

Diplomarbeit

**Outcome von Müttern in Folgeschwangerschaft nach
Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom**

eingereicht von

Verena Lessiak

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

**Dr.ⁱⁿ med. univ.
Christina Stern**

**Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ.
Mila Cervar-Zivkovic**

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 14.08.2015

Verena Lessiak eh

Danksagungen

Ich bedanke mich...

...bei Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Christina Stern, meiner Mentorin, für ihre ausgiebige Unterstützung, ihre Geduld und ihre motivierenden Worte. Durch kritisches Hinterfragen und konstruktive Kritik hat sie mir sehr oft weitergeholfen.

...bei Frau Ao. Univ.- Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Mila Cervar-Zivkovic, meiner Co-Mentorin, für ihr Expertise und guten Ratschläge.

...bei Kathrin und Hermine, die viel Zeit in die Korrektur meiner Arbeit investiert haben .

...bei meinen Großeltern, die mich während meiner gesamten Schul- und Studienzeit immer wieder unterstützt und motiviert haben.

...und besonders bei meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen und mir in allen Lebenslagen Rückhalt geben.

Zusammenfassung

Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HES), zu welchen die Präeklampsie, Eklampsie und das *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet* (HELLP)-Syndrom zählen, stellen gemeinsam mit Blutungskomplikationen weltweit die Hauptursache für mütterliche Mortalität dar (2). Über Schädigung verschiedener Organsysteme führen HES jährlich zu 50 000 maternalen Todesfällen (3). Eine besondere Risikogruppe für diese Erkrankungen, stellen Patientinnen dar, welche diese Komplikation bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft erlitten haben (5). Diese Frauen erhalten zur Prophylaxe beginnend vor der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zur 34. SSW täglich niedrig dosiertes Aspirin (81mg oder weniger am Tag) (8,58). Diese Arbeit ist die erste umfassende Datenerhebung schwerer mütterlicher Komplikationen dieser Hochrisikogruppe unter Berücksichtigung der Prophylaxe von 2005 bis 2013 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz. Der Fokus wurde auf die ersten 72 Stunden post partum und folgende Komplikationen gelegt:

- Zerebrale Ischämie und zerebrale Hämorrhagie
- Eklamptischer Anfall
- Postpartale Präeklampsie
- Schwere hypertensive Krise
- Kardiale Dekompensation
- Lungenödem/akutes Atemnotsyndrom/Aspirationspneumonie
- Akutes Nierenversagen/akutes Leberversagen
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)/Thrombose/Embolie
- Schwere postpartale Blutung
- Vorzeitige Plazentalösung
- Tod der Mutter

Material und Methoden: In einer retrospektiven Datenanalyse wurden Daten von 166 Frauen in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, welche zwischen 2005 und 2013 in Behandlung gewesen waren, evaluiert. Um den Einfluss der Aspirin-Prophylaxe zu testen wurden die Patientinnen in zwei Gruppen geteilt: Gruppe 1 mit Prophylaxe (61 Patientinnen) und Gruppe 2 ohne Prophylaxe (104 Patientinnen). In einem Fall wurde nicht dokumentiert, ob die Prophylaxe verabreicht wurde.

Ergebnisse: Bei 46,8 % der Patientinnen kam es in der Folgeschwangerschaft erneut zu einer HES. In sechs Fällen (3,6 %) traten schwere Wochenbettkomplikationen auf. Im Vergleich des Risikoprofils der beiden Gruppen zeigte sich, dass in Gruppe 1 die Prävalenz für Thrombophilie signifikant höher war. Der Verlauf der Folgeschwangerschaft wies im Gruppenvergleich keinen Unterschied auf. Es erwies sich als signifikant, dass fünf der sechs Frauen mit Wochenbettkomplikationen eine Aspirin-Prophylaxe erhalten haben.

Schlussfolgerung: In dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit kam es bei 3,6 % der Patientinnen zu schweren Komplikationen in den ersten 72 Stunden nach der Geburt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer intensiven Betreuung und Überwachung von Frauen in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom über den Zeitraum der Geburt hinaus. Bezüglich der Aspirin-Prophylaxe ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Dennoch ist die Aspirin-Prophylaxe *state of the art* (20, 77). Es wird aktuell nach neuen Biomarkern für ein besseres Screening und eine gezieltere Therapie dieser Erkrankungen geforscht (25). Zwischen den aufgetretenen Wochenbettkomplikationen und der Aspirin-Prophylaxe ließ sich im Rahmen dieser Arbeit kein kausaler Zusammenhang finden.

Abstract

Postpartum hemorrhage and hypertensive disorders in pregnancy, which include pre-eclampsia, eclampsia and HELLP-Syndrome are the two main causes of maternal death worldwide (2). Hypertensive disorders affect multiple organs and are the reason for 50.000 maternal deaths every year. (5). Women in subsequent pregnancy after pre-eclampsia/eclampsia/HELLP-Syndrome are at very high risk of facing this complication again (5). These patients receive a prophylactic treatment with low-dose aspirin (LDA) (81mg or less per day) starting before the 16th week of gestation to the 34th week of gestation (8,58). This thesis is the first evaluation of severe maternal complications of this high risk group at the department of gynaecology and obstetrics of the Medical University of Graz between 2005 and 2013. The effect of LDA in this group was also taken in consideration. The main focus of the data collection were the first 72 hours postpartum and the following complications:

- Cerebral ischemia or hemorrhage
- Eclamptic seizure
- Postpartum Pre-eclampsia
- Hypertensive crisis
- Cardiomyopathy
- Pulmonary edema/acute respiratory distress syndrome/aspiration pneumonia
- Acute liver failure/acute renal failure
- Disseminated intravascular coagulation/thrombosis/embolism
- Severe postpartum hemorrhage
- Abruption placentae
- Maternal death

Material and methods: This was a retrospective data analysis of 166 women in subsequent pregnancy after pre-eclampsia/eclampsia/HELLP-syndrome, who have been treated at the department of obstetrics of the Medical University of Graz between 2005 and 2013. The patients were divided into two groups to evaluate the impact of LDA: group 1 was treated with aspirin (61 patients) and group 2 without prophylactic treatment (104 patients). The data of one patient did not show if she was treated with LDA or not.

Results: In their subsequent pregnancy 46.8 % of the patients suffered from a recurrent hypertensive disorder. During the first 72 hours postpartum 3.6 % experienced severe complications. The group comparison revealed that there was a significant higher prevalence

of thrombophilia in group 1. The course of pregnancy did not show any difference between the two groups. It was statistically significant that five out of six women suffering severe complications in childbed received LDA.

Conclusion: In this data collection 3.6 % of the patients experienced severe complications within the first 72 hours postpartum. This emphasizes the necessity of an intensive supervision and surveillance of women in subsequent pregnancy after pre-eclampsia/eclampsia/HELLP-syndrome, not only during pregnancy but also postpartum. There was no significant difference between the two groups regarding LDA. Nevertheless, the aspirin-prophylaxis is state of the art (20, 77). Current research focuses on finding new biomarkers for a more effective screening and a more targeted therapy (25). In the setting of this thesis it was not possible to find out, if the LDA treatment correlated with the complications in childbed.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Definitionen und Klassifikationen	2
1.2.1 Klassifikation.....	2
1.2.2 Hypertonie	4
1.2.3 Präeklampsie.....	4
1.2.4 Eklampsie	7
1.2.5 HELLP-Syndrom.....	7
1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	9
1.4 Maternale Komplikationen	14
1.4.1 Zentralnervensystem.....	15
1.4.2 Lunge	15
1.4.3 Herz-Kreislauf System	16
1.4.4 Leber.....	16
1.4.5 Niere	17
1.4.6 Gerinnung.....	17
1.4.7 Plazenta.....	18
1.4.8 Mortalität	18
1.5 Therapie	19
1.6 Ziel der Arbeit.....	22
2 Methoden und Patientinnenkollektiv	24
2.1 Studiendesign.....	24
2.2 Patientinnenkollektiv	24
2.3 Datenerhebung.....	26
2.4 Statistische Auswertung.....	28
2.5 Literaturrecherche	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Gesamtes Patientinnenkollektiv.....	31
3.2 Patientinnen mit Wochenbettkomplikationen.....	35
3.3 Gruppenvergleich.....	39
4 Diskussion	41
4.1 Komplikationen im Wochenbett.....	41
4.2 Aspirin-Prophylaxe	51
4.3 Limitationen.....	54
5 Schlussfolgerung	55
Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

APLS	Antiphospholipid-Syndrom
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (engl. für <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
AST	Aspartat Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CKD	chronische Nierenerkrankung (engl. für <i>Chronic Kidney Disease</i>)
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
GDM	gestationsbedingter Diabetes mellitus
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberparameter, erniedrigte Thrombozytenzahl (engl. für <i>Hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count</i>)
HES	Hypertensive Schwangerschafterkrankung
IE	Internationale Einheit
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion (engl. für <i>Intrauterine Growth Restriction</i>)
IVF	In-vitro Fertilisation
LDA	niedrig dosiertes Aspirin (engl. für <i>low dose aspirin</i>)
LDH	Laktatdehydrogenase
NHBPEP	engl. für <i>National High Blood Pressure Education Program</i>
PAPP-A	engl. für <i>Pregnancy Associated Plasma Protein-A</i>
PIGF	engl. für <i>Placental Growth Factor</i>
PPH	Postpartale Hämorrhagie
PRES	Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom

RR	Relatives Risiko
sFlt-1	engl. für <i>Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1</i>
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	engl. für <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des gesamten Patientinnenkollektivs	31
Abbildung 2: Verteilung der Risikofaktoren des gesamten Patientinnenkollektivs	33
Abbildung 3: HES der Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP- Syndrom	34
Abbildung 4: Darstellung der Risikofaktoren von den Patientinnen mit Wochenbettkomplikationen.....	36
Abbildung 5: Verlauf der Folgeschwangerschaft jener sechs Patientinnen mit Wochenbettkomplikationen.....	37
Abbildung 6: Abbildung der, bei den sechs Patientinnen, aufgetretenen Wochenbettkomplikationen.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen des „Womens Health“	3
Tabelle 2: Einteilung der Präeklampsie.....	6
Tabelle 3: Laborkriterien für die Diagnose HELLP-Syndrom.....	8
Tabelle 4: Risikofaktoren und ihr relatives Risiko für die Entwicklung einer HES.....	10
Tabelle 5: Organmanifestationen von Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom...	14
Tabelle 6: Retrospektiv erhobene Parameter	27
Tabelle 7: Darstellung der Patientinnen-Charakteristika aller 166 Patientinnen.....	32
Tabelle 8: Gruppenvergleich der Risikofaktoren	39
Tabelle 9: Gruppenvergleich des Verlaufs in der Folgeschwangerschaft.....	40

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Jährlich versterben weltweit über eine halbe Million Frauen auf Grund von schwangerschaftsassozierten Komplikationen (1). In den Industrieländern liegt das Risiko für eine Frau an einer Schwangerschaftskomplikation zu versterben bei einer von 4 000 bis einer von 10 000 Geburten (1). Die hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES), zu welchen die Präeklampsie, Eklampsie und das *hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count* (HELLP)-Syndrom zählen, stellen weltweit gemeinsam mit Blutungskomplikationen die Hauptursache für mütterliche Mortalität dar (2). Auf HES sind jährlich 50 000 maternale Todesfälle zurückzuführen (3). In den Industrieländern sind diese Krankheitsbilder mit einem Anteil von 12 bis 18 % für 20 bis 25 % der perinatalen Mortalität und Morbidität verantwortlich (3). Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung, welche mehrere Organe betrifft und in schweren Fällen u. a. zu einem akuten Nieren- oder Leberversagen, Gerinnungsstörungen oder auch zu einer Kardiomyopathie führen kann (1). Für das Kind besteht darüber hinaus das Risiko einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) oder eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) (4). Dies sind nur einige der Gründe, warum es von großer Bedeutung ist, diese Erkrankungen rechtzeitig zu erkennen und therapeutische Maßnahmen frühzeitig einzuleiten.

Eine besondere Risikogruppe für eine HES stellen vor allem jene Patientinnen dar, welche diese Komplikation bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft erlitten haben (5). In diesen Fällen bedarf es während des Schwangerschaftsverlaufes und auch noch im Zeitraum des Wochenbettes (ersten 72 Stunden nach der Geburt) besondere Maßnahmen (präpartale Risikoevaluierung, engmaschige Kontrollen, Aspirin-Prophylaxe), um ein positives Outcome für Mutter und Kind zu erzielen.

1.2 Definitionen und Klassifikationen

Der Begriff der Schwangerschaftserkrankungen definiert eine Gruppe von Gesundheitsproblemen, die nur im zeitlichen Rahmen einer Schwangerschaft beobachtet werden und mit dieser in Verbindung stehen (6). Früher wurde auch noch die Bezeichnung „Gestose“ als Sammelbegriff für alle, durch eine Schwangerschaft hervorgerufenen, Krankheitsbilder verwendet. Im heutigen klinischen Sprachgebrauch bezieht sich diese Definition lediglich auf die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) und die Präeklampsie (7). Treten die Beschwerden bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft auf, spricht man von einer Frühgestose (u.a. Hyperemesis gravidarum) (6). Unter Spätgestosen versteht man Erkrankungen, die sich im zweiten oder dritten Trimenon manifestieren (6). In diese Kategorie fallen HES zu welchen die SIH, die Präeklampsie, die Eklampsie und das HELLP-Syndrom zählen (7).

Gesundheitliche Beschwerden wie Diabetes mellitus oder eine chronische Hypertonie, die schon vor der Gravidität bestehen, zählen zu den schwangerschaftsunabhängigen Erkrankungen (6). Es besteht kein unmittelbarer Bezug zwischen der Krankheit und der Schwangerschaft selbst, da sie nicht durch eine Schwangerschaft ausgelöst werden. Jedoch kann die Schwangerschaft durchaus den Krankheitsverlauf prägen und umgekehrt können auch die Erkrankungen einen erheblichen Einfluss auf die Schwangerschaft nehmen (6).

1.2.1 Klassifikation

Das Journal „*Women's Health*“ liefert in dem Review „*Management of hypertensive disorders in pregnancy*“ eine aktuelle Einteilung von Erkrankungen während der Schwangerschaft, welche mit Hypertonie assoziiert sind. Die Klassifikation unterscheidet, je nach Klinik und Laborwerten zwischen SIH, einfacher Präeklampsie, Präeklampsie mit schwerwiegenden, zusätzlichen Merkmalen, chronischer Hypertonie, einfacher Pfropfpräeklampsie und Pfropfpräeklampsie mit schwerwiegenden, zusätzlichen Merkmalen (8). Tabelle 1 zeigt die genauen Kriterien zur Differenzierung der unterschiedlichen Erkrankungen wie sie in dem Review des „*Women's Health*“ beschrieben werden.

Classification of hypertension.

I. Gestational hypertension

- Systolic < 160 mmHg, or
- Diastolic < 110mmHg

No proteinuria and no symptoms

II. Pre-eclampsia (hypertension \geq 20 weeks and proteinuria)

- Proteinuria definition:
 - \geq 300 mg/24 h, or
 - Protein/creatinine ratio \geq 0,30, or
 - \geq 1 + on dipstick

III. Pre-eclampsia with severe features: new-onset hypertension with any of the following:

- Severe hypertension
 - Systolic \geq 160 mmHg or
 - Diastolic \geq 110 mmHg
 - Persistently severe cerebral symptoms
 - Thrombocytopenia: 100,000/mm³
 - Elevated liver enzymes >2x upper limit normal
 - Pulmonary edema
 - Serum creatinine: 1.1mg/dl

IV. Chronic Hypertension

- Hypertension before pregnancy
- Hypertension before 20 weeks gestation

V. Superimposed pre-eclampsia

- Exacerbation of hypertension, and/or
- New-onset proteinuria, and/or
- Sudden increase in proteinuria

Changes have to be substantial and sustained

VI. Superimposed pre-eclampsia with severe features: chronic hypertension with any of criteria from III

*Exacerbation is when it gets to persistent and progressive changes in the severe range.

#There is a lack of evidence into what is the definition to follow for an increase in proteinuria; however, a doubling and a progressive persistent increase is key. Proteinuria by itself will not guide management as superimposed pre-eclampsia will need to have the severe features of which proteinuria is not.

Tabelle 1: Klassifikation hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen des „*Womens Health*“

1.2.2 Hypertonie

Generell gilt ein systolischer Wert ≤ 120 mmHg und ein diastolischer Wert von ≤ 80 mmHg als optimal und anzustreben. Dennoch ist ein Blutdruck von 120 bis 129 mmHg systolisch und/oder 80 bis 84 mmHg diastolisch durchaus noch als normal und physiologisch zu betrachten (9).

