

# Preeklampsi

## Multiorgansjukdom som drabbar många gravida



**CHARLOTTA GRUNEWALD**,  
docent, kvinnokliniken  
Södersjukhuset, Stockholm  
charlotta.grunewald@  
sodersjukhuset.se

**RAGNHILD HJERTBERG**, med dr,

Octaviakliniken,  
Stockholm  
**KAROLINA KUBLICKIENE**, med  
dr, fil dr, kvinnokliniken,  
Karolinska Universitetsjukhuset  
Huddinge

Hypertoni, och särskilt preeklampsi, är fortfarande en vanlig komplikation under graviditet och förlossning och leder till signifikant sjuklighet hos mor och barn. De senaste 20 åren har det skett en markant ökning av antalet publicerade vetenskapliga artiklar inom området. Kunskap om riskfaktorer, patogenes, långtidseffekter och prediktion av tillståndet har utvecklats, men orsaken till att 3–5 procent av den gravida populationen utvecklar preeklampsi är fortfarande oklar och det efterfrågade specifika screeningtestet saknas.

### Bakgrund

Fallbeskrivningen på sidan 2306 illustrerar hur sjukdomen HELLP (hemolysis elevated liver enzymes, low platelets), som anses vara en unik form av svår preeklampsi (PE), på ett karakteristiskt sätt akut drabbar en förstföderska, för att senare upprepas under hennes kommande graviditet (cirka 20 procent upprepningsrisk) [1]. Att som tidigare frisk gravid kvinna, långt före beräknad förlossning, plötsligt drabbas av ett allvarligt, ibland livshotande tillstånd som leder till akut kejsarsnitt med efterföljande vistelse på intensivvård och separation från barnet, ger efterverkningar som det tar lång tid att bearbeta. Patienten beskriver symtom på posttraumatisk stress som varar upp till ett år efter förlossningen. Kvinnor som haft en svår preeklampsi har ofta upplevt stor oro för det väntade barnet men även ångest och fara för sitt eget liv. Under nästa graviditet finns ångslan och oron för upprepning, och när sjukdomen slår till igen blir det nästan som en befrielse – »väntan var värre«.

Med en under de senaste decennierna oförändrad incidens är PE ett av de vanligaste, ibland mycket allvarliga, tillstånden som drabbar den gravida kvinnan och hennes väntade barn. PE är ett graviditetsspecifikt tillstånd med fortfarande okänd etiologi, men vars patofysiologiska uttryck under det senaste decenniet blivit allt mer klarlagt. Dessa nya kunskaper kan, i sin tur, leda till nya behandlingsstrategier och, kanske ännu hellre, effektiv prevention. Detta är angeläget eftersom det än idag saknas kurativ farmakologisk behandling – fortfarande är förlossning den enda effektiva behandlingen.

Kliniskt definieras PE vid debut av hypertoni (BT  $\geq$ 140/90 mm Hg) och proteinuri ( $\geq$ 0,3 g/24 timmar) efter graviditetsvecka 20. PE, som drabbar i stort sett alla maternella organsystem, kan manifesteras med allt från lätta eller måttliga (ofta med debut sent i graviditeten) till mycket allvarliga symtom. PE är en progressiv sjukdom, men det är trots detta ofta svårt att vid varje given situation avgöra svårighetsgraden och, inte minst, bedöma prognosen. Vid eklampsi, som förekommer vid 1/2 000 förlossningar i Europa och från 1/100 till 1/1 700 förlossningar i utvecklingsländerna [2], kompliceras bilden av neurologiska symtom och generella kramper med risk för både maternell och fetal död. En annan form av PE är det så kallade

HELLP-syndromet, som drabbar cirka 20 procent av patienterna med svår PE och karakteriseras av hemolys, förhöjda levertransaminaser och lågt antal trombocyter [1]. Dessa tillstånd kan vara förenade med svåra komplikationer, såsom hjärnblödning, lungödem, blödning i levern med risk för ruptur, disseminerad intravaskulär koagulation, njursvikt och placentaavlossning. Vid PE innebär risken för fostret i första hand att födas för tidigt (15–40 procent av alla prematura förlossningar), men även risken för intrauterin tillväxthämning föreligger i högre grad (25 procent) än normalt [3, 4].

