

# Accidentes cerebrovasculares durante la gestación

E.S. Tupayachi Safuán\*, A.B. Ariza\*\*, M.R. Feuillet\*\*\*, S.M. Bondone\*\*\*\*

\* Médico Especialista en Terapia Intensiva (SATI).

Médico de Planta, Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica, Hospital Materno-Neonatal

\*\* Licenciada en Enfermería. Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica, Hospital Materno-Neonatal

\*\*\* Médico Especialista en Terapia Intensiva y Nefrología.

Coordinador de la Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica, Hospital Materno-Neonatal

\*\*\*\* Médico Especialista en Terapia Intensiva.

Médico de Planta, Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica, Hospital Materno-Neonatal, Córdoba

## RESUMEN

**Introducción:** Los accidentes cerebrovasculares (ACV) durante la gestación son trastornos poco comunes pero poseen significativa morbilidad y mortalidad. El embarazo podría por sí mismo ser responsable de esta evolución. Por otra parte, algunos aspectos de esta patología son pobremente comprendidos.

**Objetivos:** Describir los ACV diagnosticados durante la gestación y relacionar sus características clínicas con el tipo de ACV (hemorrágico o isquémico).

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de 12 pacientes embarazadas con diagnóstico de ACV por TAC cerebral y/o RMN.

**Resultados:** Al momento del diagnóstico del ACV, todas las pacientes se encontraron cursando el tercer trimestre de gestación, fueron antepartum y se pudo diagnosticar un estado hipertensivo asociado a la gestación. Ocho pacientes tuvieron un ACV hemorrágico (7 intracerebrales y 1 intracraneal).

En el grupo ACV hemorrágico, 4 fueron parietooccipitales; 3 frontales y 1 intracraneal (al nivel de C4 y C7 y signos de disección de arteria vertebral en la RMN) y del grupo ACV isquémico, 3 fueron parietooccipitales y 1 frontal. Las complicaciones mayores (insuficiencia renal aguda y eclampsia) estuvieron presentes en ambos grupos. El síndrome de HELLP fue más frecuente en el ACV hemorrágico ( $p = 0,018$ ). Ninguno de los grupos tuvo alteraciones en las pruebas de coagulación. Las únicas muertes maternas detectadas estuvieron en el grupo ACV hemorrágico.

**Conclusión:** En esta cohorte de pacientes con ACV durante la gestación, la hipertensión arterial siempre estuvo presente. Además el síndrome HELLP se asoció a los ACV hemorrágicos ( $p = 0,018$ ).

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular, infarto cerebral, hemorragia cerebral, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP, factores de riesgo, embarazo.

## ABSTRACT

### Pregnancy-associated stroke

**Background and purpose:** Pregnancy-associated stroke is uncommon but related with significant maternal morbidity and mortality. Pregnancy might be partly responsible for this outcome. In addition, this illness is poorly understood. We sought to characterize stroke associated with pregnancy and to assess whether clinical features and major complications are associated with any etiology of stroke (hemorrhage or infarction).

**Material and methods:** Retrospective analysis of 12 patients with diagnosis of stroke during pregnancy. All patients were investigated with brain CT scan and/or MRI.

**Results:** All of events occurred in third trimester (antepartum) and were associated with a specific hypertensive disorder associated with pregnancy. 8 were hemorrhagic strokes (7 were intracranial and one was cervical). Of patients with hemorrhagic stroke, 4 were parietooccipital, 3 were frontal and 1 was cervical (with dissection of vertebral artery in MRI). Of patients with infarction 3 were parietooccipital and 1 was frontal. Major complications (acute renal failure, eclampsia and death) were not associated with any etiology of stroke. HELLP syndrome was associated with intracranial hemorrhage ( $p = 0.018$ ). Coagulation tests were not altered. Deaths only occurred in hemorrhagic strokes.

**Conclusion:** In this cohort of pregnancy-associated stroke arterial hypertension was always present. HELLP syndrome was associated with intracranial hemorrhage ( $p = 0.018$ ). Coagulation tests were not altered. Deaths only occurred in hemorrhagic strokes.

**Key words:** stroke, cerebral infarction, intracranial hemorrhage, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, risk factors, pregnancy.

Correspondencia:

Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica. Hospital Materno-Neonatal. Córdoba (Cap.).

