

**Diplomarbeit**

**HYPERTENSIVE ERKRANKUNGEN IN DER  
SCHWANGERSCHAFT UND MÖGLICHE  
AUSWIRKUNGEN DER COVID-19 PANDEMIE**

**eingereicht von  
Katja Reisner**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr.(in) med. univ.)**

**an der**

**Medizinischen Universität Graz**

**ausgeführt an der**

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

**Klinische Abteilung für Geburtshilfe**

**unter der Anleitung von Betreuer\*innen**

**Univ. FÄ Dr. med. univ. Maylinn-Marylin Kurleto**

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

Graz, 14.09.2023

## **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 14.09.2023

Katja Reisner eh.

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei den Menschen bedanken, welche mich auf meinem Weg durch das Medizinstudium und der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Herzlicher Dank geht an meine Hauptbetreuerin Univ. FÄ Dr.<sup>in</sup> med. univ. Maylinn Kurlito, welche mir beim Verfassen der Arbeit mit viel Geduld und guten Ratschlägen zur Seite stand und mir alle meine Fragen innerhalb kürzester Zeit beantworten konnte. Weiters möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Mila Cervar-Zivkovic bedanken.

Meinen Eltern möchte ich einen besonderen Dank aussprechen, da sie mich durch alle Phasen hinweg motiviert, gestützt und ermutigt haben. Danke, dass Ihr mir meinen Weg bis hierher ermöglicht habt!

Ebenfalls herzlichst bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Johannes, der stets ein offenes Ohr für mich hat und mich mit viel Geduld und Herzlichkeit bei allen meinen Vorhaben unterstützt.

Danke auch an alle langjährigen und neugewonnen Freunde und Wegbegleiter, die meine Studienzeit ganz besonders und unvergesslich gemacht haben.

# Zusammenfassung

## Ziel

Das Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob eine SARS-CoV-2-Infektion bei schwangeren Frauen die Inzidenz einer Präeklampsie oder anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen signifikant erhöht. Darüber hinaus wird die Betreuung im ambulanten und stationären Setting auf Veränderungen während der COVID-19-Pandemie untersucht. Weitere Zielgrößen dieser Arbeit sind Veränderungen des Geburtsmodus, Frühgeburtlichkeitsrate, thromboembolische Ereignisse, Inzidenz von intrauterinem Fruchttod (IUFT) sowie geburtshilfliche Notfälle wie vorzeitige Plazentalösung und Asphyxie.

## Methoden

Es wurde eine retrospektive Studie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz durchgeführt, welche die Zeiträume Jänner bis August 2018 und Mai bis August sowie November bis Dezember 2020 untersucht und miteinander vergleicht. Die Daten stammen aus Medocs und PIA, den beiden Dokumentationssystemen an der klinischen Abteilung für Geburtshilfe in Graz. Mittels SPSS wurden die statistischen Werte berechnet.

## Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum 2020 wurden insgesamt 10 Patientinnen (0,6%) mit SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft erfasst. Präpartal wurde 2020 bei 4,2% der Fälle eine Präeklampsie beobachtet, 2018 waren es 2,7% ( $p < 0,001$ ). Postpartal lag 2018 die Inzidenz von Präeklampsie bei 1,3%, 2020 waren es 0,2% ( $p < 0,001$ ). Eine SIH wurde 2018 bei 2,3% beobachtet, 2020 bei 1,9% ( $p = 0,257$ ). 2018 wurde jeweils ein Fall von Eklampsie präpartal sowie postpartal observiert, 2020 hingegen keiner. Ein HELLP-Syndrom trat 2018 präpartal bei 0,4% der Frauen auf, 2020 bei 0,2% ( $p = 0,256$ ). Das Auftreten eines postpartalen HELLP Syndroms wurde 2018 bei 0,2% der Frauen und 2020 bei 0,1% dokumentiert ( $p = 0,248$ ).

Die Anzahl der präpartalen Vorstellungen lag 2018 bei durchschnittlich 3,7 mal und 2020 3,3 mal ( $p = 0,009$ ). Die Dauer des stationären Aufenthalts präpartal betrug 2018 im Mittel 1,3 Tage, 2020 1,1 Tage ( $p = 0,003$ ). Post partum betrug 2018 die Aufenthaltsdauer 4,6 Tage, 2020 4,5 Tage ( $p = 0,114$ ). Die Anzahl der Vorstellungen

postpartal ergab 2018 durchschnittlich 0,15, 2020 0,09 ( $p < 0,001$ ). Thromboembolische Ereignisse traten 2018 und 2020 bei 0,4% während der Schwangerschaft auf ( $p = 0,705$ ). Postpartal lag die Inzidenz 2018 bei 0,5%, 2020 bei 0,1% ( $p = 0,033$ ).

2018 kamen Entbindungen zwischen der 34. und 37. SSW mit einer Häufigkeit von 8,8% vor, 2020 mit 6,8% ( $p = 0,004$ ). In der 30.-34. SSW wurden 2018 3,8% der Frauen, 2020 1,5% der Frauen entbunden ( $p < 0,001$ ). Vor der 30. SSW fanden 2018 2,0% der Geburten statt, 2020 2,1% ( $p = 0,725$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Inzidenz einer Asphyxie (2018: 17,2%; 2020: 20,5%;  $p < 0,001$ ), Verlegung ad Neonatologie (2018: 9,6%; 2020: 7,8%;  $p = 0,013$ ) und IUFT (2018: 0,7%, 2020: 0,8%;  $p = 0,004$ ). Eine vorzeitige Plazentalösung wurde 2018 bei 0,4% beobachtet, 2020 bei 0,2% ( $p = 0,130$ ).

## **Diskussion**

Aufgrund der geringen Fallzahl einer SARS-CoV-2-Infektion von Schwangeren in der durchgeführten Studie kann keine sinnvolle Aussage über die Auswirkungen einer Infektion auf das maternale Outcome u.a. in Bezug auf die Präeklampsie getroffen werden. Weiters ist kein Zusammenhang zwischen COVID-19 und weiteren Outcomes wie SIH, Eklampsie, HELLP-Syndrom, Geburtsmodus und Frühgeburtlichkeit herstellbar.

# **Abstract**

## **Aim**

The aim of this diploma thesis is to analyse if an infection with SARS-CoV-2 in pregnant women significantly increases the incidence of preeclampsia and other hypertensive disorders in pregnancy. In addition, changes in outpatient and in-patient care during COVID-19 pandemic are evaluated. Further target values include changes in mode of delivery, rate of premature birth, thromboembolic events, incidence of intrauterine fetal death as well as obstetric emergency as placental abruption and asphyxia.

## **Methods**

A retrospective study was performed at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz which analysed the periods January to August 2018 and May to August as well as November to December 2020 and compared the results. Data was collected from both documentary systems called Medocs and PIA at the Department of Obstetrics in Graz and statistics were calculated in SPSS.

## **Results**

We found out that in the examined period of 2020 overall 10 patients (0,6%) were infected with SARS-CoV-2 during pregnancy. In 2020 prepartum preeclampsia was observed in 4,2% of cases while 2018 the amount was 2,7% ( $p < 0,001$ ). Postpartum the incidence of preeclampsia revealed 1,3% in 2018, in 2020 0,2% ( $p < 0,001$ ). In 2018 gestational hypertension was documented in 2,3% of cases whereas 2020 the percentage was 1,9% ( $p = 0,257$ ). In 2018 there was one case of eclampsia during pregnancy and one in the postpartum period. 2020 we observed no cases of eclampsia. HELLP-syndrome occurred in 2018 in 0,4% of women, in 2020 in 0,2% ( $p = 0,256$ ). Postpartum HELLP-syndrome was observed in 0,2% in 2018 and 0,1% in 2020 ( $p = 0,248$ ). The average amount of out-patient presentations in 2018 was 3,7 times, in 2020 3,3 times ( $p = 0,009$ ). On average in 2018 women stayed 1,3 days in hospital during pregnancy while 2020 it amounted 1,1 days ( $p = 0,003$ ). In 2018 postpartum stay in hospital came to a mean of 4,6 days whereas 2020 it was 4,5 days ( $p = 0,114$ ). Out-patient contacts after delivery amounted in 2018 on average 0,15 times, in 2020 0,09 times ( $p < 0,001$ ). Thromboembolic events during pregnancy

occurred both in 2018 and 2020 in 0,4% of cases ( $p=0,705$ ). Postpartum there was an incidence of 0,5% in 2018 and 0,1% in 2020 ( $p=0,033$ ).