### Patofysiologi

Det är idag en allmänt accepterad hypotes att den patofysiologiska processen vid PE startar mycket tidigt i graviditeten med en störd cytotrofoblastinvasion i placentabäddens spiralartärer, vilket leder till en bristfällig placentation med defekt angiogenes och hypoxi i placenta. Detta leder i sin tur till att en eller flera faktorer frigörs till den maternella cirkulationen, skadar endotelet i blodkärlen och inverkar negativt på den för graviditeten nödvändiga hemodynamiska anpassningen. Den dominerande kardiovaskulära bilden vid PE är en generell kärlspasm och ett ökat perifert vasculärt motstånd, vilket i sin tur leder till nedsatt organperfusion och en minskad plasmapolyvm (Figur 1) [5, 6].

Vad är det då som utlöser denna negativa kedjereaktion? Helt klart är att det inte rör sig om en enkel förklaringsmodell utan snarare olika samverkande faktorer, såsom genetisk predisposition (både maternell och paternell), immunologiska brister i anpassningen till graviditeten och underliggande sjukdomar i kärlsystemet [6, 7].

### Riskfaktorer

En lång rad faktorer bidrar till ökad risk för PE. En noggrann anamnes i samband med inskrivningen vid mödravårdscentralen utgör basen för ett gott omhändertagande under resterande graviditet. I ett nyligen publicerat dokument, »The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community« presenteras evidensbaserade riktlinjer för antenatal riskbedömning för PE [8].

I en systematisk översikt av kontrollerade studier sammanfattas att de i särklass viktigaste riskfaktorerna är tidigare genomgången graviditet med PE (relativ risk 7,19/95 procentns konfidensintervall 5,85–8,83) och förekomst av antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar och/eller lupusantikoagulans; 9,72/4,34–21,75). Diabetes och ett BMI  $\geq$ 35 före

### SAMMANFATTAT

**Den patofysiologiska** processen vid preeklampsi (PE) startar mycket tidigt i graviditeten, med en störd cytotrofoblastinvasion i placentabäddens spiralartärer, följt av bristfällig placentation.

**Som konsekvens** frigörs en eller flera faktorer till den maternella cirkulationen, med skadeverkande effekter på blodkärlens endotel och det kardiovaskulära systemet.

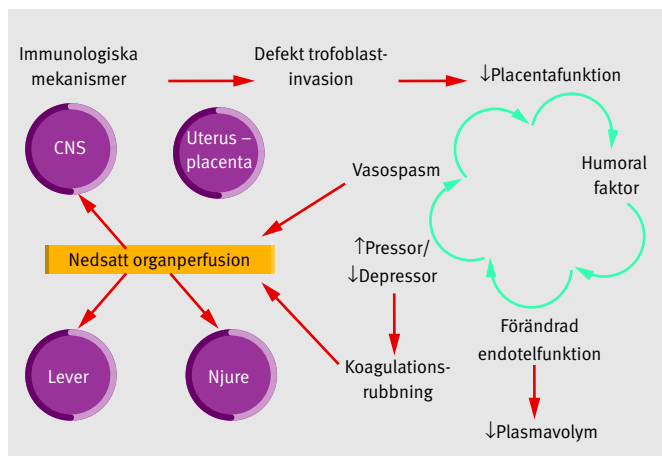
**Trots ökad kunskap** om riskfaktorer, patogenes, långtids-

effekter och prediktion kvarstår en rad frågor. Etiologin vid preeklampsi är fortfarande okänd, och specifika screeningmetoder saknas.

**Först när etiologin** klargjorts kan terapeutiska och preventiva strategier utvecklas.

**Till dess gäller** symtomatisk behandling med inriktning på blodtryckssänkning och hävande av kramper, samt korrigering av vätskestatus och koagulationsfaktorer.

