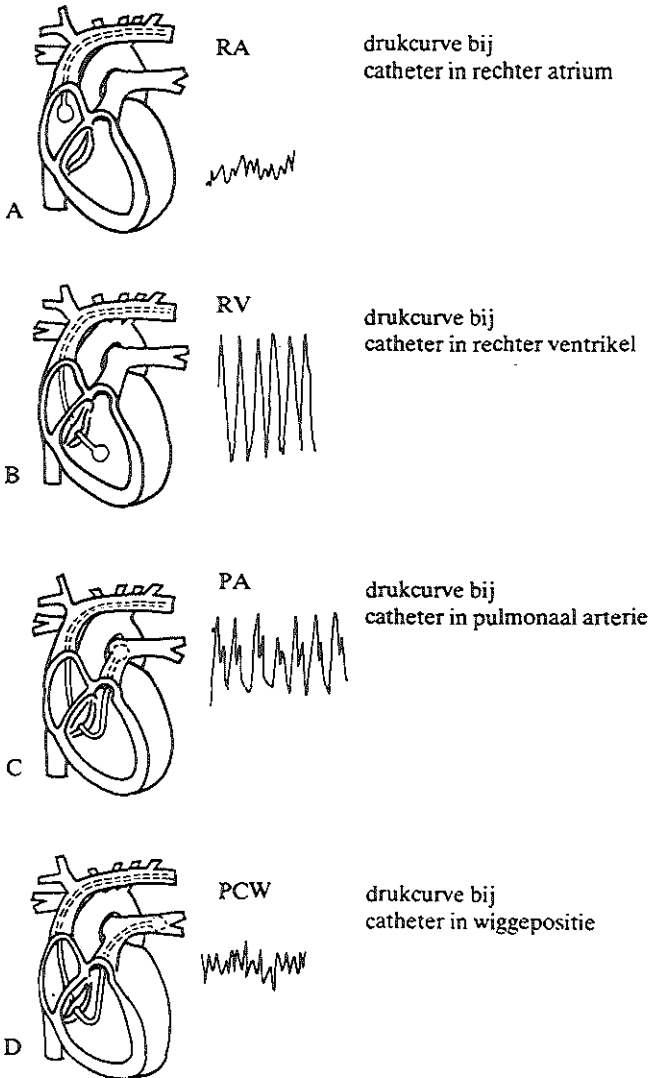
10.1.2. *Het inbrengen van de Swan-Ganz catheter*

De catheter wordt via een perifere vene ingebracht door middel van percutane punctie of venasectie. De meest gebruikte methode is punctie van een goed bereikbare vene; dit is een eenvoudige en snelle vorm van inbrengen. Venasectie wordt in de praktijk slechts bij de V. brachialis toegepast, omdat deze vene soms moeilijk kan worden aangeprikt.

Voor het inbrengen van de Swan-Ganz catheter worden, in afnemende frequentie, de volgende venen gebruikt: de V. subclavia, de V. brachialis, de V. anonyma, de V. jugularis interna en de V. femoralis. De keuze van de introductieplaats wordt voornamelijk bepaald door de persoonlijke voorkeur van de inbrenger. Bij verhoogde bloedingsneiging, thoraxchirurgie of streptokinase behandeling van de coronair-arteriën wordt bij voorkeur de V. brachialis gebruikt, om centrale bloedingen te vermijden. De V. femoralis wordt het minst gebruikt wegens een grotere kans op infectie.

Na controle van de ballon op lekkage worden de drukkanalen gevuld met een steriele 0,9% zoutoplossing die 2000 E heparine per 500 ml bevat. Het inbrengen dient onder steriele omstandigheden te gebeuren. De catheter wordt door een tevoren ingebrachte introducer (Cordis of Desilet), met de ballon in niet-opgeblazen toestand, opgeschoven tot 20 cm vanuit de V. subclavia of tot 50 cm vanuit de V. brachialis. Vervolgens wordt het distale kanaal aangesloten op de tevoren geïjkte

electrische manometer en wordt de ballon opgeblazen. Verder opschuiven gebeurt onder voortdurende controle van de drukcurven (Figuur 10.3), die op een oscilloscoop zichtbaar worden gemaakt en zodoende steeds de positie van de cathetertip aangeven.



Figuur 10.3. Schematische voorstelling van de drukcurven en de positie van de catheter tijdens het inbrengen.

Het opgeblazen ballonnetje, dat met de bloedstroom wordt meegevoerd, maakt het gemakkelijk de catheter achtereenvolgens het rechter atrium, de tricuspidalis-klep, de rechter ventrikel en de pulmonalisklep te laten passeren, waarna hij uiteindelijk in de A. pulmonalis terecht komt. Daarna wordt de catheter, nog steeds met opgeblazen ballon, doorgeschoven tot hij vastloopt in een kleinere tak van de A. pulmonalis, waardoor het lumen van deze tak volledig wordt afgesloten. Op dat moment bevindt de catheter zich in de zogenaamde "wiggepositie". Hierna dient men terstond het ballonnetje te laten leeglopen. Lukt het opschuiven niet, dan kan de procedure worden herhaald onder röntgen-contrôle om te voorkomen dat de catheter vastloopt of omkrult in de rechter ventrikel. Na plaatsing dient een voor-achterwaartse thorax-foto te worden gemaakt om de localisatie van de catheter te controleren.

10.1.3. *Mogelijke complicaties van de Swan-Ganz catheter*

De complicaties zijn onder te verdelen in:

- a. complicaties op de introductieplaats.
 - b. complicaties gedurende het doorschuiven van de catheter.
 - c. complicaties na langere tijd.
- a. De complicaties in het punctie-gebied bestaan voornamelijk uit bloedingen, of uit het aanprikken van omliggende structuren, zoals bij V. subclavia punctie de pleurakoepel (van Vroonhoven, 1973). Deze complicaties hangen nauw samen met de ervaring van de inbrenger. Het ontstaan van chemische flebitis van de introductie-vene is afhankelijk van de duur van het inbrengen (Storm e.a., 1977).
- b. Een complicatie bij het doorschuiven van de catheter kan bestaan uit spasme van de vene. Het mechanisme hiervan is niet duidelijk, maar overmatig manipuleren zou een mogelijke oorzaak kunnen zijn. Een goede oplossing bestaat evenmin, ervaring speelt ook hier een belangrijke rol.
- Bij doorschuiven van de catheter in het hart kunnen, vooral wanneer de catheter het endocard van de rechter ventrikel mechanisch prikkelt, passagere ritmestoornissen ontstaan. Deze bestaan voornamelijk uit ventriculaire extrasystolen (11%) en korte ventriculaire tachycardieën (1,5%) (Boyd, 1983); een enkele maal komt ventrikelfibrilleren voor. Daarom is dan ook de aanwezigheid van een defibrillator noodzakelijk hoewel hij slechts zeer zelden zal behoeven te worden gebruikt.
- Verder zijn zeldzame complicaties beschreven zoals bijvoorbeeld myocard-perforatie, perforatie van de pulmonalisklep (Elliot e.a., 1979), perforatie van de A. pulmonalis (Chun en Ellestad, 1971) en hemoptoe (Lapin en Murray, 1972). Ook is het in de knoop geraken van de catheter beschreven (Storm e.a., 1977).
- c. De belangrijkste complicaties op langere termijn worden gevormd door het optreden van een "waaivormige" schaduw in de long en flebitis van de introductievene. De waaivormige schaduw, rond of distaal van de cathetertip, berust

waarschijnlijk op oedeem of infarcering van het longdeel dat van bloed wordt voorzien door de tak van de A. pulmonalis waarin zich de cathetertip bevindt (Kateman e.a., 1974). Dit wordt veroorzaakt doordat de catheter te diep ligt of verzuimd werd de ballon te laten leeglopen na meting van de wiggedruk.

Ook kan vorming van trombi rond de cathetertip optreden. De waaivormige schaduw en de stolsels rond de cathetertip kunnen vrijwel altijd worden voorkomen door de patiënten met heparine te behandelen gedurende de tijd dat de Swan-Ganz catheter in situ is (Storm e.a., 1977). Bij al onze patiënten werd dan ook gedurende de gehele periode dat de catheter in situ was, heparine toegediend per continue intraveneuze infusie in een dosering van 15000 E per 24 uur.

Naast flebitis van de introductie-vene (zie a.) kan ook een chemische ontsteking van de A. pulmonalis voorkomen ten gevolge van het inspuiten van medicamenten (bijvoorbeeld hoge doses kalium).

Een laatste complicatie die dient te worden vermeld, is het optreden van bacteriëmie (1,3%) wat een gevolg kan zijn van niet-steriele omstandigheden tijdens het inbrengen van de catheter (Elliot e.a., 1979). Evenals bij alle andere intra-vasculaire lijnen neemt de kans op bacteriëmie toe naarmate de catheter langer in situ wordt gelaten.

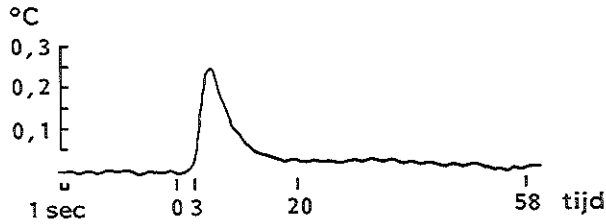
10.1.4. *Metingen met de Swan-Ganz catheter*

Hierna wordt in het kort de bepaling van de verschillende hemodynamische variabelen met behulp van de Swan-Ganz catheter beschreven. Behalve de in de Tabel 8.1 weergegeven waarden verkregen bij 5 normotensieve zwangeren in het begin van het derde trimester zijn geen referentiewaarden van gezonde zwangeren bekend. In hoofdstuk 2.2 worden de met de Swan-Ganz catheter bij hypertensieve zwangeren bepaalde gepubliceerde hemodynamische variabelen besproken.

Het hartminuutvolume (HMV)

Door het proximale kanaal van de Swan-Ganz catheter wordt 10 ml tot nul graden Celsius gekoelde 0,9% NaCl oplossing in het rechter atrium gespoten. Hierdoor begint na ongeveer 3 seconden de temperatuur in de A. pulmonalis te dalen en na ongeveer 6 seconden wordt de maximale temperatuur daling van circa 0,25 graad bereikt (zie Figuur 10.4). Na 20 seconden nadert de temperatuur wederom de uitgangswaarde om na 58 seconden (bij normaal HMV) volledig hierop te zijn teruggekeerd. Deze zogenaamde "opwarm tijd" wordt bepaald door de snelheid waarmee het bloed langs de temperatuurvoeler komt: hoe sneller het bloed stroomt, hoe sneller de uitgangstemperatuur wordt bereikt. Op analoge wijze als bij de kleurstofverduunningsmethode (zie paragraaf 2.2.3) kan uit het oppervlak onder de verkregen curve het HMV worden berekend. Aan de methode kleven drie problemen. Ten eerste de geringe fluctuaties in de temperatuur in de A. pulmonalis als gevolg van de ademhaling en door schommelingen in het HMV, resulterend in een onstabiele basislijn. Om fouten hierdoor te voorkomen wordt het "einde" van de curve gesteld op het moment dat de temperatuur 0,01 graad Celsius van de

basislijn is verwijderd. Ten tweede wordt de catheter tijdens de meting afgekoeld, waardoor een vals temperatuursverloop kan worden verkregen. Daarom heeft men een empirische correctie factor ingevoerd (de zogenaamde K-waarde). Ten derde is er, hoewel er geen recirculatie plaatsvindt, een trage terugkeer tot de basislijn. Dit impliceert dat integratie nauwkeurig moet plaatsvinden, niet alleen om het belangrijkste deel van de curve te vatten, maar ook om fouten ten gevolge van schommelingen in de basislijn te vermijden (Weisel e.a., 1975).



Figuur 10.4. Een voorbeeld van het verloop van de temperatuur gemeten in de A. pulmonalis voor bepaling van het HMV.

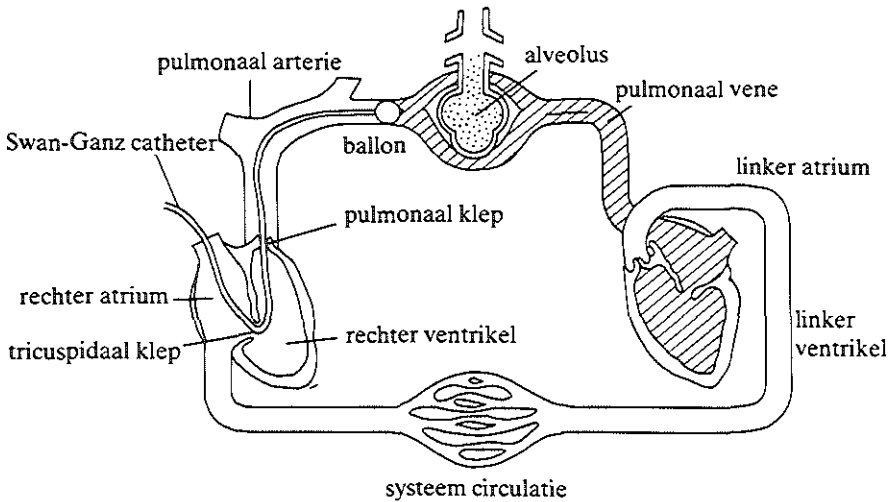
Uit de A. pulmonalis kan bloed worden afgenomen voor bepaling van de zuurstof-saturatie. De hoogte van de saturatie (normaal tussen 60 en 80%) is een maat voor de efficiëntie van de circulatie. Door middel van de gemodificeerde Fick-methode kan men, indien tevens de perifere arteriële saturatie wordt bepaald, op deze wijze ook het HMV berekenen. Daarnaast kan door meting van de zuurstof-saturaties in het rechter atrium en in de A. pulmonalis een intracardiale shunt worden uitgesloten.

De nauwkeurige en reproduceerbare bepaling van het HMV, die regelmatig kan worden herhaald, maakt het mogelijk kwantitatieve gegevens te verkrijgen over het al dan niet adequaat functioneren van de circulatie. In tegenstelling tot bepalingen volgens de kleurstof-verdunningsmethode is de thermodilutie-methode zeer geschikt voor toepassing in de kliniek. De variatie tussen de bepalingen is minder dan 4% (Swan e.a., 1970). In de praktijk zal dit voor normale zwangeren in het laatste trimester een variatie tussen 0,3 en 0,5 l/min betekenen.

Bij gezonde, niet-zwangere personen ligt het geïndexeerde HMV (het HMV per m^2 lichaamsoppervlak, zie paragraaf 2.2.3) tussen 2,8 en $4,2 l/min/m^2$. Bij gehospitaliseerde patiënten wordt een index van $2,4 l/min/m^2$ als ondergrens van normaal beschouwd. Een index beneden $2,4 l/min/m^2$ veroorzaakt subnormale veneuze zuurstofwaarden in de weefsels, maar hoeft niet noodzakelijkerwijze te duiden op een falende circulatie. We zien dit bijvoorbeeld bij oude mensen tijdens bedrust. Een index kleiner dan $2,2 l/min/m^2$ is abnormaal, terwijl waarden beneden $1,6 l/min/m^2$ duiden op ernstige cardiovasculaire dysfunctie (Swan en Ganz, 1982).

De pulmonale capillaire wiggedruk (PCWD)

De wiggedruk geeft een goede benadering van de gemiddelde linker atriumdruk, daar er een open verbinding bestaat tussen het linker atrium en het meetpunt in de A. pulmonalis. Bij opgeblazen ballon meet men in feite vooruit (zie Figuur 10.5). Het enige verschil met directe meting in het linker atrium is dat door de traagheid van de bloedkolom tussen de "wig" en het linker atrium de drukcurve een fractie later in de tijd wordt weergegeven. Verder komt de gemiddelde linker atriumdruk overeen met de druk die heerst in de linker hartshelft op het moment dat de mitralisklep nog net niet dicht is. De gemeten druk is dus de druk juist voordat de linker



Figuur 10.5. Schematische voorstelling van de ligging van de Swan-Ganz catheter.

ventrikel zijn inhoud gaat uitpompen, ofwel de linker ventrikel einddiastolische druk (LVED) (Rackley en Russell, 1972). Dit gaat alleen op bij normale functie van de mitralisklep. Om deze reden is de wiggedruk een goede maat voor de vullingsdruk van de linker ventrikel, volgens de wet van Starling een van de belangrijkste factoren die het HMV bepalen, naast contractiliteit en impedantie. Verder is de LVED de voornaamste factor die het uitreden van vocht en elektrolyten in de pulmonale interstitiële ruimte bepaalt, naast de colloid-osmotische druk (Smith, 1977). Normaliter is er een verschil van tenminste 10 mm Hg tussen de wiggedruk en de colloid-osmotische druk. Bij patiënten met een lage colloid-osmotische druk kan oedeem ontstaan bij een normale wiggedruk (George, 1983). Overigens blijkt in de praktijk ook de diastolische druk in de A. pulmonalis redelijk overeen te komen met LVED, bij afwezigheid van verhoogde pulmonale vaatweerstand (Jenkins e.a., 1970). De normaalwaarde van de wiggedruk ligt bij niet-zwangeren tussen 1 en 12 mm Hg. Bij drukken boven 18 mm Hg ontstaat in het algemeen longoedeem, bij verlaagde colloid-osmotische druk kan dit ook bij lagere wiggedruk voorkomen (Henderson, 1984).

De rechter atriumdruk (RAD)

De rechter atriumdruk komt overeen met de centrale veneuze druk en reflecteert de vullingsdruk van de rechter ventrikel. De RAD kan niet worden gebruikt als "maat" voor de vullingsdruk van de linker ventrikel, daar de druk in de rechter hartshelft niet alleen afhankelijk is van de LVED, maar ook in belangrijke mate van de vaatweerstand in de longen (Swan, 1974). Vooral bij pulmonale ziekten (CARA, longembolie etc.) kan de RAD zeer hoog oplopen terwijl de LVED normaal of zelfs belangrijk te laag is. In die situaties loopt men het risico verkeerde beslissingen te nemen als de wiggedruk niet bekend is.

Met meting van de RAD alleen kan worden volstaan bij simpele volume-problemen bij normale hartfunctie (bijvoorbeeld na acuut bloedverlies of jonge patiënten met brandwonden of wanneer de relatie tussen RAD en LVED is vastgesteld). Vele foutieve beslissingen worden genomen door verkeerde interpretatie van de gemeten RAD waarden (Swan en Ganz, 1982). Bij ernstig zieke mensen is meting door middel van een Swan-Ganz catheter dan ook te prefereren. De normaalwaarden van de RAD bij niet-zwangeren ligt tussen 0 en 8 mm Hg.

De drukken in de A. pulmonalis (PAD)

De drukken in de A. pulmonalis geven de "bloeddruk" in de longen weer. De normaalwaarden zijn 15 tot 30 mm Hg voor de systolische PAD, 3 tot 15 mm Hg voor de diastolische PAD en 9 tot 16 mm Hg voor de gemiddelde pulmonale arteriële druk.

Verlaging van de drukken treedt op bij hypovolemie. Verhoging van de drukken in de A. pulmonalis treedt op in situaties waarin de pulmonale vaatweerstand is verhoogd (bijvoorbeeld longembolie, chronisch obstructief longlijden, oclusie van de longvenen en links-decompensatio cordis). Bij een links-rechts shunt gaat voornamelijk de systolische PAD omhoog. De diastolische druk stijgt in alle situaties die gepaard gaan met een verhoging van de wiggedruk. Immers, de wiggedruk kan nooit hoger zijn dan de diastolische pulmonale druk, daar in dat geval een omkering van de stroomrichting van het bloed zou ontstaan.

Berekening van de pulmonale vaatweerstand (PVR) en de totale perifere weerstand (TPR)

De pulmonale vaatweerstand (PVR) en de systeemvaatweerstand (TPR) worden voornamelijk bepaald door de diameter van de arteriolen. Immers, weerstand is volgens de wet van Poiseuille-Hagen omgekeerd evenredig met de vierde macht van de straal van het vat. Daarnaast speelt ook de viscositeit van het bloed een rol (paragraaf 2.2.4). Vooral Goslinga (1982) heeft onderzoek verricht naar de invloed van viscositeit op hartminuutvolume en vaatweerstand. Daar er nog geen duidelijkheid is omtrent praktische betekenis en consequenties, zal in dit proefschrift de viscositeit niet worden verdisconteerd in de getalsmatige uitdrukking van de pulmonale- en systeemvaatweerstand.

De pulmonale vaatweerstand bepaalt de impedantie van de rechter ventrikel en geeft een indruk over de mate van vasoconstrictie in het longvaatbed. Verhoging van de vaatweerstand kan optreden bij tal van ziekten variërend van longembolie

en chronische longziekten tot systeemaandoeningen als SLE en sarcoidose (Braunwald, 1980).

De PVR en de TPR worden berekend volgens de wet van Poiseuille-Hagen, die stelt, naar analogie van de wet van Ohm, dat de weerstand in een systeem evenredig is met het drukverval en omgekeerd evenredig met de doorstroming. De berekening werd beschreven in paragraaf 2.2.4.

10.1.5. *Indicaties en contra-indicaties voor hemodynamische bewaking*

In het algemeen kan worden gezegd, dat hemodynamische bewaking is geïndiceerd als de informatie die kan worden verkregen directe consequenties heeft voor de prognose van de patiënt en voor de in te stellen therapie. De thans algemeen geaccepteerde indicaties zijn samengevat in Tabel 10.1. Voorwaarde is dat de procedure wordt uitgevoerd door hierin ervaren medici, bijgestaan door goed geschoold paramedisch personeel binnen een goed uitgeruste Intensive Care afdeling. Indien men geen ervaring hiermee heeft, is deze vorm van hemodynamische bewaking gecontraïndiceerd, niet alleen wegens mogelijke complicaties maar ook wegens de grote kans op onjuiste interpretatie van de gegevens.

Beperkte de rechts-catheterisatie zich aanvankelijk slechts tot de catheterisatielaboratoria, tegenwoordig wordt de methode veel en in diverse disciplines in de geneeskunde gebruikt. Veruit het meest wordt de Swan-Ganz catheter nog steeds gebruikt op coronary care units, waarvoor de catheter oorspronkelijk ook bedoeld was. Hoewel er geen bewijs is dat rechts-catheterisatie de mortaliteit van patiënten met een acuut hartinfarct doet afnemen, wordt er in ieder geval nuttige informatie mee verkregen om de prognose vast te stellen en rationele therapie te bedrijven. Over het nut van hemodynamische monitoring bij patiënten zonder myocardinfarct deden Connors e.a. in 1983 een prospectief onderzoek. Er werden 56 patiënten onderzocht, bij wie totaal 62 rechts-catheterisaties werden verricht. De afwijkingen bestonden uit: hypotensie (63%), respiratoire insufficiëntie (60%), congestieve hartzwakte (47%), sepsis (47%), longoedeem (45%), nierinsufficiëntie (34%) en coma (24%). In dit onderzoek ging het erom de rechter atriumdruk, gemiddelde pulmonale arteriële druk, de wiggedruk en het HMV-I op grond van de klinische gegevens en fysisch diagnostisch onderzoek te voorspellen.

De volgende resultaten werden verkregen: een juiste voorspelling na uitvoerig lichamelijk onderzoek en beoordeling van de thorax-foto werd gegeven voor de wiggedruk in 42%, voor de gemiddelde pulmonale arteriële druk in 44%, voor de RAD in 42,7% en voor het HMV-I in 44% der gevallen. Dit staat in duidelijk contrast tot gelijksoortige studies bij patiënten met acuut hartinfarct (Forrester e.a., 1977), waarin de genoemde variabelen in gemiddeld 83% der gevallen juist werden voorspeld. Deze vergelijking geeft aan dat het zonder Swan-Ganz catheter beoordelen van de circulatoire toestand van de patiënten bij afwezigheid van een acuut hartinfarct aanzienlijk moeilijker is dan bij het bestaan hiervan.

Tabel 10.1. Indicaties voor hemodynamische bewaking*

<i>Niet chirurgische indicaties</i>	<i>Chirurgische indicaties</i>
Acute cardiale situaties	Hart chirurgie
Acuut myocardinfarct	Klep vervanging
Rechter ventrikelfarct	Tegelijkertijd bestaand ernstig longlijden
Perforatie van het ventriculaire septum, mitralis regurgitatie	Kransslagaderoperaties
Postinfarct angina pectoris	Resectie van een ventriculair aneurysma
Acute bacteriële endocarditis	Preoperatief congestief hartfalen
Acute harttamponade	Vaatoperaties
Chronisch hartfalen	Aneurysma dissecans
Congestieve cardiomyopathie	Resectie van een thoracaal aneurysma
Terminaal hartfalen (therapie)	Prostaat resectie
Constrictieve pericarditis, tamponade	Grote abdominale operaties
Acute respiratoire afwijkingen	Langdurige operaties (bij ouderen)
Acuut longoedeem	Ernstige brandwonden
Longembolie	Meerdere wonden
Cor pulmonale met pneumonie	
Vet embolie (trauma)	
Verskillende indicaties	
Ernstige niet cardiale hypotensie	
Uitgebreide infecties	
Dialyse	
Overdosis medicijnen	
Ballonpomp	
Acute vasodilerende therapie	
Onderzoek	
Therapeutische respons	
Ontwikkeling van fysiologisch inzicht	

*Uit Swan en Ganz (1982).

Contraindicaties voor hemodynamische bewaking

Behalve onvoldoende kennis van en ervaring met hemodynamische bewaking zijn er geen absolute contraïndicaties. Wel zijn er relatieve contraïndicaties, zoals pneumothorax en een verhoogde bloedingsneiging. In deze gevallen dient men als inbrenghaas de A. brachialis te kiezen. Indien door mechanische prikkeling ritme-stoornissen optreden, moet hiertegen het voordeel van hemodynamische bewaking worden afgewogen, waarbij er echter toch geen sprake is van een absolute contraïndicatie.

Duur van de hemodynamische bewaking

Bij het merendeel van de patiënten is hemodynamische bewaking niet langer dan 4 tot 5 dagen noodzakelijk. In die tijd heeft men doorgaans de effectiviteit van de therapie kunnen bepalen. Hoewel men er naar streeft de duur van de bewaking zo kort mogelijk te houden, is het soms noodzakelijk de catheters langer in situ te laten; een maximum aantal van 21 dagen wordt in de literatuur genoemd (Swan en Ganz, 1982). Een catheter moet in ieder geval worden verwijderd als er een ernstige complicatie optreedt.

10.2. *Algemene principes van de behandeling van preëclampsie*

Bij de behandeling van patiënten met preëclampsie, volgens de in paragraaf 3.4.2. gegeven definitie, worden twee met elkaar samenhangende doelstellingen nagestreefd: 1) het voorkomen van ernstige prematuriteit; 2) het verbeteren van de toestand van de zwangere en de foetus.

In verband met de eerste doelstelling wordt, bij een amenorroe van minder dan 34 weken, gestreefd naar verlenging van de zwangerschap tot 34 weken, door met behulp van volume-expansie en vasodilatatie te trachten de circulatie van de zwangere te normaliseren. Verwacht wordt dat niet alleen de klinische toestand van de zwangere maar ook die van de foetus tengevolge van deze symptomatische behandeling zal verbeteren. Bij een amenorroe van 34 weken of meer wordt niet primair gestreefd naar verlenging van de zwangerschapsduur, doch wel naar tijdelijke verbetering van de toestand van moeder en foetus (zie ook paragraaf 5.4).

10.2.1. *Uitvoering van de behandeling*

Alle patiënten werden na opname behandeld met volume-expansie gecombineerd met medicamenteuze vasodilatatie. Vasodilatatie werd verkregen door middel van continue intraveneuze infusie van dihydralazine (Nepresol®). Voor het corrigeren van de relatieve hypovolemie werd gebruik gemaakt van plasma of een plasma-expander (Haemaccel®).

Om praktische redenen was het niet mogelijk alle patiënten hemodynamisch te bewaken. In totaal werd bij 20 van de 64 zwangeren met preëclampsie primair, dat wil zeggen reeds voor het begin van de behandeling, een Swan-Ganz catheter ingebracht. Bij 14 zwangeren werd secundair, tijdens de behandeling, begonnen met hemodynamische bewaking. Bij de overige 30 zwangeren werd geen hemodynamische bewaking toegepast.

Primaire hemodynamische bewaking

Wanneer de diagnose preëclampsie was gesteld op grond van de eerder beschreven criteria (zie paragraaf 9.2), werd aan de patiënte en aan haar echtgenoot toestemming gevraagd om een Swan-Ganz catheter in te brengen. Dit werd door geen enkele patiënte geweigerd. Nadat toestemming was verkregen werd een ballon-gestuurde Swan-Ganz thermodilutie-catheter via een V. brachialis of subclavia op geleide van de drukcurve in situ gebracht. De positie van de catheter-tip werd vastgelegd door middel van een enkele thorax-foto, waarbij de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de foetus in acht werden genomen. Alle uitgangsvariabelen werden bepaald na een stabilisatie periode van tenminste een uur, zonder enige vorm van therapie.

De rechter atriumdruk (RAD), de drukken in de A. pulmonalis en de wiggedruk werden in rugligging gemeten. Het HMV werd in drievoud bepaald en het gemiddelde HMV werd als meetwaarde aangehouden. Het HMV werd zowel in rug-als in zijligging bepaald om een eventuele compressie van de V. cava inferior in

rugligging door de zwangere uterus op het spoor te komen. Wanneer dit het geval is, zijn de gemeten waarden van HMV en alle bovengenoemde drukken in rugligging niet representatief.

In de regel werd eerst het plasmavolume geëxpandeerd met Haemaccel of plasma over een periode van 12 tot 24 uur tot een HMV-I van ongeveer 4,0 l/min/m² was bereikt. Als bovengrens voor de wiggedruk werd 10 mm Hg aangehouden. Wanneer na volume-expansie een stabiele situatie was verkregen met echter nog steeds een hoge TPR en diastolische bloeddruk, werd dihydalazine toegediend per continue intraveneuze infusie in een dosering van 2 tot 10 mg/uur tot een TPR van ongeveer 1000 dynes.sec.cm⁻⁵ of een diastolische bloeddruk van minder dan 100 mm Hg was bereikt.

Bij een aantal zwangeren met een redelijke PCWD (ongeveer 5 mm Hg) werd eerst vasodilatatie toegepast met dihydalazine per intraveneuze infusie, tot een diastolische bloeddruk van 90-95 mm Hg was verkregen of de PCWD tot 0 daalde. Daarna werd plasma-expansie aan de farmacologische vasodilatatie toegevoegd.

In het algemeen na twee tot vier dagen werd de Swan-Ganz catheter verwijderd en, indien nodig, vervangen door een CVD catheter. De verdere bewaking gebeurde dan op geleide van de CVD, waarbij als voordeel kan worden aangemerkt, dat de relatie tussen de wiggedruk en de RAD uit de metingen met de Swan-Ganz catheter was vastgelegd.

Zoals reeds gezegd werden als uitgangswaarden genomen de resultaten van de metingen uitgevoerd tenmiste een uur nadat de catheter was ingebracht, de opgegeven waarden "na behandeling" betreffen de eerste meting, die werd gevolgd door een stabiele hemodynamische toestand gedurende tenminste drie uur.

Geen hemodynamische bewaking

In de onderzochte periode was het om praktische redenen niet mogelijk om alle daarvoor in aanmerking komende patiënten met een Swan-Ganz catheter te bewaken. In het algemeen werd ernaar gestreefd de meest ernstige patiënten te bewaken. Bij 44 patiënten werd behandeling begonnen zonder hemodynamische bewaking, hetzij omdat op grond van de klinische toestand dit niet nodig werd geacht, hetzij omdat het beperkte aantal plaatsen voor intensieve zorg dit niet toeliet. Bij deze patiënten werd het volgende beleid gevoerd.

Bij patiënten die reeds antihypertensieve medicatie hadden gekregen, werd deze voortgezet en eventueel aangepast. Voorts werd het plasmavolume geëxpandeerd op geleide van bloeddruk en vochtbalans. Wanneer de oorspronkelijke antihypertensieve medicatie onvoldoende resultaat had werd begonnen met intraveneuze toediening van dihydalazine.

Bij patiënten die nog geen therapie hadden, werd tegelijkertijd gestart met vasodilatatie met dihydalazine intraveneus en plasmavolume-expansie op geleide van bloeddruk en vochtbalans. Bij 30 van de 44 patiënten kon met het zojuist beschreven protocol zonder hemodynamische bewaking worden volstaan.

Secundaire hemodynamische bewaking

Bij 14 patiënten had de behandeling onvoldoende resultaat en/of bestond twijfel over de vullingstoestand (dreigende overvulling of niet voldoende vulling). In deze groep werd alsnog bij 10 patiënten een Swan-Ganz catheter en bij 4 patiënten een CVD catheter ingebracht. Het verdere beleid werd dan bepaald op grond van de hemodynamische bevindingen.

HOOFDSTUK 11

Resultaten van diagnostiek en behandeling van preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984

In dit hoofdstuk wordt allereerst een overzicht gegeven van de getalsmatige samenstelling van de verschillende groepen patiënten (n=64) in de periode 1982 tot en met 1984. Van alle groepen worden zowel de resultaten van de behandeling aan maternale zijde als aan foetale zijde besproken.

Eerst worden 20 patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt, gepresenteerd en worden de resultaten van de behandeling gegeven. De ziektegeschiedenissen van één patiënte met eclamptische insulden, die van de patiënten met een HELLP-syndroom en die van de patiënten bij wie de zwangerschap eindigde in intrauteriene vruchtdood worden apart beschreven. Vervolgens worden 14 patiënten besproken die secundair hemodynamisch werden bewaakt met aansluitend een bespreking van de resultaten van de behandeling. Ook van deze patiënten worden enkele ziektegeschiedenissen apart vermeld.

Daarna volgt een bespreking van de preëclamptische patiënten (n=30) die niet hemodynamisch werden bewaakt. Ook hier zal een beschouwing van de resultaten worden gegeven. Tabel 11.1 geeft een overzicht van de verschillende patiëntengroepen. Tenslotte wordt een bespreking gewijd aan de resultaten bij alle patiënten met een HELLP-syndroom uit deze periode.

Tabel 11.1. Alle zwangeren met preëclampsie uit de periode 1982 t/m 1984, ingedeeld naar de wijze van hemodynamische bewaking en de amenorroe waarbij de behandeling begon.

	Nulliparae (n=52)			Parae (n=12)		
	primair Swan-Ganz	secundair S-G/CVD	geen hemodyn. bewaking	primair Swan-Ganz	secundair S-G/CVD	geen hemodyn. bewaking
	n	n	n	n	n	n
matige preëclampsie	7	3	8	—	2	6
ernstige preëclampsie	13	5	16	—	4	—
Amenorroe <34 weken	13	8	13	—	6	3
Amenorroe ≥34 weken	7	—	11	—	—	3

S-G = Swan-Ganz catheter

11.1. *Patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt (n=20)*

In totaal werden 20 nulliparae met preëclampsie primair met behulp van een Swan-Ganz catheter hemodynamisch bewaakt. Een aantal gegevens van deze patiënten zijn samengevat in Tabel 11.2.