In 2018 8,8% of women delivered in between 34<sup>th</sup> and 37<sup>th</sup> gestation week while in 2020 6,8% of women did ( $p=0,004$ ). Delivery between 30<sup>th</sup> and 34<sup>th</sup> gestation week occurred in 3,8% of cases in 2018 and 1,5% in 2020 ( $p<0,001$ ). In 2018 2,0% of women gave birth prior to 30<sup>th</sup> gestation week whereas in 2020 the amount was 2,1% ( $p=0,725$ ). Statistical significant differences were observed by analysing the incidence of asphyxia (2018: 17,2%; 2020: 20,5%;  $p<0,001$ ), admission to NICU (2018: 9,6%; 2020: 7,8%;  $p=0,013$ ) and IUFT (2018: 0,7%, 2020; 0,8%;  $p=0,004$ ). In 2018 placental abruption was observed in 0,4% of cases, in 2020 in 0,2% ( $p=0,130$ ).

## **Discussion**

Due to a small number of SARS-CoV-2 infections observed in this study it is not possible to make a medically justified statement about the impact of an infection with SARS-CoV-2 on the maternal outcome concerning preeclampsia. Furthermore, there is no correlation between COVID-19 and other maternal outcomes such as gestational hypertension, eclampsia, HELLP-syndrome, mode of delivery and rate of premature birth verifiable.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	6
Inhaltsverzeichnis .....	8
Abkürzungen .....	10
Abbildungsverzeichnis .....	11
1 Einleitung .....	11
1.1 Einführung .....	11
1.2 Einteilung hypertensiver Erkrankungen der Schwangerschaft .....	11
1.3 Epidemiologie .....	13
1.4 Gestationshypertonie und chronische Hypertonie .....	14
1.5 Präeklampsie .....	16
1.5.1 Einteilung .....	16
1.5.2 Entwicklung des klinischen Verständnisses .....	17
1.5.3 Physiologische Plazentation .....	17
1.5.4 Pathophysiologie .....	18
1.5.5 Biomarker .....	20
1.5.6 Endotheliale Dysfunktion .....	22
1.5.7 Klinische Symptome .....	23
1.5.8 Diagnostik .....	24
1.5.9 Screening .....	25
1.5.10 Komplikationen .....	27
1.6 Eklampsie .....	29
1.7 HELLP-Syndrom .....	30
1.8 COVID-19 .....	31
1.8.1 Pathophysiologie .....	31
1.8.2 COVID-19 in der Schwangerschaft .....	34
1.9 Covid-19 und hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft .....	38
1.9.1 Pathophysiologische Zusammenhänge .....	38
1.9.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron System .....	39
1.9.3 Preeclampsia-like syndrome .....	40
1.10 Auswirkungen der Pandemie auf die Betreuung Schwangerer .....	42

1.10.1	Aktuelle Studienlage.....	43
2	Material und Methoden.....	48
2.1	Fragestellung und Zielsetzung.....	48
2.2	Studiendesign.....	48
3	Ergebnisse & Resultate.....	50
3.1.1	Allgemeine Größen.....	50
3.1.2	SARS-CoV-2 Infektionen und maternale Komplikationen.....	51
3.1.3	Präeklampsie.....	52
3.1.4	Gestationshypertonie.....	54
3.1.5	Eklampsie.....	54
3.1.6	HELLP-Syndrom.....	55
3.1.7	Medizinische Betreuung während der Pandemie.....	56
3.1.8	Thromboembolische Ereignisse.....	58
3.1.9	Geburtsmodus.....	59
3.1.10	Frühgeburtlichkeit.....	60
3.1.11	Betreuung im Wochenbett.....	62
3.1.12	Geburtshilfliche Notfälle.....	63
4	Diskussion.....	65
4.1	Einschränkungen.....	65
4.1.1	Studiendurchführung.....	65
4.1.2	Häufigkeit von COVID-19.....	65
4.2	Hypertensive Erkrankungen.....	66
4.3	Medizinische Betreuung.....	66
4.4	Frühgeburtlichkeit.....	67
4.5	Schlussfolgerung.....	68
	Literaturverzeichnis.....	69

## Abkürzungen

<i>SARS-CoV-2</i>	Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2
<i>COVID-19</i>	Coronavirus disease 19
<i>IUGR</i>	Intrauterine Growth Restriction
<i>SIH</i>	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
<i>LMIC</i>	Low and middle income countries
<i>HLA</i>	Humane Leukozyten-Antigene
<i>VEGF</i>	Vascular endothelial growth factor
<i>dNK</i>	Deziduale natürliche Killer-Zellen
<i>PIGF</i>	Placental growth factor
<i>Flt1</i>	Fms-like-tyrosine-kinase-1
<i>sFlt1</i>	soluble Fms-like-tyrosine-kinase-1
<i>mRNA</i>	Messenger ribonucleic acid
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	Transforming growth factor $\beta$
<i>eNOS</i>	Endotheliale NO-Synthase
<i>sENG</i>	Soluble Endoglin
<i>RAAS</i>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<i>GFR</i>	Glomeruläre Filtrationsrate
<i>SSW</i>	Schwangerschaftswoche
<i>PAPP-A</i>	Pregnancy-associated plasma protein A
<i>MAP</i>	Mean arterial pressure
<i>UFK</i>	Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
<i>ACE</i>	Angiotensin converting enzyme
<i>NET</i>	Neutrophile extrazelluläre Traps
<i>MERS</i>	Middle east respiratory syndrome
<i>ADH</i>	Antidiuretisches Hormon
<i>SGA</i>	Small for gestational age
<i>PROM</i>	Premature rupture of membranes
<i>pPROM</i>	Preterm premature rupture of membranes
<i>OR</i>	Odds ratio
<i>UtAPI</i>	Uterine artery pulsatility index
<i>IUFT</i>	Intrauteriner Fruchttod

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologisches sowie pathologisches Remodelling bei Plazentation (9).....	20
Abbildung 2: Extrapulmonale Manifestation von Covid-19 (30).....	33

## 1 Einleitung

### 1.1 Einführung

Am 11. März 2020 rief die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Pandemie mit dem SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) aus. (1) Es nahm im Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan seinen Ursprung und verursacht die Multisystemerkrankung COVID-19 (Coronavirus Disease 19). (2,3) Aufgrund der Neuartigkeit und der schnellen weltweiten Verbreitung des Virus ergaben sich viele Herausforderungen für die Gesellschaft und vor allem für Medizinerinnen und Mediziner.

