

DIPLOMARBEIT

Neonatales Outcome bei extremer Frühgeburt
mit Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-
Syndrom

eingereicht von

Sandra Christine Klaucke

geb. 16. Juli 1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

Dr.ⁱⁿ med. univ.

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. Karoline Mayer-Pickel

ao. Univ. Prof. Dr. Mila Cervar-Zivkovic

Graz, 17. September 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinen Betreuerinnen Dr. med. univ. Karoline Mayer-Pickel und ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Mila Cervar-Zivkovic von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz, die diese Arbeit ermöglicht haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während des Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben. Erst durch sie wurde meine Studienzeit zu einem ganz besonderen Lebensabschnitt.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	X
Zusammenfassung.....	XI
Abstract.....	XIII
I. Einleitung	1
I.1 Begriffe und Definitionen.....	2
I.1.1 Gestationshypertonie und Präeklampsie	2
I.1.2 Eklampsie.....	3
I.1.3 HELLP-Syndrom	3
I.2 Epidemiologie	3
I.3 Präeklampsie	3
I.3.1 Pathogenese&Pathophysiologie	3
I.3.2 Risikofaktoren	5
I.3.3 Ausprägung in verschiedenen Organen.....	6
I.3.4 Diagnose.....	6
I.3.5 Therapie	7
I.4 Die Plazenta.....	7
I.5 Frühgeburtlichkeit	9
I.5.1 Extreme Frühgeburtlichkeit	10
II. Material und Methoden	11
II.1 Datenerhebung und Datendokumentation	11
II.2 Einschlusskriterien	11
II.3 Ausschlusskriterien	11
II.4 Untersuchte Parameter.....	11
II.5 Datenverarbeitung und statistische Methoden.....	13
III. Ergebnisse	14
III.1 Daten zur Mutter und Schwangerschaft.....	14

III.1.1	Alter der Mutter	14
III.1.2	Gravidität/Parität	17
III.1.3	Verteilung der Einschlusskriterien im Patientenkollektiv	20
III.1.4	Hypertensive Erkrankungen bei einer vorherigen Schwangerschaft	21
III.1.5	Weitere Vorerkrankungen der Mutter	21
III.2	Die Geburt und Perinatalperiode	22
III.2.1	Fruchtwasser.....	24
III.2.2	Zeitpunkt der Geburt	24
III.2.3	Geburtsmodus.....	26
III.2.4	Geschlecht des Kindes	27
III.2.5	Geburtsgewicht	28
III.3	Das neonatale Outcome	29
III.3.1	IUGR	31
III.3.2	Asphyxie und periventrikuläre Leukomalazie.....	33
III.3.3	Sepsis/Infektion und histologische Plazentadaten	36
III.3.4	Zerebralparenzen.....	37
III.3.5	Lungenreife vor der Geburt	37
III.3.6	IRDS.....	39
IV.	Diskussion	41
IV.1	Allgemeines	41
IV.2	IUGR.....	42
IV.3	NEC, RDS, IVH, Sepsis und PVL	43
IV.4	Neurologisches Outcome.....	44
IV.5	Therapie.....	45
IV.6	Früherkennung.....	46
IV.7	Zusammenfassung	47
	Literaturverzeichnis	48

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
BPP	Biophysikalisches Profil
C	control group
CTG	Cardiotocography/Kardiotokographie
EDF	Enddiastolischer Fluss
E/P/H-Gestose	edema/proteinuria/hypertension-Gestose
EVT	Extravillöser Trophoblast
g	Gramm
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
IUFD	Intrauterine Fetal Death
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
MAP	mean arterial pressure
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NEC	Necrotisierende Enterocolitis
NND	Neonatal Death
ns	not significant
P/E/H	Präeklampsie/Eklampsie/HELLP Syndrom
PAPP-A	Plasmaprotein-A
PI	Pulsatilitätsindex
PLGF	Placental Growth Factor
PROM	Premature Rupture Of Membranes
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	Retinopathy Of Prematurity (Retinopathia praematurorum)
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1
SGA	Small for Gestational Age

SSW

Schwangerschaftswoche

VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

WHO

World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Präeklampsie – Plazentafehlfunktion	4
Abbildung 2: Extravillöser Trophoblast (9, 19).....	8
Abbildung 3: Schema zur Plazentation (17)	8
Abbildung 4: Die zwei Stadien der Pre-Eklampsie.(20)	9
Abbildung 5: Histogramm Altersverteilung (n=67).....	15
Abbildung 6: Altersverteilung Präeklampsie-Gruppe	16
Abbildung 7: Altersverteilung Kontrollgruppe.....	17
Abbildung 8: Graviddität und Parität von Kontrollgruppe und P/E/H-Gruppe im Vergleich	18
Abbildung 9: Schwangerschaften der P/E/H-Gruppe aufgeteilt nach Diagnosen .	20
Abbildung 10: Häufigkeit des Auftretens eines Antiphospholipid-Syndroms in der P/E/H-Gruppe.....	22
Abbildung 11: Ursachen der Indikation für die vorzeitige Entbindung	23
Abbildung 12: Vergleich des Zeitpunktes der Entbindung zwischen Kontroll- und P/E/H-Gruppe.....	25
Abbildung 13: Histogramm-Analyse zum Vergleich des Zeitpunktes der Entbindung zwischen Kontroll- und P/E/H-Gruppe.....	25
Abbildung 14: Verteilung der Frühgeborenen auf die jeweilige Schwangerschaftswoche 23 bis 27.	26
Abbildung 15: Sectio als präferierte Methode der Entbindung in der P/E/H-Gruppe	27
Abbildung 16: Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen den untersuchten Gruppen	28
Abbildung 17: Das mittlere Gewicht in der P/E/H-Gruppe ist signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.	29
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter im Vergleich zwischen P/E/H- und Kontrollgruppe (rot/*p<0.05, Zahl im Balken: absolute Anzahl).....	29

Abbildung 19: Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter (IUGR, Asphyxie, Sepsis, PVL, Zerebralparese).....	30
Abbildung 20: Nicht signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter (IUFD, neonataler Tod, IRDS, IVH, Entwicklungsverzögerung, Lungenreife)	30
Abbildung 21: Das Auftreten einer IUGR ist signifikant häufiger in der P/E/H-Gruppe	31
Abbildung 22: Das Geburtsgewicht in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche und den zugehörigen Perzentilenkurven	32
Abbildung 23: Flussgeschwindigkeit der Arteria uterina in der 24. SSW bei gesunder (links) und gestörter Plazentation (rechts). In der Diastole zeigen sich ein "Notch" und ein verminderter Fluss (EDF)(23)	32
Abbildung 24: Häufigkeit der Asphyxie in Kontroll- und P/E/H-Gruppe	33
Abbildung 25: Apgarwerte der P/E/H- und Kontrollgruppe im Vergleich.....	34
Abbildung 26: Häufigkeit der Periventrikulären Leukomalazie (PVL)	35
Abbildung 27: Das Auftreten einer Sepsis bzw. Infektion war in der P/E/H-Gruppe weniger wahrscheinlich	36
Abbildung 28: Zerebralpareesen treten signifikant häufiger in der P/E/H-Gruppe auf	37
Abbildung 29: Ungeborene von Müttern der P/E/H-Gruppe bekamen häufiger die mütterliche Verabreichung Lungenreife fördernder Substanzen	38
Abbildung 30: Kein Unterschied im Auftreten eines IRDS zwischen den Gruppen	39
Abbildung 31: Häufigkeit der Surfactant-Gabe	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Gravidität in P/E/H- und Kontrollgruppe	19
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Parität in P/E/H- und Kontrollgruppe	19
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Geburten in der jeweiligen Gruppe.....	24

Zusammenfassung

Ziel

Die Analyse des neonatalen Outcomes bei extremer Frühgeburtlichkeit vor der 27. SSW bei early-onset Präeklampsie, Eklampsie und HELLP Syndrom.

Studiendesign und Methoden

In 21 Risikoschwangerschaften (Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP Syndrom; P/E/H-Gruppe) wurde das mütterliche und neonatale Outcome bei Frühgeburtlichkeit mit dem Outcome von 45 normotensiven Schwangeren verglichen. Als extreme Frühgeburt ist eine Geburt zwischen der 23. und 27. SSW klassifiziert. Alle Studienteilnehmerinnen dieser retrospektiven Studie waren Patientinnen der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz. Ausschlusskriterien waren ein vorzeitiger Blasensprung, eine intrauterine Infektion oder Zwillingschwangerschaft. Zur statistischen Analyse wurden chi-square sowie 2-seitige Student-T-Tests verwendet. Ein $p < 0.05$ entspricht signifikanten Unterschieden.

Ergebnisse

Die P/E/H-Gruppe setzte sich aus neun Frauen mit Präeklampsie, einer Frau mit Eklampsie und 11 Frauen mit HELLP-Syndrom zusammen. Zwei der Schwangerschaften wurden aufgrund eines IUFT vorzeitig beendet, vier Kinder verstarben einige Tage nach der Geburt (3°/oo). In der Kontrollgruppe (C) traten sechs Fälle eines IUFT auf. 11 Kinder verstarben einige Tage nach der Geburt (4°/oo), ns. Eine IUGR fand sich in 20 Frauen der P/E/H-Gruppe (95%) verglichen mit einer Schwangerschaft in der Kontrollgruppe (2%, $p < 0.001$). Alle Frauen mit P/E/H sowie 33 der Frauen aus der Kontrollgruppe erhielten Betamethason zur Lungenreife. 10 Kinder der P/E/H-Gruppe (52,6%) und 15 Kinder der Kontrollgruppe (38,5%), $P < 0.01$ hatten eine Asphyxie; 17 P/E/H (94,5%) und 33 C (84%) ein IRDS, ns; 4 P/E/H (22%) und 14 C (37,8%) PVL, $P < 0.05$; 7 P/E/H (39%) und 10 C (28,6%) IVH, ns; 5 P/E/H (27,8%) und 4 C (10,8%) Zerebralparese, $P < 0.05$; Und 7 P/E/H (38,9%) sowie 26 C Kinder (72,2%) neonatale Sepsis, $P < 0.05$ (Tab.1).

	IUGR	IUFD	neonatal death	Asphyxia	IRDS	Sepsis/infection	IVH	PVL	cerebral palsy	development delay
C-group	1 (2%)	6 (13%) 2 (9,5%)	11 (24%)	15 (38,5%)	33 (84%)	26 (72,2%)	10 (28,6%)	14 (37,8%)	4 (10,8%)	5 (5,4%)
P/E/H-group	20 (95%)***	ns	4 (19%) ns	10 (52,6%)**	17 (94,5%) ns	7 (38,9%)*	7 (39%) ns	4 (22%)*	5 (27,8%)*	1 (7,10%) ns

Tab. 1; Legend: * P<0.05, ** P<0.01. *** P<0.001; ns= not significant, IUGR: intrauterine growth restriction, IUFD: intrauterine fetal death, IRDS: infant respiratory distress syndrome, IVH: intraventricular hemorrhage, PVL: periventricular leucomalacia

Schlussfolgerung

Frühgeborene Kinder in der Gruppe der Schwangeren mit P/E/H erlitten häufiger Wachstumsretardierung, Asphyxie und/oder Zerebralparese als Kinder, die aus anderen Gründen zu früh geboren wurden. Die höhere Inzidenz von Zerebralparesen könnte mit einer signifikanten Häufung einer intrauterinen Asphyxie in der P/E/H-Gruppe assoziiert sein. Gleichzeitig geht die verringerte Inzidenz einer Sepsis mit einer Abnahme des PVL-Auftretens in der P/E/H-Gruppe einher.

Schlagnworte Präeklampsie, neonatales Outcome, extreme Frühgeburtlichkeit

Abstract

Objective

To analyze neonatal outcome after extreme preterm delivery before 27 weeks of gestation in early-onset preeclampsia, eclampsia and HELLP-Syndrome

Study design and Methods

Maternal and neonatal outcome of 21 pregnancies complicated by preeclampsia (P), eclampsia (E) or/and HELLP-Syndrome (H) (Group P/E/H) were compared to the outcome of 45 normotensive women (control group, C) delivered between 23rd and 27th week of gestation at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University Graz. Exclusion criteria were premature rupture of membranes (PROM), intrauterine infection and twin pregnancy. Statistical analysis was performed by χ^2 -Square Test and the $P < 0.05$ was accepted as significant.

Results

The P/E/H-group included 9 women with preeclampsia, 1 woman with eclampsia and 11 women with HELLP-Syndrome. Two of the pregnancies were terminated after IUFD and 4 children died several days after delivery (3°/oo). In the C group, there were 6 cases of IUFD and 11 children died several days after delivery (4°/oo), ns. IUGR occurred in 20 women (95%) of the P/E/H-group compared to one pregnancy (2%) in the C-group ($p < 0.001$). All P/E/H women and 33 C women received betamethasone for lung maturation. 10 children from P/E/H (52,6%) and 15 children from C (38,5%), $P < 0.01$ had asphyxia, 17 P/E/H (94,5%) and 33 C (84%) IRDS, ns, 4 P/E/H (22%) and 14 C (37,8%) PVL, $P < 0.05$, 7 P/E/H (39%) and 10 C IVH (28,6%), ns, 5 P/E/H (27,8%) and 4 C (10,8%) cerebral palsy, $P < 0.05$, and 7 P/E/H children (38,9%) and 26 C children (72,2%) neonatal sepsis, $P < 0.05$ (Tab.1)

	IUGR	IUFD	neonatal death	Asphyxia	IRDS	Sepsis/infection	IVH	PVL	cerebral palsy	development delay
C-group	1 (2%)	6 (13%) 2 (9,5%)	11 (24%)	15 (38,5%)	33 (84%)	26 (72,2%)	10 (28,6%)	14 (37,8%)	4 (10,8%)	5 (5,4%)
P/E/H-group	20 (95%)***	ns	4 (19%) ns	10 (52,6%)**	17 (94,5%) ns	7 (38,9%)*	7 (39%) ns	4 (22%)*	5 (27,8%)*	1 (7,10%) ns

Tab. 1; Legend: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. *** $P < 0.001$; ns= not significant, IUGR: intrauterine growth restriction, IUFD:

intrauterine fetal death, IRDS: infant respiratory distress syndrome, IVH: intraventricular hemorrhage, PVL: periventricular leucomalacia

Conclusion

Children from P/E/H suffer more frequently from growth restriction, asphyxia and cerebral palsy than children after extreme preterm delivery for other reasons. The higher incidence of cerebral palsy could be due to the higher frequency of intrauterine asphyxia. Otherwise, the decreased incidence of sepsis is associated with less PVL in P/E/H.

Keywords preeclampsia, neonatal outcome, extreme prematurity

I. Einleitung

Hypertensive Erkrankungen finden sich in Westeuropa in fünf bis acht Prozent aller Schwangerschaften und stellen eine der häufigsten direkten oder indirekten Todesursachen von Mutter oder Kind dar. Sie sind in bis zu 25% die Ursache für perinatale Mortalität und befinden sich unter den ersten drei Gründen für mütterliche Todesursachen. Im Allgemeinen treten schwangerschaftsassozierte hypertensive Erkrankungen sowohl mit als auch ohne vorbestehendem erhöhten Blutdruck auf und subsumieren die folgenden Krankheitsbilder: Gestationshypertonie, Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, chronische Hypertonie und Pfropfpräeklampsie (1).

Die wichtigsten klinischen mütterlichen Symptome sind Proteinurie, Ödeme und Hypertonie. Die hiermit in Zusammenhang stehende endotheliale Dysfunktion hat eine generelle Neigung zur Vasokonstriktion zur Folge. Dies manifestiert sich klinisch wiederum in Form von Kopfschmerzen, Augenflimmern und Oberbauchschmerzen. Gleichzeitig kann sich das Kind durch die Mangelversorgung der unzureichend ausgebildeten und adaptierten Spiralarterien der Plazenta nicht optimal entwickeln.

Die Schwierigkeit in der klinischen Praxis besteht vor allem darin, die Schwangerschaft für Mutter und Kind so lang wie möglich unter den bestmöglichen Bedingungen aufrecht zu erhalten und den richtigen Zeitpunkt für die Geburt zu wählen.

Eine Frühgeburtlichkeit bei diesen Patienten ist insgesamt häufiger als in einem Kontrollkollektiv. Dennoch stellt sich die Frage inwieweit eine hypertensive Erkrankung während der Schwangerschaft, unabhängig von der assoziierten Frühgeburtlichkeit, das neonatale Outcome beeinflusst.

Eine systematische Untersuchung klinischer Parameter von Frühgeborenen gesunder bzw. von Müttern mit schwangerschaftsassozierten hypertensiven Erkrankungen wurde für das uns vorliegende Patientenkollektiv noch nicht

durchgeführt. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll daher das neonatale Outcome (IUGR, IUFD, NND, Asphyxie, IRDS, Sepsis/Infektion, IVH, PVL, Zerebralparese, Entwicklungsverzögerung) bezogen auf eine Frühgeburtlichkeit bei normalen und hypertensiven Müttern untersucht werden.

I.1 Begriffe und Definitionen

I.1.1 Gestationshypertonie und Präeklampsie

Eine Hypertonie wird ab Blutdruckwerten von über 140/90 bei zweimaliger Messung im Abstand von sechs Stunden diagnostiziert (2).

Die Gestationshypertonie ist eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ohne Proteinurie (2) und wird definiert durch einen Blutdruck von $\geq 140/90$.

Präeklampsische Erkrankungen lassen sich in eine leichtere, klassische Form der Präeklampsie sowie eine schwere Präeklampsie unterteilen.

Hierbei ist eine Präeklampsie durch einen Blutdruck $> 140/90$ und einer Proteinurie von $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$ definiert. Sie tritt nach der 20. Schwangerschaftswoche bei zuvor normotensiven, nicht proteinurischen Schwangeren auf (2). Eine Präeklampsie kann in einigen Fällen auch ohne Proteinurie diagnostiziert werden. So finden sich in dieser Kategorie beispielsweise eine fetale Wachstumsrestriktion, eine Beteiligung der Leber, eine Nierenfunktionsstörung, neurologische Probleme oder hämatologische Störungen, die erstmals nach der 20. Schwangerschaftswoche auftreten. Von der Bezeichnung einer schweren Präeklampsie spricht man, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $> 0,9\text{ g/l}$ oder Oligurie $< 500\text{ ml}/24\text{h}$)
- Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, schwere Oberbauchschmerzen)
- Lungenödem oder Zyanose
- Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie, Hämolyse)
- Neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- Fetale Wachstumsrestriktion
- Blutdruck $\geq 170/110\text{ mmHg}$
- Proteinurie $\geq 5\text{ g}/24\text{h}$ (3).

I.1.2 Eklampsie

Bei der Eklampsie kommt es nach den Vorzeichen einer Präeklampsie oder aber auch mit vorhergehendem Wohlbefinden zu einem tonisch-klonischen Anfall.

Die Ursachen der Eklampsie basieren auf den gleichen pathophysiologischen Mechanismen wie die der Präeklampsie (2). Eine Eklampsie kann auch ohne Präeklampsie, Proteinurie oder Hypertonie auftreten.