**Förlossning är den enda** effektiva formen av behandling.



**Figur 1.** Patofysiologi vid preeklampsi.

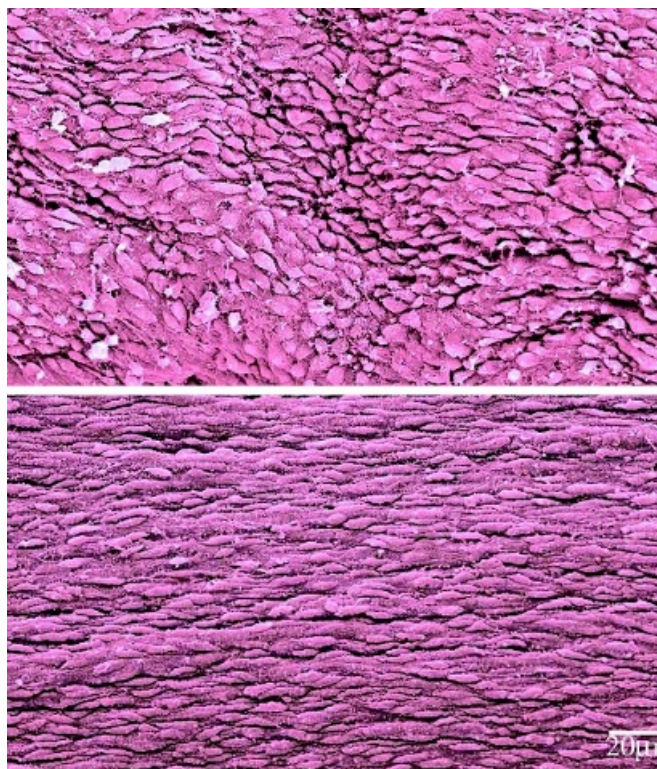
graviditetens debut nästan fyrdubblar risken. Nulliparitet, hereditet för PE och tvillinggraviditet tredubblar risken medan ett systoliskt blodtryck  $\geq 130$  vid inskrivningen samt ålder  $> 40$  år fördubblar risken. Kronisk hypertoni, njursjukdom, kronisk autoimmun sjukdom och ett graviditetsintervall  $\geq 10$  år ökar risken men oklart i hur hög grad [9]. Även etnicitet har betydelse; i en prospektiv kohortstudie av 2 413 kvinnor var den relativa risken att utveckla PE 2,4 (95 procent CI 1,1–5,6) för svarta jämfört med vita kvinnor [10].

### Maternell endotelcellsdysfunktion

Det är fortfarande oklart varför kvinnor med PE utvecklar en defekt angiogenes och hur detta är associerat med de systemvaskulära förändringarna. Dysfunktion av endotelet, det vill säga det enkla cellager som täcker insidan av alla kroppens artärer, anses idag karakterisera PE (Figur 2). Endotelets normalt skyddande, vasodilaterande, »antihypertensiva« och trombocyttaggregationshämmande egenskaper försämras, vilket kliniskt manifesteras genom en generell ökad kärltonus, ökad kärlpermeabilitet, hypertoni, ödem, försämrad njurfunktion, störning i koagulationssystemet, med bland annat trombocyt-dysfunktion och minskat antal trombocyter, försämrad leverfunktion, cerebrala symtom och eklampsi.

Begreppet endotel-dysfunktion omfattar dels en obalans mellan vasokonstringerande och vasodilaterande substanser som härrör ur endotelet, dels en ökad vaskulär permeabilitet och en ökad bildning från endotelet av adhesionsmolekyler och prokoagulationsfaktorer. Endotelin-1 (ET-1), angiotensin-II och tromboxan ( $\text{TxA}_2$ ) är endotelets mest dominerande vasokonstringerande faktorer medan kväveoxid och prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ) är de mest potenta vasodilaterande substanserna [11].