Tabel 11.2. Gegevens bij opname van zwangeren die primair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Totale groep (n=20)	Amenorroe <34 weken (n=13)
Leeftijd (jaren)	26 (21-39)	27 (22-39)
Aménorroe (weken)	32½ (27-37)	30 (27-33)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	130 (113-146)	128 (113-147)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-130)	110 (100-130)
Hartfreq. (min ⁻¹)	100 (80-130)	100 (80-130)

Volgens de in hoofdstuk 3.4.2 gegeven classificatie hadden 7 zwangeren een matige en 13 een ernstige preëclampsie. Bij twee patiënten (16, 20) bleek achteraf waarschijnlijk sprake van een gesuperponeerde preëclampsie. De mediane diastolische bloeddruk bij opname bedroeg 110 mm Hg (spreiding 100-130). Bij 9 patiënten bestond tevens bij klinisch en echoscopisch onderzoek een foetale groeiachterstand. Klinische symptomen behorend bij het ziektebeeld als hoofdpijn, misselijkheid, visus klachten, bovenbuiksklachten of hyperreflexie waren bij 10 patiënten aanwezig. Bij 13 patiënten was de amenorroe bij opname minder dan 34 weken. De individuele patiëntengegevens zijn vermeld in Tabel B.1. in de bijlage.

De laboratoriumgegevens bij opname zijn samengevat in Tabel 11.3. Tien van de 20 patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarde + 1×SD die in paragraaf 6.4.2.1 is beschreven. Bij alle patiënten was een verhoogde urinezuurconcentratie aanwezig (referentiewaarde + 1×SD, paragraaf 6.4.2.2). Negen patiënten hadden leverfunctiestoornissen in de zin van verhoging van SGOT, SGPT en/of LDH (zie hoofdstuk 6.4.2.4). Bij 10 patiënten bestond een verlaagd aantal trombocyten. De combinatie van leverfunctiestoornissen en een verlaagd aantal trombocyten, bekend als het HELLP-syndroom (Weinstein, 1982), kwam bij 6 patiënten voor (no: 1, 5, 10, 12, 16 en 20). De individuele laboratoriumgegevens bij binnenkomst zijn vermeld in Tabel B.2. in de bijlage.

Bij 16 patiënten werd eerst het plasmavolume geëxpandeerd, waarna vasodilatatie werd toegepast (Tabel 11.3). Bij alle patiënten bestond een relatieve ondervulling blijkend uit een lage PCWD. De hoeveelheid toegediende plasma-expander varieerde tussen 1500 en 3500 ml, de dosering dihydrazine varieerde tussen 3 en 7 mg per uur. De mediane diastolische bloeddruk bij opname van 110 mm Hg (spreiding 100-130), toonde na toediening van een plasmavolume-expander een geringe daling, maar daalde na intraveneuze infusie van dihydrazine tot

Tabel 11.3. Hemodynamische gegevens van patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding) en behandeld volgens een protocol waarbij eerst plasmavolume-expansie en daarna vasodilatatie werd toegepast (n=16).

	Waarden voor behandeling	Waarden na plasmavol. exp.	p*	Waarden na dihydralazine	p**
Gem. bloeddruk (mm Hg)	130 (113-146)	122 3-136)	<0,01	103 (96-116)	<0,01
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 0-130)	105 -120)	NS	80 (75-100)	<0,01
Hartfreq. (min ⁻¹)	100 -130)	84 -110)	<0,01	88 (70-130)	NS
PCWD (mm Hg)	3 (1-5)	8 10)	<0,01	8 (7-9)	NS
RAD (mm Hg)	2 (0-3)	6 9)	<0,01	6 (5-9)	NS
HMV (l/min)	5,3 (4,0-6,2)	7,0 (5,8-9,0)	<0,01	8,3 (7,0-13,0)	<0,01
HMV-I (l/min/m ²)	2,85 (1,97-3,81)	3,88 (3,26-5,60)	<0,01	4,64 (3,94-7,02)	<0,01
TPR (dynes.sec.cm ⁻⁵)	1960 80-2580)	1275 73-1600)	<0,01	970 (627-1148)	<0,01

p*: in vergelijking met waarden voor behandeling; p**: in vergelijking met waarden na plasmavolume-expansie.

80 mm Hg (spreiding 75-100), zonder optreden van foetale nood. Bij 15 van de 16 patiënten (no 8 niet) trad een opvallende verbetering van de klinische toestand op, zowel subjectief als objectief. De individuele hemodynamische gegevens voor en na plasmavolume-expansie en na vasodilatatie zijn vermeld in de Tabellen B.3, B.4 en B.5 in de bijlage.

Bij vier patiënten met een relatief matige ondervulling werd getracht eerst het vaatbed te verwijden en vervolgens de relatieve ondervulling te bestrijden (Tabel 11.4). Er werd een goede reactie van de bloeddruk gezien, met een stijging van het HMV-I en een daling van de TPR. De reeds bestaande relatieve ondervulling nam, zoals werd verwacht, echter duidelijk toe, wat blijkt uit daling van de PCWD en de RAD. Tevens werd een toename gezien van de hartfrequentie, die ook na volume-expansie hoger bleef dan bij toepassing van het voorgaande protocol. Ook nam de urineproductie in alle gevallen af. Bij twee patiënten reageerde het foetale CTG met late deceleraties. Eerst nadat het plasmavolume was geëxpandeerd, daalde de bloeddruk, steeg het HMV-I verder en daalde de TPR tot waarden die in de normotensieve zwangerschap gebruikelijk zijn. Ook de foetale CTG-deceleraties verdwenen.

Tabel 11.4. Hemodynamische gegevens van patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding) en behandeld volgens een protocol waarbij eerst vasodilatatie en daarna plasmavolume-expansie werd toegepast (n=4).

	Waarden voor behandeling	Waarden na dihydralazine	Waarden na plasmavol. exp.
Gem. bloeddruk (mm Hg)	125 (123-130)	113 (103-117)	106 (103-110)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	100 (100-100)	90 (90-90)	82 (75-85)
Hartfreq. (min ⁻¹)	77 (70-100)	112 (85-115)	100 (93-104)
PCWD (mm Hg)	5 (3-6)	2 (0-3)	7 (6-8)
RAD (mm Hg)	2 (0-3)	0 (0-2)	5 (3-6)
HMV (l/min)	5.6 (4.7-6.7)	6.9 (5.8-9.9)	10.3 (7.5-11.4)
HMV-I (l/min/m ²)	2.85 (2.50-4.10)	4.16 (3.51-5.17)	4.82 (4.30-5.93)
TPR (dynes.sec.cm ⁻³)	1789 (1454-2178)	1326 (888-1420)	948 (701-1120)

Tabel 11.5. Laboratoriumgegevens van patiënten (n=20) die primair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Waarden voor behandeling	Waarden na behandeling	p
Hb (mmol/l)	8.1 (6.0-9.6)	7.0 (6.3-8.2)	<0.01
Ht (l/l)	0.39 (0.29-0.47)	0.34 (0.30-0.42)	<0.01
Urinezuur (mmol/l)	0.46 (0.32-0.71)	0.41 (0.27-0.52)	<0.01
Proteinurie (g/l)	1.6 (0.5-8.0)	1.1 (0.3-10.1)	<0.02
SGOT (U/l)	29 (13-395)	29 (15-295)	NS
SGPT (U/l)	28 (8-518)	24 (7-235)	NS
LDH (U/l)	344 (239-2577)	419 (188-1302)	NS
Trombocyten (×10 ⁹ /l)	117 (13-310)	118 (14-300)	NS
Kreatinine (Umol/l)	70 (51-154)	66 (48-140)	NS

Als gevolg van de plasmavolume-expansie daalde de hematocriet van mediaan 0,39 l/l (spreiding 0,29-0,47) naar mediaan 0,34 l/l (spreiding 0,30-0,42) en het urinezuur van mediaan 0,46 mmol/l (spreiding 0,32-0,71) naar mediaan 0,41 mmol/l (spreiding 0,27-0,52) (Tabel 11.5). Het effect van de behandeling op de uitscheiding van albumine in de urine na behandeling kan niet goed worden geïnterpreteerd, omdat eiwitrijke infusievloeistoffen werden gebruikt. Ondanks de eiwittoediening veranderde de uitscheiding echter nauwelijks. De leverfunctiestoornissen bij het HELLP-syndroom verbeterden in 5 van de 6 gevallen (bij patiënte 5 niet), terwijl in drie gevallen ook het aantal trombocyten toenam. Het serum kreatinine daalde van mediaan 70 $\mu\text{mol/l}$ (spreiding 51-154) naar 66 $\mu\text{mol/l}$ (spreiding 48-140). Ernstige complicaties ten aanzien van het ziektebeeld of ten aanzien van de behandeling deden zich niet voor. In twee gevallen trad na een aanvankelijke verbetering in het verloop van enkele uren fors oedeem op. In één geval herhaalde zich, ondanks een lage bloeddruk, een eclamptisch insult. Hieronder volgt de bespreking van de ziektegeschiedenis van deze patiënte.

Patiënte 5, Turkse, gravida I, para 0, 21 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 34 weken opgenomen wegens preëclampsie en groeivertraging van de foetus.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was, behoudens een te geringe uitzetting, tot enkele dagen voor opname ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die tevoren maximaal 140/75 mm Hg bedroeg, was tijdens de laatste dagen voor opname opgelopen. In dezelfde periode was het gewicht met 3 kg toegenomen. Patiënte had in verband met de foetale groeivertraging thuis bedrust en een zoutbeperkt dieet voorgeschreven gekregen.

Bij opname klaagde patiënte over hoofdpijn, tintelende vingers en pijn in epigastrio. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 160/110 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 slagen per minuut. Aan de enkels bestond een spoortje oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden afwijkingen gezien passend bij een hypertensie graad I. De fundus uteri reikte tot ruim halverwege tussen de navel en de processus xiphoideus, de foetale cortonen waren positief. Op grond van het CTG was er geen foetale nood. Bij echoscopisch onderzoek werd een groeiachterstand van ongeveer 6 weken vastgesteld. Het laboratoriumonderzoek toonde een hoge hematocriet (0,45), een proteinurie van 0,9 g/l, leverfunctiestoornissen en een laag aantal trombocyten, passend bij een HELLP-syndroom (zie Tabel B.2.).

Kort na opname kreeg patiënte een eclamptisch insult, dat met diazepam intraveneus werd gecoupeerd. Een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. De verkregen waarden zijn vermeld in Tabel B.3. Uit de verrichte metingen bleek dat er sprake was van een ondervuld vaatstelsel (PCWD 4 mm Hg, HVM-I $2,4 \text{ l/min/m}^2$), waarop in eerste instantie het plasmavolume werd geëxpandeerd met Haemacel, in een dosering van 250-500 ml/uur, onder continue monitoring. In totaal bleek bij deze patiënte 2200 ml te moeten worden toegediend om de PCWD te doen stijgen tot 8 mm Hg en het HVM-I tot 4 l/min/m^2 . De hemodynamische bevindingen na plasmavolume-expansie zijn vermeld in Tabel B.4.

Omdat de diastolische bloeddruk nog steeds verhoogd was (100 mm Hg), werd begonnen met intraveneuze toediening van dihydalazine per infusiepomp. Volstaan kon worden met een dosering van 5 mg/uur. Tijdens het verhogen van de dosering dihydalazine werd de wiggedruk constant gehouden door infusie van Haemacel. Hiermee werd een normale maternale hemodynamische toestand bereikt met een bloeddruk van 140/80 mm Hg (Tabel B.5). Het CTG wees niet op foetale nood.

De subjectieve toestand van patiënte was aanzienlijk verbeterd, zij had geen klachten meer. De laboratoriumbevindingen na stabilisering zijn vermeld in Tabel B.6., de leverafwijkingen en het aantal trombocyten waren verbeterd. Op de tweede dag na het begin van de hemodynamische bewaking kreeg patiënte, bij een stabiele hemodynamische toestand met een bloeddruk van 130/90 mm Hg, opnieuw een

eclamptisch insult. De CTG-registratie na het insult toonde kortdurende bradycardiën, waarna weer herstel optrad. Besloten werd geen risico te nemen en de zwangerschap te beëindigen. Er werd via sectio caesarea een dysmatuur meisje van 910 gram geboren met een Apgarscore van 7 na 5 minuten. De placenta bevatte infarcten.

Post partum normaliseerde de bloeddruk snel tot 130/80 mm Hg en verdween de proteïnurie. Het kind verkeert, na intensieve neonatale zorg, in goede toestand.

Conclusie: Ernstige preëclampsie en, kort na opname, eclampsie met HELLP-syndroom bij een zwangerschapsduur van 34 weken. De moederlijke circulatie werd met plasmavolume-expansie en vasodilatatie volledig genormaliseerd. Desondanks kreeg patiënte opnieuw een eclamptisch insult. Een genormaliseerde moederlijke circulatie vormt dus geen garantie voor het niet optreden van eclampsie.

Achttien van de 20 zwangeren bevielden van 19 levende kinderen (een gemelli-zwangerschap) met een mediaan geboortegewicht van 1700 gram (spreiding 910-2710) (zie Tabel 11.6). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,74 (spreiding 0,42-1,01). Vijf maal betrof het een jongetje, 14 maal een meisje. De mediane amenorroe bij de partus bedroeg 33 $\frac{1}{2}$ % week (spreiding 29 $\frac{3}{4}$ %-37 $\frac{1}{4}$ %). De mediane duur waarmee de zwangerschap kon worden verlengd bedroeg 6 dagen (spreiding 2-18). Tijdens deze verlenging bleef de foetale conditie afgemeten aan het CTG goed in alle gevallen of toonde een verbetering. Zes maal echter trad, na aanvankelijke verbetering, toch een zodanige verslechtering van het CTG op dat een sectio caesarea noodzakelijk werd geacht. Afgemeten aan de mediane Apgarscore van 9 (spreiding 7-10) is de start van de kinderen zeker goed te noemen. Ook later hebben zich bij deze kinderen geen ernstige complicaties voorgedaan.

Dertien maal werd de zwangerschap door middel van een sectio caesarea beëindigd. Viermaal gebeurde dit op maternale indicatie: tweemaal wegens het optreden van uitgesproken oedeem, eenmaal wegens hernieuwd optreden van een eclamptisch insult, eenmaal wegens toenemende proteïnurie. Zesmaal werd tot een

Tabel 11.6. Afloop van de zwangerschap bij patiënten (n=20) die primair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Totale groep (n=20)	Amenorroe bij opname <34 weken (n=13)
Amenorroe partus (weken)*	33 $\frac{1}{2}$ % (29 $\frac{3}{4}$ %-37 $\frac{1}{4}$ %)	32 $\frac{1}{2}$ % (29 $\frac{3}{4}$ %-34 $\frac{1}{2}$ %)
Observatietijd (dagen)	6 (2-18)	8 (3-18)
Geboortegewicht (gram)*	1700 (910-2710)	1480 (930-1860)
Geb. gewichtsindex*	0,74 (0,42-1,01)	0,74 (0,61-0,96)
Apgarscore na 5 min.*	9 (7-10)	8 (7-9)
Sectio (aantal)	13	10
maternale indic. (aantal)	4	6
foetale indic. (aantal)	6	4
amenorroe 34 weken bereikt	3	3
Vaginale bev. (aantal)	7	3
Jongetje (aantal)	6	2
Meisje (aantal)	15	11
IUVD (aantal)	2	2

IUVD beide bij 29 $\frac{3}{4}$ % week; *van de levend geboren.

sectio caesarea besloten op foetale indicatie. Driemaal wegens het bereiken van een amenorroe van 34 weken. Zeven patiënten bevielen per vaginam, vier kwamen spontaan in partu, bij drie patiënten werd de baring ingeleid met oxytocine.

Dertien van de 20 patiënten werden opgenomen bij een amenorroe van minder dan 34 weken. Elf van hen bevielen van een levend kind, met een mediaan geboortegewicht van 1480 gram (spreiding 930-1860). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,74 (spreiding 0,65-0,95). De mediane amenorroe bij opname van deze patiënten bedroeg 30 weken (spreiding 27-33). De mediane amenorroe bij de partus was 32 $\frac{1}{7}$ week (spreiding 29 $\frac{3}{7}$ -34 $\frac{5}{7}$). De mediane verlenging van de zwangerschap bedroeg 8 dagen (spreiding 3-18). Tweemaal trad intrauteriene vruchtdood op, eenmaal 14 dagen na verwijdering van de Swan-Ganz catheter bij een zwangere met matige preëclampsie doch zeer ernstige foetale groeivertraging, eenmaal onverwacht zonder voortekenen bij een zwangere met een goed op therapie reagerende ernstige preëclampsie. Deze twee ziektegeschiedenissen worden hierna besproken.

Patiënte 8. Nederlandse gravida I, para 0, 25 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 27 weken voor de tweede maal opgenomen wegens ernstige foetale groeiachterstand gepaard gaande met leverfunctiestoornissen bij de moeder.

De eerste opname vond vier weken tevoren plaats in verband met een foetale groeiachterstand en bovenbuiksklachten, die gepaard gingen met leverfunctiestoornissen en een trombopenie (SGOT 112 U/l, SGPT 161 U/l, LDH 821 U/l, Alk.fos. 124 mmol/l, bilirubine 16 mmol/l, trombocyten $75 \times 10^9/l$). De bloeddruk bedroeg 120/70 mm Hg, er was geen proteïnurie. Bij echografisch onderzoek van de galblaas werden geen afwijkingen vastgesteld. De leverfunctie en het trombocyten aantal herstelden spontaan. De waarschijnlijke diagnose werd gesteld op een niet-hypertensieve variant van het HELLP-syndroom. Patiënte werd op eigen verzoek ontslagen, doch bleef onder controle van de gynaecoloog.

Bij de tweede opname had patiënte geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek was de bloeddruk 130/80 mm Hg, de polsfrequentie 80 per minuut, geen proteïnurie. Aan de enkels bestond geen oedeem. De reflexen waren normaal. De fundus uteri reikte tot twee vingers onder de navel, de foetale cortonen waren positief. Een CTG-registratie leverde geen verdenking op het bestaan van foetale nood. Bij echografisch onderzoek werd een DBP gemeten overeenkomend met een zwangerschapsduur van ongeveer 23 weken. Patiënte werd behandeld met uitsluitend bedrust.

Op de zevende dag na opname steeg de diastolische bloeddruk in korte tijd tot 100 mm Hg en ontstond proteïnurie van 1,6 g/l. De overige laboratoriumbevindingen zijn vermeld in Tabel B.2. De diagnose preëclampsie werd gesteld en een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. Uit de verrichte metingen bleek dat er sprake was van een relatief ondervuld vaatstelsel (Tabel B.3), waarop het plasmavolume werd geëxpandeerd met Haemacel, in een dosering van 250-500 ml/uur, onder continue monitoring. In totaal bleek bij deze patiënte 1100 ml te moeten worden toegediend om de PCWD van 4 tot 9 mm Hg te doen stijgen en het HMV-I van 3,3 tot 3,9 l/min/m² (Tabel B.4).

Hoewel de diastolische bloeddruk 90 mm Hg was, werd toch begonnen met intraveneuze toediening van dihydalazine per infusiepomp in een dosering van 2 mg per uur. Tijdens het verhogen van de dosering dihydalazine werd de wiggedruk constant gehouden door infusie van Haemacel. De diastolische bloeddruk daalde tot 85 mm Hg, het HMV-I steeg tot bijna 5 l/min/m² (Tabel B.5). Bij CTG-registratie werd steeds een normaal beeld gezien. De laboratoriumbevindingen zijn vermeld in Tabel B.6.

De klinische conditie van patiënte was objectief aanzienlijk verbeterd, subjectief had zij veel klachten waarvoor noch bij klinisch, noch bij laboratoriumonderzoek een oorzaak werd gevonden. Zij werd toenemend angstig en raakte psychotisch. In hoeverre hier sprake zou kunnen zijn van het zogenaamde "IC-syndroom" kon niet worden nagegaan. Wegens de psychische gesteldheid werd de Swan-Ganz catheter op de derde dag verwijderd. Het inbrengen van een CVD-catheter werd door patiënte

geweigerd. De bloeddruk bleef redelijk onder controle (diastolisch 100-110 mm Hg). Bij echoscopie bleek dat er nauwelijks foetale groei optrad. De zwangerschapsduur en het geschatte foetale gewicht van ongeveer 600 gram deden de behandelend gynaecoloog besluiten af te zien van een sectio caesarea. Veertien dagen later bleek intrauteriene vruchtdood te zijn opgetreden. Twee dagen later werd, na stimulatie met een oxytocine-infuus, een dysmatuur meisje van 630 gram (2,3 percentiel) geboren. De placenta toonde multipale oude en recente infarcten.

Post partum daalde de bloeddruk tot 130/80 mm Hg en verdween de proteïnurie.

Patiënte 14. Nederlandse, gravida I, para 0, 31 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 28 weken opgenomen wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot een week voor opname ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die tevoren ten hoogste 130/80 mm Hg bedroeg, was in de laatste week gestegen tot 165/105 mm Hg en er was proteïnurie ontstaan van 6 g/l. Door de verloskundige was patiënte reeds een zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven wegens oedeem.

Bij opname klaagde patiënte over hoofdpijn, wazig zien en dikke handen en voeten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 160/115 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 per minuut. Aan de enkels bestond oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden geen afwijkingen gezien. De fundus uteri reikte tot twee vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Echoscopisch onderzoek toonde een foetus waarvan de grootte overeen kwam met de amenorroe. De CTG-registratie liet een acceleratief beeld zien. Laboratoriumonderzoek gaf een hoge hematocriet en een verlaagd aantal trombocyten (Tabel B.2).

Een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. Er bleek sprake te zijn van een relatief ondervulde circulatie met een PCWD van 2 mm Hg en een HMV-I van 3,2 l/min/m². Het plasmavolume werd geëxpandeed met Haemacel, in een dosering van 250-500 ml/uur, onder continue monitoring. Om een adequate vulling te verkrijgen tot een PCWD van 6 mm Hg en een HMV-I van 4,9 l/min/m², bleek bij deze patiënte 2100 ml te moeten worden toegediend (Tabel B.4).

Omdat de diastolische bloeddruk daarna nog 110 mm Hg bedroeg, werd begonnen met intraveneuze toediening van dihydrazine per infusiepomp in een uiteindelijke dosering van 6 mg/uur. Tijdens het verhogen van de dosering dihydrazine werd de wiggedruk constant gehouden door infusie van Haemacel. Met deze behandeling werd een diastolische bloeddruk van 80 mm Hg bereikt (Tabel B.5). Bij CTG-registratie werd steeds een normaal, variabel patroon gezien. Aangezien de hartfrequentie van patiënte tot 130 per min steeg, werd getracht de dosering dihydrazine te minderen, omdat daardoor de bloeddruk weer steeg en het HMV afnam, werd ook metoprolol intraveneus toegediend in een dosering van 6 mg per uur. Hiermee werd een hartfrequentie van 80 per min bij een HMV van 8,7 l/min verkregen. Een duidelijke reden voor dit reactiepatroon werd niet gevonden, mogelijk dat het toch een effect van de dihydrazine is geweest.

De klinische conditie van patiënte was bij dit alles aanzienlijk verbeterd, zij had geen klachten meer, er bestond echter nog wel een trombopenie. De laboratoriumgegevens zijn vermeld in Tabel B.6.

Op de 6e dag na het begin van de monitoring werd de Swan-Ganz catheter verwijderd en vervangen door een CVD-catheter. De verdere behandeling gebeurde op geleide van de CVD.

Op de 10e dag, bij een klinisch ongecompliceerd lijkend beloop, werd geen hartactie van de foetus meer geregistreerd. Het bestaan van intrauteriene vruchtdood werd door middel van echoscopie bevestigd. Zestien dagen na opname werd de baring ingeleid en er werd een derde graads gemacereerd jongetje van 1130 gram (5-10 percentiel) geboren. De placenta vertoonde talrijke infarcten.

Post partum daalde de bloeddruk in enkele dagen tot 130/80 mm Hg, de proteïnurie verdween.

Bespreking

Door middel van behandeling met plasmavolume-expansie en vasodilatatie op geleide van hemodynamische gegevens verkregen met behulp van een Swan-Ganz catheter kon het preëclamptische syndroom symptomatisch worden bestreden. De

vullingstoestand van de patiënten was bekend, zodat de gestoorde circulatoire verhoudingen bij de zwangere konden worden gecorrigeerd. Het blijkt mogelijk te zijn om de circulatoire afwijkingen die zich bij het preëclampsische syndroom voordoen volledig te corrigeren, inclusief de bloeddruk. Ook verschillende laboratoriumwaarden verbeterden onder de therapie. Men kan niet zonder meer aannemen dat dit ook een verbetering van de functie inhoudt, daar ook verdunning een rol zal spelen. Hierdoor kan de patiënte in een goede conditie worden gebracht, en vormt de "moederlijke zijde" van het preëclampsische syndroom geen onoverkomelijk probleem. Ook kan men met deze methode met zekerheid een pre-placentaire oorzaak (ondervulling) voor een bestaande placenta-insufficiëntie op het spoor komen en behandelen. Het bleek echter in vele gevallen niet mogelijk te zijn om de "foetale zijde" zodanig te beïnvloeden dat een amenorroe van 34 weken werd bereikt. Hoewel vooral bij patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren een belangrijke verlenging van de zwangerschapsduur kon worden bereikt, werd slechts in drie gevallen de nagestreefde amenorroe van 34 weken bereikt.

Bij de vier patiënten bij wie eerst vasodilatatie werd toegepast bleek, zoals verwacht, de matige ondervulling toe te nemen, blijkend uit de daling van zowel RAD als PCWD en uit de verminderde urineproductie. De stijging van het HMV kan deels door afterload reductie, deels door stijging van de hartfrequentie worden verklaard. Uit het verloop van de hartfrequentie bij deze patiënten kan worden afgeleid dat de stijging deels gevolg is van de vaatverwijding, deels van de toegenomen ondervulling, immers na plasmavolume-expansie daalt deze weer. Eerst nadat het plasmavolume is geëxpandeerd werd een hemodynamisch goede toestand verkregen. Uit het feit dat bij twee patiënten na vasodilatatie late deceleraties in het foetale CTG optraden, die na plasmavolume-expansie verdwenen, kan wellicht worden afgeleid dat de toch al niet optimale uteroplacentaire doorstroming verder verminderde als gevolg van de medicamenteuze vasodilatatie bij een relatieve hypovolemie.

Ten aanzien van de volgorde van de behandeling lijkt toepassing van eerst plasmavolume-expansie het meest rationeel gezien het feit dat alle patiënten een relatieve ondervulling hadden.

Resultaten bij patiënten met een HELLP-syndroom

Achtereenvolgens worden de individuele ziektegeschiedenissen besproken van 5 patiënten met een HELLP-syndroom (no 1, 10, 12, 16 en 20). De ziektegeschiedenissen van de zesde zwangere (no 5) met een HELLP-syndroom is reeds in paragraaf 11.1.1 besproken. De tabellen waarnaar wordt verwezen bevinden zich in de bijlage.

Patiënte 1. Turkse, gravida I, para 0, 23 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 30 weken opgenomen wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot twee dagen voor opname ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die maximaal 130/80 mm Hg was geweest, was in enkele dagen

opgelopen tot 160/105 mm Hg en er was proteïnurie ontstaan. In een week tijd was het gewicht met 2 kg toegenomen. Patiënte had een matig zoutbeperkt dieet voorgeschreven gekregen.

Bij binnenkomst klaagde patiënte over hoofdpijn, misselijkheid en tintelende vingers. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 160/110 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 120 slagen per minuut. Aan de enkels bestond een spoortje oedeem. Er was hyperreflexie. In de oogfundus waren geen afwijkingen. De fundus uteri reikte tot twee vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Een CTG-registratie liet geen afwijkingen zien die zouden kunnen wijzen op foetale nood. De grootte van de foetus leek, ook bij echoscopisch onderzoek, redelijk te passen bij de duur van de amenorroe. Bij laboratoriumonderzoek bleken er, behalve een proteïnurie van 8 g/l, leverfunctiestoornissen, een hoog bilirubinegehalte, een lage hemoglobineconcentratie en een laag trombocyten aantal te bestaan, wijzend op een HELLP-syndroom (zie Tabel B.2).

Een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. De PCWD (4 mm Hg) en het HMV-I (3 l/min/m^2) waren laag, passend bij relatieve ondervulling. Patiënte werd behandeld met plasmavolume-expansie en dihydraalazine intraveneus. Bij CTG-registratie werd steeds een bevredigend beeld gezien. Na stabilisatie was de diastolische bloeddruk 80 mm Hg en het HMV-I 4.2 l/min/m^2 . De klinische toestand van patiënte was na twee dagen behandelen aanzienlijk verbeterd, de klachten van misselijkheid, hoofdpijn en tintelende vingers waren verdwenen. De laboratoriumbevindingen toonden dat de leverfuncties waren verbeterd en het aantal trombocyten was gestegen (zie Tabel B.6).

Hoewel er een stabiele situatie was ontstaan, nam de proteïnurie aanzienlijk toe, 25 gram per 24 uur. Ondanks albumine infusen daalde de colloïd osmotische druk tot 13,5 mm Hg en werd voor het ontstaan van longoedeem gevreesd. Het plasmavolume werd verkleind om de wiggedruk te laten dalen, wat gepaard ging met stijging van de bloeddruk. Daarom werd besloten de zwangerschap te beëindigen.

Drie dagen na overplaatsing werd per sectionem caesaream een prematuur meisje van 1160 gram (10-25 percentiel) geboren met een Apgarscore van 7 na 5 minuten. De placenta toonde multipel verse en oude infarcten.

Zes weken post partum bedroeg de bloeddruk 130/80 mm Hg, de proteïnurie was na 3 maanden verdwenen. Het kind verkeerde toen in een goede toestand.

Patiënte 10. Surinaamse, gravida I, para 0, 35 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 32 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens groeivertraging van de foetus.

De voorgeschiedenis vermeldde dat bij patiënte in het verleden een myoom verwijderd was. Vanaf de 24e week werd patiënte poliklinisch gecontroleerd door een gynaecoloog in verband met een echoscopisch bevestigde foetale groeiachterstand. De bloeddruk bedroeg maximaal 140/80 mm Hg. Patiënte werd gedurende drie weken behandeld met bedrust en had een zoutbeperkt dieet gekregen.

In de 34e week ontstond oedeem en ontwikkelden zich lever- en nierfunctiestoornissen, alsmede een trombopenie. Tezelfdertijd steeg de bloeddruk tot 140/90 mm Hg en ontstond er proteïnurie. De diagnose preëclampsie met HELLP-syndroom (op grond van het sterk verhoogde bilirubine en LDH) werd gesteld en patiënte werd overgeplaatst voor intensieve behandeling.

Bij opname had patiënte geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 140/100 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 slagen per minuut, aan de enkels was een spoortje oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien. De fundus uteri reikte tot 1/4 tussen navel en processus xiphoïdeus, de foetale cortonen waren positief. Echoscopisch onderzoek wees op een geringe foetale groeiachterstand. Een CTG-registratie gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van foetale nood. Laboratoriumonderzoek leverde een geringe proteïnurie op (0,5 g/l), gestoorde lever- en nierfuncties en een trombocyten aantal van $45 \times 10^9/l$.

Een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. De behandeling geschiedde volgens het eerder beschreven protocol met plasmavolume-expansie en vasodilatatie. Na stabilisatie was de diastolische bloeddruk 80 mm Hg, het HMV-I 4.5 l/min/m^2 . Bij CTG-registratie werd steeds een normaal acceleratief beeld gezien. De transaminasewaarden werden lager, het aantal trombocyten nam langzaam toe (Tabel B.6).

De klinische conditie van patiënte bleef bij dit alles goed. Op de vijfde dag na het begin van de behandeling ontstond in het verloop van enkele uren oedeem aan alle extremiteten en in het gelaat. De wiggedruk daalde tot 5 mm Hg, het HMV-I daalde tot 3.6 l/min/m^2 , de bloeddruk bleef ongewijzigd. De transaminasewaarden liepen weer op en het trombocyten aantal daalde. Gezien de zwangerschapsduur

van 33 weken en een geschat foetaal gewicht van 1500 gram, werd besloten geen risico te nemen en de zwangerschap te beëindigen. Via sectio caesarea werd een meisje van 1680 gram (5-10 percentiel) met een Apgarscore van 9 na 5 minuten geboren. De placenta (580 gram) toonde infarcering en verkalkingen.

Post partum werd de bloeddruk in enkele dagen 130/85 mm Hg en de proteïnurie verdween. Ook de laboratoriumafwijkingen verdwenen in het verloop van de eerste week. Het kind verkeert in goede toestand.

Patiënte 12. Nederlandse, gravida I, para 0, 22 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 30 weken wegens preëclampsie en gestoorde leverfuncties, overgeplaatst naar onze afdeling vanuit een ander ziekenhuis.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname elders werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot twee dagen voor opname ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die tevoren maximaal 130/80 mm Hg bedroeg, was plotseling opgelopen tot 150/100 mm Hg gepaard gaande met leverfunctiestoornissen en proteïnurie. Patiënte kreeg bedrust en een zoutbeperkt dieet voorgeschreven. Omdat de toestand niet verbeterde werd zij, een dag na opname elders, naar ons ziekenhuis overgeplaatst.

Bij opname klaagde patiënte over hoofdpijn, misselijkheid en tintelende vingers. Bij lichamelijk onderzoek was de bloeddruk 180/130 mm Hg, de polsfrequentie 100 slagen per minuut. Aan de enkels bestond oedeem. De foetus uteri reikte tot 1/4 tussen de navel en de processus xiphoideus, de foetale cortonen waren positief. Er was hyperreflexie. Bij fundoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gezien. Een CTG-registratie toonde een normaal foetaal hartfrequentie patroon. Bij echoscopisch onderzoek leek de grootte van de foetus overeen te komen met de duur van de amenorroe. Laboratoriumonderzoek bevestigde de diagnose HELLP-syndroom (Tabel B.2).

Een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. De PCWD was 5 mm Hg, het HMV-I was laag (2,8 l/min/m²). De TPR was zeer hoog (2300 dynes.sec.cm⁻³). De behandeling geschiedde volgens het eerder beschreven protocol. Na toediening van plasma, plasmavervangingsmiddelen en dihyralazine was de diastolische bloeddruk rond 90 mm Hg bij een HMV-I van 4,5 l/min/m² en een TPR van 1100 dynes.sec.cm⁻³. Bij CTG-registratie werd steeds een bevredigend foetaal hartfrequentie patroon gezien. De klinische conditie van patiënte was aanzienlijk verbeterd, de klachten van misselijkheid, hoofdpijn en tintelende vingers waren verdwenen. De leverfuncties verbeterden snel, het aantal trombocyten was weer opgelopen (zie Tabel B.6).

Na drie dagen werd de Swan-Ganz catheter verwijderd en werd de behandeling voortgezet op geleide van de CVD. Hoewel er een stabiele situatie was ontstaan, namen de oedemen, na aanvankelijk te zijn afgenomen, weer toe, steeg op de 10e dag opnieuw de bloeddruk, verslechterden de leverfuncties en daalde het aantal trombocyten. Het CTG gaf geen aanwijzingen voor het bestaan van foetale nood. Omdat de zwangerschapsduur inmiddels tot 31 weken en 2 dagen was gevorderd, werd besloten de zwangerschap te beëindigen.

Via sectio caesarea werd een meisje van 1335 gram (10-25 percentiel) met een Apgarscore van 9 na 5 minuten geboren. De placenta (240 gram) toonde multiële verse en oude infarcten.

Post partum daalde de bloeddruk tot 140/85 mm Hg, de proteïnurie verdween, alle laboratoriumwaarden werden binnen een week normaal. Het kind verkeert in goede toestand.

Patiënte 16. Surinaamse, gravida I, para 0, 25 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 34 weken wegens preëclampsie en bovenbuikspijn vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname elders werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot drie dagen voor de opname ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die ten hoogste 135/80 mm Hg had bedragen, was in het verloop van 3 dagen opgelopen tot 150/100 mm Hg en er was een proteïnurie van 6,9 g/l ontstaan. Patiënte had een zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven gekregen. Omdat de bloeddruk hoog bleef en patiënte bleef klagen over hoofdpijn en pijn in de rechter bovenbuik, werd zij overgeplaatst voor intensieve behandeling.

Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 170/110 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 slagen per minuut. Aan de enkels bestond geen oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie

werden geen afwijkingen gezien. De fundus uteri reikte tot halverwege de navel en de processus xiphoideus, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek leek de grootte van de foetus overeen te komen met de amenorroe. Een CTG-registratie liet een acceleratief beeld zien. Het laboratoriumonderzoek leverde gestoorde leverfuncties op en een trombopenie (Tabel B.2).

De diagnose preëclampsie met HELLP-syndroom werd gesteld en een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. De lage PCWD van 3 mm Hg en het lage HMV-I van 3,5 l/min/m² wezen op relatieve ondervulling. Na behandeling met plasmavolume-expansie en vasodilatatie volgens het geldende protocol werd een stabiele diastolische bloeddruk van 90 mm Hg verkregen, bij een HMV-I van 4,7 l/min/m².

De CTG-registraties toonden steeds een bevredigend beeld. De klinische toestand van de patiënte verbeterde. Een dag na het begin van de behandeling raakte patiënte spontaan in partu. Gezien de zwangerschapsduur van 34 weken en de nog bestaande tekenen van het HELLP-syndroom werd geen poging ondernomen de zwangerschap te verlengen. Per vaginam werd een meisje van 1860 gram (10-25 percentiel) met een Apgarscore van 9 na 5 minuten geboren. Het neonatale beloop was ongecompliceerd. De placenta (420 gram) toonde talrijke infarcten.

In het kraambed daalde de bloeddruk niet en was antihypertensieve medicatie noodzakelijk. Met 100 mg atenolol per dag bedroeg de bloeddruk bij ontslag 150/80 mm Hg. De proteïnurie en de leverfunctiestoornissen waren toen geheel verdwenen, nacontrole werd niet door ons verricht.

Patiënte 20, Nederlandse, gravida I, para 0, 24 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 33½ week vanuit een ander ziekenhuis opgenomen wegens preëclampsie en pijn rechts in de bovenbuik.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname elders werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot drie dagen voor opname ongecompliceerd verlopen. Reden van opname was pijn in de rechter bovenbuik. Daarbij was de bloeddruk, die voordien 130/80 mm Hg was geweest, in het verloop van 2 dagen opgelopen tot 145/100 mm Hg en er was een proteïnurie van 2,5 g/l ontstaan. Patiënte had een zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven gekregen. Omdat de bloeddruk hoog bleef en patiënte bleef klagen over hoofdpijn en pijn in de rechter bovenbuik, werd zij overgeplaatst voor intensieve behandeling.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een bloeddruk van 180/110 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 slagen per minuut. Aan de enkels bestond geen oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden geen afwijkingen gezien. De fundus uteri reikte tot halverwege tussen de navel en de processus xiphoideus, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek leek de grootte van de foetus overeen te komen met de duur van de amenorroe. Een CTG-registratie liet een acceleratief patroon zien. Laboratoriumonderzoek leverde een proteïnurie op van 6 g/l, verhoogde transaminase- en LDH-waarden en een trombopenie van $14 \times 10^9/l$ (Tabel B.2). Er bestond dus een preëclampsie met HELLP-syndroom. Via de V. cubiti werd een Swan-Ganz catheter ingebracht. Omdat bij deze patiënte de PCWD 5 mm Hg bedroeg en het HMV-I ruim 4 l/min/m² bij een bloeddruk van 170/100 (zie Tabel B.2) werd begonnen met vasodilatatie met behulp van dihydalazine intraveneus. Bij een dosering van 4 mg/uur werd de diastolische bloeddruk nauwelijks lager (170/90 mm Hg), maar wel daalde de PCWD tot 1 mm Hg en nam de urineproductie af. Daarom werd alsnog plasmavolume-expansie toegepast, waarmee een bloeddruk van 150/85 mm Hg bij een PCWD van 7 mm Hg en een HMV-I van 4,4 l/min/m² werd verkregen.

De CTG-registraties gaven geen aanwijzingen voor het bestaan van foetale nood. De klinische conditie van de patiënte verbeterde duidelijk, de pijn in de rechter bovenbuik verdween. De leverfuncties verbeterden en het aantal trombocyten begon te stijgen (Tabel B.6).

Twee dagen na het begin van de behandeling raakte patiënte spontaan in partu. Gezien de zwangerschapsduur van 34 weken werd geen poging ondernomen de zwangerschap te verlengen. Per vaginam werd een meisje van 1860 gram (10-25 percentiel) met een Apgarscore van 9 na 5 minuten geboren. Het neonatale beloop was ongecompliceerd. De placenta (400 gram) toonde talrijke infarcten.

Post partum werd de bloeddruk niet normaal en was antihypertensieve behandeling noodzakelijk. Met 100 mg atenolol per dag bedroeg de bloeddruk bij ontslag 150/80 mm Hg, de proteïnurie en de leverfunctiestoornissen waren geheel verdwenen. Nacontrole werd niet door ons verricht.

Een uitgebreide bespreking van de resultaten bij alle patiënten in de periode 1982 tot en met 1984 met een HELLP-syndroom volgt in paragraaf 11.4. Er zitten in deze groep dus mogelijk twee patiënten met een bestaande (essentiële?) hypertensie.

11.2. *Patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt*

In totaal werden 14 patiënten met preëclampsie (8 nulliparae en 6 parae), na een initiële conservatieve behandeling, in tweede instantie op geleide van een CVD of een Swan-Ganz catheter behandeld. Bij 9 patiënten was er een ernstige, bij 5 patiënten een matige preëclampsie. Viermaal werd gebruik gemaakt van een CVD-catheter, 10 maal van een Swan-Ganz catheter. Vanwege de kleine aantallen en de uiteenlopende therapie tevoren, worden hier nulliparae en parae tezamen besproken. Een aantal gegevens van deze patiënten zijn samengevat in Tabel 11.7. Alle patiënten hadden bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken.

Tabel 11.7. Gegevens bij opname van zwangeren (n=14) die secundair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

Leeftijd (jaren)	28 (19-34)
Amenorroe (weken)	28½ (24-33)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	128 (113-168)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	108 (90-135)
Hartfreq. (min ⁻¹)	100 (80-160)

Bij 6 patiënten bleek bij klinisch en echoscopisch onderzoek een foetale groeiachterstand te bestaan. Klinische symptomen behorend bij het ziektebeeld als hoofdpijn, misselijkheid, visus klachten, bovenbuiksklachten of hyperreflexie waren bij 9 patiënten aanwezig. De individuele patiëntengegevens zijn vermeld in Tabel B.7 in de bijlage.

Vier patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarde + 1×SD die in paragraaf 6.4.2.1 is beschreven. Bij 12 patiënten was een verhoogd urinezuur aanwezig. Zes patiënten hadden leverfunctiestoornissen in de zin van verhoging van SGOT, SGPT en/of LDH (zie Hoofdstuk 6.4.2.4). Bij 5 patiënten bestond een verlaagd aantal trombocyten. De combinatie van leverfunctiestoornissen en een verlaagd aantal trombocyten, het HELLP-syndroom, kwam bij 4 patiënten voor (no. 2, 4, 6 en 13). De individuele laboratoriumgegevens zijn vermeld in Tabel B.8 in de bijlage.

De mediane diastolische bloeddruk, die bij aanvang (dus na initiële behandeling) van de hemodynamische metingen 108 mm Hg (spreiding 90-135) bedroeg, daalde na behandeling tot 90 mm Hg (spreiding 75-100) (Tabel 11.8). De plasmavolume-expansie bij de 7 patiënten die ondervuld waren, kwam tot uiting in een daling van de hematocriet en in een daling van de urinezuurconcentratie in serum. De uit-

scheiding van albumine in de urine veranderde na behandeling niet, ondanks het feit dat eiwitrijke infusievloeistoffen werden gebruikt. Leverfunctiestoornissen verbeterden in alle gevallen, waarbij ook het aantal trombocyten toenam. Het serum kreatinine steeg van mediaan 74 $\mu\text{mol/l}$ (spreiding 58-104) naar 88 $\mu\text{mol/l}$ (spreiding 47-117).

Vier maal bleek dat in de periode voorafgaande aan het inbrengen van de Swan-Ganz- of de CVD-catheter, patiënte overvuld was geraakt waardoor longoedeem was ontstaan (no. 1, 4, 6 en 9), wat het gevaar van ongecontroleerd toepassen van volume-expansie onderstreept. Vanzelfsprekend kan niet goed worden beoordeeld of deze patiënten bij binnenkomst eigenlijk wel ondervuld waren, hoewel de hematocriet bij binnenkomst aanzienlijk hoger was dan die op het moment van inbrengen van de catheter (vermeld in de Tabel B.8). Slechts in drie gevallen bleek de voorafgaande therapie tot een adequate vullingstoestand te hebben geleid. De overige 7 patiënten waren, ondanks plasmavolume-expansie, nog relatief ondervuld.

Tabel 11.8. Hemodynamische gegevens van patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding) en behandeld met plasmavolume-expansie en vasodilatatie (n=14).

	Initiële waarden*	Waarden na behandeling
Gem. bloeddruk (mm Hg)	128 (113-168)	110 (103-130)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	108 (90-135)	90 (75-100)
Hartfreq. (min^{-1})	100 (80-160)	93 (76-120)
PCWD (mm Hg) (n=10)	10 (3-23)	8 (7-10)
RAD (mm Hg)	4 (0-11)	5 (3-8)
HMV (l/min) (n=10)	7,4 (4,4-10,6)	9,3 (7,2-11,1)
HMV-I (l/min/m^2) (n=10)	3,80 (2,14-5,82)	4,88 (3,51-6,15)
TPR (dynes.sec.cm^{-2}) (n=10)	1424 (883-2054)	971 (792-1167)

*Verkregen na het inbrengen van de Swan-Ganz catheter.

Tabel 11.9. Laboratoriumgegevens van patiënten (n=14) die secundair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Initiële waarden*	Waarden na behandeling
Hb (mmol/l)	6,9 (5,6-9,8)	6,7 (5,6-9,0)
Ht (l/l)	0,34 (0,26-0,49)	0,32 (0,26-0,42)
Urinezuur (mmol/l)	0,46 (0,25-0,58)	0,43 (0,27-0,55)
Proteïnurie (g/l)	3,8 (0,6-9,6)	4,2 (0,7-13,7)
SGOT (U/l)	25 (14-270)	26 (17-42)
SGPT (U/l)	16 (6-235)	19 (11-51)
LDH (U/l)	352 (206-1256)	399 (229-885)
Trombocyten ($\times 10^9/\text{l}$)	154 (23-258)	135 (65-225)
Kreatinine ($\mu\text{mol/l}$)	74 (58-104)	88 (47-117)

*Verkregen na het inbrengen van de Swan-Ganz catheter.

De ziektegeschiedenissen van de patiënten bij wie overvulling optrad worden hieronder besproken:

Patiënte 1. Nederlandse, gravida II, para I, 28 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 28 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis vermeldde de geboorte van een pre- en dysmatuur meisje per sectionem bij een zwangerschapsduur van 34 weken. De indicatie voor de sectio was zwangerschapshypertensie en intra-uteriene groeivertraging. Tot het moment van opname elders werd patiënte poliklinisch gecontroleerd door een gynaecoloog. De zwangerschap was tot de 25e week ongecompliceerd verlopen, waarna de bloeddruk, die tevoren niet hoger dan 130/80 mm Hg was geweest, opliep tot 160/105 mm Hg. Patiënte werd elders opgenomen en kreeg een matig zoutbeperkt dieet, diazepam 3 maal daags 5 mg en bedrust voorgeschreven. Desalniettemin steeg de bloeddruk verder en er ontstond proteïnurie, waarom patiënte werd overgeplaatst naar het AZR-D.

Bij opname had patiënte geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 190/125 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 100 slagen per minuut. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden geen afwijkingen gevonden. De fundus uteri reikte tot twee vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek kwam de grootte van de foetus overeen met de zwangerschapsduur. Een CTG-registratie liet een acceleratief beeld zien. Laboratoriumonderzoek gaf een proteïnurie van 5.5 g/l, een Hb van 5,6 mmol/l, een verhoogde urinezuurconcentratie, marginaal gestoorde lever- en nierfuncties (Tabel B.8).

De diagnose preëclampsie werd gesteld en patiënte werd, in afwijking van het protocol, behandeld met methyldopa 3 maal daags 250 mg en diazepam 3 maal daags 10 mg per os; het plasmavolume werd geëxpandeerd op geleide van de vochtbalans. Omdat de bloeddruk onvoldoende reageerde (170/115 mm Hg) werd na twee dagen het beleid gewijzigd en kreeg patiënte dihydalazine per continue infusie tot 2,5 mg/uur en diazepam 1 mg/uur. Hierop werd een redelijk stabiele situatie bereikt met een bloeddruk van ongeveer 160/110 mm Hg. Er ontstond vochtretentie, die met mannitolinfusie werd bestreden. Het dagelijks vervaardigde CTG vertoonde een strak patroon (toegeschreven aan de diazepaminfusie) zonder deceleraties. Vanaf de 10e dag ontspoorde de toestand ondanks verhoging van de dosis dihydalazine tot 6 mg per uur en de diazepam tot 2,5 mg per uur. Tevens ontstonden klachten van hoofdpijn, braken en pijn in epigastrio. Bij lichamelijk onderzoek bestond er fors oedeem aan enkels, handen en gelaat en hyperreflexie. Op de 14e dag werd patiënte dyspnoeisch, fysisch diagnostisch en op de thorax-foto waren er aanwijzingen voor longoedeem.

Er werd een Swan-Ganz catheter ingebracht. Er bleek een wiggedruk te bestaan van 23 mm Hg en dus een overvulde circulatie. Het HVM-I was met 5,3 l/min/m² normaal (zie Tabel B.9). Patiënte werd behandeld met hoge doses furosemide intraveneus. Hiermee daalde de PCWD tot beneden 10 mm Hg, het HVM-I daalde tot 4,8 l/min/m². Desondanks verbeterde de klinische toestand niet en werd besloten de zwangerschap te beëindigen door middel van een sectio caesarea. Vijftien dagen na opname werd een meisje van 1010 gram (5-10 percentiel) met een Apgarscore van 8 na 5 minuten geboren. Het kind heeft zich verder goed ontwikkeld. De placenta woog 240 gram en was voor 20% geïnfarceerd.

Patiënte werd 27 dagen na opname ontslagen, er bestond nog een geringe proteïnurie, de bloeddruk was 150/90 mm Hg met 100 mg metoprolol per dag. Waarschijnlijk is hier sprake geweest van een reeds bestaande hypertensie met gesuperponeerde preëclampsie. Nacontrole werd niet door ons verricht.

Patiënte 4. Nederlandse, gravida I, para 0, 21 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 24 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis leverde geen bijzonderheden op. Tot het moment van opname elders, bij 23½ week, werd patiënte gecontroleerd door de huisarts. De zwangerschap was tot de 23e week van de zwangerschap ongecompliceerd verlopen. De bloeddruk, die maximaal 130/80 mm Hg had bedragen, was opgelopen tot 140/100 mm Hg, er was proteïnurie ontstaan en er was een gewichtstoename van 4 kg in 6 weken. Patiënte werd behandeld met bedrust, een zoutbeperkt dieet, 3 maal daags 250 mg methyldopa en intraveneuze toediening van 500 ml plasma en 500 ml Rheomacrodex per 24 uur. Vier dagen na opname elders werd patiënte overgeplaatst naar het AZR-D.

Bij opname had zij geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 180/110 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 66 slagen per minuut. Aan de enkels geen oedeem. Er bestond hyperreflexie. Bij fundoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het CTG werd als normaal beoordeeld. De fundus uteri reikte tot een vinger boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek werd een kind gezien conform een amenorroe van 24 weken. Het laboratoriumonderzoek gaf een proteïnurie van 9,5 g/l, licht gestoorde lever- en nierfunctie en een trombopenie van $66 \times 10^9/l$ (HELLP-syndroom) (Tabel B.8).

Patiënte werd behandeld met bedrust, de therapie met methyldopa werd voortgezet, 3 maal daags 500 mg diazepam per os 3 maal daags 5 mg en 2000 ml glucose/zout en 250 ml Albumine intraveneus per 24 uur, op geleide van de vochtbalans. Met dit beleid werd een acceptabele bloeddruk verkregen van 160/95-100 mm Hg. Vanaf de 4e dag werd in verband met een stijgende bloeddruk dihyalazine intraveneus toegevoegd in een dosering van 6 mg per uur. De laboratoriumwaarden verslechterden. Op de 11e dag werd patiënte toenemend dyspnoeïsch met fysisch diagnostisch en op de thorax-foto tekenen van longoedeem. Er werd een Swan-Ganz catheter ingebracht, de PCWD was 17 mm Hg, er was dus een (iatrogeen) overvulde circulatie. Patiënte werd behandeld met furosemide intraveneus, labetalol per os en 4 liter O₂ per neussonde. Hiermee werd een normale hemodynamische toestand bereikt en verbeterde de klinische toestand van patiënte. De bloeddruk bleef rond 80-90 mm Hg diastolisch met 3 maal daags 400 mg labetalol per os en dihyalazine intraveneus 4 mg per uur. De proteïnurie bleef bestaan, het aantal trombocyten nam toe (Tabel B.11). De CTG-registraties wezen niet op foetale nood. Na drie dagen werd de Swan-Ganz catheter verwijderd en werd de behandeling voortgezet op geleide van de CVD.

Hoewel er een stabiele situatie was ontstaan, werden op de 28e dag na opname geen foetale harttonen meer gehoord, een echoscopisch onderzoek bevestigde de diagnose intrauteriene vrucht dood. Op de 31e dag geraakte patiënte spontaan in partu en er werd een levenloos derde graads gemacereerd jongetje van 995 gram (10-25 percentiel) geboren. De placenta (160 gram) toonde multipale versen en oude infarcten.

Post partum werd de bloeddruk snel normaal (140/85 mm Hg) met 3 maal daags 400 mg labetalol, de proteïnurie bedroeg, bij ontslag, nog 10 g/24 uur. Vier maanden post partum was de proteïnurie verdwenen en was de nierfunctie genormaliseerd. De bloeddruk bedroeg toen zonder medicatie 130/90 mm Hg, dat wil zeggen nog steeds een voor de leeftijd hoge diastolische bloeddruk. Mogelijk is ook hier sprake geweest van een preëxistente hypertensie met een gesuperponeerde preëclampsie.

Patiënte 6, Nederlandse, gravida I, para 0, 25 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 28 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname werd patiënte gecontroleerd door een gynaecoloog. De zwangerschap was tot een week voor opname ongecompliceerd verlopen. Patiënte werd elders opgenomen in verband met het feit dat de bloeddruk, die steeds 135/80 mm Hg bedroeg, in de laatste week was opgelopen tot 150/100 mm Hg; zij was te veel in gewicht aangekomen en er was proteïnurie van 8,5 g/l ontstaan. Patiënte had een matig zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven gekregen, alsmede diazepam en dihyalazine intraveneus (2 mg per uur).

Bij opname had patiënte geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 180/130 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 150 slagen per minuut. Over de basale longvelden werden geringe crepitasies gehoord. Aan de enkels geen oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie waren geen afwijkingen. De fundus uteri reikte tot drie vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek werd een foetus gezien conform een amenorroe van ongeveer 26 weken. Een CTG-registratie liet een matig variabel beeld zien. De laboratoriumbevindingen zijn vermeld in Tabel B.8. De leverfuncties waren licht gestoord, er bestond een trombopenie van $50 \times 10^9/l$ (HELLP-syndroom). Een thorax-foto liet gering oedeem zien.

De diagnose preëclampsie werd gesteld. De elders ingestelde behandeling werd gecontinueerd, in verband met de tachycardie werd atenolol 2 mg per uur intraveneus toegevoegd, verder werd furosemide intraveneus gegeven in verband met de positieve vochtbalans met tekenen van longoedeem. Daarnaast werd 250 ml Albumine per 24 uur intraveneus gegeven. Hierop daalde de bloeddruk tot 165/110 mm Hg, de polsfrequentie tot 140 slagen per minuut. Omdat de bloeddruk niet voldoende daalde en er onzekerheid bestond betreffende de vullingsstoestand werd een Swan-Ganz catheter ingebracht. De verkregen

waarden wezen op een overvulde circulatie (zie Tabel B.9). Patiënte werd behandeld met furosemide intraveneus. Als antihypertensivum werd labetalol gekozen, wegens de tevens bestaande hoge hartfrequentie, de dihydraalazine en atenolol werden gestaakt. Hierop werd een goede hemodynamische toestand verkregen. De resultaten zijn vermeld in Tabel B.10. De laboratoriumgegevens zijn vermeld in Tabel B.11.

Op de 2e dag na het begin van de monitoring verslechterde het CTG, waarop werd besloten tot een sectio caesarea. Er werd een meisje van 820 gram (5-10 percentiel) met een Apgarscore van 8 na 5 minuten geboren. Het verdere beloop bij het kind was ongecompliceerd. De placenta (190 gram) was niet uitgerijpt en vertoonde uitgebreide infarcteringen.

Post partum verdween de proteïnurie maar normaliseerde de bloeddruk niet en was behandeling met labetalol 3 maal daags 200 mg noodzakelijk, waarmee de bloeddruk tot 150/85 mm Hg daalde. Het kind heeft zich goed ontwikkeld. Nacontrole werd niet door ons verricht. Waarschijnlijk is hier sprake geweest van een preëxistente hypertensie met een gesuperponeerde preëclampsie.

Patiënte 9, Nederlandse, gravida I, para 0, 32 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 31½ week vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens preëclampsie bij een gemelligravideiteit.

De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Tot het moment van opname elders werd patiënte gecontroleerd door een verloskundige. De zwangerschap was tot drie dagen voor opname elders ongecompliceerd verlopen. Reden van opname elders was vaginaal bloedverlies, koorts en pijn in de rechter onderbuik. De bloeddruk die steeds 135/80 mm Hg bedroeg was in 3 dagen opgelopen tot 150/100 mm Hg en er was proteïnurie van 1,5 g/l. Patiënte had een matig zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven gekregen. Uit de urine werd *E. Coli* gekweekt, waarop de diagnose pyelitis gravidarum werd gesteld en patiënte antibiotische therapie kreeg.

Bij opname klaagde patiënte over hoofdpijn en pijn in de rechter onderbuik. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 175/115 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 90 slagen per minuut. Aan de enkels geen oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie waren er geen afwijkingen. De fundus uteri reikte tot halverwege tussen de navel en de processus xiphoideus, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek werden twee foetus gezien, waarvan er één in grootte overeen leek te komen met de duur van de amenorroe, terwijl de andere duidelijk kleiner was. De CTG-registraties lieten een acceleratief beeld zien van beide foetus. Het laboratoriumonderzoek gaf een proteïnurie van 3,3 g/l, een verhoogde urinezuurconcentratie (0,52 mmol/l) en een vrij laag aantal trombocyten van $108 \times 10^9/l$ (Tabel B.8).

Patiënte werd behandeld met diazepam 3 maal daags 5 mg en plasmavolume-expansie met plasma in een dosering van 500 ml/24 uur. De diastolische bloeddruk daalde met dit beleid tot 95 mm Hg, de polsfrequentie steeg tot 125 slagen per minuut. Wegens tekenen van longoedeem werd op de derde dag een Swan-Ganz catheter ingebracht. De verkregen waarden zijn vermeld in Tabel B.9. Er bleek sprake te zijn van een overvulde circulatie, waarop patiënte werd behandeld met furosemide. Omdat de bloeddruk en de TPR verhoogd bleven, werd gestart met intraveneuze toediening van dihydraalazine per infusiepomp. Volstaan kon worden met een dosering van 2 mg/uur. De resultaten van de hemodynamische metingen na stabilisatie zijn vermeld in Tabel B.10. CTG-registraties lieten steeds een normaal hartfrequentiepatroon zien van beide foetus.

De klinische toestand van patiënte verbeterde hiermee duidelijk, de klachten van hoofdpijn en pijn in de onderbuik verdwenen. Hoewel de diastolische bloeddruk 90-100 mm Hg bleef, verminderde de proteïnurie niet, het kreatinine in serum steeg langzaam en het aantal trombocyten toonde neiging tot dalen (Tabel B.11). Om die reden werd besloten de zwangerschap bij een amenorroe van 31 weken, te beëindigen.

Per sectionem werd een jongetje van 1580 gram (10-25 percentiel) met een Apgarscore van 10 na 5 minuten en een meisje van 1000 gram (2,3 percentiel) met een Apgarscore van 8 na 5 minuten geboren. Het verdere beloop bij beide kinderen is ongecompliceerd geweest. De placenta (700 gram) was niet goed uitgerijpt en vertoonde uitgebreide infarcteringen.

Post partum normaliseerde de bloeddruk niet en was antihypertensieve medicatie noodzakelijk. Met atenolol 100 mg daags bedroeg de bloeddruk 150/80 mm Hg. De proteïnurie en de leverfunctiestoornissen verdwenen geheel. Nacontrole werd niet door ons verricht. Ook hier is wellicht sprake geweest van een preëxistente hypertensie met een gesuperponeerde preëclampsie.

Negen van de 14 zwangeren (5 maal intrauteriene vruchtdood) bevielden van 10 levende kinderen (een gemellizwangerschap) met een mediaan geboortegewicht van 1165 gram (spreiding 820-2100) (zie Tabel 11.10). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,78 (spreiding 0,51-0,96). De mediane amenorroe bij de partus bedroeg 30 $\frac{1}{7}$ week (spreiding 28 $\frac{2}{7}$ -34 $\frac{6}{7}$). De mediane verlenging van de zwangerschap bedroeg 7 dagen (spreiding 2-27). Bij deze verlenging werd de periode voor het inbrengen van de catheter niet meegerekend. Tijdens deze verlenging bleef de toestand van de foetus, afgemeten aan het CTG, in alle gevallen aanvankelijk goed of toonde een verbetering.

Tabel 11.10. Afloop van de zwangerschap bij patiënten (n=14) die secundair hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

Amenorroe partus (weken)*	30 $\frac{1}{7}$ (28 $\frac{2}{7}$ -34 $\frac{6}{7}$)
Observatietijd (dagen)**	7 (2-27)
Geboortegewicht (gram)*	1165 (820-2100)
Geb. gewichtsindex*	0,77 (0,51-0,96)
Apgarscore na 5 min.*	8 (6-10)
Sectio (aantal)	9
maternale indic. (aantal)	4
foetale indic. (aantal)	4
amenorroe 34 weken bereikt	1
Vaginale bev. (aantal)	5
Jongetje	8
Meisje	7
IUVD (aantal)	5
Postpartum † (aantal)	1

*van de levend geborenen.

**vanaf het begin van de hemodynamische bewaking.

IUVD bij 25%, 28, 29%, 29% en 32 $\frac{1}{7}$ week. Postpartum overleden bij 28 weken.

Negen maal werd de zwangerschap door middel van een sectio caesarea beëindigd. Vier maal op maternale indicatie, 4 maal op foetale indicatie en eenmaal wegens het bereiken van een zwangerschapsduur van 34 weken. Vijf patiënten bevielden per vaginam. Twee patiënten kwamen spontaan in partu, drie na inleiding van de baring met oxytocine. Afgemeten aan de mediane Apgarscore van 8 (spreiding 6-10) is de start van de kinderen zeker goed te noemen. Ook later hebben zich bij deze kinderen geen complicaties voorgedaan.

In 5 zwangerschappen trad intrauteriene vruchtdood op. De ziektegeschiedenissen van 4 van deze 5 patiënten worden hierna besproken. De ziektegeschiedenis van de vijfde patiënt (no. 4) met tevens longoedeem is reeds besproken. De tabellen verwijzen naar de bijlage.

Patiënte 2, Nederlandse, gravida I, para 0, 23 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 28 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens prééclampsie.

Uit de voorgeschiedenis kwamen geen bijzonderheden naar voren. Tot de 24e week van de zwanger-

schap werd patiënte gecontroleerd door de huisarts. Bij 24 weken werd zij beoordeeld door een gynaecoloog in verband met verdenking op foetale groeiachterstand. Er bleek bij echoscopisch onderzoek inderdaad een geringe foetale groeiachterstand te zijn, de bloeddruk bedroeg 140/90 mm Hg. In de daarop volgende week liep de bloeddruk op tot 140/100 mm Hg, waarop poliklinisch behandeling werd ingesteld met methyldopa 3 maal daags 250 mg. Bij 27^{ste} week bleek de bloeddruk te zijn gestegen tot 170/120 mm Hg, er ontstond proteïnurie en patiënte klaagde over pijn in epigastrio. Patiënte werd toen elders opgenomen en nog dezelfde dag naar het AZR-D overgeplaatst.

Bij lichamenlijk onderzoek werd een bloeddruk gemeten van 180/110 mm Hg, de polsfrequentie was 106 slagen per minuut. Aan de enkels een spoortje oedeem. Er bestond een hyperreflexie. Bij fundoscopisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De fundus uteri reikte tot twee vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Een CTG-registratie liet een strak patroon zien. Bij echoscopisch onderzoek werd een kind gezien conform een amenorroe van ongeveer 26 weken, met een geschat gewicht van ongeveer 700-800 gram. Laboratoriumonderzoek leverde een proteïnurie op van 3.4 g/l, sterk gestoorde leverfuncties en een trombopenie van $23 \times 10^9/l$ (Tabel B.8). Er was dus sprake van een preëclampsie met HELLP-syndroom.

Patiënte werd behandeld met bedrust, diazepam intraveneus, de methyldopa werd in dezelfde dosering gecontinueerd. Omdat de bloeddruk niet voldoende daalde (170/105 mm Hg) werd op de tweede dag begonnen met dihyalazine intraveneus in een dosering van 2 mg per uur en plasmavolume-expansie op geleide van de vochtbalans. Desondanks steeg de bloeddruk en er ontstond progressieve vochtretentie. Wegens het geschatte lage gewicht van de foetus en een zwangerschapsduur van nog geen 28 voltooide weken werd afgezien van sectio caesarea. Op de 7e dag werd een Swan-Ganz catheter ingebracht. Uit de gemeten PCWD van 3 mm Hg met een HMV-I van 2,3 l/min/m² bleek dat er sprake was van een relatief ondervulde circulatie. Het plasmavolume werd geëxpandeerd met plasma in een dosering van 250-500 ml/uur. Na 2200 ml bleek er een adequate vulling te bestaan. Omdat de bloeddruk nog verhoogd was, evenals de TPR, werd de dosering dihyalazine verhoogd tot 4 mg per uur. Hiermee werd een hemodynamisch vrijwel normale circulatie verkregen (Tabel B.10). Bij CTG-registratie werd een bevredigend beeld gezien, de klachten van pijn in epigastrio verdwenen. De leverfuncties waren eveneens verbeterd, het aantal trombocyten steeg (Tabel B.11).

Na drie dagen (9 dagen na opname) werd de Swan-Ganz catheter vervangen door een CVD-catheter. Het verdere beloop liek ongestoord, het foetale CTG was echter strak. Op de 12e dag bleek bij CTG controle geen foetale hartactie meer te bestaan. Een echoscopisch onderzoek bevestigde de intrauteriene vrucht dood. Op de 20e dag werd de baring ingeleid.

Er werd een derde graads gemacereerd meisje van 750 gram (5e percentiel) geboren. De placenta (220 gram) vertoonde multipele infarceringen. Post partum bleef de bloeddruk verhoogd (140/100 mm Hg), waarvoor atenolol 100 mg daags nodig bleek. De proteïnurie verdween. Nacontrole werd door ons niet verricht. Mede gezien het vroege begin van de hypertensie bij 24 weken amenorroe en het blijven bestaan van hypertensie post partum is hier mogelijk toch sprake geweest van een gesuperponeerde preëclampsie.

Patiënte 8. Turkse, gravida VI, para III, 31 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 29 weken vanuit een ziekenhuis elders overgeplaatst wegens preëclampsie.

De voorgeschiedenis vermeldde dat de eerste graviditeit zonder problemen verliep (kind 3700 gram), tweemaal een spontane abortus, vierde graviditeit geen bijzonderheden (kind van 3000 gram), vijfde graviditeit bij 35 weken inleiding wegens preëclampsie, geboortegewicht 1810 gram.

Tot het moment van opname werd patiënte poliklinisch gecontroleerd door een gynaecoloog elders. De zwangerschap was tot de 26e week ongecompliceerd verlopen. Bij echoscopische controle bleek toen een foetale groeiachterstand van ongeveer 3 weken te bestaan. De bloeddruk die maximaal 135/80 mm Hg had bedragen was in de laatste week opgelopen tot 190/130 mm Hg en er was proteïnurie ontstaan. Patiënte had aanvankelijk een zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven gekregen, spoedig na opname elders werd begonnen met dihyalazine intraveneus in een dosering van 4 mg per uur en diazepam intraveneus in een dosering van 2 mg per uur. Omdat de bloeddruk niet reageerde en het kind niet rijp genoeg geacht werd voor het doen van een sectio caesarea, volgde overplaatsing.

Bij opname klaagde patiënte over een zwaar gevoel in het hoofd, misselijkheid, pijn in epigastrio en dikke handen en voeten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 245/140 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 90 slagen per minuut. Aan het cor werd een systolische soufflé graad 2/6 aan de apex met een midsystolische click gehoord, passend bij een mitralis prolaps. Zij had een opgeblazen gezicht, aan de enkels oedeem. De reflexen waren zeer levendig. Bij fundoscopie werd in de retina het beeld gezien van een hypertensie graad II. De fundus uteri reikte tot twee vingers boven de navel, de foetale cortonen waren positief. Echoscopisch onderzoek bevestigde de klinisch vastgestelde groeivertraging, het foetale gewicht werd geschat op ongeveer 800 gram. Een CTG-registratie liet een strak patroon zonder deceleraties zien, dat werd toegeschreven aan de diazepam. Het laboratoriumonderzoek gaf een proteïnurie van 4,2 g/l, een sterk verhoogde urinezuurconcentratie en een gestoorde nierfunctie (Tabel B.8).

De eerder genoemde therapie werd gehandhaafd en een Swan-Ganz catheter werd ingebracht. Bij een bloeddruk van 235/135 mm Hg was de PCWD 4 mm Hg en het HMV-I 3,2 l/min/m² (Tabel B.9). Er bestond dus een relatief ondervulde circulatie. Bij registratie van de PCWD viel een verhoogde V-golf op, wat kan passen bij een geringe mitralis insufficiëntie. Gezien de toch wel erg hoge bloeddruk werd voorzichtig getracht het plasmavolume te expanderen met Haemaccel, in een dosering van 125-250 ml/uur, onder continue bewaking. In totaal bleek bij deze patiënte 1300 ml te moeten worden toegediend om een adequate vullingstoestand te bereiken. De dosering dihydralazine werd constant gehouden (4 mg per uur). Op deze wijze werd een stabiele en vrijwel normale hemodynamische toestand bereikt (Tabel B.10).

In de volgende dagen bleek de moederlijke toestand stabiel te kunnen worden gehouden met genoemd beleid. Op de 5e dag ontstonden echter op het CTG late deceleraties, reden om de zwangerschap te beëindigen door middel van een sectio caesarea. Tijdens de sectio overleed de foetus.

Er werd een levenloos meisje van 920 gram (5-10 percentiel) geboren. De placenta (220 gram) vertoonde uitgebreide infarcteringen. Post partum werd de bloeddruk niet normaal (150/105 mm Hg) waarvoor labetalol driemaal daags 100 mg werd gegeven. De proteïnurie verdween geheel. Nacontrole werd door ons niet verricht. Waarschijnlijk is ook hier sprake geweest van een preëxistente hypertensie met een gesuperponeerde preëclampsie.