I.1.3 HELLP-Syndrom

Die Bezeichnung HELLP beim HELLP-Syndrom steht für Hemolysis, Elevated Liver Enzymes und Low Platelets (4). Das HELLP Syndrom ist eine Variante der Präeklampsie. Dieses Syndrom wird anhand der Laborwerte diagnostiziert und kann von Krankheitsgefühl, rechtsseitigen Bauchschmerzen und Übelkeit begleitet werden. In manchen Fällen treten zentralnervöse Symptome wie Augenflimmern, Doppelbilder und Lichtempfindlichkeit auf. Die Thrombozytenzahl ist mit $<100.000/\mu\text{l}$ erniedrigt und GOT, GPT, LDH, Bilirubin und D-Dimer sind erhöht. Von einem schweren HELLP-Syndrom spricht man, wenn die Thrombozytenzahl auf $<30.000/\mu\text{l}$ fällt (5, 6). Zur Bestimmung werden ein Gerinnungsstatus und eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt. Ein starker Anstieg der D-Dimere, eine fortschreitende Thrombozytopenie und ein Sinken von Antithrombin III weisen auf einen schweren Verlauf hin (7).

I.2 Epidemiologie

Zwei bis sieben Prozent aller Schwangerschaften werden durch eine Präeklampsie kompliziert. Dabei steigt die perinatale Mortalität auf das 5-fache – bei starker Präeklampsie sogar auf 20% (4).

Die Präeklampsie ist die vierthäufigste Ursache für mütterliche Todesfälle. Vor allem die schwere Präeklampsie hat eine hohe maternale und fetale Morbidität und Mortalität (8).

Insgesamt tritt eine Präeklampsie bei ca. 5% aller Schwangeren auf, wobei das Risiko für Frauen afrikanischer oder indischer Herkunft größer ist (2).

I.3 Präeklampsie

I.3.1 Pathogenese&Pathophysiologie

Da im Rahmen eines präeklampischen Krankheitsbildes diverse mütterliche Organsysteme gestört sind, ist ein direkter Einfluss auf das ungeborene Kind

naheliegend: Die uteroplazentare Durchblutung und somit die Sauerstoffversorgung des Kindes sind wesentlich vermindert. Dies kann zu Entwicklungsverzögerungen (intrauterine Wachstumsverzögerung) und in stärkeren Fällen zum intrauterinen Fruchttod führen (4, 9).

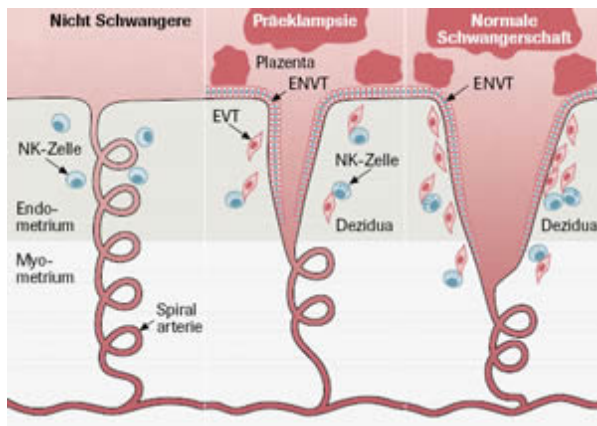


Abbildung 1: Pathogenese der Präeklampsie – Plazentafehlfunktion (10).

Die Ursache der Präeklampsie ist weitgehend unbekannt, doch wird vermutet, dass schon die Einnistung der Plazenta in die Wand der Gebärmutter nur unvollständig stattfindet und es zu Störungen der Angiogenese und somit einer Mangelversorgung des Embryos kommt (Abbildung 1) (10).

Diese Implantationsstörung mit ungenügender Invasion der Spiralarterien durch den Trophoblasten führt zu einer unvollständigen Umwandlung und Dilatation der Arterien. Die dadurch entstehende Ischämie verursacht über die Freisetzung unbekannter toxischer Substanzen eine Schädigung der Endothelzellen bei Arteriolen und Kapillaren der Endstrombahn in verschiedenen Organsystemen (10).

In der Literatur werden drei Hauptfaktoren als ausschlaggebend für die Entstehung der Präeklampsie genannt:

1. Neigung zu Vasospasmus

Die Tunica media der Gefäße reagiert empfindlicher auf vasoaktive Substanzen, was zu Vasospasmen führt und somit zu geringerer Versorgung (2).

2. Immunologische Faktoren

Es ist bekannt, dass die Präeklampsie bei Erstgebärenden häufiger auftritt. Die Wahrscheinlichkeit einer hypertensiven Erkrankung sinkt mit jeder weiteren Geburt. Eine Schwangerschaft mit einem neuen Partner hingegen verhält sich bezüglich des Auftretens einer Präeklampsie wie eine Primiparität. Daher wird vermutet, dass es sich um eine immunologische Reaktion handelt. Da die Hälfte der fetalen Antigene vom Vater stammt, ist die Mutter bei weiteren Schwangerschaften mit zunehmender Wahrscheinlichkeit geschützt.

Für eine ausschlaggebende Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Präeklampsie sprechen zudem histologische Veränderungen der Niere und der Plazenta, die denen einer Vaskulitis ähneln (2).

3. Eikosanoide

Ein weiterer Faktor in der Pathogenese der Präeklampsie ist die Tatsache, dass das Verhältnis zwischen Prostaglandin E1 und Prostazyklin gestört ist. Diese Eikosanoide führen zu einer Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation. Gleichzeitig findet sich ein erhöhter Thromboxanspiegel, der eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation verursacht (2).

Weitere Faktoren, wie beispielsweise von Dekker und Sibai vorgeschlagen, sind genetische Einflüsse aber auch die Toxizität von vLDL auf das vaskuläre System. Aufgrund des hohen Energiebedarfs während der Schwangerschaft kommt es zur Mobilisierung nicht-esterifizierter Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Deren Bindung an Albumin reduziert die Verfügbarkeit dieses wichtigen Proteins und führt zu einer Erhöhung des vLDL Spiegels (11).

Nichtsdestotrotz lässt sich festhalten, dass trotz intensiver Erforschung der Pathophysiologie von P/E/H-Gestosen längst nicht alle relevanten Faktoren in der Genese dieser Krankheitsbilder bekannt sind.

I.3.2 Risikofaktoren

Für die Entstehung einer Präeklampsie gibt es einige prädisponierende Faktoren wie thrombophile Gerinnungsstörungen, Primiparität, ein niedriger sozialer Status und chronische Erkrankungen, die zu Gefäßveränderungen führen (z.B. Diabetes

mellitus, Hypertonie, Nierenerkrankungen und Immunologische Erkrankungen wie Systemischer Lupus Erythematodes oder das Antiphospholipidsyndrom). Auch genetische Faktoren sind entscheidend – so steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Präeklampsie sofern die Mutter bereits an Präeklampsie erkrankt war (2).

Ein weiterer Hinweis auf die Immunologische Genese des Krankheitsbildes, in dem eine unzureichende Adaptation durch die Reaktion des mütterlichen Immunsystems als ausschlaggebend angenommen werden kann, ist die Tatsache, dass 2/3 aller Präeklampsien bei Erstgebärenden auftreten. Erstgeburtlichkeit ist damit einer der wichtigsten Risikofaktoren.

Geburtshilfliche Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle bei der Prädisposition für eine Präeklampsie-Erkrankung. Assoziiert werden Geminigraviditäten, die Blasenmole und der fetale Hydrops. Eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt das Alter der Mutter: Es findet sich eine signifikante Häufung, wenn die Schwangere jünger als 18 oder älter als 35 Jahre ist (10).

I.3.3 Ausprägung in verschiedenen Organen

Zu den betroffenen Systemen gehören das Zentrale Nervensystem (ZNS), die Augen (Retina), die Lunge, Kardiovaskuläres System, Nieren, Gerinnung und die Plazenta (2).

Durch die Minderperfusion in der Plazenta erhöht sich das Risiko für eine Frühgeburt, intrauterine Mangelentwicklung sowie Wachstumsrestriktion und in sehr ausgeprägten Fällen des intrauterinen Fruchttods (2).

I.3.4 Diagnose

Neben den klinischen Symptomen einer Hypertonie wie Schwindel, Kopfschmerz oder Sehstörungen, ist die Messung des Blutdrucks ausschlaggebend in der Diagnostik. Ein Blutdruck $> 140/90$ oder eine Steigerung des Blutdrucks (MAP) um $> 30/15$ in Kombination mit einer Proteinurie gilt als beweisend für das Auftreten einer Präeklampsie. Das Krankheitsbild lässt sich zudem anhand von neuen Serumparametern mit einer hohen Sensitivität und Spezifität diagnostizieren. Veränderungen in den Blutspiegeln von placental growth factor (PLGF), anti-angiogenetischem Faktor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) und vascular

endothelial growth factor (VEGF-Rezeptor-1) können ergänzend zum klinischen Symptombild, Blutdruckmessungen und Harn-Proteinbestimmungen zur Diagnostik beitragen (12, 13).

I.3.5 Therapie

Die einzige kausale Therapie einer Präeklampsie ist die Entbindung. Als Therapie wichtig sind antihypertensive Maßnahmen, Calcium als Anfallsprophylaxe im Sinne eines expektativen Vorgehens für die Stabilisation und die Lungenreife (14). Die weitere Therapie besteht aus allgemeinen Maßnahmen, Bettruhe (v.a. in Seitenlage), eiweiß- und vitaminreiche Diät, und Überwachung des fetalen Zustandes. Bei einer Eklampsie ist eine Intensivtherapie mit Monitoring, Antikonvulsiva, Antihypertensiva und gegebenenfalls eine Beendigung der Schwangerschaft anzustreben (15).

Eklampsie: Intensivüberwachung -> Reizabschirmung gegenüber Lärm, grellem Licht und Schmerz, laufende Messung von Puls und Blutdruck; Kontrolle des zentralen Venendruckes (ZVD), Messung der Urinausscheidung (Dauerkatheter), Bestimmung der Laborparameter im Blut und Urin sowie Intensivtherapie mit antikonvulsiver Therapie in Form von hochdosiertem Magnesium (10).

I.4 Die Plazenta

In den ersten 10 Wochen der Schwangerschaft lebt der Embryo mit wenig Sauerstoff, ernährt von endometrialen Drüsen. Danach bilden sich die Gefäße im intervillösen Raum aus und perfundieren die Plazenta (16, 17). Durch die gestörte Trophoblastinvasion kommt es zu einer verminderten Ausbildung der Gefäße in der Plazenta. Als Folge entsteht ein Ungleichgewicht der angiogenetisch und antiangiogenetisch wirksamen Faktoren (VEGF, PLGF) an der maternal-fetalen Grenzfläche.

Bei der Ausbildung der Spiralarterien in der Schwangerschaft wird das Endothel durch den Trophoblast ersetzt und die innere Gefäßwand sowie die glatte Muskelschicht der Media durch den Trophoblast und eine fibrinhaltige Matrix. Durch diese physiologischen Veränderungen vergrößert sich das Lumen der Arterien und es erhöht sich die Durchblutung der Plazenta (18).

Diese normale Plazentation findet bei präeklampsischen Frauen nicht oder nur unzureichend statt und es kommt nur in einem Teil der Gefäße zur Umwandlung (18). Abbildung 2 zeigt den extravillösen Trophoblasten, der für die Dilatation der

Arterien eine wichtige Rolle spielt. Ohne die Trophoblastinvasion ist eine ungenügende Dilatation der Spiralarterien zu beobachten (9).

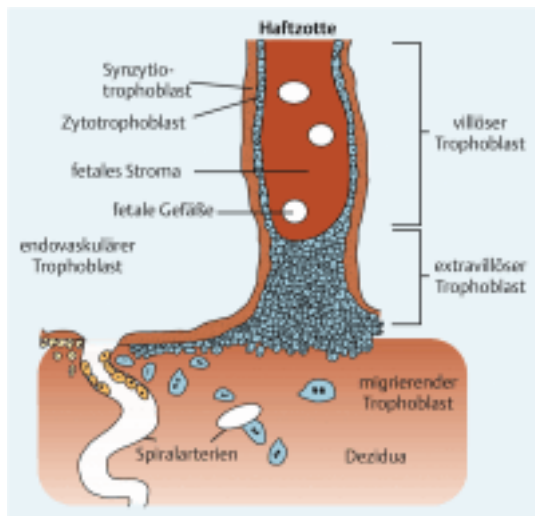


Abbildung 2: Extravillöser Trophoblast (9, 19).

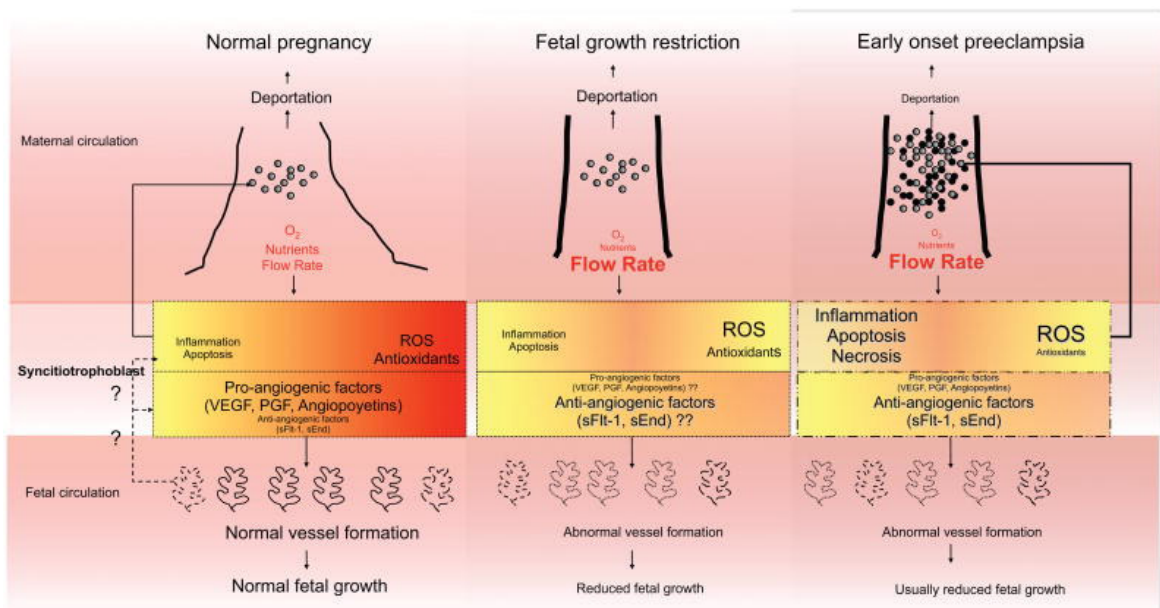


Abbildung 3: Schema zur Plazentation (17).

Die beiden wichtigen Parameter bei der Präeklampsie sind auf der einen Seite der oxidative Stress der Plazenta und andererseits der maternale systemische Entzündungsprozess (20).

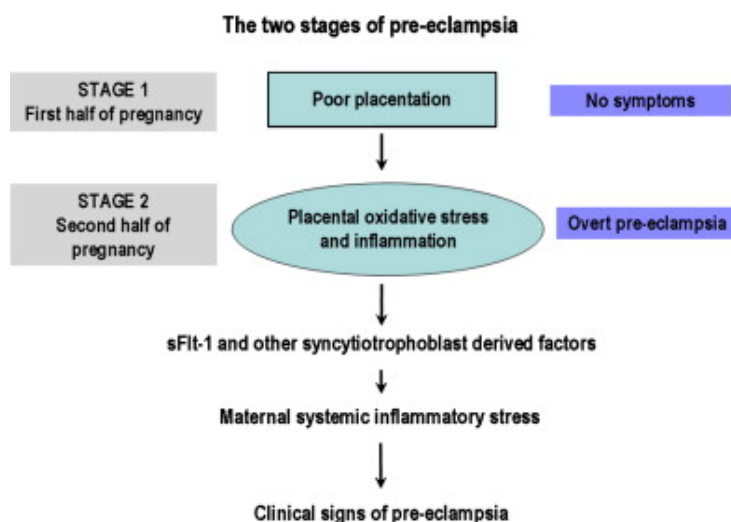


Abbildung 4: Die zwei Stadien der Pre-Eklampsie (20).

Die Pathogenese der Präeklampsie ist demzufolge nicht nur die Hypertension, sondern auch die schlechte Gewebedurchblutung durch Vasospasmus. Dies wiederum führt zur Erhöhung des peripheren Widerstands und Blutdrucks.

1.5 Frühgeburtlichkeit

Weltweit wird eines von zehn Neugeborenen zu früh geboren (21). Nach der Definition der WHO gelten alle lebend geborenen Kinder als Frühgeborene, die vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche oder dem 260. Schwangerschaftstag und mit einem Geburtsgewicht über 500 Gramm geboren werden sowie alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 Gramm. Die Frühgeburt kommt in Deutschland mit einer Häufigkeit von 7% vor und wird eingeteilt nach Schwangerschaftsdauer. Weniger als 29 Schwangerschaftswochen gelten als extrem präterm, < 34.SSW die frühe Frühgeburt und > 34.SSW als späte Frühgeburt.

Ursachen können Infektion, Uterusfehlbildung, Plazentationsstörung, fetale Fehlbildung, psychosoziale Faktoren wie Multiparität und mütterliches Alter <18 oder >35, Mehrlinge oder iatrogen sein. Generell kann die Schwangere prophylaktisch über Risikofaktoren aufgeklärt werden und eine Frühdiagnostik durch vaginale pH-Bestimmung zur Früherkennung ascendierender Infektionen durchgeführt werden. Sind Hinweise auf eine drohende Frühgeburt erkennbar, z.B. vorzeitige Wehentätigkeit (CTG) oder Verkürzung der Zervixlänge (Ultraschall), wird körperliche Schonung, gegebenenfalls eine antibiotische Therapie, die Tokolyse zur temporären Schwangerschaftsverlängerung und die Lungenreifeinduktion durchgeführt (22).

I.5.1 Extreme Frühgeburtlichkeit

Vor der 29. SSW gilt eine Frühgeburt, auch Partus prematurus oder immaturus genannt, als extrem präterm (22).

II. Material und Methoden

Das Ziel dieser Studie ist es, retrospektiv das maternale und neonatale Outcome von extrem Frühgeborenen mit und ohne Präeklampsie, Eklampsie und/oder HELLP-Syndrom zu untersuchen.

II.1 Datenerhebung und Datendokumentation

An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz werden in speziellen Datenbanken – MEDOCS, PIA/View Point - verschiedene Parameter und Ereignisse der Schwangerschaften eingegeben und gespeichert. Im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung wurden für diese Studie bestimmte Parameter in eine neu angelegte Datenbank eingetragen.

Dafür wurden die Daten von Mutter und Kind in den Jahren 2004 bis 2011 einbezogen. Eine Gruppe bilden Schwangerschaften mit Geburt zwischen der 23. und 27. Schwangerschaftswoche und einer Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom. Die Kontrollgruppe setzt sich zusammen aus Patientinnen, die ebenfalls eine Frühgeburt zwischen der 23. und 27. Woche hatten, aber keine Präeklampsie.

II.2 Einschlusskriterien

Es wurden die Mütter eingeschlossen, deren Kinder vor der 27. Schwangerschaftswoche geboren sind. Derzeit liegt die Überlebensgrenze für Frühgeborene bei der 23. Schwangerschaftswoche. Demzufolge sind alle Frühgeborenen eingeschlossen, die zwischen der 23. und 27. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

II.3 Ausschlusskriterien

Schwangerschaften mit einem vorzeitigen Blasensprung, intrauterinen Infektionen oder einer Zwillingsschwangerschaft werden von der Studie ausgeschlossen, da hierbei nicht festgestellt werden kann, ob die Ursache für die extreme Frühgeburt darauf zurückzuführen ist oder auf die hypertensive Erkrankung.