Bei einigen Erkrankungen zählen Kinder, ältere Menschen und Schwangere zu den besonders vulnerablen Patientenkollektiven. Speziell bei Schwangeren besteht aufgrund immunologischer und physiologischer Anpassungen eine erhöhte Anfälligkeit für respiratorische Virusinfektionen. (4) Pneumonien stellen bei graviden Frauen eine ernsthafte Bedrohung aufgrund von erhöhter Morbidität und Mortalität dar. Eine frühere Studie konnte zeigen, dass eine Infektion mit dem SARS-Coronavirus-19 vermehrt zu maternalen und neonatalen Komplikationen, wie Spontanabort, Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), Nierenversagen etc., führte. (5) COVID-19 kann neben der typischen Atemwegserkrankung in manchen Fällen systemische Folgen wie Hypertonie, Nierenschädigung, Thrombozytopenie oder Leberschädigung nach sich ziehen, welche auch bei der Manifestation einer Präeklampsie auftreten können. (6)

### 1.2 Einteilung hypertensiver Erkrankungen der Schwangerschaft

Um jeder Patientin eine adäquate Therapie anbieten zu können, ist es wichtig diverse hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft genau zu definieren. Besteht bei einer Frau eine Hypertonie bereits vor der Schwangerschaft, oder wird

diese vor der 20. Schwangerschaftswoche festgestellt, so spricht man von einer chronischen Hypertonie. (7)

Eine Weißkittelhypertonie (ca. 30% der chronischen Hypertonie-Fälle) besteht, wenn Patientinnen bei Blutdruckmessungen im klinischen oder ambulanten Setting mehrmals Werte  $> 140/90$  mmHg aufweisen, in den Heim- bzw. 24-Stunden-Blutdruckmessungen jedoch stets  $< 135/85$  mmHg liegen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie, wenn eine Weißkittel-Hypertonie vorliegt. Im umgekehrten Fall spricht man von einer maskierten Hypertonie, wenn falsch niedrige Blutdruckwerte bei Arztbesuchen gemessen werden. (7)

Sollte im Verlauf der Schwangerschaft nach der 20. Schwangerschaftswoche de novo eine Hypertonie mit Blutdruckwerten  $> 140/90$  mmHg ohne Proteinurie oder weiteren Symptomen einer Präeklampsie diagnostiziert werden, wird diese als Gestationshypertonie oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) definiert. (7,8)

Ferner kann in der Schwangerschaft eine Gestationsproteinurie mit  $\geq 300$  mg/d bzw. eine Protein-Kreatinin-Ratio  $\geq 30$  mg/mmol ohne Zeichen einer Präeklampsie neu auftreten. (8)

Lange Zeit wurde das gemeinsame Auftreten einer Hypertonie und Proteinurie in der Schwangerschaft als diagnostisches Kriterium einer Präeklampsie festgelegt. (9) In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird die Präeklampsie von anderen hypertensiven Erkrankungen wie folgt abgegrenzt: Werden während einer Gravidität nach der 20. Schwangerschaftswoche Blutdruckwerte  $\geq 140/90$  mmHg, unabhängig davon, ob diese chronisch bestehen oder zum ersten Mal auftreten, gemessen und kann zumindest eine weitere Organmanifestation festgestellt werden, so spricht man per definitionem von einer Präeklampsie. Abgesehen von der renalen Schädigung in Form einer Proteinurie, kann sich ein Endorganschaden typischerweise auch als akutes Nierenversagen, Funktionseinschränkung der Leber, des respiratorischen, sowie hämatologischen Systems, der Plazenta oder des zentralen Nervensystems äußern. (7,8) Die uteroplazentare Dysfunktion manifestiert sich in Form von vorzeitiger Plazentalösung, Dysbalance von angiogenetischen Faktoren, fetaler Wachstumsrestriktion, abnormen dopplersonographischen Werten der Arteria umbilicalis oder intrauterinem Fruchttod. (7)

Eine Proteinurie ist folglich für die Diagnosestellung einer Präeklampsie nicht mehr dringend erforderlich, tritt jedoch in bis zu 75% der Fälle auf. (7)

Eine Präeklampsie mit Hypertonie ohne weitere Organmanifestation kann außerdem diagnostiziert werden, wenn sich spezifische pro- und antiangiogenetische Biomarker und deren Verhältnis als pathologisch herausstellen. (8)

Eine Eklampsie wird bei tonisch-klonischen Krampfanfällen in der Schwangerschaft, welche nicht auf eine andere neurologische Ursache zurückzuführen sind, diagnostiziert. (8) Da in der Vergangenheit Präeklampsie-typische Symptome, wie Hypertonie und Proteinurie, als Prodromi eines Krampfanfalls bei graviden Frauen beobachtet wurden, wurde eine enge Assoziation dieser beiden Erkrankungen angenommen und die Präeklampsie als Vorläufer der Eklampsie bezeichnet. (9)

Das HELLP-Syndrom wird häufig als Komplikation einer Präeklampsie angeführt. (10) Die Bezeichnung ist ein Akronym und steht für das gleichzeitige Vorliegen einer Hämolyse („haemolysis“), erhöhten Leberenzymen („elevated liver enzymes“) und einer Thrombozytopenie  $< 100.000/\mu\text{L}$  („low platelets“). (8)

### **1.3 Epidemiologie**

Die Relevanz hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen wird deutlich, wenn man bedenkt, dass sie die Ursache für ca. 15% aller Frühgeburten in Deutschland sind (11) und global zu den führenden Gründen maternaler und perinataler Morbidität und Mortalität zählen. (7) Weltweit betrachtet wird jährlich bei circa 4 Millionen Frauen eine Präeklampsie diagnostiziert, wobei schätzungsweise mehr als 70.000 pro Jahr daran versterben. (12)

Mehr als 99% der maternalen Todesfälle ereignen sich in Ländern mit unzureichenden Ressourcen der Gesundheitsversorger. (7) Zudem besteht eine erhöhte Mortalität der Feten von präeklampsischen Müttern aufgrund von fetaler Wachstumsrestriktion und vorzeitiger Plazentalösung. (12) Ungefähr 500.000 fetale und neonatale Todesfälle sind pro Jahr auf die Folgen einer Präeklampsie zurückzuführen. (7) Schätzungen zufolge sind mehr als 300 Millionen Frauen und Kinder von chronischen gesundheitlichen Beeinträchtigungen aufgrund einer vorausgegangenen Präeklampsie betroffen. (12) In relativen Zahlen treten hypertensive Erkrankungen der Schwangerschaft, wie Präeklampsie und Gestationshypertonie, weltweit in 2-8% der Schwangerschaften als Komplikationen

auf. (13–17) Ungefähr 10% der Frauen haben während der Schwangerschaft erhöhte Blutdruckwerte. (16)

Schwere Verlaufsformen von Präeklampsie zählen zu den Hauptursachen für kritische maternale und perinatale Komplikationen. (17)

In Ländern mit hohem Einkommen sind circa 16% der maternalen Todesfälle auf hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zurückzuführen, wohingegen diese Zahl in manchen Mittel- und Niedrigeinkommensländern (LMIC) bis zu 26% beträgt. (13,17) In den Jahren 2002-2010 wird die weltweite Prävalenz von Präeklampsie auf 4,6% aller Geburten geschätzt. Aufgrund national uneinheitlicher Klassifikationen und unterschiedlicher Organisation der Gesundheitssysteme mit konsekutiv differierenden Angeboten in der Schwangerschaftsvorsorge, sind epidemiologische Daten jedoch nicht umfassend vergleichbar. (12)

Insgesamt wurde eine steigende Inzidenz von Präeklampsie in den Vereinigten Staaten festgestellt. Möglicherweise beruht diese Feststellung auf einer steigenden Prävalenz von Risikofaktoren, wie chronischer Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas. (17)

In Entwicklungsländern kommt eine Eklampsie mit einer Inzidenz von 16-69 pro 10.000 Geburten 10–30-mal häufiger vor als in Ländern mit hohem Einkommen, wobei bei 0,02-0,03% der Geburten in Europa eine Eklampsie als schwere Komplikation eintritt. (16,17) 50% der Eklampsie-Fälle, sowie ca. 33% der HELLP-Syndrom-Fälle manifestieren sich erstmals im Wochenbett. (14) 10-15% der maternalen Todesfälle sind auf eine Präeklampsie oder Eklampsie zurückzuführen, wobei vor allem die Eklampsie eine wichtige Todesursache darstellt. Jedes Jahr sind in etwa 50.000 mütterliche Todesfälle durch das Auftreten einer Eklampsie begründet. In den Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen beträgt die fallbezogene Letalitätsrate ca. 3-5%, wohingegen in Ländern mit hohem Einkommen diese mit 1% oder weniger angegeben wird. (16)

0,1 – 0,2% aller Schwangeren sind vom HELLP-Syndrom betroffen und 10-20% aller Präeklampsie-Patientinnen entwickeln im Verlauf ein HELLP-Syndrom. (8)

#### **1.4 Gestationshypertonie und chronische Hypertonie**

Als Gestationshypertonie oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) wird eine de novo Erhöhung des Blutdrucks über  $\geq 140/90$  mmHg nach der 20.