Patiënte 11. Nederlandse, gravida V, para II, 26 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 32 weken vanuit een ander ziekenhuis overgeplaatst wegens hypertensie, foetale groeivertraging, ontregelde diabetes mellitus en proteïnurie.

De voorgeschiedenis vermeldde dat patiënte tweemaal een gezond kind had gebaard en tweemaal een spontane abortus had gehad. Voorts was zij bekend met een essentiële hypertensie, waarvoor zij buiten de zwangerschap 100 mg atenolol per dag gebruikte, en met een insuline afhankelijke diabetes mellitus, waarvoor zij per dag 28 E langwerkende insuline subcutaan spoot. Tot het moment van opname elders werd patiënte gecontroleerd door een gynaecoloog. De regulering van de diabetes was niet optimaal, patiënte weigerde echter opname. Ook de bloeddruk die tevoren 120/90 mm Hg bedroeg, was in de laatste weken langzaam opgelopen tot 155/115 mm Hg en er was proteïnurie ontstaan. Patiënte werd uiteindelijk bij een zwangerschapsduur van 32 weken elders opgenomen en kreeg een zoutbeperkt dieet, 4 maal daags 5 mg diazepam en bedrust voorgeschreven. De volgende dag volgde overplaatsing naar het AZR-D.

Bij opname klaagde patiënte over hoofdpijn en misselijkheid. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 155/115 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 86 slagen per minuut. Aan de enkels oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden aanwijzingen gevonden voor het bestaan van hypertensie en diabetische retinopathie graad I. De fundus uteri reikte tot één vinger boven de navel (duidelijk te klein voor de duur van de zwangerschap), de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek werd een foetus gezien passend bij een amenorroe van 25 weken. Er was dus een uitgesproken foetale groeiachterstand van ongeveer 7 weken, het foetale gewicht werd geschat op 700-800 gram. Verder bestond er een oligohydramnion. Een CTG-registratie liet een strak patroon zien. Bij laboratoriumonderzoek bleek er een proteïnurie te bestaan van 0,8 g/l, verder geen afwijkingen (Tabel B.8).

Een CVD-catheter werd ingebracht, de CVD bedroeg 3 mm Hg, passend bij relatieve ondervulling. Patiënte werd behandeld met 500 ml plasma en 250 ml Albumine intraveneus per 24 uur. Tegelijkertijd werd dihydryalazine in een dosering van 2 mg per uur intraveneus en diazepam 1 mg per uur intraveneus toegediend, de methyldopa (3 maal daags 500 mg), die patiënte gebruikte, werd gecontinueerd. Hierop daalde de bloeddruk tot 150/90 mm Hg, de hartfrequentie tot 80 slagen per minuut.

Tot de 4e dag na opname was het beloop ongecompliceerd. Het CTG bleef strak, wegens het geschatte lage foetale gewicht (700 gram) werd afgezien van een sectio caesarea. Op de 4e dag bleek bij CTG-registratie geen hartactie waarneembaar, een echoscopisch onderzoek bevestigde de intrauteriene vruchtdood. Op de vijfde dag werd patiënte ingeleid en er werd een jongetje van 870 gram (minder dan de 2,3 percentiel) geboren. De placenta (135 gram) vertoonde uitgebreide infarcteringen.

Post partum bleef antihypertensieve medicatie nodig, bij ontslag was de bloeddruk met atenolol 100 mg per dag 150/80 mm Hg, de proteïnurie was verdwenen. Bij deze patiënte bestond dus reeds voor de zwangerschap een hypertensie, waarop zich een preëclampsie heeft gesuperponeerd van matige ernst.

Patiënte 13. Turkse, gravida IV, para 0, 23 jaar, werd bij een zwangerschapsduur van 25 weken naar ons overgeplaatst vanuit een ander ziekenhuis wegens preëclampsie met HELLP-syndroom.

De voorgeschiedenis vermeldde een appendectomie in 1977, in 1978 opname in verband met alcoholabusis, in 1979 een spontane abortus bij 6 weken, in 1980 tweemaal abortus bij 15-16 weken.

Tot de opname werd patiënte poliklinisch gecontroleerd door een gynaecoloog elders. De zwangerschap was tot een week voor opname ongecompliceerd verlopen. In die week liep de bloeddruk, die tevoren maximaal 135/80 mm Hg bedroeg, op tot 190/130 mm Hg, er ontstonden leverfunctiestoornissen, trombopenie en proteïnurie. Patiënte kreeg een matig zoutbeperkt dieet en bedrust voorgeschreven. Omdat de toestand niet verbeterde, werd zij overgeplaatst naar het AZR-D.

Bij opname in het AZR-D klaagde patiënte over een zwaar gevoel in het hoofd, misselijkheid, pijn in epigastrium en dikke handen en voeten. Bij lichamelijk onderzoek werd een bloeddruk van 190/130 mm Hg gemeten, de polsfrequentie was 90 slagen per minuut. Zij had een opgeblazen gezicht, aan de enkels oedeem. De reflexen waren levendig. Bij fundoscopie werden geen afwijkingen gezien. De fundus uteri reikte tot twee vingers onder de navel, dat wil zeggen klein voor de duur van de amenorroe, de foetale cortonen waren positief. Bij echoscopisch onderzoek paste de grootte van de foetus bij een amenorroe van ongeveer 24 weken. Een CTG-registratie werd als acceleratief geïnterpreteerd. Het laboratoriumonderzoek bevestigde de gestoorde leverfuncties, het aantal trombocyten was $37 \times 10^9/l$ (Tabel B.8).

De diagnose preëclampsie met HELLP-syndroom werd gesteld. Een CVD-catheter werd ingebracht, de centrale veneuze druk was rond 7 mm Hg, dat wil zeggen niet laag. Omdat de urineproductie gering was werd toch het plasmavolume geëxpandeerd met Haemaccel, in een dosering van 250-500 ml/uur, onder continue bewaking op geleide van de CVD. De urineproductie nam toe en patiënte verbeterde subjectief. Bij CTG controle de volgende dag bleek er echter geen foetale hartactie meer te zijn, echoscopie bevestigde de diagnose intrauteriene vruchtdood. Er werd een expectatief beleid gevoerd, waarbij het biochemisch beeld verbeterde (zie Tabel B.11), evenals de klinische toestand van patiënte.

Op de 7e dag na opname werd de baring ingeleid. Er werd een derde graads gemacereerd levenloos jongetje van 520 gram (5-10 percentiel), zonder uitwendige congenitale afwijkingen geboren. De placenta (280 gram) vertoonde uitgebreide infarcteringen. Post partum werd de bloeddruk snel normaal (150/80 mm Hg) en verdween de proteïnurie. Dit lijkt dus een vroeg ontstane preëclampsie te zijn geweest.

Resultaten bij patiënten met een HELLP-syndroom

De ziektegeschiedenissen van de 4 patiënten met een HELLP-syndroom (no. 2, 4, 6 en 13) zijn reeds besproken bij de overvulde patiënten en de zwangerschappen waarbij intrauteriene vruchtdood optrad. De laboratoriumafwijkingen verbeterden in alle gevallen. Opvallend is dat bij drie van de vier patiënten de foetus intrauterien overleed.

Bespreking:

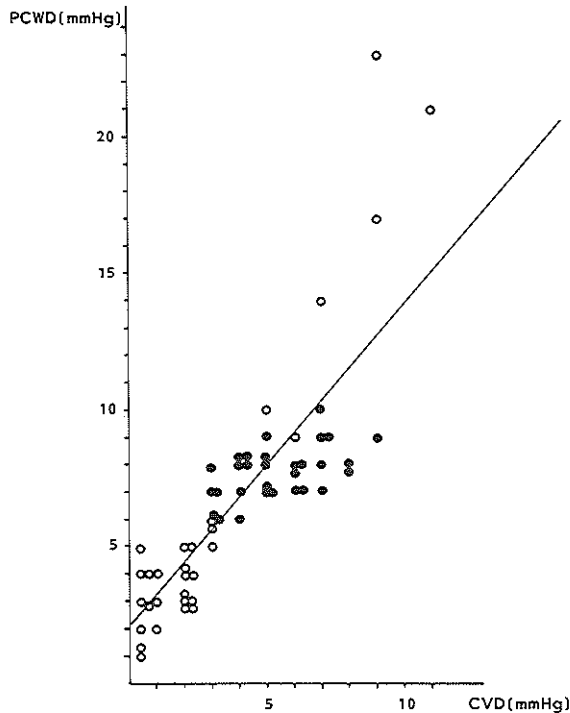
De hemodynamische uitgangsvariabelen bij deze behandelde patiënten laten een grote variatie zien, dit in tegenstelling tot de uitgangswaarden bij de onbehandelde patiënten, die in paragraaf 11.1 werden beschreven. Zo varieerde de PCWD in de groep onbehandelde preëclamptische zwangeren tussen 1 en 6 mm Hg, tegenover in deze groep tussen 3 en 23 mm Hg. Bij onbehandelde patiënten lag het HMV-I tussen 2 en 4,1 l/min/m², in de groep van reeds behandelde zwangeren tussen 2,1 en 5,82 l/min/m². De grote spreiding van de hemodynamische variabelen verkregen in deze groep reeds behandelde patiënten komt overeen met die beschreven in publicaties van anderen, die hun metingen ook hebben uitgevoerd bij op velerlei wijzen behandeldé patiënten (zie Hoofdstuk 2.2.3).

Het ongecontroleerd toepassen van plasmavolume-expansie leidde slechts bij drie van de 14 patiënten tot een adequate vullingsgraad en in vier gevallen tot (ernstige) overvulling met longoedeem, terwijl bij de overige patiënten nog steeds een ondervulde circulatie bleek te bestaan.

Opvallend is dat bij 7 van de 14 patiënten waarschijnlijk sprake is geweest van een gesuperponeerde preëclampsie. Omdat de relatie tussen de PCWD en de CVD met name bij de ondervulde patiënten niet altijd overeenkwam met de verwachtingen, werd bij onze patiënten die met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt deze relatie nagegaan.

In Figuur 11.1 is de relatie tussen de PCWD en de CVD bij alle patiënten met preëclampsie bij wie een Swan-Ganz catheter werd ingebracht (n=30), weergegeven. Hieruit blijkt dat bij een CVD van 6 mm Hg of lager zeker geen overvulling bestaat, maar geenszins kan worden voorspeld of het circulatiesysteem goed gevuld of juist ondervuld is. Bij een CVD groter dan 6 mm Hg is zeker geen sprake van ondervulling, echter goede vulling en ondervulling kunnen niet worden onderscheiden.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat, wanneer men bij patiënten met preëclampsie het plasmavolume wil expanderen, de CVD onvoldoende zekerheid verschaft omtrent de werkelijke vullingstoestand en dat in die gevallen met behulp van een rechts-catheterisatie de circulatie dient te worden geëvalueerd. Ook bij deze patiëntengroep kon weliswaar de zwangerschap worden verlengd, maar het uiteindelijke resultaat met 6 maal een dodelijke afloop voor de foetus kan allermintst goed worden genoemd. Daarbij moet wel worden aangetekend dat slechts één van de overleden kinderen een geboortegewicht van meer dan 1000 g had en dus onder de standaard perinatale sterfte valt. Aan het slechte resultaat zal de relatief korte zwangerschapsduur bij deze patiënten (25-32 weken) zeker hebben bijgedragen. Of uitstel van de correctie van de circulatie een rol heeft gespeeld bij de slechte afloop, kan uit dit kleine aantal patiënten niet worden afgeleid en vereist verder onderzoek.



Figuur 11.1. De correlatie tussen CVD en PCWD bij 30 zwangeren met preëclampsie, vóór (o) en na (●) behandeling. $y = 1.21x + 2.06$. Correlatiecoëfficiënt 0.82, $p < 0.001$.

11.3. Patiënten die niet hemodynamisch werden bewaakt

In totaal werden in de onderzochte periode 30 patiënten met preëclampsie behandeld op de in paragraaf 10.2 beschreven wijze, doch zonder een vorm van hemodynamische bewaking. Het betrof 24 nulliparae (9 patiënten met matige en 15 met ernstige preëclampsie) en 6 parae (allen ernstige preëclampsie). Een aantal gegevens van deze patiënten zijn vermeld in Tabel 11.11.

Bij 13 nulliparae en 3 parae was er bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken. De individuele patiëntengegevens en gegevens over de bloeddruk en de hartfrequentie zijn vermeld in Tabel B.12 en B.14 in de bijlage.

Tien van de 24 nulliparae en één van de zes parae hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarde $+ 1 \times SD$ (paragraaf 6.4.2.1) (Tabel 11.12). Bij alle patiënten op drie na (één para en twee nulliparae) was een verhoogde urinezuurconcentratie aanwezig. Negen patiënten hadden leverfunctiestoornissen bestaande uit verhoging van SGOT, SGPT en/of LDH-

waarden (zie hoofdstuk 6.4.2.4). Bij 7 patiënten bestond een verlaagd aantal trombocyten. Een HELLP-syndroom kwam bij 6 patiënten voor (no. 1, 3, 8, 11, 22 en 29). Bij één patiënte (no. 30) ontwikkelde zich tijdens de behandeling een HELLP-syndroom. De individuele laboratoriumgegevens zijn vermeld in Tabel B.13 in de bijlage.

Tabel 11.11. Gegevens bij opname van zwangeren die niet hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	nulliparae (n=24)	parae (n=6)
Leeftijd (jaren)	25 (18-40)	32 (22-36)
Amenorroe (weken)	32% (27-39)	34% (31-38)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	123 (113-176)	132 (113-160)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-140)	110 (100-130)
Hartfreq. (min ⁻¹)	91 (76-120)	95 (87-120)

11.3.1. De resultaten bij nulliparae

De mediane diastolische bloeddruk bij opname van 110 mm Hg (spreiding 100-140) daalde na behandeling (dat wil zeggen de laagst bereikte bloeddruk) tot 100 mm Hg (spreiding 95-130) (Tabel 11.12). In alle gevallen trad een verbetering van de subjectieve en objectieve klinische toestand op. De plasmavolume-expansie, die ook bij deze patiënten werd toegepast, leidde tot een daling van de hematocriet van mediaan 0,38 l/l (spreiding 0,32-0,49) naar mediaan 0,34 l/l (spreiding 0,30-0,40). De urinezuurconcentratie en het serumkreatinine veranderden niet (zie Tabel 11.12). Overvullingsverschijnselen tengevolge van plasmavolume-expansie deden zich niet voor.

Tabel 11.12. Circuloire en laboratoriumgegevens bij nulliparae (n=24) die niet hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Waarden voor behandeling	Waarden na behandeling	p
Gem. bloeddruk (mm Hg)	123 (113-176)	117 (107-163)	<0.01
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-140)	100 (95-130)	<0.01
Hartfreq. (min ⁻¹)	91 (76-120)	90 (70-120)	<0.01
Hb (mmol/l)	7.8 (6.4-9.9)	7.3 (6.0-8.3)	<0.01
Ht (l/l)	0.38 (0.32-0.49)	0.34 (0.30-0.40)	<0.01
Urinezuur (mmol/l)	0.43 (0.31-0.70)	0.43 (0.30-0.79)	NS
Proteinurie (g/l)	2.5 (0.5-7.0)	3.5 (0.2-9.8)	NS
SGOT (U/l)	19 (11-263)	27 (11-117)	NS
SGPT (U/l)	15 (4-255)	19 (4-129)	NS
LDH (U/l)	256 (146-916)	332 (157-921)	NS
Trombocyten (×10 ⁹ /l)	176 (19-294)	175 (71-339)	NS
Kreatinine (Umol/l)	72 (45-135)	77 (48-124)	NS

Tabel 11.13. Afloop van de zwangerschap bij nulliparae (n=24) die niet haemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Totale groep (n=24)	Amenorroe bij opname <34 weken (n=13)
Amenorroe partus (weken)*	33% (29%-40%)	32% (29%-36)
Observatietijd (dagen)	6 (1-36)	6 (1-36)
Geboortegewicht (gram)*	1700 (530-3400)	1295 (530-2935)
Geb. gewichtsindex*	0,73 (0,30-1,12)	0,70 (0,30-1,12)
Apgarscore na 5 min.*	9 (7-10)	9 (7-10)
Sectio (aantal)	17	12
maternale indic. (aantal)	7	2
foetale indic. (aantal)	8	6
amenorroe 34 weken bereikt	2	2
Vaginale bev. (aantal)	7	1
Jongetje (aantal)	13	5
Meisje (aantal)	13	9
IUVD (aantal)	3	2
Postpartum † (aantal)	1	1

*van de levend geboren.

IUVD bij 29%, 29% en 34% week; post partum † bij 32 weken.

Eenentwintig van de 24 zwangeren bevielden van 23 levende kinderen (twee gemellizwangerschappen) met een mediaan geboortegewicht van 1700 gram (spreiding 530-3400) (Tabel 11.13). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,73 (spreiding 0,30-1,12). De mediane amenorroe bij de partus bedroeg 33% week (spreiding 29%-40%). De mediane verlenging van de zwangerschap was 6 dagen (spreiding 1-36). Bij acht zwangeren trad, na aanvankelijke verbetering, toch een zodanige verslechtering van het foetale CTG op, dat een sectio caesarea noodzakelijk werd geacht. Afgemeten aan de mediane Apgarscore van 9 (spreiding 7-10) is de start van de kinderen goed te noemen. Een ernstige in groei vertraagd kind, geboren bij een amenorroe van 32 weken (no. 20), overleed na de geboorte aan een intracerebrale bloeding. Verder hebben zich bij deze kinderen geen complicaties voorgedaan.

Zeventien maal werd de zwangerschap primair door middel van een sectio caesarea beëindigd, 7 maal op maternale indicatie, wegens het weer stijgen van de bloeddruk, 8 maal op foetale indicatie en tweemaal wegens het bereiken van een zwangerschapsduur van 37 weken bij een onrijpe cervix. Zeven patiënten bevielden per vaginam, vier daarvan kwamen spontaan in partu, drie na inleiding van de baring met oxytocine. Drie maal trad intrauteriene vruchtdood op zonder voortekenen op het foetale CTG.

Dertien van de 24 patiënten werden opgenomen bij een amenorroe van minder dan 34 weken. Elf van hen bevielden van elf levende kinderen (een intrauteriene vruchtdood bij een gemellizwangerschap), met een mediaan geboortegewicht van 1295 gram (spreiding 530-2935). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,70 (spreiding 0,30-1,12). De mediane amenorroe bij opname van deze patiënten

bedroeg 31 weken (spreiding 24-33). De mediane amenorroe bij de partus was 32 $\frac{1}{2}$ week (spreiding 29 $\frac{1}{2}$ -36). De zwangerschap werd door de behandeling met een mediane duur van 6 dagen (spreiding 1-36) verlengd, maar een amenorroe van 34 weken werd slechts tweemaal bereikt. Twee van de drie gevallen van intrauteriene vruchtdood traden bij deze patiënten op; één kind (no. 20) overleed post partum.

Bespreking

Als wij de groep van 20 nulliparae die primair hemodynamisch werd bewaakt vergelijken met de groep van 24 nulliparae die niet hemodynamisch werd bewaakt, blijken de uitgangvariabelen (leeftijd, amenorroe bij begin van de behandeling, circulatoire- en laboratoriumgegevens) niet te verschillen, met uitzondering van het mediane aantal trombocyten, dat significant lager is in de primair hemodynamisch bewaakte groep. Bezien wij de resultaten na behandeling, dan valt op dat de bloeddrukdaling in de niet hemodynamisch bewaakte groep veel minder uitgesproken is dan in de bewaakte groep. Voor wat betreft de laboratoriumgegevens zijn er geen uitgesproken verschillen. De standaard perinatale sterfte in de primair hemodynamisch bewaakte groep was 1 van de 18 kinderen van meer dan 1000 g, in de niet bewaakte groep was dit 3 van de 21 kinderen. Dit verschil bereikt geen statistische significantie.

De beantwoording van de vraag of er een relatie bestaat tussen de hogere diastolische bloeddruk, het mogelijk onvoldoende gecorrigeerde plasmavolume en de matige resultaten van de betreffende zwangerschappen vereist verder onderzoek.

11.3.2. De resultaten bij parae

De mediane diastolische bloeddruk bij opname van 110 mm Hg (spreiding 100-130), daalde na behandeling tot 100 mm Hg (spreiding 95-115). In de meeste gevallen verbeterde de toestand van de moeder objectief en subjectief. Tengevolge van de plasmavolume-expansie daalde de hematocriet van mediaan 0,37 l/l (spreiding 0,35-0,40) naar mediaan 0,35 l/l (spreiding 0,31-0,39). De urinezuurconcentratie steeg echter van mediaan 0,39 mmol/l (spreiding 0,31-0,47) naar mediaan 0,44 mmol/l (spreiding 0,34-0,57). De mate van proteïnurie bleef na behandeling nagenoeg onveranderd (Tabel 11.14).

Het serum kreatinine steeg van mediaan 68 μ mol/l (spreiding 60-80) naar 75 μ mol/l (spreiding 61-108). Overvullingsverschijnselen tengevolge van plasmavolume-expansie deden zich niet voor.

De 6 parae bevielden van 7 levende kinderen (één gemellizwangerschap), met een mediaan geboortegewicht van 2405 gram (spreiding 1305-3350) (Tabel 11.15). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg 0,84 (spreiding 0,65-0,95). De mediane amenorroe bij de partus was 36 $\frac{1}{2}$ week (spreiding 33 $\frac{3}{4}$ -38 $\frac{1}{2}$). De mediane duur van de periode waarmee de zwangerschap door de behandeling kon worden verlengd, bedroeg 6 dagen (spreiding 2-33). Tijdens deze verlenging bleef de foetale conditie, afgemeten aan het CTG, in 4 gevallen goed. Tweemaal trad een zodanige verslech-

Tabel 11.14. Circulatoire en laboratoriumgegevens bij parae (n=6) die niet hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Waarden voor behandeling	Waarden na behandeling	p
Gem. bloeddruk (mm Hg)	132 (113-160)	124 (113-137)	<0,01
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-130)	100 (95-115)	<0,01
Hartfreque. (min ⁻¹)	95 (87-120)	96 (80-106)	<0,01
Hb (mmol/l)	7,7 (7,2-8,2)	6,9 (6,5-7,9)	<0,01
Ht (l/l)	0,37 (0,35-0,40)	0,35 (0,31-0,39)	<0,01
Urinezuur (mmol/l)	0,39 (0,31-0,47)	0,44 (0,34-0,57)	NS
Proteïnurie (g/l)	3,2 (0,7-7,0)	3,8 (0,8-8,9)	NS
SGOT (U/l)	20 (15-246)	15 (15-48)	NS
SGPT (U/l)	14 (9-129)	11 (8-34)	NS
LDH (U/l)	254 (214-1578)	265 (227-421)	NS
Trombocyten (×10 ⁹ /l)	163 (109-285)	154 (28-267)	NS
Kreatinine (Umol/l)	68 (60-80)	75 (61-108)	NS

Tabel 11.15. Afloop van de zwangerschap bij parae (n=6) die niet hemodynamisch werden bewaakt (mediaan en spreiding).

	Totale groep (n=6)	Amenorroe bij opname <34 weken (n=3)
Amenorroe partus (weken)	36% (33%-38%)	35% (33%-36%)
Observatietijd (dagen)	6 (2-33)	32 (2-33)
Geboortegewicht (gram)	2405 (1305-3350)	2190 (1305-2350)
Geb. gewichtsindex	0,84 (0,65-0,95)	0,79 (0,65-0,81)
Apgarscore na 5 min.	9 (8-10)	9 (8-10)
Sectio (aantal)	4	3
maternale indic. (aantal)		
foetale indic. (aantal)	2	1
amenorroe 34 weken bereikt	2	2
Vaginale bev. (aantal)	2	
Jongetje (aantal)	3	1
Meisje (aantal)	4	2
IUVD (aantal)		
Postpartum † (aantal)		

tering van het CTG op, dat een sectio caesarea noodzakelijk was. Foetale of neonatale sterfte trad in deze groep niet op. Afgemeten aan de mediane Apgarscore van 9 met een spreiding van 8-10 is de start van de kinderen goed. Bij de kinderen hebben zich na de geboorte geen belangrijke problemen voorgedaan.

Vier maal werd de zwangerschap primair door middel van een sectio caesarea beëindigd, tweemaal op foetale indicatie en tweemaal wegens het bereiken van een zwangerschapsduur van meer dan 37 weken bij een onrijpe cervix. Twee patiënten bevielen per vaginam, waarvan één na een spontaan begonnen baring en één na inleiding met oxytocine.

Drie van de 6 patiënten werden opgenomen bij een amenorroe van minder dan 34 weken. Allen bevelen van een levend kind met een mediaan geboortegewicht van 2190 gram (spreiding 1305-2350) (Tabel 11.15). Het geïndexeerde geboortegewicht bedroeg in deze groep 0,79 (spreiding 0,65-0,81). De mediane amenorroe bij opname van de patiënten was 32 weken (spreiding 31-33), de mediane amenorroe bij de partus was 35 $\frac{3}{7}$ week (spreiding 33 $\frac{3}{7}$ -36 $\frac{4}{7}$). Er werd een verlenging van de zwangerschap bereikt van mediaan 32 dagen (spreiding 2-33). Tweemaal werd een amenorroe van 34 weken ruimschoots bereikt.

Resultaten bij patiënten met een HELLP-syndroom

Bij 6 zwangeren (4 nulliparae en twee parae) bestond bij opname een HELLP-syndroom, bij één nullipara ontstond het tijdens de behandeling. De afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek verbeterden in het algemeen. Bij twee nulliparae trad intrauteriene vruchtdood op bij 29 $\frac{3}{7}$ (één van een gemellizwangerschap) en 29 $\frac{3}{7}$ week van de zwangerschap. Een meer uitgebreide bespreking van patiënten met een HELLP-syndroom wordt gegeven in paragraaf 11.4.

Bespreking

Deze groep patiënten kan niet met de primair hemodynamisch bewaakte groep worden vergeleken, omdat dat uitsluitend nulliparae waren. Voor vergelijking met de secundair hemodynamisch bewaakte parae zijn de groepen te klein. Het gunstige zwangerschapsresultaat kan waarschijnlijk voor een deel worden toegeschreven aan de reeds gevorderde zwangerschapsduur bij opname.

11.4. *Patiënten met het HELLP-syndroom*

In de periode 1982 tot en met 1984 bestond bij opname bij 13 nulliparae en drie parae een HELLP-syndroom (Weinstein, 1982). Bij één nullipara ontstond dit syndroom tijdens de behandeling. Zes patiënten werden primair, vier secundair en 7 patiënten werden niet hemodynamisch bewaakt. Een aantal gegevens van deze patiënten zijn vermeld in Tabel 11.16.

Bij 13 patiënten was er bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken, resulterend in een lage mediane amenorroe. De overige in de Tabel vermelde variabelen zijn niet significant verschillend van die van de overige patiënten met preëclampsie uit dezelfde periode. Bovenbuiksklachten en misselijkheid, een frequent voorkomend verschijnsel hierbij, kwam bij 13 patiënten voor. De laboratoriumgegevens zijn samengevat in de Tabellen 11.17a en 11.17b. Bloeduitstrijkjes en haptoglobinebepalingen werden bij deze patiënten niet systematisch gedaan.

De behandeling is in Hoofdstuk 10 reeds uitvoerig besproken. Er trad, met uitzondering van het urinezuur en de proteinurie, een significante ($p < 0,01$) verbetering van de laboratoriumafwijkingen op. Ten aanzien van het hemoglobine-

Tabel 11.16. Gegevens bij opname van patiënten (n=16) met een HELLP-syndroom (mediaan en spreiding).

	Nulliparae (n=13)	Parae (n=3)
Leeftijd (jaren)	23 (20-35)	30 (23-33)
Amenorroe (weken)	30 (24-34)	31 (24-36)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	128 (113-153)	136 (113-160)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-130)	95 (90-115)
Hartfreq. (min ⁻¹)	100 (82-160)	92 (80-98)

Tabel 11.17.a. Laboratoriumgegevens voor en na behandeling van nulliparae (n=13) met een HELLP-syndroom (mediaan en spreiding).

	Voor behandeling	Na behandeling	p
Hb (mmol/l)	7,3 (6,0-9,6)	6,9 (5,6-7,9)	<0,01
Ht (l/l)	0,35 (0,30-0,45)	0,33 (0,26-0,37)	<0,01
Urinezuur (mmol/l)	0,48 (0,32-0,60)	0,45 (0,31-0,56)	NS
Proteïnurie (g/l)	4,5 (0,5-9,6)	3,5 (0,3-13,7)	NS
SGOT (U/l)	134 (22-395)	51 (23-295)	<0,01
SGPT (U/l)	155 (13-518)	54 (11-235)	<0,01
LDH (U/l)	982 (257-2577)	728 (319-1302)	<0,01
Trombocyten (×10 ⁹ /l)	50 (13-88)	84 (14-278)	<0,01

Tabel 11.17b. Laboratoriumgegevens voor en na behandeling van parae (n=3) met een HELLP-syndroom (mediaan en spreiding).

	Voor behandeling	Na behandeling
Hb (mmol/l)	7,6 (6,6-7,8)	6,5 (6,4-7,1)
Ht (l/l)	0,36 (0,31-0,37)	0,31 (0,31-0,34)
Urinezuur (mmol/l)	0,39 (0,47-0,52)	0,38 (0,37-0,44)
Proteïnurie (g/l)	4,5 (0,9-5,7)	5,4 (1,3-13,7)
SGOT (U/l)	118 (34-246)	42/46
SGPT (U/l)	84 (33-129)	34/51
LDH (U/l)	1256 (400-1578)	420 / 686
Trombocyten (×10 ⁹ /l)	109 (37-116)	65 / 113

gehalte, de hematocriet en het urinezuurgehalte kan de daling worden toegeschreven aan het verdunningseffect van de plasmavolume-expansie, de verbetering van de leverfuncties en het aantal trombocyten wijst veeleer op een reële verbetering van respectievelijk de leverfunctie en een verminderd verbruik van trombocyten.

De mediane verlenging van de zwangerschapsduur was kort (5 dagen bij de nulliparae en 2 dagen bij de parae). Het mediane geboortegewicht en het geïndexeerde geboortegewicht verschilden niet significant van die van de overige patiënten (Tabel 11.18).

Vijfmaal trad intrauteriene vruchtdood op, driemaal bij de secundair hemodynamisch bewaakte zwangeren (bij 25²/₇, 28 en 29⁴/₇ week) en tweemaal bij de niet

Tabel 11.18. Afloop van de zwangerschap bij patiënten (n=17) met een HELLP-syndroom (mediaan en spreiding).

	Nulliparae (n=14)	Parae (n=3)
Amenorroe partus (weken)*	31 $\frac{3}{7}$ (28-36)	33 $\frac{3}{7}$ (25 $\frac{3}{7}$ -36 $\frac{3}{7}$)
Observatietijd (dagen)	5 (2-28)	3 (2-7)
Geboortegewicht (gram)*	1335 (820-2140)	1305/2470
Geb. gewichtsindex*	0.73 (0.42-1.07)	0.65/0.83
Apgarscore na 5 min.*	9 (8-10)	8/9
Sectio (aantal)	8	2
maternale indic. (aantal)	4	—
foetale indic. (aantal)	4	2
amenorroe 34 weken bereikt	—	—
Vaginale bev. (aantal)	6	1
IUVD (aantal)	4	1

*van de levend geboren.

hemodynamisch bewaakte patiënten (bij 29 $\frac{5}{7}$ en 29 $\frac{5}{7}$ week). In tenminste twee van de vijf gevallen van intrauteriene vruchtdood is niet alleen het HELLP-syndroom, maar vooral het vroege ontstaan van preëclampsie met foetale groeivertraging verantwoordelijk voor de sterfte. De totale foetale en neonatale sterfte bij zwangeren met het HELLP-syndroom (5/18) is hoger dan die bij de overige zwangeren met preëclampsie (7/51) bij vrijwel dezelfde mediane zwangerschapsduur (28 respectievelijk 29 weken). De morbiditeit bij zwangeren was echter niet duidelijk verschillend van die in de algemene groep zwangeren met preëclampsie.

De resultaten bij deze patiënten verschillen niet significant van die van de overige patiënten met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984.

Het advies van Weinstein (1982) en Schwartz (1983) om de zwangerschap bij patiënten met preëclampsie gecompliceerd door het HELLP-syndroom zo spoedig mogelijk te termineren, wegens het sterk verhoogde risico voor moeder en foetus en de onmogelijkheid om dit syndroom met conservatieve therapie gunstig te beïnvloeden, lijkt op grond van onze bevindingen niet gerechtvaardigd.

Vergelijking van de resultaten van behandeling van patiënten uit de periode 1975 tot en met 1981 met die uit de periode 1982 tot en met 1984

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de behandeling van patiënten met pre-eclampsie in de periode 1982 tot en met 1984, vergeleken met die van patiënten in de periode 1975 tot en met 1981. Het doel hiervan is het beantwoorden van de vraag of de behandeling, zoals die werd toegepast in de periode 1982 tot en met 1984, in vergelijking met die in de voorafgaande periode heeft geleid tot een betere toestand van de zwangere en van de foetus en of verbetering kon worden bereikt voor wat betreft het voorkomen van ernstige prematuriteit en foetale en neonatale sterfte. In het bijzonder vroegen wij ons af of met deze behandeling bij patiënten die bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken hadden, verlenging van de zwangerschap tot 34 weken kon worden bereikt.

Allereerst zal een overzicht worden gegeven van alle representatieve en niet-representatieve patiënten uit de periode 1975 tot en met 1981 en die uit de periode 1982 tot en met 1984. De resultaten van die patiënten die bij opname een amenorroe hadden van minder dan 34 weken, zullen apart worden besproken en met elkaar worden vergeleken. De resultaten verkregen bij patiënten die werden bewaakt met de Swan-Ganz catheter worden vergeleken met de resultaten, verkregen bij nulliparae met preëclampsie die behandeld werden in de periode 1975 tot en met 1981. Tot slot zullen de zwangerschappen met dodelijke afloop uit beide perioden naast elkaar worden gezet.

12.1. Resultaten bij alle nulliparae uit beide perioden

12.1.1. Patiëntengegevens van nulliparae uit de periode 1975 tot en met 1981

In de periode 1975 tot en met 1981 werden 37 nulliparae met preëclampsie opgenomen. Bij twee patiënten bestond een gemellizwangerschap. Bij 17 patiënten (46%) bestond bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken, bij 18 patiënten bestond verdenking op foetale groeiachterstand. Klinische symptomen behorend bij het ziektebeeld als hoofdpijn, misselijkheid, visusklachten, bovenbuiksklachten of hyperreflexie waren bij 15 patiënten aanwezig. Een aantal patiënten gegevens zijn samengevat in Tabel 12.1.

Tien van de 37 patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarden $+ 1 \times SD$ (zie Hoofdstuk 6). Bij 29 patiënten

was de concentratie van urinezuur in het serum verhoogd. Zeven patiënten hadden leverfunctiestoornissen, 10 patiënten een verlaagd aantal trombocyten. Een HELLP-syndroom kwam bij vijf patiënten voor.