II.4 Untersuchte Parameter

Zu Anfang wurde eine Liste mit Patientinnen der Geburtshilfe erstellt, die zwischen der 23. und 27. SSW an der Geburtshilflichen Klinik Graz entbunden haben. Es

wurde das Geburtsdatum und Alter sowie die folgenden maternalen und neonatalen/kindlichen Parameter dokumentiert.

- Maternale Parameter:
 - Geburtsdatum
 - Alter
 - Ethnizität
 - Entbindungsdatum
 - Gravidität
 - Parität
 - Diagnose, Indikation für vorzeitige Entbindung
 - präexistente Erkrankungen
 - vorherige Schwangerschaft
 - Nikotinabusus
 - Adipositas
 - Risikofaktoren
 - Thrombophilie
 - Abstriche

- Neonatale/kindliche Parameter:
 - fetale Auffälligkeiten
 - Biometrie
 - Doppler der Uterinarterien
 - Doppler der Umbilikalarterien
 - Cardiotokographie
 - Fruchtwasser
 - Plazentastruktur
 - Plazentahistologie
 - Intrauteriner Fruchttod
 - Tokolyse
 - Lungenreife
 - Schwangerschaftswoche + Tag bei der Entbindung
 - Geburtsmodus

- Kindsdaten (Geschlecht, Geburtsgewicht, APGAR, pH Arterie/ Vene)
- Perzentile
- IUGR
- Tod postpartum
- IRDS
- Surfactantgabe
- Asphyxie
- Zerebralparese
- Entwicklungsverzögerung
- Sepsis/Infektion
- IVH
- PVL
- ROP
- NEC
- Mekoniumtransportstörungen

II.5 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Folgende statistische Methoden kamen zum Einsatz: Für den generellen Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen wurde ein gepaarter student T-Test bzw. ein 1-way ANOVA-Test verwendet.

Die Tabellen wurden mit Microsoft Excel und Microsoft Word, die Abbildungen mit Systat SigmaPlot erstellt.

III. Ergebnisse

Bestandteil dieser retrospektiven Studie sind alle zwischen der 23. und 27. Woche entbundenen Neugeborenen an der Universitätsklinik Graz sowie deren Mütter von 2004 bis 2011.

Patientinnen mit Frühgeborenem zwischen der 23. und 27. Schwangerschaftswoche wurden bei Auftreten einer Präeklampsie, Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms der P/E/H-Gruppe zugeordnet. 70 Patientinnen ohne Schwangerschaftsgestose bei gleichzeitiger Frühgeburtlichkeit dienen als Kontrollgruppe (Siehe Material&Methoden).

Von der weiteren Auswertung wurden drei Fälle mit Interruptio wegen Trisomie, Interruptio aufgrund des Verdachts auf Syndrom bei Chromosom 9 ausgeschlossen.

Von den 33 Patientinnen der Präeklampsie-Gruppe wurden sieben Gemini-Schwangerschaften in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei den 70 Patientinnen der Kontrollgruppe entfallen aufgrund der Ausschlusskriterien die Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung, intrauteriner Infektion (Amnioninfektionssyndrom) und die Mehrlingsschwangerschaften. Insgesamt sind daher 21 Patientinnen Bestandteil der P/E/H-Gruppe und 46 Patientinnen in der Kontrollgruppe.

Im Folgenden wird das neonatale Outcome der extrem Frühgeborenen mit Präeklampsie und der extrem Frühgeborenen gesunder Mütter (Kontrollgruppe) beschrieben und verglichen.

III.1 Daten zur Mutter und Schwangerschaft

III.1.1 Alter der Mutter

Das mittlere Alter der Mütter mit extremer Frühgeburtlichkeit zwischen der 23. – 27. Schwangerschaftswoche liegt bei 30.13 ± 0.8 Jahren bei einem Median von 30 Jahren.

Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossenen Mütter mit extrem frühgeborenen Kindern.

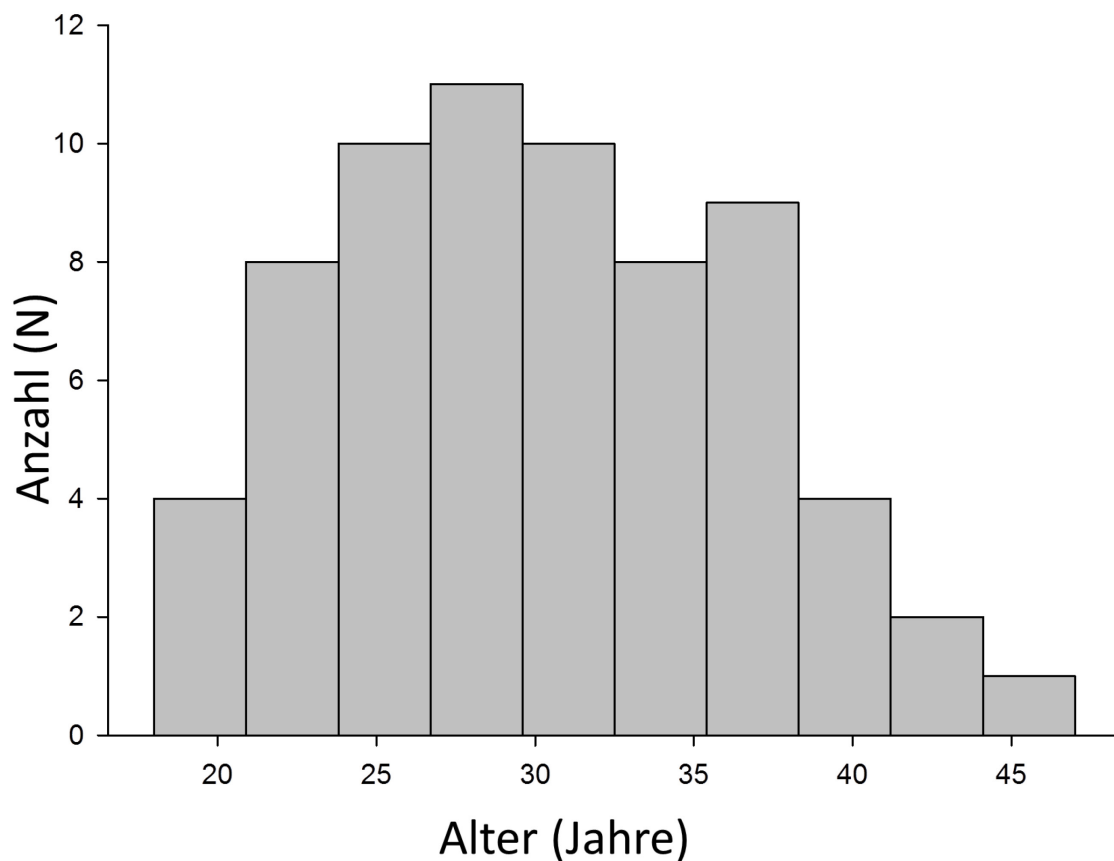


Abbildung 5: Histogramm Altersverteilung (n=67).

Die separate Auswertung des mittleren Alters in beiden untersuchten Gruppen findet sich im Rahmen einer Histogramm-Analyse in Abbildung 6 und Abbildung 7. Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, sind die Mütter der P/E/H-Gruppe im Mittel 29 ± 1.5 Jahre (bei einem Median von 27 Jahren) alt.

Die Jüngste Frau der P/E/H-Gruppe ist 19, die älteste Frau der P/E/H-Gruppe ist 40 Jahre alt.

P/E/H-Gruppe

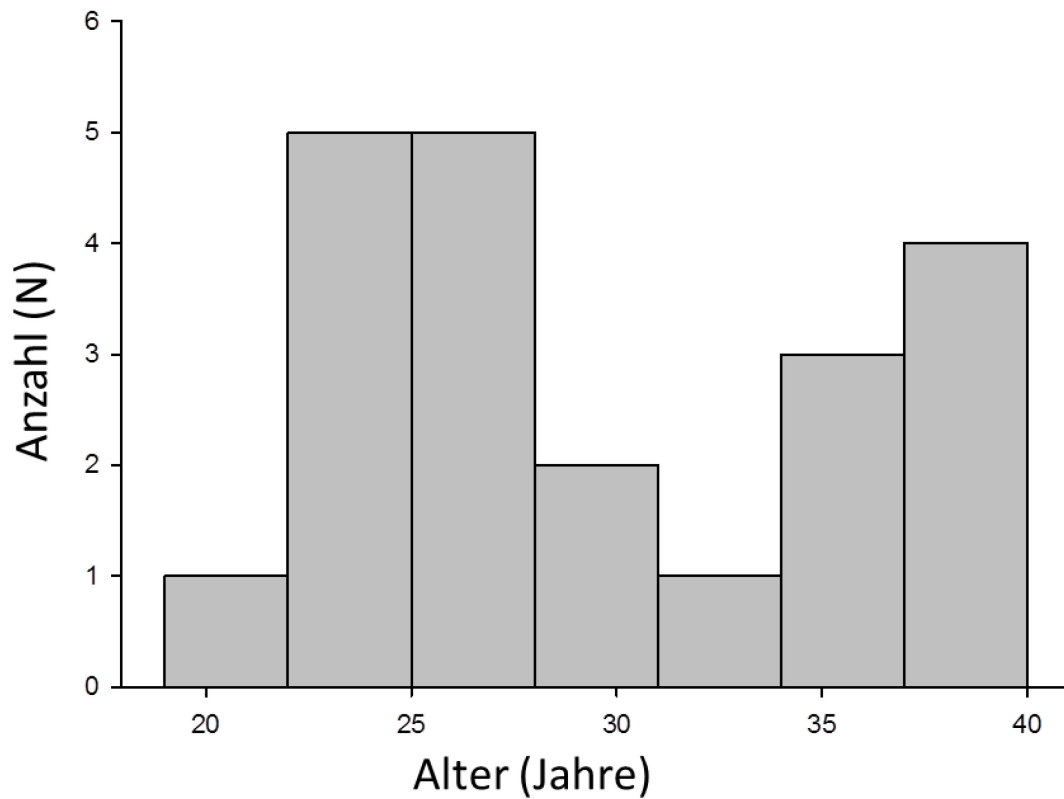


Abbildung 6: Altersverteilung Präeklampsie-Gruppe.

Abbildung 7 verdeutlicht die homogene Altersverteilung der Frauen der Kontrollgruppe. Im Mittel sind diese 30.5 ± 1.0 Jahre alt. Der Median des Alters der Kontrollgruppe liegt bei 30 Jahren. Die jüngste Frau der Kontrollgruppe ist 18 und die älteste Frau ist 47 Jahre alt.

Kontrollgruppe

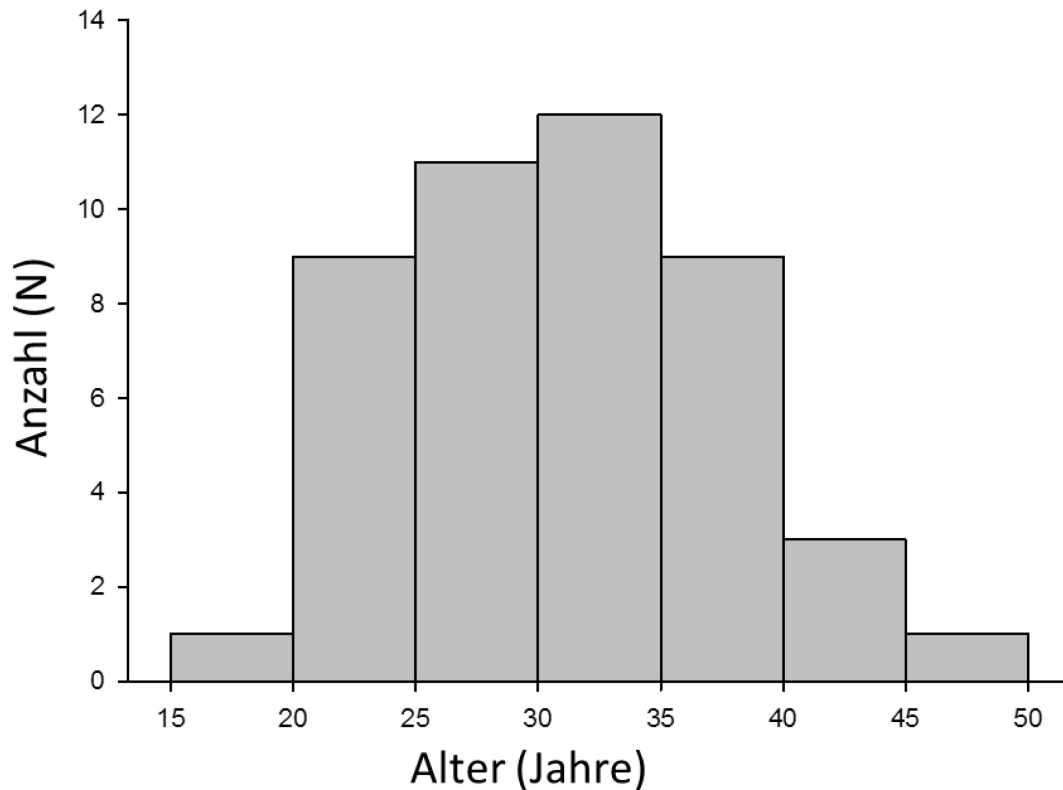


Abbildung 7: Altersverteilung Kontrollgruppe.

III.1.2 Gravität/Parität

Zwischen der P/E/H- und der Kontrollgruppe findet sich ein nicht signifikanter Unterschied in der absoluten Anzahl vorbeschriebener Schwangerschaften (Gravität) (2.15 ± 0.18 vs. 1.85 ± 0.28 in der Präeklampsiegruppe, $p > 0.05$)

Gleichzeitig findet sich ein signifikanter Unterschied der Parität zwischen den Gruppen:

Schwangerschaften der P/E/H-Gruppe haben seltener einen positiven Ausgang als die der Kontrollgruppe (0.8 ± 0.28 vs. 1.7 ± 0.14 , $p < 0.05$).

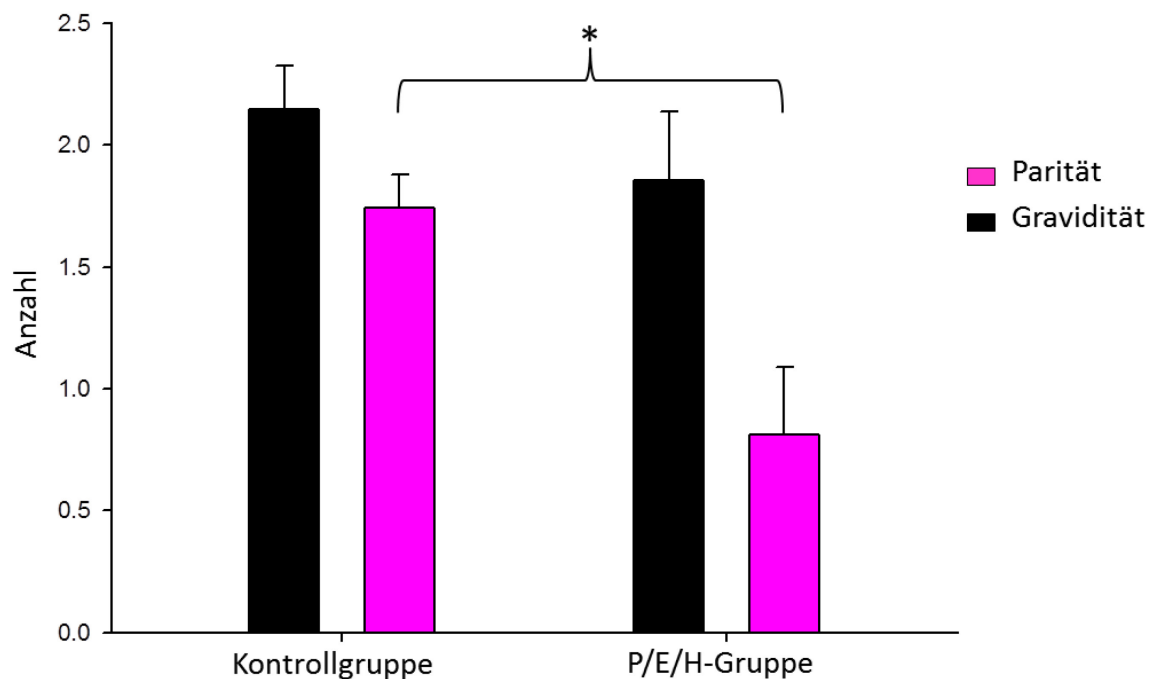


Abbildung 8: Gravidität und Parität von Kontrollgruppe und P/E/H-Gruppe im Vergleich.

Insgesamt waren in der Präeklampsiegruppe 12 (57,1%) Frauen erstmalig schwanger, bei fünf (23,8%) Frauen war es die 2. Schwangerschaft, bei zwei (9,5%) Frauen war es die 3. Gravidität. Bei zwei weiteren Frauen (9,5%) handelte es sich um die 5. Schwangerschaft. Bei drei Schwangerschaften kam es zum wiederholten Male zum Auftreten einer P/E/H. Eine Patientin ist Status post Interruptio bei Anhydramnion.

In der Kontrollgruppe waren 19 (41,3%) Frauen zum ersten Mal schwanger, bei sieben (15,2%) Frauen war es die 2. Gravidität, bei neun (19,6%) Frauen die 3. und bei vier (8,7%) Frauen die vierte Schwangerschaft. Weitere fünf Frauen (10,9%) waren zum 5. Mal schwanger und bei Zweien (4,4%) war es die 6. Schwangerschaft. Bei fünf Frauen aus der Kontrollgruppe ist ein Abortus, bei einer Frau ein HELLP-Syndrom und bei sechs Frauen eine Sectio in vorherigen Schwangerschaften dokumentiert.

Gravidität P/E/H-Gruppe (n=21)		Gravidität Kontrollgruppe (n=46)	
I	12 (57.1%)	I	19 (41.3%)
II	5 (23.8%)	II	7 (15.2%)
III	2 (9.5%)	III	9 (19.6%)
		IV	4 (8.7%)
V	2 (9.5%)	V	5 (10.9%)
		VI	2 (4.4%)

Tabelle 1: Häufigkeit der Gravidität in P/E/H- und Kontrollgruppe.

Parität P/E/H-Gruppe (n=21)		Parität Kontrollgruppe (n=46)	
Nullipara	13 (61.9%)	Nullipara	1 (2.2%)
Primipara	4 (19.1%)	Primipara	23 (50%)
Bipara	2 (9.5%)	Bipara	8 (17.4%)
Multipara	2 (9.5%)	Multipara	14 (30.4%)

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Parität in P/E/H- und Kontrollgruppe.

In der P/E/H-Gruppe finden sich 13 Erstgebärende (Nullipara), vier Frauen hatten bereits eine Geburt (Primipara), zwei Frauen mit zwei Geburten (Bipara) und zwei Frauen mit mehr als zwei Geburten (Multipara).

In der Kontrollgruppe konnten häufiger Frauen mit vorherigen Geburten gefunden werden: 23 Frauen sind Primipara. Nur eine Frau ist Erstgebärende (Nullipara) und acht Frauen hatten bereits zwei vorhergehende Geburten. 14 Frauen sind mit mehr als zwei erfolgreichen Geburten (Multipara) verzeichnet.