In einer gesunden Schwangerschaft kommt es während des ersten und zweiten Trimenon zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes und erst ab der 34. Schwangerschaftswoche (SSW) steigt der Druck wieder auf präkonzeptionelle Werte an (10). Schwangere, bei welchen diese Blutdrucksenkung zwischen der 18. und 20. SSW nicht eintritt, haben ein erhöhtes Risiko eine HES zu entwickeln (10). Von einem Bluthochdruck spricht man in der Schwangerschaft bei $\geq 140/90$ mmHg bei einer zweimaligen Messung mit einem Abstand von mindestens vier Stunden. Werte $\geq 160/110$ mmHg sind als schwerer Hypertonus anzusehen (11).

Man unterscheidet eine chronische bzw. präexistente Hypertonie von der SIH. Erstere beschreibt Bluthochdruck, der schon vor der 20. SSW existiert und bis zu über zwölf Wochen nach der Geburt bestehen bleibt. Im Gegensatz hierzu tritt bei der SIH der Hypertonus erst nach der 20. SSW auf und normalisiert sich in der Regel bis zur sechsten Woche post partum (11).

1.2.3 Präeklampsie

In den Industrieländern sind in etwa 3 bis 5 % aller Schwangerschaften von dem Krankheitsbild der Präeklampsie betroffen. Die Präeklampsie ist nach dem *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) durch die Leitsymptome Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg) und Proteinurie (≥ 300 mg/L Proteinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin) gekennzeichnet (10,12).

In der Klinik stellt der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes das wichtigste Kriterium für die Diagnosestellung dar. Ein weiteres klinisches Zeichen für dieses Krankheitsbild ist die Manifestation von Ödemen, wobei diese auch bei etwa 80 % der gesunden Schwangeren in den abhängigen Körperpartien (Beine) beobachtet werden (13,10). Das Auftreten von

ausgedehnten Flüssigkeitsansammlungen in den oberen Extremitäten und im Gesicht oder eine plötzliche und sehr rasche Gewichtszunahme (\geq ein Kilogramm/Woche im dritten Trimenon), sollte jedoch den Verdacht auf eine Präeklampsie lenken (13,10). Des Weiteren manifestiert sich eine Proteinurie, wobei diese bei ungefähr 20 % der Schwangeren ausbleibt. Einige Frauen fallen erst durch die klinische Symptomatik (Sehstörungen, Kopfschmerzen, Ödeme) auf (13,10). Allerdings können auch klinisch asymptomatische Patientinnen, auf Grund von Hypertonie und veränderten Laborparametern in das Krankheitsbild der Präeklampsie fallen. Falls bereits vor der Schwangerschaft eine chronische Hypertonie besteht und sich zusätzlich noch die Symptome einer Präeklampsie erkennen lassen, spricht man von einer Pfropfpräeklampsie (11).

Es werden zwei Subtypen, je nach Zeitpunkt der Manifestation, unterschieden: Von einer *Late-onset-Präeklampsie* spricht man beim Auftreten der Symptomatik nach der 34. SSW oder später. Im Gegensatz dazu präsentiert sich die *Early-onset-Präeklampsie* schon vor oder in der 33. SSW und weist dadurch ein noch höheres Risiko für lebensbedrohliche maternale sowie auch fetale Komplikationen (IUFT oder IUGR) auf (4). Anhand von Blutdruckwerten, Laborparametern, der Funktions- und Kompensationsfähigkeit der Plazenta (z. B. Plazentainsuffizienz) und diverser klinischer Symptomatik wie z. B. retrosternalen Schmerzen, Kurzatmigkeit oder Oligurie wird außerdem eine leichte Präeklampsie von einer schweren Präeklampsie unterscheiden (14). Diese Einteilung wird in Tabelle 2 dargestellt.

Präeklampsie	Kennzeichen
Leichte Präeklampsie	Blutdruck <ul style="list-style-type: none"> - systolisch ≥ 140 mmHg - diastolisch ≥ 90 mmHg
	Proteinurie $\geq 0,3$ g/24 Stunden
Schwere Präeklampsie	Blutdruck <ul style="list-style-type: none"> - systolisch ≥ 160 mmHg - diastolisch ≥ 110 mmHg
	Labor <ul style="list-style-type: none"> - Proteinurie ≥ 5 g/24 Stunden - Thrombozytopenie $< 100\ 000/\text{mm}^3$ - Erhöhte Aminotransferasen $> 2x$ des Normwertes - Erhöhtes Serumkreatinin: 1,1 mg/dl - Erhöhte Laktatdehydrogenase $> 2x$ des Normwertes
	Klinik <ul style="list-style-type: none"> - Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS): Hyperreflexie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Wesensveränderungen - Leberbeteiligung: Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, epigastrische Schmerzen, Nausea und Emesis - Lungenbeteiligung: Retrosternale Schmerzen, Kurzatmigkeit - Beteiligung des extravasalen Kompartiments: Oligurie ≤ 400 ml/24 Stunden
	Plazenta <ul style="list-style-type: none"> - Intrauterine Wachstumsrestriktion < 5 Perzentile - Plazentainsuffizienz - Vorzeitige Plazentalösung

Tabelle 2: Einteilung der Präeklampsie (5,8,12)

1.2.4 Eklampsie

Die Eklampsie betrifft in Westeuropa eine von 2 000 bis eine von 3 500 Geburten (15). Unter einer Eklampsie versteht man das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen in Zusammenhang mit einer isolierten SIH, Proteinurie, Präeklampsie oder einer Pfropfpräeklampsie. Zu einer Eklampsie kann es während des gesamten Zeitraumes der Schwangerschaft, ab der 16. SSW bis zu sechs Wochen post partum, kommen (16). In 91 % der Fälle kommt es jedoch erst nach der 28. SSW Woche zur Manifestation dieses Krankheitsbildes (17). Die Anfälle beginnen mit einer tonischen Phase in welcher es, für 15 bis 25 Sekunden, zu Zuckungen im Gesicht, Augenrollen und einer Versteifung des gesamten Körpers kommt (16). Anschließend folgt eine, 20 bis 50 Sekunden dauernde, klonischen Phase, welche zu einer abwechselnden Anspannung und Relaxation der gesamten Körpermuskulatur führt. Unmittelbar nach dem Anfall tritt eine bis zu zwei Minuten anhaltende Apnoe ein, gefolgt von Hyperventilation, um die aus der Apnoe resultierende, respiratorische Azidose auszugleichen (16). Die nach dem Anfall eintretende Bewusstseinsstrübung kann von einigen Minuten bis zu mehreren Stunden anhalten (11). Gewöhnlicher Weise erinnern sich die Patientinnen im Anschluss nicht an die eklamptische Episode (16). Bei 59 bis 75 % der Patientinnen treten als Prodromalsymptome oder nach dem Anfall Kopfschmerzen, Sehstörungen, epigastrische Schmerzen oder ein verändertes geistiges Zustandsbild auf (15). Während des Anfalls besteht für die Mutter das Risiko einer Aspiration und einer daraus resultierenden Pneumonie. Für das Kind birgt ein eklamptischer Anfall das Risiko einer Frühgeburtlichkeit, Wachstumsrestriktion, Asphyxie oder anderer Langzeitschäden (16). Die kindliche Mortalitätsrate bei Eklampsie beträgt 7 bis 12 % (11).

1.2.5 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom gilt als eine Multisystemerkrankung, die meist im dritten Trimenon und in den ersten 48 bis 72 Stunden nach der Geburt beobachtet wird. Diese Komplikation betrifft 0,2 bis 0,8 % aller Schwangerschaften und 10 % der Risikoschwangerschaften (18). Es ist als Sonderform der Präeklampsie anzusehen, welche sich aus einer Schädigung des Gefäßendothels, basierend auf Mikrozirkulationsstörungen, entwickelt (11). Aus dem Endothelschaden resultiert eine Verengung der Gefäße, die zu Zerstörung der Erythrozyten und der Leberzellen führt und eine Bildung von Mikrothromben hervorruft, durch welche es

zum Verbrauch von Thrombozyten kommt (11). Diese Vorgänge bewirken eine Hämolyse und einen Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH) > 600 internationale Einheiten (IE)/Liter, einen Abfall der Thrombozyten auf $< 100.000/\text{mm}^3$ und einen Anstieg der Leberenzyme mit Aspartat Aminotransferase (AST) > 70 IE/Liter (19). Klinisch präsentieren sich Patientinnen mit Krankheitsgefühl, rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, Übelkeit und zentralnervösen Symptomen (13).

In Tabelle 3 sind die Laborkriterien für die Diagnose HELLP-Syndrom aus dem Review „*Management of hypertensive disorders in pregnancy*“ dargestellt (8).

Laboratory criteria for the diagnosis of HELLP-Syndrome.
Hemolysis <ul style="list-style-type: none">• Abnormal peripheral blood smear (burr cells, schistocytes)• Elevated bilirubin $\geq 1,2$ mg/dl• Low serum haptoglobin• Significant drop in haemoglobin levels unrelated to blood loss
Elevated liver enzymes <ul style="list-style-type: none">• Elevated aspartate transaminase or alanine transaminase $\geq 2x$ the upper limit of normal for the laboratory• Increased lactate dehydrogenase $> 2x$ the upper limit of normal to the laboratory
Low platelet count ($< 100.000/\text{mm}^3$)

Tabelle 3: Laborkriterien für die Diagnose HELLP-Syndrom (8)

1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die genauen pathophysiologischen Vorgänge der Präeklampsie sind noch nicht geklärt. Neben dem Verdacht auf eine immunologische Intoleranz von maternalem und fetoplazentärem Gewebe oder eine Endothelzellaktivierung und -dysfunktion, beruhen die meisten Hypothesen darauf, dass der Krankheit eine pathologische Trophoblasteninvasion und eine daraus resultierende, unzureichende Plazentation zu Grunde liegen (14,20). Die mangelnde Umwandlung der Spiralarterien des Uterus führt zu einer Hypoxie und einer chronischen placentaren Minderperfusion (12). Zusätzlich führen ein Missverhältnis von vasoaktiven Faktoren und eine Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren zu einer Endothelschädigung. Die Dysfunktion des Endothels bewirkt eine erhöhte Freisetzung von Thromboxanen und somit eine Aktivierung der Blutplättchen (12). In weiterer Folge kommt es, durch die Thrombozytopenie, die Hämolyse und dem Anstieg der Leberenzyme zur Entwicklung eines HELLP-Syndroms (11). Als Ursache für eine Eklampsie vermutet man eine zerebrale Ischämie, resultierend aus Vasospasmen, Mikrothromben, einer Schädigung des Gefäßendothels und einer hypertensiven Enzephalopathie mit Hyperperfusion und Blutung (21).

In der Frühschwangerschaft können verschiedene biologische, biochemische und biophysikalische Marker, welche sich im Zusammenhang mit den pathophysiologischen Vorgängen einer HES verändern, zum Screening herangezogen werden (22). Als Beispiel wären die von der Plazenta gebildeten Faktoren *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) und *placental growth factor* (PlGF) zu erwähnen. Es wird vermutet, dass der antiangiogenetische Faktor sFlt-1 durch Bindung an die proangiogenetischen Faktoren VEGF und PlGF zu einer Abnahme der physiologischen Vasodilatation und somit zu einer Hypertonie führt (23). Allerdings sind diese Biomarker zumeist nicht spezifisch da sie beim Vorliegen einer, nicht mit Präeklampsie assoziierten, IUGR, ähnliche Veränderungen zeigen (22). Das *pregnancy associated plasma protein-A* (PAPP-A) wird im ersten Trimenon verwendet, um chromosomale Aneuploidie (Trisomie 21, 18, 13) zu detektieren (22). PAPP-A dient allerdings auch dem Preeclampsiescreening. Frauen mit einem niedrigen Serum PAPP-A Spiegel haben ein geringeres Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln (22).

Die Untersuchungen der Plazenta von Patientinnen mit schwerer Präeklampsie zeigen pathologische Veränderungen wie Infarkte, Thrombosen und Zeichen chronischer Entzündung (24). Mittels neuer Technologien wie der Proteomik, können Enzyme oder Proteine, welche zum Krankheitsgeschehen beitragen, identifiziert, eventuell als neue Biomarker genutzt und für gezieltere Therapie eingesetzt werden (25). Diese Methode führte u. a. zu der Erkenntnis, dass eine gestörte Apoptose, oxidativer Stress und die Oxidation von Fettsäuren in der Plazenta eine Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie spielen (25).

Es wurden mehrere Risikofaktoren, von welchen die wichtigsten in Tabelle 4 aufgelistet sind, für die Entwicklung einer HES evaluiert (24).

Risikofaktoren	RR
Konzeptionsalter > 40 Jahre	1,5
Familienanamnese	2
Nulliparae	1,2
HES in einer vorangegangenen Schwangerschaft	3,2
Mehrlingsschwangerschaft	2,6
Afro-amerikanische Ethnizität	1,9
Chronische Hypertonie	5-10
Diabetes Mellitus	4,8
Adipositas mit einem Body Mass Index (BMI) ≥ 25 kg/m ²	3-7
Thrombophilie	3-9
Chronische Nierenkrankheit	2-8
In-vitro Fertilisation (IVF)	2

Tabelle 4: Risikofaktoren und ihr relatives Risiko (RR) für die Entwicklung einer HES (11,16,24)

Auch das mütterliche Alter spielt eine Rolle für das Erleiden einer HES. Bei einer Mutter über 35 Jahre beträgt das relative Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie 1,24 und für eine Frau über 40 Jahre beträgt es 1,54 (26).

Ebenso kann eine genetische Disposition (positive Familienanamnese) für die Entstehung einer Präeklampsie bestehen. Die Erbllichkeit dieser Krankheit wird auf 30 bis 55 % geschätzt, wodurch die familiäre Krankengeschichte, vor allem mütterlicherseits, einen hohen Stellenwert als Risikofaktor einnimmt (27,28). Es wird vermutet, dass sowohl maternale, als auch paternale Gene bedeutsam für die Entwicklung einer Präeklampsie sind. Eine familiäre Vorbelastung des Vaters hat jedoch einen weitaus geringeren Einfluss auf das Krankheitsgeschehen (29). Patientinnen, deren Mütter bereits eine Präeklampsie erlitten haben, tragen ein etwa doppelt so hohes Risiko dieses Krankheitsbild zu entwickeln, als jene ohne positiver, maternaler Familienanamnese (29).

Des Weiteren tragen Frauen in ihrer ersten Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HES. Im schwedischen Geburtsregister ist ein Risiko von 4,1 % für eine Präeklampsie bei Nulliparae beschrieben, welches nur mehr 1 % in der Folgeschwangerschaft beträgt, wenn vorhergehend keine Präeklampsie erlitten wurde (30). Das relative Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie bei Nulliparae beträgt nach dem „*American College of Obstetricians and Gynecologists*“ 1,17 (26).

Nach einer Schwangerschaft, die durch Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder Eklampsie erschwert wurde, besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko diese Erkrankungen in der nächsten Schwangerschaft wieder zu erleiden (5). Frauen in Folgeschwangerschaft nach einer HES tragen im Vergleich zu Frauen nach gesunder Schwangerschaft ein dreimal so hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (26). Eine Early-onset-Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft birgt ein besonders hohes Risiko für eine Wiedererkrankung in der Folgeschwangerschaft (31). Für das HELLP-Syndrom besteht ein Wiederholungsrisiko von 3 bis 27 % (32). Das erneute Auftreten einer Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft zählt zu einem äußerst wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Eklampsie oder eines hypertensiven Notfalles (16).

Es wurde bereits durch mehrere Studien belegt, dass eine Geminischwangerschaft das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie erhöht (26). Eine Mehrlingsschwangerschaft birgt ein zweieinhalbfach höheres Risiko für die Mutter an einer Präeklampsie zu erkranken (33).

Eine Studie des „*American Journal of Obstetrics and Gynecology*“ beschreibt, dass einige Risikofaktoren wie chronischer Hypertonus und afro-amerikanische Abstammung eher zu der Entwicklung einer Early-onset-Präeklampsie führen (4). Im Gegensatz dazu, kommt es bei Nulliparität, Diabetes mellitus und sehr jungen Schwangeren vermehrt zu einer Late-onset-Präeklampsie (4). Schwangere afro-amerikanischer Ethnizität tragen generell ein fast doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer HES (26). Im Allgemeinen zeigte sich bei den Resultaten der Untersuchungen, dass Frauen mit chronischer Hypertonie, im Vergleich zu den Patientinnen ohne dieses Leiden, ein zehnfach höheres Risiko für eine Early-onset-Präeklampsie und ein fünffach höheres Risiko für eine Late-onset-Präeklampsie haben. Analog hierzu führte ein erhöhter BMI ebenfalls häufiger zu einer frühen Manifestation der Erkrankung (4). Der BMI ergibt sich aus dem Körpergewicht, geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat. Das Journal „*American College of Obstetricians and Gynecologists*“ beschreibt in dem Artikel, „*Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st century*“, für Patientinnen mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ein drei bis siebenfach größeres Risiko in der Schwangerschaft eine Präeklampsie zu erleiden. Für Frauen, welche schon vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus litten, zeigte sich ein fünfmal so hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie im Vergleich zu Patientinnen ohne dieser Erkrankung (26).