Schwangerschaftswoche bezeichnet. (10) Eine schwere Hypertonie liegt bei Blutdruckwerten  $> 160/110$  mmHg vor. (7)

Bei einer frühen Manifestation der Gestationshypertonie besteht ein erhöhtes Risiko im Verlauf der Schwangerschaft eine Präeklampsie zu entwickeln. Eine Hypertonie vor der 32. Schwangerschaftswoche zieht ein Präeklampsie-Risiko von circa 50% nach sich, wohingegen bei einem Blutdruckanstieg ab 38 Wochen das Risiko bei ungefähr 7% liegt. Sollte sich während der Gravidität keine Präeklampsie entwickeln, jedoch trotzdem eine schwere Hypertonie vorliegen, so ist das maternale und perinatale Outcome vergleichbar mit jenem einer Präeklampsie. (10) Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie nimmt pathophysiologisch denselben Ursprung wie die Präeklampsie – nämlich in einer fehlerhaften Plazentation. (18) Das Schwangerschaftsoutcome für Frauen, welche an milder bis moderater Hypertonie leiden und im Verlauf der Schwangerschaft keine Präeklampsie-Symptomatik entwickeln, ist vergleichbar mit dem Outcome von normotensiven Schwangeren. Eine schlechtere Prognose ist bei sehr hohen Blutdruckwerten oder bei der Manifestation einer Präeklampsie im Verlauf zu erwarten. (16) Außerdem ist das Outcome vom Zeitpunkt, zu dem sich die Gestationshypertonie in der Schwangerschaft entwickelt, abhängig. Ungefähr 25% der Schwangeren mit SIH vor der 34. Schwangerschaftswoche entwickeln eine Präeklampsie und haben ein erhöhtes Risiko für einen schlechteren Ausgang der Schwangerschaft. (7)

Eine chronische Hypertonie kann diagnostiziert werden, wenn diese bereits vor der Schwangerschaft präexistent und bekannt ist oder vor der 20. Schwangerschaftswoche hypertensive Werte festgestellt werden. (10,18) Idealerweise sollte die Diagnose einer chronischen Hypertonie durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung oder durch Heimblutdruckmessungen gestellt werden, um eine häufig vorkommende Weißkittelhypertonie auszuschließen. (7) Da sich die Blutdruckwerte bei einer Gestationshypertonie per definitionem 6 bis spätestens 12 Wochen postpartal normalisieren, kann erst ab diesem Zeitpunkt eine chronische Hypertonie von einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie unterschieden werden, wenn zuvor nicht bekannt ist, ob bereits vor der Schwangerschaft eine hypertone Blutdrucklage bestand. (10,18) Es ist daher wichtig die Patientinnen regelmäßig so lange zu beobachten, bis sich eine normotensive Blutdrucklage wiederherstellt. Ist dies nicht der Fall, muss eine adäquate antihypertensive Therapie eingeleitet werden. (10)

Maternale Komplikationen der Hypertonie umfassen hämorrhagische Insulte infolge hypertensiver Krisen, Thrombozytopenie und Präeklampsie, welche mit ca. 26% bei einem Viertel der chronischen Hypertonikerinnen auftritt. (7,18) Früher wurde dieser Zustand als Propfpräeklampsie bezeichnet. Das Risiko eine early-onset Präeklampsie zu entwickeln steigt bei Frauen mit präexistenter Hypertonie um das 10-fache, das Risiko einer late-onset Präeklampsie erhöht sich um das 5-fache im Vergleich zu normotensiven Frauen. (10)

## **1.5 Präeklampsie**

### **1.5.1 Einteilung**

Die International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) unterscheidet eine „preterm“-Form der Präeklampsie mit Entbindung vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche und eine „term“-Form (Entbindung ab der 38. Schwangerschaftswoche), sowie eine postpartale Präeklampsie. (12)

Die Präeklampsie wird weiters häufig in eine early-onset Form mit Beginn vor der Schwangerschaftswoche 33+0 und eine late-onset-Form ab der 34. Woche klassifiziert. (10,12) Die beiden Erscheinungsformen unterscheiden sich grundlegend in ihrer Ätiopathogenese und sind daher getrennt zu betrachten. Besonders die frühe Form der Präeklampsie kann fulminant verlaufen und zu schlechteren maternalen und fetalen Outcomes führen. (10) Die Unterscheidung zwischen early-onset und late-onset Präeklampsie kann die Prognose für Mutter und Fetus allerdings nicht adäquat widerspiegeln, weshalb hierfür die Einteilung in preterm, term und postpartale Präeklampsie bevorzugt verwendet wird. Zudem stimmt der Diagnosezeitpunkt nicht immer mit dem Zeitpunkt der Manifestation einer Präeklampsie überein und ist daher für eine genaue Einteilung, vor allem in Bezug auf klinische Studien, nicht ausreichend aussagekräftig. (12)

Von einer Einteilung in eine milde und schwere Form der Präeklampsie wird zunehmend abgesehen, da sich der klinische Zustand der Schwangeren ohne Vorzeichen und unvorhersehbar schnell verschlechtern kann, unabhängig von der klinischen Ausprägung zu Krankheitsbeginn. (7,12)

## **1.5.2 Entwicklung des klinischen Verständnisses**

Bereits in der Antike wurde ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaften und einem erhöhten Risiko für Krampfgeschehen beobachtet, woraus der Begriff „Eklampsie“ hervorgeht. Im 19. Jahrhundert wurde erstmals beschrieben, dass den Konvulsionen meist eine Albuminurie, Ödeme und Hypertonie vorausgingen, daher etablierte sich Anfang des 20. Jahrhunderts der Begriff „Präeklampsie“. Lange Zeit wurde die Eklampsie bzw. deren Vorstufe, die Präeklampsie, als eine Art Intoxikation des mütterlichen Organismus verstanden. Im Verdacht dafür standen bakterielle Infektionen oder endogene Ursachen, wie Stoffwechselprodukte von Fetus, Mutter oder Plazenta. (9)

Seit Entdeckung der proangiogenetischen und antiangiogenetischen Faktoren, welche in der Plazenta produziert werden und bei der Präeklampsie in einer Dysbalance vorliegen, hat sich das Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie der schwangerschaftsspezifischen hypertensiven Erkrankungen grundlegend verändert. Im Vordergrund steht nach heutigem Verständnis eine kardiovaskuläre Störung und nicht, wie ursprünglich angenommen, eine zentralnervöse oder renale Ursache. (9)

## **1.5.3 Physiologische Plazentation**

Zum Zeitpunkt der Implantation befindet sich der Keim im Blastozysten-Stadium und besteht aus dem Embryoblasten und Trophoblasten, welcher sich wiederum aus 2 Zellarten zusammensetzt. Villöse Zytotrophoblastzellen verschmelzen und bilden Synzytien, den Synzytiotrophoblasten, der den Zottenapparat bildet und diesen im Uterus einbettet. Die extravillösen Trophoblastzellen dringen in die Dezidua ein und sind maßgebend am Remodelling der Spiralarterien beteiligt. (19,20) Physiologischerweise kommt es durch die Invasion des Trophoblasten zum Umbau der dort liegenden Arterien, den Endstrombahnen der Arteria uterina. (20) Das Eindringen des Zytotrophoblasten bewirkt einen Abbau der vaskulären glatten Muskelzellen und elastischen Fasern mit nachfolgender Dilatation der Spiralarterien und Verlust der vasomotorischen Regulierbarkeit. (21) Wichtig für die Invasion ist die Interaktion von trophoblastischen HLA-Molekülen mit den dezidualen natürlichen Killer-Zellen oder dendritischen Zellen. (17) Das Remodelling der Spiralarterien reicht bis zum inneren Drittel des Myometriums und extravillöse