Drei Frauen der P/E/H-Gruppe hatten in der vorherigen Schwangerschaft schon eine hypertensive Erkrankung und eine Frau mit Interruptio aufgrund massiver IUGR und Anhydramnie. Die Kontrollgruppe zeigte in vorherigen Schwangerschaften einmal das Auftreten einer hypertensiven Erkrankung und fünfmal einen Abort.

Die hypertensiven Erkrankungen werden in die Diagnosen, HELLP-Syndrom, Eklampsie, Präeklampsie unterteilt. In Abbildung 9 ist die Häufigkeit des Auftretens der drei Erkrankungen in der P/E/H-Gruppe im Vergleich zur normotensiven Kontrollgruppe anhand ihrer Häufigkeit dargestellt.

III.1.3 Verteilung der Einschlusskriterien im Patientenkollektiv

Schwangerschaften aufgeteilt nach maternaler Erkrankung:

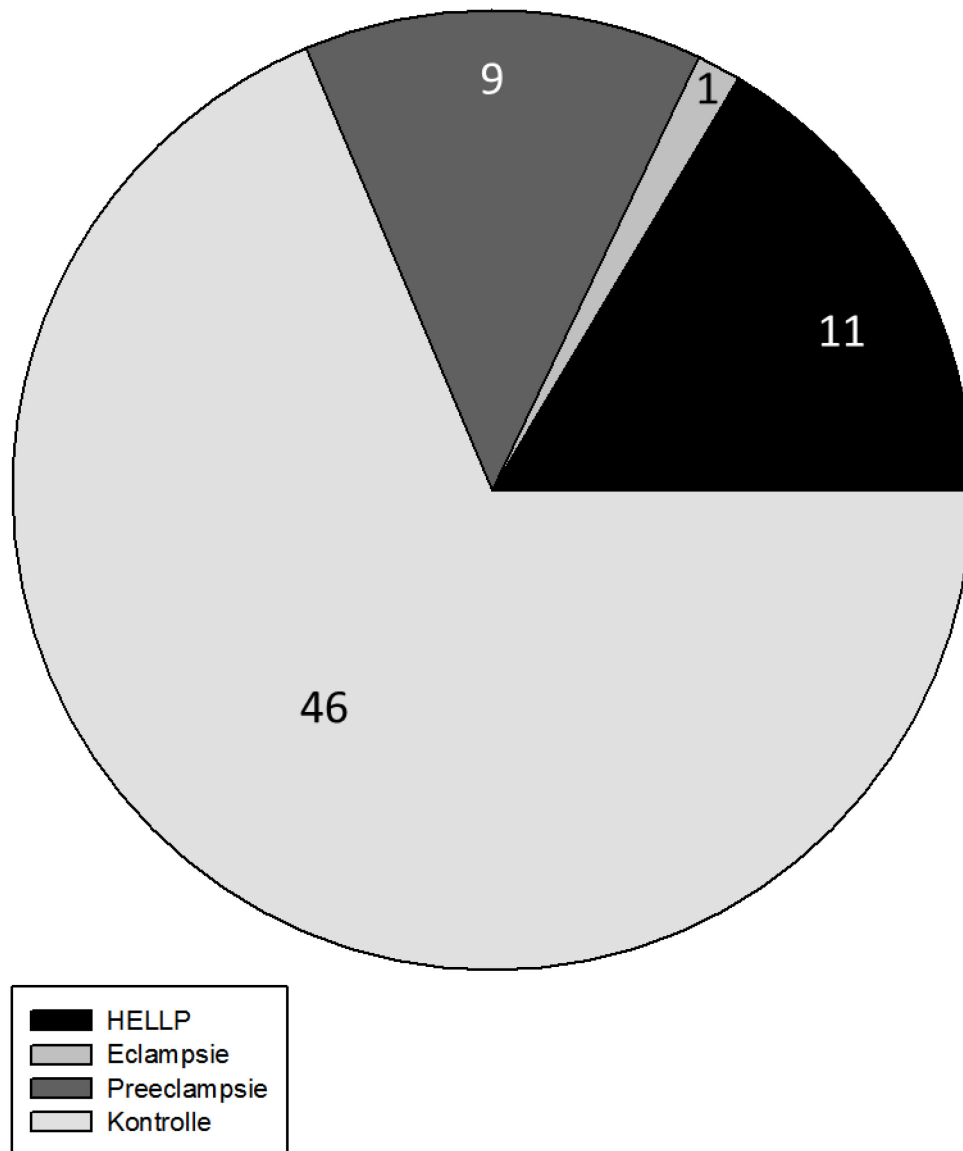


Abbildung 9: Schwangerschaften der P/E/H-Gruppe aufgeteilt nach Diagnosen.

Von den 21 Frauen der P/E/H-Gruppe hatten neun Frauen eine Präeklampsie, wobei es sich in acht Fällen um eine schwere Präeklampsie und in einem Fall um eine mäßige Präeklampsie handelte. Bei einer Frau wurde eine Eklampsie diagnostiziert. Die Diagnose HELLP-Syndrom wurde bei 11 Frauen gestellt. Das HELLP-Syndrom ist somit die häufigste Diagnose der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft in dieser Gruppe (Abbildung 9).

Klinische Auffälligkeiten in der Kontrollgruppe waren gemäß den Einschlusskriterien in diese Studie, eine vorzeitige Wehentätigkeit ohne Infektionszeichen, die dann zur Frühgeburt führte. Die Diagnose vorzeitige

Wehentätigkeit konnte in der Kontrollgruppe (n=46) 33-mal gestellt werden, davon hatte eine Frau zusätzlich einen Fruchtblasenprolaps. Eine weitere Patientin hatte einen Fruchtblasenprolaps mit Zervixinsuffizienz. Bei fünf Frauen fand sich eine vorzeitige Plazentalösung, bei drei Frauen eine Zervixinsuffizienz und bei zwei weiteren Frauen ein Fruchtblasenprolaps. Außerdem wurde bei zwei Frauen die Diagnose intrauterine Asphyxie bzw. intrauterine Asphyxie mit Fruchtblasenprolaps gestellt, die gleichzeitig ein pathologisches CTG mit abnormer fetaler Herzfrequenz und Nabelschnurumschlingung zeigten. Des Weiteren hatte eine Frau eine placenta praevia mit blutigem Fruchtwasser.

III.1.4 Hypertensive Erkrankungen bei einer vorherigen Schwangerschaft

In der Präeklampsiegruppe ist bei drei Frauen das Auftreten einer Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft bekannt. Bei einer weiteren Frau kam es in der Vorschwangerschaft zur Interruptio aufgrund von Anhydramnie und massiver IUGR.

III.1.5 Weitere Vorerkrankungen der Mutter

Erwähnenswert ist außerdem eine Patientin mit Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, die in ihrer aktuellen Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom entwickelt hat.

Im folgenden Diagramm (Abbildung 10) wird die Häufigkeit des Vorhandenseins eines Antiphospholipid-Syndroms in der P/E/H-Gruppe dargestellt. Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) trat bei drei Frauen der P/E/H-Gruppe auf.

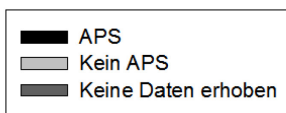
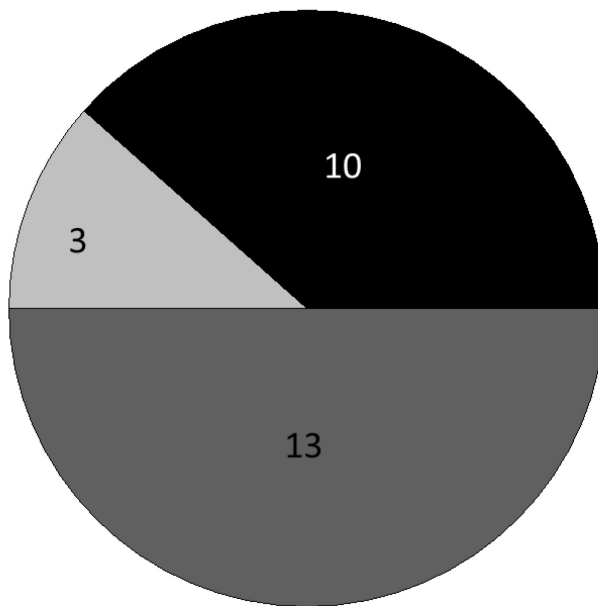


Abbildung 10: Häufigkeit des Auftretens eines Antiphospholipid-Syndroms in der P/E/H-Gruppe.

Des Weiteren zeigte sich bei fünf Frauen der P/E/H-Gruppe eine MTHFR-Mutation. In der Kontrollgruppe traten bei einer Frau eine Thrombozytose und bei einer weiteren Patientin eine APC-Resistenz auf.

III.2 Die Geburt und Perinatalperiode

In diese Studie wurden alle Geburten eingeschlossen, die zwischen der 23. bis einschließlich 27. Schwangerschaftswoche stattgefunden haben.

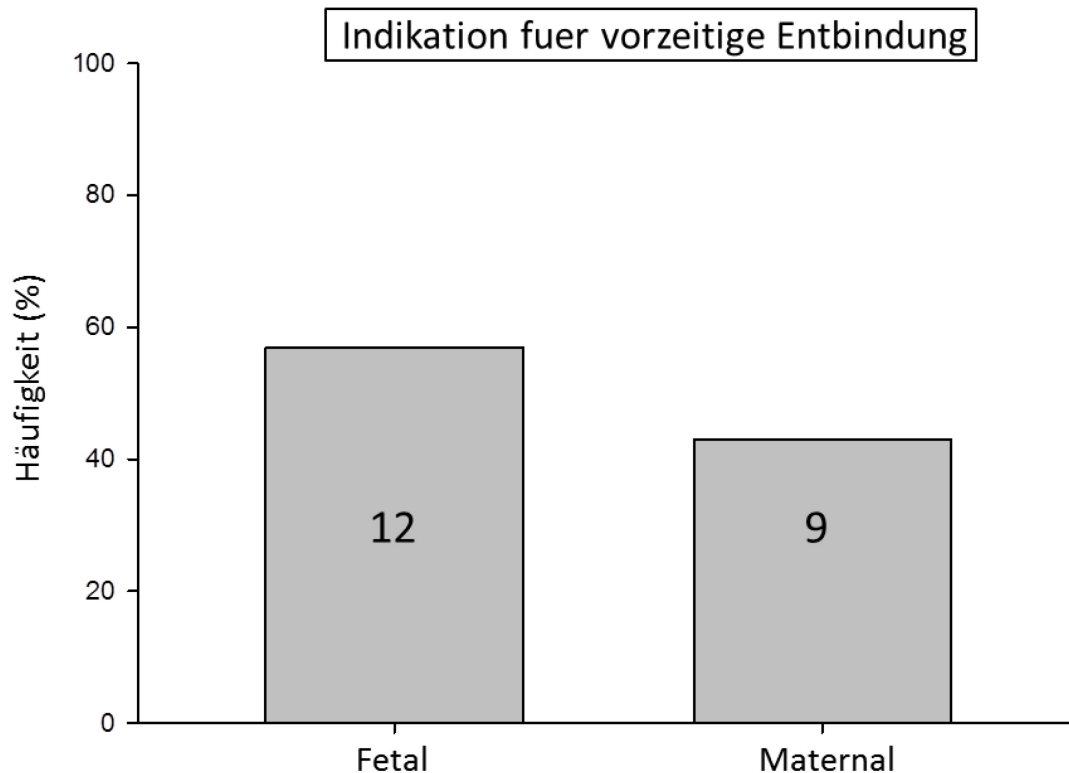


Abbildung 11: Ursachen der Indikation für die vorzeitige Entbindung.

Es finden sich sowohl mütterliche als auch kindliche Indikationen für das Einschlusskriterium „vorzeitige Entbindung“. Abbildung 11 zeigt die Anzahl fetaler bzw. maternaler Indikationen für eine vorzeitige Entbindung in der P/E/H-Gruppe. Nahezu 60 % aller vorzeitigen Entbindungen hatten eine kindliche Ursache.

In der P/E/H-Gruppe wurde die Indikation zur Geburt sieben Mal aus maternaler Ursache gestellt und zwölf Mal wegen fetaler Ursachen. Sechsmal wurde ein pathologisches CTG mit beginnender Zentralisation festgestellt, fünfmal ein pathologischer Doppler und CTG und einmal eine Bradykardie. Die Ursachen für die Entbindung bei der Kontrollgruppe lagen hauptsächlich bei der vorzeitigen Wehentätigkeit mit 33 Fällen. Des Weiteren trat sechsmal eine vorzeitige Plazentalösung, fünfmal ein Fruchtblasenprolaps, dreimal eine Zervixinsuffizienz, zweimal drohende intrauterine Asphyxie und einmal eine Plazenta praevia auf.

Bei den vorzeitigen Entbindungen aus maternaler Indikation war das CTG in allen sieben Fällen ohne Befund. Die fetale Indikation zeigte zehnmal ein pathologisches CTG mit Bradykardie, Tachykardie oder Dezelerationen. In zwei Fällen war das CTG ohne Befund, jedoch die Dopplermessung pathologisch.

III.2.1 Fruchtwasser

Die Untersuchung des Fruchtwassers in der P/E/H-Gruppe war in 12 (von 21) Fällen unauffällig. In sieben Fällen wurde die Diagnose eines Oligohydramnions gestellt. Des Weiteren wurden einmal ein Anhydramnion und einmal ein Polyhydramnion dokumentiert. In der Kontrollgruppe waren 33 der 46 Fälle unauffällig. Fünf Fälle eines Oligohydramnions und drei Fälle eines Polyhydramnions wurden dokumentiert. Des Weiteren fanden sich ein Anhydramnion und ein missfärbig grünes Fruchtwasser-Bild.

III.2.2 Zeitpunkt der Geburt

Die Geburt fand in der P/E/H Gruppe am Häufigsten in der 25. Schwangerschaftswoche statt (acht Geburten). In der 26. SSW und 27. SSW kam es je zu fünf bzw. vier Geburten. In der 24. Schwangerschaftswoche waren es drei Geburten und in der 23., sehr frühen SSW eine Geburt.

In der Kontrollgruppe wurden sowohl in der 24. als auch in der 26. SSW jeweils 12 Kinder geboren. In der 23. Schwangerschaftswoche kam es zu 10 Geburten, in der 25. SSW zu neun und in der 27. Woche zu drei Geburten (Vergleiche Tabelle 3).

SSW	P/E/H	Control
23	1	10
24	3	12
25	8	9
26	5	12
27	4	3

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Geburten in der jeweiligen Gruppe.

Zusammenfassend findet sich in der P/E/H-Gruppe, verglichen zur Kontrolle, ein Trend zu einem späteren Entbindungstermin (Siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).

(25.69 ± 0.23 in der P/E/H-Gruppe vs. 25.06 ± 0.19 Schwangerschaftswochen in der Kontrollgruppe; $n=21$ P/E/H und $n=46$ Kontrollschwangerschaften, $p=0.05$).

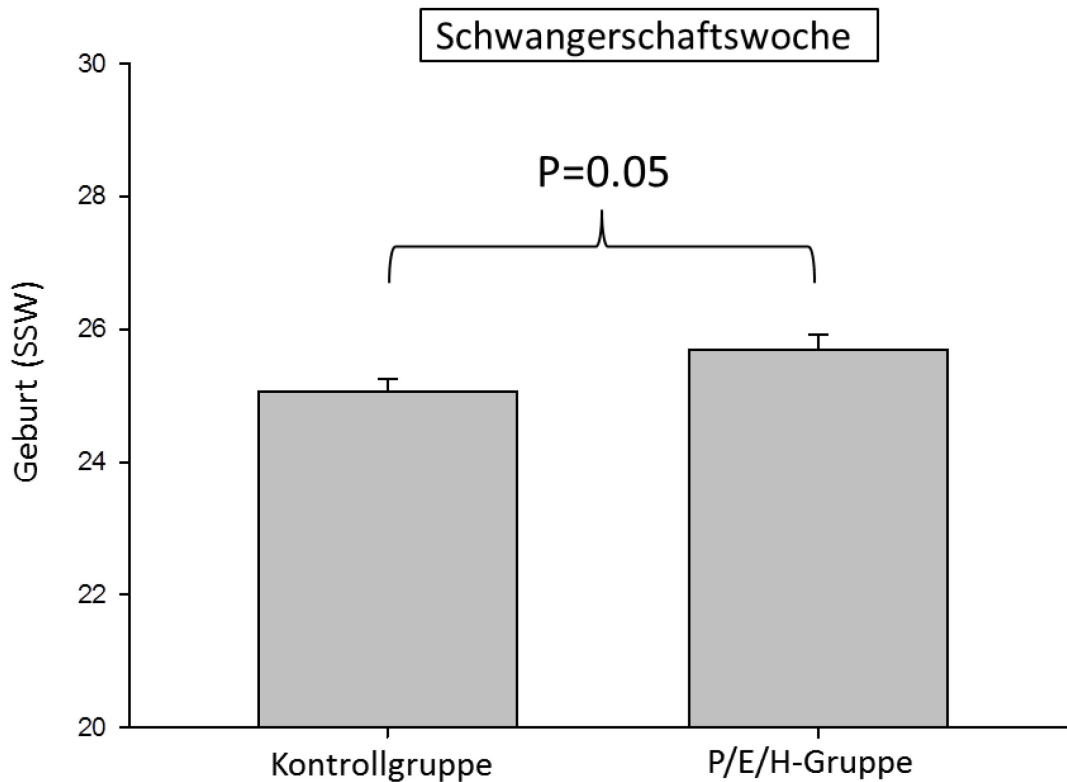


Abbildung 12: Vergleich des Zeitpunktes der Entbindung zwischen Kontroll- und P/E/H-Gruppe.

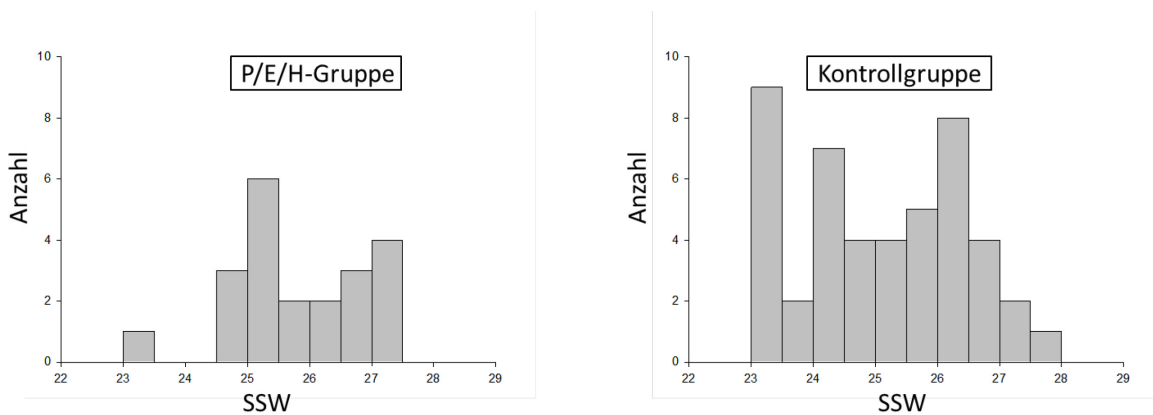


Abbildung 13: Histogramm-Analyse zum Vergleich des Zeitpunktes der Entbindung zwischen Kontroll- und P/E/H-Gruppe.