En klassisk morfologisk bild av endotel-dysfunktion är den glomerulära endoteliosen, som resulterar i obstruktion i njurarnas glomeruli och albuminläckage [12]. Ett flertal markörer för endotelskada, inkluderande ökning av von Willebrand-faktorn, fibronektin, ET-1 och leptin, liksom en ökad kvot mellan endotelial plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1)/placentär plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-2) respektive minskad kvot  $\text{PGI}_2$  och  $\text{TxA}_2$ , talar för endotelcellsaktivering [13–16]. En högre koncentration av ET-1 i vena uterina än i brachialis hos kvinnor med PE, talar för att ET-1 är en faktor som bidrar till det försämrade utero-placentära blodflödet, vanligen förekommande vid PE [17]. Dessutom förekommer ET-1 i ökad koncentration i plasma hos kvinnor med PE [18, 19]. Endotelcellsaktivering inbegriper även ökad produktion av celladhesionsmolekyler, vilka aktiverar cell till cell-bindning av cirkulerande immunceller som neu-



**Figur 2.** Bilderna visar ytan av endotelet från små myometriartärer. Den övre bilden visar ett dysfunktionellt endotel vid preeklampsi, den undre ett normalt endotel hos en frisk gravid kvinna.

trofila granulocyter och trombocyter. Bland sådana molekyler märks VCAM (vascular cell adhesion molecules) och E-selektin, som har observerats i förhöjd koncentration hos kvinnor med PE [20, 21]. Förhöjda markörer för inflammation, såsom tumörnekrosfaktor alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ), interleukin 2 ( $\text{IL-2}$ ), och C-reaktivt protein (CRP) har beskrivits första respektive andra trimestern hos kvinnor som senare utvecklat PE [22, 23, 24].

Ett flertal experimentella studier av isolerade artärer hos patienter med PE har påvisat en störd vasodilaterande förmåga vid test med endotelberoende agonister, såsom acetylkolin och bradykinin [25, 26]. Resultat från egna och andras studier har visat att en nedsatt kväveoxid (NO) tillgänglighet är orsaken till den försämrade flödesmedierade dilatationen som ses i resistanskärl från både uterus och hud (subkutant fett) hos gravida med PE jämfört med friska kontroller [27, 28]. Aktuella data talar för att EDHF (endothelial derived hyperpolarizing factor) är en lika betydelsefull faktor som kväveoxid för upprätthållande av grundtonus (dvs vasodilatation) i kärlbädden vid normal graviditet, åtminstone vad beträffar subkutant fett och myometrium [29, 30], där en avsevärd ökning av blodflödet sker. Det är dock oklart hur EDHF påverkas vid PE. Vid nedsatt tillgång till kväveoxid har EDHF visat tecken på uppreglering som kompensering för denna brist [31]. Vid PE ses en ökning av oxidativ stress som, via en ökad frisättning av fria radikaler och LDL (low density lipoproteins) i placenta, utgör ännu en skadlig faktor som bidrar till en störd endotelfunktion [32, 33]. Plasmakoncentrationen av malondialdehyd, en metabolit vid fettsyrametabolism, speglade lipidperoxidnivåerna och därigenom en markör för oxidativ stress, är ökad hos kvinnor med PE jämfört med friska gravida [34]. Prostaglandinliknande produkter, främst 8-epi-prostaglandin  $\text{F}_2\alpha$  (8-isoprostan), en annan markör för oxidativ stress, kan inducera såväl endotelskada som trombocytaktivering och vasokonstriktion [35], och fördubbla-

de plasmanivåer har påvisats hos kvinnor med PE [36]. Brist på antioxidanter eller en redan tidigare störd endotelfunktion till följd av kronisk kärlsjukdom kan tänkas ytterligare öka den oxidativa stressen [37]. I en prospektiv randomiserad, placebo-kontrollerad studie visade profylaktisk behandling med vitamin C respektive E av kvinnor med ökad risk för PE en signifikant minskning av plasmamarkörer för endotelcellsaktivering och placentainsufficiens [38]. Man kunde även påvisa ett samband mellan behandling och ett minskat insjuknande i PE, talande för hypotesen om oxidativ stress som en viktig faktor i patogenesen vid PE.