Zytotrophoblastzellen bewirken durch Änderung ihres Phänotyps eine Erweiterung und Verstärkung des Gefäßdurchmessers. (19) Es kommt daher zu einer Abnahme des Strömungswiderstandes mit daraus resultierender verringerter Strömungsgeschwindigkeit. Neben den lokalen Veränderungen durch das Trophoblastgewebe, dürfte auch ein maternaler, hormoneller Einfluss eine Abnahme des Strömungswiderstandes begünstigen. (21)

Dieser Vorgang ist von großer Bedeutung, um eine ausreichende Perfusion der Plazenta und somit eine optimale Versorgung des Fetus mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten. Im Laufe der Schwangerschaft müssen daher laufend neue Gefäße in der Plazenta gebildet werden. Durch die Freisetzung von proangiogenetischen Faktoren wie beispielsweise VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und dezidualen natürlichen Killer (dNK) Zellen, sowie Makrophagen wird die Anzahl von plazentaren Blutgefäßen kontinuierlich vergrößert. (19) Zudem wird das mütterliche Immunsystem mithilfe natürlicher Killer-Zellen durch den Kontakt mit dem teilweise fremdgenetischen Embryo aktiviert, welche wiederum die Angiogenese und den Umbau der Spiralarterien beeinflussen. (10)

#### **1.5.4 Pathophysiologie**

Als Ursache für die Entstehung einer Präeklampsie in einer sehr frühen Phase der Schwangerschaft wird eine fehlerhafte Implantation des Trophoblasten angenommen. Dies sei wiederum Grundlage einer gestörten Entwicklung der Plazenta, was eine systemische Beteiligung des maternalen Organismus im Sinne einer endothelialen Dysfunktion mit verschiedenen Organmanifestationen nach sich zieht. (10) In histologischen Untersuchungen konnte ein unvollständiges Remodelling der Spiralarterien bei Plazenten von Präeklampsie-Patientinnen gefunden werden. Speziell die myometranen Arterien verbleiben wie vor der Schwangerschaft als pulsatile Gefäße mit hohem Strömungswiderstand. Die letztendliche Ursache für den fehlerhaften Gefäßumbau ist nicht abschließend geklärt. (19)

Bei Frauen, die ein klinisches Bild einer Präeklampsie entwickeln, kommt es durch eine zu geringe Trophoblasten-Invasion zu chronisch lokaler Hypoxie und oxidativem Stress in der Plazenta. (19) Mögliche Ursachen einer plazentaren Hypoxie können der Aufenthalt in großer Höhe, eine maternale Anämie oder ein

zuvor beschriebener fehlender Umbau der plazentaversorgenden Spiralarterien mit gleichbleibend hohen Strömungswiderständen sein. (19,21)

Aufgrund der unzureichenden Invasion des Trophoblasten kommt es einerseits zu einer fehlerhaften Entwicklung der Plazenta und in weiterer Folge aufgrund der uteroplazentaren Hypoperfusion zu einem Anstieg von plazentaren, antiangiogenetischen Faktoren mit konsekutivem Ungleichgewicht zu Ungunsten der proangiogenetischen Faktoren. Diese Dysbalance wirkt sich systemisch auf den maternalen Organismus in Form einer endothelialen Dysfunktion aus und führt ab der Schwangerschaftswoche 20+0 zur Manifestation der Präeklampsie in den Endorganen, wie beispielsweise Nieren, Leber oder ZNS. (19,20) Möglicherweise spielt eine sekundäre Schädigung des Synzytiotrophoblasten mit konsekutiver Freisetzung von Membranfragmenten infolge einer plazentaren Ischämie eine Rolle in der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion bei Präeklampsie-Patientinnen. (10,19) Die pathologische plazentare Entwicklung lässt sich bereits früh in der Schwangerschaft anhand von abnormen Doppler-Werten in den Flusskurven der beiden Arteriae uterinae darstellen. (19)

Die typischen histopathologischen Befunde, welche auf eine mangelhafte Trophoblast-Invasion und Umwandlung der Spiralarterien hinweisen, werden gewöhnlich bei Plazenten im Zuge einer „preterm“ Präeklampsie festgestellt, jedoch relativ selten bei der „term“ Präeklampsie. Bei letzterer wird vermutet, dass die Plazentation in der frühen Schwangerschaft physiologisch verläuft und es erst im Verlauf zu Stress des Synzytiotrophoblasten, einerseits durch eine platzbedingte Kompression der Chorionzotten durch die wachsende Plazenta, sowie andererseits durch eine Seneszenz des Synzytiotrophoblasten, kommt. Der Stress auf den Synzytiotrophoblasten steigert sich zunehmend im Verlauf der Schwangerschaft durch eine zunehmende Diskrepanz zwischen mütterlicher Perfusion und dem stoffwechselbedingten Bedarf des Fetus und der Plazenta. Somit besteht eine mögliche Theorie, dass eine Präeklampsie unvermeidbar sei, wenn die Kapazität der Plazenta überschritten wird. (12)

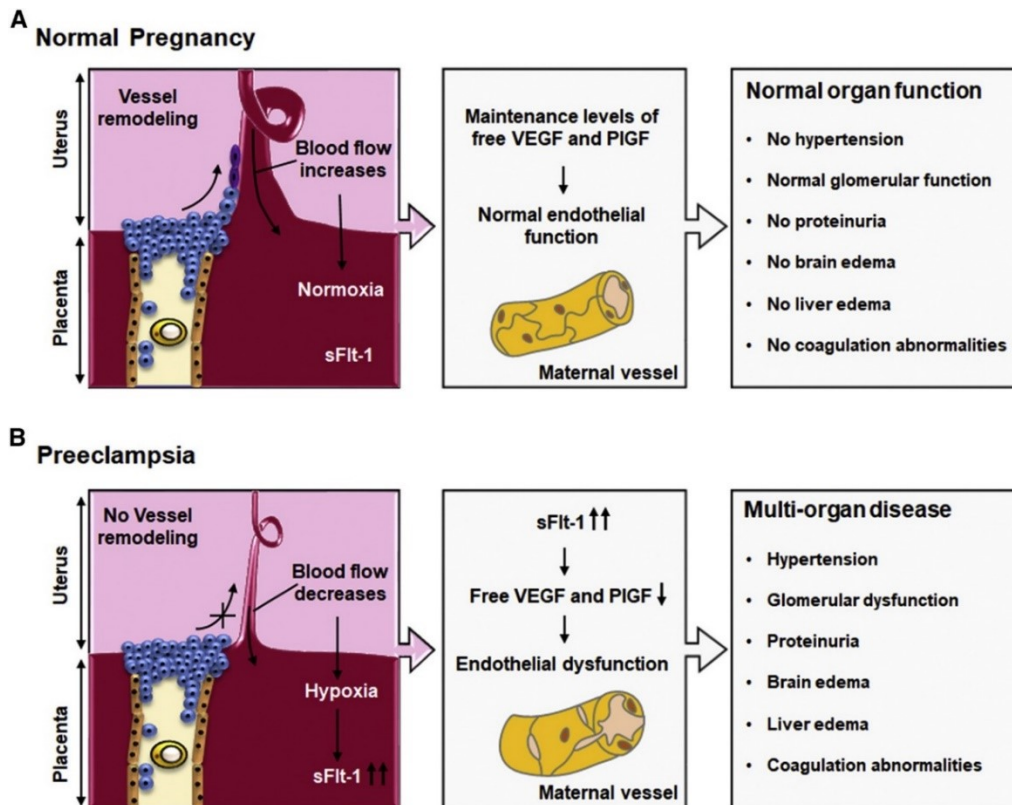


Abbildung 1: Physiologisches sowie pathologisches Remodelling bei Plazentation (9)