Im folgenden Diagramm ist die Häufigkeitsverteilung aller Frühgeborenen auf die jeweiligen Schwangerschaftswochen 23 bis 27 ersichtlich. Die meisten Geburten fanden in der 25. und 26. Schwangerschaftswoche statt.

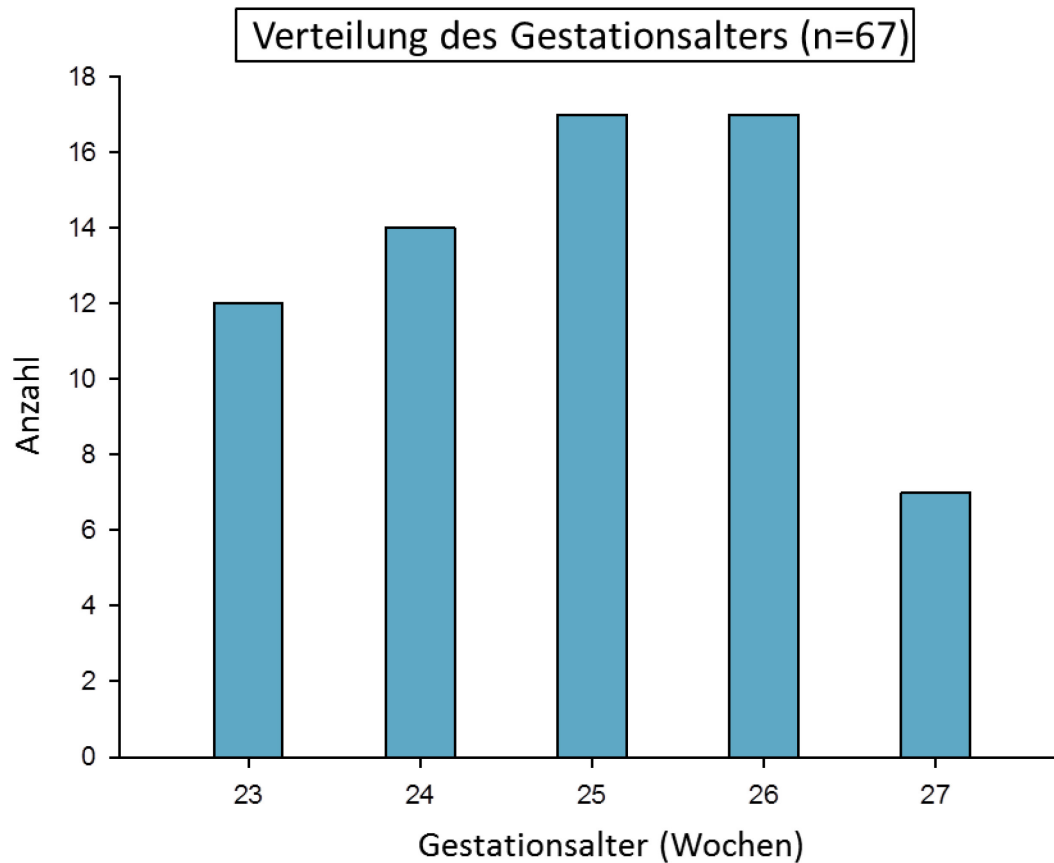


Abbildung 14: Verteilung der Frühgeborenen auf die jeweilige Schwangerschaftswoche 23 bis 27.

III.2.3 Geburtsmodus

In der P/E/H-Gruppe wurde bei 19 (90.5%) Frauen eine Sectio durchgeführt und zweimal (9.5%) spontan entbunden. Die Verteilung des Geburtsmodus bei der Kontrollgruppe ist ausgeglichen; 24 (52.2%) Frauen wurden vaginal entbunden, bei 22 (47.8%) Schwangerschaften wurde das Kind per Sectio entbunden. Davon waren acht sekundäre Sectiones.

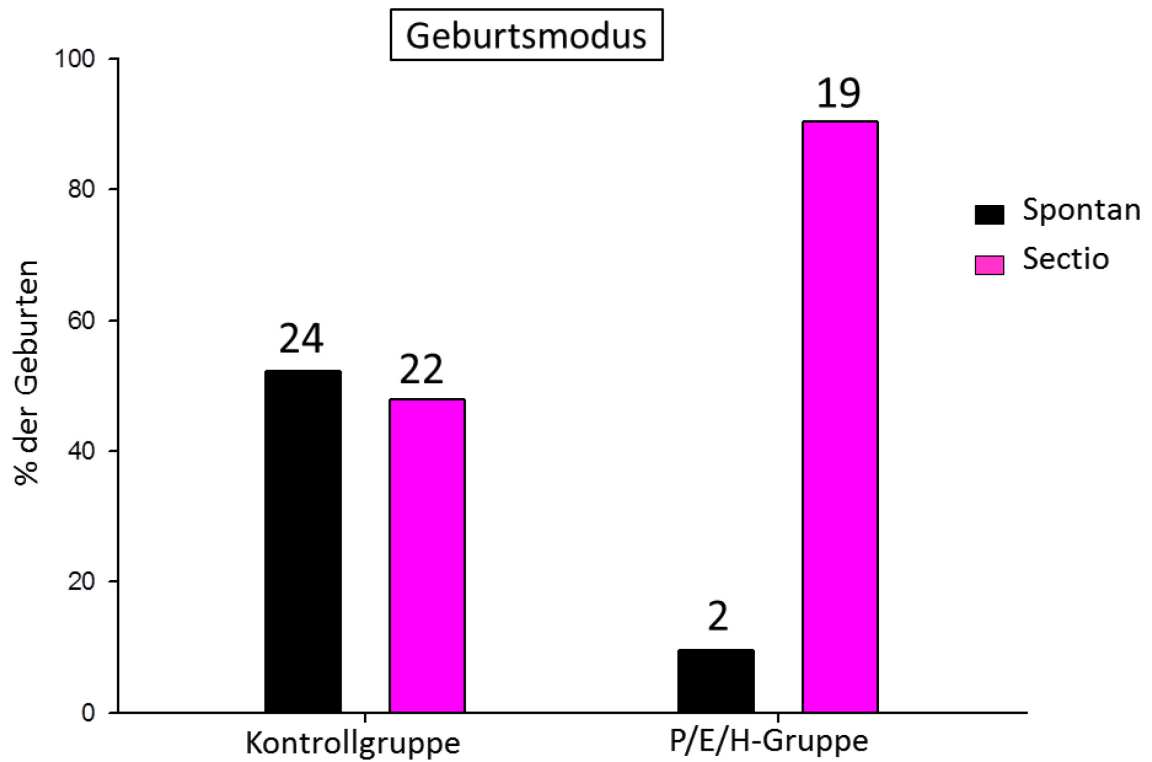


Abbildung 15: Sectio als präferierte Methode der Entbindung in der P/E/H-Gruppe.

III.2.4 Geschlecht des Kindes

In beiden untersuchten Gruppen kam es tendenziell eher zur Geburt von männlichen Säuglingen.

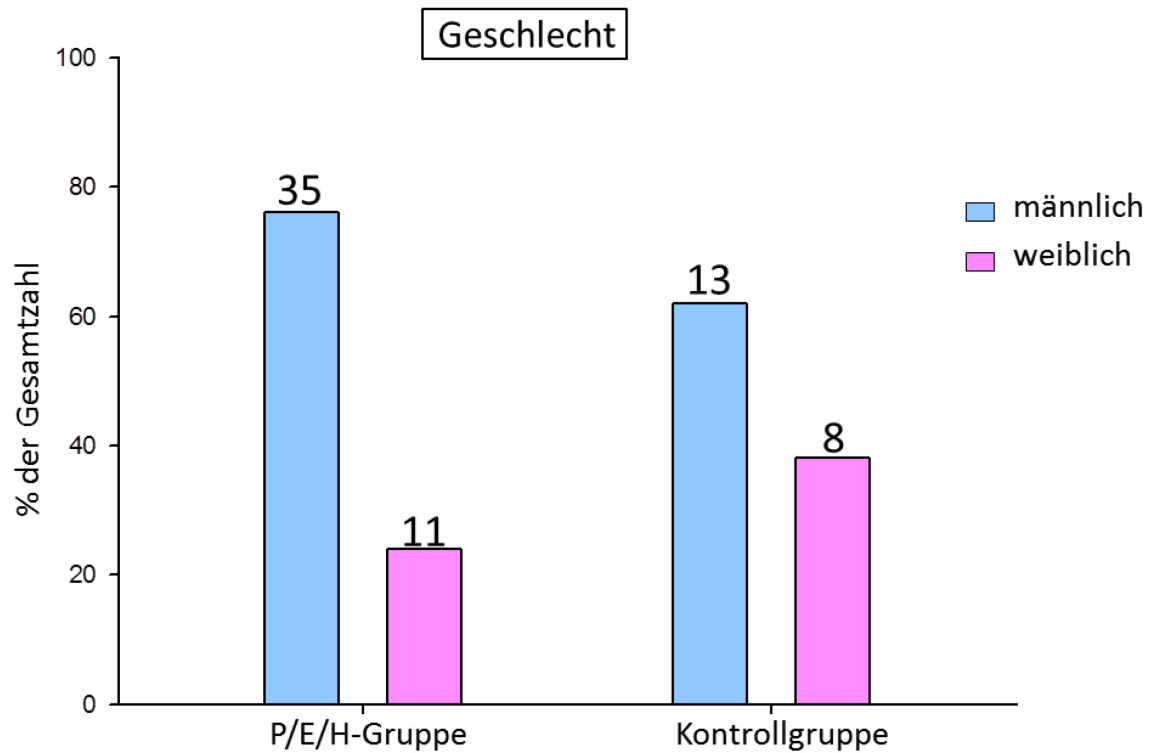


Abbildung 16: Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen den untersuchten Gruppen.

III.2.5 Geburtsgewicht

Im Durchschnitt lag das Gewicht zum Geburtszeitpunkt bei der P/E/H-Gruppe bei 581 ± 35 Gramm und bei der Kontrollgruppe signifikant höher bei 766 ± 25 Gramm (Abbildung 17, $n=21$ P/E/H und $n=46$ Control, $p < 0.05$).

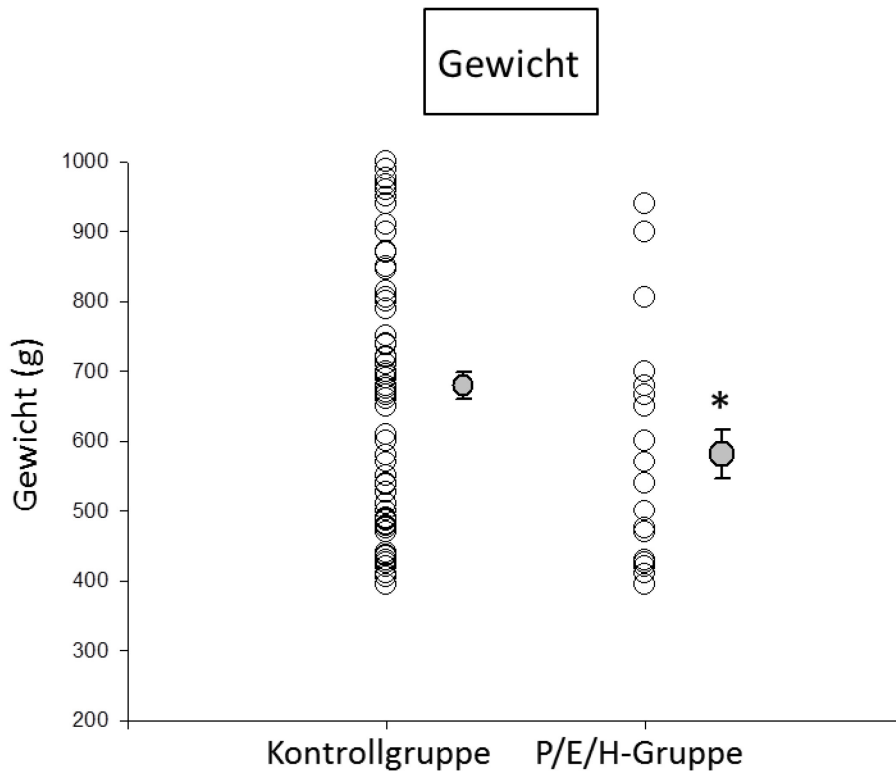


Abbildung 17: Das mittlere Gewicht in der P/E/H-Gruppe ist signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

III.3 Das neonatale Outcome

Im folgenden Diagramm (Abbildung 18) wird das neonatale Outcome aller extrem frühgeborenen Kinder im Überblick dargestellt.

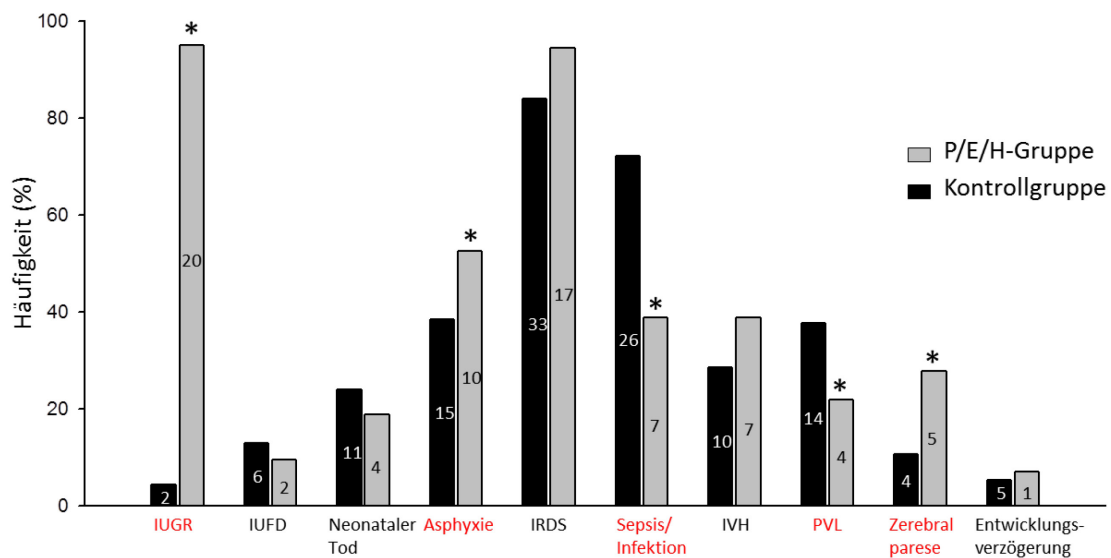


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter im Vergleich zwischen P/E/H- und Kontrollgruppe (rot/*p<0.05, Zahl im Balken: absolute Anzahl).

Die nächsten zwei Diagramme zeigen die signifikanten und nicht signifikanten Unterschiede separat.

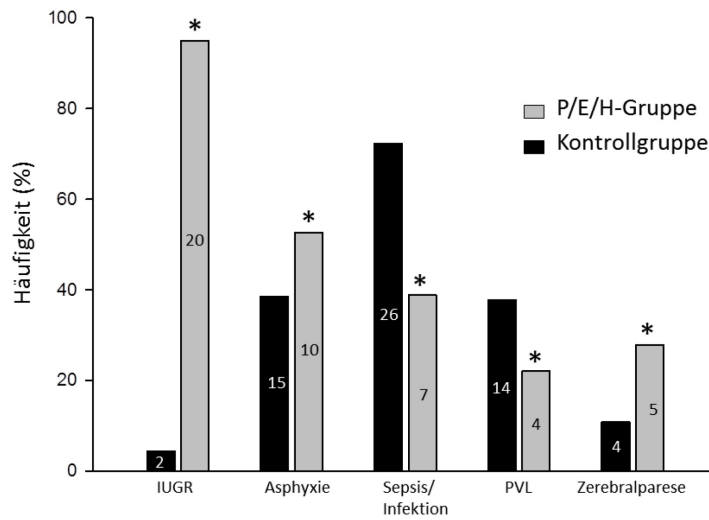


Abbildung 19: Signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter (IUGR, Asphyxie, Sepsis, PVL, Zerebralparese).

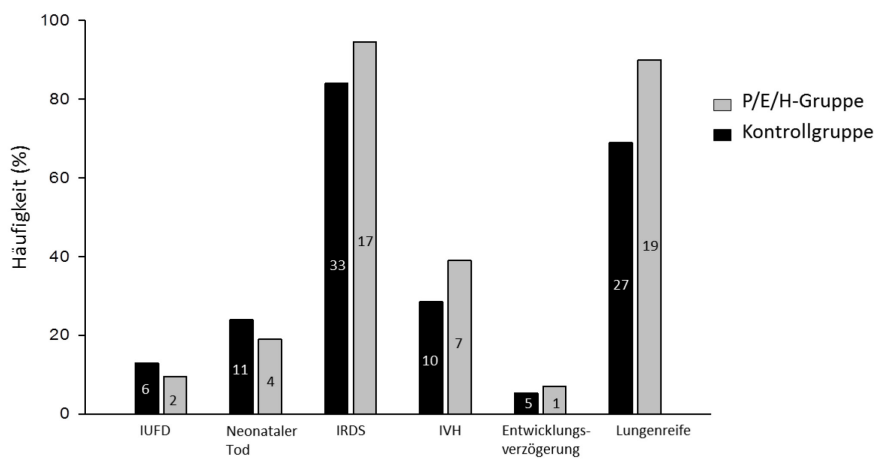


Abbildung 20: Nicht signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung verschiedener klinischer Parameter (IUFD, neonataler Tod, IRDS, IVH, Entwicklungsverzögerung, Lungenreife).

III.3.1 IUGR

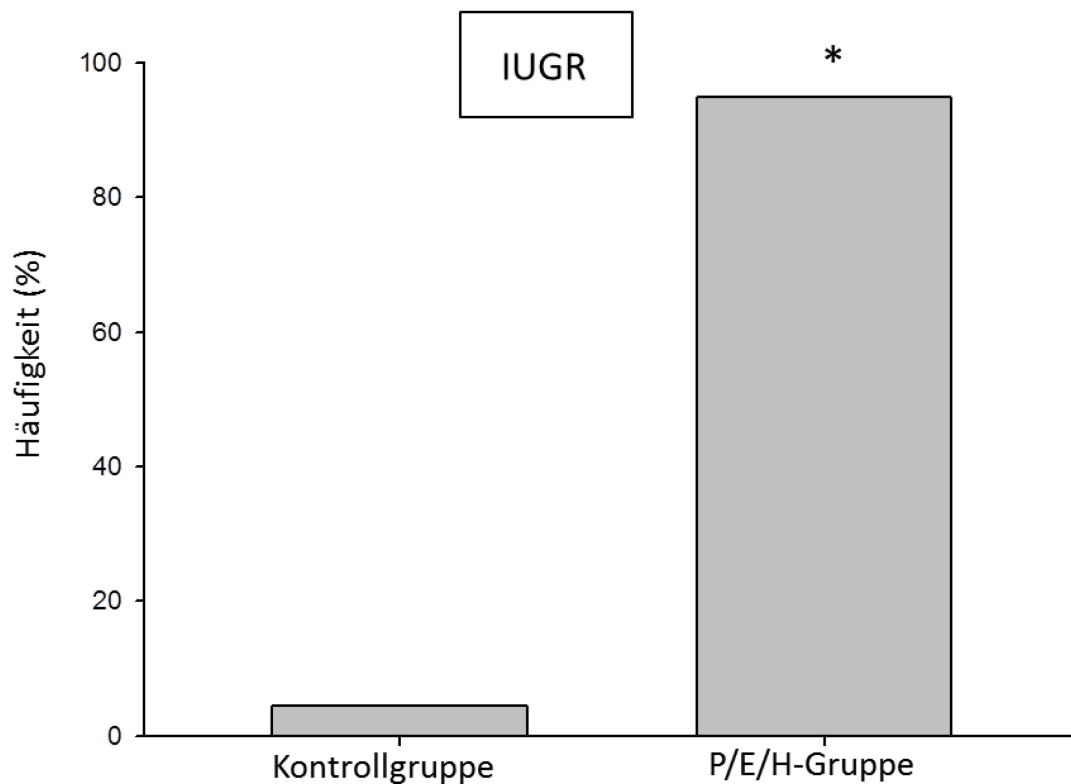


Abbildung 21: Das Auftreten einer IUGR ist signifikant häufiger in der P/E/H-Gruppe.

