

*Al Prof. Herbert Valensise, maestro generoso ed instancabile,
per avermi reso partecipe del suo amore per la ricerca*

*A Barbara Vasapollo e Gian Paolo Novelli, amici e collaboratori preziosi,
senza il cui aiuto questo lavoro non sarebbe stato possibile*

*Ai miei genitori, Nicola e Gilda,
discreti testimoni dei miei traguardi e certezza nelle mie scelte*

*A mia sorella Maria Claudia, mio angelo custode,
la cui assenza resta per me incolmabile*



TOR VERGATA

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN "MEDICINA PRENATALE"
XIX CICLO**

Coordinatore
Prof. Domenico Arduini

**Resistenze vascolari totali materne e
geometria cardiaca concentrica:
proposta di una classificazione clinica della
ipertensione gestazionale lieve precoce**

Tutor:
Prof. Herbert Valensise

Dottorando:
Dott. Beniamino Casalino

Anno Accademico 2007 - 2008

INDICE

Capitolo 1

MODIFICAZIONI EMODINAMICHE CENTRALI E PERIFERICHE IN GRAVIDANZE FISILOGICHE E COMPLICATE DA IPERTENSIONE GESTAZIONALE

INTRODUZIONE	5
GRAVIDANZA FISILOGICA	7
Funzione sistolica	8
Resistenze vascolari totali	11
Dimensioni e funzionalità dell'atrio sinistro	14
Funzione diastolica	15
Massa ventricolare	19
FATTORI RESPONSABILI DELLE MODIFICAZIONI CARDIOVASCOLARI IN GRAVIDANZA	21
MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA RISPOSTA EMODINAMICA GLOBALE	21
Controllo metabolico	21
Controllo del sistema nervoso autonomo	21
FUNZIONE CARDIACA	22
Ormoni steroidi sessuali	22
TONO E REATTIVITA' VASCOLARE	23
Cambiamenti strutturali	24
Sistema nervoso autonomo	24
Steroidi	25
Fattori endoteliali	25
Cellule muscolari lisce	26
Flusso ematico d'organo	26
IPERTENSIONE	27
Funzione sistolica e resistenze vascolari totali	28
Dimensioni e funzionalità dell'atrio sinistro	31
Funzione diastolica	32
Massa e pattern geometrico del ventricolo sinistro	35
NOTCH BILATERALE	39

Capitolo 2

IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA

INTRODUZIONE	47
CLASSIFICAZIONE, DEFINIZIONI E DIAGNOSI DI IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA	50
EZIOPATOGENESI E GENETICA DELLA PREECLAMPSIA	55
Fattori predisponenti	57
Stress ossidativi	57
Fattori genetici	60
DANNO ENDOTELIALE E PREECLAMPSIA	63
Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)	63
Prostaciclina (PGI ₂)	66
TEST DI SCREENING PER L'IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA	68
Velocimetria Color Doppler delle arterie uterine	69

CAPITOLO 3

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

INTRODUZIONE	72
MATERIALI E METODI	75
Selezione delle pazienti	75
Valutazione ecografica fetale e velocimetria Doppler delle arterie uterine	77
Metodica ecocardiografica mono e bidimensionale	78
Funzione sistolica	79
Resistenze vascolari totali	79
Massa e geometria del ventricolo sinistro	80
Outcome della gravidanza	81
Analisi statistica	82
RISULTATI	84
DISCUSSIONE	89
CONCLUSIONI	96
BIBLIOGRAFIA	98

Capitolo 1

MODIFICAZIONI EMODINAMICHE CENTRALI E PERIFERICHE IN GRAVIDANZE FISILOGICHE E COMPLICATE DA IPERTENSIONE GESTAZIONALE

INTRODUZIONE

Per quale motivo noi ginecologi dovremmo studiare la funzione cardiaca materna nella gravidanza fisiologica e complicata da ipertensione gestazionale? In passato abbiamo rivolto la nostra attenzione alla medicina interna (autoimmunità), alla nefrologia (funzione renale), all'endocrinologia (diabete), ma ora è giunto il momento di comprendere alcuni dei più importanti principi della funzione cardiaca materna per ottimizzare il nostro approccio diagnostico e terapeutico alle gravidanze patologiche.

Negli ultimi anni è aumentato il nostro interesse verso la pompa cardiaca come "centro" dell'adattamento materno alla gravidanza. Dapprima abbiamo valutato la possibilità di identificare le pazienti ad alto rischio attraverso la velocimetria Doppler delle arterie uterine; è stato dimostrato però come l'aumento delle resistenze delle arterie

uterine abbia un alto numero di falsi positivi ed identifichi solo alcune delle pazienti a rischio.

Il fatto che le pazienti con un'ipertensione gestazionale allo stato latente avessero un incrementato regime pressorio (sebbene ancora nel range della normalità) rispetto alle pazienti con gravidanza fisiologica ci ha suggerito di andare a studiare l'adattamento del cuore materno alle modificazioni del volume di sangue circolante e delle resistenze periferiche che avvengono in gravidanza.

Essendo infatti chiaro in base a numerosi studi effettuati in letteratura che il muscolo cardiaco materno va incontro a modificazioni della sua "performance" in corso di gravidanza, noi abbiamo visto come la sua funzionalità risenta anche di un'eventuale evoluzione di una gravidanza da fisiologica a complicata.

GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Il sistema cardiovascolare materno si adatta alla gravidanza grazie al coinvolgimento di tutta una serie di complessi meccanismi fisiologici che avvengono in risposta alle nuove condizioni ed esigenze cui la donna deve far fronte per la presenza del concepito. L'obiettivo principale delle modificazioni emodinamiche appare volto a favorire un'adeguata perfusione utero-placentare, garantendo lo sviluppo fetale, senza tuttavia compromettere le funzioni vitali materne. Tali cambiamenti della funzione cardiovascolare materna avvengono fin dalle prime settimane di gravidanza e sono determinate da un meccanismo complesso ad interfaccia in cui sono coinvolti il sistema nervoso, fattori ormonali circolanti ed alterazioni funzionali e strutturali che avvengono a livello del cuore e del sistema vascolare. In mancanza di questi cambiamenti emodinamici possono insorgere delle complicanze. E' evidente quindi come lo studio dell'adattamento cardiovascolare materno potrebbe fornirci delle informazioni sul benessere fetale e materno.

A causa della natura iperdinamica del sistema cardiovascolare è stato difficile determinare i rapporti causa-effetto responsabili del profilo emodinamico che si riscontra in gravidanza (1,2,3). Sebbene

le informazioni sulla funzione cardiaca materna che si possono ottenere da metodiche invasive siano le più attendibili, l'esame ecocardiografico si presta meglio a studi longitudinali adatti a valutare le modificazioni che avvengono in gravidanza (4,5,6). Pertanto l'ecocardiografia (M-mode, bidimensionale e Doppler) è stata usata in corso di gravidanza fisiologica per studiare diverse funzioni cardiovascolari.

Conoscere le modificazioni cardiovascolari che avvengono durante la gravidanza fisiologica è fondamentale per interpretare i meccanismi di adattamento e riconoscere quando invece una gravidanza si complica.

Funzione sistolica

E' noto che la portata cardiaca aumenta in gravidanza, ma solo negli ultimi anni è diventato possibile determinare l'epoca e l'entità di questo incremento. Ricordiamo brevemente che la portata cardiaca si calcola moltiplicando la frequenza con la gittata cardiaca. La portata cardiaca aumenta già dalla quinta settimana di gravidanza, con un progressivo incremento fino a 24 settimane, quando è superiore di circa il 45% rispetto ai livelli di donne non gravide (7). A questo incremento contribuiscono sia la frequenza che la gittata

cardiaca. La frequenza cardiaca aumenta già dalla quinta settimana fino a 32 settimane circa. La gittata cardiaca inizia ad aumentare un po' più tardi (8 settimane) e raggiunge il suo massimo intorno a 20 settimane (7). Circa il 70% dell'incremento della portata cardiaca avviene entro la sedicesima settimana di gravidanza (8), molto prima quindi che aumenti il flusso sanguigno a livello del distretto utero-placentare; in caso di gravidanza gemellare c'è un ulteriore incremento del 15% circa della portata cardiaca (7).

E' interessante notare come in letteratura ci sia una discrepanza per quanto riguarda le modificazioni della portata cardiaca durante il terzo trimestre di gravidanza (9,10,11,12); infatti alcuni (7,13) non osservano alcun cambiamento, altri invece un aumento fino al termine (14,15). Queste differenze sono state attribuite alla diversità nella metodologia e nelle caratteristiche del campione esaminato (10,16). L'entità delle modificazioni della portata cardiaca sembra essere direttamente proporzionale alla parità (8).

Alcuni studi hanno riportato a termine di gravidanza un progressivo incremento della frequenza cardiaca, controbilanciato da una riduzione della gittata cardiaca (3,7,9,11). Altri autori hanno descritto tra il primo ed il secondo trimestre un aumento della gittata cardiaca, che non si modifica invece nel terzo (17). Si pensa che la portata cardiaca diminuisce dopo la 35a settimana in seguito al decremento

della gittata, mentre la frequenza cardiaca rimane pressoché costante (11,18).

E' stato descritto come la frequenza e la gittata cardiaca siano molto sensibili ai cambiamenti di posizione (8). Tutti questi studi sono stati effettuati con le pazienti in decubito laterale durante le misurazioni ecocardiografiche. Esami di velocimetria Doppler effettuati in pazienti gravide sane nel terzo trimestre non hanno mostrato differenze della portata cardiaca, anche modificando il decubito in cui si effettuavano le misurazioni da laterale a supino. La frequenza cardiaca aumenta in maniera significativa spostando queste pazienti dalla posizione laterale a quella supina, compensata però da una riduzione della gittata cardiaca (18,19). Sembra che la parità determini l'entità delle modificazioni della gittata cardiaca, ma che non abbia effetti sulla frequenza cardiaca (8).

E' stato dimostrato in studi sperimentali che l'incremento della portata cardiaca è dovuto a molteplici fattori, tra cui l'aumento del pre-carico, la riduzione del post-carico, l'aumentata compliance dei vasi, il rimodellamento ventricolare e le modificazioni a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone (17,20). L'incremento della portata cardiaca è influenzato inoltre da una migliore funzionalità miocardica (21).

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro sembra rimanere costante nel corso della gravidanza (15,17).

Resistenze vascolari totali

Per post-carico si intende l'opposizione meccanica all'eiezione di sangue dal ventricolo sinistro. Può essere suddiviso in:

- una componente stabile (*Resistenze Vascolari Totali*)
- una componente pulsatile

Le resistenze vascolari totali (TVR) sono determinate principalmente dal diametro trasversale dei vasi di resistenza. Il marcato aumento della portata cardiaca e la diminuzione della pressione arteriosa media determinano la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche. Le TVR diminuiscono nel corso della gravidanza, con un decremento che si stabilizza dopo il secondo trimestre (7,17,22,23).

La riduzione delle resistenze che avviene in gravidanza a livello utero-placentare è concomitante ad una diminuzione delle resistenze vascolari totali, come dimostrato dalla correlazione tra i due parametri (**figura 1.1**). Si può evidenziare come ad una riduzione delle resistenze a livello utero-placentare pari ad 1 corrisponda una diminuzione delle resistenze vascolari sistemiche pari a 0.26

Correlazione tra RI delle arterie uterine e TVR

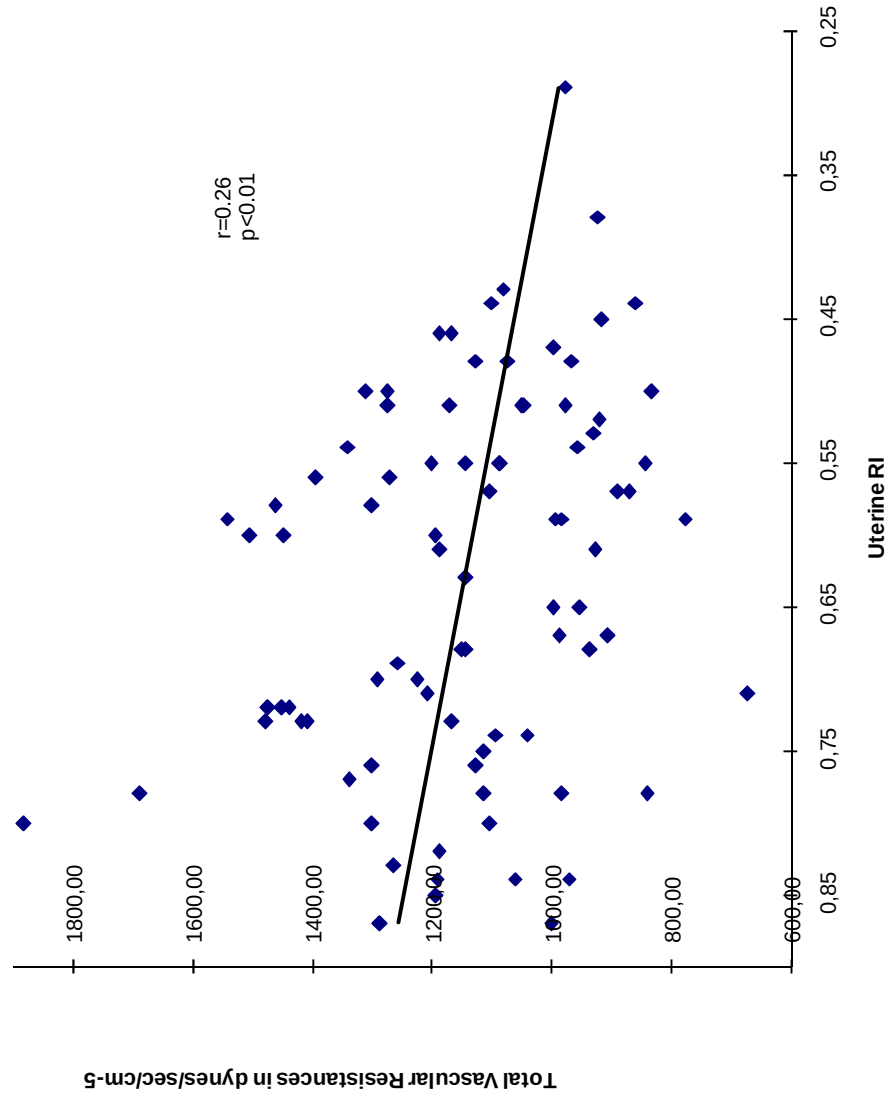


Fig.1.1.1. Correlazione tra RI delle arterie uterine e resistenze vascolari totali (TVR).

(coefficiente di correlazione 0.26). Il distretto utero-placentare quindi contribuisce per circa il 20% alla riduzione delle TVR (24).

La componente pulsatile del post-carico è data dal lavoro fatto dalla pompa cardiaca in risposta alle oscillazioni di pressione e flusso dell'albero vascolare arterioso (25,26). Comprende:

- la compliance arteriosa globale (misura della proprietà di riserva arteriosa)
- l'impedenza aortica (determinata dalla rigidità di parete e dalle sue caratteristiche geometriche)
- gli indici di propagazione e di riflessione dell'onda (velocità della pulsazione dell'onda e del coefficiente di riflessione globale).

La compliance arteriosa globale aumenta in gravidanza; gran parte del suo incremento avviene nelle fasi iniziali della gestazione per poi rimanere successivamente elevata (26). Poppas (26) ha suggerito che il maggior contributo alle modificazioni della compliance sia dato dall'aumentata distensibilità vascolare piuttosto che dalla formazione del distretto utero-placentare. Questa ipotesi è sostenuta dal fatto che l'incremento della compliance avviene rapidamente (sin dal primo trimestre di gravidanza), da studi su modelli animali che hanno mostrato che la maggior parte delle modificazioni emodinamiche

correlate alla gravidanza possono essere riprodotte dalla somministrazione di steroidi sessuali (27) e dall'osservazione che il distretto utero-placentare contribuisce solo per il 20-26% (17,24) all'abbassamento delle resistenze vascolari totali. La riduzione del tono vascolare sembra essere la prima causa responsabile dell'aumentata distensibilità vascolare, sebbene non possa essere escluso del tutto il contributo dato dal rimodellamento della parete vasale (26).

L'incremento della compliance arteriosa globale sembra essere uno dei meccanismi di adattamento che il corpo mette in atto per accogliere un maggiore volume intravascolare senza aumentare la pressione arteriosa media. L'aumento della compliance arteriosa sembra inoltre controbilanciare l'effetto della riduzione delle resistenze vascolari totali ed aiuta a conservare l'efficacia del trasferimento di energia meccanica dal ventricolo sinistro al sistema arterioso. Un altro aspetto da sottolineare è che l'incremento della compliance arteriosa bilancerebbe l'effetto della riduzione delle TVR sulla discesa della pressione diastolica aortica, preservando così la pressione di perfusione delle arterie coronarie e degli altri organi vitali (26).

Quindi la riduzione della componente stabile del post-carico (TVR) fa in modo che la pressione arteriosa media rimanga all'interno dei

range di normalità nonostante sia aumentata notevolmente la portata cardiaca. D'altra parte le concomitanti modificazioni che avvengono nel corso di una gravidanza fisiologica a carico della componente pulsatile del post-carico mitigano gli effetti potenzialmente deleteri dovuti alla riduzione delle TVR (26).

Dimensioni e funzionalità dell'atrio sinistro

Le dimensioni dell'atrio sinistro aumentano progressivamente dalle prime settimane di gravidanza, fino a 30-34 settimane (2,9,12,19); questo incremento tuttavia in letteratura non sempre è risultato statisticamente significativo (15). Nel nostro studio i dati delle dimensioni dell'atrio sinistro (misurato con tecnica M-mode) sono supportati dallo studio planimetrico dell'area atriale, che ha confermato come effettivamente l'aumento sia significativo.

La dilatazione atriale sembra dovuta ad un aumento del pre-carico e ad un espansione del volume ematico circolante (9,15); d'altra parte l'incremento consensuale dell'atrio e del ventricolo sinistro può essere spiegato dal solo incremento del pre-carico in relazione all'aumentato ritorno venoso. In un precedente studio (17) abbiamo descritto come tra il primo ed il secondo trimestre di gravidanza avvenga un aumento delle dimensioni sia dell'atrio che del ventricolo

sinistro, sostenendo che l'incremento delle dimensioni atriali sia dovuto principalmente all'aumento del pre-carico. L'aumento della gittata e della portata cardiaca in gravidanza sembra essere legata al diametro dell'atrio sinistro, suggerendo quindi un loro diretto legame alle modificazioni del pre-carico.

Mabie (14) ha proposto che l' incremento della pressione nell'atrio sinistro può spiegare la maggiore efficacia in gravidanza della contrazione atriale, necessaria per un adeguato riempimento ventricolare. Questa ipotesi è stata confermata dallo studio planimetrico dell'area dell'atrio sinistro effettuato in un nostro precedente studio (17), che ha dimostrato un progressivo miglioramento della funzione atriale sinistra tra il primo ed il terzo trimestre di gravidanza.

Funzione diastolica

In letteratura esistono pochi dati sulle modificazioni della funzione diastolica che avvengono a livello del ventricolo sinistro nel corso di una gravidanza fisiologica (12,14,15,17).

L'ecocardiografia Doppler può darci importanti informazioni sulla funzione diastolica; in particolare l'analisi del flusso transmitralico può fornirci una valutazione del riempimento diastolico del ventricolo

sinistro. Le velocità del flusso transmitralico sono influenzate da molteplici fattori tra cui la pressione atriale sinistra, la compliance relativa dell'atrio e del ventricolo sinistro, la velocità di rilasciamento ventricolare, la suzione diastolica, la funzione sistolica atriale e la costrizione pericardica (17,28,29,30,31).

Un altro metodo non invasivo per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro è il calcolo del flusso delle vene polmonari (31).

Importanti variazioni della funzione diastolica sembrano verificarsi inoltre in concomitanza di modificazioni morfologiche cardiache e della funzione sistolica ed atriale.

Il miglior svuotamento atriale può essere responsabile dell'aumento di velocità dell'onda A del flusso transmitralico e della riduzione del rapporto E/A.

Tra primo e secondo trimestre di gravidanza avviene una riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro (IVRT); questo parametro, indice della compliance del ventricolo sinistro, si correla sia con l'indice di resistenze uterine che con le dimensioni atriali sinistre (17). La riduzione dell'IVRT consiste nella diminuzione del tempo necessario affinché la pressione ventricolare sinistra cada al di sotto di quella atriale durante il processo di rilasciamento del ventricolo sinistro.