## Vaskulär endotelial tillväxtfaktor

På senare tid har fokus riktats mot vaskulär endotelial tillväxtfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), även känd som vaskulär permeabilitetsfaktor, vilken anses spela en viktig roll för upprätthållande av balansen i endotelets funktion [39]. Det är känt att hypoxi stimulerar frisättning av VEGF och att VEGF stimulerar både kärlpermeabilitet och koagulation, vilket motsvarar kända patogenetiska karakteristika vid PE (hypoxisk placenta, ökad kärlpermeabilitet och ett aktiverat koagulationssystem) [40, 41]. Vid djurexperimentella studier av både gravida och icke gravida råttor har hypertoni och proteinuri framkallats genom infusion av VEGF-antagonisten sFlt (soluble fms-like tyrosine kinase), vilket antyder att neutralisering av VEGF kan bidra till uppkomsten av PE [42].

Levine och medarbetare visade i en nyligen publicerad studie att angiogena faktorer, som sFlt-1 som binder VEGF, och även placentatillväxtfaktor (PlGF) kan spela en roll i patogenesen till preeklampsi. Hypotesen är att höga nivåer av sFlt-1 leder till kärlinsufficiens genom att motverka den angiogena och vasodilaterande effekten av VEGF och PlGF. En intressant iakttagelse är att kvinnor med låga PlGF-nivåer i tidig graviditet hade en mycket högre risk att utveckla tidig preeklampsi [43, 44].

## Syncytiotrophoblast microvillous membranes, STBM

Syncytiotrofoblaster, som täcker det yttre lagret av placenta med mikrovilli, står i direkt kontakt med den maternella delen av cirkulationen. Hypotesen att ökade plasmanivåer av STBM [45] är den aktiva faktorn för utvecklingen av endoteldysfunktionen vid PE, är teoretiskt intressant och har sin logiska förklaring, men det saknas ännu vetenskapligt hållbara bevis. En ökad mängd STBM i maternellt blod kan tillskrivas den för PE karakteristiska patologin av placenta, bland annat apoptos, men är inte med säkerhet direkt involverad i aktiveringen av endotelets dysfunktion [46]. Den ökade mängden mikropartiklar i plasma från PE-patienter härrörande från T-celler och granulocyter och andra isolerade mikropartiklar har i in vitro-studier visat sig destruera endotelfunktionen, till skillnad från mikropartiklar från friska gravida [47].

## Östrogen

En minskad fetal produktion av prekursorer till östrogen och en minskad östrogennivå i maternell plasma påvisades vid PE redan i början av 1980-talet [48]. Den minskade risken för bröstcancer senare i livet som påvisats hos kvinnor med anamnes på PE har ansetts bero på en minskad östrogeneffekt [49]. Östrogens roll för patogenesen vid endotelcells-dysfunktion är dock fortfarande oklar.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att trots intensiv forskning kvarstår »den felande länken« mellan en defekt placentation i uterus i tidig graviditet och en generell endoteldysfunktion. Först när bilden av dessa mekanismer klarnat, kan terapeutiska och preventiva strategier utvecklas. Fram till dess gäller symtomatisk behandling med inriktning på antihyper-

## »En graviditet skulle kunna ses som ett risktest för utveckling av metaboliskt syndrom.«

tensiv behandling vid svår hypertoni (systoliskt BT >160–170 mm Hg respektive diastoliskt BT >110 mm Hg), antikonvulsiv behandling (MgSO<sub>4</sub>) vid eklampsi, korrigering av vätskestatus och koagulationsfaktorer. Om patienten är oförlöst, bör hon därefter förlösas om riskerna med en prematuritet bedöms som mindre än riskerna med fortsatt konservativ behandling, eftersom förlösning är den enda kurativa formen av behandling.

## Prevention

Så länge etiologi och patogenes inte är helt klarlagda kvarstår svårigheter att effektivt förhindra uppkomsten av PE vid en efterföljande graviditet. Tillförsel av trombocythämmande medel eller av kalcium har ett evidensbaserat värde, till skillnad mot försök med jättenattljusolja (evening primrose oil), fiskolja, magnesiumtillskott, saltrestriktion eller vitamin E och C [50]. Låg dos ASA (t ex Trombyl, 75 mg×1) från tidig graviditet (efter vecka 12) förefaller kunna reducera risken för tidig debut av svår PE. I en systematisk översikt inkluderande 43 kontrollerade studier av totalt 33 439 kvinnor reducerades risken för PE med 19 procent; relativ risk 0,81, 95 procentens konfidensintervall 0,75–0,88, och »number needed to treat« 69 (51–109), det vill säga antalet patienter som behöver behandlas för att förhindra uppkomsten av ett fall av PE [51]. Behandling med låg dos ASA bör övervägas hos patienter med anamnes på svår PE, i synnerhet de med tidig debut (före graviditetsvecka 32) samt vid förekomst av patologiskt flöde i arteria uterina (se nedan). Det profylaktiska värdet av ASA vid enbart tillväxthämning, utan PE, är inte helt klarlagt. Det förefaller dock rimligt att behandla även dessa kvinnor vid anamnes på svår tillväxthämning med tidig debut.