Die Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) ist bei der Präeklampsie-Gruppe sehr viel stärker ausgeprägt als bei den Frühgeborenen der Kontrollgruppe (Abbildung 21). Bei 20 Frauen der P/E/H-Gruppe (95,20%) trat eine IUGR auf, in der Kontrollgruppe hingegen nur bei zwei Frauen (4.4%). Wie im Abschnitt zum Geburtsgewicht sowie in Abbildung 17 beschrieben, war das mittlere Gewicht zum Zeitpunkt der Entbindung in der P/E/H-Gruppe signifikant niedriger.

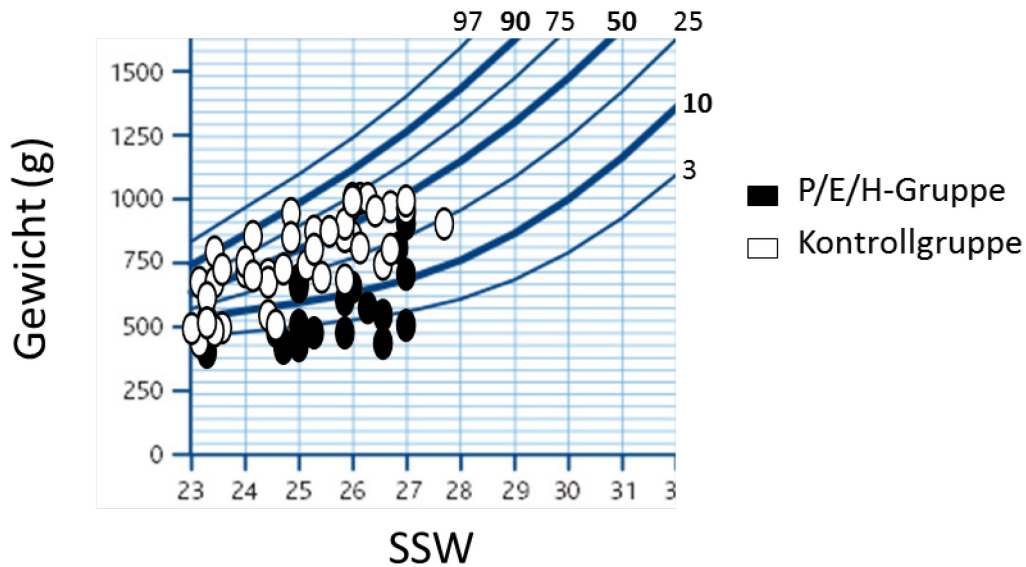


Abbildung 22: Das Geburtsgewicht in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche und den zugehörigen Perzentilenkurven.

Abbildung 22 zeigt die Verteilung der beiden Gruppen in den Perzentilen anhand des Gewichts in Relation zum Gestationsalter bei Geburt.

Auffällig ist das generell niedrigere Geburtsgewicht (teilweise unter der 3. Perzentile, entspricht einer IUGR) in der P/E/H-Gruppe.

Interessanterweise zeigen 16 der 21 Kinder der P/E/H-Gruppe eine IUGR. Im Uterina-Doppler dieser Kinder findet sich in 14 Fällen ein „notch“ – ein Hinweis auf erhöhten uteroplazentaren Widerstand, der in kausalem Zusammenhang mit einer IUGR zu sehen ist. Abbildung 23 zeigt einen exemplarischen Doppler der Arteria uterina bei gesunder bzw. gestörter Plazentation sowie das Auftreten des „notch“ bei gleichzeitig vermindertem arteriellem Fluss.

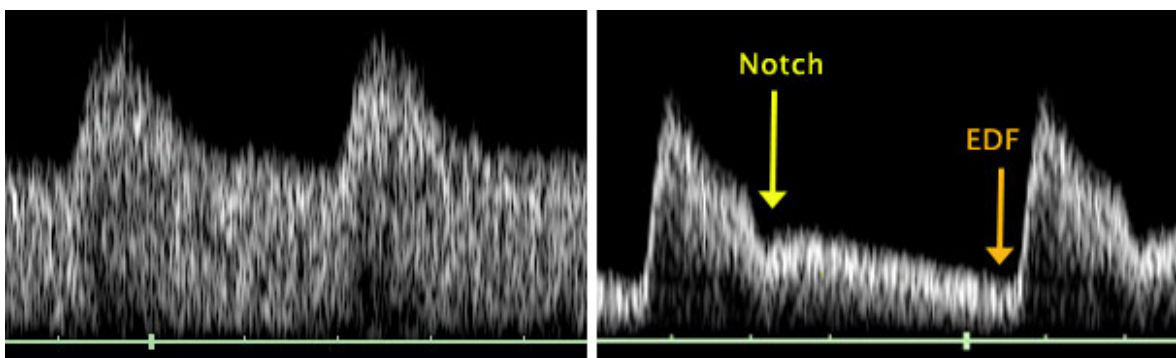


Abbildung 23: Flussgeschwindigkeit der Arteria uterina in der 24. SSW bei gesunder (links) und gestörter Plazentation (rechts). In der Diastole zeigen sich ein "Notch" und ein verminderter Fluss (EDF) (23).

III.3.2 Asphyxie und periventrikuläre Leukomalazie

Die intrapartale Asphyxie setzt sich aus den Werten des Nabelarterien-pHs, dem Basenüberschuss und dem Apgarindex zusammen. Bei einer Asphyxie liegt der Nabelarterien-pH < 7.00 , der Basenüberschuss < -15 mmol/l und der Apgarindex < 3 . Folgen einer perinatalen Asphyxie sind diverse temporäre (über mehrere Stunden nach der Geburt andauernde) klinische Symptome, sowie eine periventrikuläre Leukomalazie, die in der diagnostischen Bildgebung sichtbar ist. Bei einer intrauterinen Asphyxie ist der, vor der Geburt an der Kopfhaut gemessene pH in der Regel $< 7,20$.

Wie aus Abbildung 24 ersichtlich, konnte in der P/E/H-Gruppe signifikant häufiger das Auftreten einer Asphyxie beim Neugeborenen beobachtet werden (10 Fälle (52.6%) in P/E/H gegenüber der Kontrollgruppe mit 15 Fällen (38.5%), $p < 0.05$).

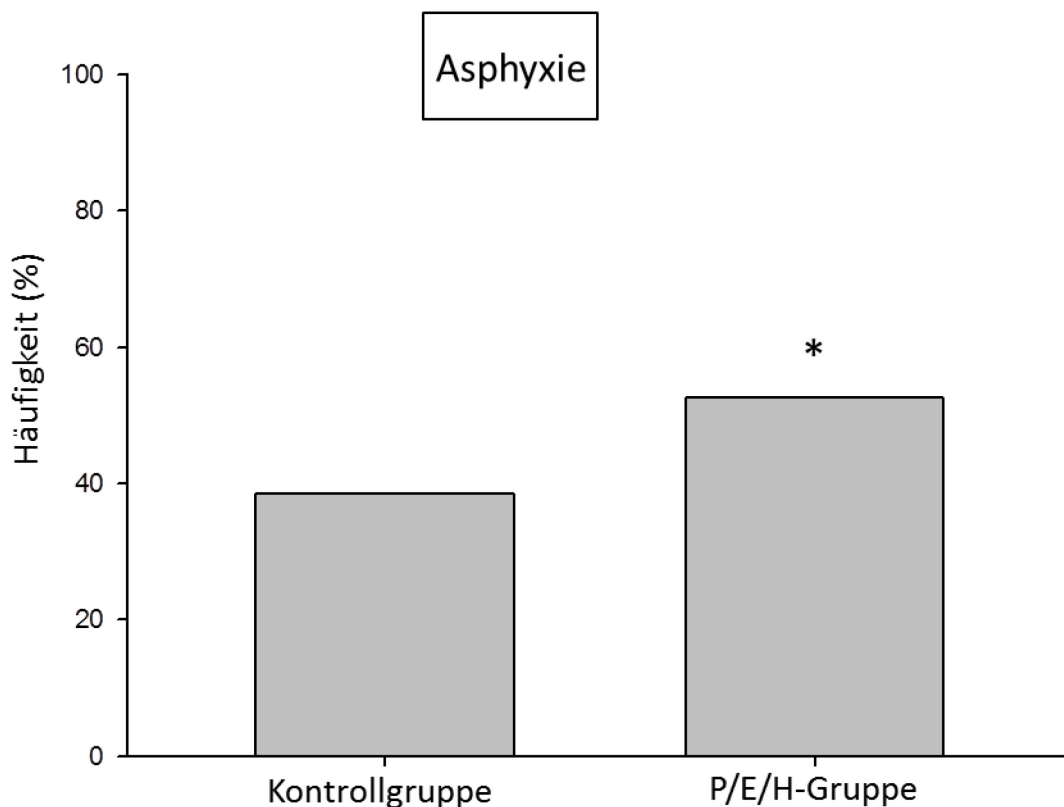


Abbildung 24: Häufigkeit der Asphyxie in Kontroll- und P/E/H-Gruppe.

III.3.2.1 Umbilicalis-Doppler, CTG

Bei der Betrachtung des Umbilicalis-Doppler in der Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Gruppe zeigte sich sieben Mal ein „zero flow“, vier Mal ein „reverse flow“,

weitere drei Doppler waren pathologisch und drei waren unauffällig. In der normotensiven Kontrollgruppe wurde ein Doppler als pathologisch befundet, elf weitere Doppler waren unauffällig.

Das CTG (Kardiotokogramm) der P/E/H-Gruppe war bei zehn Frauen (55.6%) pathologisch (Tachykardie, Bradykardie, Dezelerationen), acht (44.4%) waren unauffällig. In der Kontrollgruppe waren 14 CTGs (56%) pathologisch, 11 (44%) waren unauffällig.

III.3.2.2 Apgar- und pH-Werte bei P/E/H- und Kontrollgruppe

Das Erheben der APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wie anhand Abbildung 25 ersichtlich, findet sich allerdings ein Trend zu einem leicht erhöhten APGAR-Wert in der P/E/H-Gruppe. Dieses Ergebnis muss allerdings im Kontext einer besseren Überwachung des Kindes bei vorbekannter P/E/H diskutiert werden und gibt daher keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Asphyxie.

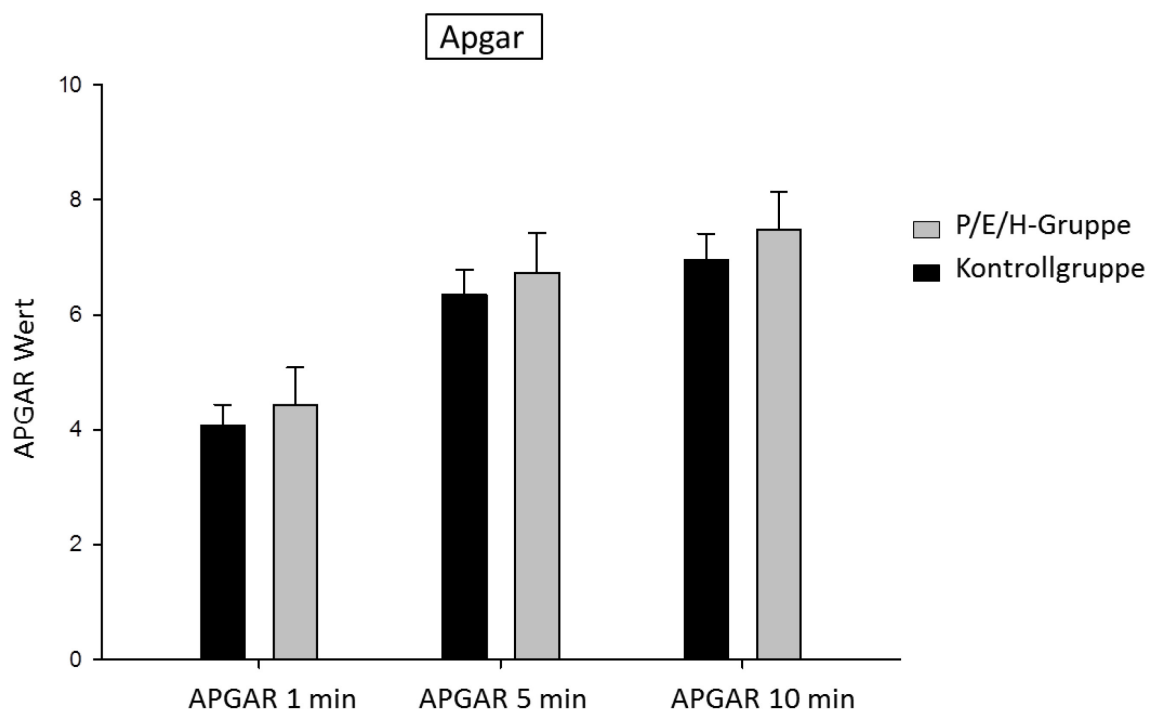


Abbildung 25: Apgarwerte der P/E/H- und Kontrollgruppe im Vergleich.

Des Weiteren fand sich in der postpartalen Bestimmung des arteriellen pH-Wertes im Neugeborenen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

(7.25 ± 0.02 in P/E/H vs. 7.28 ± 0.02 in der Kontrollgruppe, $p > 0.3$, $n = 18$ P/E/H- und $n = 33$ Kontroll-Kinder).

III.3.2.3 Periventrikuläre Leukomalazie

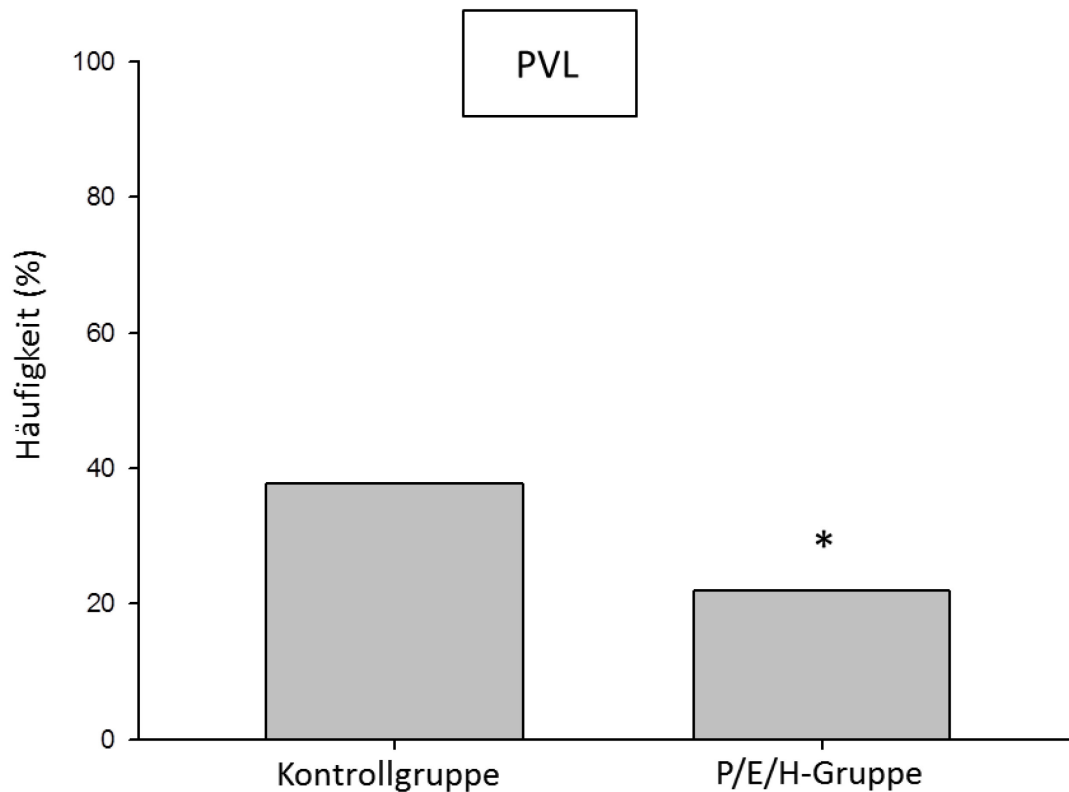


Abbildung 26: Häufigkeit der Periventrikulären Leukomalazie (PVL).

Die periventrikuläre Leukomalazie kommt, trotz der erhöhten Inzidenz einer Asphyxie, in der P/E/H-Gruppe seltener vor. Es entwickelten vier (22%) Frühgeborene eine PVL. In der Kontrollgruppe waren es 14 (37.8%) und somit signifikant mehr Fälle als in der P/E/H-Gruppe.

III.3.3 Sepsis/Infektion und histologische Plazentadaten

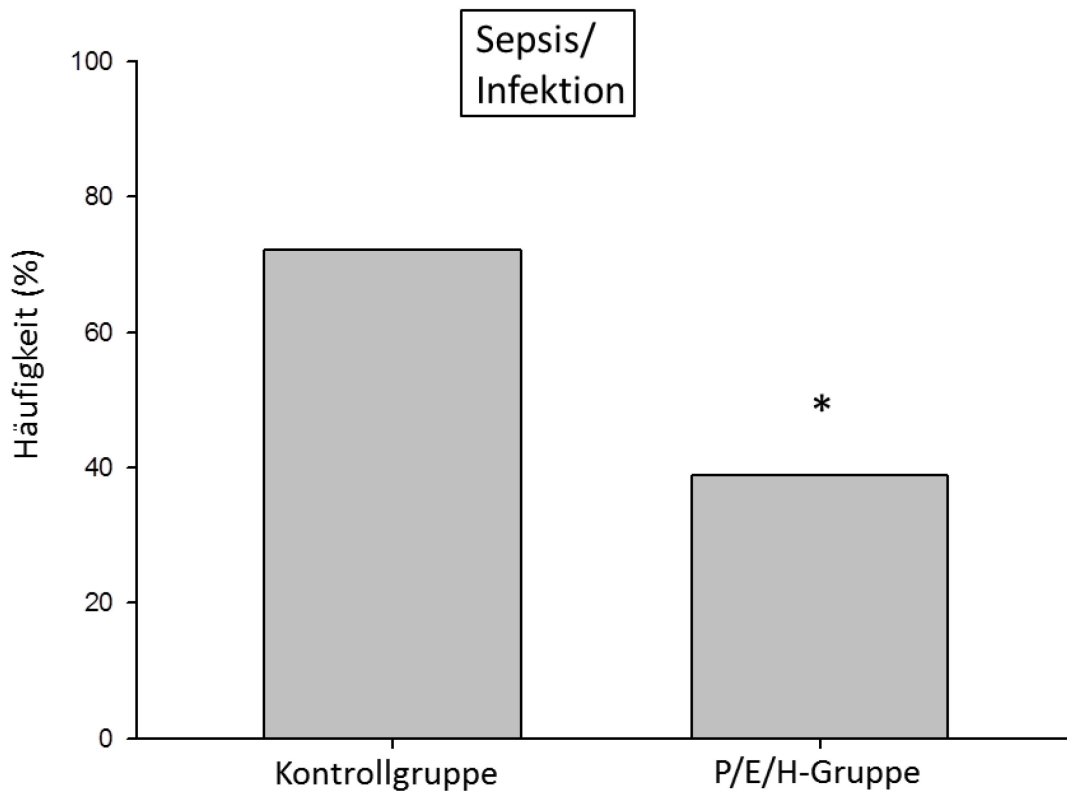


Abbildung 27: Das Auftreten einer Sepsis bzw. Infektion war in der P/E/H-Gruppe weniger wahrscheinlich.