In gravidanza l'aumento del pre-carico potrebbe essere responsabile di un lieve incremento delle pressioni atriali sinistre, contribuendo così ad una più precoce apertura della valvola mitrale. Tale processo inoltre potrebbe essere favorito dalla riduzione del post-carico, dovuto alla diminuzione delle resistenze (RI) uterine e di quelle vascolari totali; questa condizione emodinamica potrebbe determinare un miglioramento dello svuotamento del ventricolo sinistro durante la sistole e di conseguenza una riduzione della pressione telesistolica ventricolare, riducendo così il tempo necessario affinché la pressione ventricolare scenda al di sotto di quella atriale (**figura 1.2**). Di conseguenza il riempimento ventricolare durante la fase diastolica avverrebbe in condizioni ottimali.

Le correlazioni dell'IVRT con le resistenze uterine (**figura 1.3**) e con le dimensioni dell'atrio sinistro (**figura 1.4**) sembrano confermare la presenza di un legame tra la riduzione del tempo isovolumetrico da una parte, e l'aumento del pre-carico e la riduzione del post-carico dall'altra.

Non può essere esclusa in senso opposto l'influenza dell'aumento della massa ventricolare, che in genere tende a prolungare il processo di rilasciamento attivo del ventricolo sinistro; la riduzione dell'IVRT, nonostante l'aumento della massa ventricolare,

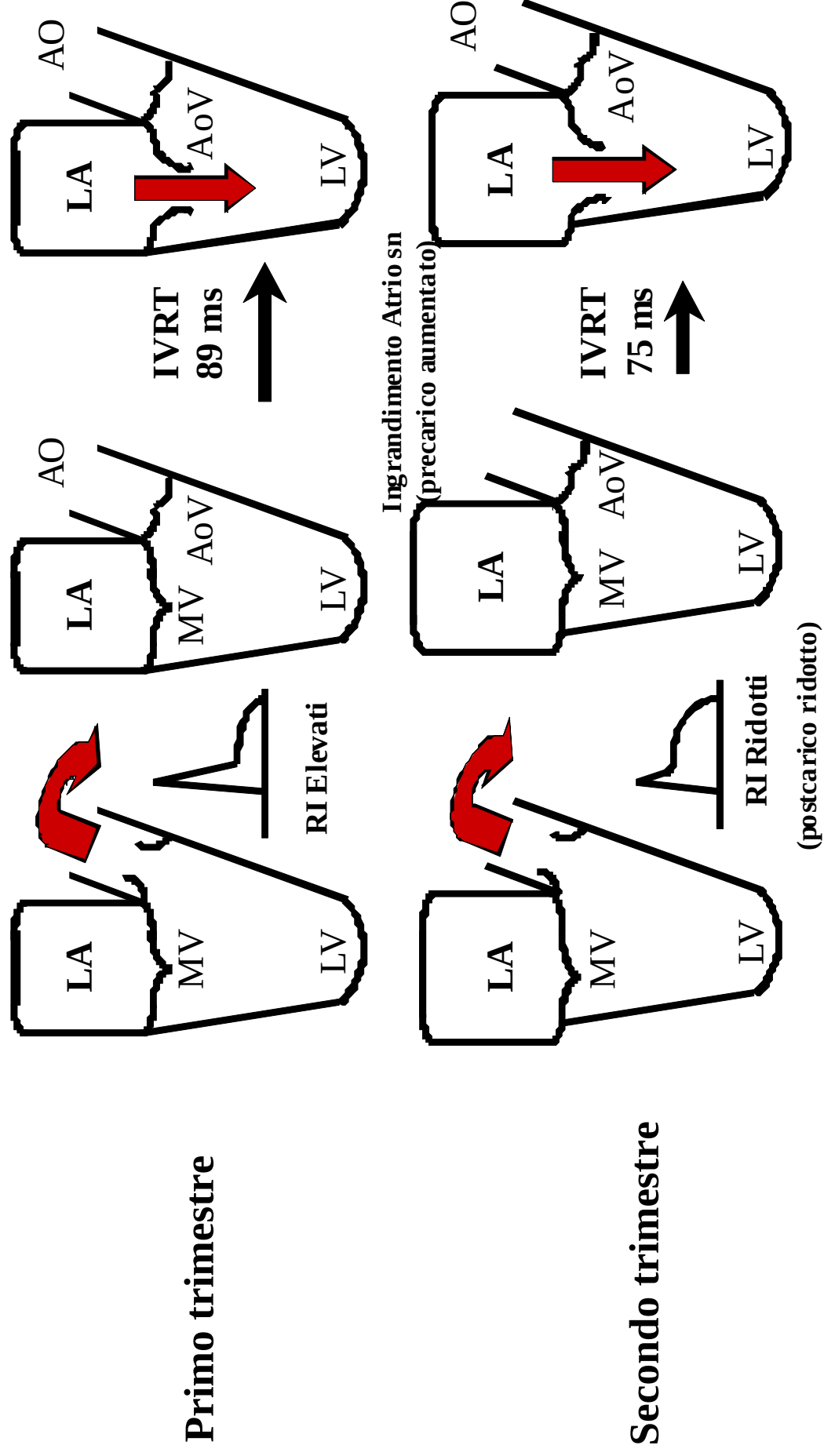


Fig. 1.2. Riduzione del tempo di rilassamento isovolumetrico del ventricolo sinistro (IVRT) tra I e II trimestre di gravidanza.

Correlazione tra RI delle arterie uterine e IVRT

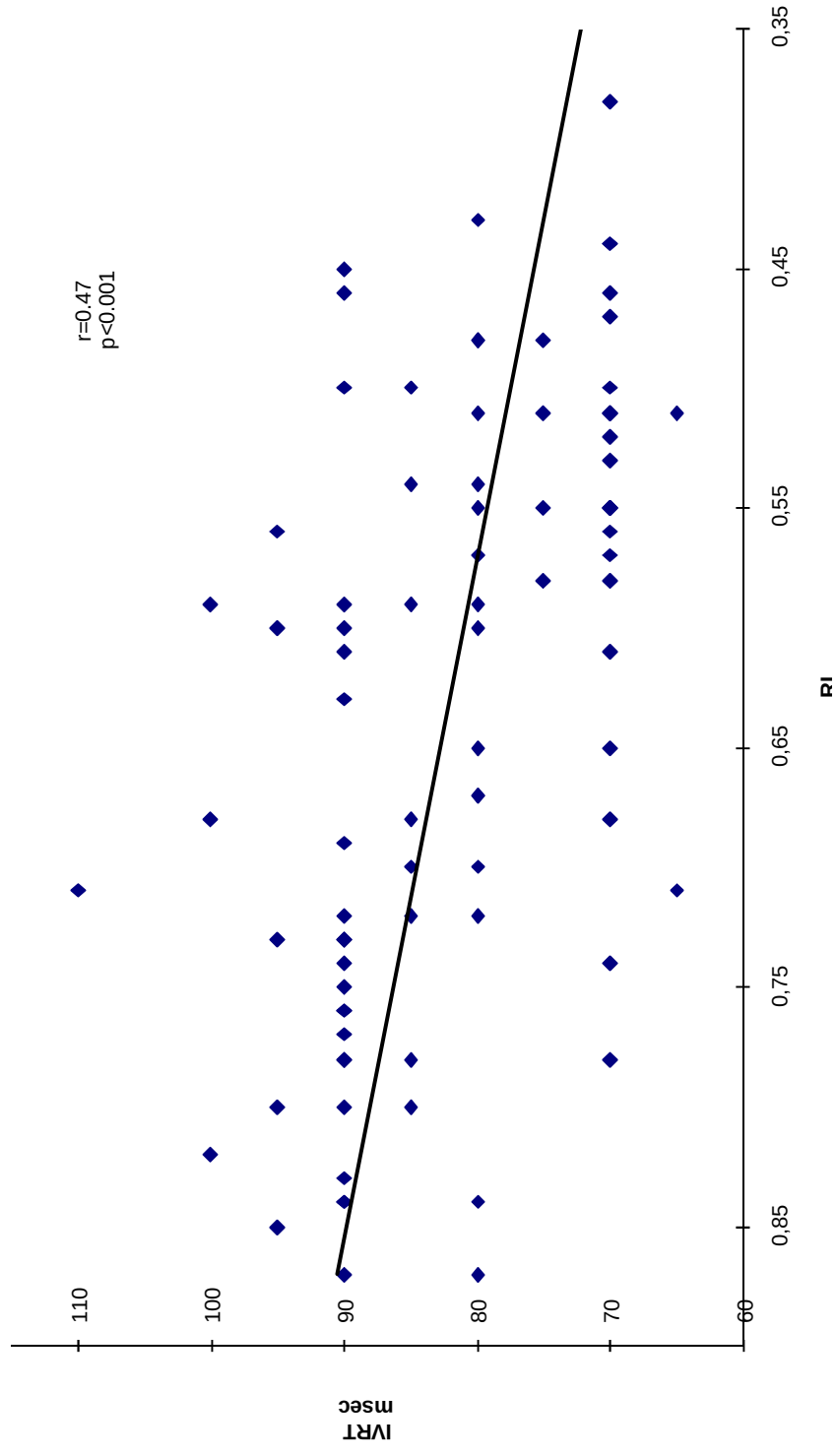


Fig. 1.3 Correlazione tra RI delle arterie uterine e IVRT

Correlazione tra dimensioni dell'atrio sinistro e IVRT

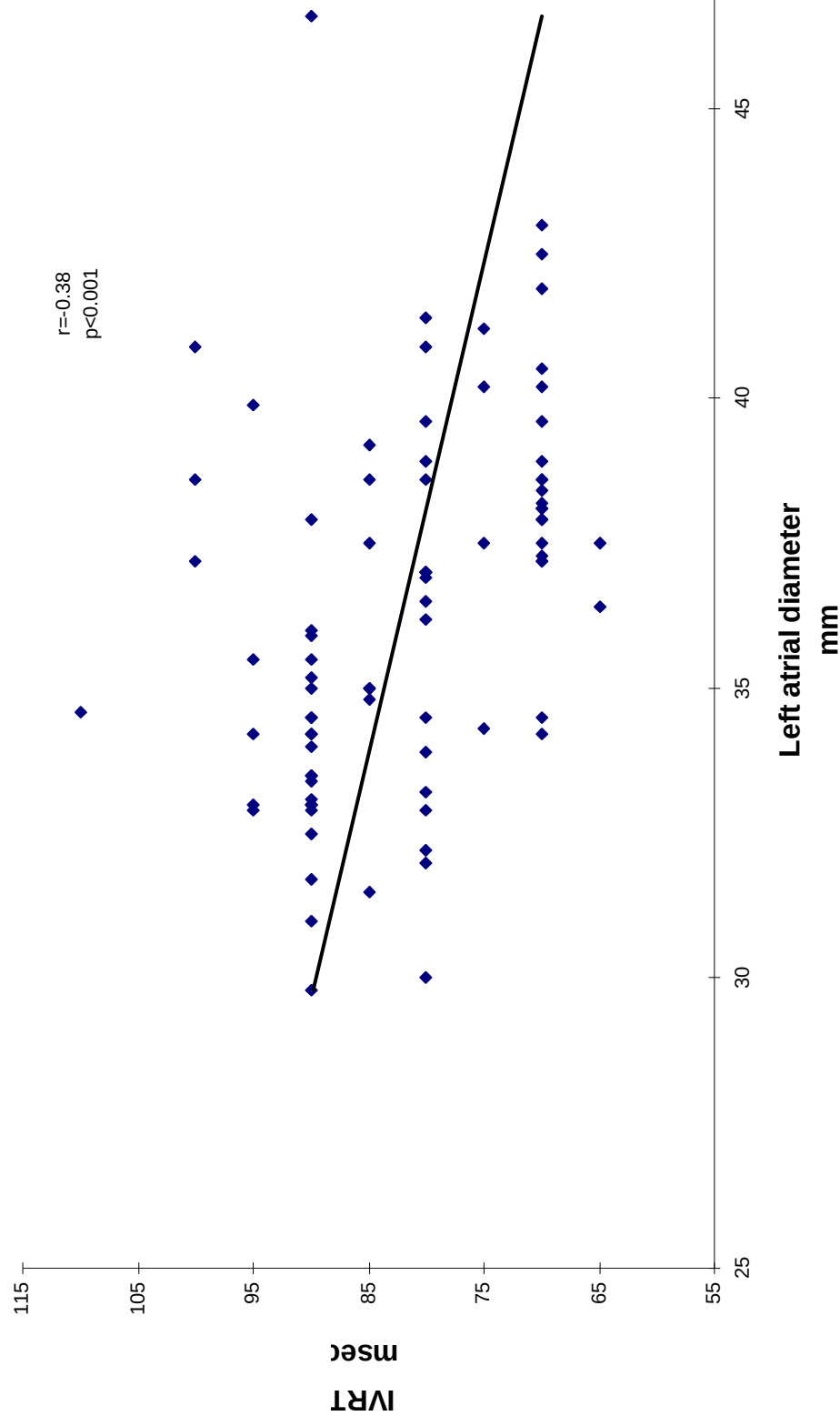


Fig. 1.4. Correlazione tra IVRT e dimensioni dell'atrio sinistro.

suggerisce come le modificazioni del pre-carico e del post-carico durante la gravidanza siano tali da superare gli effetti di un' "ipertrofia" miocardica fisiologica.

Questi nostri dati discordano da quelli di altri studi (15), nei quali non sono state riscontrate modificazioni significative dell'IVRT in gravidanza.

Valensise (17) ha dimostrato nel secondo trimestre di gravidanza un prolungamento del tempo di decelerazione dell'onda E (DtE) del flusso transmitralico; ciò sembra essere compatibile con un lieve aumento della rigidità di camera conseguente all'aumento della massa ventricolare. La correlazione emersa tra massa ventricolare sinistra e DtE è in linea con tale ipotesi. Mesa (15) invece non hanno osservato differenze significative del DtE.

Sembra esistere quindi una relazione tra pre-carico (aumento di dimensioni dell'atrio sinistro), post-carico (riduzione delle resistenze a livello delle arterie uterine) e modificazioni della morfologia cardiaca e della funzione diastolica (diminuzione dell'IVRT e prolungamento del DtE), come conseguenza delle variazioni emodinamiche che avvengono nel corso di una gravidanza fisiologica.

Le velocità di flusso delle vene polmonari rimangono sostanzialmente invariate in gravidanza. La durata del flusso delle

vene polmonari al momento della contrazione atriale, così come la differenza della durata tra onda retrograda generata dalla contrazione atriale (PVa) ed onda A della contrazione atriale diminuiscono in maniera significativa nel terzo trimestre, indicando una riduzione delle pressioni diastoliche ventricolari sinistre (17).

Massa ventricolare

In letteratura c'è accordo unanime sul fatto che la massa ventricolare sinistra aumenti nel corso della gravidanza; quello che non è ancora chiaro è quando queste modificazioni avvengano (7,8,10,26,32,33). Robson (7) ha riportato che la massa ventricolare sinistra aumenta in maniera significativa dalle 12 settimane di gravidanza e che a 38 settimane è maggiore del 52% rispetto ai valori pregravidici. Geva (32) ha mostrato sin dalle 10 settimane una marcata ipertrofia del ventricolo sinistro, con un incremento sia della massa ventricolare che dello spessore di parete.

Un'"ipertrofia" miocardica fisiologica, caratterizzata dal graduale aumento della massa ventricolare sinistra durante l'intero corso della gravidanza, è stato largamente descritto (2,7,9,12,14,15,17,19,23,26). Il termine "ipertrofia fisiologica" indica l'aumento reversibile della massa ventricolare in risposta ad un

ripetuto sforzo fisico; questo meccanismo permette di mantenere la portata cardiaca a livelli costanti nonostante l'incrementato lavoro a cui è sottoposto il ventricolo sinistro.

Nella nostra popolazione la massa ventricolare, al momento della prima osservazione (12 settimane di età gestazionale), è risultata essere simile a quella rilevata tra la 5^a e la 8^a settimana da Duvekot (9) ed alla 9^a-12^a settimana da Mone (23); successivamente la massa del ventricolo sinistro mostra un graduale incremento nel corso della gravidanza. Le pareti ventricolari e le dimensioni telediastoliche ventricolari aumentano proporzionalmente durante la gravidanza (2), determinando uno stato di ipertrofia che può influenzare il riempimento cardiaco.

Le modificazioni dello spessore della parete ventricolare osservate in gravidanza mimano i cambiamenti che avvengono negli atleti, in cui l'ipertrofia miocardica è un riscontro comune, è simmetrica e regredisce al termine dell'attività agonistica (7) (**Tabella 1.1**).

Tabella 1.1 Principali modificazioni emodinamiche nella gravidanza fisiologica

Parametri	
Frequenza cardiaca	↑
Portata cardiaca	↑
Resistenze vascolari totali	↓
Dimensioni atrio sinistro	↑
Funzionalità atrio sinistro	↑
Massa ventricolo sinistro	↑
Compliance ventricolo sinistro	↑

↑: aumento
↓: diminuzione

FATTORI RESPONSABILI DELLE MODIFICAZIONI CARDIOVASCOLARI IN GRAVIDANZA

Meccanismi di controllo della risposta emodinamica globale

Controllo metabolico

L'aumentato consumo di ossigeno fornisce un potente stimolo all'aumento della portata cardiaca per mantenere un'adeguata pressione arteriosa, tale da permettere una perfusione sufficiente per venire incontro ai rinnovati bisogni metabolici. L'incremento maggiore della domanda di ossigeno si realizza a livello cardiaco, nel diaframma, a livello renale e dell'unità feto-placentare (34).

Controllo del Sistema Nervoso Autonomo

Lo studio del sistema nervoso autonomo durante lo stato gravidico risulta complicato per le differenze che risiedono nella frequenza cardiaca, nella pressione arteriosa e nel volume circolante. La misurazione in condizioni basali dell'attività del sistema nervoso simpatico non sembra differire tra donne gravide e non gravide, sebbene sia stato descritto un aumento dell'attività simpatica in condizioni di preeclampsia (35). L'azione vasocostrittrice mediata dal

simpatico in risposta all'ipotensione materna appare ridotta in gravidanza, mentre la tachicardia riflessa viene mantenuta; ciò servirebbe a preservare il flusso utero-placentare nelle condizioni di ipotensione acuta grave (36). Un'altra importante osservazione riguarda il fatto che l'attività inibitoria simpatica cardiaca, in risposta agli elevati livelli pressori, appare aumentata in gravidanza.

Funzione cardiaca

Numerosi modelli animali hanno contribuito alla conoscenza dei meccanismi potenzialmente responsabili delle modificazioni della funzione cardiaca in gravidanza. Molti ricercatori hanno ipotizzato come alterazioni della compliance e delle dimensioni della camera ventricolare possano scaturire da diretti segnali ormonali piuttosto che dai cambiamenti del pre e post-carico (7,23,37).

Ormoni Steroidei Sessuali

Studi condotti su animali da esperimento hanno evidenziato come l'iniziale cambiamento della performance cardiaca (gittata e portata cardiaca) sia indipendente dalla presenza del concepito. Appare pertanto lecito dedurre come lo stimolo iniziale possa essere di natura ormonale e derivante dal compartimento materno (38).

Progesterone, estrogeni e prolattina potrebbero contribuire insieme o separatamente ai cambiamenti della funzione cardiaca. In particolare il progesterone sembrerebbe indurre uno stato di ipertrofia cardiaca, mentre gli estrogeni favorirebbero un innalzamento della portata e della gittata cardiaca (37). Tali dati su animali sembrano supportare l'ipotesi dell'esistenza di fattori ormonali che possano contribuire ai cambiamenti strutturali cardiaci durante il corso della gravidanza.

Tono e reattività vascolare

La riduzione in gravidanza delle resistenze vascolari sistemiche risulta essere accompagnata da una ridotta reattività vascolare. Le resistenze vascolari totali (TVR) si riducono per un aumento del diametro trasversale dei vasi di resistenza (26). L'area trasversa aumenta sia per un aumento del diametro arterioso che per la formazione del distretto placentare. È stato descritto come tale meccanismo di riduzione delle resistenze vascolari periferiche sia presente anche nella fase luteinica del ciclo mestruale (39). Il meccanismo predominante, comunque, responsabile di tale cambiamento nella prima metà della gravidanza sembra risiedere nella riduzione del tono vascolare (9).

Cambiamenti Strutturali

Il diametro arterioso può aumentare sia per il rilasciamento delle cellule muscolari lisce che per rimodellamenti strutturali della parete vasale (26,40). Tali cambiamenti strutturali possono determinare delle modificazioni nella regolazione del diametro, influenzando così la risposta ai cambiamenti di pressione, flusso e “shear stress” (40). Diversi studi mostrano come nella fase iniziale della gravidanza si realizzi un rilasciamento delle cellule muscolari lisce vasali e, successivamente, cambiamenti strutturali di parete. Quest’ultimi riguardano soprattutto i vasi arteriosi di conduttanza e sembrano influenzare la geometria del vaso, l’aumentata compliance e le variazioni del contenuto proteico nella matrice (27,41).