Als Ursache einer HES sind Thrombophilien ebenfalls zu nennen. Hier unterscheidet man angeborene Thrombophilien, wie z. B. die Faktor-V-Leiden-Mutation und die APC Resistenz, von den erworbenen Thrombophilien, wie systemischer Lupus erythematoses (SLE) oder das Antiphospholipid-Syndrom (APLS) (10). Angeborene Thrombophilien sind wahrscheinlich nicht per se mit einer Präeklampsie assoziiert, begünstigen aber sehr wohl ihre Entwicklung in eine schwere Verlaufsform (34). Hingegen erleiden bis zu 22,5 % der Schwangeren mit SLE eine Präeklampsie im Gegensatz zu 7,6 % der gesunden Frauen (35). Für Patientinnen mit APLS ist das Risiko für diese Schwangerschaftskomplikation neunmal höher als für gesunde Schwangere (12).

Im Bereich der Geburtshilfe stellen Patientinnen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) ebenfalls eine Risikogruppe für das Erleiden einer HES dar. Für Patientinnen mit einer CKD wird ein zumindest doppelt so hohes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie SIH, Präeklampsie und Eklampsie beschrieben (36). Das Auftreten solcher Komplikationen ist abhängig vom Schweregrad der Nierenerkrankung. Bei 10 bis 20 % der Patientinnen mit einer CKD im Stadium eins oder zwei kommt es zum Erleiden einer Präeklampsie, während diese bei einer CKD im Stadium drei oder vier schon bei 40 bis 60 % aller Schwangeren vorkommt (37).

Ein weiterer Risikofaktor für eine HES stellt die künstliche Befruchtung dar. Patientinnen welche durch in-vitro Fertilisation schwanger geworden sind, tragen ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung eine Präeklampsie (38).

1.4 Maternale Komplikationen

Durch die generalisierten Vasokonstriktion, die Aktivierung der Gerinnung sowie Mikroangiopathie, manifestieren sich die Folgen der Präeklampsie in verschiedenen Organsystemen (39). Die klinischen Symptome dieser Multiorganerkrankung zeigen sich erst Wochen bis Monate nach der pathologischen Plazentation im ersten und frühen zweiten Trimenon (11). Tabelle 5 stellt zusammenfassend die möglichen, schweren Folgen von Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom dar.

Zentralnervensystem	Sehstörungen, Kopfschmerzen, eklamptische Anfälle, Koma, zerebrale Ödeme, Blutungen, Ischämien
Lunge	Lungenödem, Acute respiratory distress syndrome (ARDS) Aspirationspneumonie
Herz-Kreislauf System	Hypertonie, Kardiomyopathie Ischämische Herzkrankheit
Leber	Oberbauchschmerzen, Leberblutungen, Leberruptur
Niere	Proteinurie, Mikroalbuminurie, Akutes Nierenversagen
Gerinnung	Thromboembolie, Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) Schwere postpartal Blutungen
Plazenta	Abruptio placentae

Tabelle 5: Organmanifestationen von Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

Diese Arbeit beschäftigt sich mit schweren maternalen Komplikationen im Wochenbett, aus diesem Grund wird im folgenden Abschnitt auf die unterschiedlichen Organmanifestationen von HES detailliert eingegangen.

1.4.1 Zentralnervensystem

Auf Grund einer gestörten Autoregulation kann es im Gehirn zu lokalisierten Durchblutungsstörungen kommen, die Sehstörungen und Kopfschmerzen verursachen (11). In schweren Fällen von Präeklampsie kommt es zum Auftreten von Anfällen und der Entwicklung einer Eklampsie (24). In weiterer Folge kann ein posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom (PRES), gekennzeichnet durch Bewusstseinsstörungen, Sehverlust, epileptische Anfälle und zerebrale Ödeme, entstehen. Hierbei handelt es sich in der Regel um eine reversible zerebrale Funktionsstörung (19,40). Intrakranielle Blutungen stellen die häufigste vaskuläre Komplikation der Präeklampsie dar (11). Das höchste Risiko für hämorrhagische Komplikationen tragen Patientinnen nach der Geburt und bei zusätzlichem Vorliegen eines HELLP-Syndroms mit einer Thrombozytopenie von $< 40.000/m^3$ (19). Bei Eklampsie beträgt das Risiko einer zerebralen Blutung 1,8 % (41). Das Risiko einen zerebralen Insult zu erleiden, wird durch Präeklampsie/Eklampsie vervierfacht (42). In seltenen Fällen kommt es temporär zur Erblindung, zum Auftreten motorischer Defizite oder sogar zum Koma. Diese Patientinnen weisen jedoch meist keine neurologischen Langzeitschäden auf (15).

1.4.2 Lunge

Die häufigste kardiopulmonale Komplikation der Präeklampsie ist das Lungenödem, das durch eine Flüssigkeitsansammlung im Lungeninterstitium und im Alveolarraum entsteht. In 70 bis 80 % der Fälle entwickelt sich ein Lungenödem erst nach der Geburt und ist gekennzeichnet durch aggravierende Dyspnoe und Orthopnoe (43). In weiterer Folge kann es zu einem Acute respiratory distress syndrome (ARDS) kommen, welches durch eine schwerwiegende Hypoxie und eine zunehmende Permeabilität der Alveolarkapillaren bis zum Tod führen kann (43,44).

1.4.3 Herz-Kreislauf System

Durch die Präeklampsie kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes, welche zu einem Bluthochdruck führt (45). Auch nach der Schwangerschaft besteht für die betroffenen Patientinnen eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit dauerhaft an einer Hypertonie zu erkranken (46). Des Weiteren tragen sie erhöhtes Risiko andere Gefäßerkrankungen wie Thromboembolien, einen Schlaganfall oder eine ischämischer Herzerkrankung zu erleiden (46). Präeklampsie erhöht auch das Risiko einer hypertensiven Krise (*hypertensive urgency* oder *hypertensive emergency*) für die Patientinnen (47). Die *hypertensive urgency* ist definiert durch einen systolischen Blutdruck ≥ 180 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von ≥ 120 mmHg in Kombination von Symptomen wie starkem Kopfschmerz oder Dyspnoe. Bei der *hypertensive emergency* treten zusätzlich zum Bluthochdruck Zeichen der Endorganschädigung (Myokardinfarkt, Lungenödem, Eklampsie) auf (47). Frauen, die schon vor der 34. SSW eine Präeklampsie entwickeln, haben ein vier- bis achtfach höheres Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, als jene in einer gesunden Schwangerschaft (24). Die peri- oder postpartale Kardiomyopathie ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation der Präeklampsie (43). Es kommt bei den Patientinnen im Zeitraum der letzten Schwangerschaftswochen bis zu sechs Monaten nach der Geburt zu dem klinischen Bild einer plötzlich einsetzenden Herzinsuffizienz (48). Die genaue Genese dieses Krankheitsbildes ist noch nicht geklärt, aber bei bis zu 70 % der betroffenen Patientinnen lässt sich eine positive Anamnese bezüglich Präeklampsie erheben (43).

1.4.4 Leber

Bei schwerer Präeklampsie kommt es zu Veränderungen in den Leberzellen mit einem Anstieg der Leberenzyme (14). Diese Schäden führen in seltenen Fällen zu Leberblutungen, üblicherweise mit der Bildung eines subkapsulären Hämatoms, die sich klinisch als rechtseitige Oberbauchschmerzen manifestieren (11). Eine äußerst rare, aber sehr kritische Komplikation stellt in Folge der Blutungen die Leberruptur dar, die mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht (14).

1.4.5 Niere

Auf Grund der guten Durchblutung und der hohen Gefäßdichte ist die Niere eines der am häufigsten und am schwersten betroffenen Organe dieser Multisystemerkrankungen (49). Durch eine Schädigung der Nierenglomeruli und ihrer Barrierefunktion kommt es zur Entwicklung einer Hypertonie und einer Proteinurie (24). Aus dem Schaden am Nierenendothel resultiert schließlich eine Mikroalbuminurie. Die Funktionsstörungen und Schäden am Organ können nach der Schwangerschaft erhalten bleiben und zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Nieren führen (24). Durch die Präeklampsie kann es auch zu einem akuten Nierenversagen kommen, wobei hier allerdings eine gute Prognose für die Patientinnen besteht und sich die Nierenfunktion in 82 % der Fälle wieder vollständig regeneriert (49).

1.4.6 Gerinnung

Bei einer HES sind in 20 % der Fälle die Thrombozyten vermindert und meist auch noch vergrößert, was für eine unreifere Entwicklungsstufe spricht (11). Gemeinsam mit den erhöhten Spiegeln von plättchenspezifischen Markern weist dies auf eine gesteigerte Aktivierung der Gerinnung hin (11). Für Patientinnen mit einer Präeklampsie, einer Eklampsie oder einem HELLP-Syndrom besteht ein doppelt so hohes Risiko eine Thromboembolie zu erleiden als für gesunde Schwangere (50). Zusätzlich werden die betroffenen Frauen meist mit einem Kaiserschnitt entbunden, welcher an sich einen weiteren Risikofaktor für eine Thromboembolie darstellt (51). Störungen der Gerinnung im Rahmen einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms können auch zu schweren postpartalen Blutungen führen (51). Von einer postpartalen Hämorrhagie (PPH) spricht man bei einem Blutverlust von > 500 ml nach einer vaginalen Geburt und > 1000 ml nach einer Sectio caesarea. Diese Komplikation ist ein geburtshilflicher Notfall und stellt eine der häufigsten Indikationen für die Überstellung von Patientinnen auf eine Intensivstation dar (52). Außerdem kann es in weiterer Folge bei einer schweren Verlaufsform der HES durch eine PPH oder eine vorzeitige Lösung der Plazenta zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) kommen (52,53). Als DIG bezeichnet man ein erworbenes Syndrom gekennzeichnet durch Hyperkoaguabilität, welches zu Hämorrhagien bis hin zum Multiorganversagen führen kann (54).

1.4.7 Plazenta

Als Abruption placentae definiert man eine partielle oder vollständiger Lösung der Plazenta vor der Geburt (31). Laut einer Studie, welche sich am schwedischen Geburtsregister orientiert hat, haben Mütter mit leichter Präeklampsie, im Vergleich zu gesunden Schwangeren, ein doppelt so hohes Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung (55). Bei Frauen mit schwerer Präeklampsie ist das Risiko für eine Abruption placentae fünfmal so hoch (55). Nach einer Präeklampsie in der ersten Schwangerschaft, besteht auch bei einer normotensiven Folgeschwangerschaft eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine frühzeitige Lösung der Plazenta (31).

1.4.8 Mortalität

Obwohl die Inzidenz schwerer Präeklampsie und Eklampsie, in manchen Entwicklungsländern, auf Grund von gezielter Diagnostik, Vorsorgeuntersuchungen und Management dieser Erkrankungen, über die Jahre hinweg abgenommen hat, bleiben sie dennoch die häufigste Todesursache für Mütter weltweit (52). Durch das Hervorrufen eklamptischer Anfälle, eines HELLP-Syndroms, eines Nierenversagen, eines Leberversagen oder anderer Komplikationen, kann Präeklampsie zum Tod führen (56). Ein HELLP-Syndrom entwickeln 4 bis 14 % der Patientinnen mit einer Präeklampsie, wobei dieses in 25 % einen schweren Verlauf nimmt. Die maternale Mortalität in Folge einer Eklampsie beträgt 10 bis 15 % (56).

1.5 Therapie

Tritt im Laufe der Schwangerschaft eine Hypertonie auf, ist es indiziert Differentialblutbild, Leberwerte und Serumkreatininwerte mittels Laboruntersuchung zu überprüfen. Auch gilt es den Harn hinsichtlich einer Proteinurie untersuchen zu lassen (8). Diese Untersuchungen dienen der Differenzierung zwischen SIH und einer Präeklampsie.

Eine medikamentöse Einstellung des Bluthochdrucks wird nur bei chronischer Hypertonie und Präeklampsie mit schweren, zusätzlichen Merkmalen (massiver Hypertonus, Thrombozytopenie, Lungenödem etc.) empfohlen (8). Zur Akuttherapie einer Hypertonie erzielt man, nach den neuen deutschen Leitlinien, mit den Medikamenten Nifedipin oder Urapadil bessere Ergebnisse als mit dem ursprüngliche Mittel der Wahl Dihydralazin (57). Für die Langzeitbehandlung eines Bluthochdrucks stellt α -Meythldopa das Mittel erster Wahl dar (57).

Bei Patientinnen mit einer leichten Präeklampsie ist ein konservatives Management mit einer engmaschigen Überwachung möglich (11). Indikationen zu einer stationären Aufnahme und Entbindung bei SIH oder leichter Präeklampsie stellen folgende zusätzliche Kriterien dar (8):

- ≥ 37 . SSW
- Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung
- ≥ 34 . SSW und eines der folgenden Kriterien:
 - Zunehmende Wehentätigkeit/Blasensprung
 - Geschätztes Gewicht des Feten im Ultraschall < 5 Perzentile
 - Oligohydramnion
 - Persistierendes fetales, biophysikalisches Profil von 6/10 oder darunter

Das biophysikalische Profil dient der Kontrolle verschiedener fetaler Regulations- und Adaptationsmechanismen. Es werden für die fetale Atembewegung, die fetale Körperbewegung, den fetalen Muskeltonus, die fetale Reaktivität und die Fruchtwassermenge null bis zwei Punkte vergeben, wobei zwei Punkte als normal, ein Punkt als suspekt und null Punkte als pathologisch gelten (11).

Eine stationäre Aufnahme sollte des Weiteren bei klinischer Symptomatik eines HELLP-Syndroms (z. B. rechtseitigen Oberbauchschmerzen) und bei Verdacht auf Eklampsie erfolgen (57).

Ist eine Hospitalisierung der Patientin nicht notwendig, sind regelmäßige Blutdruckmessungen und engmaschige, ambulante Verlaufskontrollen dennoch unabdingbar (8).

Generell gilt es bei Patientinnen, welche sich zusätzlich zur hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, mit einem weiteren, kritischen Merkmal präsentieren, ein aggressiveres Management anzustreben (8). In solchen Fällen ist für Frauen > 34. SSW eine Entbindung indiziert (8). In aktuellen Leitlinien werden im Anschluss daran eine Stabilisierung der Mutter mittels antihypertensiver Therapie und Magnesiumsulfat zur Anfallsprophylaxe empfohlen (8). Die Rate von eklamptischen Anfällen bei Schwangeren mit schwerer Präeklampsie kann durch eine intravenöse Magnesiumtherapie um 51 % gesenkt werden (57). Es wird allerdings geraten das Magnesiumsulfat nur während der Geburt und für maximal 12 bis 24 Stunden post partum anzuwenden (15). Frauen < 34. SSW sollten zur fetalen Lungenreife eine Therapie mit Glukokortikoiden erhalten (8,11). Bei einer schweren Präeklampsie muss unter Berücksichtigung der fetalen Reife und der Risikofaktoren für die Mutter entschieden werden, ob eine Schwangerschaftsprolongation noch möglich ist oder ob die Geburt eingeleitet werden muss (57). Sofern keine Kontraindikationen (z. B.: DIG, Abruptio placentae, Lungenödem, etc.) bei den Frauen, vor der vollendeten 34. SSW, mit einer schweren Präeklampsie vorliegen, sollte die Geburt möglichst noch für 48 Stunden hinausgezögert werden (8). Eine rasche Entbindung stellt bei HELLP-Syndrom und/oder bei Eklampsie nach Stabilisierung der Patientin allerdings immer eine Notwendigkeit dar (11).

Im Rahmen eines eklamptischen Anfalls, sind akut noch weitere Maßnahmen zu setzen. Da die meisten eklamptischen Episoden selbstlimitierend sind, ist es kontraindiziert während des Anfalls intravenös Medikamente zu verabreichen (16). Oberste Priorität haben die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen der Mutter (15). Um eine Aspiration zu vermeiden, sollte die Patientin in eine Seitenlage gebracht werden und Absaugbereitschaft bestehen. Außerdem ist eine Maskenbeatmung mit acht bis zehn Litern Sauerstoff pro Minute indiziert (15). Mittels Einlagerung eines Gummikeils zwischen die Zähne, kann ein

Zungenbiss vermieden werden. Zur Stabilisierung und Prävention einer erneuten Episode, werden nach dem Anfall Magnesiumsulfat und eine antihypertensive Therapie verabreicht (16). Sobald der Zustand der Patientin stabil ist muss die Entbindung erfolgen (11).