Eine Sepsis bzw. Infektion trat in der Kontrollgruppe mit 72.2% signifikant häufiger auf als in der P/E/H-Gruppe mit 38.9% (Abbildung 27).

Bei den 26 Patienten der Kontrollgruppe (n=46) die eine Sepsis aufwiesen, war anhand der Plazenta in sieben Fällen kein Hinweis auf eine Infektion feststellbar. In 13 Fällen zeigte die histologische Plazentauntersuchung eine Infektion vom Amniontyp (AIS). Bei 11 Plazenten war keine Plazentainsuffizienz vorhanden und weitere fünfmal wurde keine Asphyxie festgestellt. Jedoch wiesen sechs Plazenten ein intradeziduales und retroplazentares Hämatom oder eine Plazentarandblutung auf.

Bei der P/E/H-Gruppe, die mit 7 Fällen von Sepsis signifikant weniger Sepsis und Infektion hatten, war bei allen 7 Fällen in der Plazentahistologie kein Hinweis auf Infektion zu finden. Trotzdem zeigten sich bei sechs Plazenten Zeichen einer intrauterinen Asphyxie.

III.3.4 Zerebralpareesen

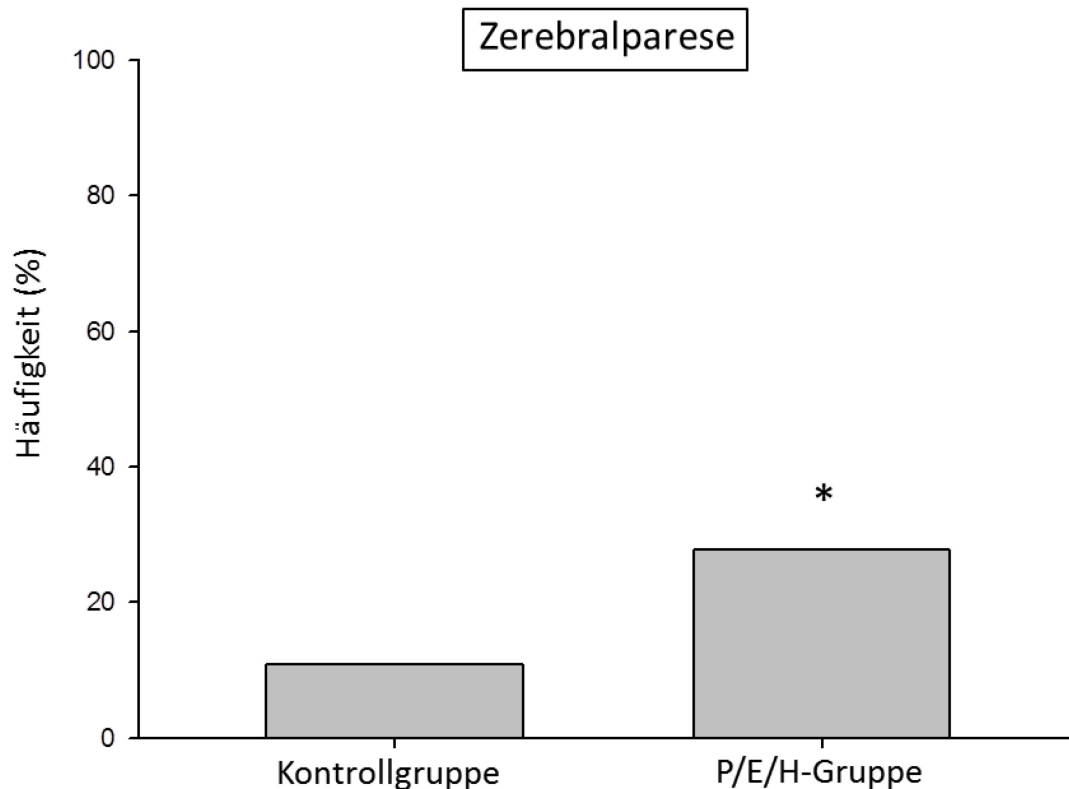


Abbildung 28: Zerebralpareesen treten signifikant häufiger in der P/E/H-Gruppe auf.

Statistisch signifikant häufiger ist auch das Auftreten einer Zerebralparese bei den Neugeborenen (P/E/H). Mit 27.8% (fünf Fälle) kommt diese in der P/E/H-Gruppe häufiger vor, als in der Kontrollgruppe mit 10.8% (vier Fälle).

III.3.5 Lungenreife vor der Geburt

Im Rahmen dieser Studie wurde die Häufigkeit der Gabe von Lungenreife-fördernden Substanzen (Glukokortikoide) erhoben. Das folgende Diagramm (Abbildung 29) zeigt, dass eine Induktion der Lungenreife in der P/E/H-Gruppe häufiger durchgeführt wurde als unter Kontrolle.

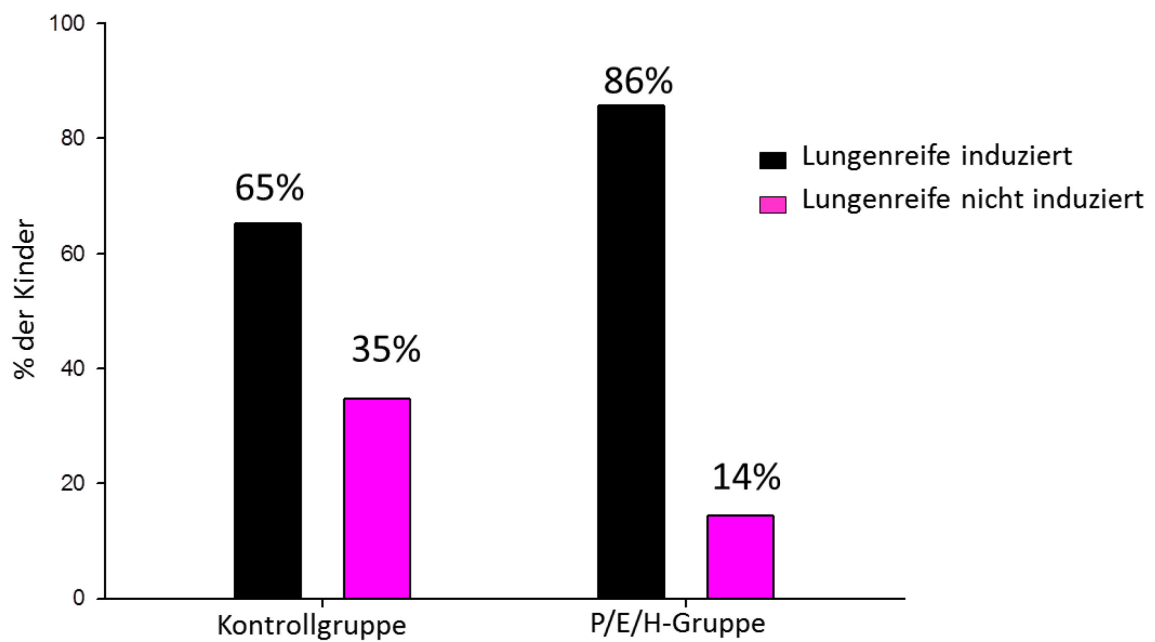


Abbildung 29: Ungeborene von Müttern der P/E/H-Gruppe bekamen häufiger die mütterliche Verabreichung Lungenreife fördernder Substanzen.

Eine Lungenreife wurde mit 86% in der P/E/H-Gruppe häufiger verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt in 65% eine Lungenreife vor der Geburt.

Bei der extremen Frühgeburt ohne Lungenreife besteht ein hohes Risiko, dass das Neugeborene ein Atemnotsyndrom entwickelt (IRDS). Auch mit Lungenreife kann es dazu kommen.

III.3.6 IRDS

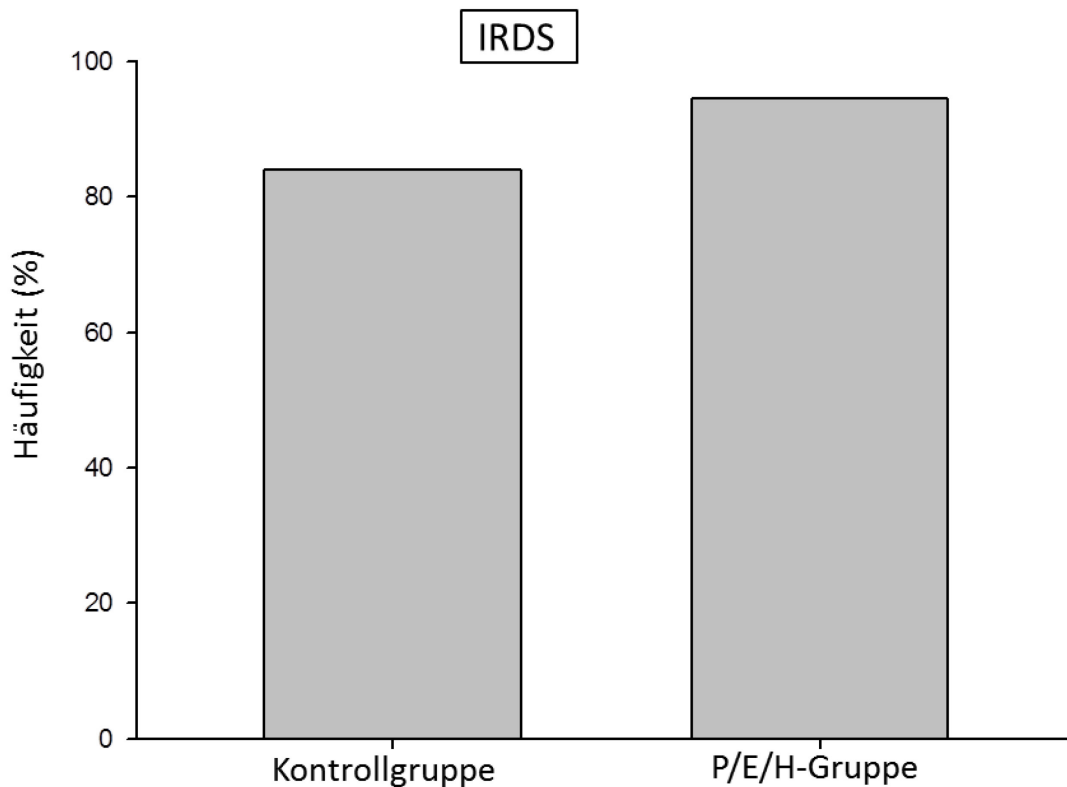


Abbildung 30: Kein Unterschied im Auftreten eines IRDS zwischen den Gruppen.

Der Unterschied des Auftretens eines Respiratory-Distress-Syndroms zwischen der P/E/H- und der Kontrollgruppe ist statistisch nicht signifikant. Es kommt jedoch mit 17 Fällen (94.5%) tendenziell häufiger in der P/E/H-Gruppe vor.

Wie aus der Abbildung 29 und Abbildung 30 ersichtlich, kam es in der P/E/H-Gruppe, die häufiger eine antenatale fetale Lungenreife erhalten hatte, auch tendenziell häufiger zu einem IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrom).

In Anbetracht der Tatsache, dass sowohl die Durchführung einer Sectio als auch die Gabe Lungenreife-fördernder Substanzen eher in der P/E/H-Gruppe zu beobachten waren, ist das trotzdem tendenziell zunehmende Auftreten eines IRDS interessant. Im folgenden Abschnitt wird die, besonders in diesem Zusammenhang relevante Gabe von Surfactant im Vergleich zwischen den Gruppen untersucht.

III.3.6.1 Surfactantgabe

In der P/E/H-Gruppe wurde signifikant häufiger Surfactant verabreicht als in der Kontrollgruppe: Bei 18 Frauen wurden entsprechende Daten erhoben. 17 (94.4%) Kinder dieser Frauen wurden mit Surfactant behandelt. In der Kontrollgruppe waren es 28 (75.7%) Kinder der 37 Frauen mit Surfactant-Gabe. In Abbildung 31 ist die Verteilung der Häufigkeit einer Surfactant-Gabe zu sehen. Surfactant wurde bis zu 3x verabreicht.

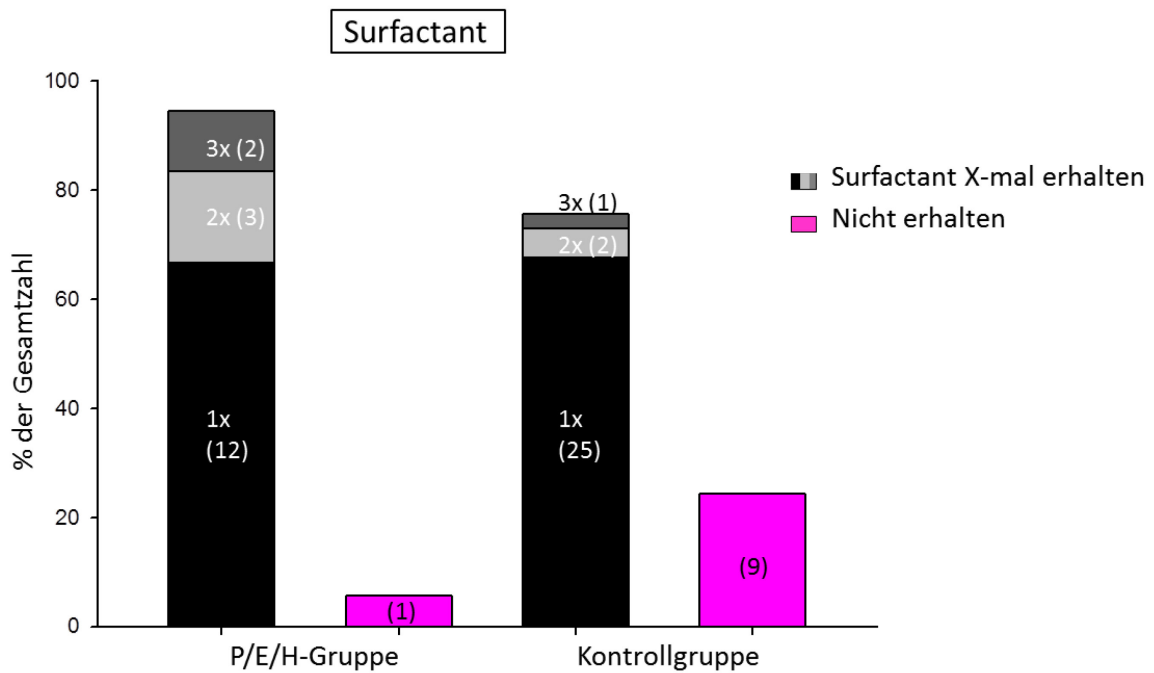


Abbildung 31: Häufigkeit der Surfactant-Gabe.

IV. Diskussion

IV.1 Allgemeines

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wird das neonatale Outcome extrem Frühgeborener (23. – 27. Schwangerschaftswoche) von Müttern mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom untersucht. Hervorzuheben als Gegenstand der Diplomarbeit sind Parameter der Schwangerschaft und Geburt, der Perinatalperiode und des neonatalen Outcomes im Allgemeinen. Hierbei findet sich in der Präeklampsiegruppe insbesondere eine Häufung des Auftretens von IUGR, Asphyxie sowie von Zerebralparenen.

Eine erfolgreiche Geburt tritt statistisch signifikant seltener in der P/E/H-Gruppe auf. Dieser Umstand ist insbesondere aufgrund der Tatsache einer nahezu identischen Gesamtzahl der Schwangerschaften zwischen den Gruppen interessant und lässt sich am ehesten auf die hypertensive Erkrankung zurückführen: Die Zahl der Paritäten im Vergleich zur Gravität sinkt bei der P/E/H-Gruppe stärker und zeigt somit seltener einen positiven Schwangerschaftsausgang als in der Kontrollgruppe.

Zudem tritt eine Präeklampsie häufiger bei Primiparität als bei Multiparität auf (24). Auch in unserer P/E/H-Gruppe trat die Präeklampsie häufiger bei Nulli- und Primiparae auf. Ein noch bedeutenderer Faktor neben der Primigravität sind die Primipaternität und äußere Einflussfaktoren wie die Dauer der Kohabitation vor der Konzeption: Eine in der Fachzeitschrift Lancet publizierte Studie aus dem Jahre 1994 macht die Dauer der Kohabitation vor der Konzeption als einen Faktor in der Häufigkeit des Auftretens einer E/P/H-Gestose aus: Im von Robillard et al untersuchten Patientenkollektiv stand die Inzidenz von Schwangerschaftsassoziierter Hypertonie unabhängig von der Gravität (Primi- oder Multigravida) indirekt mit der Länge der Kohabitation vor der Konzeption im Zusammenhang (25).

Die Auswertung der im Rahmen der Diplomarbeit erhobenen generellen Parameter, wie beispielsweise das Geschlecht, ergibt eine Häufung männlicher Neugeborener im untersuchten Patientenkollektiv (76% aller Geburten in der Kontrollgruppe). Dieser Umstand ist in der Präeklampsiegruppe mit 62% aller Frühgeborenen tendenziell seltener. Der Einfluss des Geschlechts auf

Frühgeburtlichkeit im Allgemeinen ist bisher wenig untersucht. In Arbeiten von Bode MM (26) und Wang Y et al. (27) wurde allerdings kein Unterschied im Auftreten einer Frühgeburt zwischen den Geschlechtern gefunden.

Sectiones werden signifikant häufiger in der Präeklampsiegruppe durchgeführt (90.5% vs. 47.8%). Gleichzeitig kommt es häufiger in der P/E/H-Gruppe zu einer IUGR (94.5% vs. 84%). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Szymonowicz and Vu: Sie beschreiben eine signifikant höhere Sectio-Rate in der Präeklampsie-Gruppe in Zusammenhang mit der häufigeren Notwendigkeit einer intensiven Behandlung mit Sauerstoff und mechanischer Beatmung (28).