Sistema nervoso autonomo

Le alterazioni dell’attività del sistema nervoso autonomo in gravidanza riguardano soprattutto la capacità di rispondere a stimoli pressori piuttosto che il mantenimento del tono basale. La reattività vascolare in risposta al rilascio di neurotrasmettitori appare ridotta in gravidanza (33,42). In ogni modo non sembra essere presente una riduzione dell’attività di base del simpatico, anche se la risposta vasocostrittrice ai neurotrasmettitori risulta di gran lunga minore rispetto allo stato non gravidico.

Steroidi

Sin dalle prime settimane di gravidanza l'assetto ormonale materno, rappresentato soprattutto dagli estrogeni e dal progesterone, sembra indurre una vasodilatazione periferica (43,44). Tali ormoni sembrano essere coinvolti anche nelle modificazioni del volume ematico circolante, nel rimodellamento cardiaco e nella regolazione del flusso utero-placentare (36,42,45).

Fattori endoteliali

Sostanze ad azione vasoattiva rilasciate dall'endotelio sembrano essere coinvolte nella modificazione del tono delle cellule muscolari lisce vasali. Le prostaglandine sono rilasciate dall'endotelio, dalle cellule muscolari lisce vasali e dalle piastrine. Nella gravidanza fisiologica tali sostanze non sembrano partecipare al processo di vasodilatazione, se non a livello dei vasi uterini (42). Esse sembrano avere un'azione di compenso quando la produzione di altre molecole di origine endoteliale, come l'ossido nitrico, sia inibita (42,46). Sono comunque in gran parte ancora sconosciuti i segnali precoci di derivazione endoteliale che si innescano in gravidanza.

Cellule muscolari lisce

In gravidanza è stata evidenziata una riduzione della contrattilità e/o reattività delle cellule muscolari lisce, con una riduzione del potenziale di riposo di membrana. Sono state descritte inoltre delle alterazioni della funzione recettoriale a carico delle cellule endoteliali (34,42).

Flusso ematico d'organo

Aumenti del flusso ematico d'organo sono stati descritti a livello renale, uterino, coronarico, mammario, del diaframma e del muscolo scheletrico. L'aumento del flusso ematico utero-placentare diviene via via più evidente man mano che la gravidanza procede, in rapporto all'aumentato fabbisogno fetale (34).

IPERTENSIONE

In caso di ipertensione gestazionale e di preeclampsia le modificazioni emodinamiche che abbiamo visto avvenire in una gravidanza fisiologica subiscono delle alterazioni. Sinora diversi studi effettuati hanno riportato dati contraddittori, probabilmente sia a causa della differente severità e durata dell'ipertensione che per il differente trattamento terapeutico effettuato prima della valutazione emodinamica. Un'altra spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che la popolazione studiata aveva caratteristiche non omogenee (diversa parità, presenza di altre patologie concomitanti, ipertensione preesistente alla gravidanza). La discrepanza dei risultati ottenuti fa comunque pensare che i quadri emodinamici della malattia ipertensiva siano complessi e che possano cambiare durante l'evoluzione del processo fisiopatologico. Un'altra informazione che ci proviene dai dati della letteratura è che la fisiopatologia dell'ipertensione gestazionale è probabilmente differente da quella della preeclampsia.

Funzione sistolica e resistenze vascolari totali

Le modificazioni emodinamiche dell'ipertensione gestazionale e della preeclampsia sono oggetto di controversia. Venti anni fa è stato descritto da alcuni Autori (47,48,49,50) che l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia sono caratterizzate da una normale o ridotta portata cardiaca e da elevate resistenze periferiche; successivi studi effettuati su pazienti con patologia così severa da richiedere il cateterismo dell'arteria polmonare non hanno confermato la presenza di un pattern emodinamico omogeneo (51,52,53,54,55,56).

Pattern caratterizzato da alta portata cardiaca e basse resistenze periferiche:

In uno studio longitudinale su donne nullipare Easterling (11) ha mostrato in caso di ipertensione gestazionale un'alta portata cardiaca e resistenze periferiche non elevate.

Bosio (57) ha riportato come una condizione di alta portata cardiaca e basse resistenze periferiche possa precedere l'insorgenza della preeclampsia; ha osservato però come al momento della comparsa della patologia preeclamptica ci sia un passaggio ad una condizione di bassa portata ed alte resistenze. Le pazienti con ipertensione

gestazionale mostravano invece alta portata cardiaca sia prima che durante la manifestazione clinica della patologia ipertensiva.

Essi proposero così l'esistenza di uno stato circolatorio iperdinamico durante la fase latente e preclinica della preeclampsia ed in caso di ipertensione gestazionale.

Il concetto di un modello iperdinamico in caso di patologia ipertensiva è stato per primo proposto per l'ipertensione essenziale (58), in cui l'alta portata cardiaca precede l'insorgenza dell'ipertensione, suggerendo quindi che le pazienti preeclamptiche, dal momento che mostrano uno stato iperdinamico nella fase preclinica della malattia, potrebbero essere a rischio in futuro di sviluppare un'ipertensione essenziale.

Pattern caratterizzato da bassa portata cardiaca ed elevate resistenze periferiche:

Groenendijk e Wallenburg (54) hanno mostrato in donne con stato preeclamptico grave e non sottoposte a trattamento farmacologico un quadro di alte resistenze periferiche e di bassa portata cardiaca. Nisell (59) in pazienti ipertese gestazionali con ritardo di crescita intrauterino ha evidenziato bassa portata cardiaca ed elevate resistenze periferiche.

Nella nostra esperienza l'ipertensione gestazionale si caratterizza per una bassa portata cardiaca e per le elevate resistenze

periferiche; i nostri dati dimostrano inoltre l'associazione di un anomalo impianto placentare con un alto indice di resistenza (RI) delle arterie uterine. Dal momento che il letto vascolare placentare contribuisce per il 20-26% alla riduzione delle resistenze vascolari totali (TVR) (17,24), l'aumento delle resistenze a livello del distretto utero-placentare che avviene nelle pazienti ipertese potrebbe giustificare l'incremento delle TVR rispetto a quelle donne con un normale RI delle arterie uterine.

L'aumento delle TVR potrebbe essere una causa della ridotta funzione sistolica; l'elevato post-carico riscontrato nella pazienti con ipertensione gestazionale potrebbe spiegare la riduzione della portata cardiaca e della frazione di eiezione rispetto a donne gravide sane (60).

I due modelli proposti in letteratura (alta portata cardiaca associata a ridotte TVR e bassa portata cardiaca associata ad elevate TVR) potrebbero essere spiegati dalle differenti caratteristiche delle pazienti selezionate.

Infatti nella popolazione selezionata da Bosio (57) ed Easterling (11) il body mass index delle pazienti ipertese era significativamente maggiore rispetto a quello delle donne gravide sane. L'obesità si caratterizza per un'alta portata cardiaca ed una riduzione delle resistenze periferiche dovuta alla vasodilatazione che avviene in

alcuni organi come il rene (61). Queste caratteristiche del campione potrebbero spiegare le differenze riguardanti la portata cardiaca e le resistenze vascolari totali trovate in questi studi.

Dimensioni e funzionalità dell'atrio sinistro

Sembra che nelle pazienti affette da ipertensione gestazionale non avvenga quell'incremento della funzione atriale sinistra, tipico del secondo e del terzo trimestre di una gravidanza fisiologica. La funzione atriale viene probabilmente influenzata dalle diverse condizioni di carico del ventricolo sinistro esistenti in gravidanze fisiologiche e complicate da ipertensione: in caso di ipertensione gestazionale il suo riempimento è ridotto nella fase diastolica (60).

Il regime pressorio intraventricolare presente nell'ipertensione gestazionale ha un effetto sia sul riempimento che sullo svuotamento dell'atrio sinistro. Il ridotto riempimento atriale in fase di diastole è dimostrato dalla diminuzione del flusso delle vene polmonari. La frazione di accorciamento dell'atrio sinistro (LA FAC%) è invece uno dei più affidabili parametri della fase di svuotamento atriale sinistro (17,60,62,63,64,65); LA FAC% sembra essere ridotta nelle pazienti ipertese rispetto a donne con gravidanza fisiologica (17,60).

Le pazienti ipertese inoltre mostrano un'area atriale minima più ampia rispetto ai controlli, probabilmente a causa di un aumento delle pressioni intraventricolari che influenzerebbero lo svuotamento atriale (60).

Funzione diastolica

Pochi dati esistono in letteratura sulla funzione diastolica e sulla geometria del ventricolo sinistro in caso di ipertensione gestazionale (60,66,67,68).

La presenza di una disfunzione diastolica nelle pazienti affette da ipertensione gestazionale è testimoniata principalmente da:

1. un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro (IVRT)
2. un'elevata frazione sistolica del flusso delle vene polmonari (PVs%)
3. un prolungato indice Tei

1. Il tempo di rilasciamento isovolumetrico è un indice della compliance del ventricolo sinistro; più lungo è l'IVRT, minore è la compliance del ventricolo.

La spiegazione del prolungamento dell'IVRT è complessa. Nelle pazienti con ipertensione gestazionale abbiamo rilevato come

l'aumento del post-carico (elevate resistenze vascolari periferiche) si associ ad una riduzione dello svuotamento sistolico del ventricolo sinistro, come dimostrato dalle dimensioni telesistoliche più elevate rispetto alle pazienti normotese. I volumi telesistolici più elevati sono probabilmente correlati a più alte pressioni telesistoliche generate dall'incremento del post-carico, spiegando in tal modo ed almeno in parte il prolungamento dell'IVRT; nelle pazienti ipertese pertanto sarebbe richiesto un tempo più lungo affinché la pressione ventricolare sinistra cada al di sotto di quella atriale rispetto a donne gravide sane. Tutto ciò contribuirebbe a ritardare l'apertura della valvola mitrale e, associato ad un'alterazione della compliance ventricolare, determinerebbe un ridotto riempimento diastolico del ventricolo sinistro.

2. E' stato riscontrato nelle pazienti ipertese, durante la diastole, un ridotto riempimento dell'atrio sinistro, dimostrato dal basso valore dell'integrale velocità-tempo del flusso diastolico delle vene polmonari, a cui si associa una frazione sistolica prevalente (PVs%). Risultati simili sono stati riportati in donne non gravide affette da ipertensione essenziale (69).

3. L'indice di Tei è caratterizzato dalla combinazione di alcuni indici sistolici e diastolici della funzione cardiaca e si ottiene dal rapporto

della somma degli indici di contrazione (IVCT) e rilasciamento (IVRT) isovolumetrico con il tempo di eiezione (ET).

$$\text{Indice di Tei: } \frac{IVRT+IVCT}{ET}$$

Questo indice è semplice da calcolare, riproducibile ed indipendente dalla frequenza cardiaca e dai valori pressori (70,71). In pazienti affette da ipertensione gestazionale il prolungamento dell'indice di Tei risulta dovuto all'aumento dell' IVCT e dell'IVRT ed alla riduzione del tempo di eiezione (67).

La presenza di una disfunzione diastolica è suggerita inoltre dalla presenza di un più basso rapporto tra onde E ed A (E/A ratio) nelle pazienti ipertese rispetto ai controlli (60,67), probabilmente a causa dell'aumentata massa e delle alterate condizioni di carico del ventricolo sinistro.

Ulteriori prove di una funzione diastolica profondamente modificata in caso di ipertensione gestazionale vengono dal tempo di decelerazione dell'onda E (DtE). Durante la patologia ipertensiva si assiste, con l'aumento delle TVR, ad un iniziale prolungamento del DtE, mentre nelle condizioni peggiori, cioè con le TVR più elevate, il DtE mostra una progressiva riduzione. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere in un iniziale meccanismo di compenso caratterizzato da uno stato di ipertrofia che porterebbe

all'iniziale prolungamento del DtE; successivamente l'aumento delle TVR e dell'IVRT determinerebbero una riduzione del DtE per diminuzione del tempo di riempimento diastolico globale del ventricolo sinistro. Per queste ragioni il DtE mostra un andamento bifasico (60).

Massa e pattern geometrico del ventricolo sinistro

La presenza di modificazioni strutturali cardiache nelle pazienti affette da ipertensione gestazionale è stato un riscontro sorprendente e di estremo interesse; infatti il breve tempo di azione della patologia ipertensiva può sembrare troppo limitato per indurre le alterazioni strutturali cardiache. Queste modificazioni emodinamiche sono transitorie e determinano un importante sovraccarico pressorio sul ventricolo sinistro. Pertanto l'ipertensione che insorge in gravidanza può essere considerato un modello adatto a descrivere le conseguenze di un sovraccarico pressorio sul miocardio in un breve periodo di tempo.

Studi recenti hanno osservato nelle pazienti affette da ipertensione gestazionale un'aumentata massa ed un alterato pattern geometrico del ventricolo sinistro (60,66,67,72,73). Sanchez (74) e Thompson

(75) al contrario non hanno trovato in queste pazienti modificazioni significative della massa ventricolare sinistra.

Lo studio del pattern geometrico ci ha permesso di evidenziare le modificazioni indotte dalla gravidanza fisiologica e quelle prodotte da condizioni emodinamiche profondamente alterate. Nell'ipertensione gestazionale abbiamo osservato pazienti che presentavano a livello miocardico un rimodellamento concentrico ed un'ipertrofia concentrica ed eccentrica.

Vazquez-Blanco (72) ha osservato la presenza di un'ipertrofia concentrica anche in alcune pazienti con pressione arteriosa normale. Nei nostri precedenti studi nel gruppo delle pazienti normotese non abbiamo mai riscontrato un'ipertrofia concentrica; il 9,5% mostrava invece un rimodellamento concentrico ed un altro 9,5% un'ipertrofia eccentrica.

In letteratura, come abbiamo precedentemente visto, è stato riportato durante la gravidanza fisiologica un progressivo aumento delle dimensioni ventricolari sinistre (2). Le modificazioni strutturali cardiache in gravidanza potrebbero portare ad un'ipertrofia eccentrica come limite estremo del processo di adattamento all'espansione del volume plasmatico tipico della gravidanza fisiologica.

La risposta ipertrofica nelle pazienti ipertese risulta più evidente rispetto a quelle normotese e si sviluppa probabilmente durante la fase latente della patologia ipertensiva. Dai nostri dati sembra che il rimodellamento e l'ipertrofia concentrica siano i pattern geometrici cardiaci che più frequentemente si ritrovano nelle gravidanze complicate dall'ipertensione gestazionale; alla base di queste modificazioni del pattern geometrico miocardico ci sarebbe il mancato incremento delle dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro e l'aumento dello spessore di parete sotto lo stimolo delle elevate resistenze periferiche.

Una ridotta espansione del volume plasmatico materno si associa spesso al ritardo di crescita intrauterino e/o allo sviluppo di ipertensione gestazionale (76,77) e potrebbe contribuire a spiegare il mancato incremento delle dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro. (**Tabella 1.2**)

In un nostro studio (68) abbiamo mostrato che in un gruppo di pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce (con livelli pressori pertanto omogenei) le differenze di morfologia del ventricolo sinistro potevano essere in grado di distinguere le pazienti con successive complicanze (pattern geometrico ventricolare concentrico) da quelle con gravidanza senza ulteriori complicazioni (pattern geometrico ventricolare non concentrico). Un elemento

Tab. 1.2. Modificazioni emodinamiche e parametri cardiaci nella gravidanza fisiologica e complicata

Parametri	Pazienti normali	Ipertensione gestazionale	Preeclampsia
Frequenza cardiaca	↑	↑	
Portata cardiaca	↑	↓ or ↑↑	↓↓ or ↑↑
Resistenze vascolari totali	↓	↓↓ or ↑	↓↓ or ↑↑
Dimensioni atrio sinistro	↑	↑ or ↔	
Funzionalità atrio sinistro	↑	↓	↓
Massa ventricolo sinistro	↑	↑↑	↑↑
Compliance ventricolo sinistro	↑	↓	↓

↑: aumento

↓: diminuzione

↔: immutato

interessante che risultava da questo studio era inoltre che le pazienti con pattern geometrico concentrico presentavano elevate resistenze periferiche più elevate ed una gittata cardiaca ridotta rispetto alle donne con ipertrofia eccentrica (**figura 1.5**). Il pattern geometrico concentrico può quindi predirci un outcome sfavorevole della gravidanza.

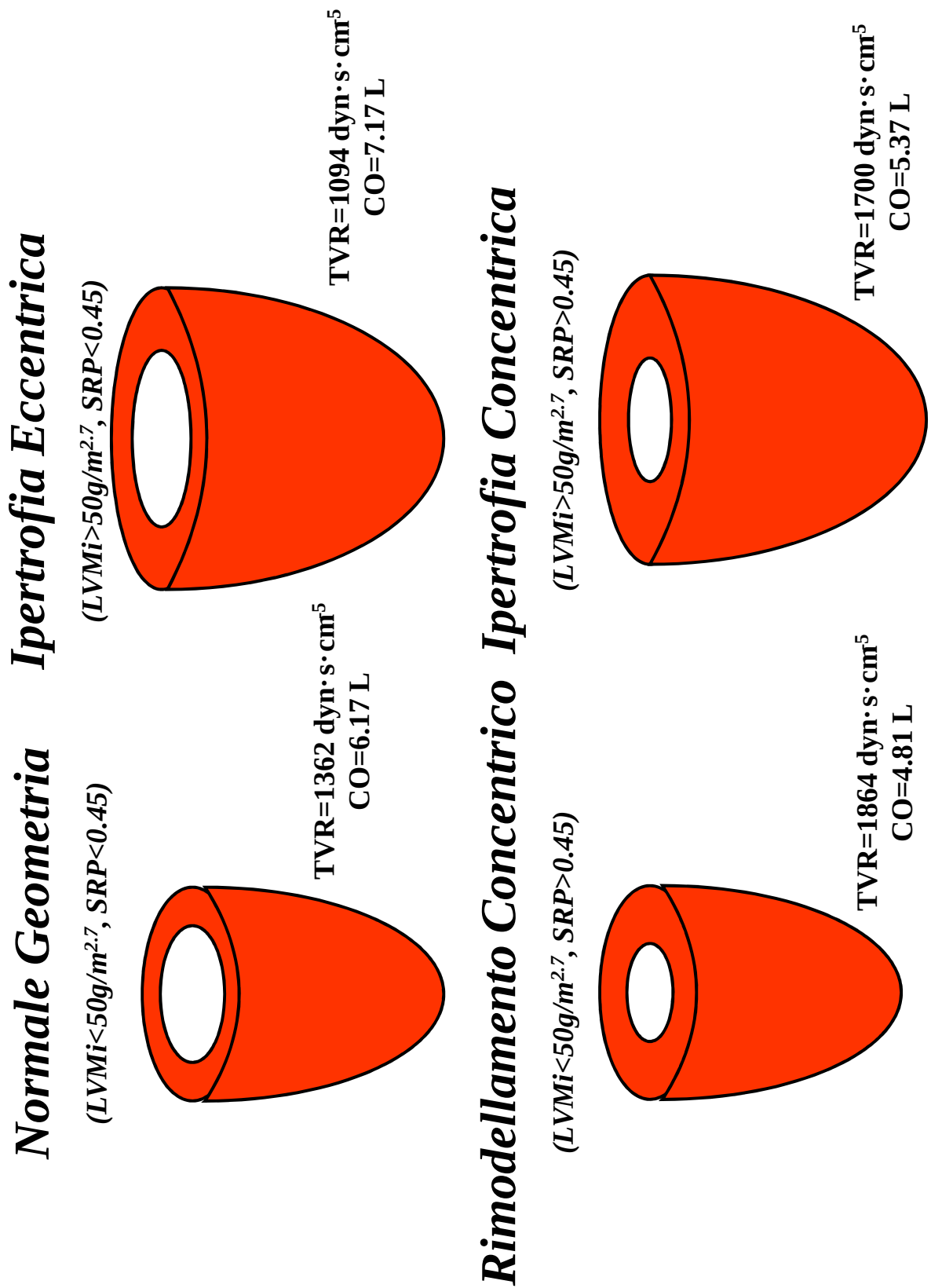


Fig. 1.5 Modificazioni del pattern geometrico miocardico in gravidanza fisiologica e complicata da ipertensione gestazionale (Novelli 2003)

NOTCH BILATERALE

Sembra che l'ipertensione gestazionale sia la conseguenza di un'incompleta invasione trofoblastica da parte delle arterie spirali materne (78,79,80). In base a queste osservazioni, negli ultimi 25 anni, diversi studi hanno preso in considerazione la velocimetria Doppler delle arterie uterine come potenziale tecnica di screening per questa condizione patologica (81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91).