Daglig tillförsel av kalcium förefaller minska risken för hypertoni under graviditet, framför allt i populationer med hög risk för PE och lågt kalciumintag [52]. Växande kunskap om konsekvenser av oxidativ stress, inte minst dess roll vid den kritiska placentationen och kärlanläggningen i tidig graviditet, har satt fokus på profylaktisk behandling med antioxidanter (400 IU vitamin E och 1 000 mg vitamin C per dag). En mindre omfattande studie talar för att behandling av patienter med hög risk att utveckla PE med antioxidanter från tidig graviditet minskar den oxidativa stressen, endotelcellsaktiveringen och frekvensen PE [38]. En helt färsk större randomiserad, placebo-kontrollerad studie av 2 404 patienter med motsvarande hög risk för PE, konfirmerar inte dessa tidigare fynd. Risken för PE är jämförbar i de båda grupperna, medan risken för graviditetsinducerad hypertoni, användning av magnesiumsulfat, intravenös antihypertensiv behandling, kortisonbehandling för fetal lungmognad och lägre födelsevikt hos barnen är signifikant ökad i behandlingsgruppen. För närvarande finns det därför inga skäl att rekommendera tillförsel av vitamin C och E i profylaktiskt syfte under graviditet [53]. Eftersom risken för PE ökar med stigande BMI torde dessa kvinnor uppmuntras till viktreduktion före graviditet. Det finns dock idag inga randomiserade studier som visar att risken för PE minskar vid viktreduktion prekonceptionellt. Inför eller vid en ny graviditet bör kvinnan konsultera specialist-MVC för att göra en vårdplanering avseende bland annat kontroll av blodtryck, ultraljud och eventuellt behov av stöd under graviditeten.

## Prediktion

Ett laboratorietest kan kategoriseras utifrån dess del i den patologiska process som analyseras, vilket i sin tur har betydelse



för tidpunkt, användbarhet vid screening men även för selektion av riskgrupper. Markörer producerade av den fetoplacenta enheten, inkluderande alfafetoprotein, betaspecifikt humant koriongonadotropin, human PIGF, VEGF och deras receptorer, aktivin och inhibin, reflekterar samtliga en tidig sjukdomsprocess till följd av en defekt placentation. Maternala markörer, såsom de beskrivna för endotelcells dysfunktion, trombocytaktivering, immunologisk och inflammatorisk aktivering samt njurdysfunktion, reflekterar snarare en reaktion på ett etablerat sjukdomstillstånd [54, 43, 55, 56].

Ett stort antal studier av doppler ultraljuds screening, både i första och i andra trimestern, har påvisat ett samband mellan ett ökat flödesmotstånd i arteria uterina och senare utveckling av både PE, tillväxthämning hos fostret och perinatal död. I en nyligen publicerad översikt av dopplerundersökning av arteria uterina, inkluderande en oselekerad population av över 20 000 kvinnor, rapporteras att i andra trimestern (vecka 23–24), är sensitiviteten för upptäckt av svår PE, speciellt med tidig debut (före vecka 34), högre än för prediktion av PE i allmänhet (80 jämfört med 40 procent). Vidare, med normalt resultat av undersökningen är sannolikheten för utveckling av PE minskad med hälften. Slutligen, även om PE kan predikteras redan vid undersökning i första trimestern, är sensitiviteten vid en sådan undersökning lägre än vid en undersökning i andra trimestern [57]. I en färsk metaanalys av alla publicerade kohort-

eller tvärsnittsstudier om prediktion av PE, inkluderande dopplerundersökning av arteria uterina, konkluderas dock att det för närvarande inte finns någon kliniskt användbar allmän screeningmetod [55].