Av. Cardenosa 2900 (Barrio Alto Verde) CP 5008

Tel: 0351-43483518 Int. 258

## Introducción

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) asociados al embarazo son trastornos poco frecuentes en obstetricia. Sin embargo, poseen una significativa morbilidad y mortalidad (>12% según algunas series)<sup>1,2</sup> probablemente relacionada con el mismo embarazo. Su incidencia es mayor que en hombres jóvenes de la misma

edad (15 a 35).<sup>1</sup> Por otra parte, algunos aspectos de esta singular entidad están pobremente comprendidos o caracterizados, aún en la actualidad.<sup>5</sup>

El objetivo de este trabajo fue describir los ACV durante el embarazo y verificar si ciertas características clínicas, como así también algunas complicaciones mayores, están asociadas al tipo de ACV (hemorrágico o isquémico).

**TABLA 1: Propuesta de clasificación de los estados hipertensivos en el embarazo de la Canadian Hypertension Society (CHS)<sup>5</sup>**

| Clasificación  | Definición   |
|--|--|
| <b>A. Hipertensión preexistente</b>  | Hipertensión diastólica (presión de 90 mmHg o más, sin considerar el grado de ascenso de la presión sistólica o presión diastólica entre las visitas. Una tensión sistólica de 140 mmHg o más, aunque no define hipertensión necesariamente en el embarazo, garantiza un estrecho monitoreo del paciente y del feto) que precede al embarazo o que es diagnosticada antes de la semana 20 de gestación. En la mayoría de los casos la hipertensión persiste más allá del día 42 de posparto. Puede estar asociada a proteinuria.   |
| <b>1. Esencial</b>   | Primaria   |
| <b>2. Secundaria</b>   | Secundaria a condiciones como enfermedad renal, feocromocitoma y síndrome de Cushing   |
| <b>B. Hipertensión gestacional</b>   | Hipertensión diastólica que se desarrolla después de la semana 20 de gestación. En la mayoría de los casos se resuelve antes del día 42 de posparto.   |
| <b>1. Sin proteinuria</b>  | Corresponde a la terminología antigua como “hipertensión inducida por el embarazo”, hipertensión transitoria” e “hipertensión no proteinúrica. La excreción de proteinuria en recolección de orina de 24 horas es <0,3 g/d   |
| <b>a. Sin condiciones adversas</b>   | —  |
| <b>b. Con condiciones adversas</b>   | Convulsiones (eclampsia); tensión diastólica muy alta (>110 mmHg); trombocitopenia (recuento plaquetario <100 000/mm <sup>3</sup> ); oliguria (<500 ml/d); edema pulmonar; enzimas hepáticas elevadas; náusea severa y vómitos, cefalea frontal, alteraciones visuales, dolor abdominal persistente en cuadrante superior derecho; dolor de pecho o respiración entrecortada; sospecha de <i>abruptio placentae</i> ; síndrome de HELLP; retardo de crecimiento intrauterino; oligohidramnios; ausencia o reversión del flujo diastólico final de la arteria umbilical al Eco-Doppler. |
| <b>2. Con proteinuria</b>  | Corresponde a la terminología antigua de “preeclampsia”, “toxemia preecláptica” y “toxemia”. La excreción de proteinuria en recolección de orina de 24 horas es >0,3 g/d   |
| <b>a. Sin condiciones adversas</b>   | —  |
| <b>b. Con condiciones adversas</b>   | Igual detalle como el ítem 1b; excreción de proteinuria >3 g/d en recolección de orina de 24 horas, especialmente con hipoalbuminemia (<18 g/L)  |
| <b>C. Hipertensión preexistente + hipertensión gestacional sobreimpuesta con proteinuria</b> | Hipertensión preexistente (definida en A) asociada con empeoramiento de la presión arterial y excreción de proteinuria >3 g/d en recolección de orina de 24 horas después de la semana 20 de gestación. Corresponde a la terminología antigua “hipertensión crónica con preeclampsia sobreimpuesta”.   |
| <b>D. Antenatalmente inclasificable</b>  | Hipertensión con o sin manifestaciones sistémicas si la presión arterial fue inicialmente registrada después de la semana 20 de gestación. Reevaluación es necesaria en o después del día 42 de posparto. Si la hipertensión se resuelve en ese entonces debe clasificarse como hipertensión gestacional con o sin proteinuria; si no se resuelve entonces debe ser clasificada como hipertensión preexistente.  |

### Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de 12 pacientes ingresadas a la Unidad de Terapia Intensiva Tocoginecológica (UTITG) del Hospital Materno-Neonatal (Córdoba – Argentina) con diagnóstico de accidente cerebrovascular asociado al embarazo o al puerperio (de parto o cesárea) de 2 semanas, durante el período extendido desde el 1 febrero de 1999 al 31 de diciembre de 2002. Todas las pacientes fueron diagnosticadas por tomografía axial computada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN). Se recolectaron los datos de edad materna, edad gestacional, momento; tipo y ubicación del ACV. El antecedente de hipertensión arterial también fue extraído y se lo clasificó según la propuesta de la *Canadian Hypertension Society*<sup>7</sup> (CHS) (Tabla 1). Además, se consideraron: a) tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) más alta registrada dentro de las 24 horas previas y al momento del ingreso a la UTITG, b) hiperreflexia, c) epigastralgia y/o hipocondralgia, d) edema clínico, e) convulsiones (eclampsia), f) cefalea, y g) proteinuria significativa:

dosaje en recolección de orina de 24 horas ( $>0,3 \text{ g/dl}$  o índice proteinuria/creatininuria  $>0,3^6$ ). Se identificó síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) con los siguientes criterios: hemólisis (LDH  $>600 \text{ UI/L}$ ; bilirrubinemia total anormal; extendido de sangre periférica anormal –eritrocitos o esquistocitos-), enzimas hepáticas elevadas (AST  $>40 \text{ UI/L}$ ; ALT  $>40 \text{ UI/L}$ ; LDH  $>600 \text{ UI/L}$ ) y recuento plaquetario  $<150.00/\text{mm}^3$ . Insuficiencia renal aguda (IRA) fue definida por uremia  $>15 \text{ mg/dl}$  y/o creatininemia  $>0,8 \text{ mg/dl}$ . Eclampsia se diagnosticó por la presencia de convulsiones durante el embarazo o período pospartum no relacionadas a otra patología cerebral en mujeres portadoras de hipertensión gestacional.<sup>6</sup> Se consideraron alteraciones de la coagulación a la prolongación de los tiempos de coagulación, tiempo de tromboplastina y de protrombina.

Para el análisis estadístico, se compararon el grupo ACV hemorrágico con el grupo ACV isquémico. Los valores observados fueron analizados siguiendo el método de datos categóricos utilizándose la prueba exacta de Irwin Fisher siendo el nivel de significación de  $<0,05$ .

**TABLA 2: Hallazgos clínicos**

|   | ACV hemorrágico<br>(n = 8) | ACV isquémico<br>(n = 4) | Significación estadística |
|---|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Tensión arterial sistólica (TAS)</b>     |                            |                          |                           |
| TAS igual o mayor a 160 mmHg                | 7                          | 2                        | NS*                       |
| TAS igual o menor a 159 mmHg                | 1                          | 2                        |                           |
| <b>Tensión arterial diastólica (TAD)</b>    |                            |                          |                           |
| TAD igual o mayor a 110 mmHg                | 6                          | 2                        | NS                        |
| TAD igual o menor a 109 mmHg                | 2                          | 2                        |                           |
| <b>Proteinuria significativa</b>            |                            |                          |                           |
| Ausente                                     | 2                          | 3                        | NS                        |
| Presente                                    | 6                          | 1                        |                           |
| <b>Hiperreflexia osteotendinosa</b>         |                            |                          |                           |
| Ausente                                     | 0                          | 2                        | NS                        |
| Presente                                    | 8                          | 2                        |                           |
| <b>Edema clínico</b>                        |                            |                          |                           |
| Ausente                                     | 2                          | 3                        | NS                        |
| Presente                                    | 6                          | 1                        |                           |
| <b>Cefalea</b>                              |                            |                          |                           |
| Ausente                                     | 1                          | 2                        | NS                        |
| Presente                                    | 7                          | 2                        |                           |
| <b>Epigastralgia/Hipocondralgia</b>         |                            |                          |                           |
| Ausente                                     | 4                          | 3                        | NS                        |
| Presente                                    | 4                          | 1                        |                           |
| <b>Localización del ACV por TAC y/o RMN</b> |                            |                          |                           |
| Parietooccipitales                          | 4                          | 3                        | NS                        |
| Frontales                                   | 3                          | 1                        |                           |
| Médula cervical                             | 1                          | 0                        |                           |