Campbell notò per primo negli esami di velocimetria Doppler effettuati a livello delle arterie uterine la presenza di una tipica forma d'onda (denominata notch protodiastolico), che si associava chiaramente ad un'insufficienza utero-placentare; è stato riportato successivamente (83,92) come questo notch si correlasse all'insorgenza di ipertensione gestazionale e di ritardo di crescita intrauterino in maniera più significativa rispetto alla semplice misurazione degli indici di resistenza (RI).

La spiegazione al notch protodiastolico potrebbe essere trovata a livello delle arterie spirali. L'assenza delle modificazioni che avvengono fisiologicamente in gravidanza a carico di queste arterie potrebbe determinare la persistenza dello strato muscolare; tutto ciò

porterebbe ad un aumento del tono vascolare (93) ed al mantenimento della risposta agli agenti vasoattivi (94). L'aumentata resistenza a livello della porzione distale delle arterie uterine potrebbe quindi manifestarsi come un notch sulle onde della velocimetria Doppler.

La velocimetria Doppler delle arterie uterine è un esame facile da fare, non costoso e non invasivo; ricordiamo che viene effettuato in donne asintomatiche tra le 22 e le 24 settimane di gravidanza. E' stato dimostrato come la presenza di un notch bilaterale sia il migliore fattore predittivo del rischio di sviluppare un'ipertensione gestazionale, mostrando ancora oggi un elevato valore predittivo negativo (97-99%), ma un basso valore predittivo positivo (27%) ed una sensibilità del 81% (95). Questo indica che più della metà delle gravidanze identificate come "patologiche" potrebbe invece avere una normale evoluzione.

Questo test di screening permette quindi la corretta identificazione delle pazienti sane con un normale RI delle arterie uterine. D'altra parte non è ancora chiaro come mai alcune delle pazienti con un elevato RI o con un notch abbiano una fisiologica evoluzione della gravidanza; pertanto l'ipotesi che l'ipertensione sia dovuta principalmente ad un'incompleta invasione trofoblastica da parte delle arterie spirali non è completamente supportata dal basso

valore predittivo positivo delle alterazioni del Doppler delle arterie uterine.

Benedetto et al (96) hanno proposto, per identificare donne a rischio per ipertensione gestazionale, preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino (IUGR), di associare alla velocimetria Doppler delle arterie uterine il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore attraverso l'uso di un holter pressorio. Le pazienti sono state seguite longitudinalmente fino a dopo il parto. Quando entrambi i test di screening erano positivi (RI arterie uterine ≥ 0.58 e media della pressione arteriosa sistolica e diastolica di 111 mmHg e di 68 mmHg rispettivamente) il valore predittivo positivo per l'ipertensione gestazionale e per la preeclampsia saliva dal 27 al 51-63%. Questo studio quindi ha cercato di ridurre il numero dei falsi positivi risultanti dal Doppler delle arterie uterine e di identificare più correttamente le pazienti a rischio reale di ipertensione gestazionale e preeclampsia.

Altri studiosi (97,98) hanno cercato di identificare altri test di screening (principalmente esami di laboratorio) che, associati alla velocimetria Doppler delle arterie uterine, fossero in grado di aumentarne il valore predittivo positivo; questi test spesso però sono costosi, non specifici e richiedono troppo lavoro.

Il tentativo di comprendere la fisiopatologia dell'ipertensione gestazionale e di trovare gli strumenti per l'identificazione delle

pazienti a più alto rischio hanno portato molti autori a studiare la funzione cardiovascolare materna (2,4,7,9,11,12,23,57,99,100,101). In un nostro precedente studio (64) abbiamo correlato le modificazioni cardiovascolari materne con le resistenze utero-placentari; pazienti asintomatiche con notch bilaterale delle arterie uterine sono state sottoposte ad esame ecocardiografico a 24 settimane di gravidanza e seguite fino al parto per controllarne l'outcome. Le pazienti che successivamente avrebbero sviluppato ipertensione gestazionale o IUGR mostravano già nel secondo trimestre valori di pressione diastolica e resistenze periferiche significativamente più elevati rispetto al gruppo con outcome normale della gravidanza. La discrepanza delle TVR tra i due gruppi di studio è stato un risultato sorprendente dal momento che tutte le pazienti avevano un comune denominatore: l'alto indice di resistenza delle arterie uterine ($RI > 0.58$) e la presenza del notch bilaterale. La chiave di volta potrebbe risiedere nella performance cardiaca, rappresentata dalla gittata, dalla portata e dalla frazione di eiezione cardiaca; questi parametri risultavano infatti più bassi nel gruppo con outcome patologico della gravidanza. Il minore volume telediastolico del ventricolo sinistro, rilevato nel gruppo con outcome sfavorevole, potrebbe contribuire all'alterazione della performance cardiaca (gittata e portata cardiaca ridotte) ed essere la conseguenza della

ridotta espansione del volume plasmatico materno, spesso associata all'ipertensione gestazionale (76,77). In queste pazienti probabilmente la performance cardiaca non riusciva a far fronte alle elevate resistenze periferiche, con conseguente funzione sistolica "relativamente" diminuita. Inoltre il gruppo con outcome patologico della gravidanza aveva una ridotta funzione dell'atrio sinistro, con una frazione di accorciamento dell'area atriale simile a quella rilevata nel terzo trimestre di gravidanza in pazienti affette da ipertensione gestazionale (60). Questi risultati sulla funzione atriale e ventricolare sembrano dimostrare un precoce deterioramento della funzione cardiaca prima della manifestazione clinica della malattia.

L'alterata funzione cardiaca in queste pazienti sembra essere associata ad un pattern geometrico anormale del ventricolo sinistro, probabilmente come meccanismo compensatorio finalizzato a mantenere nella norma la pressione di riempimento (64). Abbiamo infatti osservato un'alta prevalenza di alterazioni del pattern geometrico nel gruppo con outcome patologico (80%) rispetto alle pazienti con outcome normale (14.3%). E' stato sorprendente constatare come nelle pazienti ad alto rischio, prima ancora che si manifestasse la patologia ipertensiva, fossero già presenti modificazioni strutturali cardiache. L'alta prevalenza di alterazioni del pattern geometrico potrebbe essere spiegata dal mancato

incremento delle dimensioni diastoliche del ventricolo sinistro e dall'aumento dello spessore relativo delle sue pareti.

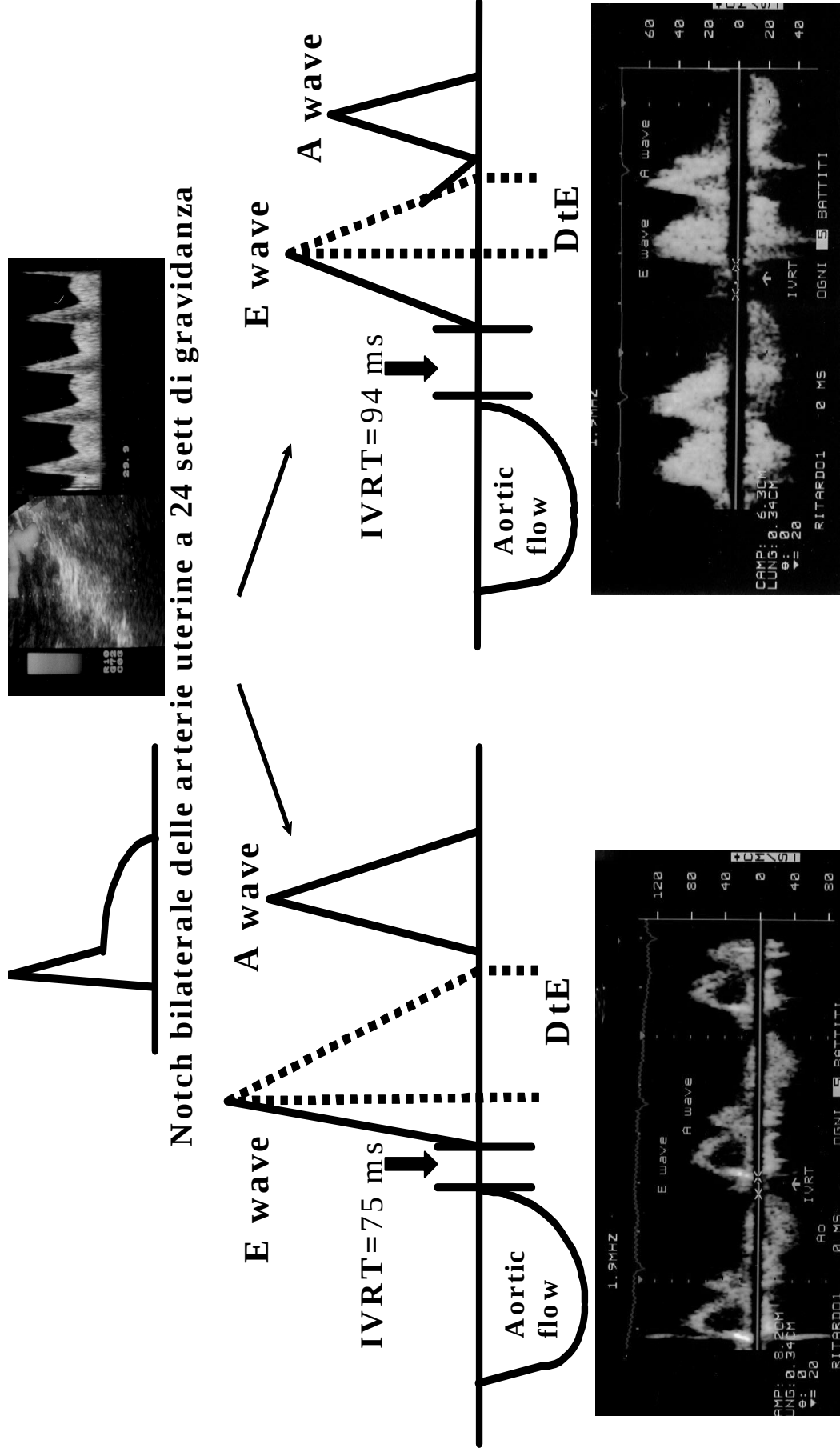
Le elevate resistenze vascolari periferiche, l'alterata funzione atriale e ventricolare e le modificazioni del pattern geometrico nel gruppo con outcome patologico potrebbero influenzare le proprietà di riempimento del ventricolo sinistro (funzione diastolica), già nella fase preclinica della malattia (64).

Sempre in questo studio (64) è emerso come, tra i parametri di funzione diastolica, il tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro (IVRT) fosse l'indice più rilevante per differenziare i due gruppi. In una gravidanza fisiologica, tra primo e secondo trimestre, si osserva una riduzione dell'IVRT: la riduzione del post-carico, associata ad una più bassa pressione arteriosa media e diastolica, sembra favorire un miglioramento dello svuotamento del ventricolo sinistro durante la sistole. Questo fenomeno ridurrebbe la pressione telesistolica, riducendo il tempo necessario affinché il regime pressorio ventricolare scenda al di sotto di quello atriale, con conseguente accorciamento dell'IVRT. La correlazione dell'IVRT con l'indice di resistenza delle arterie uterine e con le dimensioni dell'atrio sinistro sembra indicare che la riduzione dell'IVRT si associa ad un aumento del pre-carico e ad una riduzione del post-carico. Questi dati sono differenti da quelli descritti in soggetti con

ipertensione essenziale, in cui l'IVRT sembra essere correlato in maniera inversa al post-carico (102).

Nello studio di Valensise (64), sebbene tutte le pazienti avessero a 24 settimane resistenze uterine elevate con notch bilaterale (**figura 1.6**), il gruppo con outcome normale della gravidanza ($RI > 0.58$, TVR basse) mostrava valori di IVRT (76 ± 8 msec) sorprendentemente sovrapponibili a quelli di pazienti normotese, con resistenze uterine normali ($RI < 0.58$), al secondo trimestre di gravidanza. Al contrario, le pazienti con outcome patologico mostravano valori di IVRT (98 ± 13 msec) simili a quelli rilevati al terzo trimestre in pazienti affette da ipertensione gestazionale (60) e sovrapponibili a quelli osservati nel primo trimestre di una gravidanza fisiologica, come se in queste donne non si fosse realizzato un adeguato adattamento cardiovascolare alla gravidanza.

Questi risultati potrebbero aiutarci a differenziare i due gruppi di pazienti con un elevato RI delle arterie uterine attraverso i differenti parametri cardiaci. Probabilmente, nel caso in cui avvenga un anomalo processo di placentazione (dimostrato dall'elevato RI delle arterie uterine e dal notch bilaterale), si dovrebbero attivare dei meccanismi di adattamento che interessano l'intero sistema cardiovascolare; se questi meccanismi non avvengono si hanno delle ripercussioni sulla funzione cardiaca (disfunzione diastolica,



Outcome normale della gravidanza Outcome patologico della gravidanza

Fig. 1.6. Modificazioni della funzione diastolica in gravidanza fisiologica e complicata
(Valensise et al., Ultrasound Obstet Gynecol 2001)

alterato pattern geometrico) che possono condurre verso un outcome patologico della gravidanza.

Questi dati potrebbero quindi aiutarci ad identificare le pazienti “realmente” a rischio per lo sviluppo di complicanze, riducendo ulteriormente quell’alta quota di falsi positivi (50%) dovuta all’utilizzo unicamente della velocimetria Doppler delle arterie uterine come test di screening per lo sviluppo dell’ipertensione gestazionale e del ritardo di crescita intrauterino.

Capitolo 2

IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA

INTRODUZIONE

Nelle gravidanze fisiologiche i cambiamenti che riguardano la pressione arteriosa sistolica sono minimi. I livelli pressori si riducono nel corso del primo trimestre, raggiungendo un nadir tra le 16 e le 20 settimane di gestazione, ritornando ai valori originari presso il termine di gravidanza (7,8,9,10,16,21,26). La pressione arteriosa diastolica tende invece a ridursi in maniera più rilevante rispetto alla sistolica. Ne consegue quindi come anche la pressione arteriosa media risulti più bassa nel secondo trimestre di gravidanza, con un calo progressivo tra le 14 e le 22 settimane, per poi continuare a salire fino al termine di gestazione (7).

In letteratura esistono studi che riportano una riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici già dalla nona settimana nelle

gravidanze che esiteranno poi in un normale outcome rispetto a quelle successivamente complicate dalla preeclampsia (103).

La misurazione dei livelli pressori materni risulta influenzata da numerosi fattori esterni. In gravidanza, in particolare, devono essere prese speciali precauzioni nella rilevazione della pressione arteriosa diastolica riguardo la postura del soggetto e la scelta del tono di Korotkoff (104). I livelli pressori infatti risultano più elevati se la paziente è in ortostatismo (posizione seduta), intermedi se in posizione supina e più bassi se su un fianco. Per ragioni pratiche la rilevazione pressoria si esegue sempre con la paziente in ortostatismo e con il bracciale posto all'altezza del cuore. È ancora dibattuto inoltre se il valore diastolico è meglio rappresentato dalla fase di "muffling" dei suoni di Korotkoff (fase IV) o dalla loro finale scomparsa (fase V) (105). Tale problema è insorto in gravidanza perché la differenza tra le due fasi aumenta in rapporto allo stato circolatorio ipercinetico (106).

Sono state osservate inoltre variazioni diurne della pressione arteriosa seguite poi da un declino della stessa nella fase del sonno (107,108). Tali variazioni non vengono invece riscontrate nelle donne con successivo sviluppo di preeclampsia (107,108,109). Nelle donne con ipertensione gestazionale si osserva una caduta della pressione arteriosa sistolica durante la notte, simile o anche più

evidente rispetto alle pazienti normotese; tale reperto non si osserverebbe invece nelle pazienti preeclamptiche (107,109). Le variazioni diurne e notturne della pressione arteriosa nelle pazienti ipertese e normotese appaiono ben evidenti se studiate in condizioni di “bed rest” o con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nel corso delle 24 ore (MAP) (107,108).

CLASSIFICAZIONE, DEFINIZIONI E DIAGNOSI DI IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA

La Società Internazionale per lo Studio dell'Ipertensione in Gravidanza (ISSHP) ha proposto un metodo di classificazione piuttosto dettagliato (110). Il merito di tale sistema di classificazione risiede nel fatto che esso cerca di abbracciare tutte le possibili manifestazioni dei disordini ipertensivi in gravidanza, risultando però troppo poco maneggevole per l'utilizzo nella pratica clinica:

A. Nuova comparsa dell'ipertensione e/o proteinuria in gravidanza

1. Ipertensione Gestazionale (senza proteinuria)
2. Proteinuria Gestazionale (senza ipertensione)
3. Preeclampsia (associazione di ipertensione e proteinuria)

B. Ipertensione Cronica e patologia renale

1. Ipertensione Cronica senza proteinuria
2. Patologia renale (proteinuria con o senza ipertensione)
3. Preeclampsia sovrapposta all'ipertensione cronica.

C. Ipertensione non Classificabile

1. Ipertensione e/o proteinuria riscontrata quando la paziente si presenta per la prima volta dopo la 20 settimana di gravidanza

D. Eclampsia

La F.I.G.O. (Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia) ha proposto le seguenti definizioni:

Per *Ipertensione Cronica* si intende la presenza di un'ipertensione di qualsiasi natura in almeno due occasioni prima della 20a settimana di gestazione oppure la persistenza di ipertensione oltre il 42° giorno di puerperio. In questo gruppo fanno parte anche quelle pazienti in cui l'ipertensione risulta preesistente alla gravidanza.

Il termine *Ipertensione Gestazionale* viene riservato a quelle condizioni in cui il riscontro dell'ipertensione avviene dopo la 20a settimana di gravidanza in donne precedentemente normotese e non proteinuriche e nel caso in cui tale fenomeno sia reversibile entro 6-12 settimane dal parto.

Sono stati segnalati i seguenti valori pressori per la definizione di Ipertensione Gestazionale:

- pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg e pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg in almeno 2 misurazioni eseguite a

distanza di 4-6 ore l'una dall'altra, relative ad un'epoca gestazionale superiore alle 20 settimane in una donna precedentemente normotesa;

- il riscontro in un'unica misurazione di una pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg e di una pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg.

La pressione arteriosa "diagnostica" è sicuramente la diastolica in quanto espressione diretta delle resistenze vascolari periferiche. Il valore cut-off di 90 mmHg è stato scelto perché al di sopra di tale limite si è riscontrata una maggiore incidenza di mortalità perinatale. Quanto suddetto vale anche per la patologia preeclamptica.

L'associazione delle seguenti alterazioni all'ipertensione gestazionale configura un danno secondario indicativo di *preeclampsia*:

- Proteinuria (≥ 0.3 g/24h)
- Trombocitopenia, aumento LDH, aumento XDP
- Aumento delle transaminasi, iperbilirubinemia, iperuricemia, ipercreatininemia
- Dolore epigastrico
- Disturbi visivi, cefalea persistente, iperreflessia
- Edema polmonare

- Ritardo di crescita intrauterino.

Si definisce *Proteinuria* la presenza di proteine > 0.3 g/l in un campione delle urine delle 24 ore oppure la presenza di proteine > 1 g/l (o labstix ++) in un campione preso a caso in due occasioni consecutive a distanza di almeno 6 ore.

L'*Edema* può considerarsi un "segno di secondo rango" in quanto esso prende peso se supportato dalla presenza di ipertensione e/o proteinuria. Esso è espressione della ritenzione idrica che si verifica nella patogenesi di questa sindrome e si può manifestare con un incremento eccessivo del peso corporeo che può aumentare più di 500g in una settimana oppure più di 2500 gr in un mese. Gli edemi si presentano all'inizio principalmente nella regione pretibiale e perimalleolare per poi manifestarsi sulle mani, sul volto e, da ultimo, sul tronco. La loro disposizione non è patognomonica dell'ipertensione indotta dalla gravidanza.

Per *Preeclampsia* (o *Eclampsia*) *Sovrapposta* si intende lo sviluppo di preeclampsia o di eclampsia in una paziente con ipertensione cronica, vasculopatia o nefropatia. Quando l'ipertensione preesiste alla gravidanza, per effettuare la diagnosi di *Preeclampsia Sovrapposta* è necessario un aumento della pressione arteriosa sistolica di 30 mmHg oppure un aumento della pressione arteriosa

diastolica di 15 mmHg, associato a proteinuria ed eventualmente ad edema.

Per *Preeclampsia Severa* si intende la comparsa in una paziente preeclamptica di segni e sintomi quali cefalea, iperreflessia, iperirritabilità, alterazioni della vista (scotomi e fosfeni), dolore epigastrico, nausea e vomito.

L'*Eclampsia Convulsiva* è la manifestazione più grave dell'ipertensione indotta dalla gravidanza, perchè può mettere in pericolo la vita della madre. E' caratterizzata da uno o più attacchi convulsivi (talvolta subentranti: STATO DI MALE ECLAMPTICO), seguiti da perdita di coscienza, non attribuibili ad altre condizioni cerebrali come epilessia od emorragia cerebrale.