Aktuelle Studien zeigen, dass man, bei Frauen In Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, durch eine prophylaktische Verabreichung von niedrig dosiertem Aspirin (LDA) (81mg oder weniger pro Tag), vor der 16. SSW die Häufigkeit von perinataler Mortalität, einer Präeklampsie oder einer Frühgeburtlichkeit reduzieren kann (8,58). Bei Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko, konnte dieses durch eine Therapie mit Aspirin um 17 bis 21 % gesenkt werden (12). Aus diesem Grund erhalten auch an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Landeskrankenhauses Graz, Frauen in einer Folgeschwangerschaft nach erlittener Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom, beginnend vor der 16. SSW bis zur 34. SSW prophylaktisch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure.

1.6 Ziel der Arbeit

Das ist die erste umfassende Datenerhebung schwerer mütterlicher Komplikationen in Folgeschwangerschaften nach Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom unter Berücksichtigung der Prophylaxe von 2005 bis 2013 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz.

Der Fokus der Arbeit wurde auf das Wochenbett (bis zu 72 Stunden post partum) der Mutter gerichtet. Auftretende Komplikationen in dieser Zeit wurden analysiert und mit internationaler Literatur verglichen. Es wurde erhoben, ob in diesem risikobehafteten Patientinnenkollektiv häufiger Komplikationen auftreten bzw. welche Komplikationen gehäuft auftreten.

Außerdem wurde der Einfluß der Asprin-Prophylaxe auf den Schwangerschaftsverlauf und die Komplikationsrate berücksichtigt. Es wurde die Hypothese erstellt, dass im Gruppenvergleich der Patientinnen mit und ohne Prophylaxe jene mit Prophylaxe seltener ein/e HES in der Folgeschwangerschaft entwickeln. Wenn jedoch neuerlich ein/e Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom auftritt, die Erkrankung milden Verlauf zeigt bzw. die Rate schwerer maternaler Komplikationen geringer ist.

Das Hauptaugenmerk richtete sich auf folgende Komplikationen im Wochenbett:

- Zerebrale Ischämie und zerebrale Hämorrhagie
- Eklamptischer Anfall
- Postpartale Präeklampsie
- Schwere hypertensive Krise
- Kardiale Dekompensation
- Lungenödem/ARDS/Aspirationspneumonie
- Akutes Nierenversagen/akutes Leberversagen
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)/Thrombose/Embolie
- Schwere postpartale Blutung
- Vorzeitige Plazentalösung
- Tod der Mutter

Die Abruption placentae gehört streng genommen nicht zu den Wochenbettkomplikationen. Da die vorzeitige Plazentalösung aber in Kombination mit einer HES häufig auftritt, wurde diese Komplikation in der Datenerhebung auch berücksichtigt.

Diese Komplikationen wurden ausgewählt, um den potentiell lebensbedrohlichen Verlauf einer HES zu demonstrieren.

2 Methoden und Patientinnenkollektiv

2.1 Studiendesign

Für diese Diplomarbeit wurden Daten, die an der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Landeskrankenhauses Graz zwischen 2005 und 2013 gesammelt wurden, im Zeitraum von Jänner 2014 bis September 2014 retrospektiv ausgewertet. Da es sich bei dieser Fragestellung ohnehin schon um ein relativ geringes Patientinnenkollektiv handelte und im Jahr 2005 die geburtshilfliche Dokumentation mittels dem Programm *PIA* begonnen hatte, erschien eine retrospektive Datenanalyse für diese Diplomarbeit als optimalstes Studienmodell.

2.2 Patientinnenkollektiv

Es wurden die Daten von insgesamt 243 Patientinnen, welche im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2013 an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz, auf Grund einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom in Betreuung waren, rückblickend evaluiert.

Einschlusskriterien

In die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen wurden alle Frauen, welche nach Schwangerschaft mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom erneut schwanger waren. Voraussetzung für die Betrachtung des Wochenbettes der Folgeschwangerschaft war eine erfolgte Lebendgeburt. Außerdem wurde darauf geachtet, dass nur die direkt folgende Schwangerschaft in die Dokumentation einging. Lag zwischen der Gravidität mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom und der Folgeschwangerschaft z. B. ein Abort vor, wurde die Patientin aus der Datenerhebung ausgeschlossen.

Für den Einschluss in die Datenerhebung betrug das Mindestalter der Patientinnen 15 Jahre und das Höchstalter 50 Jahre.

Ausschlusskriterien

Frauen mit Geminischwangerschaft, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da durch die Mehrlingsschwangerschaft alleine ein erhöhtes Risiko für eine Abruption placentae und eine postpartale Blutung besteht (38). Diese Tatsache hätte für die Beurteilung der maternalen Komplikationen im Wochenbett einen statistischen Bias dargestellt.

Für die Datenerhebung war es zudem relevant, dass die Geburt und die Betreuung im Wochenbett auf der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz stattfanden. Patientinnen, welche in einem externen Krankenhaus entbunden haben, mussten zum Teil aus der Studie ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen die Dokumentation des Wochenbettes oft gänzlich fehlte oder lückenhaft war.

Begleiterkrankungen der Mutter wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Thrombophilie oder Adipositas wurden ebenfalls erhoben und in die Datenanalyse bzw. die Darstellung der Ergebnisse miteinbezogen.

Insgesamt mussten von 243 Patientinnen 77 Frauen aus der retrospektiven Datenanalyse ausgeschlossen werden, sodass sich ein Patientinnenkollektiv von 166 Müttern in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom ergab.

2.3 Datenerhebung

Für die Durchführung der Studie und die Erhebung der Daten wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Jänner 2014 ein Antrag mit der Nummer 26-169 ex 13/14 gestellt. Es liegt ein gültiges Ethikvotum vor, welches im Anhang der Arbeit beigelegt ist.

Die Daten der Patientinnen wurden aus den medizinischen Dokumentationsprogrammen *PIA* und *openMedocs* extrahiert. Fehlende Daten konnten den Krankenakten, im Archiv der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe entnommen werden. Es war jedoch nicht immer möglich, alle Daten retrospektiv zu erheben, was zum Ausschluss einiger Patientinnen führte. Alle Patientinnen wurden mit einer fortlaufenden Nummerierung anonymisiert und die erhobenen Daten wurden streng vertraulich behandelt.

Zu Beginn wurde eine Liste all jener Schwangeren erstellt, welche im Jahr 2013 in der Spezialambulanz für maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft, der klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren. Die erhobenen Daten umfassten unter anderem allgemeine Angaben zur Mutter (z. B. Größe, Gewicht, Geburtsdatum), eine Medikamentenanamnese (z. B. Antihypertensiva, Aspirin-Prophylaxe, Diuretika) geburtshilfliche Erhebungen (z. B. Gestationsalter, Geburtsmodus, Schwangerschaftskomplikationen), als auch Erkrankungen der Mutter (z. B. chronische Hypertonie, Diabetes mellitus, Thrombophilie). Medikamente, welche nicht während der Schwangerschaft, sondern erst im Wochenbett verschrieben wurden, gingen ebenfalls in die Datenerhebung ein.

Für die Jahre 2005 bis 2012 waren die Tabellen mit diesen Patientinnendaten der Spezialambulanz für maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft bereits von Assistenzärzten/Assistenzärztinnen der Abteilung angefertigt worden. Im Anschluss daran wurden aus diesen Listen, die Patientinnen in Folgeschwangerschaft, nach einer Gravidität mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, ermittelt und es wurde mittels *Microsoft®-Excel* 2010 aus den erhobenen Daten der Jahre 2005 bis 2013 eine neue Tabelle erstellt.

Der Fokus der Datenerhebung lag auf der Dokumentation des Wochenbettes und den in dieser Zeit vorkommenden Komplikationen. Tabelle 6 listet alle weiteren erhobenen Parameter auf.

Anamnese	Schwangerschaft	Risikofaktoren	Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> • Alter der Mutter • Gewicht vor der Schwangerschaft • Gewicht bei Geburt • Körpergröße • BMI • Nikotinkonsum • Status post IUFT/Abort • Status post Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsalter • Geburtsmodus • SIH • Leichte/Schwere Präeklampsie • Propfpräeklampsie • HELLP-Syndrom • Eklampsie • gestationsbedingter Diabetes mellitus (GDM) • Proteinurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Präexistente Hypertonie • Diabetes mellitus • Immunologische Erkrankungen • Nierenerkrankungen • Thrombophilie • Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensiva (α-Blocker, β-Blocker, α-Methyldopamin, ACE-Hemmer) • Diuretika • Magnesium intravenös • Corticosteroide • Heparin • Aspirin

Tabelle 6: Retrospektiv erhobene Parameter

2.4 Statistische Auswertung

Nach dem Ausschluss von 77 Patientinnen erfolgte die Evaluierung der Daten von 166 Frauen. Die deskriptive Analyse der Daten beinhaltete das Berechnen der Mittelwerte, Standardabweichungen, des Minimums und Maximums, sowie der absoluten und relativen Häufigkeit. Hierbei beschreibt die absolute Häufigkeit die Fallzahl und die relative Häufigkeit das Verhältnis der Fälle zum gesamten Patientinnenkollektiv.

Um den Einfluss der Aspirin-Prophylaxe auf den Verlauf der Schwangerschaft und des Wochenbettes zu überprüfen, wurden die Patientinnen in zwei Gruppen geteilt. In einem Fall war nicht dokumentiert, ob die Patientin eine Prophylaxe erhalten hatte und sie musste daher aus diesem Teil der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Es ergab sich somit eine Fallzahl von 165 Patientinnen. Gruppe 1 beinhaltete jene Schwangeren, welche während der Schwangerschaft LDA eingenommen haben und umfasste 61 Patientinnen. Gruppe 2 beschrieb jene 104 Frauen, welche während ihrer Schwangerschaft keine Prophylaxe erhielten.

Für die Testung der statistischen Signifikanz zwischen diesen beiden Gruppen, wurde der *Fisher's-Exact Test* angewandt. Der Test wurde mit einer Sicherheit von 95 % durchgeführt, was zu einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % führt. Daraus resultierte, dass ein Ergebnis statistisch signifikant gewertet wurde, wenn $p < 0,05$ war.

2.5 Literaturrecherche

Als literarische Grundlage der Arbeit dienten sowohl Bücher, als auch Artikel aus diversen medizinischen Fachzeitschriften, internationale Studien und Publikationen. Für die Literaturrecherche wurde auf verschiedene elektronische Datenbanken wie *PubMed* oder *Medline* zurückgegriffen. Die Suche nach aktueller Literatur erfolgte mit den Schlagworten *maternal outcome*, *recurrent preeclampsia/eclampsia/HELLP-syndrome*, *childbed* und *prevention preeclampsia*. Neben den englischsprachigen Fachzeitschriften, dienten z. B. auch „*Das deutsche Ärzteblatt*“ als Quelle für deutschsprachige Artikel. Außerdem wurde noch die elektronische Suchmaschine *google scholar* zur Recherche genutzt.

Das Buch „*Die Geburtshilfe*“ von Schneider H., Husslein P. und Schneider K. stellte für grundlegenden Fragestellungen eine wichtige Basis dar. Es wurden für die betrachteten Schwangerschaftskomplikationen und Krankheitsbilder noch weitere Lehrbücher bezogen. Alle Angaben wurden stets mit aktuellen Studien verglichen und auf den neuesten Stand gebracht. Vor allem im Bereich der Prävention mittels Aspirin, war es nötig auf aktuellere Quellen der letzten ein bis vier Jahre zurück zu greifen. Das klinische Wörterbuch *Psyhyrembel* diente der Suche nach Krankheitsdefinitionen.

3 Ergebnisse

An der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz fanden in den Jahren 2005 bis 2013 insgesamt 26.500 Geburten statt. Das entspricht einem Jahresdurchschnitt von 2.641,44 Geburten mit einer Standardabweichung von $\pm 275,01$ Geburten. Das Minimum lag im Jahr 2006 mit 2.300 Geburten und das Maximum im Jahr 2013 mit 3.120 Geburten.

Bei der Datenerhebung für diese Arbeit mussten von 243 Frauen, die sich in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom befanden, insgesamt 77 Patientinnen aus der retrospektiven Datenanalyse ausgeschlossen werden.

Es ergab sich der Ausschluss von 67 Schwangeren auf Grund einer Entbindung in einem anderen Krankenhaus und einer daraus resultierenden, lückenhaften Dokumentation des Wochenbettes. Weitere acht Patientinnen mussten wegen einer Mehrlingsschwangerschaft aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Zwei Patientinnen erlitten in ihrer Folgeschwangerschaft einen Abort und konnten deshalb nicht in der Datenerhebung berücksichtigt werden.

Somit wurden die Daten von 166 Patientinnen, der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz, retrospektiv evaluiert. In 3,6 % der Fälle kam es zu schweren Wochenbettkomplikationen. Von den 166 Patientinnen erhielten 36,7 % eine Prophylaxe mit Aspirin (Gruppe 1), 62,6 % der Frauen erhielten keine Prophylaxe (Gruppe 2) und in einem Fall wurde die Einnahme der Prophylaxe nicht dokumentiert.

3.1 Gesamtes Patientinnenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 31 Jahren. Die Standardabweichung betrug ± 6 Jahre. Die jüngste Mutter war 19 und die älteste war 44 Jahre alt. In Abbildung 1 ist die Altersverteilung der 166 Patientinnen dargestellt.

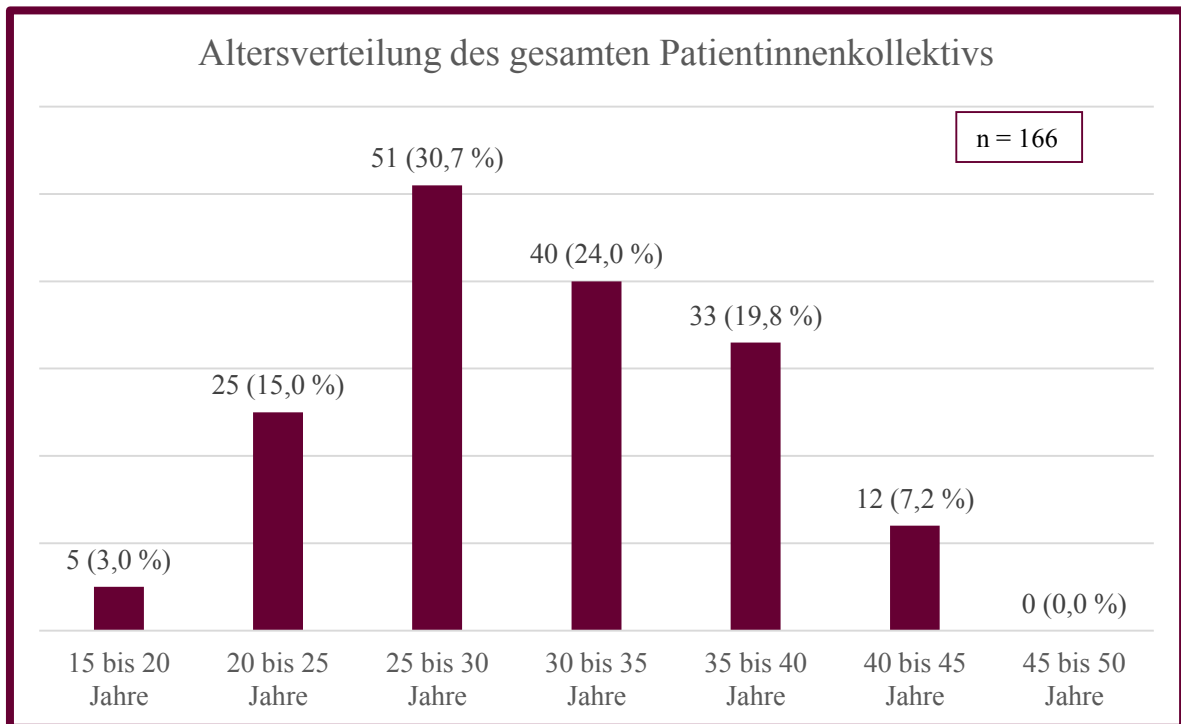


Abbildung 1: Altersverteilung des gesamten Patientinnenkollektivs

Das Gewicht betrug im Mittel 71,9kg mit einer Standardabweichung von $\pm 17,7$ kg. Das Gewichtsminimum lag bei 43kg und das Maximum bei 130 kg. Bei der Berechnung des BMI ergab sich für das gesamte Patientinnenkollektiv ein Mittelwert von 26,9 kg/m². Die Standardabweichung betrug hierfür $\pm 6,3$ kg/m². Der geringste BMI lag bei 17,6 kg/m² und der höchste bei 46,8 kg/m².

Der Zeitpunkt der Entbindung war im Durchschnitt die 38. SSW mit einer Standardabweichung von ± 3 Wochen. Das geringste Gestationsalter lag mit 25 Wochen und zwei Tagen in der 26. SSW und die späteste Entbindung fand mit 41 Wochen und drei Tagen in der 42. SSW statt.