\*NS = sin significación estadística

## Resultados

Las pacientes evaluadas tuvieron una edad promedio de 26,2 años (rango de 17 a 39 años). Todas las pacientes se encontraban cursando el tercer trimestre de gestación, fueron antepartum y se pudo diagnosticar un estado hipertensivo asociado a la gestación<sup>7</sup>

En el grupo ACV hemorrágico se identificaron 5 pacientes con preeclampsia, 1 con preeclampsia sobrepuesta y 2 con hipertensión gestacional sin proteinuria. En el grupo ACV isquémico, 1 con preeclampsia y 3 con hipertensión gestacional sin proteinuria

La ubicación de los ACV hemorrágicos fue intracerebral en 7 casos e intrarraquídeo cervical en uno. En el grupo ACV hemorrágico 4 fueron parietooccipitales, frontal en 3 e intrarraquídeo (al nivel de C4 y C7 y signos de disección de arteria vertebral en la RMN) en uno. Los ACV isquémicos fueron corticosubcorticales y se localizaron a nivel parietooccipital en 3 pacientes y frontal en 1.

En las pacientes con ACV hemorrágico fue más frecuente el edema clínico, la cefalea, la hiperreflexia osteotendinosa, la proteinuria significativa, la TAS mayor a 160 mmHg y la TAD >110 mmHg. Ninguno de los hallazgos clínicos evaluados tuvo diferencias significativas (Tabla 2).

Las complicaciones mayores estudiadas (IRA, eclampsia y síndrome de HELLP) estuvieron presentes en ambos grupos, pero sólo el síndrome de HELLP tuvo diferencias significativas ( $p = 0,018$ ). No hubo alteraciones en los tests de coagulación en ninguno de los grupos (Tabla 3).

Finalmente, las únicas muertes maternas detectadas estuvieron en el grupo ACV hemorrágico. No obstante, las diferencias en la mortalidad no fueron significativas (Tabla 3).

## Discusión

Diferentes estudios demuestran que el síndrome preeclampsia/eclampsia ocupa el principal lugar como

factor de riesgo más comúnmente identificable<sup>5,7</sup> de los ACV durante la gestación. Las malformaciones arteriovenosas (MAV), los aneurismas y estados trombofílicos tienen una menor importancia. En relación con su momento de aparición, los datos son controvertidos pues si bien algunos refieren su presentación en el período posparto<sup>8</sup> y otros los ubican predominantemente en el 3<sup>er</sup> trimestre de la gestación y período pospartum.<sup>3</sup>

Los razones del momento de aparición no son claras y también controvertidas, especulándose en general y particularmente para los ACV pospartum, con el rol de los cambios hormonales y reducciones importantes del volumen sanguíneo, y en caso de diagnosticarse disección de arterias, con los esfuerzos del parto.<sup>8</sup>

En nuestro estudio, el 100% de las pacientes presentaban un estado hipertensivo asociado a la gestación. Las edades gestacionales fueron iguales o mayores a 20 semanas. La hipertensión gestacional con proteinuria fue la clase de estado hipertensivo más frecuente, seguido por la hipertensión gestacional sin proteinuria. No se identificaron etiologías tales como enfermedad valvular cardíaca, arritmia cardíaca o enfermedad coronaria, excepto una paciente con disección de la arteria vertebrobasilar. La presencia de un estado trombofílico (deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina III como así resistencia a la proteína C activada) no fue evaluada en ninguna paciente, por lo que no fue factible descartar su presencia. No obstante, nuestros resultados enfatizan que la hipertensión gestacional podría ser un factor de riesgo importante.

En relación con el predominio de un tipo particular de ACV, no hay datos concluyentes<sup>5</sup> En nuestra serie el tipo más frecuente fue el ACV hemorrágico.