EZIOPATOGENESI E GENETICA DELLA PREECLAMPSIA

La preeclampsia rimane ancora oggi un' enigmatica sindrome clinica tipica della gravidanza, caratterizzata dalla contemporanea presenza di ipertensione e proteinuria; affligge circa il 3-5% delle gravidanze. La causa primaria di tale sindrome risiede probabilmente nell'anomala interazione tra tessuto materno e placentare (111); ancora sfuggono alla nostra conoscenza quelle che sono le reali differenze rispetto ad una gravidanza con decorso normale. È stata anche definita la "malattia delle teorie" per evidenziare l'estrema confusione che aleggia sulla sua eziopatogenesi e sulla sua fisiopatologia (112). La perfusione d'organo appare ridotta in seguito al vasospasmo arteriolare secondario ad un'aumentata sensibilità dell'albero vascolare agli agenti vasopressori ed ulteriormente aggravata dall'aggregazione piastrinica e dall'attivazione della cascata della coagulazione, con conseguente formazione di microtrombi; inoltre il volume plasmatico risulta ridotto per la fuga di liquidi dallo spazio intravascolare con ulteriore compromissione del flusso d'organo (111). L'aumentata attività piastrinica ed i markers di

attivazione endoteliale sembrano precedere di settimane o mesi la manifestazione clinica della malattia (112).

La risoluzione della patologia preeclamptica si realizza dopo la rimozione della placenta. Page (113) ipotizzo', molti anni addietro, come la placenta delle pazienti preeclamptiche potesse esser caratterizzata da una ridotta perfusione. La ridotta perfusione potrebbe essere riconducibile ad un impianto placentare anomalo, verosimilmente immunologicamente mediato (111). La tolleranza materno-fetale che permette l'interazione intima di cellule genotipicamente differenti nello spazio intervilloso sembra non realizzarsi nella preeclampsia, compromettendo l'appropriata invasione endovascolare. Altre condizioni possono ulteriormente ridurre la perfusione nel distretto utero-placentare ed aumentare il rischio di sviluppare la preeclampsia. Condizioni materne preesistenti, come la compromissione del microcircolo tipica dell'ipertensione e del diabete, e la patologia trombofilica congenita e/o acquisita favorirebbero la comparsa di preeclampsia (111).

Fattori predisponenti

Sono numerosi i fattori materni che predispongono all'insorgenza della preeclampsia e possono essere suddivisi in fattori genetici, comportamentali ed ambientali (111).

La lista di tali fattori include l'ipertensione, il diabete, l'aumentata insulino-resistenza, gli elevati livelli di testosterone circolante, la razza nera, gli elevati livelli plasmatici di omocisteina. Patologie caratterizzate da una disfunzione dell'endotelio, come l'aterosclerosi e le complicanze tardive del diabete mellito, sembrano predisporre all'insorgenza della preeclampsia (114). La preeclampsia, il diabete e l'aterosclerosi sembrano infatti condividere un particolare stato dislipidemico caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL e da una ridotta concentrazione di colesterolo HDL. Fisher (115) ha mostrato come le pazienti con gravidanza non complicata da preeclampsia presentino un rischio ridotto per patologia cardiovascolare negli anni a seguire.

Stress ossidativo

Nonostante il fallimento della prevenzione della preeclampsia con l'utilizzo dell'aspirina e del calcio, negli ultimi anni diversi studi hanno

cercato di comprendere la sua fisiopatologia, ed in particolare l'eventuale coinvolgimento di fenomeni di stress ossidativo.

Per stress ossidativo si intende uno stato patologico in cui predominano gli agenti pro-ossidanti rispetto a quelli anti-ossidanti. Il conseguente aumento della formazione di radicali liberi provocherebbe un danno alle membrane cellulari, alle proteine ed al DNA (116).

Le alterazioni dell'endotelio presenti nell'aterosclerosi sembrano riconducibili al fenomeno dello stress ossidativo. Le LDL (lipoproteine a bassa densità) mostrerebbero un "accesso preferenziale" nello spazio sub-endoteliale dove, legandosi ai proteoglicani, stazionerebbero in tale distretto più a lungo rispetto alle medesime lipoproteine circolanti. Le LDL accumulate nello spazio sub-endoteliale sono più facilmente ossidabili perché attaccabili solo parzialmente dagli agenti anti-ossidanti circolanti. La forma ossidata delle LDL è maggiormente reattiva e risulta in grado di alterare le proteine ed i fosfolipidi di membrana, favorendo l'espressione di molecole segnale le quali possono richiamare i monociti dal torrente circolatorio che, fagocitando le LDL, si trasformerebbero in "cellule schiumose"; il danno di membrana determinato dalle LDL ossidate comprometterebbe quindi la funzione dell'endotelio.

La preeclampsia può essere considerata un disordine secondario ad una ridotta perfusione placentare dovuta probabilmente ad un impianto anomalo che, interagendo con fattori genetici, comportamentali ed ambientali materni e con condizioni francamente patologiche come il diabete e l'obesità, darebbe luogo ad uno stress ossidativo, ad un'attivazione endoteliale e ad una malattia materna multisistemica (111). Molti di questi fattori materni sono identici a quelli coinvolti nel rischio di aterosclerosi. L'obesità, la razza nera, la dislipidemia, l'insulino-resistenza e le elevate concentrazioni plasmatiche di omocisteina sono infatti fattori predisponenti al rischio sia di preeclampsia che di aterosclerosi (117). Come già precedentemente detto, la preeclampsia e l'aterosclerosi condividono inoltre lo stesso profilo lipidico caratterizzato da basse concentrazioni di colesterolo HDL, ipertrigliceridemia e livelli elevati di colesterolo LDL (118). E' stato osservato come la somministrazione di una combinazione di agenti anti-ossidanti (vitamina C ed E) in gestanti ad alto rischio di sviluppare preeclampsia modificasse significativamente un marker di attivazione endoteliale, l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). Tale effetto potrebbe però non essere correlato all'azione anti-ossidante; infatti i tocoferoli hanno importanza nella struttura delle membrane cellulari (117).

Nella preeclampsia lo stress ossidativo presente nel distretto intervilloso sembra trasferirsi anche nel circolo sistemico, determinando un'attivazione dei granulociti neutrofili e delle cellule monocitarie. Il trasferimento dello stress ossidativo potrebbe essere secondario alla formazione di prodotti stabili della perossidazione lipidica e di frammenti ossidati del sinciziotrofoblasto che entrerebbero nel torrente circolatorio. La placenta ipossica potrebbe inoltre produrre citochine potenzialmente capaci di produrre lo stress ossidativo (111).

Fattori genetici

Le prime descrizioni di donne affette da preeclampsia risalgono a 3000 anni fa ai tempi dell'antico Egitto (119); nei secoli XVIII e XIX la sua comparsa si estendeva anche in Europa (Francia e Germania) (120). Pertanto l'eziopatogenesi ambientale non sembra plausibile.

Le ipotesi più recenti sull'eziopatogenesi della preeclampsia prendono in considerazione l'"imprinting" genetico (121). Non risulta ancora chiaro se sia il genotipo materno, fetale o quello di entrambi responsabile della comparsa di tale sindrome. Finora numerosi studi hanno mostrato come il genotipo materno sia in gran parte responsabile della suscettibilità a sviluppare la preeclampsia, mentre

quello fetale sarebbe coinvolto solo in minima parte (122); uno studio norvegese tuttavia ha attribuito al feto una certa influenza (123). Il cambiamento di paternità rappresenterebbe un fattore di rischio nelle multipare per la comparsa di preeclampsia (124). Cooper e Liston (125) hanno proposto in passato l'esistenza di un gene recessivo, ma tale ipotesi si discorda da osservazioni successive; Arngrimsson (126) ha invece suggerito la presenza di un gene dominante a penetranza incompleta che agirebbe nella madre. L'ipotesi dell'esistenza di un singolo gene appare comunque piuttosto inverosimile; secondo Broughton-Pipkin (127) la preeclampsia sarebbe sotto l'influenza di un controllo multifattoriale.

Un'ipotesi azzardata sarebbe quella che prende in considerazione l'esistenza di un singolo gene, la cui espressione è gravidanza-specifica e che, da solo sarebbe responsabile della progressione da preeclampsia ad eclampsia (111). Se tale ipotesi risultasse corretta, un test basato sul DNA potrebbe permettere l'identificazione di donne suscettibili alla preeclampsia e/o all'eclampsia. Tale test sarebbe però molto costoso e con un basso valore predittivo nel caso in cui fossero coinvolti più geni. Appare comunque più verosimile l'ipotesi che siano coinvolti più geni la cui espressività risulterebbe influenzata da fattori ambientali e materni.

Il riscontro di una riduzione dell'incidenza della patologia preeclamptica con l'aumentare della parità ha suggerito l'esistenza di una base immunologica e fatto in modo di indirizzare negli anni la ricerca verso il sistema HLA. Studi multicentrici effettuati nell'Europa Occidentale hanno però decisamente escluso qualsiasi influenza diretta dei geni del sistema HLA (128).

Il rischio dell'insorgenza di preeclampsia in una seconda gravidanza aumenta con l'aumentare dell'età e con l'aumento dell'intervallo di tempo tra le gravidanze (123); probabilmente in una donna giovane l'endotelio riesce meglio a contrastare lo stress infiammatorio associato allo stato gravidico (129).

È stata studiata inoltre l'associazione della preeclampsia con altri markers genetici come la lipoproteinlipasi (130), la metiltetraidrofolato reduttasi (131), il fattore V di Leiden (132), l'Apolipoproteina E (133) e l'ossido nitrico sintetasi (134), con risultati però in gran parte inconcludenti e discordanti.

DANNO ENDOTELIALE E PREECLAMPSIA

La disfunzione dell'endotelio vascolare presente nella preeclampsia viene considerata il *primum movens* di tutta una serie di eventi che si susseguono progressivamente e sembra spiegare l'eterogenea espressività clinica di tale sindrome (135). Tale constatazione scaturisce dall'evidenza nella preeclampsia di alcune alterazioni morfologiche come l'endoteliosi glomerulare e di alterazioni biochimiche come la presenza in circolo di elevati livelli del fattore di von Willebrand, della fibronectina e della trombomodulina (80). Inoltre sembra che un'alterata produzione endoteliale di sostanze vasoattive come la prostaciclina, l'ossido nitrico e l'endotelina sia implicata nelle alterazioni emodinamiche di tale disordine (136). Le cause del danno endoteliale sono fino ad oggi sconosciute; sono stati proposti una serie di meccanismi che includono la presenza di frammenti circolanti di sinciziotrofoblasto, di un mal adattamento immunologico, dello stress ossidativo e di parete (134).

Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)

Si ritiene che un ruolo chiave nell'eziopatogenesi della preeclampsia sia svolto dal fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), i cui

recettori risiederebbero quasi esclusivamente a livello endoteliale, laddove questa potente citochina indurrebbe la replicazione cellulare e regolerebbe la permeabilità di membrana e la produzione di ossido nitrico (137). La VEGF sembra inoltre essere implicata nello sviluppo, nel controllo e nella riparazione del sistema vascolare (138). Numerosi studi hanno evidenziato come nella preeclampsia le concentrazioni ematiche di tale fattore siano elevate (139); la ragione di tale incremento risulta comunque sconosciuta. Bosio ha riscontrato un incremento dei livelli plasmatici di VEGF nel III trimestre di gravidanza in donne preeclampliche; tale aumento dei livelli circolanti della citochina sembra precedere di circa 4 settimane l'insorgenza stessa della preeclampsia (135). Il VEGF non sembra comunque essere coinvolto nella prima fase della patogenesi della malattia, perché in studi longitudinali effettuati a partire dal I trimestre di gravidanza non si sono riscontrate differenze rilevanti nei livelli ematici circolanti tra donne con successivo outcome normale e donne che sviluppavano la preeclampsia (135).

Una possibile ipotesi volta a spiegare gli elevati livelli ematici circolanti di tale fattore prende in considerazione il fatto che il VEGF possa essere secreto dalla placenta in risposta ad una condizione di ischemia locale; infatti l'ipossia sembrerebbe stimolare la produzione di VEGF (140), e gli infarti placentari sono di comune riscontro nelle

placente di donne preeclamptiche. Cooper non ha comunque riscontrato acido ribonucleico messaggero (mRNA) per la VEGF nelle placente di donne preeclamptiche (141). In alternativa un'altra ipotesi sarebbe quella che tale citochina possa essere correlata al danno endoteliale associato alla patologia preeclamptica. Recentemente è stato mostrato come il danno endoteliale vascolare si associ ad una elevata produzione di VEGF, forse perché coinvolto nel processo di riparazione endoteliale (138). Gli aumentati livelli circolanti di VEGF possono inoltre contribuire al passaggio delle proteine plasmatiche nel distretto extravascolare e promuovere la proteinuria (137).

La possibilità che il VEGF possa svolgere un ruolo citoprotettivo attraverso la produzione di ossido nitrico (142) rende la sua associazione con le resistenze vascolari periferiche affascinante per futuri sviluppi di ricerca.

Il VEGF induce un effetto di vasodilatazione diretta sui vasi di resistenza (143) ed appare pertanto paradossale che la sua concentrazione aumenti proprio nella preeclampsia, condizione in cui l'effetto dilatativo endotelio-dipendente è ridotto (144). Secondo Bosio la circolazione iperdinamica che sembra essere alla base della fase preclinica della preeclampsia esacerberebbe un difetto endoteliale preesistente, che alla fine determinerebbe il passaggio

da una circolazione con alta portata e basse resistenze ad una circolazione con resistenze aumentate (vasocostrizione) (57).

In certe condizioni il VEGF potrebbe mediare un effetto vasocostrittore attraverso la produzione nelle cellule endoteliali della matrice delle metallo-proteinasi (145); tale matrice promuoverebbe a sua volta la formazione di endotelina, sostanza ad azione vasocostrittrice (146).

Da uno studio di Bosio emerge inoltre come le donne affette da ipertensione gestazionale senza proteinuria non mostrino elevati livelli circolanti di VEGF (135). Tale riscontro è a testimonianza del fatto che probabilmente queste due condizioni cliniche siano completamente diverse non solo sul piano clinico ma anche su quello eziopatogenetico.

Prostaciclina (PGI₂)

I meccanismi attraverso cui la disfunzione dell'endotelio vascolare possa causare una ridotta perfusione d'organo includono l'attivazione piastrinica e l'aumentata risposta contrattile delle cellule muscolari lisce, entrambe costantemente presenti nella preeclampsia (147). La prostaciclina potrebbe svolgere un ruolo nell'alterata interazione della parete vasale con le piastrine; infatti la

ridotta produzione endoteliale di questo vasodilatatore o inibitore della funzione piastrinica è ben accertata nell'ipertensione gestazionale e nella preeclampsia (148). Un'attivazione piastrinica dovuta ad una disfunzione endoteliale è stata riscontrata ancor prima della manifestazione clinica della patologia ipertensiva; in tale contesto sembrano svolgere un ruolo chiave le ridotte funzioni vasodilatorie e di inibizione dell'attività piastrinica mediate dalla PGI₂ (148). Klockenbusc (149) ha recentemente mostrato come la ridotta formazione endoteliale di PGI₂ nell'ipertensione gestazionale e nella preeclampsia conduca ad una ridotta perfusione feto-placentare e quindi possa essere alla base della nascita di feti piccoli per l'età gestazionale o con ritardo di crescita intrauterino, complicanze che spesso si associano alle suddette condizioni cliniche.

TEST DI SCREENING PER L'IPERTENSIONE INDOTTA DALLA GRAVIDANZA

L'ipertensione indotta dalla gravidanza ed in particolare la preeclampsia rimangono ancora oggi delle gravi patologie prive di un "gold standard" diagnostico; a tale riguardo infatti la preeclampsia continua ad essere definita dalle sue manifestazioni cliniche (ipertensione, proteinuria e/o edema) e non da test diagnostici specifici.

Nel passato sono stati compiuti numerosi sforzi per la ricerca di un test di screening volto all'identificazione precoce della malattia, tenendo conto delle sue manifestazioni cliniche più importanti. Le ricerche più recenti si sono focalizzate invece sugli "steps" più precoci della sua complessa cascata eziopatogenetica come la difettosa placentazione, la ridotta perfusione utero-placentare, la disfunzione endoteliale e l'attivazione del sistema della coagulazione.

Ritenendo al fuori dei compiti di questa tesi la trattazione dei singoli test di screening proposti in letteratura, si preferisce qui citare per completezza solo quello che, per diffusione, semplicità di esecuzione, alta sensibilità (a dispetto di un basso valore predittivo

positivo, ndr), è il più utilizzato nella comune pratica clinica: la velocimetria Color Doppler delle arterie uterine.

Velocimetria Color Doppler delle arterie uterine

I tratti terminali della circolazione materna utero-placentare in gravidanza comprendono le arterie spirali materne e lo spazio intervilloso. Durante il processo di placentazione le arterie spirali vengono invase dal trofoblasto con conseguenti cambiamenti funzionali e morfologici. Anomalie del processo di conversione fisiologica delle arterie spirali nel letto placentare sono state messe in relazione a numerosi disordini della gravidanza, tra cui l'ipertensione cronica, l'ipertensione indotta dalla gravidanza (150) ed il ritardo di crescita intrauterino (151).

La caduta dell'impedenza a livello delle arterie uterine è significativa di un'avvenuta ed adeguata colonizzazione trofoblastica. È stata osservata una differenza dell'impedenza, espressa dall'indice di resistenza uterina ($RI: \text{Sistole-Diastole/Sistole}$), in relazione al lato di impianto placentare: l'RI risulterebbe più basso nell'arteria uterina omolaterale alla sede di impianto placentare (152). Occorre sottolineare inoltre come il flusso delle arterie uterine venga influenzato dai cambiamenti fisiologici delle arterie spirali durante il

processo di colonizzazione del trofoblasto. Le arterie spirali non “trasformate” per un’incompleta invasione trofoblastica mostrano un aumento del tono vascolare e quindi un’elevata resistenza a carico delle arterie più prossimali, le arterie uterine (151,152,153). I cambiamenti fisiologici a carico delle arterie spirali o l’assenza di tali modificazioni possono essere indirettamente valutate con il Color Doppler pulsato attraverso una flussimetria delle arterie uterine tra la 22a e la 24a settimana di gravidanza; vengono valutati l’RI medio, l’indice di pulsatilità (PI: $\text{Sistole-Diastole}/\text{Media}$) e la presenza dell’incisura protodiastolica (notch).

Un normale processo di placentazione si associa pertanto ad un indice di resistenza normale, al contrario un anomalo processo di placentazione ad un indice di resistenza elevato (85). Le pazienti appartenenti a quest’ultima categoria presenterebbero un fattore di rischio aumentato per lo sviluppo di un’ipertensione gestazionale isolata, di preeclampsia e di un ritardo di crescita intrauterino (154). La presenza del notch sembrerebbe inoltre identificare meglio le pazienti a rischio: la persistenza della tunica muscolo-elastica delle arterie spirali ne accentuerebbe infatti il tono vascolare durante la fase protodiastolica del ciclo cardiaco, determinando questa tipica forma d’onda (notch) all’esame di velocimetria Doppler. La persistenza del notch bilaterale viene considerata il miglior fattore di

predittività per lo sviluppo dell'ipertensione indotta dalla gravidanza, con una sensibilità secondo Harrington (95) che arriva sino all'81%.

Il valore "cut-off" dell'RI che viene in genere preso in considerazione è 0.58 (85,96), segnalando inoltre l'eventuale presenza del notch.

Tale test si associa però ad un valore predittivo positivo che nei vari studi non risulta mai superiore al 50% (85,96); ciò sta a significare che tale metodica è gravata da un elevato numero di falsi positivi.

L'ultrasonografia Doppler a tutt'oggi è il test di screening più utilizzato per la predittività dell'ipertensione gestazionale e del ritardo di crescita intrauterino. L'associazione di tale test con il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore sembra accrescerne la sensibilità ed il valore predittivo positivo (85,96).

Sono comunque necessari trials più ampi per dimostrare l'attendibilità del test.

Capitolo 3

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

Studi recenti hanno riportato un'insorgenza di complicanze materno-fetali in circa il 45% delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce (155). Tuttavia la presenza di elevati valori pressori sistolici e diastolici si associa spesso ad un'evoluzione fisiologica della gravidanza. Le classificazioni utilizzate nella pratica clinica, come quella di Davey e MacGillivray (110), sono importanti ai fini della ricerca e di indagini epidemiologiche, ma possono rivelarsi insoddisfacenti al fine di identificare le pazienti che realmente svilupperanno complicanze in gravidanza. Inoltre, altri studi hanno osservato come donne in gravidanza con normali valori pressori, ma con anomalie del processo di placentazione, possano sviluppare complicanze (per esempio un ritardo di crescita intrauterino) (65,156). Questi dati confermano lo scarso valore predittivo dei valori

della pressione arteriosa nel predire, da soli, eventuali complicanze fetali.