Von den 166 Patientinnen haben 33,1 % vaginal entbunden. Bei 52,4 % der Frauen wurde primär ein Kaiserschnitt durchgeführt und in 14,4 % der Fälle fand eine sekundäre Sectio statt.

Tabelle 7 stellt die Charakteristika aller Patientinnen mit Mittelwert, Standardabweichung, Maximum und Minimum dar.

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter	31 Jahre	± 6 Jahre	19 Jahre	44 Jahre
Gewicht	71,9 kg	± 17,7 kg	43 kg	130 kg
BMI	26,9 kg/m ²	± 6,3 kg/m ²	17,6 kg/m ²	46,8 kg/m ²
Entbindungszeitpunkt	38 SSW	± 3 Wochen	26 SSW	42 SSW

Tabelle 7: Darstellung der Patientinnen-Charakteristika aller 166 Patientinnen

Risikofaktoren

Es konnten nicht alle Risikofaktoren für Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, welche in der Literatur angeführt werden erhoben werden. Aus dem vorhandenen Datensatz ergab sich für dieses Patientinnenkollektiv folgendes Risikoprofil:

Das Konzeptionsalter lag bei 7,2% der Frauen über dem 40. Lebensjahr.

Es befanden sich 81,3 % der Schwangeren in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie. 21,6 % der Patientinnen hatten in der vorhergehenden Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom erlitten, wobei dieses sich bei 22,2 % aus einer Präeklampsie entwickelte und in 77,7 % der Fällen isoliert auftrat. Im Zustand nach Eklampsie befanden sich 3,6 % der Patientinnen. Der eklamptische Anfall war bei 50,0 % dieser Frauen die Folge einer

schweren Präeklampsie, bei 16,6 % resultierte er aus einem HELLP-Syndrom und in 33,3 % der Fälle kam es ohne vorhergehender Diagnose einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms zu einer Eklampsie.

Eine präexistente Hypertonie ließ sich bei 22,2 % der Frauen feststellen. 1,2 % der Patientinnen litten bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus und bei 3,0 % der Schwangeren kam es zu einem gestationsbedingten Diabetes mellitus (GDM) .

Bei 24,6 % der Patientinnen lag ein BMI > 30 kg/m² vor, welcher per definitionem einer Adipositas entspricht. In 18,0 % der Fälle konnte der BMI nicht berechnet werden, da das Gewicht zu Schwangerschaftsbeginn nicht dokumentiert wurde.

Das Screening auf die Erkrankung Thrombophilie war bei 18,6 % der Schwangeren positiv. Bei 42,7 % der Patientinnen wurde dieses nicht durchgeführt bzw. mangelhaft dokumentiert. Eine Nierenerkrankung, wie z. B. eine Schrumpfniere oder IgA-Nephritis, lag bei 5,4 % der schwangeren Frauen vor.

Abbildung 2 stellt die Verteilung der für diese Arbeit berücksichtigten Risikofaktoren aller 166 Patientinnen dar.

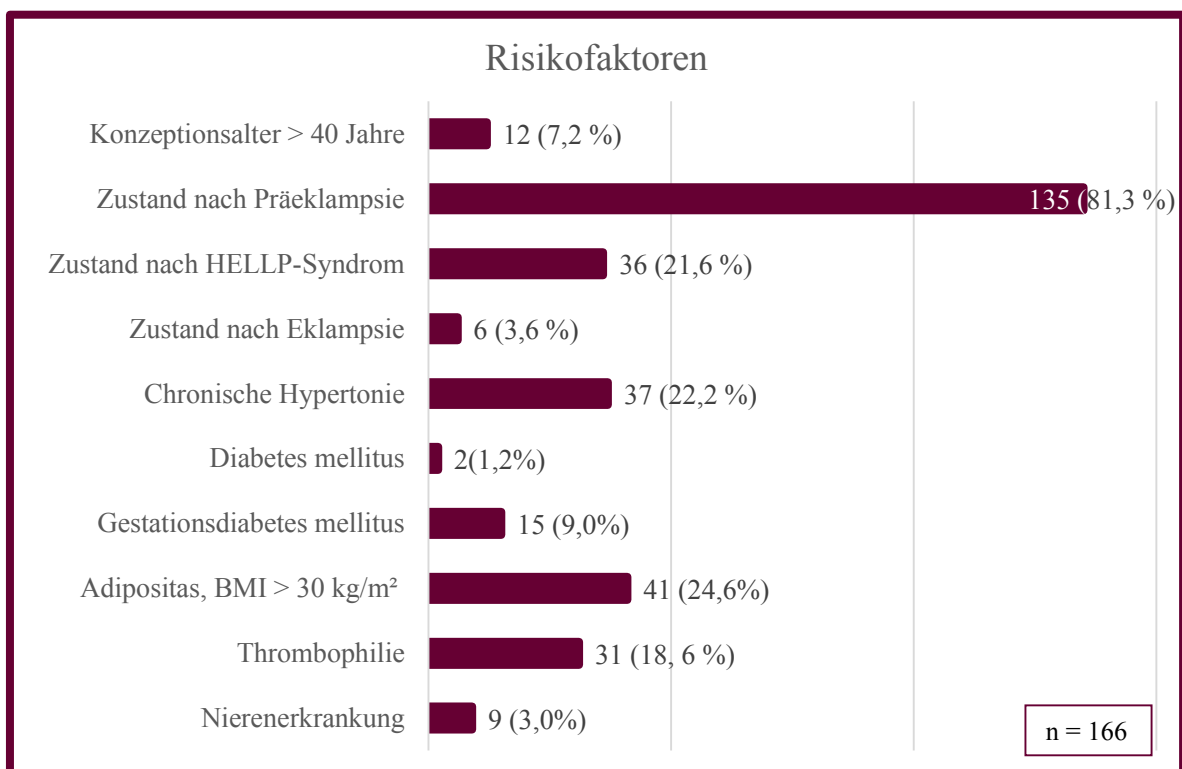


Abbildung 2: Verteilung der Risikofaktoren des gesamten Patientinnenkollektivs

Rezidivierende HES in der Folgeschwangerschaft

Alle 166 Patientinnen befanden sich in einem Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom. Es kam bei 46,3 % der Schwangeren zu einer erneuten Komplikation in der Folgeschwangerschaft. Eine SIH wurde bei 10,2 % dieser Patientinnen diagnostiziert. Zu einer Präeklampsie kam es in der Folgeschwangerschaft bei 19,8 %, wobei diese bei 9,0 % der Patientinnen einen leichten und bei 10,8 % der Frauen einen schweren Verlauf nahm. Bei 12,6 % der Fälle entwickelte sich eine Pfropfpräeklampsie und 3,6 % der werdenden Mütter erlitten ein HELLP-Syndrom. Bei keiner der 166 Patientinnen kam es zu einer Eklampsie.

In Abbildung 3 sind die Komplikationen der Folgeschwangerschaft des gesamten Patientinnenkollektivs aufgelistet.

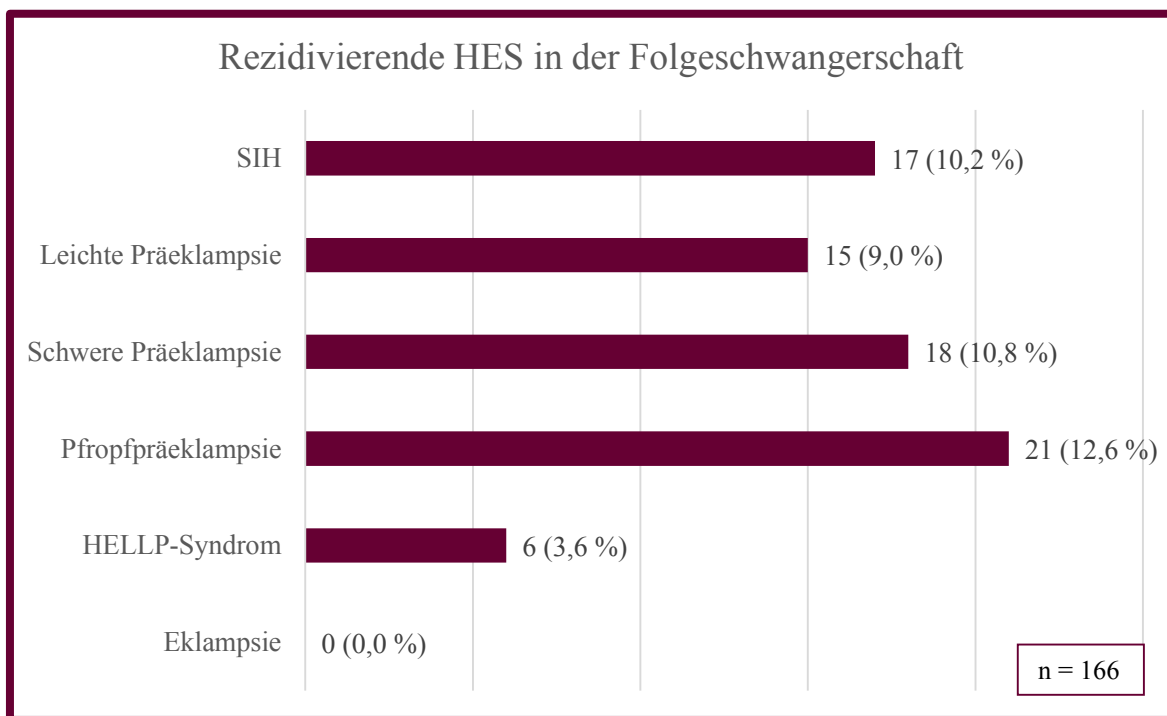


Abbildung 3: HES der Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom

3.2 Patientinnen mit Wochenbettkomplikationen

Bei sechs der 166 Patientinnen traten schwere Komplikationen im Wochenbett auf. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 3,6 % des gesamten Patientinnenkollektivs. Die Aspirin-Prophylaxe wurde fünf dieser Patientinnen verabreicht.

Das durchschnittliche Alter dieser Frauen betrug 33 Jahre mit einer Standardabweichung von ± 8 Jahren. Die jüngste Patientin, welche schwere Komplikationen in den ersten 72 Stunden post partum erlitt, war 23 alt und die älteste Patientin war 44 Jahre alt.

Im Durchschnitt lag der BMI bei $25,4 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $\pm 5,4 \text{ kg/m}^2$. Der niedrigste Wert lag in dieser Patientinnengruppe bei $19,5 \text{ kg/m}^2$ und der höchste bei $30,8 \text{ kg/m}^2$.

Der Entbindungszeitpunkt war im Durchschnitt die 35. SSW und die Standardabweichung betrug hierfür ± 3 SSW. Die früheste Entbindung fand in der 31. SSW mit einem Gestationsalter von 30 Wochen und sechs Tagen statt. Mit 37 Wochen und vier Tagen, lag die späteste Geburt in der 38. SSW.

Es wurde bei 50 % dieser Frauen eine primäre Sectio durchgeführt, zu einer sekundären Sectio kam es bei 33,3 % und eine spontane Geburt fand in 16,6 % der Fälle statt.

Risikofaktoren

Das Konzeptionsalter lag bei 16,6 % der Frauen mit schweren Wochenbettkomplikationen über dem 40. Lebensjahr.

In der vorhergehenden Schwangerschaft, hatten 66,6 % dieser Patientinnen eine Präeklampsie und 33,3 % ein HELLP-Syndrom erlitten. In keinem der sechs Fälle kam es in der vorhergehenden Schwangerschaft zu einer Eklampsie.

Eine präexistente Hypertonie wiesen 33,3 % der Patientinnen auf. Keine der sechs Patientinnen litt an einem Diabetes mellitus, jedoch entwickelte sich in 16,6 % ein GDM.

Zu Schwangerschaftsbeginn litten 33,3 % der Patientinnen, mit einem BMI > 30 kg/m², an einer Adipositas. Bei 16,6 % konnte der BMI nicht berechnet werden, da das Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft nicht dokumentiert wurde.

Bei 50,0 % der Schwangeren wurde eine Thrombophilie im Screening nachgewiesen. Eine Nierenerkrankung lag bei 16,6 % vor.

Abbildung 4 gibt eine Darstellung der Risikoverteilung bei den sechs Patientinnen mit schweren Komplikationen in den ersten 72 Stunden nach der Geburt.

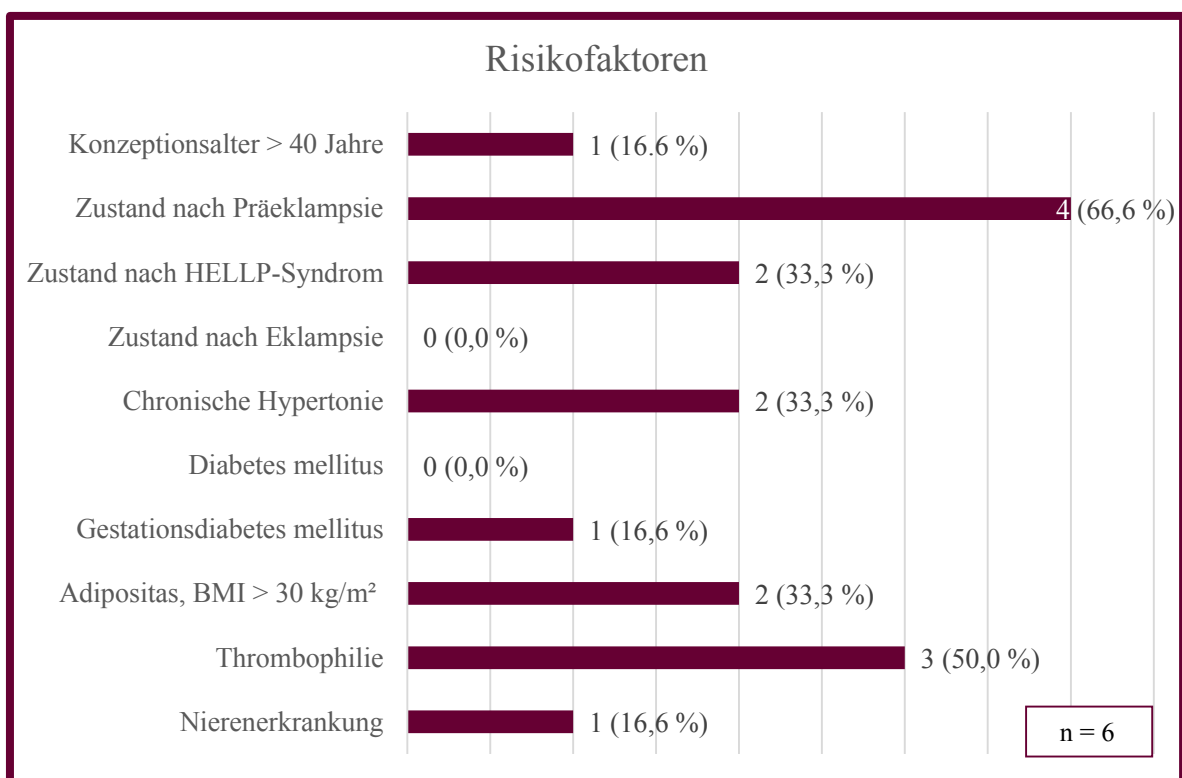


Abbildung 4: Darstellung der Risikofaktoren von den Patientinnen mit Wochenbettkomplifikationen

Rezidivierende HES in der Folgeschwangerschaft

Der Verlauf der Folgeschwangerschaft war bei jenen sechs Patientinnen mit schwerwiegenden Komplikationen im Wochenbett bereits problematisch. Bei 16,6 % der Schwangeren kam es zu einer SIH.

Zu einer schweren Präeklampsie kam es bei 33,3 %. Eine Pfropfpräeklampsie entwickelten weitere 33,3 % und 16,6 % erlitten ein HELLP-Syndrom. Keine der sechs Frauen entwickelte eine Eklampsie.

Die Verteilung der Schwangerschaftskomplikationen ist in Abbildung 5 dargestellt.