### 1.5.5 Biomarker

Eine bedeutende Rolle im Verständnis der Pathophysiologie und der Diagnostik der Präeklampsie spielen die pro- und antiangiogenetischen Biomarker und deren Dysbalance. Physiologischerweise binden an membranständige Rezeptoren des Trophoblasten die in den Trophoblastzellen produzierten proangiogenetischen Wachstumsfaktoren PlGF (placental growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor) an den Rezeptor Fms-like-Tyrosine-Kinase-1 (Flt1) und stimulieren somit die Angiogenese im wachsenden Zottenapparat. (21) Das lösliche Flt1 (sFlt1) ist eine gespleißte Variante des Rezeptors, welcher die zytoplasmatische und transmembranöse Domäne fehlt und teilweise von degenerierten Synzytiotrophoblastzellen in den mütterlichen Kreislauf abgesondert wird. Als Antagonist der frei zirkulierenden proangiogenetischen Faktoren PlGF und VEGF bindet sFlt1 diese und macht sie somit unwirksam, wodurch der Serumspiegel der ungebundenen Faktoren sinkt. Zum Exempel wurden beim Einsatz von VEGF-Inhibitoren, welche in der onkologischen Therapie die Angiogenese eines Tumors hemmen sollen, ähnliche klinische Symptome wie bei Präeklampsie- und Eklampsie-Patientinnen detektiert. (19)

In molekulargenetischen Untersuchungen wurde eine vermehrte Expression von sFlt1-codierender mRNA in Plazenten von Präeklampsie-Patientinnen gefunden. Bei Frauen, die an Präeklampsie leiden sind die sFlt1-Spiegel erhöht und können bereits vor Symptombeginn laborchemisch ansteigen. (19,22) Vor allem bei early-onset Präeklampsie-Fällen und Präeklampsie mit IUGR wurden außerordentlich hohe Level des löslichen Flt1 (sFlt1) nachgewiesen. Durch erhöhte sFlt1-Spiegel wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Präeklampsie und Molenschwangerschaft, Zwillingsgravidität, Trisomie 13, Antiphospholipid-Syndrom, sowie Diabetes mellitus hergestellt. (19)

Obwohl in Tierversuchen bei Verabreichung von sFlt1 bei Ratten zwar Hypertonie, Proteinurie und Endothelveränderungen in den Glomeruli beobachtet werden konnten, entwickelten diese in keinen Fällen Symptome eines HELLP-Syndroms. (22) Es wird ein weiterer antiangiogenetischer Faktor, das lösliche Endoglin (sEng), als wichtiger Teil der Entstehung einer Präeklampsie angenommen. (19,22) Endoglin ist ein membranständiger Co-Rezeptor von Isoformen des Wachstumsfaktors Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und wird in großer Zahl von Endothel- und Synzytiotrophoblastzellen exprimiert. Im Zusammenhang mit der endothelialen NO-Synthase (eNOS) kann Endoglin deren Aktivität steuern und den Gefäßtonus, im Sinne einer Vasodilatation, beeinflussen. Gleichermäßen kann VEGF die eNOS aktivieren und somit die Angiogenese steuern. Zudem hat die endotheliale NO-Synthase vasorelaxierende Eigenschaften und trägt zur systemischen Blutdruckregulierung, sowie zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität bei. Im Falle einer Präeklampsie konnte im Serum der Patientinnen sowohl eine erhöhte Konzentration von Endoglin als auch von dessen löslicher Form (sEng) nachgewiesen werden, wobei vor allem das sEng im Vergleich zu normotensiven Schwangeren stark erhöht war und mit der Schwere der Präeklampsie korrelierte. Das sEng dürfte die antiangiogenetische Eigenschaft des sFlt1 potenzieren, womit der proangiogenetische und vasodilatatorische Effekt von VEGF und TGF- $\beta$  auf die eNOS gehemmt und die Gefäßpermeabilität in einigen Organen gesteigert wird. In Tierversuchen wurde weiters im Zusammenhang mit sEng in Kombination mit sFlt1 eine erhebliche Hypertonie und Proteinurie, sowie IUGR und laborchemische Veränderungen wie bei einem HELLP-Syndrom verzeichnet. (19,22)

Abgesehen von der Präeklampsie werden pathologische Biomarker-Profile mit weiteren plazentaren Erkrankungen assoziiert. Beispielsweise in SGA-

Schwangerschaften (small for gestational age) dürften die sFlt1-Spiegel zu Beginn der Schwangerschaft noch niedrig sein und stark ab dem zweiten Trimester, gemeinsam mit sEng, ansteigen. (19)

### **1.5.6 Endotheliale Dysfunktion**

Die endotheliale Dysfunktion bei Patientinnen mit Präeklampsie steht in engem Zusammenhang mit erhöhten Levels von sFlt1. Durch die Inaktivierung von VEGF und PlGF hemmt sFlt1 die Mitose und stört die Homöostase von Endothelzellen. (19) Lösliches Endoglin (sEng) verstärkt den Einfluss von sFlt1 auf die endotheliale Dysfunktion. (22) Diese äußert sich als übermäßige Aktivierung des Endothels, sowie als hyperinflammatorisches Zustandsbild. Durch die wechselnde plazentare Hypoxie und Reperfusion kommt es zu oxidativem Stress mit Freisetzung von nekrotischen und apoptotischen Zellmaterials des Synzytiotrophoblasten sowie sFlt1 und sEng in die maternale Zirkulation, welche die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen verstärken. Die ausgedehnte entzündliche Reaktion des mütterlichen Organismus mündet in einer Dysfunktion des Endothels, die eine erhöhte vaskuläre Reaktivität bedingt und zu den Symptomen einer Präeklampsie führt. (17)

Bereits vor der Schwangerschaft dürften Frauen, welche im Verlauf eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickeln, eine verminderte Gefäßelastizität im Sinne einer „arterial stiffness“ haben, was sich anhand einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit nachweisen lässt. Es besteht die Annahme einer Prädisposition für eine endotheliale Dysfunktion, welche während beziehungsweise durch die Schwangerschaft getriggert wird. (11)

Eine ausgedehnte endotheliale Dysfunktion ist ursächlich für eine systemische Manifestation mit verschiedenen Endorganbeteiligungen. Endothelzellen beeinflussen den Tonus glatter Gefäßmuskulatur über die Synthese von vasokonstriktischen und vasodilatatorischen Faktoren. Zusätzlich reguliert das Endothel die Blutgerinnung, sowie Thrombozytenfunktion und Fibrinolyse. Durch eine Dysfunktion des Endothels kommt es einerseits zu einem reduzierten arteriellen Blutfluss zu den Organen, sowie andererseits zu einer Stauung im venösen System. Dies führt zu einer Endorgandysfunktion mit reflektorischer arterieller Vasokonstriktion und letztendlich zu einer Hypertonie bei Präeklampsie-Patientinnen. (12)

Eine Schädigung des Endothels im Falle einer Präeklampsie manifestiert sich am häufigsten renal im Sinne einer glomerulären Endotheliose. (12) Hierbei handelt es sich um einen histologischen Befund, welcher klassischerweise bei Nierenbiopsien von Frauen mit Präeklampsie erhoben wird. Es zeigt sich mikroskopisch eine thrombotische Mikroangiopathie, welche von einer Schwellung des glomerulären Endothels mit Verlust der Fenestrierung und Verschluss der kapillären Gefäße geprägt ist. (12,19) Hohe Serumspiegel an sFlt1 verhindern die Expression von Proteinen des glomerulären Schlitzdiaphragmas, welche den Zellkontakt zwischen den Podozyten erhalten. (12)

### **1.5.7 Klinische Symptome**

Klinische Symptome einer Präeklampsie entwickeln sich zumeist nach der 20. Schwangerschaftswoche. (10) Die Wahrscheinlichkeit für maternale und perinatale Komplikationen steigt, je mehr Organsysteme betroffen sind. (17)

Ein typisches Symptom, welches die Definition einer Präeklampsie bestimmt, ist die arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten über 140/90 mmHg, die auf einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes basiert. Ein häufiges klinisches Zeichen stellen periphere Ödeme, aufgrund von renalem Eiweißverlust, erhöhter Gefäßpermeabilität, verminderter RAAS-Aktivierung und onkotischer Druckerhöhung, dar. Vereinzelt kommt es in schweren Fällen zu einer hämodynamischen Instabilität mit folgender Linksherzinsuffizienz und Lungenödem. (10,12) In mehr als einem Drittel der Fälle tritt ein Lungenödem erst postpartum auf. (12)