Las alteraciones que podrían explicar la sintomatología y características anatómicas de los ACV residen en la alteración de la autorregulación de la arteria cerebral media (ACM) -principalmente-, puesto que el edema cerebral, la isquemia y las hemorra-

**TABLA 3: Complicaciones mayores estudiadas**

|                                     | ACV hemorrágico<br>(n = 8) | ACV isquémico<br>(n = 4) | Significación estadística |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <b>Síndrome de HELLP</b>            |                            |                          |                           |
| Ausente                             | 0                          | 3                        | p = 0,018                 |
| Presente                            | 8                          | 1                        |                           |
| <b>Eclampsia (convulsiones)</b>     |                            |                          |                           |
| Ausente                             | 6                          | 3                        | NS                        |
| Presente                            | 2                          | 1                        |                           |
| <b>Disfunción renal aguda (IRA)</b> |                            |                          |                           |
| Ausente                             | 4                          | 1                        | NS                        |
| Presente                            | 4                          | 3                        |                           |
| <b>Muerte materna</b>               |                            |                          |                           |
| Vivas                               | 5                          | 4                        | NS                        |
| Muertas                             | 3                          | 0                        |                           |

gias están ubicados en la zona de irrigación principal de la ACM (el lóbulo parietal), y las convulsiones también se originan predominante en la zona de distribución de esta arteria<sup>9</sup>. Se sabe por estudios de doppler transcraneano (DTC), que en pacientes con síndrome preeclampsia/eclampsia, aumentos de la TAS son respondidos con aumentos de las resistencias en la arteria central de la retina y la oftálmica, constituyendo una respuesta normal; en tanto que la ACM no muestra esta conducta (expresión anormal y permisiva de desarrollo de sobreperfusión y lesión)<sup>9</sup>. Estos hallazgos responsabilizan a la disfunción ACM (principalmente) y de la ACP en la sintomatología y en la ubicación anatómica de las lesiones. Los hallazgos en TAC/RMN de nuestra serie concuerdan con los aspectos antes mencionados.

Intentamos verificar si en nuestra serie la IRA, la eclampsia y la muerte materna estaban asociadas a un tipo de ACV; pero esto tampoco se pudo comprobar. Sólo el síndrome de HELLP fue más frecuente en el ACV hemorrágico. Con relación al síndrome HELLP, debemos recordar que es una de las complicaciones más importantes de los estados preeclámpticos/eclámpticos. Su diagnóstico (tal como lo implica el acrónimo) requiere la concurrencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y disminución del recuento plaquetario. Sin embargo, no existe consenso con relación a los parámetros de laboratorio y los umbrales a ser considerados<sup>11</sup> (Tabla 4). Nosotros adoptamos para nuestro trabajo umbrales bajos (AST y ALAT >40 UI/L y recuentos plaquetarios <150.000/mm<sup>3</sup>). Estas alteraciones de laboratorio que se pueden considerar leves reflejarían el impacto sistémico de la enfermedad y podrían ser interpretados como expresión de etapas intermedias en la severidad de la enfermedad.<sup>11</sup> La asociación de síndrome de HELLP a los ACV hemorrágicos es una particularidad verificada en nuestro trabajo. La literatura informa que autopsias de pacientes fallecidas por ACV hemorrá-

gico mostraron, aparte de la hemorragia propiamente dicha, la existencia de microinfartos y vasculopatía involucrando arteriolas y capilares<sup>12-14</sup> señalando la existencia de un daño endotelial microvascular semejante al que ocurre en el síndrome de HELLP<sup>15,16</sup>. Estos hallazgos podrían ser interpretados como manifestaciones finales y severas de un daño endotelial microvascular multiparenquimatoso en el cual tampoco escaparían otros órganos como el riñón. La aparición del ACV hemorrágico sería parte de este cuadro sistémico.<sup>17</sup>

### Conclusiones

1. Nuestro estudio es un intento de caracterizar los ACV asociados a la gestación atendidos en nuestra institución en un período de casi tres años.
2. La mayoría de los ACV fueron hemorrágicos.
3. En todas las pacientes estudiadas los estados hipertensivos gestacionales estuvieron presentes, pudiendo enfatizarse como factor de riesgo importante en el desarrollo de los ACV durante la gestación.
4. El síndrome de HELLP estuvo asociado a las pacientes con ACV hemorrágico quienes, además, reunieron más hallazgos clínicos (edema clínico, cefalea, proteinuria, hiperactividad neuromuscular, dolor en hipocondrio) y complicaciones mayores (eclampsia, IRA y muerte) que los ACV isquémicos, lo cual señalaría una mayor severidad en la naturaleza multisistémica de la enfermedad hipertensiva durante la gestación en estas pacientes.
5. Nuestros hallazgos en TAC y/o RMN hacen resonancia con los trabajos que señalan la existencia de disfunción de las arterias que irrigan estas partes del encéfalo (ACM principalmente) en pacientes con síndrome preeclampsia/ eclampsia como explicación de la localización de los ACV