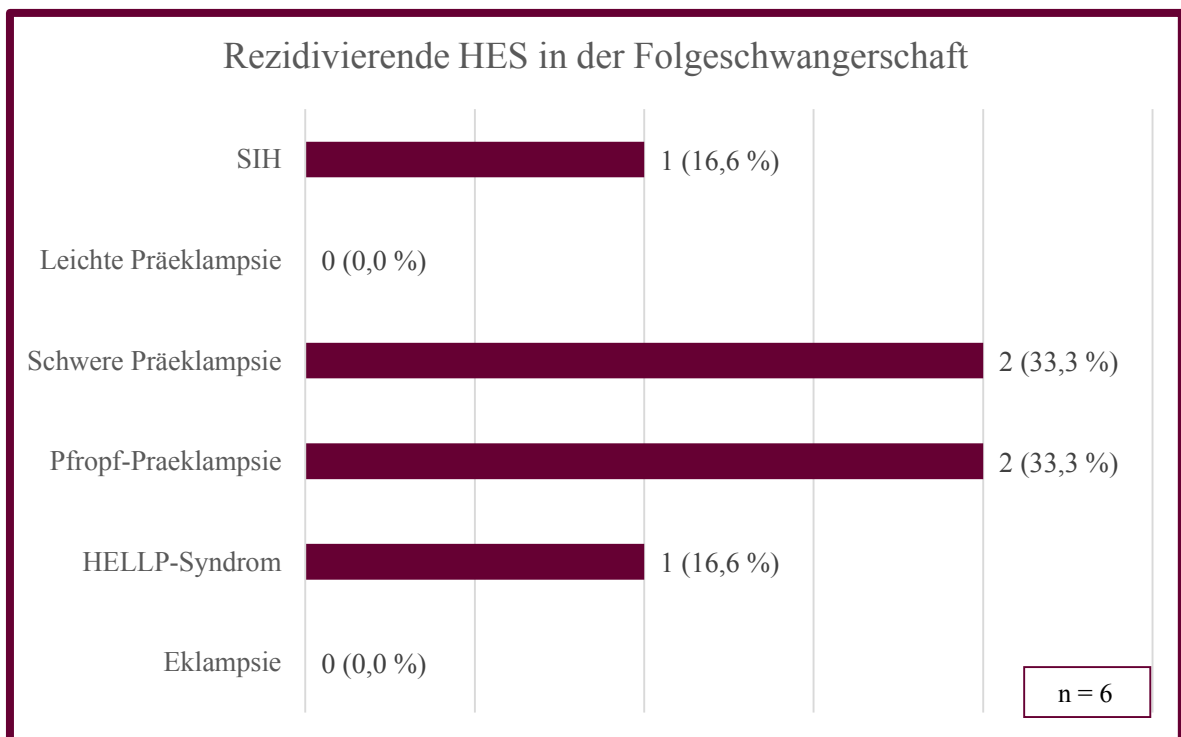


Abbildung 5: Verlauf der Folgeschwangerschaft jener sechs Patientinnen mit Wochenbettkomplikationen.

Wochenbettkomplikationen

Insgesamt traten von den 11 berücksichtigten Wochenbettkomplikationen, in den ersten 72 Stunden nach der Geburt, bei den sechs Frauen, fünf verschiedene Problematiken auf.

Bei 33,3 % der Patientinnen traten schwere postpartale Blutungen auf. Zu einer Sinus- und Armvenenthrombose kam es bei 16,6 % der Frauen. Weitere 16,6 % erlitten nach der Geburt eine kardiale Dekompensation.

Zu einer schweren hypertensiven Krise und einer Abruption placentae kam es bei je 16,6 % der Patientinnen im Wochenbett.

Abbildung 6 zeigt alle berücksichtigten Wochenbettkomplikationen und die aufgetretenen Probleme, gereiht nach ihrer Häufigkeit in diesem Patientinnenkollektiv.

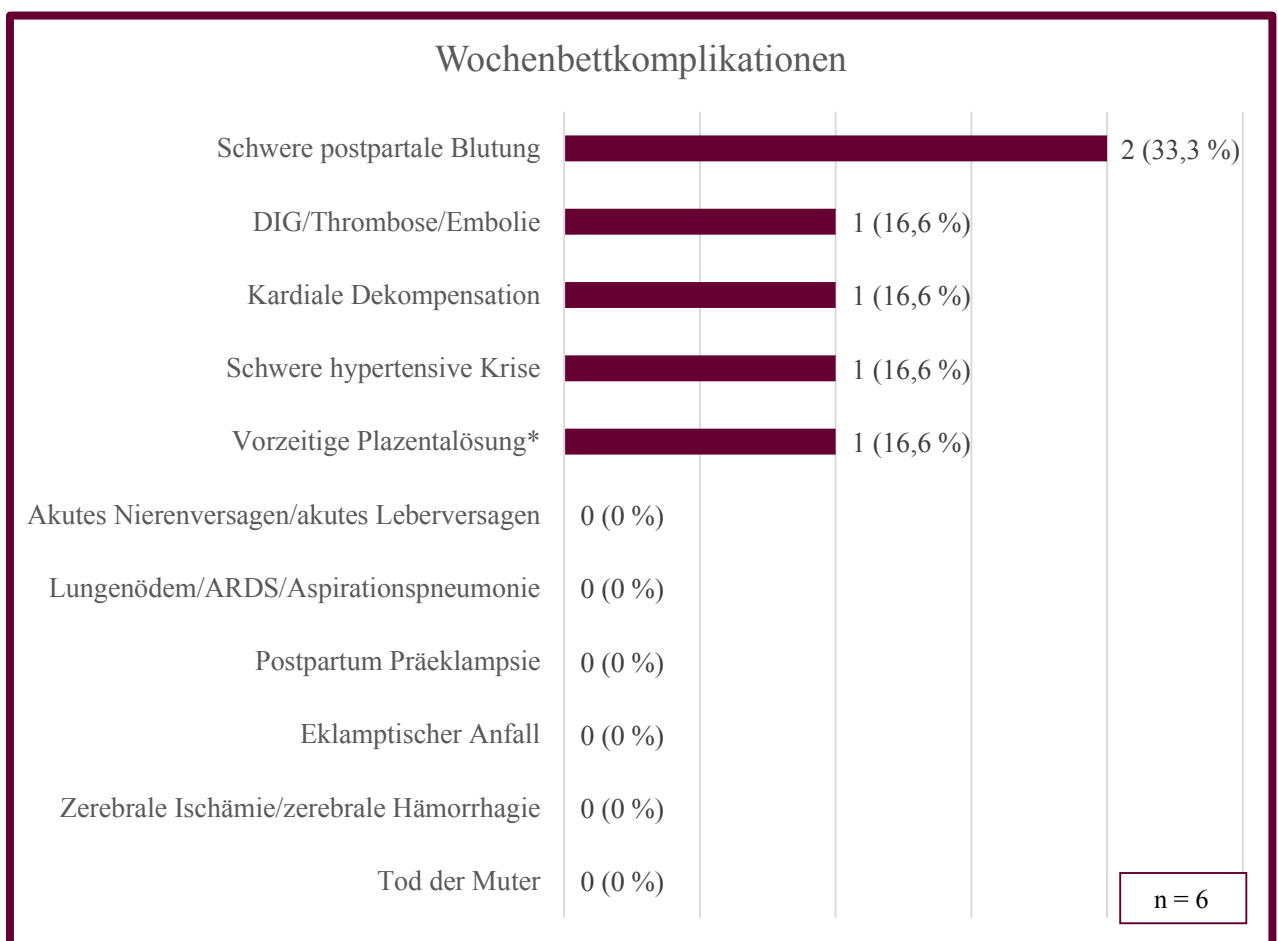


Abbildung 6: Abbildung der, bei den sechs Patientinnen, aufgetretenen Wochenbettkomplikationen. Die Komplikationen wurden nach der Häufigkeit gereiht.

***Die Abruption placentae gehört streng genommen nicht zu den Wochenbettkomplikationen. Da die vorzeitige Plazentalösung aber in Kombination mit einer HES sehr häufig auftritt, wurde diese Komplikation in der Datenerhebung auch berücksichtigt**

3.3 Gruppenvergleich

Es wurden die 61 Patientinnen, welche während ihrer Schwangerschaft eine Prophylaxe mit Aspirin erhielten (Gruppe 1), mit jenen 104 Patientinnen verglichen, welche keine Prophylaxe erhielten (Gruppe 2).

Bei der Verteilung der Risikofaktoren ergab sich hinsichtlich der Erkrankung Thrombophilie, mit einem p-Wert von 0,0003 beim *Fisher's-Exact-Test* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Thrombophilie birgt ein hohes Risiko für eine HES und stellt in der Schwangerschaft eine Indikation zur Heparinisierung der Patientinnen dar (12,35).

Warum zehn Frauen, welche an Thrombophilie erkrankt waren und weshalb die restlichen 94 Patientinnen im Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom keine Prophylaxe erhielten, ließ sich retrospektiv nicht evaluieren. Bezüglich der weiteren erhobenen Risikofaktoren konnte sich kein aussagekräftiger Unterschied im Gruppenvergleich feststellen lassen.

Auch konnte man bei dem Vergleich der Komplikationen in der Folgeschwangerschaft keine statistisch signifikante Differenz zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 erheben.

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen den Vergleich der beiden Gruppen gemeinsam mit dem p-Wert der statistischen Auswertung.

Risikofaktoren	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
<i>Thrombophilie</i>	20 (32,7 %)	10 (9,6 %)	0,0003
<i>Präexistente Hypertonie</i>	15 (24,5 %)	22 (21,1 %)	0,69
<i>BMI > 30</i>	19 (31,1 %)	22 (21,1 %)	0,19
<i>Diabetes mellitus</i>	2 (3,2 %)	0 (0 %)	0,13

**Tabelle 8: Gruppenvergleich der Risikofaktoren:
Gruppe 1 = 61 mit Prophylaxe, Gruppe 2 = 104 Patientinnen ohne Prophylaxe**

Komplikationen	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
<i>SIH</i>	8 (13,1 %)	9 (8,6 %)	0,42
<i>Leichte Präeklampsie</i>	4 (6,5 %)	11 (10,5 %)	0,57
<i>Schwere Präeklampsie</i>	7 (11,4 %)	10 (9,6 %)	0,79
<i>Pfropf- Präeklampsie</i>	8 (13,1 %)	13 (12,5 %)	1,00
<i>HELLP-Syndrom</i>	2 (3,2 %)	4 (3,8 %)	1,00
<i>Eklampsie</i>	-	-	-

**Tabelle 9: Gruppenvergleich des Verlaufs in der Folgeschwangerschaft:
Gruppe 1 = 61 Patientinnen mit Prophylaxe, Gruppe 2 = 104 Patientinnen ohne Prophylaxe**

Mit einem p-Wert von 0,026 erwies es sich allerdings als statistisch signifikant, dass der Großteil der Frauen mit Komplikationen im Wochenbett (fünf von sechs Patientinnen) die Aspirin-Prophylaxe erhalten hat.

4 Diskussion

4.1 Komplikationen im Wochenbett

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten aller Patientinnen, welche sich in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom befanden und im Zeitraum von 2005 bis 2013 an der Spezialambulanz für maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft der klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz betreut wurden, evaluiert. Nach dem Ausschluss von 77 Patientinnen, wurden die Daten von 166 Frauen retrospektiv ausgewertet. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf dem maternalen Outcome im Wochenbett. In 3,6 % Fällen kam es zu schweren Wochenbettkomplikationen. Das Hauptaugenmerk richtete sich auf folgende Komplikationen in den ersten 72 Stunden post partum:

- Zerebrale Ischämie und zerebrale Hämorrhagie
- Eklamptischer Anfall
- Postpartal Präeklampsie
- Schwere hypertensive Krise
- Kardiale Dekompensation
- Lungenödem/ARDS/Aspirationspneumonie
- Akutes Nierenversagen/akutes Leberversagen
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)/Thrombose/Embolie
- Schwere postpartale Blutung
- Vorzeitige Plazentalösung
- Tod der Mutter

Im Rahmen der Literaturrecherche ergab sich, dass der Fokus der meisten internationalen Studien und Publikationen in Bezug auf HES vermehrt auf den Schwangerschaftsverlauf bzw. das kindliche Outcome gerichtet wurde. Auch im steirischen Geburtenregister wird die mütterlichere Morbidität erst seit dem Jahr 2013 beschrieben (59). Daher konnten diese Zahlen nicht zum Vergleich herangezogen werden. Des Weiteren stimmten die im steirischen Geburtenregister beschriebenen mütterlichen Komplikationen (unter anderem Anämie, Fieber, Sepsis) zum größten Teil nicht mit den, von dieser Arbeit, evaluierten Wochenbettkomplikationen überein (59).

Das spezielle Patientinnenkollektiv dieser Arbeit wurde ausgewählt, da es sich auf Grund der Anamnese der Frauen, um eine Hochrisikogruppe handelt, welche engmaschige und intensive Kontrollen während der Schwangerschaft (inklusive präpartaler Risikoevaluierung) und des Wochenbettes benötigt. In der Literaturrecherche wurde keine aktuelle Publikation zu den ersten 72 Stunden post partum bei Müttern in einer Folgeschwangerschaft, nach bereits erlittener Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom gefunden. Daher beziehen sich die folgenden Vergleiche aller Komplikationen im Wochenbett im generellen auf Schwangerschaften, welche durch eine HES erschwert wurde.

Zerebrale Ischämie und zerebrale Hämorrhagie

In den Jahren 2005 bis 2013 erlitt keine der Patientinnen, in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, im Wochenbett eine zerebrale Ischämie oder zerebrale Hämorrhagie. In dem Artikel „*Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy*“ des Journals „*Stroke research and treatment*“ wird beschrieben, dass weniger als 1 % aller Frauen, welche an Präeklampsie erkrankt sind, während dem Puerperium (erste sechs Wochen nach der Geburt), einen Schlaganfall erleiden (42). Jedoch wird das Risiko für einen zerebralen Insult durch Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom um das Vierfache erhöht (42). Der Artikel „*Maternal Mortality from Preeclampsia/Eclampsia*“ von Ghulmiyyah et al. beschreibt allerdings eine erhöhte Inzidenz von intrakraniellen Blutungen in Folge eines HELLP-Syndroms (1,5 %) bzw. ein vermehrtes Auftreten von zerebralem Insult bei Patientinnen mit einer Eklampsie (1 bis 10 %) (52). Die Inzidenz einer Enzephalopathie wird in einer Studie von Minire et al. bei welcher 430 Patientinnen mit Präeklampsie retro- und prospektiv im Kosovo zwischen 2010 und 2012 evaluiert wurden, mit 0,2 % angegeben (56).

Die niedrigen Inzidenzraten erklären, warum es auch im Patientinnenkollektiv dieser Datenerhebung nicht zu einer solchen Wochenbettkomplikation gekommen ist. Zwar erhöht sich das Risiko für einen zerebralen Insult im Rahmen eines HELLP-Syndroms oder einer Eklampsie (52), doch erlitten lediglich sechs (3,6 %) der 166 Frauen in ihrer Folgeschwangerschaft ein HELLP-Syndrom und es gab keinen Fall von Eklampsie. Der Artikel „*Has there been a change in peripartur maternal mortality in a tertiary care obstetric European center over the last five decades*“ von Mayer-Pickel et al. berichtet über maternale Todesfälle an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz von 1963 bis 2012 (60). In diesem Zeitraum wird ein Fall von

intrazerebraler Hämorrhagie beschrieben, welcher im Rahmen eines HELLP-Syndroms auftrat und für die Patientin letal war (60).

Eklamptischer Anfall

Sechs Frauen (3,6%) von den 166 Patientinnen befanden sich im Zustand nach Eklampsie. Keine der 166 Schwangeren erlitt in der Folgeschwangerschaft nach einer HES eine Eklampsie. In einer Kohortenstudie von Liu et. al., wurden die Daten von 1.910.729 Schwangeren im Zeitraum von 2003 bis 2009 in Kanada hinsichtlich der Inzidenz, Risikofaktoren und Komplikationen von Eklampsie retrospektiv untersucht (51). Es wurden in diesem Zeitfenster 1.530 Fälle von Eklampsie beobachtet, was einer Inzidenzrate von acht Fällen pro 10.000 Geburten entspricht. Die Studie beschreibt außerdem einen Rückgang der jährlichen Fallzahl von mehr als 50 % zwischen 2003 und 2009 (51). Der Artikel „*Pre-eclampsia*“ aus dem Journal „*The Lancet*“ gibt an, dass eine Eklampsie bei 1 bis 2 % aller schwerer Verlaufsformen von Präeklampsie auftritt (61). Minire et al. beobachteten bei den 430 Patientinnen ihrer Studie 14 Fälle von Eklampsie (3,3 %) (56).

Die Ergebnisse der Datenerhebung dieser Arbeit, bezüglich der Inzidenz von Eklampsie, stimmen mit den Angaben der aktuellen Literatur überein. Da eine erfolgte Lebendgeburt bzw. der Zustand in Folgeschwangerschaft nach HES Einschlusskriterien für diese Arbeit waren, mussten Frauen, welche zwar eine Eklampsie entwickelt hatten, jedoch z. B. im Rahmen dieser einen IUFT erlitten oder sich nicht in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom befanden, aus der Datenerhebung ausgeschlossen werden. Die spezifische Auswahl der Patientinnen für diese Arbeit und die niedrige Inzidenzrate der Eklampsie erklären, warum in dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit kein Fall von Eklampsie auftrat.