Renal manifestiert sich eine Präeklampsie häufig als nicht-selektive Proteinurie aufgrund einer Schädigung des glomerulären Endotheliums. Weiters haben Präeklampsie-Patientinnen eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Vergleich zu gesunden Schwangeren. (10)

Aufgrund der neurovaskulären Dysregulation kommt es zentralnervös zu lokalisierten Minderperfusionen mit charakteristischen Sehstörungen, wie Skotomen, Augenflimmern oder Doppelbildern, und Kopfschmerzen. Intrakranielle Hämorrhagien können zudem bei übermäßigem Blutdruckanstieg auf eine gestörte vaskuläre Autoregulation zurückgeführt werden und zählen zu den häufigsten vaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit einer Präeklampsie. (10) Weitere mögliche neurologische Folgen können ischämische Insulte,

Sinusvenenthrombosen oder reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom sein. (12) Generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle treten bei Eklampsie auf, welche als Komplikation der Präeklampsie gilt. (10)

In der Leber führt die Mikroangiopathie zu Vasospasmen der Lebersinusoiden und Fibrinablagerungen mit nachfolgender Ischämie, welche in oxidativem Stress und Entzündung mündet. (12) Es kommt zum Anstieg der Transaminasen und klinisch kann sich die Hepatopathie durch epigastrische oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen, verursacht durch eine Schwellung der Leber, sowie Übelkeit und Erbrechen bemerkbar machen. (10) 40 bis 90% der Präeklampsie-Patientinnen geben Oberbauchschmerzen an. (17) Manifestieren sich zusätzlich zu den erhöhten Leberfermenten eine Hämolyse und Thrombozytopenie, so spricht man vom HELLP-Syndrom. (17) Eine verminderte Thrombozytenzahl (100.000-150.000/ $\mu$ L) kann in der Schwangerschaft sowohl physiologisch als auch im Rahmen eines pathologischen Prozesses auftreten. (10)

Assoziiert mit Präeklampsie kann eine akute Schwangerschaftsfettleber sein, welche sich durch Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie und laborchemisch veränderter Leberfunktion manifestiert. (10) Die Leberzellschädigung führt in weiterer Folge zu periportalen beziehungsweise fokalen hepatischen Nekrosen. (17)

### **1.5.8 Diagnostik**

Die Diagnose einer Präeklampsie allein anhand klinischer Symptome ist unsicher und kann ein schlechtes Outcome der Schwangerschaft in Bezug auf Präeklampsie kaum vorhersagen. (19) Eine Präeklampsie liegt vor, wenn de novo hypertensive Blutdruckwerte ab der 20. SSW gemessen werden und zusätzlich mindestens ein weiteres Symptom auftritt, wie Proteinurie, maternale Endorganschäden oder Zeichen einer uteroplazentaren Dysfunktion im Sinne einer fetalen Wachstumsrestriktion oder pathologischen Biomarker-Profiles. (12)

Aufgrund der pathophysiologischen Relevanz der Biomarker, spielen sie in der Diagnostik eine wichtige Rolle. Seit der Entdeckung der Überexpression von mRNA und Proteinen des sFlt-1 in Plazenten von Präeklampsie-Patientinnen, ist die Bestimmung der antiangiogenetischen und proangiogenetischen Faktoren ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik geworden. (9)

Die Bestimmung der Biomarker sFlt1 und PIGF im maternalen Serum kann mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 90% eine frühe Form der Präeklampsie vorhersagen bzw. feststellen. Besonders eine Ratio von sFlt1 zu PIGF  $< 38$  hat einen hohen negativen prädiktiven Wert in Bezug auf Präeklampsie. Die pathologisch veränderte Relation von sFlt1 zu PIGF kann bei Verdacht auf Präeklampsie unerwünschte Ereignisse vor der 38. Schwangerschaftswoche innerhalb der nächsten 2 Wochen mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen. (19) Ferner gilt ein PIGF-Spiegel unter der 5. Perzentile in Bezug auf das Gestationsalter als diagnostischer Marker. (7)

Studien zeigten außerdem, dass Frauen mit normalen Biomarker-Profilen, denen allerdings ausschließlich aufgrund von klinischen Symptomen eine Präeklampsie-Diagnose gestellt wurde, kein schlechteres fetales oder maternales Outcome hatten. Ferner lassen sFlt1- und PIGF-Spiegel im maternalen Blut eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen einer „echten“ Präeklampsie und Erkrankungen, welche ähnliche Symptome, jedoch nicht denselben pathophysiologischen Ursprung haben, zu. (19)

Schwangere mit einer Präeklampsie zeigen bereits früh in der Gravidität pathologische Doppler-sonographische Werte der Arteriae uterinae. Häufig ist die early-onset Präeklampsie mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) vergesellschaftet. Die dopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina ist ein wichtiger Faktor in der Prädiktion einer IUGR. (20)

### **1.5.9 Screening**

Ein Screening im ersten Trimester ermöglicht eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Schwangerschaft an einer Präeklampsie zu erkranken, bevor es zur klinischen Manifestation kommt. Somit können frühzeitig eine prophylaktische Therapie eingeleitet und engmaschigere Kontrollen geplant werden. (8) Wenige prädiktive Tests in der frühen Schwangerschaft erreichen eine Spezifität von über 90%. Dazu zählen ein Body-Mass-Index von mehr als  $34 \text{ kg/m}^2$ ,  $\alpha$ -Fetoprotein, sowie das bilaterale Notching in der dopplersonographischen Untersuchung der Arteriae uterinae. Es wird eine Kombination von mehreren Untersuchungen empfohlen, um eine möglichst genaue Vorhersage treffen zu können. (17)

Es konnte in Studien belegt werden, dass eine Bestimmung von PIGF und PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), sowie eine dopplersonographische Messung der Flussgeschwindigkeit in den Arteriae uterinae im ersten Trimester eine early-onset Präeklampsie bei einem Patientinnenkollektiv mit niedrigem Risiko mit einer Sensitivität von circa 93% vorhersagen kann, wobei eine falsch-positiv Rate von circa 5% angegeben wird. (19)

Laut den aktuellen Leitlinien zu hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft der Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe im DACH-Raum (DGGG, OEGGG, SGGG) sollte eine anamnestiche Risikoerfassung in Kombination mit biophysikalischen Untersuchungen (dopplersonographischer Pulsatilitätsindex der Arteriae uterinae, mean arterial pressure MAP) und Biomarkern (PAPP-A, PIGF) im ersten Trimenon erfolgen, um insbesondere das Risiko einer early-onset Präeklampsie abzuschätzen. (8) Die Festlegung von Hochrisikofaktoren differiert zwischen den diversen Fachgesellschaften geringfügig, die wichtigsten sind jedoch wie folgt zusammengefasst: Auftreten einer Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft, chronische Nierenerkrankungen oder Hypertonie, Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom, Adipositas und assistierte Reproduktion. Diese Risikofaktoren gelten speziell in Ländern mit hohem Einkommen und beziehen nicht jene Faktoren mit ein, welche in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen von Relevanz sind. In den LMICs sind der Zugang zu Gesundheitseinrichtungen, die Möglichkeit bestimmte diagnostische Tests durchzuführen sowie Malaria und Anämie wesentliche Variablen, welche das Risiko einer Präeklampsie beziehungsweise die Behandlung dieser beeinflussen. Ferner erhöht eine positive Familienanamnese mütterlicherseits das Risiko bezüglich Präeklampsie um das Drei- bis Vierfache. Eine fetale Trisomie 13 könnte ebenfalls das Risiko für eine Präeklampsie erhöhen, da das Gen, welches Flt1 codiert, am Chromosom 13 zu finden ist und daher zusätzliche Kopien von Flt1 vorhanden sind. (12)