D'altra parte, la ricerca di test realmente predittivi per un outcome sfavorevole della gravidanza (velocimetria Doppler delle arterie uterine, livelli sierici di inibina, ecc.) ha portato a risultati controversi (95,97,157,158).

D'altro canto, molti studi hanno mostrato come l'adattamento cardiovascolare che avviene fisiologicamente in gravidanza, possa essere alterato in caso di gravidanze con complicanze (54,59,60,67,68,99,100,159,160,161,162,163,164), e come una alterazione del pattern geometrico del ventricolo sinistro, in pazienti affette da ipertensione gestazionale, sia associata ad un outcome patologico della gravidanza (68). Donne affette da ipertensione gestazionale che successivamente svilupperanno complicanze, mostrano inoltre anche altre differenze funzionali rispetto a quelle con gravidanza senza complicazioni; in particolare nel gruppo con outcome sfavorevole della gravidanza le resistenze vascolari totali (TVR) sono risultate più elevate (68).

Lo scopo di questo studio è quello di determinare, sulla base delle TVR e di alcuni parametri strutturali e funzionali cardiaci materni, il rischio di sviluppare complicanze materno-fetali (preeclampsia,

ritardo di crescita intrauterino), in pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce.

MATERIALI E METODI

Selezione delle pazienti

Sono state arruolate una serie consecutiva di 279 pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce, tra la 28a e la 31a settimana di gravidanza, pervenute all'osservazione dell'ambulatorio di Patologia Ostetrica dell'Università di Roma Tor Vergata presso l'Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, in un periodo compreso tra il giugno 2003 e il giugno 2005. Di queste 268 pazienti ha accettato di partecipare allo studio. Dal momento che le TVR possono modificarsi nel corso della gravidanza, il reclutamento è stato mirato ad un periodo definito di epoche gestazionali (tra la 28a – 31° settimana, ndr), in cui l'influenza dell'epoca gestazionale sulle TVR dovrebbe essere limitata, ottenendo valori omogenei di TVR. Durante il medesimo periodo e previa sottoscrizione di un consenso informato, è stato inoltre arruolato un gruppo di controllo, rappresentato da 41 donne gravide normotese, confrontabile per età ed epoca gestazionale.

Le pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce presentavano i seguenti *criteri di inclusione*:

- a) il riscontro di un'ipertensione gestazionale lieve precoce: valori di pressione sistolica di 140-150 mmHg e di pressione diastolica di 90-99 mmHg osservati in due differenti misurazioni a distanza di 4-6 ore, in accordo con la definizione di Davey e MacGillivray (110);
- b) normali valori pressori prima delle 20 settimane di gestazione;
- c) assenza di proteinuria al momento dell'arruolamento;
- d) assenza di trombocitopenia, di aumento delle transaminasi, di sindrome HELLP e di anomalie della coagulazione;
- e) assenza di trattamento antiipertensivo;
- f) un peso fetale stimato superiore al 10° percentile;
- g) normale velocimetria Doppler fetale e normale quantità di liquido amniotico.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- a) epoca gestazionale non determinabile;
- b) fumo;
- c) gravidanze gemellari;
- d) patologie cardiache materne;
- e) patologie materne di tipo cronico preesistenti alla gravidanza;
- f) feti con patologie cromosomiche e/o anomalie strutturali sospettate durante l'esame ecografico.

Nessuna paziente è stata trattata farmacologicamente, a meno che l'ipertensione gestazionale da lieve non virasse in moderata o severa, come suggerito dalle linee guida internazionali (165).

La pressione arteriosa è stata rilevata con uno sfigmomanometro a mercurio con la paziente in posizione seduta e con il braccio a livello del cuore; è stato utilizzato per la determinazione del valore della pressione diastolica il V tono di Korotkoff (166).

Tutte le pazienti arruolate hanno sottoscritto un consenso informato.

Valutazione ecografica fetale e velocimetria Doppler delle arterie uterine

Gli esami ecografici sono stati effettuati con sonda transaddominale da 3.5 MHz (Esaote Technos).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a Color Doppler delle arterie uterine con valutazione dell'indice di resistenza (RI); un RI medio > 0.6 è stato considerato anormale.

La velocimetria Doppler nel distretto fetale è stata effettuata a livello dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media con valutazione dell'indice di pulsatilità (PI). Sono stati considerati patologici valori di PI >95° percentile per l'arteria ombelicale ed un PI <5° percentile per arteria cerebrale media, relativamente all'epoca gestazionale.

La biometria fetale ed il peso stimato sono stati valutati secondo le curve di crescita della popolazione italiana (167).

Metodica ecocardiografica mono e bidimensionale

L'esame ecocardiografico materno, eseguito con metodica M-mode, bidimensionale e Doppler, è stato effettuato entro 24 ore dalla diagnosi di ipertensione gestazionale lieve; abbiamo valutato le resistenze vascolari totali (TVR), la funzione sistolica e diastolica ed i parametri morfologici e funzionali dell'atrio e del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia è stata eseguita con la paziente in decubito laterale con una sonda da 1.8-3.6 MHz collegata ad un apparecchio ecocardiografico disponibile sul mercato (Acuson Sequoia 256). Durante la scansione M-mode, dalla proiezione parasternale asse lungo, secondo le raccomandazioni dell' "American Society of Echocardiography" (168), sono stati ottenuti i diametri telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro (LVDd e LVDs rispettivamente) e lo spessore diastolico del setto interventricolare (IVSd) e della parete posteriore (PWd).

Funzione sistolica

La funzione sistolica è stata valutata con metodica bidimensionale ed attraverso la velocimetria Doppler.

- *Ecografia bidimensionale.* Ci consente di valutare l'area della valvola aortica; questa misura si ottiene dal diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT), misurato, in sistole, alla base delle cuspidi aortiche durante la scansione della proiezione parasternale asse lungo (9,26).
- *Velocimetria Doppler.* Permette di misurare l'area sottesa alla curva del flusso aortico.

Moltiplicando l'area della valvola aortica per l'integrale velocità-tempo del flusso aortico si ottiene la gittata cardiaca (60); la portata cardiaca è data dal prodotto della gittata per la frequenza cardiaca.

Resistenze vascolari totali

Alla fine di ogni esame ecocardiografico è stata misurata la pressione arteriosa mediante sfigmomanometro a mercurio ed è stata calcolata la pressione arteriosa media (MAP) secondo la seguente formula:

$$MAP = DBP + (SBP - DBP) / 3$$

dove SBP è la pressione sistolica e DBP la pressione diastolica.

Le resistenze vascolari totali (TVR) sono state calcolate in dynes*sec*cm⁻⁵ ed ottenute dalla formula:

$$TVR=(MAP[mmHg]/CO[l/min])\times 80$$

Massa e geometria del ventricolo sinistro

La massa ventricolare sinistra (LVM), misurata in grammi, è stata derivata dalla formula di Devereux (169,170). La massa ventricolare ottenuta è stata indicizzata per l'altezza (m), ottenendo così l'indice di massa ventricolare (LMVi) (171):

$$LMVi: LVM/m^{2.7}$$

Lo spessore relativo di parete (RWT) è stato calcolato come il rapporto tra la somma degli spessori diastolici della parete posteriore (PWd) e del setto interventricolare (IVSd) ed il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVDd):

$$RWT:(IVSd+PWd)/LVDd$$

Il pattern geometrico del ventricolo sinistro è stato considerato normale se $LVMi \leq 50 \text{ g/m}^{2.7}$ e $RWT \leq 0.44$. Quando $LVMi \leq 50 \text{ g/m}^{2.7}$ e $RWT > 0.44$ è stato diagnosticato un rimodellamento concentrico; l'ipertrofia concentrica viene definita se $LVMi > 50 \text{ g/m}^{2.7}$ e $RWT > 0.44$; si parla invece di ipertrofia eccentrica se $LVMi > 50 \text{ g/m}^{2.7}$ e $RWT \leq 0.44$ (60,68,170,171,172,173).

Outcome della gravidanza

Le pazienti sono state seguite fino a termine di gravidanza per determinarne l'outcome; le gravide che hanno sviluppato un'ipertensione moderata o severa sono state trattate farmacologicamente. La presenza di una pressione arteriosa elevata e/o scarsamente rispondente al trattamento farmacologico è stata considerata indicazione al parto.

Le gravidanze sono state definite complicate in presenza delle seguenti condizioni:

- 1) sviluppo di proteinuria > 300 mg/24 ore (preeclampsia);
- 2) evoluzione verso un'ipertensione moderata o severa con conseguente parto pretermine prima della 34a settimana, per cause materne (pazienti che non rispondevano al trattamento farmacologico) e/o per deterioramento delle condizioni fetali;
- 3) distacco di placenta;
- 4) altre complicanze materne (trombocitopenia, aumento delle transaminasi, sindrome HELLP ed alterazioni della coagulazione);
- 5) riduzione della crescita fetale con un peso stimato inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale;

6) neonato alla nascita trasferito in terapia intensiva neonatale;

7) morte perinatale.

Controllo post-partum

Sia le pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce che quelle appartenenti al gruppo di controllo sono state sottoposte a controllo clinico ed ecocardiografico dopo 6-8 settimane dal parto, per rivalutare le resistenze vascolari periferiche ed i parametri morfologici e funzionali cardiaci materni.

Analisi statistica

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: gruppo con complicanze e gruppo privo di complicanze. I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard.

I confronti tra i gruppi sono stati eseguiti mediante analisi della varianza ANOVA ad una via, con test di Student-Newman-Keuls per i confronti multipli; mentre la comparazione effettuata all'interno dello stesso gruppo, per il confronto tra dati della gravidanza e postpartum, è stata ottenuta utilizzando l'ANOVA per misure ripetute. Il test di Mann-Whitney è stato eseguito per dati non distribuiti in maniera normale.

Abbiamo costruito delle curve ROC (receiver-operator characteristic, ndr) ed eseguito un test χ^2 per confrontare lo spessore relativo di parete e le TVR tra i due gruppi di pazienti, al fine di trovare parametri predittivi e valori di cut-off tali che ci permettessero di identificare le pazienti che successivamente potessero sviluppare complicanze, da quelle senza complicazioni.

E' stata effettuata inoltre un'analisi logistica binaria uni- e multivariata per cercare di andare ad identificare dei parametri predittivi di complicanze nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce. L'analisi ha preso in considerazione:

- 1) anamnesi positiva per pregressa preeclampsia, ipertensione e/o diabete gestazionale, familiarità per preeclampsia, diabete, patologie vascolari, autoimmuni e renali;
- 2) primiparità;
- 3) età superiore ai 35 anni;
- 4) pattern geometrico concentrico del ventricolo sinistro (RWT $\geq$ 0.45);
- 5) resistenze vascolari totali (TVR $\geq$ 1340 dynes*sec*cm⁻⁵).

RISULTATI

I dati sono stati raccolti sia dalle 268 pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce, che dalle 41 appartenenti al gruppo di controllo. Delle 268 donne con ipertensione gestazionale lieve precoce 176 pazienti (65.7%) hanno avuto una gravidanza priva di complicanze (gruppo delle pazienti prive di complicanze), mentre 92 pazienti (34.3%) hanno successivamente sviluppato complicanze materne e/o fetali (gruppo delle pazienti con complicanze).

La **tabella 3.1** mostra le principali complicanze insorte dopo l'arruolamento delle pazienti nello studio: 39 donne hanno mostrato complicanze materne, 26 donne hanno avuto complicanze feto-neonatali, mentre in 27 sono insorte complicanze sia materne che fetali.

La **tabella 3.2** mostra le caratteristiche delle due popolazioni (gruppo con complicanze e gruppo privo di complicanze) al momento della diagnosi di ipertensione gestazionale lieve precoce. Si può notare come nel gruppo delle pazienti che successivamente svilupperanno complicanze sia l'età gestazionale al parto che il percentile del peso neonatale alla nascita, siano significativamente inferiori rispetto al gruppo delle donne prive di complicanze. Inoltre si può notare come

Tabella 3.1. Principali complicanze materne e feto/neonatali insorte dopo l'arruolamento delle pazienti nello studio.

Complicanze registrate nel gruppo di studio	N 92/268
Complicanze materne	39
Comparsa di proteinuria >300mg/24 h (pre-eclampsia)	17
Evoluzione verso una Ipert. Gest. moderata o severa con parto pretermine avvenuto prima delle 34 settimane	13
Distacco di placenta	3
Sindrome HELLP (2 pazienti), anom. della coagulazione (2 pazienti), enzimi epatici elevati (1 paziente), piastrinopenia (1 paziente)	6
Complicanze feto/neonatali	26
Restrizione della crescita fetale (IUGR)	19
Ricovero neonatale in UTIN	5
Morte perinatale	2
Complicanze materne e feto/neonatali	27
Preeclampsia e restrizione della crescita fetale	18
Evoluzione verso una Ipert. Gest. moderata o severa con parto pretermine avvenuto prima delle 34 settimane	8
Sindrome HELLP e morte neonatale	1
Complicanze totali	92

Tabella 3.2. Caratteristiche delle due popolazioni al momento della diagnosi di ipertensione gestazionale.

<i>Parametri</i>	Controlli	GH senza complicanze	GH con complicanze	<i>p</i>
	<i>n</i>=41	<i>n</i>=176	<i>n</i>=92	
Età, aa	32±3	32±4	33±4	N.S.
Altezza, m	1.63±0.05	1.63±0.06	1.64±0.05	N.S.
Body Mass Index pregravidico, Kg/m ²	23.5±3.0	23.9±2.0	24.1±2.1	N.S.
Epoca gestazionale al parto, settimane	39.1±1.0	38.3±1.2	32.3±4.0	0.000
Peso (centile)	49±15	53±25	18±15	0.000

le primipare presentino più spesso complicanze, come si può notare dalla percentuale significativamente più alta di donne nullipare, nel gruppo di pazienti affette da ipertensione gestazionale lieve che sviluppano complicanze.

Le **tabelle 3.3a** e **3.3b** mostrano le caratteristiche emodinamiche e morfologiche del ventricolo sinistro nel gruppo dei controlli, delle pazienti prive di complicanze e di quelle con complicanze, al momento dell'arruolamento nello studio (28a - 31a settimana di gestazione) e nel post-partum.

All'interno del gruppo dei controlli si può osservare come siano significativamente maggiori ($p < 0.001$) la frequenza cardiaca (HR), la massa ventricolare (LVM), l'indice di massa ventricolare (LVMI), il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVDd), lo spessore del setto interventricolare (IVSd) e della parete posteriore (PWd), lo spessore relativo di parete (RWT), la gittata (SV) e la portata cardiaca (CO) in gravidanza rispetto al post-partum; al contrario le resistenze vascolari totali (TVR) sono più basse in gravidanza rispetto ai valori del post-partum.

Nel gruppo delle pazienti ipertese prive di complicanze, sono significativamente maggiori ($p < 0.001$) in gravidanza rispetto al post-partum la frequenza cardiaca, la pressione sistolica (SBP), diastolica (DBP) e media (MBP), LVM e LVMI, LVDd, IVSd, e PWd, RWT,

Tabella 3.3a. Parametri ecocardiografici rilevati con metodica M-mode e bidimensionale al momento dell'arruolamento nello studio.

Parametri	Controlli N=41	GH senza complicanze N=176	GH con complicanze N=92	P
<i>Frequenza cardiaca</i>	87±6	90±12	80±13	<0.001 1 vs.3; 2 vs. 3
<i>Pressione arteriosa sistolica, mm Hg</i>	111±7	144±10	145±10	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3
<i>Pressione arteriosa diastolica, mm Hg</i>	62±7	83±12	85±9	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3
<i>Pressione arteriosa media, mm Hg</i>	78±6	103±9	105±7	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3
<i>Resistenze vascolari totali, dyn·s·cm⁵</i>	949±150	1138±183	1754±425	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Massa del ventricolo sinistro, g</i>	148±20	176±25	169±32	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Indice di massa ventricolare sinistra, g/m^{2.7}</i>	40±6	47±8	45±9	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3
<i>Diametro ventricolare sinistro in diastole, cm</i>	4.77±0.26	4.88±0.27	4.58±0.26	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore setto IV in diastole, cm</i>	0.92±0.08	1.02±0.08	1.05±0.12	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore parete posteriore in diastole, cm</i>	0.89±0.07	0.98±0.08	1.03±0.12	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore relative di parete</i>	0.38±0.04	0.41±0.03	0.46±0.05	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Gittata cardiaca, mL</i>	77±10	82±11	62±11	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Portata cardiaca, L</i>	6.75±0.96	7.4±1.2	5.0±1.0	<0.001 1 vs.2; 1 vs. 3; 2 vs. 3

Tabella 3.3b. Parametri ecocardiografici rilevati con metodica M-mode e bidimensionale 6-8 settimane dopo il parto

<i>Parametri</i>	Controlli N=41	GH senza complicanze N=176	GH con complicanze N=92	P
<i>Frequenza cardiaca</i>	76±8	72±10	71±8	0.010 1 vs.2; 1 vs 3
<i>Pressione arteriosa sistolica, mm Hg</i>	116±8	121±9	129±8	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Pressione arteriosa diastolica, mm Hg</i>	66±8	72±10	78±10	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Pressione arteriosa media, mm Hg</i>	82±7	89±9	95±8	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Resistenze vascolari totali, dyn·s·cm⁻⁵</i>	1288±156	1401±314	1572±322	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Massa del ventricolo sinistro, g</i>	111±14	125±17	134±21	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Indice di massa ventricolare sinistra, g/m^{2.7}</i>	32±5	33±5	36±6	<0.001 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Diametro ventricolare sinistro in diastole, cm</i>	4.53±0.19	4.75±0.19	4.62±0.23	<0.001 1 vs. 2; 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore setto IV in diastole, cm</i>	0.79±0.08	0.81±0.09	0.90±0.11	<0.001 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore parete posteriore in diastole, cm</i>	0.77±0.06	0.79±0.08	0.86±0.09	<0.001 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Spessore relative di parete</i>	0.34±0.03	0.34±0.04	0.36±0.05	<0.001 1 vs. 3; 2 vs. 3
<i>Gittata cardiaca, mL</i>	69±10	73±10	70±9	0.001 1 vs. 2; 2 vs. 3
<i>Portata cardiaca, L</i>	5.20±0.57	5.26±1.01	5.00±0.87	NS

portata e gittata cardiaca, mentre le TVR risultano significativamente più basse.

Infine nel gruppo delle pazienti con complicanze SBP, DBP, MBP, LVM e LVMI, IVSd e PWd, RWT e TVR sono significativamente maggiori ($p < 0.001$) in gravidanza rispetto al post-partum; al contrario la gittata cardiaca è più bassa. La portata cardiaca non mostra differenze significative in gravidanza e nel post-partum.

Non si è rilevata alcuna differenza significativa confrontando primipare e multipare con la sola eccezione dell'età (31 ± 3 versus 36 ± 4 anni) e la prevalenza di complicanze (44.0 versus 29.4%, $P < 0.05$)

La **figura 3.1** mostra la curva ROC per le TVR. Il valore di cut-off per le TVR è stato individuato in $1340 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, con una sensibilità del 90%, una specificità del 91%, un valore predittivo positivo (VPP) del 85% ed un valore predittivo negativo (VPN) del 95%.

La **figura 3.2** mostra la curva ROC per lo spessore relativo di parete (RWT). Il valore di cut-off per RWT è stato individuato in 0.45, con una sensibilità del 60%, una specificità del 93%, un VPP del 85% ed un VPN dell'82%. Questo valore di RWT (0.45) identifica la presenza di un pattern geometrico concentrico, confermando quanto riportato precedentemente da altri autori (60,68,171,172).