In einer Studie der University of California, San Francisco und des Brigham and Women's Hospital in Boston vergleichen Jelin et al das neonatale Outcome bei early-onset Präeklampsie zwischen 24 0/7 und 29 6/7. Die Autoren finden ein häufigeres Auftreten des RDS (70.6% vs. 60.7%) bei Neugeborenen präeklampsischer Mütter sowie eine geringere Mortalität (NND 11.1% vs. 18.1%) (29). Auch in den hier untersuchten Daten aus Graz zeigt sich in der Präeklampsie-Gruppe ein häufigeres Auftreten eines RDS (94.5% vs. 84%) sowie eine niedrigere Mortalität (19% P/E/H vs. 24% Control). Abramovici et al hingegen sehen den Zusammenhang des schlechten Outcomes eher verbunden mit dem Gestationsalter als mit der hypertensiven mütterlichen Erkrankung und schlussfolgern, dass die neonatale Morbidität eher dem Gestationsalter zu Grunde liegt. Hierbei sollte beachtet werden, dass eine genaue Evaluierung der Fragestellung, inwieweit das expektative Management beim HELLP-Syndrom eine Gefahr für die Mutter darstellt, noch aussteht (30).

IV.2 IUGR

Im Rahmen dieser Arbeit soll im Folgenden auch die Rolle der IUGR im Zusammenhang mit E/P/H-Gestosen diskutiert werden.

Wie von Jelin und Koautoren in einer Übersichtsarbeit näher dargelegt, kann es über eine Präeklampsie-induzierte Plazentainsuffizienz zur Hemmung des fetalen Wachstums kommen. Dies führt schließlich zu SGA und IUGR. Die Art der IUGR verhält sich dabei oft indirekt proportional zum Gestationsalter (29, 31). In der hier vorliegenden Studie tritt eine IUGR ebenfalls signifikant häufiger bei präeklampsischen Patientinnen auf (95,2% vs. 4.4% in der Kontrollgruppe). Wie

von Witlin et al dargelegt hat diese signifikante Zunahme der Häufigkeit einer IUGR nachteilige Effekte bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes. Diese Beobachtung kann unabhängig von anderen Einflussfaktoren wie intrauterinem Stress gemacht werden (32). Die Konsequenzen dieses Häufigkeitsanstiegs einer IUGR bei Präeklampsie wurden von Long et al genauer untersucht: Sie stellen fest, dass es in Schwangerschaften mit early-onset Präeklampsie signifikant häufiger zur Wachstumsrestriktion und bei dieser Gruppe zur vorzeitigen Plazentaablösung, neonatalen Asphyxie und zum perinatalen Tod kommt (31). Auch beim HELLP-Syndrom beschreiben Aslan et al eine häufigere Inzidenz an intrauteriner Wachstumsrestriktion, intrauterinem fetalem Tod, vorzeitiger Plazentaablösung und fetalem Distress (33). Insgesamt betrachtet ist die Gefahr einer mit HELLP-Syndrom oder Präeklampsie assoziierten IUGR für das Kind also groß.

Klinisch präsentiert sich eine IUGR meist mit Oligohydramnion und auffälligem Umbilicalis-Doppler. Das resultierende Geburtsgewicht ist bei unserer Präeklampsiegruppe, wie auch bei Beke et al, signifikant niedriger als bei der normotensiven Kontrollgruppe (34).

IV.3 NEC, RDS, IVH, Sepsis und PVL

Die Präeklampsie ist nach Cetinkaya et al ein großer Risikofaktor für die Entstehung sowie die Schwere und Dauer der nekrotischen Enterokolitis (NEC). In unseren Daten ist hierzu allerdings kein signifikanter Unterschied festzustellen (35).

Kim et al beschreiben ein häufigeres Auftreten von Neonatal Death (NND), Respiratory Distress Syndrom (RDS), Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und Sepsis in ihrer HELLP-Syndrom und schwerer Präeklampsiegruppe. Um dabei ein bestmögliches Outcome für Mutter und Kind zu erreichen, ist ein frühes und intensives Management nötig (36). In unserer P/E/H-Gruppe traten RDS und IVH ebenso häufiger auf, NND und Sepsis allerdings seltener. Dies könnte auf das verbesserte Management zurückzuführen sein und das seltenere Auftreten einer Sepsis könnte mit einer geringeren Häufigkeit von PVL-Fällen zusammenhängen. Die Lungenreife in Form von Betamethason reduziert das Vorkommen von RDS und IVH zwischen der 24. und 34. SSW signifikant und verbessert somit das

neonatale Outcome. Die Datenlage zur Mehrfachgabe von Betamethason, insbesondere im Hinblick auf mögliche Langzeitfolgen, ist derzeit jedoch noch unzureichend (37).

IV.4 Neurologisches Outcome

Das neurologische Outcome umfasst neonatale Erkrankungen wie die Zerebralparese, intraventrikuläre Blutung, Retinopathia praematurorum und generellen Entwicklungsrückstand. Alle genannten Krankheitsbilder sind in der Präeklampsiegruppe häufiger zu beobachten. Das signifikant höhere Vorkommen an Zerebralparenen könnte auf die bei der P/E/H-Gruppe häufige intrauterine Asphyxie zurückzuführen sein. Beke et al fanden eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für neonatale Komplikationen mit der Notwendigkeit mechanischer Ventilation und frühen neurologischen Beeinträchtigungen (34).

Speziell die Retinopathia praematurorum wurde von Ozkan et al genauer betrachtet und fand sich häufiger und schwerer bei Frühgeborenen präeklampsischer Mütter im Vergleich zu Frühgeborenen normotensiver Mütter (38). Auch in unserer P/E/H-Gruppe zeigen mehr Frühgeborene eine ROP als in der Kontrollgruppe (16.7% vs. 5.8%).

Magnesium könnte hierbei als Neuroprotektion eingesetzt werden. Die antenatale Gabe von Magnesiumsulfat und Aminophyllin bei Geburt vor 30 vollendeten Schwangerschaftswochen, zeigte ein selteneres Auftreten der intraventrikulären Hämorrhagie bei Neugeborenen (39, 40). Magnesium unterstützt die Gefäßversorgung in der Keimschicht des fetalen Gehirns, die besonders im frühen Geburtsstadium anfällig für Blutungen ist und zur Zerebralparese führen kann (41). Jedoch zeigt sich nicht immer eine signifikante Veränderung durch Magnesiumsulfat. Daher ist die Dosis-Wirkungs-Relation genauer zu untersuchen (42).

Einen interessanten Gesichtspunkt bei der Betrachtung der Inzidenz von NND, RDS, IVH, NEC und Sepsis zeigt eine Studie von Friedman et al.: Die Autoren untersuchen, ob eine Präeklampsie per se eine vorteilhafte Wirkung bei Frühgeborenen haben könnte. Hierbei wurde jedoch kein günstiger postnataler Effekt bei Präeklampsie gefunden (43).

IV.5 Therapie

Das optimale fetale Management bei P/E/H-Erkrankungen ist mit dem Versuch einer Schwangerschaftsverlängerung, abwartendem Management, Lungenreife (Kortikosteroide) und der Entscheidung für die Art der Entbindung festzulegen (32). Dabei kann es allerdings aufgrund der Vielzahl individueller Patientenverläufe zu großen Unterschieden in der Behandlung kommen.

Die Präeklampsie ist eine der Hauptursachen für mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität. Für ein optimales neonatales Outcome ist es entscheidend, den richtigen Zeitpunkt für die Entbindung zu wählen. Es ist zu beurteilen ob man mit „expectant management“ fortfahren kann oder die sofortige Entbindung vorzieht. Ein „expectant management“ ist dabei nur im Falle eines behandelbaren Bluthochdrucks möglich. Hierbei sollten engmaschige Kontrollen als auch die Überwachung von Veränderungen des Zustandes der Schwangeren sowie des Feten erfolgen (44). In jedem Fall müssen die individuellen Risikofaktoren beachtet werden, um eine optimale Vorgehensweise mit maximaler Sicherheit für Mutter und Kind festzulegen (45).

Dekker und Sibai teilen das Management der Präeklampsie in primäre, sekundäre und tertiäre Prävention ein. Das Wichtigste in der tertiären Prävention ist eine angemessene vorgeburtliche Behandlung und Betreuung sowie der passende Geburtszeitpunkt (46).

Magnesium ist dabei ein wichtiger Baustein in der Therapie der Mutter. Es reduziert bei einer Eklampsie das Risiko maternaler Mortalität und Morbidität signifikant. Das Auftreten von Krampfanfällen ebenso wie die Wahrscheinlichkeit einer Progression der Präeklampsie zur Eklampsie wird verringert (47).

Nichtsdestotrotz kann es auch bei optimaler Schwangerschaftsbegleitung zum Auftreten einer schweren Präeklampsie kommen. In diesem Fall ist die zeitnahe Beendigung der Schwangerschaft angezeigt. So sehen beispielsweise Moodley et al den mittleren Zeitpunkt der Beendigung der Schwangerschaft bei schwerer Präeklampsie vor der 26. Schwangerschaftswoche (48).

In allen Fällen sollte die Lungenreife als wichtiges Überlebenskriterium angestrebt werden. Meistens gelingt dabei die Stabilisierung der Patienten unter engmaschigem Monitoring (49).

IV.6 Früherkennung

Die Entstehung der Präeklampsie findet schon früh zwischen der 8. und 18. Schwangerschaftswoche statt, die Symptome treten allerdings erst gegen Ende des zweiten Trimenons bis Anfang des dritten Trimenons auf. Daher ist es wichtig einen sicheren Test zur Früherkennung zu finden (50). Das neonatale Outcome ist hauptsächlich abhängig von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsalter. Da das niedrige Geburtsgewicht oft mit einer Plazentainsuffizienz zusammenhängt, kann zur frühzeitigen Einschätzung und Beurteilung die Geschwindigkeitsmessung des arteriellen und venösen Umbilicalis-Dopplers Aufschluss geben.

Des Weiteren ist unklar ob der Überlebensvorteil durch die bekannte Präeklampsie und frühzeitige spezielle Versorgung auch die neurologische Entwicklung langfristig positiv beeinflusst.

Das Biophysikalische Profil (BPP) ist gegenüber dem Doppler ein unsicherer Parameter für die Früherkennung (51). Dennoch bestärken unsere Daten die Aussagekraft des BPP. Bei unseren Frühgeborenen in der Präeklampsiegruppe war dies nur bei einer Patientin und in der Kontrollgruppe sehr viel häufiger unauffällig (PEH 4% vs. Control 66%) – Ein klarer Hinweis auf die Erkrankung. Die Häufigkeit des neonatalen Tods ist in der P/E/H Gruppe niedriger als bei einer spontanen Frühgeburt (P/E/H 19% vs. 24% Control), da bei Präeklampsie ein engmaschiges Monitoring schneller auf Veränderungen des Zustandes der Mutter und des Fetus aufmerksam macht. Moore et al fanden einen Zusammenhang zwischen angiogenetischen Biomarkern der Mutter bei Verdacht auf Präeklampsie und dem prädiktiven maternalen und neonatalen Outcome. Dies erlaubt eine bessere Risikoeinschätzung und somit frühzeitige Behandlung (52).

Niedrigere Level von α -1-Antitrypsin wurden bei Schwangeren mit schwerer Präeklampsie gefunden. α -1-Antitrypsin wirkt als wichtigste Antiprotease antiinflammatorisch und Gewebe schützend. In Zukunft soll nach einer sicheren Methode zur Erhöhung von α -1-Antitrypsin bei diesen Patientinnen gesucht werden (53).

Akolekar et al haben ein Modell für ein frühes Screening auf Präeklampsie entwickelt. Dabei werden maternale Faktoren, biophysikalische und biochemische Marker zwischen der 11. – 13. Schwangerschaftswoche betrachtet. Diese bestehen aus dem Pulsatilitätsindex der Uterinarterien (PI), dem mittleren

arteriellen Blutdruck (MAP), dem schwangerschaftsassoziierem Plasmaprotein A (PAPP-A) und dem placental growth factor (PLGF) (54). Auch beim 2. Trimester Screening deuten ein erhöhter Pulsatilitätsindex der Uterinarterien sowie erhöhte Serum Cholesterol oder Ceruloplasminwerte auf ein erhöhtes Risiko einer Präeklampsie hin (55, 56).

IV.7 Zusammenfassung

Die Präeklampsie ist eine wesentliche Ursache für maternale Mortalität (15-20% der Betroffenen), perinatalen Tod, Frühgeburt und IUGR und erfordert daher eine frühzeitige Diagnose, passendes Management und die rechtzeitige Geburt (57). Die hier vorliegende, retrospektive Studie zeigt nun erstmals für das uns vorliegende Patientenkollektiv das neonatale Outcome bei extremer Frühgeburtlichkeit von Müttern mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom und leistet einen Beitrag in der Erforschung dieser Krankheitsbilder und ihrer Folgen.

Literaturverzeichnis

1. DGGG. Leitlinie Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Leitlinien-Register.Nr. 015/018.
2. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe – Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
3. Sozialstiftung, Bamberg. DGGG Kongress. 2012.
4. Kardiologie DGf, (DGK). Preetext. 10/2005.
5. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(5 Pt 1):981-91. Epub 2004/05/04.
6. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in perinatology*. 2004;31(4):807-33, vii. Epub 2004/11/03.
7. Rath W. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Rath W, Friese, K., editor. *Erkrankungen in der Schwangerschaft*: Thieme-Verlag, Stuttgart, New York; 2005. p. 73-97.
8. Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2011.
9. Schmidt M, Kimmig R. Pathophysiologie der Präeklampsie. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2007;47:199-204. 2007.
10. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
11. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(5):1359-75. Epub 1998/11/20.
12. Lim JH, Kim SY, Park SY, Yang JH, Kim MY, Ryu HM. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1403-9. Epub 2008/06/03.
13. Hirashima C, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Usui R, et al. Alteration of serum soluble endoglin levels after the onset of preeclampsia is more pronounced in women with early-onset. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31(8):1541-8. Epub 2008/10/31.

14. Haddad B, Sibai BM. Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2009;33(3):143-51. Epub 2009/05/26.
15. Goerke K, Steller Ju, Valet A. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag; 2013.
16. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *The International journal of developmental biology*. 2010;54(2-3):303-12. Epub 2009/09/17.
17. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2012;2(2):72-83. Epub 2012/06/30.
18. Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa; [London]: W. B. Saunders; 2004. 1362 p.
19. Schmidt M, Gellhaus A, Kasimir-Bauer S, Winterhager E, Kimmig R. Angiogenesefaktoren in der Schwangerschaft: Indikatoren für die Präeklampsie. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67(3): 228-235 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.
20. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S38-42. Epub 2009/01/14.
21. WHO. The Global Action Report on Preterm Birth. [06.07.2013]; Available from:
http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_exec_summary.pdf.
22. Römer T, Schlußner E, Straube W. *Pschyrembel Gynäkologie und Geburtshilfe* 3. Auflage: Walter De Gruyter Incorporated; 2012. 476 p.
23. Nicolaides K, Rizzo G, and KH, Ximenes R. *Doppler in Obstetrics*. 2002.
24. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Parity and pre-eclampsia. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1979;19(4):203-6. Epub 1979/11/01.
25. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994;344(8928):973-5. Epub 1994/10/08.
26. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009;124(3):866-74. Epub 2009/08/27.

27. Wang Y, Tanbo T, Ellingsen L, Abyholm T, Henriksen T. Effect of pregestational maternal, obstetric and perinatal factors on neonatal outcome in extreme prematurity. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(6):1381-7. Epub 2011/03/10.
28. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Archives of disease in childhood*. 1987;62(7):712-6. Epub 1987/07/01.
29. Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2010;23(5):389-92. Epub 2009/08/12.
30. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(1 Pt 1):221-5. Epub 1999/01/23.
31. Long PA, Abell DA, Beischer NA. Fetal growth retardation and pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1980;87(1):13-8. Epub 1980/01/01.
32. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(3):607-11. Epub 2000/03/30.
33. Aslan H, Gul A, Cebeci A. Neonatal outcome in pregnancies after preterm delivery for HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2004;58(2):96-9. Epub 2004/05/26.
34. Beke A, Rigo J, Jr., Paulin F. [Effect of preeclampsia on neonatal morbidity]. *Orvosi hetilap*. 1995;136(37):1999-2003. Epub 1995/09/10. A praeclampsia hatasa a neonatalis morbiditasra.
35. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksai N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early human development*. 2012;88(11):893-8. Epub 2012/07/27.

36. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei medical journal*. 2006;47(3):393-8. Epub 2006/06/30.
37. Sauerwald A, Rath W. [Lung maturation therapy with glucocorticoids in threatened premature labor. Considerations of risk-benefit in evidence-based medicine]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*. 2000;204(6):203-9. Epub 2001/02/24. Lungenreifetherapie mit Glukokortikoiden bei drohender Fruhgeburt. Uberlegungen zur Nutzen-Risiko-Abwagung im Sinne der Evidence-based medicine.
38. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksai N, Ozmen A, Yildiz M. Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *Journal of perinatal medicine*. 2011;39(5):523-7. Epub 2011/09/01.
39. Di Renzo GC, Mignosa M, Gerli S, Burnelli L, Luzi G, Clerici G, et al. The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):433-8. Epub 2005/02/08.
40. Petrova A, Mehta R. Magnesium sulfate tocolysis and intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Indian journal of pediatrics*. 2012;79(1):43-7. Epub 2011/06/01.
41. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23 ed: McGraw-Hill Professional; October 29, 2009.
42. Mitani M, Matsuda Y, Shimada E. Short- and long-term outcomes in babies born after antenatal magnesium treatment. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011;37(11):1609-14. Epub 2011/07/08.
43. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(6):1785-8; discussion 8-92. Epub 1995/06/01.
44. Norwitz ER, Funai EF. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: hope for the best, but expect the worst. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(3):209-12. Epub 2008/09/06.
45. Gong YH, Jia J, Lu DH, Dai L, Bai Y, Zhou R. Outcome and risk factors of early onset severe preeclampsia. *Chinese medical journal*. 2012;125(14):2623-7. Epub 2012/08/14.

46. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9251):209-15. Epub 2001/02/24.
47. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;118(2):90-6. Epub 2012/06/19.
48. Moodley J, Koranteng SA, Rout C. Expectant management of early onset of severe pre-eclampsia in Durban. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1993;83(8):584-7. Epub 1993/08/01.
49. Hagen A, Ebert A, Lange J, Zemlin M, Hopp H. [The impact of pregnancy-prolonging management on maternal and neonatal morbidity in HELLP syndrome]. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 2001;123(9):513-9. Epub 2001/12/26. Einfluss eines schwangerschaftsverlängernden Managements auf die mütterliche und neonatale Morbidität beim HELLP-Syndrom.
50. Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(1):160-72. Epub 1991/07/01.
51. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(4):491-507. Epub 2011/04/09.
52. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(12):2651-7. Epub 2012/08/07.
53. Twina G, Sheiner E, Shahaf G, Yaniv Salem S, Madar T, Baron J, et al. Lower circulation levels and activity of alpha-1 antitrypsin in pregnant women with severe preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(12):2667-70. Epub 2012/07/04.

54. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal diagnosis and therapy*. 2013;33(1):8-15. Epub 2012/08/22.
55. Jamal A, Abbasalizadeh F, Vafaei H, Marsoosi V, Eslamian L. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy. *Medical ultrasonography*. 2013;15(2):95-100. Epub 2013/05/25.
56. Dey M, Arora D, Narayan N, Kumar R. Serum Cholesterol and Ceruloplasmin Levels in Second Trimester can Predict Development of Preeclampsia. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(1):41-6. Epub 2013/02/05.
57. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99. Epub 2005/03/01.