Tabel 12.1. Gegevens bij opname van nulliparae met preëclampsie uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Nulliparae '75 t/m '81		Nulliparae '82 t/m '84	
	totale groep (n=37)	Amenorroe < 34 weken (n=17)	totale groep (n=52)	Amenorroe < 34 weken (n=34)
Leeftijd (jaren)	26 (19-38)	27 (21-35)	25 (18-40)	25 (18-40)
Amenorroe (weken)	33 (20-39)	31 (20-33)	31 ^a (24-39)	30 ^a (24-33)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	123 (106-163)	120 (106-150)	127 (113-176)	127 (113-177)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	108 (90-140)	108 (90-130)	110 (90-140)	110 (90-120)
Hartfreq. (min ⁻¹)	98 (68-130)	102 (72-120)	99 (70-160)	100 (70-120)

12.1.2. Patiëntengegevens van nulliparae uit de periode 1982 tot en met 1984

In totaal werden 52 nulliparae met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984 opgenomen en behandeld. Vier maal was er een gemellizwangerschap. Twintig patiënten werden van begin af aan op geleide van hemodynamische metingen behandeld, 8 in tweede instantie en 24 patiënten werden zonder een vorm van hemodynamische bewaking behandeld. Bij 34 patiënten (65%) was er bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken. Bij 18 patiënten bestond klinisch verdenking op foetale groeiachterstand. Hoofdpijn, misselijkheid, visusklachten, bovenbuisklachten of hyperreflexie waren bij 28 patiënten aanwezig.

Drieëntwintig van de 52 patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet. Bij 50 patiënten was de urinezuurconcentratie in serum verhoogd. Bij 20 nulliparae bestonden leverfunctiestoornissen, bij 19 patiënten was er een laag aantal trombocyten. Bij 13 nulliparae bestond een HELLP-syndroom, bij één zwangere ontwikkelde zich tijdens de behandeling een HELLP-syndroom.

Vergelijking van de uitgangswaarden

In leeftijd, amenorroe en laboratoriumbevindingen bij opname zijn er tussen de beide groepen geen significante verschillen. Hetzelfde geldt voor de gemiddelde- en diastolische bloeddruk en de hartfrequentie. Wel is het percentage zwangeren met een amenorroe van minder dan 34 weken in de periode 1982 tot en met 1984 aanzienlijk, hoewel niet significant, hoger dan in de voorafgaande periode. Ook uitgaande van de referentiewaarden + 1 × SD voor de hematocriet en het urinezuur (Hoofdstuk 6), gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur, zijn er verschillen. In de periode 1982 tot en met 1984 is het relatieve aantal patiënten met een verhoogde hematocriet 44% en met een verhoogde urinezuurconcentratie in serum 96% tegen respectievelijk 27% en 78% in de voorafgaande periode. Het HELLP-syndroom

komt in de periode 1982 tot en met 1984 bij 25% voor, terwijl dit aantal in de periode daarvoor 13,5% bedroeg. Subjectieve verschijnselen kwamen bij 53,8% voor in de periode 1982 tot en met 1984 en bij 40,5% in de daar aan voorafgaande periode. Hoewel de verschillen niet significant zijn, lijkt de uitgangspositie van de patiënten in de tweede periode minder goed dan in de eerste.

12.1.3. *Vergelijking van de resultaten van de behandeling*

Uit praktische overwegingen worden de 37 patiënten uit de periode 1975 tot en met 1981 *Groep ('75-'81)* genoemd en de 52 patiënten uit de periode 1982 tot en met 1984 *Groep ('82-'84)*.

Resultaten bij de zwangeren

Aan de hand van Tabel 12.2 zullen de groepen met elkaar worden vergeleken. Wat betreft de klinische conditie van de patiënten gedurende de behandeling zijn er geen opvallende verschillen. De daling van de diastolische bloeddruk die werd bereikt in *Groep ('82-'84)* tot mediaan 95 mm Hg (spreiding 75-130) is significant ($p < 0,05$) beter dan die in *Groep ('75-'81)*, die na behandeling mediaan 100 mm Hg (spreiding 85-135) bedroeg. Voor de gemiddelde bloeddruk geldt hetzelfde ($p < 0,01$).

De plasmavolume-expansie in *Groep ('82-'84)* uitte zich in een significante ($p < 0,01$) daling van de hematocriet en een (net) niet significante daling van de urinezuurconcentratie. De nierfunctie bij de patiënten uit *Groep ('82-'84)* bleef nagenoeg ongewijzigd. In *Groep ('75-'81)* daarentegen was een significante ($p < 0,05$) verslechtering van de nierfunctie te zien. Het aantal trombocyten steeg na behandeling significant ($p < 0,01$) in *Groep ('75-'81)* wat niet het geval was in *Groep ('82-'84)*. De leverfunctiestoornissen bij het HELLP-syndroom verbeterden in *Groep ('82-'84)* bij 12 van de 13 en in *Groep ('75-'81)* bij twee van de vijf patiënten.

Tabel 12.2. Circulatoire en laboratoriumgegevens van nulliparae met preëclampsie uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Periode '75 t/m '81 (n=37)		Periode '82 t/m '84 (n=52)	
	voor behandeling	na behandeling	voor behandeling	na behandeling
Gem. bloeddruk (mm Hg)	123 (106-163)	116 (98-150)	127 (113-176)	113 (96-163)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	108 (90-140)	100 (85-135)	110 (90-140)	95 (75-130)
Hartfreq. (min ⁻¹)	98 (68-130)	90 (72-130)	99 (70-160)	90 (70-130)
Hb (mmol/l)	7,6 (5,9-9,1)	7,5 (6,3-8,8)	7,9 (6,0-9,9)	7,0 (5,6-9,0)
Ht (l/l)	0,37 (0,30-0,44)	0,37 (0,30-0,41)	0,38 (0,29-0,49)	0,33 (0,26-0,42)
Urinezuur (mmol/l)	0,46 (0,20-0,78)	0,48 (0,27-0,82)	0,44 (0,31-0,71)	0,42 (0,27-0,79)
Proteinurie (g/l)	1,8 (0,5-6,4)	1,7 (0,4-8,3)	2,5 (0,5-9,6)	2,6 (0,2-10,1)
SGOT (U/l)	16 (10-229)	21 (10-2520)	22 (11-395)	26 (11-295)
SGPT (U/l)	14 (8-264)	17 (2-2394)	18 (4-518)	19 (4-235)
LDH (U/l)	268 (193-1550)	342 (164-7056)	316 (146-2577)	352 (157-1302)
Trombocyten (× 10 ⁹ /l)	171 (46-287)	198 (29-330)	160 (13-310)	144 (14-339)
Kreatinine (mmol/l)	80 (52-120)	90 (51-165)	71 (45-154)	70 (47-140)

Conclusie:

Bij de bestrijding van de symptomen van het preëclamptische syndroom is wat betreft de moederlijke zijde met het consequenter toepassen van plasmavolume-expansie objectieve winst geboekt. Dit komt vooral tot uiting in het effect van de behandeling op de bloeddruk, doch ook een aantal laboratoriumwaarden wordt gunstig beïnvloed.

De afloop van de zwangerschap

Aan de hand van Tabel 12.3 zullen de groepen met elkaar worden vergeleken. Eerst worden de beide groepen als geheel, daarna de patiënten met een amenorroe bij opname van minder dan 34 weken, met elkaar vergeleken.

Vergelijking van alle nulliparae in Groep ('75-'81) en Groep ('82-'84)

De mediane amenorroe bij opname was in Groep ('82-'84) anderhalve week lager dan in Groep ('75-'81). Dit komt eveneens tot uitdrukking in de amenorroe bij de partus; de verschillen zijn echter niet significant. De mediane observatie tijd liet één dag verschil zien, respectievelijk 8 dagen (spreiding 1-36) in Groep ('75-'81) en 7 dagen (spreiding 1-36) in Groep ('82-'84).

Het mediane geboortegewicht en het geïndexeerde geboortegewicht ligt in Groep ('75-'81) significant ($p < 0,05$) hoger dan in Groep ('82-'84).

Het relatieve aantal sectio's is met 67,3% in Groep ('82-'84) ruim 20% hoger dan dat in Groep ('75-'81) (45,9%). De indicatie tot sectio caesarea is in Groep ('82-'84) van matернаal verschoven naar indicatie wegens foetale nood en wegens het bereiken van een zwangerschapsduur van 34 weken. Er is een niet-significant verschil tussen de relatieve frequentie van optreden van intrauteriene vruchtdood in beide groepen, 18,9% bij de patiënten in Groep ('75-'81) en 12,5% in Groep ('82-'84). De totale foetale en neonatale sterfte is in Groep ('75-'81) (8 van de 37) 21,6% en in Groep ('82-'84) (8 van de 56) 14,2%, dat wil zeggen niet significant. De tweelingzwangerschap waarbij een foetus papyrateus voorkwam bij 28 weken is hierbij buiten beschouwing gelaten (Hoofdstuk 6).

Vergelijking van nulliparae met een amenorroe van minder dan 34 weken in Groep ('75-'81) en Groep ('82-'84)

De mediane amenorroe bij opname was in deze beide groepen nagenoeg gelijk. De mediane amenorroe bij de partus verschilde ook nauwelijks (drie dagen). De mediane observatietijd liet één dag verschil zien ten gunste van Groep ('75-'81), bij een gelijke spreiding.

Het mediane geboortegewicht in Groep ('75-'81) ligt significant ($p < 0,05$) hoger dan dat in Groep ('82-'84), respectievelijk 2180 gram (spreiding 990-2560) en 1395 gram (spreiding 530-2935). Het mediane geïndexeerde geboortegewicht ligt in Groep ('75-'81) eveneens hoger, het verschil is niet significant.

Het relatieve aantal sectio's is in beide perioden gelijk. Er is een verschil in het optreden van intrauteriene vruchtdood tussen beide groepen, 41,1% in Groep ('75-'81) tegen 16,6% in Groep ('82-'84), maar ook dit verschil is niet significant. De totale

foetale en neonatale sterfte bij patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren, bedroeg in Groep ('75-'81) 41,1% en in Groep ('82-'84) 19,4%.

Tabel 12.3. Afloop van de zwangerschap bij nulliparae met preëclampsie uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Nulliparae '75 t/m '81		Nulliparae '82 t/m '84	
	totale groep (n=37)	< 34 weken (n=17)	totale groep (n=52)	< 34 weken (n=34)
Amenorroe opname (weken)	33 (20-39)	31 (20-33)	31 ^a (24-39)	30 ^a (24-33)
Amenorroe partus (weken)*	35 ^a (29 ^a -42)	32 ^a (29 ^a -37 ^a)	33 ^a (28 ^a -40 ^a)	32 ^a (28 ^a -36)
Observatie tijd (dagen)	8 (1-36)	10 (1-36)	7 (1-36)	9 (1-36)
Amenorroe 34 weken bereikt	5	5	5	5
Geboortegewicht (gram)*	2460 (990-3370)	2180 (990-2560)	1680 (530-3400)	1395 (530-2935)
Geb. gewichtsindex*	0,85 (0,56-1,36)	0,81 (0,56-1,36)	0,74 (0,30-1,12)	0,74 (0,30-1,12)
Apgarscore na 5 min.*	9 (7-10)	9 (7-10)	9 (7-10)	9 (7-10)
Sectio (aantal)	17	13	35	27
maternale indic. (aantal)	8	5	11	7
foetale indic. (aantal)	7	6	16	12
amenorroe 34 wkn bereikt	2	2	8	8
Vaginale bev. (aantal)	20	4	17	7
Jongetje	16	7	21	9
Meisje	23	10	35	27
IUVD (aantal)	7	7	7	6
Postpartum † (aantal)	1		1	1

*van de levend geboren.

Conclusie:

De geïntensiveerde behandeling in de periode vanaf 1982 bij patiënten met pre-eclampsie heeft bij de nulliparae geleid tot een daling van het aantal gevallen van intra-uteriene vruchtdood, van 18,9% in de periode '75 tot en met '81 naar 12,5% in de periode '82 tot en met '84. De daling is meer uitgesproken wanneer men de patiënten beschouwt die bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken hadden, namelijk van 41,1% naar 16,6%. De verschillen zijn echter net niet significant, waarbij het relatief geringe aantal patiënten zeker een rol speelt.

Het mediane geboortegewicht en het geïndexeerde geboortegewicht van de levendgeborenen is in de periode '75 tot en met '81 hoger, zowel bij de totale groep als bij de patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren. Gezien de korte mediane observatieduur berusten deze verschillen waarschijnlijk op reeds bij opname bestaande verschillen en kunnen niet worden toegeschreven aan de behandeling.

Het feit dat in de periode '82 tot en met '84 minder zwangerschappen moesten worden beëindigd op maternale indicatie, geeft aan dat de symptoombestrijding bij de moeders effectiever is geweest in die periode.

Of de conclusies ook in het algemeen gelden bij patiënten met preëclampsie kan op grond van dit materiaal niet worden bepaald, maar zal in grotere groepen verder moeten worden onderzocht.

12.2. Resultaten bij alle parae uit beide perioden

12.2.1. Patiëntengegevens van parae uit de periode 1975 tot en met 1981

In totaal werden in de periode 1975 tot en met 1981 19 parae met preëclampsie opgenomen. Bij 9 patiënten bestond bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken. Bij 6 patiënten bestond klinisch verdenking op een foetale groeiachterstand. Klinische symptomen behorend bij het ziektebeeld als hoofdpijn, misselijkheid, visusklachten, bovenbuiksklachten of hyperreflexie waren bij 7 patiënten aanwezig. De patiëntengegevens zijn vermeld in Tabel 12.4.

Zes van de 19 patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarden $+ 1 \times SD$ (zie Hoofdstuk 6). Bij 18 patiënten was een verhoogd urinezuur aanwezig. Twee patiënten hadden leverfunctiestoornissen in de zin van verhoging van SGOT, SGPT en/of LDH. Bij drie patiënten bestond een verlaagd aantal trombocyten. Een HELLP-syndroom kwam bij twee patiënten voor. De laboratoriumgegevens zijn vermeld in Tabel 12.5.

Tabel 12.4. Gegevens bij opname van parae met preëclampsie uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Parae '75 t/m '81		Parae '82 t/m '84	
	totale groep (n=19)	< 34 weken (n=9)	totale groep (n=12)	< 34 weken (n=9)
Leeftijd (jaren)	29 (21-44)	25 (21-42)	29 (22-36)	28 (23-36)
Amenorroe opname (weken)	34 ^a (23-39)	31 ^a (23-33)	31 ^a (25-38)	29 (25-33)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	126 (113-153)	123 (113-133)	132 (113-168)	136 (120-168)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (90-120)	110 (100-120)	110 (100-135)	113 (100-135)
Hartfreq. (min ⁻¹)	86 (64-110)	85 (64-110)	91 (80-120)	90 (80-120)

12.2.2. Patiëntengegevens van parae uit de periode 1982 tot en met 1984

Twaalf parae met preëclampsie (één tweeling) werden in de periode 1982 tot en met 1984 opgenomen en behandeld. Zes van hen werden secundair op geleide van hemodynamische metingen behandeld, 6 patiënten werden niet hemodynamisch bewaakt. Bij 9 patiënten was de amenorroe bij opname minder van 34 weken. Bij 4 patiënten bestond tevens een foetale groeiachterstand. Klinische symptomen als hoofdpijn, misselijkheid, visusklachten, bovenbuikspijn of hyperreflexie waren bij 5 patiënten aanwezig.

Twee van de 12 patiënten hadden bij opname een verhoogde hematocriet uitgaande van de referentiewaarde $+ 1 \times SD$. Bij 8 patiënten was de concentratie van urinezuur in het serum verhoogd. Bij 4 patiënten bestonden leverfunctiestoornissen, bij drie was er een laag aantal trombocyten. Bij drie patiënten was er sprake van een HELLP-syndroom.

Vergelijking van de uitgangswaarden

De leeftijd, de hartfrequentie, de gemiddelde- en diastolische bloeddruk bij opname in de beide groepen verschillen niet significant. De amenorroe bij opname is bij de patiënten uit de periode 1982 tot en met 1984 significant ($p < 0,05$) lager dan in de voorafgaande periode. Tussen de laboratoriumbevindingen bij opname konden geen significante verschillen worden aangetoond.

12.2.3. Vergelijking van de resultaten van de behandeling

Resultaten bij de zwangeren

Aan de hand van Tabel 12.5 zullen de groepen met elkaar worden vergeleken. De diastolische bloeddrukdaling die werd bereikt in Groep ('82-'84) tot mediaan 95 mm Hg (spreiding 80-115) is iets beter dan die in Groep ('75-'81), die na behandeling mediaan 100 mm Hg (spreiding 85-140) bedroeg. Voor de gemiddelde bloeddruk geldt hetzelfde. Geen van de verschillen is echter significant. De mediane hartfrequentie bleef ongeveer gelijk in Groep ('82-'84), maar steeg tot 96 slagen per minuut (spreiding 60-120) bij de patiënten uit Groep ('75-'81).

De plasmavolume-expansie was bij beide groepen waarneembaar aan de daling van de hematocriet. Het verschil tussen beide groepen is niet significant. In beide groepen was een lichte stijging van het urinezuur waar te nemen. De nierfunctie toonde in beide groepen een geringe verslechtering. De leverfunctiestoornissen bij het HELLP-syndroom verbeterden in beide groepen.

Tabel 12.5. Circuloire en laboratoriumgegevens van parae uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Parae '75 t/m '81 (n=19)		Parae '82 t/m '84 (n=12)	
	voor behandeling	na behandeling	voor behandeling	na behandeling
Gem. bloeddruk (mm Hg)	126 (113-153)	116 (106-146)	132 (113-168)	113 (103-136)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (90-120)	100 (85-140)	110 (100-135)	95 (80-115)
Hartfreq. (min ⁻¹)	86 (64-110)	96 (60-120)	91 (80-120)	88 (76-120)
Hb (mmol/l)	7,9 (5,9-8,6)	7,2 (5,3-8,6)	7,7 (5,6-8,3)	6,8 (6,1-7,9)
Ht (l/l)	0,38 (0,28-0,42)	0,35 (0,27-0,42)	0,36 (0,26-0,40)	0,34 (0,27-0,39)
Urinezuur (mmol/l)	0,39 (0,22-0,66)	0,43 (0,35-0,68)	0,41 (0,25-0,58)	0,44 (0,27-0,57)
Proteinurie (g/l)	1,3 (0,5-9,9)	1,0 (0,3-8,1)	4,2 (0,6-7,0)	4,6 (0,7-13,7)
SGOT (U/l)	16 (7-171)	21 (11-175)	18 (13-246)	22 (15-117)
SGPT (U/l)	17 (9-150)	22 (10-314)	16 (6-129)	19 (8-91)
LDH (U/l)	243 (198-720)	251 (192-656)	280 (179-1578)	323 (227-885)
Trombocyten ($\times 10^9/l$)	190 (59-266)	176 (70-381)	179 (37-285)	143 (28-267)
Kreatinine (mmol/l)	76 (63-95)	82 (53-114)	70 (58-104)	75 (55-108)

Conclusie:

Bij de bestrijding van de symptomen van het preëclampsische syndroom is wat betreft de moederlijke zijde met het consequenter toepassen van plasmavolume-expansie bij deze patiënten alleen een beter resultaat bereikt voor de bloeddruk. De afwijkingen in de laboratoriumwaarden werden bij beide groepen gunstig beïnvloed.

De afloop van de zwangerschap

Aan de hand van Tabel 12.6 zullen de groepen met elkaar worden vergeleken. Eerst worden de beide groepen als geheel, daarna de patiënten met een amenorroe bij opname van minder dan 34 weken, met elkaar vergeleken.

Vergelijking van alle parae in Groep ('75-'81) en Groep ('82-'84)

De mediane amenorroe bij opname en bij de partus was significant lager ($p < 0,05$) in Groep ('82-'84). De mediane observatie tijd liet twee dagen verschil zien, respectievelijk 8 dagen (spreiding 1-23) in Groep ('75-'81) en 6 dagen (spreiding 2-33) in Groep ('82-'84).

Het mediane geboortegewicht is in beide groepen nagenoeg gelijk, respectievelijk 1940 gram (spreiding 950-3585) in Groep ('75-'81) en 2270 gram (spreiding 1000-3350) in Groep ('82-'84). Het geïndexeerde geboortegewicht laat eenzelfde beeld zien, 0,74 (spreiding 0,51-1,28) in Groep ('75-'81) en 0,78 (0,65-0,95) in Groep ('82-'84), een niet significant verschil.

Het relatieve aantal sectio's in Groep ('82-'84) is iets hoger (66,6%) dan in Groep ('75-'81) (52,6%). Er is een relatief verschil in het optreden van intrauteriene vruchtdood tussen beide groepen: drie bij de patiënten uit Groep ('75-'81) (15,7%) tegen drie in Groep ('82-'84) (23,1%). In beide groepen overleed een kind in de neonatale periode. De totale foetale en neonatale sterfte bedroeg dus in Groep ('75-'81) 21% en in Groep ('82-'84) 30,7%. Al deze verschillen zijn niet significant.

Tabel 12.6. Afloop van de zwangerschap bij parae met preëclampsie uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	Parae '75 t/m '81		Parae '82 t/m '84	
	totale groep (n=19)	< 34 weken (n=9)	totale groep (n=12)	< 34 weken (n=9)
Amenorroe opname (weken)	34 ^a (23-39)	31 ^a (23-33)	31 ^a (25-38)	29 (25-33)
Amenorroe partus (weken)*	36 ^a (29 ^a -39 ^a)	34 (29 ^a -34 ^a)	33 (25 ^a -38 ^a)	30 ^a (28 ^a -36 ^a)
Observatie tijd (dagen)	8 (1-23)	9 (4-23)	6 (2-33)	6 (2-33)
Amenorroe 34 weken bereikt	3	3	2	2
Geboortegewicht (gram)*	1940 (950-3585)	1165 (950-2620)	2270 (1000-3350)	2190 (1000-2350)
Geb. gewichtsindex*	0,74 (0,51-1,28)	0,62 (0,51-0,96)	0,78 (0,65-0,95)	0,77 (0,65-0,83)
Apgarscore na 5 min.*	9 (6-10)	8 (6-10)	9 (6-10)	8 (6-10)
Sectio (aantal)	10	5	8	7
maternale indic. (aantal)	3	1	2	1
foetale indic. (aantal)	4	1	4	4
amenorroe 34 weken bereikt	3	3	2	2
Vaginale bev. (aantal)	9	4	4	2
Jongetje	8	4	6	4
Meisje	11	5	7	5
IUVD (aantal)	3	3	3	3
Postpartum † (aantal)	1	1	1	1

*van de levend geboren.

Vergelijking van parae met een amenorroe van minder dan 34 weken in Groep ('75-'81) en Groep ('82-'84)

De mediane amenorroe bij opname was in Groep ('82-'84) 17 dagen korter dan in Groep ('75-'81), de amenorroe bij de partus verschilde 20 dagen. Deze verschillen zijn bij dit geringe aantal patiënten niet significant. De mediane observatietijd liet drie dagen verschil (niet significant) zien, 9 dagen (spreiding 4-23) in Groep ('75-'81) en 6 dagen (spreiding 2-33) in Groep ('82-'84).

Het mediane geboortegewicht in Groep ('75-'81) ligt lager dan dat in Groep ('82-'84), respectievelijk 1165 gram (spreiding 950-2620) en 2190 gram (spreiding 1000-2350). Het geïndexeerde geboortegewicht is in Groep ('82-'84) hoger, 0,77 (spreiding 0,65-0,83) tegen 0,62 (spreiding 0,51-0,96) in Groep ('75-'81). De verschillen zijn niet significant.

Het relatieve aantal sectio's is in Groep ('82-'84) hoger (77,7%) dan in Groep ('75-'81) (55,5%). Er is geen verschil in het optreden van intrauteriene vruchtdood tussen beide groepen, drie in elke groep. In beide groepen overleed bovendien nog een kind in de eerste week na de geboorte. De totale foetale en neonatale sterfte bij patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren, is in beide groepen gelijk.

Conclusie:

De meer intensieve behandeling in de periode vanaf 1982 bij patiënten met preëclampsie heeft bij de parae niet geresulteerd in een beter zwangerschapsresultaat.

Er is geen significant verschil tussen de beide perioden voor wat betreft het geboortegewicht, het geïndexeerde geboortegewicht en het optreden van intrauteriene vruchtdood.

Of de conclusies ook in het algemeen gelden bij patiënten met preëclampsie kan op grond van het onderzochte geringe aantal patiënten niet worden bepaald.

12.3. Vergelijking van de Swan-Ganz groep met de nulliparae uit de periode 1975 tot en met 1981

Om de resultaten van behandeling van patiënten met preëclampsie met hemodynamische bewaking met behulp van de Swan-Ganz catheter te kunnen vergelijken met de resultaten van behandeling zonder hemodynamische bewaking zoals beschreven in hoofdstuk 6, werd uit de totale populatie van representatieve en niet-representatieve patiënten met preëclampsie behandeld in de periode 1975 tot en met 1981, een controle groep samengesteld. Daar het aantal nulliparae met preëclampsie in de periode 1975 tot en met 1981 slechts 37 bedraagt, was het niet mogelijk een "matched-control" groep uit deze patiënten samen te stellen, zodat de gehele groep nulliparae uit die periode als "controlegroep" werd gebruikt. Een uitgebreide bespreking van de Swan-Ganz groep vond reeds plaats in hoofdstuk 11, de controle groep werd besproken in paragraaf 1 van dit hoofdstuk.

Vergelijking van de uitgangswaarden

De mediane leeftijd en spreiding in de Swan-Ganz groep en de controlegroep verschillen niet significant (Tabel 11.2 en 12.1). Hetzelfde geldt voor de zwangerschapsduur bij opname. Dertien patiënten in de Swan-Ganz groep en 17 patiënten in de controlegroep hadden bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken.

De mediane diastolische- en gemiddelde bloeddruk is in beide groepen vrijwel gelijk. De laboratoriumgegevens komen eveneens overeen, alleen is het aantal trombocyten in de controlegroep significant ($p < 0,01$) hoger (Tabel 11.5 en 12.2). Leverfunctiestoornissen komen in de Swan-Ganz vaker (45%) dan in de controle groep (19%) voor. Het HELLP-syndroom komt in de Swan-Ganz groep 6 maal en in de controlegroep 5 maal voor.

12.3.1. Vergelijking van de resultaten van de behandeling

Resultaten bij de zwangeren

De diastolische bloeddrukdaling die werd bereikt in de Swan-Ganz groep tot mediaan 80 mm Hg (spreiding 75-100), is significant beter ($p < 0,01$) dan die bij de controle patiënten, die na behandeling mediaan 100 mm Hg (spreiding 85-135) bedroeg (Tabel 11.3 en 12.2). Voor de gemiddelde bloeddruk geldt hetzelfde ($p < 0,01$). De mediane hartfrequentie daalde in de Swan-Ganz groep significant ($p < 0,05$) meer.

De gecontroleerde toepassing van plasmavolume-expansie in de Swan-Ganz groep is waarneembaar aan een daling van de hematocriet, het hemoglobinegehalte en het urinezuur, wat in de controlegroep niet wordt gezien. Het verschil tussen beide groepen is significant, voor de hematocriet ($p < 0,01$) en voor de urinezuurconcentratie ($p < 0,05$). In de Swan-Ganz groep verbeterde de nierfunctie iets, in de controlegroep was daarentegen veelal een lichte verslechtering van de nierfunctie te zien. Verbetering van de leverfunctiestoornissen bij het HELLP-syndroom werd in de Swan-Ganz groep in 5 van de 6 en in de controlegroep in twee van de 5 gevallen gezien.

Conclusie:

De resultaten van de bestrijding van de symptomen van het preëclampsische syndroom voor wat betreft de moederlijke zijde lijken met de behandeling onder hemodynamische bewaking wat beter dan die in de periode 1975 tot en met 1981 zonder hemodynamische bewaking werden verkregen. Met name de behandeling van (zeer) hoge bloeddrukken kan snel, adequaat en vooral veilig gebeuren. Hierdoor kunnen de patiënten, ook wanneer aan een sectio caesarea niet valt te denken, in een betere klinische conditie worden gebracht. Het overhaast moeten uitvoeren van een sectio caesarea omdat de bloeddruk niet adequaat kon worden verlaagd komt in de Swan-Ganz groep niet voor. De verbetering van de laboratoriumwaarden is in deze groep duidelijker, in sommige gevallen zelfs significant, waarneembaar.

De afloop van de zwangerschap

De mediane amenorroe bij de partus is evenals die bij opname, in beide groepen gelijk. De mediane observatie tijd toont evenmin een significant verschil. Bij twee van de 17 patiënten uit de controle groep (11,7%), die werden opgenomen bij een amenorroe van minder dan 34 weken, kon de zwangerschap tot 34 weken worden verlengd. In de Swan-Ganz groep was dit bij drie van de 13 patiënten (23%) het geval. Het mediane geboortegewicht was, evenals het geïndexeerde geboortegewicht, bij de controle patiënten hoger (niet significant) dan in de Swan-Ganz groep. Het relatieve aantal sectio's in de Swan-Ganz groep is 20% hoger dan dat in de controlegroep, maar het verschil is niet significant. De indicatie tot sectio caesarea op moederlijke indicatie is in de Swan-Ganz groep afgenomen met 27% ten opzichte van de andere groep. Er is een verschil, hoewel niet significant, in het aantal gevallen van intrauteriene vruchtdood tussen beide groepen: 7 in de controlegroep (18,9%) tegen twee in de Swan-Ganz groep (10%). De totale foetale en neonatale sterfte bedroeg respectievelijk 21,6% en 10%. Dit verschil wordt aanzienlijk groter wanneer men uitsluitend de patiënten beschouwt die bij opname een amenorroe van minder dan 34 weken hadden, namelijk 41,1% in de controlegroep en 10% in de Swan-Ganz groep. De overige variabelen bij deze patiënten zijn niet essentieel verschillend met die in de totale groep.

Conclusie:

Gezien de kleine aantallen patiënten moeten conclusies met de nodige voorzichtigheid worden getrokken. Er lijkt een tendens te zijn dat de behandeling onder hemodynamische bewaking resulteert in een lager percentage intrauteriene vruchtdood, vooral bij de zwangeren met een amenorroe bij opname van minder dan 34 weken, hoewel het verschil met de controlegroep niet statistisch significant is. De zwangerschap kon met hemodynamische bewaking niet verder worden verlengd dan in de controlegroep. Hoewel de afloop van de zwangerschap bij behandeling onder hemodynamische bewaking een gunstige tendens vertoont, kan een uitspraak nog niet worden gedaan. Op grond van de bevindingen bij de hier gepresenteerde patiënten is verder onderzoek in een grotere populatie gerechtvaardigd en gewenst.

12.4. Zwangerschappen met dodelijke afloop voor de foetus

In de periode 1975 tot en met 1981 eindigden 12 van de 55 zwangerschappen (56 kinderen) bij patiënten met een preëclampsie in foetale of neonatale sterfte (21,4%). De tweelingzwangerschap met een foetus papyrateus bij 28 weken wordt buiten beschouwing gelaten (Hoofdstuk 6). In de periode 1982 tot en met 1984 was dit bij 12 van de 64 patiënten (69 kinderen) het geval (17,4%).

Enkele patiëntengegevens zijn vermeld in Tabel 12.7. Significante verschillen tussen de uitgangsvariabelen zijn er niet.

De observatietijd is in beide groepen gelijk, hetzelfde geldt voor de index van het foetale geboortegewicht. Het verloop van de behandeling wat betreft de moeder ten

Tabel 12.7. Gegevens bij opname van patiënten bij wie de zwangerschap eindigde met foetale of neonatale sterfte uit beide perioden (mediaan en spreiding).

	1975 t/m 1981 (n=12)	1982 t/m 1984 (n=12)
Leeftijd (jaren)	24 (21-34)	24 (20-31)
Gem. bloeddruk (mm Hg)	132 (120-153)	129 (113-168)
Diast. bloeddruk (mm Hg)	110 (100-120)	107 (100-135)
Hartfreq. (min ⁻¹)	94 (78-120)	98 (76-160)
Amenorroe (weken)	28 (20-35)	28 ^a (24-34)
Amenorroe bij † (weken)	28 ² (23-35 ¹)	29 ⁶ (25 ² -34 ¹)
Observatietijd (dagen)	7 (1-23)	6 (1-28)
Foetaal gewicht (gram)	780 (500-1630)*	958 (520-2275)
Foetale index	0,68 (0,41-1,20)*	0,69 (0,43-0,83)

*exclusief foetus papyraceus.

aanzien van de diastolische bloeddruk, hartfrequentie en effecten van de plasma-volume-expansie op de laboratoriumbevindingen, is in de vorige paragrafen uitvoerig besproken.

Een overzicht van de zwangerschappen met dodelijke afloop voor de foetus wordt gegeven in Tabel 12.8. Opvallend is het hoge sterftepercentage in beide perioden bij de patiënten bij wie preëclampsie voor de 28e week van de zwangerschap ontstond, respectievelijk 100% bij de nulliparae uit de periode 1982 tot en met 1984 en 83,3% bij die uit de periode 1975 tot en met 1981. Bij de parae is dit 100% in de periode 1975 tot en met 1981, in de daaropvolgende periode werden geen parae met preëclampsie die voor de 28e week was ontstaan opgenomen. Zoals in hoofdstuk 7 werd beschreven, komt dit overeen met de cijfers genoemd in de literatuur. Bij ontstaan van preëclampsie tussen de 28e en de 34e week van de zwangerschap daalt het percentage foetale en neonatale sterfte aanzienlijk in beide perioden, zowel voor de nulliparae als voor de parae. Voor de nulliparae is dit percentage 18,2% in de periode 1975 tot en met 1981 en 15,2% in de periode 1982 tot en met 1984 en voor de parae 14,3% in de eerste en 33% in de tweede periode. Bij een amenorroe van meer dan 34 weken is de kans op dodelijke afloop voor de foetus nog verder gedaald (5 tot 10%). Beschouwen wij de totale populatie zwangeren met preëclampsie in beide perioden, dan valt op dat het percentage intrauteriene vruchtdood in de periode '75 tot en met '81 iets hoger (17,8%) ligt dan in de daarop volgende periode (14,5%). Bij patiënten die werden opgenomen wegens pre-eclampsie bij een amenorroe van minder dan 34 weken is dit percentage respectievelijk 38,4% en 19,1%. Het verschil bereikt echter geen significantie.

De totale foetale en neonatale sterfte in de periode 1982 tot en met 1984 is vergeleken met die in de voorafgaande periode met 4% gedaald voor de gehele groep, en met 14% voor de patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren. Aan deze overigens niet significante verbetering zal ook de vooruitgang in de neonatale zorg in de periode 1982 tot en met 1984 hebben bijgedragen.

Tabel 12.8. Nulliparae en parae met preëclampsie onderverdeeld naar de amenorroe waarbij voor het eerst preëclampsie werd vastgesteld en aantallen foetale en neonatale sterfte.

Amenorroe ontstaan preëclampsie (weken)	Periode '82 t/m '84								'75 t/m '81	
	prim. hemodyn. bewaking		sec. hemodyn. bewaking		geen hemodyn. bewaking		totaal		n	n†
	n	n†	n	n†	n	n†	n	n†		
Nulliparae										
< 28	1	1	2	2	—	—	3	3	6	5
≥ 28 < 34	12	1	6 ¹	1	13 ¹	3	31 ²	5	11	2
≥ 34	7 ¹	—	—	—	11 ¹	1	18 ²	1	19 ¹	1
Parae										
< 28	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
≥ 28 < 34	—	—	6	3	3	—	9	3	7	1
≥ 34	—	—	—	—	3 ¹	—	3 ¹	—	10	1

¹ tweeling

² tweelingen



Conclusies en aanbevelingen

Op grond van de in de voorgaande hoofdstukken besproken resultaten van diagnostiek en behandeling van patiënten met preëclampsie in het AZR-D zal worden getracht de in de inleiding van dit proefschrift gestelde vragen te beantwoorden. Ook zullen in dit hoofdstuk aanbevelingen worden gedaan voor de diagnostiek en de behandeling.