Postpartale Präeklampsie

Bei keiner der 166 Patientinnen wurde eine neu auftretende Präeklampsie im Zeitraum des Wochenbetts dokumentiert. Sibai legt in seinem Artikel „*Etiology and management of post partum hypertension-preeclampsia*“ dar, dass die Inzidenz postpartaler Präeklampsie schwer zu erfassen ist, da es zu diesem Thema keine multizentrischen Studien gibt und der Beobachtungszeitraum für die Patientinnen meist zu gering ist (62). In den ersten sechs Wochen nach der Geburt erfolgen zudem häufig nur unregelmäßige, ambulante

Nachkontrollen, weshalb das Krankheitsbild des postpartalen Präeklampsie zu selten erfasst wird (62). Dennoch beschreibt Sibai eine Inzidenz von 0,3 bis 27,5 % für eine *new onset* (erstmal auftretende) Hypertonie oder Präeklampsie im Wochenbett (62).

Auch in dem von dieser Arbeit evaluiertem Patientinnenkollektiv, dürfte die fehlenden, regelmäßigen Nachkontrollen und anschließende Dokumentation die Ursache dafür sein, dass diese Diagnose bei keiner der 166 Frauen gestellt worden ist.

Schwere hypertensive Krise

In einem Fall (0,6 %) wurde in den ersten 72 Stunden nach der Geburt eine hypertensive Krise, im Sinne eines *hypertensive emergency* dokumentiert. Die Patientin litt an chronischem Hypertonus, befand sich im Zustand nach Präeklampsie und entwickelte in der Folgeschwangerschaft eine Pfropfpräeklampsie, welche im Wochenbett zu einem HELLP-Syndrom fortschritt.

Sibai beschreibt in dem Artikel „*Etiology and management of post partum hypertension-preeclampsia*“, dass Schwangere mit chronischem Hypertonus, im Vergleich zu Patientinnen ohne dieser Vorerkrankung, ein erhöhtes Risiko für eine Pfropfpräeklampsie bzw. eine Exazerbation des Blutdruckes im Wochenbett tragen (62). Laut dem Artikel „*Hypertensive crisis during pregnancy and post partum period*“ von Too et al. tritt ein *hypertensive emergency* häufiger bei Patientinnen mit Präeklampsie/Eklampsie auf, als bei Schwangeren mit einer isolierten chronischen Hypertonie (47). Des Weiteren beschreibt der Artikel dass es bei 1 bis 2 % der Frauen, welche in der Schwangerschaft eine HES erlitten haben, im Laufe ihres Lebens zu einer hypertensiven Krise kommen kann (47).

Kardiale Dekompensation

Eine Patientin (0,6%) erlitt in den ersten 72 Stunden nach der Geburt eine kardiale Dekompensation. Die peri- oder postpartale Kardiomyopathie wird in der Literatur als eine seltene Komplikation beschrieben, jedoch lässt sich bei bis zu 70 % der betroffenen Frauen eine positive Anamnese hinsichtlich einer HES erheben (43). Somjot et al. beschreibt in dem Artikel „*Incidence, Mortality and racial Differences in Peripartum Cardiomyopathy*“ eine Inzidenz von einer pro 4.025 Geburten für die peripartale Kardiomyopathie (63). In dem Review „*Cardiac diseases in pregnancy*“ wird angegeben dass es bei 3 bis 4 % aller schwangeren Patientinnen, ohne bekannter kardialer Vorerkrankung, im Rahmen der

Gravidität zu einer kardialen Komplikation kommt (64). Für die peripartale Kardiomyopathie wird ebenfalls eine Inzidenz von einem Fall pro 3.000 bis 4.000 Geburten angegeben (64). Als Risikofaktoren für diese Komplikation werden unter anderem Geminigravidität, Präeklampsie, Multiparität und fortgeschrittenes maternales Alter genannt (43).

Die Patientin, welche im Wochenbett eine kardiale Dekompensation erlitt erfüllte drei der aufgezählten Risikofaktoren. Das maternale Alter betrug 44 Jahre, die Frau befand sich im Zustand nach einer Schwangerschaft mit Präeklampsie und litt an einer chronischen Hypertonie, welche in der Folgeschwangerschaft zu einer Pfropfpräeklampsie führte.

Lungenödem/ARDS/Aspirationspneumonie

Keine der 166 Patientinnen hatte im Wochenbett respiratorische Komplikationen. Das Lungenödem wird als die häufigste kardiopulmonale Komplikation der Präeklampsie beschrieben (43). Eine Studie von Kuklina et al. analysierte retrospektiv 36.537.061 Geburten in den USA im Zeitraum von 1998 bis 2006 hinsichtlich der Morbidität bei HES. Das relative Risiko ein Lungenödem zu erleiden betrug für Patientinnen mit HES 1,5 (65). Ghulmiyyah et al. beschreiben für die Komplikation eines Lungenödems eine Inzidenzrate von 3 % bei schwerer Präeklampsie, 8 % bei einem HELLP-Syndrom und 3 bis 12 % im Rahmen einer Eklampsie (52). In der Studie von Minire et al. erlitten 12 der 430 Patientinnen ein Lungenödem, das entspricht einer Inzidenz von 5,6 % (56).

Bei den 166 Patientinnen wurde kein Fall von einem durch die Gravidität hervorgerufenen, ARDS dokumentiert. Dieses entwickelt sich allerdings erst aus einer HES in Kombination mit einem Lungenödem und/oder einer anderen kardiopulmonalen Erkrankung (43). Der Artikel „*Acute Respiratory Distress Syndrome in Pregnancy and the Puerperium: Causes, Courses and Outcomes*“ von Catanzarite et al. beschreibt, dass es bei einer von 6 227 Geburten zu einem schwangerschaftsbedingtem ARDS kommt (66).

Da es in dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit zu keiner Eklampsie kam, trat auch bei keiner der Frauen eine Aspirationspneumonie auf. Die Inzidenz einer Aspirationspneumonie beim Vorliegen einer Eklampsie liegt bei 2 bis 10 % (52). Mayer-Pickel et al. beschreiben von 1963 bis 2012 zwei maternale Todesfälle auf Grund von respiratorischen

Komplikationen (postpartales Lungenödem und postpartale Pneumonie) in Folge von Eklampsie (60).

Akutes Nierenversagen/akutes Leberversagen

Ein akutes Nierenversagen wurde bei keiner der Patientinnen in Folgeschwangerschaft nach HES diagnostiziert. Die häufig auftretende Symptomatik der Proteinurie, zeigt dennoch, dass die Niere eines der am häufigsten und schwersten betroffenen Organe einer Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom ist (24). Laut Ghulmiyyah et al. betrifft ein Nierenversagen 0 % der Patientinnen mit schwerer Präeklampsie, 3 % der Frauen mit HELLP-Syndrom und 5 bis 10 % der Schwangeren, welche einer Eklampsie erleiden (52). Diese Angaben entsprechen bezüglich der schweren Präeklampsie mit dem Kollektiv dieser Arbeit überein, über die beiden anderen Komplikationen kann keine Aussage getroffen werden. Minire et al. berichtet in 53 von 430 Fällen (12,3 %) von einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patientinnen mit HES (56).

Diese Arbeit bezieht sich auf schwere Organschäden, leichte und reversible Beeinträchtigungen wurden nicht berücksichtigt. Mayer-Pickel et al. berichtet über einen maternalen Todesfall auf Grund von Urämie, in Folge einer schweren Pyelonephritis bei postpartaler Eklampsie an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz (60).

Keine der 166 Schwangeren erlitt ein akutes Leberversagen. Hay berichtet in dem Artikel „*Liver disease in pregnancy*“, dass es in 3 bis 5 % aller Schwangerschaften auf Grund von unterschiedlicher Genese (Hepatitis, Cholelithiasis, HES, Schwangerschaftsfettleber) zu einer pathologischen Veränderung der Leberlaborparameter kommt (67). Minire et al. beobachtete in 21 Fällen (4,9 %) Leberfunktionsstörungen in Folge einer HES (56).

In die Dokumentation dieser Arbeit wurden lediglich schwere Wochenbettkomplikationen wie subkapsuläre Hämatome, akutes Leberversagen oder Leberruptur einbezogen und diese trafen bei keiner der Patientinnen ein. Jedoch könnte eine laborchemische Veränderung der Leberparameter im Sinne eines HELLP-Syndroms auch schon als Leberfunktionsstörung gewertet werden. Die unterschiedlichen Definitionen von Leberfunktionsstörungen der

verschiedenen Studienautoren, erschweren den Vergleich der Leberbeteiligung im Rahmen einer HES:

DIG/Thrombose/Embolie

Bei keiner der Patientinnen kam es im Wochenbett zu einer DIG. Ghulimiyyah et al. geben für diese Komplikation bei schwerer Präeklampsie eine Inzidenz von 0 %, bei HELLP-Syndrom von 15 % und im Verlauf einer Eklampsie von 7 bis 20 % an (52). Erez et al. beschreiben in dem Review „*Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management*“ die Verteilung der unterschiedlichen Genese von DIG, in verschiedenen Kohortenstudien mit einer Fallzahl von insgesamt 24.693 Frauen (53). Bei 49,4 % der Patientinnen resultierte die DIG aus einer Abruption placentae, bei 29,9 % aus einer PPH, bei 12,6 % aus einer schweren Präeklampsie und bei 5,7 % aus einer Uterusruptur (53).

In dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit waren drei, der von Erez et al. genannten Komplikationen vertreten (53): zwei Patientinnen (1,2 %) erlitten eine PPH, bei einer Schwangeren (0,6 %) kam es zu einer Abruption placentae, 18 Patientinnen (10,8 %) waren betroffen von einer schweren Präeklampsie und drei der Frauen (3,6 %) trugen auch den Risikofaktor des von Ghulimiyyah et al. beschriebenen HELLP-Syndroms (52). Obwohl viele Frauen dieses Patientinnenkollektivs ein erhöhtes Risiko für DIG hatten (insgesamt 16,2 %), kam es trotz der hohen Kumulation an Risikofaktoren in keinem der Fälle zu dieser Komplikation.

In dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit kam es in einem Fall (0,6 %) zu einer Sinus- und Armvenenthrombose in den ersten 72 Stunden post partum. Jacobsen et al. geben in dem Artikel „*Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study*“ an, dass die Inzidenz für die venöse Thromboembolie bei 0,2 bis 2 pro 1.000 Schwangerschaften liegt (68). Die gleiche Fallzahl (1,72 pro 1.000 Geburten) wird in dem Artikel „*Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality*“ von James et al. beschrieben (69). Laut dem Review „*Thrombophilia and its impact on pregnancy*“ von Pabinger besteht für Frauen mit Thrombophilie ein erhöhtes Risiko für das Erleiden einer schwangerschaftsinduzierten Thromboembolie (70). Die Erkrankung Thrombophilie betrifft mindestens 15 % der gesamten westlichen Bevölkerung (70).

Die Datenerhebung dieser Arbeit ergab, dass 18,6 % der 166 Frauen an einer Thrombophilie erkrankt waren. Schwangere mit APLS sind nach Pabinger besonders gefährdet für IUFT, Präeklampsie und Thrombose (70).

Die Patientin dieser retrospektiven Datenanalyse litt an einem APLS und befand sich im Zustand nach IUFT in der ersten Schwangerschaft und einem HELLP-Syndrom in der darauffolgenden Schwangerschaft. Im Wochenbett der Folgeschwangerschaft, welche vorerst komplikationslos verlief, erlitt die Patientin eine Sinus- und Armvenenthrombose. Die Angaben der Literatur entsprechen der Risikokonstellation der beschriebenen Patientin und bestätigen die Resultate der Datenevaluierungen dieser Arbeit.

Schwere postpartale Blutung

Zwei von den 166 Frauen Patientinnen (1,2 %) erlitten im Wochenbett schwere, postpartale Blutungen. In einer Kohortenstudie von Kramer et al. , welche 8,5 Millionen Geburten in den USA zwischen 1999 und 2008 hinsichtlich der Inzidenz und Risikofaktoren für PPH analysierte kam es bei 2,8 % der Frauen zu dieser Komplikation im Wochenbett (71). Das „*ACOG Practice Bulletin*“ beschreibt Präeklampsie als Risikofaktor für das Erleiden einer PPH (72). Es wird eine primäre PPH, welche bei 4 bis 6 % aller Schwangerschaften in den ersten 24 Stunden nach der Geburt eintritt und in 80 % der Fälle durch eine Uterusatonie ausgelöst wird, von einer sekundären PPH, welche 1 % aller Frauen zwischen 24 Stunden und sechs Wochen nach der Geburt betrifft, unterschieden (72). Die Ursache der sekundären PPH ist oft unklar, jedoch ist sie häufig der erste Hinweis auf eine pathologische Blutgerinnung der Patientin (72).

Die Datenevaluierung dieser Studie ergab, dass es im Fall einer Patientin eine primäre PPH auf Grund einer Uterusatonie erlitt. Sie befand sich im Zustand nach Schwangerschaft mit HELLP-Syndrom. Der Verlauf der Folgeschwangerschaft gestaltete sich bis zur Geburt komplikationslos. Die zweite Patientin erlitt eine sekundäre PPH im Wochenbett. In der ersten Schwangerschaft trat eine Präeklampsie auf und die Folgeschwangerschaft wurde durch eine erneute schwere Präeklampsie geprägt. Außerdem litt die Patientin an einer Thrombophilie.

Es lässt sich nicht bestätigen, dass es im ersten Fall zwischen der Wochenbettkomplikation und dem HELLP-Syndrom der ersten Schwangerschaft einen Zusammenhang gibt. Die zweite Patientin trägt allerdings, bedingt durch ihre Krankengeschichte ein sehr hohes Risiko für die beschriebene Komplikation.

Vorzeitige Plazentalösung

Die vorzeitige Plazentalösung betraf eine (0,6 %) der 166 Patientinnen. Die Abruption placentae gehört im eigentlichen Sinne nicht zu den Wochenbettkomplikationen, sie zählt aber gemeinsam mit Präeklampsie und der IUGR zu den ischämischen Erkrankungen der Plazenta, welche gehäuft in Kombination auftreten (31). Minire et al. beobachteten in ihrer Studie bei den 430 Frauen im Kosovo eine Inzidenz von 7 % (56). Parker et al. hingegen geben in ihrem Artikel „*Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations*“ eine Inzidenzrate von 1 % in den USA und 0,4 bis 0,5 % für Staaten in Nordeuropa an (31). Diese Angabe entspricht der Fallzahl dieser Datenerhebung. Die unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz einer vorzeitigen Plazentalösung, könnten auf die ungleiche Verteilung der Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes mellitus, etc.) in den Ländern und dem unterschiedlichen Management (Screening) an den Krankenhäusern zurückzuführen sein. Risikofaktoren für diese Komplikation sind laut Parker et al. fortgeschrittenes, maternales Alter, Multiparität, Rauchen, Drogenabusus, chronischer Hypertonus, Diabetes mellitus und eine Abruption placentae in der vorhergehenden Schwangerschaft (31).

Die Patientin, welche in diesem Patientinnenkollektiv die vorzeitige Plazentalösung erlitt, hatte ausgenommen der Multiparität, keinen der genannten Risikofaktoren. Allerdings befand sie sich in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie und litt an einer Thrombophilie. In dem Artikel von Mayer-Pickel et al. wird ein Todesfall an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der medizinischen Universität Graz, im Zeitraum von 1963 bis 2012, auf Grund von einer vorzeitigen Plazentalösung angegeben (60).

Tod der Mutter

Es ist keine der 166 Frauen im Wochenbett verstorben. Laut Ghulmiyyah et al. hat im Verlauf der letzten Jahre die Inzidenz von schwerer Präeklampsie und Eklampsie in Entwicklungsländern zwar abgenommen, dennoch bleibt dieses Krankheitsbild weltweit

gesehen die häufigste, schwangerschaftsassozierte Todesursache (52). Für die Mortalität im Rahmen einer Eklampsie geben sie eine Inzidenz von 0 bis 15 % an, wobei das größte Risiko für Frauen unter dem 30. Lebensjahr, afroamerikanischer Herkunft und ohne Zugang zu pränatalen Vorsorgeuntersuchungen besteht (52). Delahaije et al. beschreiben für die Niederlande im Zeitraum von 1993 bis 2002 vier maternale Todesfälle pro 100.000 Lebendgeburten auf Grund von HES (73). Mayer-Pickel et al. beobachteten in den Jahren 1963 bis 2012 sechs maternale Todesfälle in Zusammenhang mit Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom bei 187.917 Geburten an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz (60).

4.2 Aspirin-Prophylaxe

Frauen in Folgeschwangerschaft nach einer HES tragen im Vergleich zu Frauen nach gesunder Schwangerschaft ein dreimal höheres Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (26). Die Wiederholungsrate für HES (exklusive SIH) in der Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom betrug für das Patientinnenkollektiv dieser Arbeit 36,1 %. Für den Vergleich der Zahlen mit internationaler Literatur wurde die SIH, von welcher 10,2 % der Patientinnen betroffen waren, in diesem Abschnitt nicht berücksichtigt.