### Långtidseffekter

Den gamla devisen när det gäller prognos efter genomgången PE, »väl förlöst så blir man frisk«, har tyvärr inte visat sig hålla för närmare granskning. En graviditet skulle kunna ses som ett risktest för utveckling av metaboliska syndromet. En rad studier av långtidseffekter efter PE har, ett antal år efter graviditetens avslutande, kunnat påvisa tecken på metaboliska syndromet, det vill säga högt BMI, kronisk hypertoni, ökad insulinresistens [58], en dyslipidemiprofil [59] och en störd endotelfunktion [60] i större utsträckning än hos kvinnor som tidigare genomgått en normal graviditet. Epidemiologiska studier har påvisat ett starkt samband mellan PE och risk för kardiovaskulär sjukdom (t ex hypertoni, akut hjärtinfarkt, angina pectoris) och död i konsekvenser av detta tillstånd senare i livet [61, 62, 63, 64]. Det är även visat att en stark hereditär förekomst av kardiovaskulär sjukdom ökar risken för preeklampsi 2–3 gånger, vilket kan stödja teorin att det är en predisposition för kardiovaskulär sjukdom som leder till preeklampsi och efterföljande hjärtsjukdom [65]. Fortsatt forskning kring hypotesen att kvinnor med tidigare genomgången PE löper ökad

halv liggande

risk för kardiovaskulär sjukdom är angelägen. En samlad bild av riskfaktorer kan ge underlag för framtida screening och eventuell prevention.

## Goda råd?

Slutligen, vad kan vi då ge för framtida råd till den enskilda patienten när det gäller långtidseffekter av preeklampsi? Först en noggrann bedömning av aktuella riskfaktorer, såsom familjehistoria, central (buk)fetma, rökning, kvarstående hypertoni

( $\geq 140/90$  mm Hg), hyperkolesterolemi, förhöjt fasteblodssocker och trombofili. En metaanalys av 25 randomiserade kontrollerade studier har visat att blodtrycket kan reduceras signifikant om energiintaget minskas i kombination med ökad fysisk aktivitet [66]. Därför gäller allmänna livstilsråd, såsom att inte röka, hålla en lågkaloridiet och att regelbundet motionera, bortsett från eventuell specifik farmakologisk behandling. Vid planering inför nästa graviditet bör kvinnan informeras om risken för nytt insjuknande i PE.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:887-91.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;10;308(5728):1592-4.
- Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005;330:576-80.
- Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):127-36.
- Taylor RN, de Groot CJ, Cho YK, Lim KH. Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:17-31.
- Wolff K, Nisell H, Carlstrom K, Kublickiene K, Hemsén A, Lunell NO, et al. Endothelin-1 and big endothelin-1 levels in normal term pregnancy and in preeclampsia. *Regul Pept.* 1996;67:211-6.
- Kublickiene KR, Lindblom B, Kruger K, Nisell H. Preeclampsia evidence for impaired shear stress-mediated NO release in uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):160-6.
- Luksha L, Kublickiene K. Implications for endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in women's cardiovascular health. *Current Women's Health Reviews.* 2005;1:67-78.
- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):810-6.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077-85.
- Knight M, Redman CWG, Linton EA, and Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:632-640.
- Van Wijk MJ, Svedas E, Boer K, Nieuwland R, Vanbavel E, Kublickiene KR. Isolated microparticles, but not whole plasma, from women with preeclampsia impair endothelium-dependent relaxation in isolated myometrial arteries from healthy pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1686-93.
- Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Evidenced-Based Medicine.* April 2003. <http://www.clinical.evidence.org>
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004659.
- Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. For the Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) trial consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trail): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1145-54.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1367-91. Review. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):869.
- Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaides K. The role of uterine artery doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practi Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):383-96.
- Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA.* 2001;285:1607-12.
- Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213-7.
- Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT, Sigvaldason H, Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:772-6.

kvarts liggande