**TABLA 4: Comparación de los criterios diagnósticos utilizados por varios autores para definir síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*)**

|                                   | Recuento plaquetario (×10 <sup>3</sup> ) | AST (IU/L) | ALT (IU/L) | LDH (IU/L) | Haptoglobina (mg/dl) | Bilirrubinemia (mg/dl) |
|-----------------------------------|--|------------|------------|------------|----------------------|------------------------|
| Weinstein <sup>18</sup>           | <100                                     | Anormal    | Anormal    | --         | --                   | Anormal                |
| Sibai <sup>19</sup>               | <100                                     | >70        | --         | >600       | --                   | >1,2                   |
| Harms y col <sup>20</sup>         | <150                                     | >15        | >19        | >240       | --                   | >1,0                   |
| De Boer y col <sup>21</sup>       | <100                                     | --         | >50        | >180       | --                   | --                     |
| Visser y Wallenburg <sup>22</sup> | <100                                     | >30        | >30        | --         | --                   | --                     |
| Neiger y col <sup>23</sup>        | <150                                     | >60        | --         | --         | --                   | >0,8                   |
| Hamm y col <sup>24</sup>          | <150                                     | >16        | >20        | --         | <70                  | --                     |
| Schwerk y col <sup>25</sup>       | <150                                     | >15        | >17        | >240       | --                   | >1,0                   |
| Martin y col <sup>11</sup>        | <150                                     | >40        | >40        | >600       | --                   | --                     |

6. Impresiona que existirían otras razones que determinan el momento de aparición de los ACV durante la gestación (disfunción de ACM, alteraciones de la microcirculación propias del síndrome preeclampsia-eclampsia, etc).
7. Es imprescindible que los criterios de diagnóstico de síndrome de HELLP sean consensuados a fin de poder realizar comparaciones futuras.
8. Los ACV durante la gestación siguen siendo una patología infrecuente y allí radica la dificultad de su estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simolke GA, Cox SA, Cunningham FG: Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991; 78:37-42
2. Dias K, Sekhar LN: Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and puerperium. *Neurosurgery* 1990; 27:855-866
3. Jaigobin C, Silver FL: Stroke and Pregnancy. *Stroke* 2000; 31:2948-2951
4. Bogousslavsky J, Pierre P: Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10: 113-42
5. Sharshar T, Lamy C, Mas JL: Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. *Stroke* 1995; 26:930-936
6. Mills J, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ, Clemens JD, Hauth JC, Catalan P, Sibai B, Curet LB, Levine RJ: Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia. *JAMA* 1999; 282:356-362
7. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin S: Report of Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definition, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715-725
8. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Early CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA: Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996; 335:768-774
9. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H: Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and woman with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 601-607
10. Digre KB, Varner MW, Osborn AG, Crawford S: Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia versus eclampsia. *Arch Neurol* 1993; 50:399-406
11. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-1384
12. Sheehan HL, Lynch JB: Cerebral lesions. In: Sheehan HL, Lynch JB, eds. *Pathology of Toxaemia of Pregnancy*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins Co; 1973:524-553
13. Richards A, Graham D, Bullock R: Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:416-421
14. Donaldson JO: Eclampsia. In: Donaldson JO, ed. *Neurology of Pregnancy*. 2nd ed. London, England: WB Saunders Co; 1989:269-310
15. O'Hara M: HELLP syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60:829-839
16. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing?. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:311-316
17. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:924-928
18. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-167
19. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:311-316
20. Harms E, Bahr M, Klock FK: Das Hellp Syndrome eine schwerwiegende Komplikation der Gestose. *A Geburtshilfe Perinatol* 1991;195:187-192
21. De Boer K, Buller HR, Ten Cate JW, Treffers PE: Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;98:42-47
22. Visser W, Wallenburg HCS: Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:111-117
23. Neiger R, Trofater MO, Trofater KG: D-Dimer test for early detection of HELLP syndrome. *South Med J* 1995; 88: 416-419
24. Hamm W, Richardson G, Switkowski R: Lactatdehydrogenase Isoenzyme bei Patientin mit HELLP-Syndrom. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996;200:115-118
25. Schwert C, Schmidt-Rhode P, Zimmerman M, Hackenberg R, Prinz H: Klinischer und laborchemischer Verlauf des HELLP-Syndroms - eine retrospektive Analyse. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1996; 200:109-114.