13.1. *Het hemodynamische profiel van de preëclamptische zwangere*

Uit de in hoofdstuk 11.1 beschreven resultaten van hemodynamische metingen met behulp van de Swan-Ganz catheter bij onbehandelde nulliparae met preëclampsie, komt naar voren dat bij al deze zwangeren een relatieve ondervulling bestaat. Dit blijkt uit een lage PCWD en een laag HMV-I, in vergelijking met normotensieve zwangeren met een overeenkomstige zwangerschapsduur. De meestal tevens bestaande geringe urineproductie en verhoogde hartfrequentie ondersteunen deze bevinding. Voorts bestaat bij deze patiënten een verhoogde ($1\frac{1}{2}$ -3 maal) TPR in vergelijking met normotensieve zwangeren. Dit is in tegenspraak met alle gepubliceerde onderzoeken die tot op heden zijn verschenen met betrekking tot hemodynamische metingen bij patiënten met preëclampsie. De redenen waarom de resultaten van deze onderzoeken niet representatief kunnen worden geacht, zijn genoemd in hoofdstuk 2.

Uit de hemodynamische metingen met behulp van de Swan-Ganz catheter bij 14 preëclamptische zwangeren die tevoren reeds waren behandeld met plasmavolume-expansie en antihypertensiva, blijkt dat het zonder hemodynamische metingen vrijwel onmogelijk is de vullingstoestand van patiënten met preëclampsie goed te beoordelen. Slechts bij drie van de 14 patiënten bleek een goede vullingsgraad te zijn bereikt; de overige 11 waren hetzij overvuld, hetzij nog steeds ondervuld. Een en ander is in overeenstemming met de bevindingen van Connors e.a. (1983), die concluderen dat de voorspelbaarheid van hemodynamische variabelen bij niet-cardiale patiënten gering is.

Ook blijkt uit de meetresultaten bij deze 14 patiënten dat de waarde van de RAD of CVD geen betrouwbare indruk geeft over de werkelijke vullingstoestand. De CVD bleek in alle gevallen opvallend laag te zijn, ook en vooral bij patiënten die waren overvuld.

13.2. *Therapeutische consequenties*

De bovenbeschreven hemodynamische bevindingen bij patiënten met preëclampsie hebben consequenties voor de symptomatische behandeling van preëclampsie, namelijk plasmavolume-expansie en vasodilatatie. De meest logische volgorde lijkt te zijn plasmavolume-expansie gevolgd door vasodilatatie, aangezien kan worden verwacht dat vasodilatatie de bestaande ondervulling zal doen toenemen, met mogelijk ongewenste gevolgen.

Dit laatste blijkt inderdaad zo te zijn. Bij 4 patiënten met preëclampsie bij wie eerst het vaatbed werd gedilateerd met dihydraalazine, zonder plasmavolume-expansie, daalde de PCWD tot zeer lage waarden en verminderde de urineproductie. Waarschijnlijk werd hierdoor ook de uteroplacentaire circulatie ongunstig beïnvloed gezien het optreden van late deceleraties van het foetale CTG. Wanneer eerst plasmavolume-expansie wordt toegepast, gevolgd door medicamenteuze vasodilatatie wordt een hemodynamische situatie verkregen die overeenkomt met die van een gezonde zwangere.

Bij dit alles is hemodynamische bewaking noodzakelijk. Plasmavolume-expansie zonder hemodynamische controle leidde bij een aantal patiënten tot het optreden van longoedeem, ondanks nauwkeurig bijhouden van de vochtbalans. Het ontstaan van longoedeem wordt bevorderd door de meestal tevens bestaande lage COD. Daarnaast bleek bij secundair bewaakte patiënten dat de voorafgaande therapie in ongeveer de helft van de gevallen niet tot een adequate vullingstoestand had geleid.

Verder blijkt dat de gestoorde laboratoriumwaarden, met name bij het HELLP-syndroom, bij de hemodynamisch bewaakte zwangeren vaker dan bij de niet-bewaakte patiënten in gunstige zin veranderen. Dat de verbetering van de laboratoriumwaarden ook een echte functieverbetering van bijvoorbeeld de nieren en de lever inhoudt, is niet aangetoond, hoewel wel aannemelijk.

Op grond van dit alles kan worden geconcludeerd dat expansie van het plasmavolume en vasodilatatie, mits nauwkeurig gecontroleerd, een gunstig effect heeft op de hemodynamische verhoudingen bij zwangeren met preëclampsie. Uit de beschreven resultaten is eveneens duidelijk dat het volume-expansie- en vasodilatatie beleid na initiële stabilisatie moet worden voortgezet. De ziekte geneest niet, maar kan gedurende enige tijd hemodynamisch onder controle worden gehouden.

Een belangrijke vraag is uiteraard wat het effect van dit alles is op de toestand van de foetus. Een gunstig effect op de foetus van het aangescherpte behandelingsprotocol in de periode 1982 tot en met 1984 wordt gesuggereerd door de afname van de totale foetale en neonatale sterfte met 4% voor de gehele groep en met 14% voor de patiënten die bij opname minder dan 34 weken zwanger waren. Deze afname is het meest uitgesproken bij de patiënten die primair hemodynamisch werden bewaakt. De verschillen zijn echter statistisch niet significant. Bij patiënten met een zwangerschapsduur bij opname van minder dan 28 weken zijn de sterftepercentages nog steeds 100%. De aantallen behandelde patiënten zijn te klein om uitspraken te kunnen doen. Om een significante daling (met een α en een p van 0,05) aan te

tonen van de totale foetale en neonatale sterfte van 25% naar bijvoorbeeld 15% zouden twee groepen patiënten met preëclampsie nodig zijn geweest van elk 340 zwangeren.

Om het effect op de groei en het "welbevinden" van de foetus na te gaan, staan drie parameters ter beschikking, namelijk het foetale CTG, de foetale groei en het uiteindelijke geboortegewicht.

De CTG-registratie geeft een indruk van het "welbevinden" van de foetus, afgemeten aan het patroon van de foetale hartfrequentie. Hiermee is, zeker bij afwezigheid van sedativa, redelijk goed te beoordelen of men de zwangerschap kan laten voortduren zonder (direct) gevaar voor de foetus, of dat de foetus beter geboren kan worden in verband met (dreigende) foetale nood. De beoordeling van een CTG is echter een subjectieve aangelegenheid, met een grote inter- en intra-observer variatie.

Voor wat betreft de groei van de foetus staat de echoscopie ons ten dienste. De observatietijd in beide perioden was echter gemiddeld te kort om foetale groei op betrouwbare wijze te kunnen vaststellen. Of de foetale groei bij patiënten die onder hemodynamische bewaking werden behandeld beter is dan bij patiënten die geen gecontroleerde volume-expansie kregen kan daarom niet worden beoordeeld. Wel blijken er voor wat betreft het geboortegewicht en het geïndexeerde geboortegewicht tussen de beide perioden geen significante verschillen te zijn (Hoofdstuk 12).

Het effect van de behandeling op de doorstroming van de placenta kan helaas niet worden beoordeeld, daar adequate meettechnieken hiervoor nog ontbreken. Een toeneming van de doorstroming van de placenta zou immers betekenen dat kan worden verwacht dat de foetale groei wordt bevorderd. Uiteraard moet de hoeveelheid functionerend placentaweefsel daarvoor dan voldoende zijn.

De mogelijkheid om de doorstroming van de placenta op betrouwbare wijze te bepalen, zal voor de diagnostiek van foetale groeiachterstand een grote stap voorwaarts betekenen. Dan zal het mogelijk zijn om de diagnose placenta-insufficiëntie, die nu slechts door elimineren van maternale en foetale oorzaken waarschijnlijk kan worden gemaakt, met zekerheid te stellen en de resultaten van behandeling te evalueren.

13.3. *Aanbevelingen*

Op grond van de beschreven resultaten behoeft het principe van de behandeling geen verandering te ondergaan. Moeilijker is de vraag te beantwoorden wanneer tot hemodynamische bewaking moet worden overgegaan. Eigenlijk zou iedere patiënte met preëclampsie bij wie men het plasmavolume wil expanderen hemodynamisch moeten worden bewaakt. Het is immers gebleken dat het zonder metingen niet goed mogelijk is de vullingstoestand voldoende nauwkeurig in te schatten. Dit zou echter leiden tot "overbewaking", waarvoor niet alleen de bereikte resultaten ten aanzien van de foetus onvoldoende aanleiding geven, alsook de ruimte en het personeel ont-

breekt. Een alternatief lijkt bewaking met behulp van een CVD-catheter, ware het niet dat de CVD bij deze patiënten een onvoldoende maat voor de vullingstoestand geeft, zeker waar het (dreigende) overvulling betreft. Het is dan ook niet goed mogelijk algemene richtlijnen te geven welke patiënte met preëclampsie wel en welke patiënte niet in aanmerking komt voor hemodynamische bewaking. In de eerste plaats komen in aanmerking de patiënten met een preëclampsie ontstaan voor de 34e week van de zwangerschap en in het bijzonder degenen bij wie preëclampsie is ontstaan voor de 28e week, gezien de wel zeer hoge foetale mortaliteit bij deze patiënten. Verder lijkt het gewenst patiënten met een tevens bestaande foetale groeiachterstand hemodynamisch te bewaken, om een insufficiënte maternale circulatie als oorzaak op het spoor te komen en adequaat te behandelen. Ook patiënten met zeer hoge diastolische bloeddrukken (hoger dan 125 mm Hg) komen ons inziens hiervoor in aanmerking evenals patiënten met een HELLP-syndroom, vanwege het nog meer verhoogde risico voor moeder en kind.

Wanneer men hemodynamische bewaking wil toepassen is het vereist zorg te dragen voor op dit terrein ervaren medisch en paramedisch personeel, daar verkeerde interpretatie van de gegevens tot ernstige ongelukken kan leiden. Om die reden dienen deze patiënten te worden overgeplaatst naar een centrum waar de benodigde personele en infrastructurele voorzieningen zijn (zie ook Hoofdstuk 7.3).

De bereikte resultaten van diagnostiek en behandeling stimuleren tot verder onderzoek. Evaluatie van de circulatie met behulp van een Swan-Ganz catheter is waardevol om dichterbij de oplossing van het mysterie van het ontstaan van preëclampsie te komen.

Samenvatting

In *Hoofdstuk 1* wordt in het kort de epidemiologie beschreven van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap. Vervolgens worden de doelstellingen omschreven van de eerste toetsing van de resultaten van diagnostiek en behandeling van patiënten met zwangerschapshypertensie, preëclampsie en eclampsie in het AZR-D in de periode 1975 tot en met 1981 en worden de vraagstellingen geformuleerd. Tenslotte worden de doelstellingen en vraagstellingen geformuleerd van de tweede toetsing van de resultaten van diagnostiek en behandeling van zwangeren met ernstige preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984.

In *Hoofdstuk 2* wordt ingegaan op etiologische en predisponerende factoren van het aan de zwangerschap gebonden hypertensieve syndroom. Vervolgens wordt de circulatoire pathofysiologie van de moederlijke circulatie besproken bij aan zwangerschap gebonden hypertensieve aandoeningen, tegen de achtergrond van de gegevens betreffende de circulatie bij de normotensieve zwangere. Tenslotte worden pathologisch-anatomische veranderingen in de afzonderlijke organen beschreven en besproken.

In *Hoofdstuk 3* wordt een literatuuroverzicht gegeven van de definities van hoge bloeddruk en van de classificatie van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap. De indeling van het hypertensieve syndroom tijdens de zwangerschap die in de afdeling Obstetrie van het AZR-D wordt gehanteerd en de overwegingen die tot deze classificatie hebben geleid worden besproken.

In *Hoofdstuk 4* wordt beschreven hoe de gegevens werden verzameld van 465 representatieve en 87 niet-representatieve patiënten met een hypertensief syndroom tijdens de zwangerschap in de periode 1975 tot en met 1981. Bij 413 van deze 552 zwangeren (74,8%) ontstond zwangerschapshypertensie, preëclampsie of eclampsie. Bij 98 zwangeren (17,8%) was er sprake van een niet aan zwangerschap gebonden vorm van hypertensie. Gesuperponeerde hypertensie, preëclampsie of eclampsie kwam voor bij 36 patiënten (6,5%). Van 5 zwangeren (0,9%) was niet bekend of er voor de graviditeit al dan niet hypertensie bestond.

In *Hoofdstuk 5* wordt de wijze van uitvoering besproken van de obstetrische zorg bij zwangeren met een hypertensief syndroom. Bij hypertensieve zwangeren werd het algemene onderzoek uitgebreid met ophthalmoscopie, de obstetrische controles werden geïntensiveerd met meer frequente biochemische bepalingen. Voorts wordt ingegaan op de algemene principes van de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. De behandeling was erop gericht de zwangerschap zo mogelijk tot na de 34e week te laten voortduren onder zodanige omstandigheden, dat de gezondheid van de moeder geen gevaar liep en de foetus de gelegenheid kreeg zich

verder te ontwikkelen. Daarna worden de protocollen beschreven van de behandeling van zwangerschapshypertensie en preëclampsie en van preëxistente hypertensie. In het bijzonder wordt aandacht besteed aan de behandeling van vasoconstrictie met vasodilatantia en van de hemoconcentratie met plasmavolume-expansie. Tenslotte wordt de werking besproken van de gebruikte farmaca, waarbij ook wordt ingegaan op de bijverschijnselen.

In *Hoofdstuk 6* worden de resultaten beschreven van diagnostiek en behandeling van 413 patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie in de periode 1975 tot en met 1981. Na de presentatie van de getalsmatige samenstelling van de patiëntengroep, worden de resultaten besproken verkregen bij 13 patiënten met een meerlingzwangerschap, een patiënte met een aortastenose en 60 niet-representatieve patiënten. Daarna volgt een vergelijkend onderzoek van de resultaten verkregen bij de 235 overblijvende representatieve nulliparae en 104 representatieve parae.

Waarden van de hematocriet en van de urinezuurconcentratie bij patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie, met een al dan niet in groei achtergebleven foetus, werden vergeleken met referentiewaarden verkregen tijdens ongecompliceerde zwangerschappen. Het verband tussen hypertensie en de zwangerschapsduur bij de baring werd onderzocht. De mediane amenorroe waarbij de hypertensie voor het eerst werd vastgesteld lag voor nulliparae die immatuur of prematuur bevielen bij 30 weken (± 1 week) en voor parae bij 32 weken (± 1 week), voor de nulliparae en parae die à terme bevielen was dat 34 weken (± 1 week). In totaal bevielen 36 van de 235 nulliparae (15,3%) en 23 van de 104 parae (22,1%) in de immature of premature periode. Deze groepen zwangeren, ingedeeld naar de reden van vroeggeboorte, worden in afzonderlijke paragrafen besproken. Dit hoofdstuk eindigt met een bespreking van de obstetrische resultaten die werden bereikt bij de 199 nulliparae en 81 parae die à terme bevielen. Wanneer de bevalling in de à terme periode plaatsvindt, blijken de risico's voor moeder en kind duidelijk geringer dan wanneer de bevalling in de premature periode plaatsvindt.

In *Hoofdstuk 7* worden de resultaten van de obstetrische zorg bereikt in het AZR-D bij representatieve patiënten met zwangerschapshypertensie en preëclampsie vergeleken met resultaten beschreven in de literatuur.

De perinatale sterfte volgens de WHO in de groep van 296 patiënten met zwangerschapshypertensie bedroeg 16,9‰, in de groep van 38 patiënten met preëclampsie 157,9‰. Het grootste relatieve aantal zwangerschappen met een dodelijke afloop voor de foetus ($n=10$, 29,4%) werd gezien in de groep van 34 zwangeren bij wie voor 28 weken amenorroe hypertensie werd vastgesteld. Deze sterfte kwam in 7 van de 10 gevallen voor bij 12 patiënten met preëclampsie of eclampsie (58,3%). Wanneer voor een amenorroe van 28 weken reeds preëclampsie of eclampsie bestond, overleden 6 (85,7%) van de 7 foetus intrauterien.

Op grond van de besproken resultaten worden de in Hoofdstuk 1 gestelde vragen beantwoord en worden tenslotte aanbevelingen gedaan om te komen tot ver-

betering van de behandeling van patiënten met ernstige preëclampsie ontstaan laat in het tweede en vroeg in het derde trimester van de zwangerschap. Bij ernstige preëclampsie voor 34 weken amenorroe wordt medicamenteuze correctie van de bloeddruk, perifere weerstand en hartminuutvolume geadviseerd met behulp van een perifere vaatverwijder en plasmavolume-expansie. Het lijkt aanbeveling te verdienen dit onder hemodynamische bewaking te doen.

In *Hoofdstuk 8* worden de resultaten beschreven van hemodynamisch onderzoek met behulp van een Swan-Ganz catheter bij 10 patiënten met preëclampsie, die nog onbehandeld waren. Het effect van plasmavolume-expansie en vasodilatatie op de maternale circulatie wordt besproken. Daarnaast worden resultaten van hemodynamische metingen bij 5 normotensieve zwangeren beschreven. Er blijkt bij onbehandelde patiënten met preëclampsie, naast een hoge bloeddruk, een lage pulmonale capillaire wiggedruk, een laag hartminuutvolume en een sterk verhoogde totale perifere vaatweerstand te bestaan. Geconcludeerd wordt dat er een relatieve ondervulling bestaat. Plasmavolume-expansie resulteert in een significante stijging van de pulmonale capillaire wiggedruk en het hartminuutvolume en in een significante daling van de perifere weerstand, waarbij de diastolische bloeddruk ongeveer gelijk blijft. Wanneer vervolgens het vaatbed met dihydrazine wordt verwijdd, daalt de bloeddruk verder, stijgt het hartminuutvolume en daalt de perifere weerstand. De dan verkregen hemodynamische waarden komen overeen met die bij normotensieve zwangeren.

In *Hoofdstuk 9* wordt beschreven hoe de gegevens werden verzameld van 64 patiënten met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984. De getalsmatige samenstelling van de patiëntengroep wordt gepresenteerd. Er waren 52 nulliparae en 12 parae. Zesentwintig patiënten hadden een matige en 38 patiënten een ernstige preëclampsie.

In *Hoofdstuk 10* wordt de wijze van uitvoering van diagnostiek en behandeling van patiënten met preëclampsie beschreven. Een uitgebreide bespreking wordt gewijd aan het gebruik van en de indicaties voor een Swan-Ganz catheter. Vervolgens worden de protocollen van de behandeling van patiënten met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984 besproken.

In *Hoofdstuk 11* worden de resultaten van de behandeling van patiënten met preëclampsie in de periode 1982 tot en met 1984 besproken. Het betreft 20 nulliparae die primair hemodynamisch werden bewaakt, 14 patiënten die, na voorafgaande behandeling, in tweede instantie hemodynamisch werden bewaakt en 30 patiënten die zonder hemodynamische bewaking werden behandeld. Het blijkt dat de correctie van de relatieve ondervulling het meest effectief kan gebeuren op geleide van hemodynamische metingen. De bloeddrukdaling is bij de primair hemodynamisch bewaakte patiënten het meest uitgesproken. Uit de resultaten van de hemodynamische metingen bij de 14 secundair bewaakte patiënten blijkt dat overvulling met

longoedeem een reëel gevaar is wanneer plasmavolume-expansie wordt toegepast uitsluitend op geleide van de vochtbalans. Het zwangerschapsresultaat verkregen in de verschillende groepen is niet essentieel verschillend.

In *Hoofdstuk 12* worden de resultaten van de behandeling van patiënten met pre-eclampsie in de periode 1982 tot en met 1984 vergeleken met die uit de periode 1975 tot en met 1981. Het zwangerschapsresultaat is niet significant verschillend. Vervolgens worden de 20 nulliparae uit de periode 1982 tot en met 1984, die primair hemodynamisch werden bewaakt, vergeleken met 37 nulliparae uit de voorgaande periode. De resultaten zijn vooral gunstig waar het de bloeddrukdaling en de laboratoriumafwijkingen betreft. Daarnaast is de foetale en neonatale sterfte in de primair bewaakte groep 11,6% lager. Tenslotte worden de zwangerschappen met dodelijke afloop voor de foetus naast elkaar gezet. De totale foetale en neonatale sterfte in de periode 1982 tot en met 1984 blijkt met 4% te zijn gedaald, bij patiënten met een amenorroe bij opname van minder dan 34 weken met 14%.

In *Hoofdstuk 13* worden de vragen, gesteld in hoofdstuk 1, beantwoord. Uit de resultaten van de hemodynamische metingen blijkt dat een onbehandelde pre-eclamptische zwangere een relatief ondervuld vaatstelsel heeft, met een laag hartminuutvolume. Door middel van plasmavolume-expansie gevolgd door vasodilatatie kan een hemodynamische situatie worden bereikt die overeenkomt met die bij een normotensieve zwangere. Uit hemodynamische metingen bij tevoren behandelde patiënten komt naar voren dat het bijhouden van een vochtbalans onvoldoende is om overvulling met longoedeem te voorkomen. Vervolgens worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van de indicaties voor hemodynamische bewaking bij zwangeren met pre-eclampsie.

Summary

In *Chapter 1* the epidemiology of the hypertensive syndrome in pregnancy is briefly described. The objectives of the first evaluation of the results of diagnosis and treatment of patients with gestational hypertension, preeclampsia and eclampsia in the AZR-D from 1975 to 1982 are defined and the questions to be answered are put forward. Finally, the objectives of the second evaluation of the results of diagnosis and treatment of patients with preeclampsia from 1982 to 1985 are presented.

In *Chapter 2* etiologic and predisposing factors of the pregnancy-associated hypertensive syndrome are discussed. Next, the circulatory pathophysiology of the maternal circulation in case of the pregnancy-associated hypertensive syndrome is discussed against the background of data on the circulation in normotensive pregnancy. Finally, pathologic changes in the various organs are presented and discussed.

In *Chapter 3* a literature survey is presented of the definition of hypertension and of the classification of the hypertensive syndrome in pregnancy. The classification of the hypertensive syndrome in pregnancy used in the Department of Obstetrics of the AZR-D is presented and the considerations underlying this classification are discussed.

In *Chapter 4* the methods are described of collection of data from 465 representative and 87 non-representative hypertensive pregnant patients from 1975 to 1982. Of these 552 patients 413 (74,8%) developed gestational hypertension, preeclampsia or eclampsia. Ninety-eight patients (17,8%) had hypertension not related to pregnancy, 36 patients (6,5%) developed superimposed hypertension, preeclampsia or eclampsia. Five patients (0,9%) could not be classified.

In *Chapter 5* the methods are discussed of obstetric care for pregnant women with a hypertensive syndrome, and the general principles of treatment of hypertension in pregnancy are presented. In hypertensive pregnancies ophthalmoscopy was added to and antenatal care was intensified with more frequent biochemical testing. Treatment was aimed at attaining a duration of pregnancy of 34 weeks or more in such conditions that the health of the mother was not in danger and that the fetus had an opportunity to further develop and mature. The protocols for treatment of gestational hypertension and preeclampsia and preexisting hypertension are described. Particular attention is given to the treatment of vasoconstriction with vasodilator agents and of hemoconcentration with plasma volume expansion. Finally, the mode of action as well as the side effects of various drugs used are discussed.

In *Chapter 6* the results are described of diagnosis and treatment of 413 patients with gestational hypertension and preeclampsia from 1975 to 1982. Following the presentation of the numerical composition of the group of patients, the results are discussed obtained in 13 patients with multiple pregnancy, one patient with aortic stenosis and 60 non-representative patients. Then a comparative study is presented of the results obtained in 235 representative nulliparae and 104 representative parae.

Values of the hematocrit and of the concentration of uric acid in patients with gestational hypertension and preeclampsia, with or without fetal growth retardation, were compared with reference values obtained in non-complicated pregnancies. The relationship between hypertension and the duration of pregnancy at delivery was examined. The mean duration of pregnancy at the time at which the diagnosis of hypertension was established was 30 weeks (± 1 week) for nulliparae and 32 weeks (± 1 week) for parae who delivered prematurely; it was 34 weeks (± 1 week) for nulliparae and parae who delivered at term. Thirty-six out of 235 nulliparae (15,3%) and 23 out of 104 parae (22,1%) were delivered in the preterm period. These groups of patients, classified according to the cause of preterm birth, are discussed in separate sections. This chapter ends with a discussion of the obstetric results obtained in 199 nulliparae and 81 parae delivered at term. In case of delivery at term, the risks for mother, fetus and infant are significantly smaller than in case of preterm delivery.

In *Chapter 7* the results of obstetric care achieved in representative patients with gestational hypertension and preeclampsia in the AZR-D are compared with results described in literature. Perinatal mortality according to the WHO in 296 patients with gestational hypertension was 16,9‰, in 38 patients with preeclampsia it was 157,9‰. The highest relative number of pregnancies with a fatal outcome for the fetus ($n=10$, 29,4%) was observed in the group of 34 pregnant women in whom hypertension occurred before 28 weeks' amenorrhea. This mortality occurred in 7 of 10 cases in 12 patients with preeclampsia or eclampsia (58,3%). When preeclampsia or eclampsia existed before 28 weeks' amenorrhea, 6 of 7 fetus died in utero.

On the basis of the results that were presented and discussed the questions raised in chapter 1 are answered and recommendations are given to improve the treatment of patients with severe preeclampsia in the late second and early third trimester of pregnancy. In cases of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation it is recommended to pharmacologically correct blood pressure, peripheral resistance and cardiac output with a peripheral vasodilator and to expand plasma volume. It seems to be advisable to institute these therapeutic measures under hemodynamic monitoring.

In *Chapter 8* the results are presented of hemodynamic measurements performed by means of a Swan-Ganz thermodilution catheter in ten untreated preeclamptic patients. The effects of volume expansion and vasodilatation on the maternal

circulation are discussed. Finally, the results of hemodynamic measurements in 5 normotensive pregnant women are described. All preeclamptic patients showed a low pulmonary capillary wedge pressure, a low cardiac output and a high systemic vascular resistance. It is concluded that a relative hypovolemia exists in these patients. Plasma volume expansion induced a significant increase in both pulmonary capillary wedge pressure and cardiac output, and a significant decrease in systemic vascular resistance, while diastolic blood pressure remained about equal. Vasodilatation with dihydralazine caused a decrease in blood pressure and systemic vascular resistance, and a further increase in cardiac output. The resulting hemodynamic state is not different from that in normotensive pregnant women.

In *Chapter 9* the methods of collection, registration and assessment of data of patients with preeclampsia in the period from 1982 to 1985 are described. The numerical composition of the groups of patients is presented. Fifty-two patients were nulliparous, 12 were parous. Twenty-six patients had moderate, 38 patients had severe preeclampsia.

In *Chapter 10* the methods of diagnosis and treatment of patients with preeclampsia are described. The application of the Swan-Ganz catheter and the indications for its use are discussed. The protocols for treatment of preeclamptic patients used in the period from 1982 to 1985 are presented.

In *Chapter 11* the results are described of treatment of preeclamptic patients in the period from 1982 to 1985. Twenty nulliparous women underwent primary hemodynamic monitoring, in 14 patients hemodynamic monitoring was begun after treatment had been instituted, and 30 patients were treated without hemodynamic monitoring. It appears that correction of the contracted plasma volume in these patients can be done most effectively under hemodynamic monitoring. The results of hemodynamic measurements obtained in the 14 patients who underwent secondary hemodynamic monitoring show that the occurrence of pulmonary edema is a significant risk when plasma volume is expanded under control of the fluid balance only. With regard to the outcome of pregnancy no significant differences could be demonstrated between the three groups.

In *Chapter 12* the results of treatment of preeclamptic patients in the period from 1982 to 1985 are compared with those obtained in the period from 1975 to 1982. The twenty nulliparae who underwent primary hemodynamic monitoring were compared with all 37 nulliparous women in the period 1975 to 1982. The results in the monitored group were better with regard to reduction of blood pressure, normalization of laboratory values and, last but not least, an 11.6% decrease in fetal and neonatal deaths. The pregnancies resulting in fetal death in both periods are compared. The total fetal and neonatal death rate in the period 1982 to 1985 decreased by 4%, in patients with pregnancies with an amenorrhea of less than 34 weeks it decreased by 14%.

In *Chapter 13* answers are given to the questions raised in chapter 1. It is concluded that an untreated preeclamptic woman has a relative hypovolemia, and a low cardiac output. Plasma volume expansion, followed by pharmacologic vasodilatation, results in a hemodynamic state as it exists in normotensive pregnancy. Hemodynamic measurements in previously treated preeclamptic patients indicate that clinical control of the fluid balance provides insufficient information to prevent fluid overload and pulmonary edema. Recommendations are given with regard to the indications for hemodynamic monitoring in preeclamptic patients.

Literatuurlijst

- Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, Vellenga E, Huisjes HJ. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gynaecol* in press 1986.
- Altchek A. Renal biopsy and its clinical correlation in toxemia of pregnancy. *Circulation* 1964; 30 (Suppl. II): 43.
- Apice d' AJF, Reti LL, Pepperell RJ. Treatment of severe preeclampsia by plasma exchange. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1980; 20: 231.
- Arias F. Expansion of intravascular volume and fetal outcome in patients with chronic hypertension and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 610.
- Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia: Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med* 1976; 295: 578.
- Assali NS, Douglu RA Jr, Baird WW, Nicholson DB, Suyemoto R. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. II. The techniques of catheterisation and cannulation of the uterine veins and sampling of arterial and venous blood in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 11.
- Assali NS, Dignam WJ, Dasgupta K. Renal function in human pregnancy. II. Effects of venous pooling on renal hemodynamics and water, electrolyte, and aldosterone excretion during normal gestation. *J Lab Clin Med* 1959; 54: 394.
- Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. VIII. Uterine and fetal blood flow and oxygen consumption in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 86.
- Assali NS, Holm LW, Parker HR. Systemic and regional hemodynamic alterations in toxemia. *Circulation* 1964; 30 (Suppl. II): 53.
- Assali NS, Vaughn DL. Blood volume in preeclampsia: Fantasy and reality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 353.
- Bader RA, Bader ME, Rose DJ, Braunwald E. Haemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization. *J Clin Invest* 1955; 34: 1524.
- Baitz T, Banner EA. The kidney in toxemia of pregnancy. *Med Clin North Am* 1966; 50: 1043.
- Barentsen R. Human Placental Lactogen en Alfa Foetoproteine in serum van zwangeren. Een klinisch onderzoek in de tweede helft van de zwangerschap. Rotterdam: Proefschrift, 1977.
- Barr PA, Gallery EDM. Effect of diazoxide on the antepartum cardiotocograph in severe pregnancy associated hypertension. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1981; 21: 11.
- Barry WH, Grossman W. Cardiac catheterization. In: Braunwald E, ed. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1980: 278.
- Bay WH, Ferris TF. Factors controlling plasma renin and aldosterone during pregnancy. *Hypertension* 1979; 1: 410.
- Bayliss MS, Chawner JRA, Korne HET, Parry H. Treatment of severe preeclampsia in the third trimester by plasma exchange. *Plasma Ther Trsfus Technol* 1983; 4: 205.
- Becker MJ. Intrauteriene vruchtdood. Een morfologisch onderzoek van 100 doodgeborenen. Amsterdam: Proefschrift, 1976.
- Benedetti TJ, Carlson RW. Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 135: 308.
- Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC. Hemodynamic observation in severe preeclampsia with a flowdirected pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 465.
- Berkowitz RL. Anti-Hypertensive Drugs in the Pregnant Patient. *Obstet Gynaecol Survey* 1980; 35: 191.
- Best and Taylors. *Physiological Basis of Medical Practice*. 9th ed. Brobeck JR, ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1973.

- Bienarz J, Maqueda MD, Caldeyro-Barcia R. Compression of aorta by the uterus in late human pregnancy. (I. Variations between femoral and brachial artery pressure with changes from hypertension to hypotension). *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95: 795.
- Bienarz J, Crotlogine JJ, Curuchet E, Romero-Salinas G, Yoshida T, Poseiro JJ, Caldeyro-Barcia R. Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. (II. An arteriographic study). *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 203.
- Bis KA en Waxman B. Rupture of the liver associated with pregnancy: A review of the literature and report of 2 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1976; 31: 763.
- Black HR. Management of hypertension. *Primary Care* 1977; 4: 13.
- Blekta M, Hlavaty V, Trnkova M, Bendl J, Bendova L, Chytil M. Volume of whole blood and absolute amount of serum proteins in the early stage of late toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:10.
- Bloemsma CA. Echoscopische meting van de foetale schedel- en rompgrootte. Rotterdam: Proefschrift, 1978.
- Bonnar J, Redman CWG, Beilin LJ. Plasma urea and uric acid concentrations as an index of fetal wellbeing. In: Turnbull AC, Woodford FP, eds. *Prevention of Handicap through Antenatal Care*. Amsterdam: Elsevier/Excerpta Medica/North Holland, 1976: 111.
- Bordley J, Connor CAR, Hamilton WF, Kerr WJ, Wiggers CJ. Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. *Circulation* 1951; 4: 503.
- Borglin NE. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGO-T) and serum glutamic pyruvic transaminase (SGP-T) in toxemia of pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1959; 19: 425.
- Bouwduijk van-Bastiaanse NA. Kidney and pregnancy. *Gynaecologia* 1949; 127: 1.
- Brosens I, Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 794.
- Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84: 656.
- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstet Gynecol Ann* 1972; 1: 177.
- Brosens IA. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 656: 663.
- Brown EG, Sweet AY, eds. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Monographs in neonatology*. New York: Grune and Stratton, 1980.
- Browne ADH, Joyce NM, Herlihy P. Clinical Indices of Perinatal Problems Related to Hypertension in Pregnancy. *J Irish Med Ass* 1979; 72: 19.
- Browne FJ. Chronic hypertension and pregnancy. *Br Med J* 1947; 72: 19.
- Browne FJ. Chronic hypertension and pregnancy. *Br Med J* 1947; 2: 283.
- Browne ICM, Veall N. The maternal placental bloodflow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953; 60: 141.
- Burnhill MS, Danezis J, Cohen J. Uterine contractility during labour studied by intraamniotic fluid pressure recordings. Part I Effect of age, parity, duration of pregnancy, quality of the cervix, sedation, position, dose level, and amount of oxytocics on the course of labour. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 561.
- Burton AC. *Physiology and biophysics of the circulation*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1965.
- Burton AC. *Physiology and Biophysics of the Circulation*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1972.
- Campbell DM, MacGillivray I. Comparison of maternal response in first and second pregnancies in relation to baby weight. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 684.
- Campbell DM, MacGillivray I. The effect of a low calorie diet or a thiazide diuretic on the incidence of pre-eclampsia and on birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 572.
- Campbell DM, MacGillivray I. Maternal physiological response and birthweight in singleton and twin pregnancies by parity. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1977; 711: 17.
- Campbell DM. Evans blue disappearance rate in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Clin Exp Hypertension* 1982; B1: 237.

- Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1: 675.
- Caritis S, Moriashima HO, Stark RI, James LS. The effect of diazoxide on uterine blood flow in pregnant sheep. *obstet Gynecol* 1976; 48: 464.
- Carpenter F, Kava HL, Plotkin D. The development of total blindness as a complication of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 641.
- Carr KW, Engler RL, Johnson AD, Gosink B. Measurements of left ventricular ejection fractions by mechanical cross-sectional echocardiography. *Circulation* 1979; 59: 1196.
- Casparie AF, Reerink E. Intercollegiale toetsing in een ziekenhuis: het selectieve gebruik van "packed cells" voor transfusies als onderwerp van prospectieve kwaliteitsbewaking. *Ned Tijdschr Geneesk* 1977; 121: 666.
- Cavanagh D, Condo CS. Diazepam - a pilot study of drug concentrations in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Current Therapy* 1964; 6: 121.
- Chamberlain G, Philip E, Howlett B, Masters K. British births 1970. 2. In: *Obstetric Care*. London: Heinemann, 1978; 80.
- Chesley LC, Valenti C. The evaluation of tests to differentiate pre-eclampsia from hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1165.
- Chesley LC, Duffus GM. Posture and apparent plasma volume in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 406.
- Chesley LC. Plasma and red cell volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440.
- Chesley LC. Disorders of the kidney, fluids and electrolytes. In: Assali NS, ed. *Pathophysiology of Gestational Disorders*. New York: Academic Press, 1972; 355.
- Chesley LC. *Hypertensive Disorders of Pregnancy*. New York: Appleton Century Crofts., 1978.
- Chesley LC. Hypertension in pregnancy: Definitions, familial factor and remote prognosis. *Kidney Int* 1980; 18: 234.
- Christianson RE. Studies on blood pressure during pregnancy. Influence of parity and age. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 509.
- Chun GMH, Ellestad MH. Perforation of the pulmonary artery by a Swan-Ganz catheter. *N Engl J Med* 1971; 284: 1041.
- Chungaroen D. Genesis of Korotkoff sounds. *Am J Physiol* 1964; 207: 190.
- Churg J. Nephropathy of toxemia of pregnancy. In: *Renal disease*. Igakushoin, Tokyo, New York, 1982; 310.
- Clauss A. Gerinnungs physiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17: 237.
- Clearfield HR. Anatomy and physiology of the liver. In: Bockus HL, ed. *Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1965; 3: 94.
- Cloeren SE, Lippert TH, Hinselmann M. Hypovolemia in toxemia of pregnancy: Plasma expander therapy with surveillance of central venous pressure. *Arch Gynecol* 1973; 215: 123.
- Coleman RJ. Comparison of plasma volume levels in normal pregnancy between two ethnic groups in Fiji. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1978; 18: 127.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985; 290: 17.
- Collins VJ, Magora F. Sphygmomanometry: the indirect measurement of blood pressure. *J Int Anest Res Soc* 1963; 42: 443.
- Connors AF, McCaffree DR, Gray BA. Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 263.
- Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe pre-eclampsia. *J Med Gen* 1979; 16: 409.
- Cramer H. Chlornatrium-Entziehung bei Hydrops graviditatis. *Mtschr Geburtsh Gynaekol* 1906; 23: 437.
- Cree JE, Meyer J, Hailey DM. Diazepam in labor. *Br Med J* 1973; 4: 251.
- Cuadros A, Tatum HJ. The prophylactic and therapeutic use of bendroflumethiazide in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 891.

- Dass A, Bhagwanani S. Serum transaminases in toxæmia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71: 727.
- Davey D. Hypertensive disorders of pregnancy. Berlin (West): 11th world congress of gynaecology and obstetrics, seminar S.S.7.7., september 17, 1985.
- Davies AM. Geographical epidemiology of the toxæmias of pregnancy. *Isr J Med Sci* 1971; 7: 751.
- Davison JM. Changes in Renal function and other aspects of homeostasis in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 1003.
- Davison JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 588.
- Davison JM. The urinary system. In: Hytten F, Chamberlain G, eds. *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1980; chapter 11.
- Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152.
- Davison JM, Dunlop W, Ezimokhai M. 24-Hour creatinine clearance during the third trimester of normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 106.
- Department of Health and Social Security. Report on Confidential Inquiry into Maternal Deaths in England and Wales 1973-1975. London: HMSO, 1979.
- DHSS; Department of Health and Social Security. Report on Hospital In patient Inquiry 1977. Series MB4 no. 10. London: HMSO, 1980.
- Dieckman WJ. Blood and plasma volume changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 32: 927.
- Dieckman WJ, Pottinger RE, Rynkiewicz LM. Etiology of pre-eclampsia-eclampsia. IV. Sodium chloride test for the diagnosis of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 783.
- Dillon WP, Egan EA. Aggressive obstetric management in late second-trimester deliveries. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 685.
- Dintenfass L. Inversion of the Fahraeus-Lindquist phenomenon in blood flow through capillaries of diminishing radius. *Nature* 1967; 215: 1099.
- Dintenfass LD. About changes in aggregation of redcells, redcell rigidity and plasma viscosity during gestation in normal pregnancy. London: 2nd European Conference on Clinical Haemorrhology, 1981; abstract 86.
- Donaldson JO. *Neurology of Pregnancy*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders, 1978; 230.
- Dongen van PWJ. Blood pressure survey of Zambian primigravidae. *Trop Geogr Med* 1977; 29: 374.
- Dongen van PWJ. Postural Blood Pressure differences in pregnancy. A study of blood pressure differences between supine and left lateral positions as measured by ultrasound. Nijmegen: Proefschrift, 1979.
- Dormandy JA. Measurement of whole blood viscosity, 1981. In: Lowe GDO, Bardenel JD, Forbes, CD, eds. *Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability*, 1981.
- Duffus GM, MacGillivray I. The incidence of pre-eclamptic toxæmia in smokers and non-smokers. *Lancet* 1968; i: 994.
- Duffus GM, MacGillivray I, Dennis J. The relationship between baby weight and changes in maternal weight, total body water, plasma volume, electrolytes and proteins and urinary oestrial excretion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 79.
- Duffus GM, MacGillivray I, Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440.
- Dunlop JCH. Chronic Hypertension and perinatal mortality. *Proc Roy Soc Med* 1966; 59: 670.
- Dunlop W, Furness C, Hill LM. Maternal haemoglobin concentration, haematocrit and renal handling of urate in pregnancies ending in the births of small-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 938.
- During R. Klinische erfahrungen bei der Behandlung des akuten Hochdruckkrise intrapartum mit Diazoxid (Hypertonalum). *Zbl Gynakol* 1982; 104: 89.
- Eastman NJ, Hellmann LM, eds. *William's Obstetrics*, 13th ed. New York: Appleton Century Crofts, 1966; 688.

- Eastman NJ. The Geographic distribution of toxemia of pregnancy in the United States. In: *Maternal Nutrition and the Course of Pregnancy*. Washington: National Academy of Sciences, 1970; 165.
- Ehrlich EN, Nolten WE, Oparil S, Lindheimer MD. Mineralocorticoids in normal pregnancy. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FD, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976; 189.
- Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romen I, Mashiach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 431.
- Elliot CG, Zimmermann GA, Clemmer TP. Complications of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. *Chest* 1979; 76: 647.
- EPH-Gestosis, CH-Davos: 9th meeting Organisation Gestosis, 1977. Rippmann ET, Basel CH, Stamm H, Baden CH, eds. *Organisation Gestosis Press*, 1978.
- Erkköla R, Kangas L, Pekkarinen A. The transfer of diazepam across the placenta during labour. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 167.
- Essen van W. Vermindering van eclampsie tijdens de oorlog en toeneming daarvan na de oorlog. *Ned Tijdschr Geneesk* 1947; 91: 3629.
- Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR. Hyperuricemia in pre-eclampsie. A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 640.
- Fallis NE, Plauche WC, Mosey LM, Langford HG. Thiazide versus placebo in prophylaxis of toxemia of pregnancy in primigravid patients. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88: 502.
- Fetter WPF. Rotterdam: Persoonlijke mededeling. Sofia Kinderzkh, 1986.
- Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitz der Physik* 1870; 16.
- Finnerty FA Jr, Bepko FJ Jr. Lowering of the perinatal mortality and the prematurity rate. The value of prophylactic thiazides in juveniles. *JAMA* 1966; 195: 429.
- Finnerty FA Jr. Management of hypertension in toxemia of pregnancy. *Hosp Med* 1975; 11: 52.
- Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. A biopsy study of hypertension in pregnancy. In: *Proc. Int. Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Lancaster: MTP Press, 1980.
- Flowers CE Jr, Grizzle JE, Easterling WE, Bonner OB. Chlorothiazide as a prophylaxis against toxemia of pregnancy. A double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84: 919.
- Flynn AM, Kelly J. Evaluation of fetal wellbeing by antepartum fetal heart monitoring. *Br Med J* 1977; 1: 936.
- Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137.
- Freiss ED, Sappington RF. Dynamic reactions produced by deflating a blood pressure cuff. *Circulation* 1968; 38: 1085.
- Frenkel M, Bernards JA, Gool van J, Hulsmann WC, Stoelinga GBA. *Pathofysiologie van de mens*. Utrecht: Wetensch Uitgeverij Bunge, 1982.
- Freund U, French W, Carlson W, Weil MH, Shubin H. Hemodynamic and metabolic studies of a case of toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 206.
- Friedmann EA, Neff RK. Pregnancy outcome as related to hypertension, edema and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FD, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976.
- Friedmann EA, Neff RK. Pregnancy hypertension. A systematic evaluation of clinical diagnostic criteria. Massachusetts: P.S.G. Publishing Co., 1977.
- Friedmann EA, Neff RK. Hypertension-hypotension in pregnancy. *JAMA* 1978; 239: 2249.
- Gallery EDM, Saunders DM, Hunyor SN, Gyory AZ. Improvement in fetal growth with treatment of maternal hypertension in pregnancy. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55: 359.
- Gallery EDM, Saunders DM, Hunyor SN. The relationship between plasma volume expansion and intrauterine fetal growth in normal and hypertensive pregnancy. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1979; 19: 179.
- Gallery EDM, Hunyor SN, Gyory AZ. Plasma volume contraction: A significant factor in both pregnancy-associated hypertension (preeclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Quart J Med* 1979; 192: 593.

- Gallery EDM, Delprado W, Gyory AZ. Antihypertensive effect of plasma volume expansion in pregnancy-associated hypertension. *Austr NZ J Med* 1981; 11: 20.
- Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, MacDonald PC. Study of the metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 555.
- Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682.
- Gant NF, Madden JD, Siiteri PK, MacDonald PC. The metabolic clearance of dehydroisoandrosterone sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 159.
- Gant NF, Madden JD, Siiteri PK, MacDonald PC. The metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate. *Am J Gynecol* 1976; 124: 143.
- Gant NF, Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 252.
- Gant NF, Worley RJ. *Hypertension in Pregnancy: Concept and Management*. New York: Appleton Century Crofts, 1980.
- Ganz W, Donosco R, Marans HS, Forrester JS, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971; 27: 392.
- Geijn van HP. *Studies on fetal and neonatal baseline heart rate variability*. Nijmegen: Proefschrift, 1980.
- Gemmens JP. Fourteen thousands teenage pregnancies. *Am J Nurs* 1966; 66: 308.
- Geneesmiddelen Bulletin. Nitroprussidenatrium en diazoxide. 1978; Jaargang 12: 1.
- George RJD, Banks RA. Bedside measurement of pulmonary capillary wedge pressure. *Br J Hospit Med* 1983; 29: 286.
- Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876.
- Ginsburg J, Duncan SL. Direct and indirect blood pressure measurement in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76: 705.
- Gladstone GR. Propanolol administration during pregnancy: Effects on the fetus. *J Pediatr* 1975; 86: 962.
- Glück L, Kulovich HV, Borer RC, Bremer PH, Andersen GG, Spellacy WN. Diagnosis of respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 440.
- Glück L, Kulovich MV. Lecithin/Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 539.
- Godal HC, Abilgaard U, Kierulf P. Ethanol gelation and fibrin monomers in plasma. *Scand J Haematol* 1971; 13 (Suppl.): 189.
- Goldby FS, Beilin LJ. Relationship between arterial pressure and the permeability of arterioles to carbon particles in acute hypertension in the rat. *Cardiovas Res* 1972; 6: 384.
- Goodlin RC. Severe pre-eclampsia: Another great imitator. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 747.
- Goodlin RC, Cotton DB, Haesslein HC. Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 595.
- Gordon H. Toxaemia of pregnancy. In: Hawkins DF, ed. *Obstetric Therapeutics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1974: 274.
- Goslinga H. *The viscosity of blood*. Utrecht: Proefschrift, 1982.
- Greenhill JP, Friedman EA. *Biological principles and modern Practice of obstetrics*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders, 1974.
- Groenendijk R, Trimbos JBMJ, Wallenburg HCS. Haemodynamic measurements in preeclampsia: Preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 50: 232.
- Haan de J. *De snelle variaties in het foetale hartfrequentiepatroon*. Amsterdam: Proefschrift, 1971.
- Hallum AV. Eye changes in hypertensive toxemia of pregnancy. *J Am Med Ass* 1936; 106: 1649.
- Hamilton HFH. Blood viscosity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1950; 57: 530.
- Hamilton WF, Riley RL, Attyah AM, Cournand A, Fowell DM, Himmelstein A, Nobel RP, Remington JW, Richards DW, Wheeler NC, Witham AC. Comparison of Fick and dye injection methods of measuring cardiac output in man. *Am J Physiol* 1948; 153: 309.
- Hammerschlag. Die Eklampsie in Ostpreussen. *Mtschr Geburtsh Gynaecol* 1904; 20: 475.

- Handler JS. The role of lactic acid in the reduced excretion of uric acid in toxemia of pregnancy. *J Clin Invest* 1960; 39: 1526.
- Hankins GDV, Wendel GD, Cunningham G, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 105: 5.
- Hans SF, Koppelman H. Methyldopa in treatment of severe toxæmia of pregnancy. *Br Med J* 1964; 1: 736.
- Harley JMG. Pregnancy in the chronic hypertensive women. Essential hypertension complicating pregnancy: Factors affecting the fetal mortality. *Proc Roy Soc Med* 1966; 59: 835.
- Hayashi T. Uric acid and endogenous creatinine clearance studies in normal pregnancy and toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 859.
- Heilman L, Mattheck C, Kurz E. Rheologisch Veränderungen des Blutes in der Normalen und pathologischen Schwangerschaft und deren Einfluss auf die Sauerstoffsdiffusion. *Arch Gynakol* 1977; 223: 283.
- Heilman L, Ludwig H. Die gestorte Mikrozirkulation bei der Gestose. *Z Geburtsh Perinat* 1980; 184: 187.
- Henderson DW, Vilos GA, Milne KJ, Nichol PM. The role of Swan-Ganz catheterization in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 5.
- Herschell M, Kennedy JL, Kayne HL. Survival of infants born at 24 to 28 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 154.
- Hinselmann H. Allgemeine Krankheitslehre. In: Hinselmann H, ed. Die Eklampsie. Bonn: Cohen, 1924; 1.
- Hobbs JB, Oats JN, Palmier AA, Long PA, Mitchell GM, Lou A, McIver NA. Whole bloodviscosity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 288.
- Hopewell PC. Adult respiratory distress syndrome. *ATS News* 1979; 7: 16.
- Hoshino H. Hemodynamic studies on liver in toxemias of late pregnancy. *J Jap Obstet Gynecol Soc* 1959; 6: 42.
- Hovinga G, Aarnoudse, JG, Huisjes HJ. The effect of supine and lateral positions on intra-arterial pressure in hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 23.
- Hughes EC. *Obstetric-Gynecologic Terminology*. Philadelphia: Davis, 1972; 422.
- Hunyor SN, Flynn JM, Cochineas C. Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood pressure readings. *Br Med J* 1978; 2: 159.
- Hytten F, Chamberlain G. *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1980.
- Hytten FE, Leitch I. *The Physiology of Human pregnancy*. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1971.
- Isogai Y, Mochizuki K, Maeda T, Abe M, Kohno H. Deformability, osmotic resistance and HbA1-concentration of erythrocytes in diabetes. *Biorheology* 1979; 16: 496.
- Jenkins BS, Bradley RD, Branthwaite MA. Evaluation of pulmonary arterial enddiastolic pressure as an indirect estimate of left arterial mean pressure. *Circulation* 1970; 42: 75.
- Jonge de H. *Inleiding tot de medische statistiek. Deel 1*. Groningen: Wolters-Noordhoff NV., 1963.
- Kant J. *Zoutloos zinloos? Voordracht refereeravond AZR-D*, 1976.
- Kateman I, Hagemeyer F, Hilvering G. Fan-shaped lung shadow after Swan-Ganz balloon catheter. *Nijmegen: 15e Fed. Verg.*, 1974; 224.
- Katz R, Karlner IS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434.
- Kelly JV. Drugs used in the management of toxemia of pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 20: 395.
- Kerr MG, Scott DB, Samuel E. Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. *Br Med J* 1964; 1: 332.
- Kerr MG. The mechanical effects of the gravid uterus in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1965; 72: 513.
- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimuza N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972; 25: 329.

- Kincaid-Smith P. Prolonged use of methyldopa in severe hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1966; 1: 274.
- Kincaid-Smith P. The similarity of lesions and underlying mechanisms in preeclamptic toxæmia and post-partum renal failure. In: Kincaid-Smith P., Mathew TH, Becker EL, eds. *Glomerulonephritis*. New York: John Wiley and Sons, 1973.
- Kirksey A, Pike RL. Some effects of high and low sodium intakes during pregnancy in the rat. *J Nutr* 1962; 77: 33.
- Kloosterman GJ. On intrauterine growth. *Int J Gynaecol Obstet* 1970; 8: 895.
- Kloosterman GJ. *De voortplanting van de mens*. Bussum: Centen, 1973.
- Kloosterman GJ. *De voortplanting van de mens*. Haarlem: Centen, 1981.
- Kloosterman GJ. *De voortplanting van de mens*. Haarlem: Centen, 1983.
- Kloosterman GJ. *De voortplanting van de mens*. Weesp: Centen, 1985.
- Koch-Weser J. Drug therapy: Diazoxide. *N Engl J Med* 1976; 294: 1271.
- Korotkow NC. On the question of determining the blood pressure. *Rept Imp Mil Med Acad* 1905; 11: 365.
- Kositskii GI. Theoretical basis for the auditory method of arterial pressure determination. *Fisiol zh SSSR* 1958; 12: 1146.
- Kraus A. Ursache der Harnsaurebelastung in der Spätschwangerschaft. *Arch Gynakol* 1970; 208: 279.
- Kraus GW, Marchese JR, Yen SSC. Prophylactic use of hydrochlorothiazide in pregnancy. *JAMA* 1966; 198: 128.
- Krauss A, Dedek C. Beziehungen zwischen Blutgruppenkonstellation bei Mutter und Kind. Geschlecht des Kindes und Toxicosehäufigkeit. *Zentralblatt Gynakol* 1971; 93: 1609.
- Kreel van BK, Wallenburg HCS. Transfer and dynamics of uremic acid in the pregnant rhesus monkey. II. A mathematical model. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1978; 8/4: 219.
- Kuzniar J, Piela A, Skret A. Left ventricular function in preeclamptic patients: An echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 400.
- Laakso L, Ruotsalainen P, Punnonen R, Maatela J. Hepatic blood flow in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 175.
- Ladegaard-Petersen HJ. The colloid osmotic pressure in non-operated surgical patients. *Acta Chir Scand* 1973; 139: 135.
- Ladner CN, Weston PV, Brinkman CR, Assali NS. Effects of hydralazine on uteroplacental and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 375.
- Laird-Meeter K, Ley van der G, Bom TH, Wladimiroff JW, Roelandt J. Cardiocirculatory adjustments during pregnancy - An echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1979; 2: 328.
- Lancet M, Fisher IL. The value of blood uric acid measurements in toxæmia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1956; 63: 116.
- Landau RL, Lugibihl K. Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosteron by progesteron. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1237.
- Landesman R, Aguero O, Wilson K, LaRussa R, Campbell W, Penazola O. The prophylactic use of chlorthalidone, a sulfonamide diuretic, in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1965; 72: 1004.
- Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In: Hamilton WF, Dow P, eds. *Handbook of physiology*. Washington DC: American Physiological Society, 1963; 2: 961.
- Lapin ES, Murray JA. Hemoptysis with flow-directed cardiac catheterization. *JAMA* 1972; 220: 1246.
- Larkim H, Gallery EDM, Hunyor SN, Gyory AZ, Boyce ES. Cardiac hemodynamic measurements in hypertensive pregnancy. *Clin Sci* 1980; 59: 357.
- Laurell CB. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 124: 21.
- Lean TH, Ratnam SS, Sivasambo R. Use of benzodiazepines in the management of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 856.
- Leather HM, Baker P, Humphreys DM, Chadd MA. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet* 1968; 2: 488.
- Lees MM, Taylor SH, Scott DB, Kerr MGA. The circulatory effects of recumbent postural change in late pregnancy. *Clin Sci* 1967; 32: 453.

- Leeuw de R. Neonatale problemen bij te vroeg geboren dysmatuuren. Keesings Medisch Archief. Keesings Uitg. BV.: Suppl. A ISBN 9060833538, 1983.
- Lentini D, Bologna E. Hypertension and platelet aggregation. In: Caprino, Rossi, eds. Platelet aggregation and drugs. Acad. Press: 1974; 63.
- Lewis TLT. Progress in clinical obstetrics and gynaecology. 2nd ed. London: Churchill, 1964; 135.
- Liley AW. Clinical and laboratory significance of variations in maternal plasma volume in pregnancy. *J Gynaecol Obstet* 1970; 8: 358.
- Lim YL, Walters WAW. Haemodynamics of mild hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 198.
- Lin CC, Lindheimer MD, River P, Moawad AH. Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 255.
- Lindberg BS, Nilsson BA. Viktokning under normal graviditet. *Lakartidningen* 1973; 70: 2896.
- Lindhard J. Ueber das Minutenvolum des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit. *Arch f d ges Physiol* 1915; 161: 233.
- Lindheimer MD, Katz AJ. Kinney function and disease in pregnancy. Philadelphia: Lea and Febiger, 1977.
- Lindheimer MD, Fisher KA, Katz AI. Hypertension in pregnancy. *Contr Nephrol* 1980; 23: 125.
- Long EG, Tsing T, Reinartz JA, Schnadig VJ, McLucas E, Kelly RT. "Hydatocystis molaris" identified. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 462.
- Longo LD, Hardesty IS. Maternal blood volume: measurement, hypothesis of control, and clinical considerations. In: Scarpelli EM, Cosmi EV, Liss R, eds. *Reviews in Perinatal Medicine*. Inc., New York: vol 5, 1984; 35.
- Lueck J, Brewer JJ, Aladjem MD, Novotny M. Observation of an organism found in patients with gestational trophoblastic disease and in patients with toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 15.
- Lumme RH, Tuimala RJ, Saarikoski S, Pystynen P. Hypertensive Complications in twin pregnancy. Department of Clinical Sciences, University of Tampere, Finland. Amsterdam: 4th-World Congress of the Int. Soc. for the Study of Hypertension in Pregnancy, 1984.
- Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 393.
- Lunell NO, Sarby B, Lewander R, Nylund L. Comparison of uteroplacental blood flow in normal and in intrauterine growth retarded pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1979; 10: 106.
- Lunell NO, Nylund L, Lewander R, Sarby B. Uteroplacental blood flow in pre-eclampsia. Measurements with Indium-113m and a computer linked gamma camera. *Clin Exp Hypertension* 1982; B1: 105.
- MacGillivray I. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958; 65: 536.
- MacGillivray I. Hypertension in pregnancy and its consequences. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961; 68: 557.
- MacGillivray I. The significance of blood pressure and body water changes in pregnancy. *Scott Med J* 1967; 12: 237.
- MacGillivray I, Rose GA, Rowe D. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci* 1969; 37: 395.
- MacGillivray I, Campbell DM. The relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clin Exp Hypertension* 1980; 2: 897.
- MacGillivray I. Preeclampsia. *The Hypertensive Disease of Pregnancy*. London, Philadelphia, Toronto: WB Saunders, 1983.
- MacLean AB, Doig JR, Chatfield WR, Aickin DR. Small dose diazoxide administration in pregnancy. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1981; 21: 7.
- MacLennan AH, Sharp F, Shaw-Dunn J. The ultrastructure of human trophoblast in spontaneous and induced hypoxia using a system of organ culture. A comparison with ultrastructural changes in pre-eclampsia and placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 113.
- Madry JT. Blood coagulation defects during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 235.

- Mandelli M, Morselli PL, Nordio S. Placental transfer of diazepam and its disposition in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 564.
- Maqueo M, Ayala LC, Cervantes L. Nutritional status and liver function in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 222.
- Martin C. Physiologic changes during pregnancy: The mother. In: Quilligan EJ, Kretchmer N, eds. *Fetal and Maternal Medicine*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto: John Wiley and Sons, 1980.
- Martin TR, Tupper WRC. The management of severe toxemia in patients at less than 36 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 602.
- Mastboom JL. De frequentie van eclampsie in oorlogstijd. *Ned Tijdschr Geneesk* 1948; 92: 3604.
- Matthews DD. A randomised controlled trial of bed rest and sedation on normal activity and non-sedation in the management of non albuminuric hypertension in late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 108.
- Matthews DD, Agarwal V, Shuttleworth TP. A randomised controlled trial of complete bed rest versus ambulation in management of proteinuric hypertension during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 128.
- McCall ML. Cerebral blood flow and metabolism in toxemias of pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1949; 89: 715.
- McCall ML. Cerebral circulation and metabolism in toxemias of pregnancy. Observations on the effects of veratrum viride and apresoline (1-hydrazino-phthalazine). *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1015.
- McCall ML, Sass D. The action of magnesium sulfate on cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 71: 1089.
- McCartney CP. The acute hypertensive disorders of pregnancy classified by renal histology. *Gynecologia*. Basle 1969; 167: 214.
- McClure Brown JC. Survey of eclampsia – clinical aspects. *Path Microbiol* 1961; 24: 542.
- McMahon FG. *Management of Essential Hypertension*. New York: Futura Publishing Company, 1978.
- McMillan DE. Rheological and related factors in diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1978; 18: 35.
- McMullan PF, Norman RJ, Maricate M. Pregnancy-induced hypertension in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 240.
- Menzies DN. Controlled trial of chlorothiazide in treatment of early pre-eclampsia. *Br Med J* 1964; 1: 739.
- Metcalf J, Romney SL, Ramsey LH, Reid DE, Burnwell CS. Estimation of uterine bloodflow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 1955; 34: 1632.
- Mettau J. Rotterdam: Persoonlijke mededeling. Sofia Kinderzkh. 1984.
- Michael CA. Intravenous diazoxide in the treatment of severe pre-eclamptic toxemia and eclampsia. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1973; 13: 143.
- Mol MJ. Vaatverwijders bij hypertensie en decompensatio cordis. *Arts aktueel*. 1983.
- Monkus ESJ, Nyhan WL, Fogel BJ, Yankow S. Concentrations of uric acid in the serum of neonatal infants and their mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 91.
- Moore MP, Redman CWG. Case-control study of severe preeclampsia of early onset. *Br Med J* 1983; 287: 580.
- Morris JA, Arce JJ, Davidson EC, Hamilton CJ, Maidman JE, Clark JH, Bloom RS. The management of severe pre-eclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 675.
- Morris N, Osborn SB, Wright HP. Effective circulation of the uterine wall in late pregnancy measured with $^{24}\text{NaCl}$. *Lancet* 1955; 1: 323.
- Morris JA, Vassalli P, Beller FK, McCluskey RT. Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 32.
- Munnell EW, Taylor HC Jr. Liver blood flow in pregnancy – hepatic vein catheterization. *J Clin Invest* 1947; 26: 952.
- Neuman J, Weiss B, Rabello Y, Cabal I, Freeman RK. Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study. *Obstet Gynecol* 1979; 53(3) Suppl.: 50.

- New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and blood vessels. 5th ed. New York: Peter F Mellon, 1953.
- Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S, Ehrlich EN. Desoxycorticosterone in normal pregnancy: I Sequential studies of the secretory patterns of desoxycorticosterone, aldosterone and cortisol. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 414.
- Owen JR, Irani SF, Blair AW. Effect of diazepam administered to mothers during labor on temperature regulation of the newborn. *Arch Dis Child* 1972; 47: 107.
- Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischaemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 37: 291.
- Page EW. On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 883.
- Page EW, Christianson R. Influences of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 821.
- Page LB, Sidd JJ. Medical management of primary hypertension. *N Engl J Med* 1972; 287: 960.
- Paintin DB. The epidemiology of antepartum haemorrhage. A study of all births in a community. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1962; 69: 614.
- Palmer AJ, Walker AHC. The maternal circulation in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1949; 56: 537.
- Peart WS, Cochrane AL, Dollery CT, Green KG, Harrison JF, Holland WW, Lewer AF, Meade TW, Rose GA, Smith BC, Wilding P, Miall WE. Randomised controlled trial of treatment for mild hypertension: design and pilot trial. *Br Med J* 1977; 1: 1437.
- Peck TM, Arias F. Hematologic changes associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1979; 22: 785.
- Perkins RP. Diazoxide in treatment of severe preeclampsia and hypertensive encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 296.
- Petrucco OM, Thomson NM, Lawrence JR, Weldon MW. Immunofluorescent studies in renal biopsies in preeclampsia. *Br Med J* 1974; 1: 473.
- Phelan JP, Yurth DA. Peripartum hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 17.
- Philip AGS, Little GA, Polivy DR, Lucey JF. Neonatal mortality risk for the eighties: the importance of birth weight/gestational age groups. *Pediatrics* 1981; 68: 122.
- Pike RL. Sodium requirement of the rat during pregnancy. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan F, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976; 270.
- Pirani BBK, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80: 884.
- Pohl JEF, Thurston H, Davis D, Morgan HY. Successful use of oral diazoxide in the treatment of severe toxemia of pregnancy. *Br Med J* 1972; 2: 586.
- Polderman AM, Knaap van der AMA, Wortel HJJ, Zuidema-Witteaman MHJI, Blotkamp J, Kanhai HH, Verloove-Vanhorick. "Hydatoksi lualba", an artefact. *Europ J Obstet Gynec reprod Biol* 1984; 17: 301.
- Pollak VE, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathological study based on renal biopsies. *Medicine* 1960; 39: 469.
- Pritchard JA. Changes in blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393.
- Pritchard JA. Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 543.
- Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA. Coagulation changes in eclampsia. Their frequency and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 855.
- Pyöralä T. Cardiovascular response to the upright position during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45 (Suppl.): 5.
- Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL, Ribeiro LG, Miller RR. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with twodimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744.
- Raab W, Schroeder G, Wagner R, Siger W. Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1956; 16: 1196.

- Rackley CE, Russell RO. Left ventricular function in acute myocardial infarction and its clinical significance. *Circulation* 1972; 45: 231.
- Rafferty TD, Berkowitz RL. Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 263.
- Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RM. Plasma urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976; 1: 1370.
- Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Ounstad MK. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976; 2: 753.
- Redman CWG. The use of antihypertensive drugs in hypertension in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 685.
- Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 419.
- Redman CWG. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 267.
- Reid DE, Teel HM. Nonconvulsive pregnancy toxemias: their relationship to chronic vascular and renal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1939; 37: 886.
- Remington RD, Schork MA. *Statistics with Application to the Biological and Health Sciences*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1970.
- Ring G, Krames E, Shnider SM, Wallis KL, Levinson G. Comparison of nitroprusside and hydralazine in hypertensive pregnant ewes. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 598.
- Roach MR. An experimental study of the production and time course of poststenotic dilatation in the femoral and carotic arteries of adult dogs. *Circ Res* 1963; 13: 537.
- Robertson EG. The natural history of oedema during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 520.
- Robinson M. Salt in pregnancy. *Lancet* 1958; 1: 178.
- Rolbin SH, Cole AFD, Hew EM. Hemodynamic monitoring in the management of severe pre-eclampsia and eclampsia. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 363.
- Rose DJ, Bader ME, Bader RA, Braunwald E. Catheterization studies of cardiac hemodynamics in normal pregnant women with reference to left ventricular work. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72: 233.
- Rosenfeld CR, Morriss FH, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. Effect of estradiol-17beta on blood flow to reproductive and non-reproductive tissues in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 124: 619.
- Rowe MI, Lankau Ch, Newmark S. Clinical evaluation of methods to monitor colloid oncotic pressure in the surgical treatment of children. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 889.
- Rubaltelli FF, Formentin PA. Ammonia nitrogen, urea and uric acid blood levels in the mother and in both umbilical vessels at delivery. *Biol Neonat* 1968; 13: 147.
- Rubler S, Damani PM, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 534.
- Ryan M. *Manual of Midwifery, or Compendium of Gynaecology and Paidonology*. 3d ed. London: Renshaw and Rush, 1831.
- Sabbagha RE. Biparietal diameter: an appraisal. *Clin Obstet Gynaecol* 1974; 20: 297.
- Sagen N, Koller O, Haram K. Haemoconcentration in severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 802.
- Scher J, Hailey DM, Beard RW. The effects of diazepam on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 635.
- Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. *Intern Rev Physiol* 1976; 9: 1.
- Schoenfeld A, Ziv I, Nevi A, Ovadia J. The importance of cuff width in measurement of blood pressure in pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1982; 14: 89.
- Schreyer P, Tamin J, Bukovsky I, Weinraub Z, Campi E. Amniotic fluid total phospholipids versus lecithin sphingomyelin ratio in the evaluation of fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 909.

- Schwartz ML, Brenner WE. Pregnancy-induced hypertension presenting with life-threatening thrombocytopenia. *Obstetrics* 1983; 146: 765.
- Scott DB. Inferior vena caval pressure in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Brit Cwlth* 1963; 70: 1044.
- Scott JS. Pregnancy toxemia associated with hydrops fetalis, hydatiform mole and hydramnios. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958; 65: 689.
- Seitchik J. Observations on the renal tubular reabsorption of uric acid. I. Normal pregnancy and abnormal pregnancy with and without pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65: 981.
- Serr DM, Czaczkes JW, Zuckerman H. Comparative studies on uric-acid levels in amniotic fluid, fetal blood, and maternal blood. *Obstet Gynecol* 1963; 21: 551.
- Sheehan HL, Lynch JB. *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. London: Churchill Livingstone, 1973.
- Sheppard BI, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 948.
- Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 319.
- Sibai BM, Taskini MT, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 32.
- Silva De JAF, Arcoute d' L, Kaplan J. The determination of blood levels and the placental transfer of diazepam in humans. *Curr Therap Res* 1964; 6: 115.
- Sims EAH, Krantz KE. Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women. *J Clin Invest* 1958; 37: 1764.
- Smith RW. Cardiovascular alterations in toxemia. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 979.
- Smith SJ. *Plasma-eiwitten en colloïd-osmotische druk na het acute hartinfarct*. Rotterdam: Proefschrift, 1977.
- Snoo de K. Over keukenzout-retentie in de zwangerschap en de behandeling der zwangerschapsziekten met zoutloos dieet. *Ned Tijdschr Geneeskd Verlosk Gynaecol* 1917; 26: 30.
- Snoo de K. The prevention of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1937; 34: 911.
- Soffronoff EC, Kaufmann BM, Connaughton JF. Intravascular volume determination and fetal outcome in hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 4.
- Spargo BH, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *AMA Arch Pathol* 1959; 68: 593.
- Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AJ, Lindheimer MD. The renal lesion in preeclampsia: Examination by light-electron and immunofluorescence-microscopy. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FP, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976: 129.
- Spitz B, Deckmijn H, Assche van FA, Vermijlen J. Prostacyclin in pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1984; 18: 303.
- Stander HJ, Duncan EE, Sisson WE. Chemical studies on toxemias of pregnancy. *Bull Johns Hopk Hosp* 1925; 36: 411.
- Stander HJ. *The Toxemias of Pregnancy*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1929.
- Stander HJ, Cadden JF. Blood chemistry in preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 28: 856.
- Steenhoek A. Benzodiazepines: hoe ingedeeld, hoe ingenomen? *Modern Med* 1980; 15 okt.: 1485.
- Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart. *J Physiol* 1897; 22: 159.
- Storm CJ, Hagemeyer F, Hugenholtz PG. Hemodynamische bewaking met Swan-Ganz-balloncatheters: nut en complicaties. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1977; 121: 1130.
- Strang LB. *Neonatal Respiration*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1977.
- Studd JWW, Wood SM. Serum and urinary proteins in pregnancy. In: Wynn PM, ed. *Obstetrics and Gynaecology Annual*, New York: Appleton Century Crofts, 1976: 103.
- Suonio S, Simpanen AL, Olkkonen H, Haring P. Effect of the left lateral recumbent position compared with the supine and upright positions on placental blood flow in normal late pregnancy. *Ann Clin Res* 1976; 8: 22.