Eine Studie von Melamed et al. verglich 289 Patientinnen in Folgeschwangerschaft nach HES mit einer Kontrollgruppe von 896 Frauen in Folgeschwangerschaft nach einer gesunden Schwangerschaft (5). Es wurde beobachtet, dass Frauen in Folgeschwangerschaft ein signifikant höheres Risiko für eine erneut HES tragen. Die Wiederholungsrate von Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom betrug für die 289 Patientinnen 6 % (5). Eine retrospektive Studie von Li et al., welche 92 Patientinnen in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom evaluierte, beschreibt, dass 55 Frauen (59,8 %) in ihrer Folgeschwangerschaft erneut an einer Präeklampsie erkrankten (74). Laut Li et al. ist das Wiederholungsrisiko für HES in der chinesischen Bevölkerung höher als in der westlichen (74). In dem Artikel „*Outcomes of Subsequent Pregnancy after First Pregnancy with Early-onset Preeclampsia*“ von van Rijn et al. wird eine Wiederholungsrate von 25 % angegeben (75). Melamed et al. vermuten, dass die unterschiedlichen Definitionen für Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom und die länderspezifischen Verteilungen der Risikofaktoren zu Schwankungen in den Angaben der Wiederholungsraten führt (5).

Das Ergebnis dieser Arbeit bezüglich der Wiederholungsrate von Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom liegt mit 36,1 % im Mittelwert der angegebenen Literatur.

Hinsichtlich des Gruppenvergleichs zeigte die Prophylaxe mittels LDA keinen Unterschied zwischen Gruppe 1 mit Prophylaxe und Gruppe 2 ohne Prophylaxe. In Gruppe 1 erlitten trotz Verabreichung von LDA 47,3 % der Patientinnen eine erneute HES in der Folgeschwangerschaft und in Gruppe 2 waren es 45 % der Frauen, welche wieder an einer HES erkrankten. Allerdings trugen 91,5 % der Patientinnen aus Gruppe 1 zumindest einen

Risikofaktor für die Entwicklung einer HES im Gegensatz zu Gruppe 2, in welcher 51,8 % der Frauen mit einer Vorerkrankung belastet waren. Die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren erzielte, ausgenommen der Erkrankung an Thrombophilie, keine statistische Signifikanz.

Das Review „*Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in woman with high or low risk: a systematic review with meta-analysis*“ von Rossi et al. beschreibt diverse Studien, in welchen Placebogruppen mit Verumgruppen verglichen wurden und kam zu der Schlussfolgerung, dass die Verabreichung von LDA keine signifikanten Auswirkungen auf das Wiederauftreten einer HES in Folgeschwangerschaft hat (76). Henderson et al. kommen in ihrem Review allerdings zu dem Schluss, dass die tägliche Verabreichung von LDA ab dem ersten Trimenon, die Wahrscheinlichkeit einer Präeklampsie, IUGR oder Frühgeburt um 10 % reduziert (77).

Eine aktuelle Metaanalyse bezüglich der Prophylaxe mit Aspirin von Xu et al. in welcher 29 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 21 403 Frauen untersucht wurden, kam zu dem Schluss, dass die Prophylaxe mit LDA zu einer signifikanten Risikoreduktion für Präeklampsie führt (20). Hinsichtlich der Reduktion perinataler Todesfälle, Präeklampsie, IUGR und Frühgeburtlichkeit erwies sich die Verabreichung von LDA schon ≤ 16 . SSW am effektivsten (20). Hält man sich bei der Therapie an die Theorie, dass der Erkrankung eine gestörte Trophoblasteninvasion zu Grunde liegt, spiegelt dieses Ergebnis die Tatsache wider, dass die Invasion von Trophoblasten und Spiralarterien und die Bildung der fetoplazentaren Einheit ab der achten bis zehnten SSW beginnt und meist mit der 16. bis 18. SSW bereits abgeschlossen ist, wobei sie in manchen Fällen bis zur 22. SSW andauert (14,20).

Im Vergleich der Gruppen, bezogen auf die sechs Frauen mit schwerer post partaler Morbidität, erwies es sich als statistisch signifikant, dass fünf der Patientinnen mit einer schwerwiegenden Komplikation im Wochenbett, die Aspirin-Prophylaxe erhalten haben. Dies wirft die Frage auf, ob sich die Verabreichung von LDA und seine blutverdünnende Wirkung negativ auf das maternale Outcome im Wochenbett auswirkt. Laut Angaben der Literatur gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Einnahme von LDA während der Schwangerschaft das Risiko für eine PPH erhöht (20,78).

Xu et al. haben jedoch festgestellt, dass es durch die Aspirin-Prophylaxe zu einem leicht erhöhtem Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung kommt (20). Die von der Abruption placenta betroffen Patientin dieses Patientinnenkollektivs, hatte keine Aspirin-Prophylaxe erhalten. Bezüglich der anderen, untersuchten Komplikationen gibt es keine vergleichende Literatur.

Der durchschnittliche Entbindungszeitpunkt der sechs Frauen mit Wochenbettkomplikationen war die 37. SSW und die Aspirin-Prophylaxe wird an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz bereits in der 34. SSW abgesetzt. Es lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Verabreichung von LDA und den Komplikationen im Wochenbett feststellen.

4.3 Limitationen

Diese Studie umfasste mit 166 Frauen eine geringe Fallzahl. Daraus und der niedrigen Inzidenzrate an Wochenbettkomplikationen resultierte, dass die Fallzahl der Indexgruppe zu niedrig war, um, über beschreibende Methoden hinausgehende, statistisch signifikante Aussagen treffen zu können. Andererseits wird jedoch diese Gruppe von Hochrisikopatientinnen und deren Wochenbettverlauf in der aktuellen, internationalen Literatur kaum berücksichtigt.

Um genauere Aussagen über die Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen im Wochenbett in diesem Patientinnenkollektiv treffen zu können, müsste man eine multizentrische Studie durchführen.

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns waren gewisse Parameter der Datenanalyse nicht mehr zugänglich. So konnte z. B. in einigen Fällen der BMI der Patientinnen nicht berechnet werden. Diese Angaben wären z.B. für die Erhebung des Risikoprofils des gesamten Patientinnenkollektivs wichtig gewesen. Die fehlende Dokumentation des Wochenbettes von externen Geburten, führte zum Ausschluss von weiteren 67 Patientinnen.

5 Schlussfolgerung

In dem Patientinnenkollektiv dieser Arbeit kam es bei 3,6 % der Frauen zu schweren Komplikationen in den ersten 72 Stunden post partum. Daraus schließe ich, dass es sich bei Frauen in einer Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom um Patientinnen handelt, welche nicht nur während dem Schwangerschaftsverlauf, sondern auch noch nach der Geburt ein sehr hohes Risiko für Morbidität und Mortalität tragen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer intensiven Betreuung über die Geburt hinaus bis in den Zeitraum des Wochenbettes. Des Weiteren sind regelmäßige Blutdruckkontrollen bis zu sechs Wochen nach der Geburt ratsam, um auch eine post partal auftretende Präeklampsie diagnostizieren und therapieren zu können. Dennoch ist diese Hochrisikogruppe und der Zeitraum nach der Geburt, in der aktuellen, internationalen Literatur unterrepräsentiert.

Die Verabreichung von LDA ist *state of the art* (20,77). Da es noch unterschiedliche Hypothesen zur Ätiologie der Erkrankung gibt, gilt es jedoch herauszufinden, bei welcher Patientin in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom die Prophylaxe zielführend ist (20). Aktuelle Forschungen beschreiben neue Biomarker, welche das Screening und die Therapie dieser Erkrankungen verbessern sollen (25).

Auch wenn sich bei dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 1 mit Prophylaxe und der Gruppe 2 ohne Prophylaxe feststellen ließ, nehme ich dennoch an, dass die Verabreichung von LDA, wenn indiziert, das Risiko für das Auftreten von Präeklampsie, IUGR oder Frühgeburtlichkeit reduzieren kann. Ich vermute, dass es, angesichts der erhöhten Prävalenz an Risikofaktoren in Gruppe 1 (signifikant höherer Anteil an Patientinnen mit Thrombophilie), ohne einer Prophylaxe bei diesen Frauen zu einer höheren Inzidenz an Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf gekommen wäre.

Zwischen den in diesem Patientinnenkollektiv aufgetreten Wochenbettkomplikationen und der Aspirin-Prophylaxe ließ sich kein Zusammenhang finden.

Literaturverzeichnis

1. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130–7.
2. Holmer H, Oyerinde K, Meara J, Gillies R, Liljestrand J, Hagander L. The global met need for emergency obstetric care: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol.* 2015;122(2):183–9.
3. Rath W, Fischer T. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. *Dtsch Arzteblatt.* 2009;106(45):733–8.
4. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1–544.e12.
5. Melamed N, Hadar E, Peled Y, Hod M, Wiznitzer A, Yogev Y. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2248–51.
6. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeiderer A. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
7. Römer T, Schleußner E, Staube W, Kraemer D, Götz F. *Psyhyrembel - Gynäkologie und Geburtshilfe.* 3rd ed. Römer T, Schleußner E, Straube W, editors. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
8. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Women's Heal.* 2014 Sep;10(4):385–404.
9. Weihrauch T. *Internistische Therapie 2014/2015.* 20th ed. Weihrauch T, editor. München: Urban & Fischer Verlag; 2014.
10. Rath W, Friese K. *Erkrankungen in der Schwangerschaft.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009.
11. Schneider H, Husslein P, Schneider K. *Die Geburtshilfe.* 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
12. Schramm A, Clowse M. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis.* 2014;201: 920467.
13. Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
14. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obs.* 2002;77(1):67–75.

15. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:402–10.
16. Sibai B. A stepwise approach to managing eclampsia and other hypertensive emergencies. *OBG Manag.* 2013;25(10):35–48.
17. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:307–12.
18. Davut G, Kadir B, Idris K, Cazip Ü. A review of HELLP syndrome in 17 patients. *OJOG.* 2012;2:318–320.
19. Paul B, Juneja S, Paul G, Gupta S. Spectrum of neurological complications in HELLP Syndrome. *Neurol India.* 2013;61(5):467–71. (<http://www.neurologyindia.com/text.asp?2013/61/5/467/121909>), zugegriffen am 29.07.2014
20. Xu T, Zhou F, Deng C, Huang G, Li J, Wang X. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens.* 2015;17(7):567–73.
21. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997;89(4):561–8.
22. Cetin I, Huppertz B, Burton G, Cuckle H, Gonen R, Lapaire O, et al. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta.* 2011;32 Suppl S4–16.
23. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:35.
24. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014;6:1–7.
25. Yang JI, Kong TW. The Proteomic Analysis of Human Placenta with Pre-eclampsia and Normal Pregnancy. *J Korean Med Sci.* 2015(30);770–8.
26. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Kee-Hak L. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):763–70.
27. Nilsson E, Ros HS, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: A family study. *Br J Obstet Gynecol.* 2004;111:200–6.
28. Ros HS, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet.* 2000;91:256–60.

29. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1611–9.
30. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009(18);338:b2255.
31. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38(3):133–8.
32. Aydin S, Ersan F, Ark C, Aydin ÇA. Partial HELLP syndrome: Maternal, perinatal, subsequent pregnancy and long-term maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:932–40.
33. Taguchi T, Ishii K, Hayashi S, Mabuchi A, Murata M, Mitsuda N. Clinical features and prenatal risk factors for hypertensive disorders in twin pregnancy. *J Obstet Gynecol Res.* 2014;40(6):1584–91.
34. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost.* 2002;87:779–85.
35. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(6): 672–8.
36. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl E a, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2587–98.
37. Bramham K, Lightstone L. Pre-pregnancy counseling for women with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012;25(4):450–9.
38. Young BC, Wylie BJ. Effects of Twin Gestation on Maternal Morbidity. *Semin Perinatol.* 2012,36(3):162–8.
39. Heart N. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;163:1–22.
40. Adelt I, Erinola M. Das posteriore-reversible Enzephalopathie-Syndrom. *Akt Neurol.* 2009:36–583.
41. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ.* 1994;309:1395–400.
42. Bushnell C, Chireau M. Preeclampsia and Stroke: Risks during and after Pregnancy. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:858134.
43. Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):158–65.

44. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334–49.
45. Sandrim VC, Palei ACT, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension.* 2008;52:402–7.
46. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974.
47. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):280–7.
48. Hilfiker-Kleiner D, Schieffer E, Meyer G, Podewski E, Drexler H. Die postpartale Kardiomyopathie. *Dtsch Arzteblatt.* 2008;105(44).
49. Prakash J, Vohra R, Pandey LK, Niwas SS, Behura SK, Singh U. Spectrum of kidney diseases in patients with preeclampsia-eclampsia. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:543–6.
50. Van Walraven C, Mamdani M, Cohn A, Katib Y, Walker M, Rodger M. Risk of subsequent thromboembolism for patients with pre-eclampsia. *BMJ.* 2003; 326: 791–2.
51. Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, León JA, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118:987–94.
52. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9.
53. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;1–12.
54. Slofstra SH, Spek CA, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J.* 2003;4(5):295–302.
55. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:290–7.
56. Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *Med Arh.* 2013;67:339–41.
57. Seck K, Fischer T. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der Präeklampsie im internationalen Vergleich: Was ist neu? *Geburtsh Neonatol.* 2009;213:106–12.

58. Roberge S, Nicolaides S, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2013;41:491–9.
59. Hofmann H, Lang U, Oberaigner W, Leitner H, Haar K, Huber A, et al. Geburtenregister Steiermark 2013. 2013; Seite 64. (http://www.kages.at/cms/dokumente/10308866_1953002/2af8c8d2/geburtenregister2013-web.pdf), zugegriffen am 29.06.2015
60. Mayer-Pickel K, Petru E, Mörtl M, Pickel H, Lang U. Has there been a change in peripartur maternal mortality in a tertiary care obstetric European center over the last five decades? *EJOG.* 2015;185:145–50.
61. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631–44.
62. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(6):470–5.
63. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu J-WY, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartur cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):302–4.
64. Pushpalatha K. Cardiac diseases in pregnancy - A review. *JIMSA.* 2010; 23 (4):269–74.
65. Kuklina E V, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299–306.
66. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):760–4.
67. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47(3):1067–76.
68. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obs Gynecol.* 2008;198(2):233.e1–233.e7.
69. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obs Gynecol.* 2006;194(5):1311–5.
70. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Throm Res.* 2009;123(Suppl. 3): 16–21.
71. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5).

72. American College of Obstetricians & Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 76: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1039–47.
73. Delahaije DH, van Kuijk SM, Dirksen CD, Sep SJ, Peeters LL, Spaanderman ME, et al. Cost-effectiveness of recurrence risk guided care versus care as usual in women who suffered from early-onset preeclampsia including HELLP syndrome in their previous pregnancy (the PreCare study). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;10(60).
74. Li XL, Chen TT, Dong X, Gou WL, Lau S, Stone P, et al. Early onset preeclampsia in subsequent pregnancies correlates with early onset preeclampsia in first pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:94–9.
75. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of Subsequent Pregnancy after First Pregnancy with Early-onset PreeclampsiaNo Title. *Am J Obs Gynecol.* 2006;195(3):723–8.
76. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and e in women at high or low risk: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(1):9–16.
77. Henderson JT, Whitlock EP, Connor EO, Senger C a, Thompson JH, Rowland MG. Annals of Internal Medicine Review Low-Dose Aspirin for Prevention of Morbidity and Mortality From Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695–703.
78. Oyola S, Kirley K, Ewigman B. Another good reason to recommend low-dose aspirin. *J Fam Pract.* 2015;64(5):301–3.

Anhang

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 22.01.2015

EK-Nummer: 26-169 ex 13/14
Studientitel: Outcome von Müttern in Folgeschwangerschaft nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom - Klinische Abteilung für Geburtshilfe in den Jahren 2005 bis 2013 - eine (explorative) retrospektive Pilotstudie an 150 Patientinnen
Prüfer: Dr. Christina Stern
Univ.Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Sponsor: Med. Uni Graz
CRO: -
Antragsteller: Med. Uni Graz
Ansprechpartner: Verena Lessiak, 8010 Graz, Heinrichstraße 125

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 15.01.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 09.01.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 15.01.2014

✓ Cover Letter	30.12.2013
Antragsformular ECS undatiert	
✓ Originalprotokoll 1.0	08.01.2014

Dokumente eingegangen am 21.01.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 22.01.2014

✓ Antragsformular ECS unterschrieben	23.12.2013
--------------------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)

EK-Nummer: 26-169 ex 13/14

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

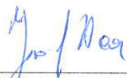
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 946 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 39000 Konto-Nr. 49510.

oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 22. Jänner 2014



Univ.Prof.DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.Prof.DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!