Fig. 3.1 Curva ROC per le resistenze vascolari totali (TVR)

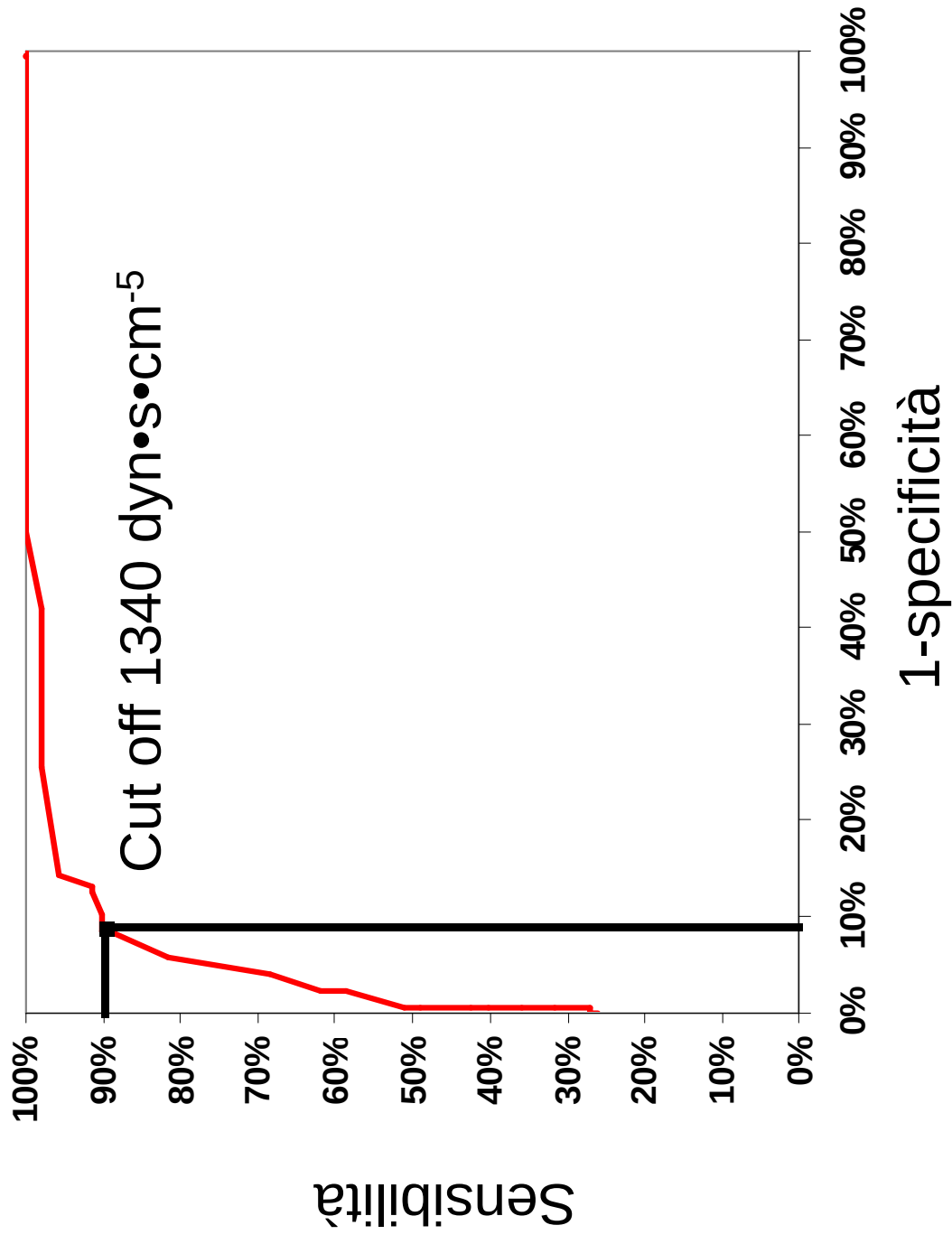
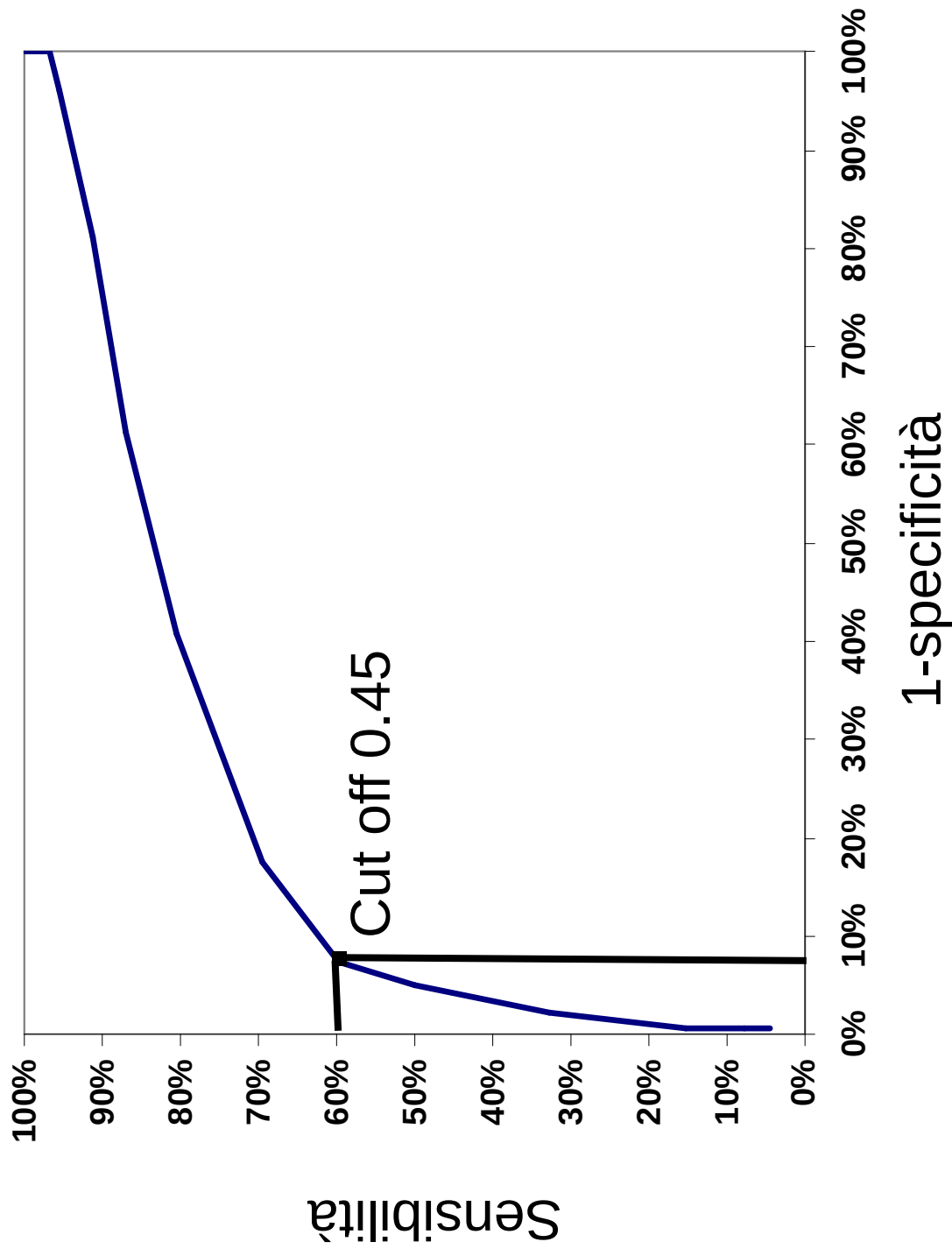


Fig. 3.2. Curva ROC per lo spessore relativo di parete (RWT)



La **figura 3.3** confronta le TVR in gravidanza (28a -31a settimana di gestazione) e nel post-partum nel gruppo dei controlli, delle pazienti con complicanze e di quelle senza complicanze. All'interno del sottogruppo delle donne che avrebbero sviluppato complicanze sono state separate le gravide con complicanze materne isolate, da quelle con complicanze fetali (associate o meno ad una complicanza materna).

Al momento dell'arruolamento delle pazienti la velocimetria Doppler delle arterie uterine era alterata in 42 (45.7%) delle 92 gravide ipertese che poi successivamente hanno sviluppato complicanze ed in 65 (36.5%) delle 176 gravide che sarebbero poi risultate prive di complicanze. Un pattern geometrico di tipo concentrico del ventricolo sinistro era presente in 27 pazienti (15.3%) prive di complicanze ed in 58 pazienti (63%) con successive complicanze. Le TVR erano $\geq 1340 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ in 15 (8.5%) delle 176 gravide ipertese senza complicanze ed in 83 (90.2%) delle pazienti ipertese complicate. Avevano un'età superiore ai 35 anni 39 gravide (22.2%) prive di complicanze e 26 gravide (28.3%) con gravidanze successivamente complicate. Infine le primipare erano 51 (29%) nel gruppo senza complicanze, mentre erano 40 (43.5%) nel gruppo con complicanze. L'analisi logistica binaria uni- e multivariata è riportata nella **tabella 3.4**. Le TVR ed il pattern geometrico di tipo concentrico appaiono i

Fig. 3.3. Comparazione delle TVR inter ed intra-gruppo

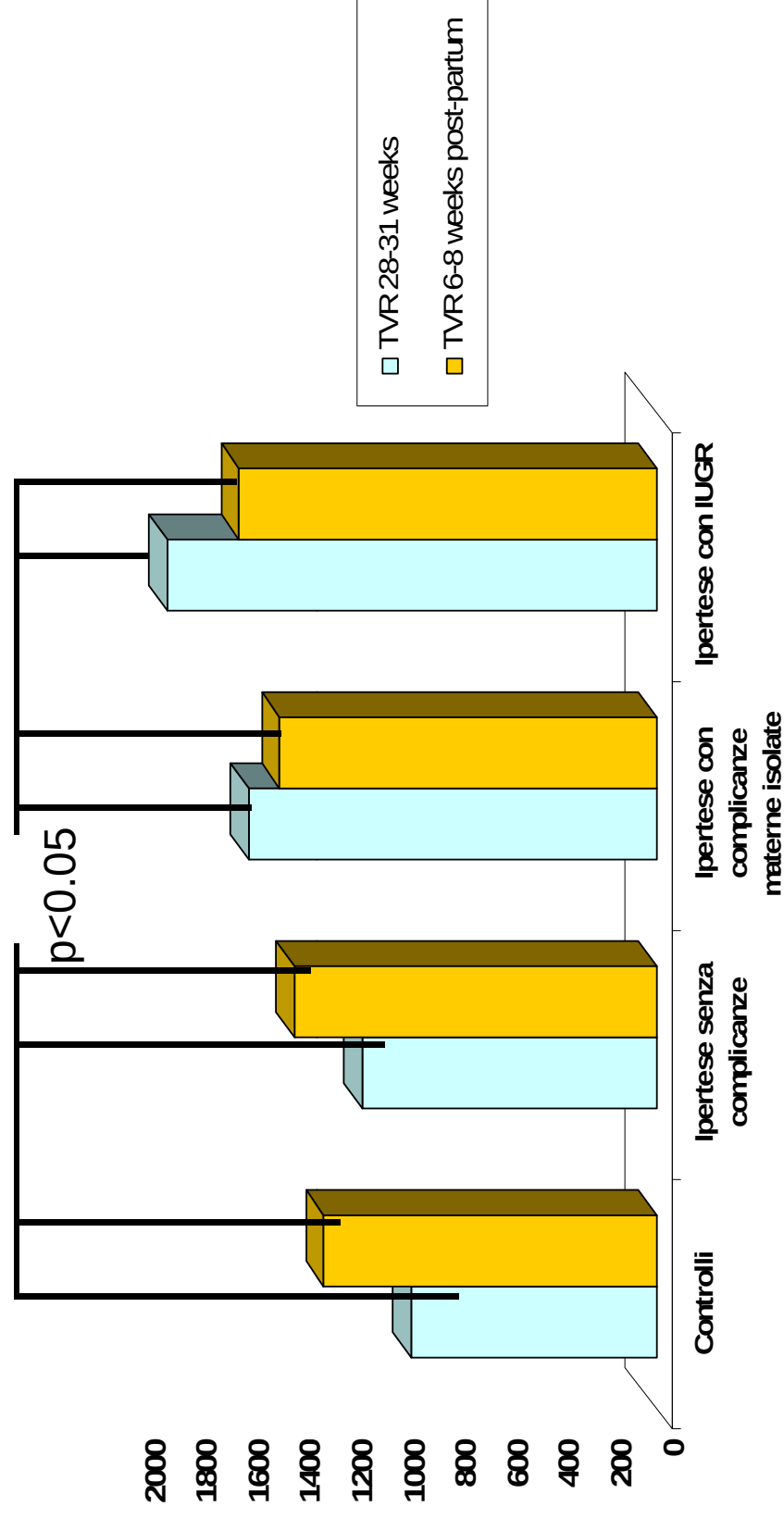


Tabella 3.4. Analisi logistica binaria uni e multivariata per l'identificazione di parametri predittivi di complicanze

Analisi logistica	Parametri predittivi	Odds Ratio	95% CI	P
Analisi univariata				
	Anamnesi patologica o familiare	2.59	1.54-4.35	0.000
	Primiparità	1.89	1.11-3.19	0.018
	Età (>35 anni)	1.38	0.78-2.46	0.269
	Elevati RI art. uterine	2.32	1.38-3.90	0.002
	Geometria Concentrica (RWT$\geq$0.45)	9.41	5.22-16.97	0.000
	Resistenze vascolari totali ($\geq$1340 dyn·s·cm⁵)	98.99	41.56-235.75	0.000
Analisi multivariata				
	Anamnesi patologica o familiare	1.37	0.50-3.76	0,536
	Primiparità	1.17	0.33-4.13	0.806
	Età (>35 anni)	1.01	0.25-4.06	0.989
	Elevati RI art. uterine	2.05	0.73-5,78	0.173
	Geometria Concentrica (RWT$\geq$0.45)	4.72	1.85-12.04	0.001
	Resistenze vascolari totali ($\geq$1340 dyn·s·cm⁵)	64.41	25.90-160.13	0.000

migliori parametri predittivi indipendenti di un'ipertensione gestazionale lieve precoce che si può complicare; al contrario un'alterata velocimetria Doppler delle arterie uterine non ci consente di identificare quelle pazienti che sono a forte rischio di complicanze.

DISCUSSIONE

Al momento sono disponibili poche informazioni riguardo la presenza di fattori predittivi l'insorgenza di complicanze in pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce. Lo scopo del nostro studio è stato proprio quello di trovare in donne con ipertensione gestazionale lieve precoce eventuali fattori predittivi l'insorgenza di complicanze materne e/o fetali, ponendo la nostra attenzione sulle resistenze vascolari periferiche materne e su parametri funzionali e strutturali cardiaci. Dai risultati emerge come le resistenze vascolari totali ed il pattern geometrico concentrico del ventricolo sinistro rappresentino due parametri prognostici indipendenti, predittivi di un outcome patologico della gravidanza.

L'utilità di trovare indicatori prognostici di complicanze materne e fetali proviene dal basso valore predittivo fornito dai valori della pressione arteriosa (175). Alcuni autori hanno riportato come il 46% delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve sviluppassero a termine di gravidanza la preeclampsia, con una progressione verso una forma severa della malattia nel 9.6% dei casi. L'insorgenza della proteinuria si associava ad una più bassa epoca gestazionale al momento del parto, ad un inferiore peso alla nascita e ad una

maggiore incidenza di neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA), ma non si correlava ai valori della pressione arteriosa (155). I nostri dati confermano queste considerazioni, cioè il basso valore predittivo dei valori della pressione arteriosa nel predire le complicanze in caso di ipertensione gestazionale; nel nostro studio infatti, al momento dell'arruolamento delle pazienti, i valori della pressione arteriosa non si differenziavano significativamente tra coloro che avrebbero sviluppato complicanze e coloro che non le avrebbero sviluppate.

La patologia ipertensiva in gravidanza è caratterizzata da una mancata espansione del volume plasmatico (76,77). L'associazione dei valori della pressione arteriosa e della portata cardiaca (entrambi compresi nella formula delle resistenze vascolari totali) potrebbe rispecchiare questa condizione emodinamica meglio della semplice misurazione della pressione arteriosa; infatti TVR elevate identificano quelle pazienti che hanno sia alti valori pressori che una bassa portata cardiaca.

Diversi studi hanno riportato che le modificazioni emodinamiche materne in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino (associato o meno ad ipertensione) e da preeclampsia si caratterizzano per una mancata espansione del volume plasmatico, per una bassa portata cardiaca e per le elevate resistenze vascolari periferiche (54,57,59,65,68,99,100,156,159,161,162,163,164).

D'altra parte non c'è ancora accordo unanime sul modello emodinamico che caratterizza l'ipertensione gestazionale isolata e la preclampsia (11,57,60,67,68,160). In particolare Bosio (57) ed Easterling (11) hanno mostrato che la fase preclinica della malattia si caratterizza per le basse resistenze vascolari totali e per l'elevata portata cardiaca. Negli studi di Easterling (11) le pazienti mantenevano queste caratteristiche emodinamiche anche nel momento in cui insorgeva la preeclampsia, mentre Bosio (57) ha riportato una riduzione della portata cardiaca ed un aumento delle resistenze vascolari periferiche nella preeclampsia. Altri studi hanno evidenziato invece un aumento delle TVR nell'ipertensione gestazionale e nella fase preclinica della preeclampsia (60,68). Le differenze tra questi due modelli emodinamici potrebbero essere spiegate principalmente dal fatto che le pazienti reclutate negli studi di Easterling (11) e Bosio (57) avevano un aumentato BMI ed un'obesità che potrebbero giustificare lo stato emodinamico caratterizzato da un'alta portata cardiaca e da basse TVR.

Nel nostro studio le pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce priva di complicanze mostrano livelli di TVR più alti rispetto al gruppo dei controlli, ma significativamente inferiori rispetto alle donne che successivamente sviluppano complicanze. Inoltre noi abbiamo osservato che più della metà delle gravide ipertese che

hanno in seguito sviluppato complicanze (45 su 92) avevano un ritardo di crescita intrauterino, che in genere si caratterizza per uno stato ipovolemico (65,99,156), associato ad una bassa portata cardiaca e ad elevate TVR (59,65,156). Le pazienti ipertese che successivamente hanno avuto una complicanza materna (preeclampsia, parto pretermine, alterazioni della coagulazione) presentano nel nostro studio elevate TVR anche al momento dell'arruolamento, cioè prima di qualsiasi manifestazione clinica (figura 3.3); il fatto che queste donne non siano obese potrebbe spiegare le notevoli differenze rispetto agli studi di Bosio (57). Un'altra differenza risiede nel fatto che Bosio (57) ha descritto l'insorgenza della proteinuria nella fase avanzata del terzo trimestre nelle 20 pazienti che hanno sviluppato la preeclampsia; al contrario le nostre pazienti hanno avuto in genere complicanze prima delle 34 settimane.

L'elevato valore predittivo negativo delle TVR per l'insorgenza di complicanze materne e/o fetali, associato all'identificazione di un loro valore di cut-off, potrebbe aiutarci nel differenziare le pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce priva di complicanze da quelle che successivamente potrebbero svilupparle. Infatti la maggior parte delle gravidanze con outcome patologico sono all'interno del gruppo di pazienti con $TVR > 1340 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Tutte le gravide selezionate in questo studio (sia quelle con complicanze che quelle senza) hanno valori molto simili di pressione arteriosa al momento dell'arruolamento, confermando quindi l'ipotesi che la pressione arteriosa, da sola, non ci permette di identificare il rischio di un outcome patologico della gravidanza e che la patologia ipertensiva in gravidanza è una malattia multifattoriale, legata ad un danno diffuso dell'endotelio vascolare (176).

Il pattern geometrico concentrico del ventricolo sinistro risulta essere un parametro predittivo indipendente di un'ipertensione gestazionale lieve precoce che può andare incontro a complicanze, come già descritto da studi precedenti (68). Questa alterazione del pattern geometrico cardiaco è legata in senso stretto all'incremento delle TVR: l'aumento dello spessore relativo di parete potrebbe infatti ridurre lo stress di parete del muscolo cardiaco sottoposto ad un maggiore regime pressorio e a delle TVR più elevate presenti in questo gruppo di pazienti.

La gittata e la portata cardiaca risultano essere più basse nelle gravide ipertese che hanno sviluppato complicanze. Questo quadro emodinamico, già descritto sia nell'ipertensione gestazionale che in quella essenziale (68,177), è probabilmente il risultato di un inadeguato adattamento cardiovascolare in risposta ad

un'insufficiente espansione del volume plasmatico, che determina un sovraccarico pressorio ed una riduzione del sangue circolante.

Un altro interessante dato emerso dal nostro studio riguarda i differenti quadri emodinamici dei tre gruppi (controlli, pazienti prive di complicanze e pazienti con complicanze) in gravidanza e nel post-partum. Simmons (161) ha descritto come le TVR nelle pazienti preeclamptiche si riducano tra la gravidanza ed il post-partum, mentre le donne gravide normotese mostrano nello stesso periodo un incremento delle TVR. I nostri dati sono concordi con quanto descritto da Simmons (161); infatti le TVR nel post-partum delle gravide ipertese prive di complicanze si comportano come quelle di pazienti con pressione nella norma, cioè aumentano 6-8 settimane dopo il parto, ma sono comunque significativamente inferiori alle TVR delle pazienti ipertese che hanno avuto complicanze. Pertanto il riscontro nel post-partum di elevate TVR e di più elevati valori della pressione arteriosa in tutte le pazienti con pregressa ipertensione gestazionale lieve precoce potrebbe indicare una possibile predisposizione alle complicanze, già presente prima della gravidanza.