- Sutherland A, Cooper W, Howie W, Liston WA, MacGillivray. I. Incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclamptics and controls. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 75.
- Svensson J, Strandberg K, Tuvemo T, Hamberg M. Tromboxane A₂: Effects on airway and vascular smooth muscle. *Prostaglandins* 1977; 14: 425.
- Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447.
- Swan HJC, Ganz W. Measurement of right atrial and pulmonary arterial pressures and cardiac output. Clinical application of hemodynamic monitoring. Yearbook Medical Publishers, Inc. 0065-2822/8/0027-0453-0473-0375, 1982.
- Symonds EM. Hypertension in pregnancy. In: Stallworthy, Browne G, eds. Recent advances in obstetrics and gynaecology, no. 13. Edinburgh, London and New York: Churchill Livingstone, 1979.
- Talledo OE, Rhodes K, Livingston E. Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. I. Angiotensin infusion test. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 141.
- Tarazi RC. The diuretic antihypertensives. *Drug Therapy* 1975; May/June: 11.
- Taylor DJ, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy: iron induced macrocytosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 760.
- Tcherdakoff PH, Colliard M, Berrard E, Kreft C, Dupay A, Bernaille JM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 431.
- Terragno NA, Terragno DA, McGiff JC. The Role of Prostaglandins in the Control of Uterine Blood Flow. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FP, eds. Hypertension in Pregnancy. New York: John Wiley and Sons, 1976: 391.
- Tervilä L, Vartiainen E. The effects and side effects of diuretics in the prophylaxis of toxemia of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 351.
- Tervilä L, Goecke C, Timonen S. Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-Gestosis). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 235.
- Theisen R, Jackson CR, Morrisey J, Peckham B. Serum enzymes in normal and toxemic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1961; 17: 183.
- Thien Th, Koene RAP, Schijf Ch, Pieters GFFM, Eskes TKAB, Wijdeveld PGAB. Infusion of diazoxide in severe hypertension during pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1980; 10: 367.
- Thomson AM, Hytten FE, Billewicz WZ. The epidemiology of oedema during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967; 74: 1.
- Thorburn J, Drummond MM, Wignam KA, Lowe GDO, Forbes CD, Prentice CRM, Whitfield N. Blood viscosity, haemostatic factors in late pregnancy, pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 117.
- Treharne IAL, Sutherland HW, Stowers JM, Samphier M. Reproduction in obese women. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn. Berlin: Springer, 1979: 479.
- Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Maternal cardiovascular dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 856.
- Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics: VII. Intrapartum blood volume changes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 671.
- Ulrych M, Fröhlich ED, Dustan HP, Page IH. Immediate haemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation* 1968; 37: 411.
- Verdouw PD, Hagemeyer F, Dorp van WG, Vorm van der A, Hugenholtz PG. Short term survival after acute myocardial infarction predicted by hemodynamic parameters. *Circulation* 1975; 52: 413.
- Veterans Administration Cooperative Study Group in Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension, results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143.
- Vierhout ME. De electieve inleiding van de baring. Een prospectief obstetrisch en psychologisch onderzoek. Rotterdam: Proefschrift, 1983.

- Visser GHA, Huisjes HJ. Diagnostic value of the unstressed ante partum cardiotocogram. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 321.
- Vollman RF. Rates of toxemia by age and parity. In: Rippmann ET, ed. *Die Spätgestose (EPH Gestose)*. Basel: Schwabe, 1970; 338.
- Vorys N, Ullery JC, Hanusek GE. The cardiac output changes in various positions in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1312.
- Vroonhoven van ThJMV. Catheterisatie van de vena cava superior: alternatieven voor venasectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973; 117: 909.
- Wallenburg HCS. Ueber den Zusammenhang zwischen Spätgestose und Placenta-infarkt. *Arch Gynakol* 1969; 208: 80.
- Wallenburg HCS, Stolte LAM, Janssens J. The pathogenesis of placental infarction. I. A morphologic study in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 835.
- Wallenburg HCS, Hutchinson DL, Schuler HM, Stolte LAM, Janssens J. The pathogenesis of placental infarction. II. An experimental study in the rhesus monkey placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 841.
- Wallenburg HCS, Kreef van BK. Transfer and dynamics of uric acid in the pregnant rhesus monkey. I. Transplacental and renal uric acid clearances. *Europ J Obstet Gynecol reprod Biol* 1978; 8/4: 211.
- Wallenburg HCS, Kreef van BK. Maternal and umbilical plasma concentrations of uric acid and oxypurines at delivery in normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol* 1980; 229: 7.
- Wallenburg HCS, Kreef van BK. Fetal and maternal concentrations of uric acid and oxypurines during labor and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 513.
- Wallenburg HCS. Modulation and regulation of utero-placental blood flow. *Placenta* 1981; Suppl. 45.
- Wallenburg HCS, Rotmans N. Enhanced reactivity of the platelet thromboxane pathway in normotensive and hypertensive pregnancies with insufficient fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 523.
- Wallenburg HCS, Rotmans N. Circulating large platelets and platelet turnover in normotensive and hypertensive pregnancies with insufficient fetal growth. In: *The Proceedings of the 2nd Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. Cairo, Egypt, 1980. Ain Shams Univ. Press, 1982.
- Wallenburg HCS. De behandeling van ernstige hypertensie en preeclampsie. *Keessings Medisch Archief*. Keessings Uitgeversmij, BV; Suppl. A. ISBN 9060833538, 1983.
- Wallenburg HCS, Eijk van HG. Effect of oral iron supplementation during pregnancy on maternal fetal iron status. *J Perinat Med* 1984; 12: 7.
- Wallenburg HCS, Kuijken JPJA. Effects of diazoxide on maternal and fetal circulations in normotensive and hypertensive pregnant sheep. *J Perinat Med* 1984; 12: 85.
- Weenink GH. Antitrombine III in oral contraceptive users and during hypertensive pregnancy. Amsterdam: Proefschrift, 1983.
- Weinberger MA, Kramer NJ, Petersen LP, Cleary RE, Young PCM. Sequential changes in the renin-angiotensin-aldosterone system and plasma progesterone concentration in normal and abnormal human pregnancy. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FP, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976; 263.
- 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.
- Weir RJ, Doig A, Morton JJ, Parboosing LJ, Robertson JJS, Wilson A. Studies of the renin-angiotensin-aldosterone system, cortisol, Doc and ADH in normal and hypertensive pregnancy. In: Lindheimer MD, Katz AJ, Zuspan FP, eds. *Hypertension in Pregnancy*. New York: John Wiley and Sons, 1976; 251.
- Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Berger RL, Hechtman HB. Clinical application of thermodilution cardiac output determinations. *Am J Surg* 1975; 129: 449.
- Weisel RD, Berger RL, Hechtman HB. Measurement of cardiac output by thermodilution. *N Engl J Med* 1975; 292: 682.
- Wellen I. The infant mortality in specific hypertensive disease of pregnancy and in essential hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 36.

- Werkö L. Studies in the problems of circulation in pregnancy. In: Hammond J, Browne FJ, Wolstenholm GEW, eds. *Toxaemias of Pregnancy Human and Veterinary*. Philadelphia: Blakiston, 1950: 155.
- Wesley AC, Douglas GW. Continuous use of chlorthalidide for prevention of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1962; 19: 355.
- White P. Pregnancy and diabetes. Medical aspects. *Med Clin North Am* 1965; 49: 1015.
- WHO. *International Classification of Disease, revision, vol I*. Geneva: World Health Organisation, 1965.
- Wilhelmsson L, Lindblom B, Wikland M, Wiquist N. Effects of prostaglandins on the isolated uterine artery of nonpregnant women. *Prostaglandins* 1981; 22: 223.
- Willson JR, Williams JM, jr, Hayashi TT. Hypertonic saline infusions for the differential diagnosis of toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 30.
- Wladimiroff JW, Bloemsma CA, Wallenburg HCS. Ultrasonic assessment of fetal head and body size to normal and low fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 857.
- Wolf de F, Brosens I, Robertson WB. Ultrastructure of acute atherosclerosis of the spiral arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164.
- Woods JR, Brinkman CR. The treatment of gestational hypertension. *J Reprod Med* 1975; 15: 195.
- Worley RJ, Everett RB, Madden JD, MacDonald PC, Gant NF. Fetal considerations. Metabolic clearance rate of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate. *Seminar Perinatol* 1978; 2: 15.
- Yeh SY, Paul RH, Cordero L, Hon EH. A study of diazepam during labor. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 363.
- Ylikorkala O, Makila UM. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 318.
- Ylöstalo P. Liver function in hepatosis of pregnancy and pre-eclampsia with special reference to modified bromsulphthalein tests. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 1.
- Yu VYH, Orgill AA, Bajuk B, Astbury J. Survival and 2-year outcome of extremely preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 640.
- Zacast R. Relation of hydralazine plasma concentration to dosage and hypotensive action. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 420.
- Zangemeister W. Untersuchungen ueber die Blutbeschaffenheit und die Harnsekretion bei Eklampsie. *Z Geburtsh Gynaekol* 1903; 50: 385.
- Zangemeister W. Ueber das Korpergewicht Schwangerer, nebst Bemerkung ueber den Hydrops Gravidarum. *Z Geburtsh Gynaekol* 1916; 78: 325.
- Zech PY, Colon S, Deteix P, Blanc-Birmat N. Distant evolution of kidney arteriolar lesions and hypertension after pregnancy toxemia. *Nephron* 1980; 26: 296.
- Zeek PM, Arias NS. Vascular changes in decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Clin Path* 1950; 20: 1099.
- Zimmerman HM, Peter JP. Pathology of pregnancy toxemias. *J Clin Invest* 1937; 16: 397.
- Zuntz L. Untersuchung ueber die Gesamtblutmenge in der Graviditaet und Wochenbett. *Zbl Gynaek* 1911; 35: 1365.
- Zuspan FP, Bell JD, Barnes AC. Balance ward and double-blind diuretic studies during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1960; 16: 543.
- Zuspan FP, Bell JD. Variable salt-loading during pregnancy with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1961; 18: 530.
- Zuspan FP, Nelson GH, Ahlquist RP. Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancy. I. Nonsterified fatty acids and cardiovascular alterations. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 88.
- Zuspan FP. Improved fetal salvage in eclampsia. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 893.
- Zuspan FP. Problems encountered in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 591.
- Zuspan FP. Hypertension in Pregnancy. In: Quilligan EJ, Kretchmer N, eds. *Fetal and Maternal Medicine*. New York, Chisester, Brisbane, Toronto: John Wiley and Sons, 1980; 547.
- Zweifel P. Eklampsie. In: Doderlein A, ed. *Handbuch der Geburtshilfe, vol II*. Wiesbaden: Bergmann, 1916; 672.

Bijlagen

Tabel B.1. Individuele gegevens van patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Leeftijd (jaar)	Gravida/ Para	Amenorroe opn. (wkn)	Observatie tijd (dagen)	Wijze van bevallen ¹	Geboorte gew. (gram)	Geïndexeerd geb. gewicht
1	23	1/0	30	3	S	1160	0.74
2	23	1/0	28	10	S	930	0.61
3	23	1/0	35	5	V	2710	1.01
4	22	1/0	35	3	V	2180	0.92
5	21	1/0	34	2	S	910	0.42
6	26	1/0	37	4	V	2235/2080	0.70/0.66
7	28	1/0	31	18	S	1380	0.65
8	25	1/0	27	17	V	630(IUVD)	0.50
9	34	1/0	29	17	S	1390	0.74
10	35	1/0	32	5	S	1680	0.71
11	23	1/0	33	8	S	1700	0.78
12	22	1/0	30	10	S	1335	0.71
13	33	1/0	31	8	S	1700	0.96
14	31	1/0	28	10	V	1130(IUVD)	0.74
15	28	1/0	35	2	S	2230	0.89
16	25	1/0	34	2	V	1860	0.86
17	29	1/0	35	2	S	2135	0.82
18	39	1/0	30	6	S	1160	0.74
19	27	1/0	33	8	S	1800	0.83
20	24	1/0	33	3	V	1860	0.86

¹S = sectio caesarea; V = vaginaal.

Tabel B.2. Laboratoriumgegevens bij binnenkomst van patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur. zuur mmol/l	Proteïnurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /l	Kreat. Umol/l
1	6.0	0.30	0.45	8.0	114	60	1420	76	67
2	8.8	0.39	0.32	7.0	46	35	1020	130	70
3	8.0	0.37	0.45	1.6	25	28	244	135	114
4	7.1	0.34	0.36	0.5	13	11	310	310	68
5	9.6	0.45	0.53	0.9	299	309	2577	30	78
6	8.4	0.42	0.63	0.5	127	170	848	165	95
7	9.0	0.41	0.42	6.9	21	21	326	61	65
8	7.8	0.35	0.52	1.6	60	83	535	175	85
9	8.1	0.40	0.32	1.2	13	10	295	100	73
10	7.8	0.40	0.60	0.5	134	155	982	45	154
11	7.9	0.38	0.50	1.5	30	11	321	234	51
12	8.1	0.37	0.52	1.1	395	518	1325	55	69
13	6.1	0.29	0.71	1.0	23	27	286	143	61
14	8.5	0.40	0.47	6.0	28	16	300	96	63
15	9.5	0.47	0.48	2.5	13	8	300	189	81
16	8.7	0.42	0.53	6.9	257	302	1180	13	54
17	8.1	0.39	0.42	1.4	14	20	362	104	83
18	8.1	0.39	0.38	2.0	15	15	290	245	73
19	7.9	0.37	0.36	3.2	14	5	239	178	59
20	7.5	0.36	0.36	5.9	295	231	1121	14	58

Tabel B.3. Hemodynamische gegevens vóór behandeling bij patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Bloeddruk (mm Hg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	PCWD (mmHg)	RAD (mmHg)	HMV l/min	HMV-I l/min/m ²	HMV-zij l/min	TPR dynes.sec.cm ⁻⁵
1	160/110	120	4	2	6,2	3,05	6,4	1600
2	170/110	92	4	1	4,0	2,39	4,2	2580
3	170/120	90	3	2	5,5	2,89	5,5	1949
4	140/100	92	3	2	5,2	2,60	5,1	1707
5	165/105	90	4	0	4,3	2,40	4,3	2325
6	140/100	100	1	0	4,0	1,97	6,5	2260
7	170/120	108	2	1	5,3	2,86	5,0	2037
8	140/100	100	4	2	6,0	3,33	6,2	1480
9	155/115	130	5	2	5,4	3,00	5,3	1866
10	140/100	100	3	1	4,8	2,71	4,9	1866
11	170/115	115	4	2	4,3	2,52	4,5	2437
12	180/130	102	5	3	5,1	2,84	5,0	2243
13	180/110	110	1	0	5,4	2,87	5,5	1970
14	160/115	100	2	0	6,0	3,24	5,9	1733
15	160/120	80	3	0	4,7	3,81	4,8	2263
16	170/110	100	3	2	5,8	3,51	5,8	1765
17	190/100	70	3	2	4,7	2,50	5,0	2178
18	180/100	73	5	2	4,7	2,70	4,7	2110
19	170/100	80	6	3	6,6	3,00	6,5	1454
20	170/100	100	5	0	6,7	4,10	6,7	1468

Tabel B.4. Hemodynamische gegevens na plasmavolume-expansie bij patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Bloeddruk (mmHg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	PCWD (mmHg)	RAD (mmHg)	HMV l/min	HMV-I l/min/m ²	HMV-zij l/min	TPR dynes.sec.cm ⁻⁵
1	150/105	70	10	9	7,0	3,88	—	1268
2	160/105	80	9	7	5,8	3,47	—	1600
3	140/100	80	8	9	6,2	3,26	—	1341
4	140/105	76	8	9	7,1	4,05	—	1205
5	140/100	80	8	5	7,2	4,02	—	1200
6	135/95	90	7	6	7,6	3,74	—	1073
7	170/120	86	8	6	6,7	3,62	—	1552
8	140/90	60	9	6	7,0	3,88	—	1142
9	150/110	110	8	6	7,3	4,05	—	1282
10	130/90	80	7	5	6,6	3,72	—	1187
11	160/110	92	8	6	6,3	3,70	—	1523
12	160/115	100	9	9	6,5	3,63	—	1489
13	170/110	92	7	6	8,5	4,47	—	1167
14	160/110	110	6	4	9,0	4,86	—	1084
15	160/110	81	8	3	6,9	5,60	—	1426
16	160/100	96	8	3	7,3	4,42	—	1282
17	165/75	93	7	6	9,2	4,89	—	860
18	160/85	104	8	5	7,5	4,30	—	1120
19	150/80	104	6	3	11,4	5,93	—	701
20	150/85	96	7	5	7,8	4,75	—	1035

Tabel B.5. Hemodynamische gegevens na behandeling met dihydrazine bij patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Bloeddruk (mmHg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	PCWD RAD (mmHg)(mmHg)		HMV l/min	HMV-I l/min/m ²	HMV-zij l/min	TPR dynes.sec.cm ⁻⁵
1	150/80	78	9	9	7,5	4,16	—	1002
2	140/75	82	9	7	7,0	4,19	—	1017
3	130/80	80	8	8	9,0	4,73	—	782
4	140/80	80	8	8	8,2	4,10	—	897
5	140/80	70	7	5	7,5	4,18	—	1013
6	130/85	90	7	7	8,0	3,94	—	930
7	140/100	96	8	6	8,5	4,59	—	1007
8	130/85	70	8	6	8,5	4,72	—	884
9	150/100	100	8	6	9,0	5,00	—	977
10	130/80	70	7	5	7,8	4,40	—	933
11	150/95	90	9	7	8,4	4,94	—	1009
12	150/90	90	8	7	8,2	4,58	—	1004
13	150/80	86	7	6	8,9	4,68	—	871
14	160/80	130	6	4	13,0	7,02	—	627
15	150/80	100	6	3	8,3	6,75	—	963
16	170/90	110	8	4	7,8	4,72	—	1148
17	170/90	85	3	2	6,6	3,51	—	1381
18	130/90	114	2	0	5,8	3,92	—	1420
19	150/90	115	0	0	9,9	5,17	—	888
20	170/90	110	1	0	7,3	4,40	—	1271

Tabel B.6. Laboratoriumgegevens na behandeling bij patiënten die primair met een Swan-Ganz catheter werden bewaakt (n=20).

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur.zuur mmol/l	Proteinurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /l	Kreat. Umol/l
1	7,9*	0,37	0,42	10,1	46	40	1155	120	65
2	7,0	0,31	0,39	4,5	22	19	654	164	60
3	6,9	0,31	0,39	0,9	15	20	188	175	55
4	6,7	0,30	0,30	0,5	17	11	342	300	63
5	7,5	0,35	0,45	0,3	69	106	1302	45	65
6	7,0	0,33	0,52	0,5	100	124	720	143	95
7	6,7	0,33	0,29	3,9	20	14	300	60	65
8	7,8	0,30	0,45	1,5	32	32	449	159	71
9	7,6	0,35	0,27	1,2	34	39	443	116	70
10	6,3	0,33	0,52	0,3	109	100	1040	56	140
11	6,9	0,34	0,38	0,6	22	17	236	182	48
12	7,5	0,35	0,35	0,9	67	62	341	278	63
13	7,0	0,35	0,40	0,9	16	12	250	212	87
14	7,3	0,34	0,43	2,8	30	15	493	63	83
15	8,2	0,42	0,44	1,0	15	7	288	163	70
16	7,5	0,36	0,50	0,8	295	235	1121	14	58
17	7,3	0,36	0,42	1,5	26	13	395	77	70
18	7,0	0,33	0,27	3,0	25	28	338	110	65
19	6,4	0,30	0,37	2,0	28	17	367	107	89
20	6,6	0,31	0,50	5,0	219	191	883	25	67

*na bloedtransfusie.

Tabel B.7. Individuele gegevens van patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (n=14).

Patiënt no.:	Leeftijd (jaar)	Gravida/ Para	Amenorroe opn. (wkn)	Observatie tijd (dagen)	Wijze van bevallen ¹	Geboorte gew. (gram)	Geïndexeerd geb. gewicht
1	28	2/1	28	15	S	1000	0.68
2	23	1/0	28	12	V	750(IUVD)	0.60
3	24	1/0	28	7	S	1200	0.96
4	21	1/0	24	28	V	995(IUVD)	0.83
5	27	2/1	28	6	S	1100(pp†)	0.78
6	25	1/0	28	2	S	820	0.66
7	34	1/0	30	15	S	1400	0.80
8	31	6/3	29	5	S	920(IUVD)	0.63
9	32	1/0	31	11	S	1000/1580	0.51/0.77
10	32	2/1	29	6	S	1130	0.77
11	26	5/2	32	4	V	870(IUVD)	0.43
12	33	1/0	31	27	S	2100	0.78
13	23	4/1	25	2	V	520(IUVD)	0.67
14	19	1/0	33	3	V	1520	0.67

¹S = sectio caesarea; V = vaginale bevalling.

Tabel B.8. Laboratoriumgegevens bij binnenkomst bij patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (n=14).

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur. zuur mmol/l	Proteinurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /l	Kreat. Umol/l
1	5,6	0,26	0,46	5,5	33	18	621	125	96
2	6,4	0,30	0,48	3,4	270	235	1144	23	69
3	7,9	0,38	0,45	1,4	15	15	216	146	81
4	6,5	0,31	0,35	9,5	33	13	390	66	89
5	7,5	0,36	0,25	0,6	16	11	304	162	75
6	6,9	0,33	0,48	9,6	22	61	646	50	68
7	8,1	0,39	0,39	8,4	27	13	281	208	60
8	7,9	0,36	0,58	4,2	28	18	870	258	104
9	6,1	0,30	0,52	3,3	15	6	284	108	69
10	6,7	0,33	0,54	4,4	19	11	339	205	80
11	7,8	0,39	0,25	0,8	16	17	320	236	58
12	9,8	0,49	0,44	1,5	49	108	364	179	103
13	6,6	0,31	0,52	5,7	118	84	1256	37	62
14	6,8	0,34	0,41	2,5	14	10	206	226	72

Tabel B.9. Hemodynamische gegevens na inbrengen van de centrale lijn bij patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (n=14).

Patiënt no.:	Bloeddruk (mmHg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	PCWD (mmHg)	RAD (mmHg)	HMV l/min	HMV-I l/min/m ²	HMV-zij l/min	TPR dynes.sec.cm ⁻⁵
1	190/110	120	23	9	9,6	5,33	9,4	1066
2	200/90	100	3	0	4,9	2,26	4,9	2073
3	180/100	80	9	6	6,0	3,72	6,1	1613
4	220/120	160	17	9	8,0	3,79	8,3	1440
5	160/105	100	10	5	6,7	3,80	6,7	1408
6	165/110	140	14	7	9,3	5,19	9,6	1040
7	160/90	104	3	0	4,4	2,14	4,4	2054
8	235/135	90	4	0	6,0	3,15	6,0	2240
9	195/95	125	21	11	10,6	5,82	10,8	883
10	170/100	90	6	3	8,1	4,21	7,9	1185
11	155/115	86	—	3	—	—	—	—
12	170/110	90	—	3	—	—	—	—
13	210/100	80	—	7	—	—	—	—
14	150/120	115	—	3	—	—	—	—

Tabel B.10. Hemodynamische gegevens na stabilisatie bij patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (n=14).

Patiënt no.:	Bloeddruk (mmHg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	PCWD (mmHg)	RAD (mmHg)	HMV l/min.	HMV-I l/min/m ²	HMV-zij l/min	TPR dynes.sec.cm ⁻⁵
1	190/100	115	7	3	8,7	4,83	—	1167
2	170/90	90	8	3	9,8	4,53	—	930
3	150/80	110	8	4	9,9	6,15	—	800
4	150/85	94	7	4	7,8	4,93	—	1056
5	150/80	120	8	4	10,0	5,68	—	792
6	150/90	110	8	4	7,8	4,35	—	1087
7	160/75	96	9	5	7,2	3,51	—	1088
8	175/85	90	8	5	11,1	5,84	—	792
9	170/90	105	10	7	9,8	5,29	—	897
10	160/90	82	7	3	8,7	4,53	—	1011
11	150/90	80	—	6	—	—	—	—
12	150/90	78	—	5	—	—	—	—
13	150/90	76	—	7	—	—	—	—
14	145/95	92	—	8	—	—	—	—

Tabel B.11. Laboratoriumgegevens na behandeling bij patiënten die secundair hemodynamisch werden bewaakt (n=14).

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur.zuur mmol/l	Proteïnurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /	Kreat. Umol/l
1	5.8	0.27	0.37	1.9	37	19	814	81	98
2	6.7	0.32	0.31	4.4	38	54	728	74	47
3	8.3	0.40	0.55	1.9	23	15	441	146	117
4	6.4	0.30	0.38	6.6	24	11	319	75	71
5	6.6	0.31	0.27	10.6	42	39	314	141	63
6	5.6	0.26	0.48	7.2	24	32	503	105	94
7	6.1	0.29	0.54	3.0	35	18	315	160	87
8	7.3	0.34	0.52	4.6	19	15	885	198	95
9	6.8	0.33	0.54	3.3	19	18	559	88	88
10	6.8	0.32	0.50	4.7	24	17	290	146	71
11	7.7	0.37	0.52	0.7	33	24	342	225	55
12	9.0	0.42	0.31	4.0	28	44	357	178	105
13	6.4	0.31	0.38	13.7	42	51	686	65	101
14	5.7	0.28	0.35	3.4	17	12	229	128	84

Tabel B.12. Individuele gegevens van nulliparae (n=24) en parae (n=6), die niet hemodynamisch werden bewaakt.

Patiënt no.:	Leeftijd (jaar)	Gravida/ Para	Amenorroe opn. (wkn)	Observatie tijd (dagen)	Wijze van bevallen ¹	Geboorte gew. (gram)	Geïndexerd geb. gewicht
1	22	1/0	29	6	V	1275(IUVD)	0.83
2	27	1/0	31	35	S	2935	1.12
3	24	1/0	31	3	S	1300	0.73
4	26	1/0	27	36	S	1025	0.58
5	28	1/0	39	13	S	3400	0.97
6	18	1/0	32	11	S	1700	0.75
7	21	1/0	31	4	S	1000	0.53
8	20	1/0	29	5	S	1500/1000 (IUVD)	1.07/0.71
9	19	1/0	37	6	V	2400	0.76
10	24	1/0	38	2	S	3130	0.99
11	24	1/0	31	10	S	1290	0.66
12	27	1/0	34	1	S	2000(IUVD)	0.88
13	27	1/0	34	1	S	1655	0.73
14	26	1/0	34	5	S	1800	0.72
15	21	1/0	37	7	V	1625/2630	0.51/0.83
16	40	1/0	33	14	S	1300	0.52
17	30	1/0	29	4	S	1245	0.88
18	20	1/0	31	1	S	1145	0.66
19	30	1/0	38	7	V	1965	0.61
20	32	1/0	29	21	S	530 (pp†)	0.30
21	26	2/0	32	3	S	1720	0.82
22	24	2/0	35	14	V	2120	0.71
23	28	2/0	34	3	V	2100	0.82
24	23	2/0	35	7	V	2140	0.79
25	22	2/1	36	7	V	2405	0.81
26	33	3/2	36	3	S	2470	0.83
27	35	3/1	31	33	S	2190	0.81
28	24	2/1	38	5	V	3350/2590	0.95/0.74
29	36	3/1	32	32	S	2350	0.79
30	30	4/2	33	2	S	1305	0.65

Tabel B.13. Laboratoriumgegevens bij binnenkomst bij nulliparae (n=24) en parae (n=6) die niet hemodynamisch werden bewaakt.

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur.zuur mmol/l	Proteinurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /l	Kreat. Umol/l
1	6.8	0.34	0.40	2.0	55	38	696	69	135
2	9.2	0.49	0.35	2.7	16	18	336	191	45
3	7.3	0.35	0.59	2.5	97	79	758	86	102
4	8.8	0.41	0.39	1.1	19	20	221	154	59
5	6.9	0.34	0.41	2.7	23	15	350	254	79
6	7.0	0.33	0.43	2.4	18	9	308	235	72
7	7.6	0.38	0.31	5.1	17	7	321	294	81
8	6.7	0.32	0.52	7.0	263	255	916	19	52
9	8.0	0.40	0.42	2.5	19	20	250	173	57
10	8.5	0.42	0.68	0.5	22	20	333	174	70
11	7.6	0.37	0.32	4.5	42	42	257	88	69
12	7.7	0.38	0.42	4.2	11	15	186	170	58
13	8.0	0.38	0.46	3.2	14	8	245	108	86
14	9.9	0.48	0.70	0.5	47	63	493	175	119
15	7.9	0.38	0.43	3.8	19	5	248	205	76
16	8.4	0.41	0.35	0.5	11	8	146	234	52
17	7.2	0.34	0.66	5.8	61	38	538	191	107
18	9.0	0.43	0.66	5.2	32	4	625	178	100
19	9.4	0.46	0.36	0.6	15	8	225	181	69
20	8.5	0.42	0.43	0.6	14	10	255	195	76
21	8.3	0.41	0.34	0.6	16	14	236	125	58
22	6.4	0.34	0.33	1.7	13	9	250	253	49
23	7.5	0.37	0.54	2.4	16	17	179	176	77
24	7.3	0.36	0.46	1.8	15	6	235	137	71
25	7.6	0.36	0.42	0.7	20	10	250	210	67
26	7.8	0.37	0.39	4.5	34	33	400	109	80
27	7.2	0.35	0.38	7.0	19	18	257	196	69
28	8.2	0.40	0.38	2.2	16	9	235	130	61
29	7.8	0.37	0.31	4.2	15	10	214	285	60
30	7.6	0.36	0.47	0.9	246	129	1578	116	71

Tabel B.14. Bloeddruk en hartfrequentie bij nulliparae (n=24) en parae (n=6) die niet hemodynamisch werden bewaakt.

Patiënt no.:	Voor behandeling		Na behandeling	
	Bloeddruk (mm Hg)	Hartfreq. (min ⁻¹)	Bloeddruk (mm Hg)	Hartfreq. (min ⁻¹)
1	160/100	100	160/100	86
2	150/100	90	150/95	90
3	180/120	110	160/110	102
4	170/110	88	150/100	80
5	190/130	120	160/100	96
6	150/100	106	150/95	94
7	190/130	120	160/100	100
8	150/110	82	150/95	90
9	140/100	90	150/100	88
10	190/120	98	180/110	86
11	170/110	96	160/95	90
12	170/110	94	160/110	96
13	150/110	115	145/105	110
14	190/115	106	160/100	96
15	160/100	78	150/95	86
16	140/100	92	140/95	86
17	160/110	80	150/95	72
18	250/140	120	230/130	120
19	140/100	88	140/100	90
20	140/100	76	130/95	70
21	190/120	90	180/110	90
22	140/110	78	140/100	72
23	150/105	88	150/95	86
24	150/110	78	140/95	72
25	160/110	100	160/100	98
26	140/100	92	150/95	84
27	150/105	87	150/95	80
28	190/110	120	180/100	106
29	220/115	90	190/105	96
	220/130	98	180/115	96

Tabel B.15. Laboratoriumgegevens na behandeling bij nulliparae (n=24) en parae (n=6) die niet hemodynamisch werden bewaakt.

Patiënt no.:	Hb mmol/l	Ht l/l	Ur.zuur mmol/l	Proteinurie g/l	SGOT U/l	SGPT U/l	LDH U/l	Trombo's ×10 ⁹ /l	Kreat. Umol/l
1	6,0	0,30	0,35	1,9	35	17	921	84	118
2	8,1	0,38	0,42	4,6	26	15	321	135	49
3	6,9	0,31	0,56	3,5	51	46	450	182	96
4	8,0	0,37	0,39	8,9	16	12	200	213	63
5	6,6	0,32	0,37	7,3	27	15	457	339	64
6	7,2	0,34	0,35	4,5	25	14	341	210	77
7	6,7	0,32	0,30	7,5	33	18	251	296	77
8	6,4	0,30	0,49	5,3	66	129	529	88	68
9	6,6	0,33	0,43	3,4	24	22	371	164	60
10	6,6	0,33	0,70	1,8	15	24	346	168	93
11	7,4	0,36	0,33	1,3	23	23	379	86	67
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	8,3	0,39	0,52	2,4	27	7	206	71	82
14	7,2	0,34	0,55	1,8	27	32	284	116	124
15	8,3	0,40	0,51	5,9	19	4	316	188	77
16	8,1	0,38	0,33	0,2	15	5	157	196	48
17	7,1	0,34	0,79	4,3	73	38	535	144	108
18	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	8,2	0,40	0,33	0,9	11	12	225	158	67
20	7,5	0,37	0,41	9,8	29	23	320	185	65
21	7,3	0,36	0,34	1,5	22	11	323	204	58
22	6,1	0,31	0,31	2,8	16	10	286	249	55
23	6,2	0,31	0,58	0,6	16	19	256	126	86
24	6,8	0,33	0,48	0,6	117	91	481	97	76
25	7,8	0,37	0,45	2,1	15	8	227	198	71
26	7,1	0,34	0,37	5,4	48	34	420	113	79
27	6,5	0,35	0,57	8,9	17	19	421	185	108
28	7,9	0,39	0,44	0,8	15	10	265	122	61
29	6,7	0,33	0,34	5,5	15	11	229	267	66
30	6,5	0,31	0,44	1,3	—	—	—	28	95

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift, J.H.N. Schram, werd op 6 december 1950 geboren te Heemskerk. Hij behaalde in 1970 het diploma Gymnasium β aan het Gymnasium Paulinum te Driehuis. Hierna studeerde hij geneeskunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam, waar in 1977 het artsexamen werd afgelegd.

Na een assistentschap algemene chirurgie in het St. Jozef Ziekenhuis te Heemskerk, begon hij op 16 november 1977 zijn opleiding tot vrouwenarts in de Rijkskweekschool voor Vroedvrouwen te Rotterdam (Geneesheer-Directeur: Dr. R.H. Gevers). Vanaf 1 juni 1979 werd de opleiding voortgezet in de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (onder leiding van Prof. Dr. A.C. Drogendijk, Prof. Dr. H.C.S. Wallenburg en Prof. Dr. J.W. Wladimiroff). Op 16 november 1982 werd hij als vrouwenarts ingeschreven in het Specialisten Register. Daarna werkte hij als gynaecoloog in het AZR-Dijkzigt en het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen. Vanaf 1 juni 1984 is hij als gynaecoloog werkzaam in het Merwedeziekenhuis, locaties Sliedrecht en Dordrecht.

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift, R. Groenendijk, werd geboren op 31 maart 1950. Hij behaalde in 1970 het diploma Gymnasium β aan het Libanon Lyceum te Rotterdam. Hij studeerde vervolgens geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden, waar hij in 1978 het arts-examen aflegde. Op 1 november van hetzelfde jaar begon hij zijn opleiding tot internist in de Interne Kliniek van het St. Franciscus Gasthuis te Rotterdam (onder leiding van Dr. M. de Jong en Dr. J.B.M.J. Trimbos). Op 1 november 1983 werd hij als internist ingeschreven in het Specialisten Register. Sedert 1 mei 1984 is hij werkzaam als internist in het Holy Ziekenhuis te Vlaardingen.