Il nostro studio conferma inoltre l'importante ruolo degli elevati indici di resistenza e del notch bilaterale delle arterie uterine nel predire complicanze in corso di gravidanze caratterizzate dall'ipertensione

gestazionale (68,178,179), sebbene essi non siano dei parametri predittivi indipendenti se analizzati insieme ai parametri cardiaci.

In base ai nostri risultati noi vorremmo proporre una nuova classificazione clinica dell'ipertensione gestazionale, basata sulla presenza o meno di alterazioni cardiovascolari (aumento delle TVR e pattern geometrico concentrico del ventricolo sinistro) diagnosticabili attraverso un semplice esame ecocardiografico (**tabella 3.5**).

Tabella 3.5. Classificazione clinica dell'ipertensione gestazionale proposta in base ai risultati di questo studio.

	<i>Low risk hypertensive group</i>	<i>High risk hypertensive group</i>
Total Vascular Resistance	<1340 dyn·s·cm ⁵	≥1340 dyn·s·cm ⁵
Concentric Geometry (Relative Wall Thickness)	absent (<0.45)	present (≥0.45)

CONCLUSIONI

Il nostro studio evidenzia come le modificazioni emodinamiche materne che si verificano nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve precoce ed outcome patologico della gravidanza, differiscano notevolmente da quelle che si registrano nelle pazienti ipertese che non sviluppano complicanze; un altro aspetto importante è dato dal fatto che queste modificazioni precedono la manifestazione clinica delle stesse complicanze.

Una classificazione dell'ipertensione gestazionale basata sulla presenza o meno di determinati parametri cardiovascolari (elevate TVR e pattern geometrico concentrico del ventricolo sinistro) potrebbe aiutarci in futuro ad identificare più correttamente quelle pazienti da sottoporre ad un trattamento farmacologico, al fine di ridurre eventuali complicanze materne e/o fetali. In particolare, l'identificazione di un gruppo di pazienti ipertese ad alto rischio, sulla base di semplici misurazioni ecocardiografiche, potrebbe farci utilizzare in maniera mirata una terapia antiipertensiva finalizzata alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali (TVR) e non indicata solo sulla base dei valori della pressione arteriosa. L'ipotesi, in corso di valutazione, è che una significativa riduzione delle

resistenze vascolari periferiche totali (TVR), farmacologicamente indotta, possa tradursi in una significativa riduzione delle complicanze materne e/o fetali.

Il legame esistente tra i valori della pressione arteriosa e la funzione cardiaca apre le porte ad uno scenario in cui, l'obiettivo della normalizzazione della pressione nelle pazienti ipertese, dovrebbe tener conto di entrambi i parametri.

Sulla base della misurazione di ripetibili parametri ecocardiografici, si potrebbe quindi giungere non solo ad una individualizzazione del trattamento farmacologico antiipertensivo, ma anche alla possibilità di monitorizzarne l'efficacia nel corso della cura.

BIBLIOGRAFIA

1. McLaughlin MK, Roberts JM. Hemodynamic changes on “Chesley’s Hypertensive Disorders in Pregnancy” Second Edition.
2. Katz R, Karliner JS, Resink R. Effects of a natural overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978;58:434-41.
3. Mashini IS, Albazzaz SI, Fadel HE, Abdulla AM, Hadi HA, Harp R, Devoe LD. Serial noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1208-13.
4. Easterling TR, Watts DH, Schmucker BC, Benedetti TJ. Measurement of cardiac output during pregnancy: Validation of Doppler technique and clinical observations in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987;69:845-50.
5. Lee W, Rokey R, Cotton DB. Noninvasive maternal stroke volume and cardiac output determinations by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:505-10.

6. Belfort MA, Rokey R, Saade GR, Moise KJ. Rapid echocardiographic assessment of left and right heart hemodynamics in critically ill obstetrics patients. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:884-92.
7. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;136:H1060-5.
8. Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997;11:1469-73.
9. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FAA, Menheere PPCA, Peeters LLH. Early-pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1382-92.
10. Van Oppen ACC, Van Der Tweel, Alsbach GPJ, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during

normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:40-6.

11. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990;76:1061-9.

12. Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:460-6.

13. Lees MM, Taylor SH, Scott TP, Kerr MG. A study of cardiac output at rest throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;74:319-28.

14. Mabie WC, Di Sessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:849-56.

15. Mesa A, Carlos J, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, Wilansky S. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999;9:511-7.

16. Duvekot JJ, Cheriex EC, Tan WD, Heidendal GA, Peeters LL. Volume-dependent echocardiographic parameters are not useful for estimating baseline blood volume but are useful for detecting acute changes in vascular filling state. *Basic Res Cardiol* 1994;89:270-7.
17. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obst Gynecol* 2000;15:487-97.
18. McLennan FM, Haites NE, Rawles GM. Stroke and minute distance in pregnancy: a longitudinal study using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:499-506.
19. Vered Z, Poler SM, Gibson P, Wlody D, Perez JE. Noninvasive detection of the morphologic and hemodynamic changes during normal pregnancy. *Clin Cardiol* 1991;4:327-34.
20. Gilson GJ, Mosher MD, Conrad KP. Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol* 1992;263:H1911-8.

21. Gilson GJ, Samaan S, Crawford MH, Qualls CR, Curet LB. Changes in hemodynamics, ventricular remodeling and ventricular contractility during normal pregnancy: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1997;9:957-62.
22. Cappless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in the early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1449-53.
23. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation* 1996;94:667-72.
24. Curran-Everett D, Morris KG Jr, Moore LG. Regional circulatory contributions to increased systemic vascular conductance in pregnancy. *Am J Physiol* 1991;261:H1842-7.
25. Shroff SG. Pulsatile arterial load and cardiovascular function-facts, fiction and wishful thinking. *Therapeutic Res* 1998;2:59-66.
26. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, Lang RM. Serial assessment of the cardiovascular

system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997;95:2407-15.

27. Hart MV, Hosenpud JD, Hohimerar AR, Morton MJ. Hemodynamics during pregnancy and sex steroid administration in guinea pigs. *Am J Physiol* 1985;249:R179-85.

28. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.

29. Courtois M, Kovacs SJ Jr, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation: importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988;78:661-71.

30. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988;78:672-83.

31. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajick AJ. Relation of

pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.

32. Geva T, Mauer MB, Strinker L, Kirshow B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997;133:53-9.

33. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540-3.

34. Stock MK et al. Maternal physiology during gestation. In: *The physiology of reproduction*, ed 2nd. New York: Raven Press 1994:947.

35. Schobel HP et al. Preeclampsia- a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996;335:1480.

36. Masilamani S et al. Effects of pregnancy and progesterone metabolites on arterial baroreflex in conscious rats. *Am J Physiol* 1997;272:R924.

37. Davis LE et al. Vascular pressure-volume relationship in pregnant and estrogen-treated guinea pigs. *Am J Physiol* 1989;257:R1205.
38. Slangen BFM et al. Hemodynamic changes in pseudopregnancy in chronically instrumented conscious rats. *Am J Physiol* 1997;272:H695.
39. Chapman AB et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997;273:F777.
40. Gandley RE et al. Contribution of chondroitin-dermatan-sulfate containing proteoglycans to the function of rat mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1997;273:H952.
41. Mackey K et al. Composition and mechanics of mesenteric resistance arteries from pregnant rats. *Am J Physiol* 1992;263:R2.
42. Poston L et al. Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds. *Pharmacol Ther* 1995;65:215.

43. Conrad KP et al. Effects of 17β -estradiol and progesterone on pressor responses in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1994;266:R1267.
44. Pepe GJ et al. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine Rev* 1995;16:608.
45. Baylis C. Glomerular filtration and volume regulation in gravid animal models. *Baillierés Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:235.
46. Danielson LA et al. Prostaglandins maintain renal vasodilation and hyperfiltration during chronic nitric oxide synthase blockade in conscious pregnant rats. *Circ Res* 1996;79:1161.
47. Roberts J. Pregnancy related hypertension. In: Creasy R, Resnik R, eds. *Maternal fetal medicine: Principles and practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1984:703-52.
48. Anderson G, Sibai B. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. New York: Churchill Livingstone, 1986:819-63.

49. Ferris T. Toxemia and hypertension. *In: Burrow G, Ferris T, ed. Medical complications during pregnancy. Philadelphia: WB Saunders, 1988:1-33.*
50. Cunningham F, MacDonald P, Gant N. Hypertensive disorders in pregnancy. *In: Williams Obstetrics. 18th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1989:654-94.*
51. Benedetti T, Cotton D, Read J, Miller F. Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol 1980;136:465-70.*
52. Strauss RG, Keefer JR, Burke T, Civetta JM. Hemodynamic monitoring of cardiogenic pulmonary edema complicating toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol 1980;55:170-4.*
53. Henderson D, Vilow G, Milne K, Nichol P. The role of Swan-Ganz catheterization in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol 1984;148:570-4.*
54. Groenendijk R, Trimpos JBMJ, Wallenburg HCS.

Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:232-6.

55. Benedetti T, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:330-4.

56. Clark S, Greenspoon J, Aldahl D. Severe preeclampsia with persistent oliguria: management of hemodynamic subsets. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:490-3.

57. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central Hemodynamics in Hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:978-84.

58. Guyton A. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:575-85.

59. Nisell H, Lunell NO, Linde B. Maternal hemodynamics and impaired fetal growth in pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1988;71:163-6.

60. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Di Ruzza G, Romanini ME, Marchei M, Larciprete G, Manfellotto D, Romanini C, Galante A. Maternal diastolic dysfunction and left ventricular geometry in gestational hypertension. *Hypertension* 2001;37:1209-15.
61. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994;23:381-94.
62. Panagiotopoulos K, Toumanidis S, Saridakis N, Vemmos K, Mouloupoulos S. Left atrial and left atrial appendage functional abnormalities in patients with cardioembolic stroke in sinus rhythm and idiopathic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:711-9.
63. Cresci S, Goldstein JA, Cardona H, Waggoner AD, Perez JE. Impaired left atrial function after heart transplantation: disparate contribution of donor and recipient atrial components studied on-line with quantitative echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:647-53.
64. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Larciprete G, Romanini

ME, Arduini D, Galante A, Romanini C. Maternal diastolic function in asymptomatic pregnant women with bilateral notching of the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:450-5.

65. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function and morphology in pregnancies complicated by intrauterine fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gybecol* 2002;20:452-7.

66. Borghi C, Degli Esposti D, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, Ambrosioni E. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:140-7.

67. Vázquez Blanco M, Roisinbilt J, Grosso O, Rodriguez G, Roberts S, Berensztein CS, Ruda Vega H, Lerman J. Left ventricular function impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:271-5.

68. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. *Hypertension* 2003;41:469-75.
69. Masuyama T, Lee JM, Yamamoto K, Tanouchi J, Hori M, Kamada T. Analysis of pulmonary venous flow velocity patterns in hypertensive hearts: its complementary value in the interpretation of mitral flow velocity patterns. *Am Heart J* 1992;124:983-94.
70. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
71. Tei C, Lieng HL, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
72. Vázquez Blanco M, Grosso O, Bellido CA, Iavicoli OR, Berensztejn CS, Ruda Vega H, Lerman J. Left ventricular geometry in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:226-

30.

73. Escudero EM, Favalaro LE, Moreira C, Plastino JA, Pisano O. Study of the left ventricular function in pregnancy-induced hypertension. *Clin Cardiol* 1988;5:329-33.

74. Sanchez RA, Glenny JE, Marco E, Voto LS, Lapidus AM, Iglesias GH, Moledo LV, Margulies M. Two-dimensional and M-mode echocardiographic findings in hypertensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:910-3.

75. Thompson JA, Hays PM, Sagar KB, Cruikshank DP. Echocardiographic left ventricular mass to differentiate chronic hypertension from preeclampsia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:994-9.

76. Sofronoff EC, Kaufmann BM, Connaughton JE. Intravascular volume determination and fetal outcomes in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:4-9.

77. Gallery EDM, Hunyor SN, Gyovsz AZ. Plasma volume contraction: A significant factor in both pregnancy associated

hypertension (preeclampsia) and chronic hypertension in pregnancy.

QJM 1979;48:593-602.

78. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:1049-59.

79. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-11.

80. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.

81. Campbell S, Diaz-Recasens JD, Griffin DR, Cohen-Overbeek T, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;i:675-7.

82. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow:

early screening test for high risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.

83. Schulman H, Duecey J, Farmakaides G. Uterine artery Doppler velocimetry. The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Obstet Gynecol* 1987;59:1072-6.

84. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51.

85. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garretti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:18-22.

86. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;83:378-86.

87. Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, Bastonero S, Bezzeccheri V, Biolcati M, Bonazzi B, Gabrielli S, Pilu GL, Rizzo G, Severi FM, Valensise H. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1995;14:343-8.

88. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:339-45.

89. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.

90. Papageorgiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:441-9.

91. Dubiel M, Dobek A, Breborowicz G, Marsal K, Gudmundsson S. Comparison of power Doppler and velocimetry in predicting outcome of high-risk pregnancy. *Eur J Ultrasound* 2001;12:197-202.
92. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-94.
93. Matijevic R, Kurjak A, Hafner T. Terminal parts of uteroplacental circulation in pregnancy: assessment by color/pulsed Doppler ultrasound. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001;1:262-74.
94. Myatt L, Eis ALW, Brockman DE, Greer IA, Lyall F. Endothelial nitric oxide synthase in placental villous tissue from normal, pre-eclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *Hum Reprod* 1997;12:67-72.
95. Harrington K., Cooper D., Lees C., Hecher K., Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or

delivery of a small for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-8.

96. Benedetto C, Valensise H, Marozio L, Giarola M, Massobrio M, Romanini C. A two screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:1005-11.

97. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:477-84.

98. Missfelder-Lobos H, Teran E, Lees C, Albaiges G, Nicolaides KH. Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:443-48.

99. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Peeters LH. Severely impaired fetal growth is preceded by maternal hemodynamic maladaptation in very early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:693-7.

100. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Schouten HJ, Peeters LH. Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1995;85:361-7.

101. Easterling TR, Schmucker BC, Selke S, Millard SP. Maternal weight, hemodynamics, and preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1997;16:379-88.

102. De Simone G, Greco R, Mureddu GF, Romano C, Guida R, Celentano A, Contaldo F. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000;101:152-7.

103. Ayala DE et al. Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 1997;30:611.

104. Wichman K et al. The influence of different positions and Korotkoff sounds on blood pressure measurements in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(suppl):25.

105. Jøhanning AR et al. Indirect blood pressure measurement in pregnancy: Korotkoff phase 4 versus phase 5. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:577.
106. Duvekot JJ et al. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1994;49:S1.
107. Benedetto C et al. 24-h blood pressure patterns in physiologic pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1996;88:503.
108. Öney T et al. Variability of arterial blood pressure in normal and hypertensive pregnancies. *J Hypertens* 1990;8:S77.
109. Seligman SA. Diurnal blood pressure variation in pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1971;78:417.
110. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-8.

111. Roberts JM. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.

112. Roberts JM. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.

113. Page EW. The relation between hydatide moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1939;37:291-3.

114. Arias F et al. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:585-91.

115. Fisher KA et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981;60:267-76.

116. Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.

117. Roberts JM et al. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999;354:788-9.
118. Hubel CA. Oxidative stress and preeclampsia. *Fetal Mat Med Rev* 1997;9:73-101.
119. Stevens JM. Gynaecology from ancient Egypt: the papyrus Kahun-a traslation of the old treatise of gynecology that has survived from the ancient world. *Med J Aust* 1975;2:949-52.
120. Chesley LC. Hypertensive disorders of pregnancy. New York, NY, USA: Appleton-Century-Crofts,1978.
121. Graves Ja. Genomic imprinting, development and disease: is pre-eclampsia caused by a maternally imprinted gene? *Reprod Fertil Dev* 1998;10:23-9.
122. Cooper DW et al. Genetics of preeclampsia. *Hypertens Preg* 1993;12:1-23.
123. Lie RT et al. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia. *BMJ* 1998;316:1343-7.

124. Li DK, WI S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151:57-62.

125. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe pre-eclampsia. *Medical Genet* 1979;16:409-16.

126. Arngrimsson R et al. Analysis of difference inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Hypert Preg* 1995;14:27-38.

127. Broughton-Pipkin F. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia? *Biol Neonate* 1999;76:325-30.

128. Hayward C et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum genet* 1992;50:749-57.

129. Redman CWG et al. Pre-eclampsia, an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.

130. Hubel CA et al. Association of pre-eclampsia with common coding sequence variations in the lipoprotein lipase gene. *Clin Genet* 1999;56:289-96.

131. Chikosi AB et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate-reductase polymorphism in black South African women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1219-20.

132. Kahn SR. Severe preeclampsia associated with coinheritance of factor V Leiden mutation and protein S deficiency. *Obstet Gynecol* 1998;91:812-4.

133. Chikosi AB et al. Apolipoprotein E polymorphism in preeclampsia. *S Afr Med J* 2000;90:128-9.

134. Morris NH et al. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15.

135. Bosio PM et al. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and

their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:146-52.

136. Kraayenbrink A et al. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:160-5.

137. Ferrara N et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.

138. Tsurumi Y et al. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997;3:879-86.

139. Sharkey AM et al. Maternal plasma levels of endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Eur Clin Invest* 1996;26:1182-5.

140. Tylor CM et al. Influence of hypoxia on vascular endothelial growth factor and chorionic gonadotrophin in trophoblast-derived cell lines: JEG, Jar and BeWo. *Placenta* 1997;18:451-8.

141. Cooper JC et al. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1191-6.

142. Servos S et al. VEGF modulates NO production : the basis of a cytoprotective effect? *Cardiovasc Res* 1999;41:509-10.

143. Wu HM et al. VEGF induces NO-dependent hyperpermeability in coronary venules. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 2):H2735-9.

144. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancies and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1662-74.

145. Zucker S et al. Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells: conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase A activation and cell proliferation. *Int J Cancer* 1998;75:780-6.

146. Fernandez-Patron C et al. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor. *Circ Res* 1999;85:906-11.

147. Walker JJ et al. The etiology and pathophysiology of hypertension in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 1997;39-75.

148. Klockenbusc W et al. Platelet PGI₂ receptor affinity is reduced in pre-eclampsia. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:616-8.

149. Klockenbusc W et al. Prostacyclin deficiency and reduced fetoplacental blood flow in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:103-7.

150. Pijnenborg R et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:648-55.

151. Khong TY et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age. *Br J Obstet Gynecol* 1996;1049-59.

152. Bewley S et al. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester. A complex circulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1040-6.

153. Meekins JW et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:669-74.

154. Hung JH et al. Color Doppler ultrasound, pregnancy induced hypertension and small for gestational age fetuses. *Int J Obstet Gynecol* 1997;56:3-11.

155. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:979-83.

156. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal cardiac function precedes the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:23-9.

157. Oloffson P, Laurini NR, Marsàl K. A high uterine pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and intrauterine

growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;49:161-8.

158. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:94-100.

159. Visser N, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7.

160. Vázquez Blanco M, Grosso O, Bellido CA, Iavicoli OR, Berensztein CS, Ruda Vega H. Dimension of the left ventricle, atrium and aortic root in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertension* 2001;14:390-2.

161. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1627-33.

162. Veille GC, Morton MJ, S. Paul M. Maternal left ventricular dimension in pregnancies complicated by fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1991;78:265-9.

163. Hedberg E, Radberg C. Maternal heart volume and prematurity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962;41:48-56.

164. Unnerus CE. Heart volume and prematurity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1959;38:340-51.

165. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:907-19.

166. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001;357:131-5.

167. Parazzini F, Cortinovia I, Bortolus R, Fedele L, Recarli A. Weight at birth by gestational age in Italy. *Human Reproduction* 1995;10:1862-3.

168. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-Mode Standardization of The American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a survey of Echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

169. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-8.

170. Devereux RB, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller D, Campo E, Alonso DR. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;57:1388-93.

171. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman RJ, de Vito O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.

172. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale

PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-65.

173. Krumholtz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:879-84.

174. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-8.

175. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definition of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:261-7.

176. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia, an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4.

177. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.

178. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, Koenigsberg M. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13.

179. Ducey J, Schulman H, Farmakides G, Rochelson B, Bracero L, Fleischer A, Guzman E, Winter D, Penny B. A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:680-5.