Ab dem zweiten Trimester kann regelmäßig der Blutdruck und das Vorliegen einer Proteinurie, beispielsweise mittels Urinstreifentests, überprüft werden. Im zweiten Trimenon zählt die dopplersonographische Untersuchung des mittleren Pulsatilitätsindex der Arteriae uterinae als guter prädiktiver Marker mit einer Sensitivität von bis zu 93%. Ein allgemeines Screening auf Präeklampsie mittels

sFlt1/PIGF-Ratio wird nicht empfohlen. Die laborchemische Bestimmung sollte ergänzend bei klinischem Verdacht auf eine Präeklampsie erfolgen, um eine Diagnose zu sichern oder auszuschließen. Bei einem sFlt1/PIGF-Verhältnis von  $\leq 38$  kann ein Krankheitsbeginn innerhalb der folgenden Woche mit sehr großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. (8)

An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (UFK) Graz wird bei einer sFlt1/PIGF-Ratio von  $< 38$  eine erneute Bestimmung nur bei klinischem Verdacht auf eine Präeklampsie empfohlen. Liegt die Ratio zwischen 38 und 85, sollte diese innerhalb der folgenden 1-2 Wochen inklusive Gestose-Labor kontrolliert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Präeklampsie in den nächsten 4 Wochen besteht. Bei einem sFlt1/PIGF-Verhältnis von  $> 85$  soll die Patientin stationär aufgenommen und der Quotient nach 2 Tagen kontrolliert werden. Wenn eine Entbindung angedacht wird, sollte zuvor eine Lungenreifeinduktion erfolgen. Sollte die sFlt1/PIGF-Ratio über 655 liegen, so ist eine Entbindung innerhalb der nächsten 48 Stunden zu erwarten und dementsprechend eine Lungenreifeinduktion und engmaschige Überwachung der Schwangeren indiziert. Die Indikation für eine Entbindung ist immer abhängig vom klinischen Erscheinungsbild. (23)

### **1.5.10 Komplikationen**

Die Folgen einer Präeklampsie können sich sehr variabel präsentieren und müssen aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind weitgehend verhindert werden. Es gibt Evidenz, dass es eine Assoziation zwischen Präeklampsie und Totgeburt, Frühgeburtlichkeit, postpartaler Hämorrhagie, peripartaler Kardiomyopathie, sowie erhöhter maternaler Mortalität gibt. (12,19,24) Klinische Symptome, wie epigastrische oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen in Kombination mit Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen, zählen in der Prognose bezüglich schlechtem maternalen Outcome als sicherere Prädiktoren als laborchemische Kenngrößen. (17)

Eine Insuffizienz der Plazenta, welche einer Präeklampsie pathophysiologisch zugrunde liegt, kann ferner zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion führen. (11) Weitere wichtige, mit einer Präeklampsie assoziierte Komplikationen, sind zum Beispiel Krampfgeschehen im Zuge einer Eklampsie, hämorrhagische Insulte,

HELLP-Syndrom, vorzeitige Plazentalösung, Nierenversagen und Lungenödem.  
(12)

Abgesehen von den unmittelbaren Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett gilt die Präeklampsie auf lange Sicht als Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Die genauen Gründe dafür sind noch nicht hinlänglich untersucht. Einerseits haben sowohl Präeklampsie als auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen einige Überschneidungen, welche die Risikofaktoren betreffen. Andererseits wird eine Präeklampsie-induzierte endotheliale Schädigung als mögliche Ursache für die spätere Entwicklung von chronischer Hypertonie und frühzeitiger Arteriosklerose, sowie mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang gebracht. (19) Auch Frauen ohne wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren haben ein erhöhtes Risiko später im Leben Hypertonie, Insulte, koronare Herzerkrankungen und thromboembolische Ereignisse zu erleiden, wenn sie eine positive Anamnese bezüglich Präeklampsie haben. (11,16) Eine early-onset Präeklampsie führt zu einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und renale Erkrankungen im Vergleich zur late-onset Präeklampsie. Das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung im späteren Leben zu sterben ist bei Frauen mit early-onset Präeklampsie um das Fünffache, bei jenen mit der late-onset Form um das 1,65-fache erhöht. (12)

Weitere assoziierte mütterliche Folgen einer Präeklampsie sind psychosozialer Natur. Drei unabhängige Studien konnten zeigen, dass betroffene Frauen im Verlauf vermehrt Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) entwickelten. (12)

Nicht nur die Mutter hat eine größere Wahrscheinlichkeit Langzeitfolgen einer Präeklampsie zu erfahren, auch für das Kind ist das Morbiditätsrisiko auf lange Sicht erhöht. (11,12) Primär sind die fetale Wachstumsrestriktion, sowie, im Falle einer „preterm“-Präeklampsie, die medizinisch indizierte Frühgeburtlichkeit wichtige Ursachen für die Langzeitfolgen des Kindes. (12)

Da der Fetus intrauterin aufgrund der plazentabedingten Hypoperfusion einem chronischen Stress ausgesetzt ist, kommt es zu einer Dystrophie, sowie Adaptierung, dem sogenannten „fetal programming“. Dies führt in weiterer Folge zu einem erhöhten Risiko später an kardiovaskulären Erkrankungen, wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas zu erkranken. Bereits kurze Zeit postpartal lässt sich bei dystrophen Kindern eine verdickte Intima-Media-Schicht messen. Weiters

können aufgrund des intrauterinen Nährstoffmangels morphologische Veränderungen im fetalen ZNS auftreten, welche sich als motorische und/oder Verhaltensauffälligkeiten, sowie in Form einer verminderten Konzentrationsfähigkeit äußern. (11,12)

## **1.6 Eklampsie**

Treten während der Schwangerschaft, der Geburt oder im Wochenbett generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle ohne sonstige neurologische Ursachen, wie beispielsweise Epilepsie, auf, spricht man von einer Eklampsie. (8,10,25) Bei 2-3% der schweren Präeklampsie-Fälle, sowie 0,6% der nicht-schweren Verläufe kommt es zu dieser Komplikation. (8) Die Definition der Eklampsie umfasst Krampfanfälle ab der 20. Schwangerschaftswoche, dennoch kann in seltenen Fällen bei Frauen mit einer renalen Grunderkrankung, Molenschwangerschaften oder Mehrlingsschwangerschaften bereits früher in der Schwangerschaft eine Eklampsie auftreten. (25) Auch ein fokaler beziehungsweise multifokaler Krampfanfall, sowie eine unklare Bewusstseinsstörung in der Schwangerschaft oder postpartal werden bei fehlenden alternativen Ursachen als Eklampsie definiert. (25) In der Regel dauert ein Krampfanfall bis zu einer Minute an und ist meist vergesellschaftet mit Apnoen und einer Bewusstseinsstörung in der postiktalen Phase, die bis zu mehreren Stunden andauern kann. (10) Schätzungsweise fehlen in 40% der Eklampsie-Fälle Prodromi in Form von Hypertonie und Proteinurie im Sinne einer Präeklampsie-Symptomatik oder weitere Vorzeichen eines Krampfanfalls. (10,25) Mögliche Prodromi können Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Kopfschmerzen, Ödeme an Händen oder im Gesicht, sowie Visusstörungen sein. (26)

Auch wenn Präeklampsie und Eklampsie in engem Zusammenhang zueinander stehen und dieselben Risikofaktoren haben, kommt es in nur 1,9-3,2% der Präeklampsie-Fälle zu einer Progression im Sinne der Entwicklung einer Eklampsie. (25)

Ursächlich für die zentralnervösen Symptome der Eklampsie sind diffuse zerebrale Vasospasmen und Mikrothromben, welche lokale Ischämien, Infarkte und ein zytotoxisches Hirnödem verursachen können. (10,26,27) Eine weitere mögliche Ursache der zentralnervösen Manifestation könnte durch die fehlende Autoregulation der cerebralen Gefäße mit konsekutiver Hyperperfusion und

vasogenem Hirnödem zu erklären sein. In einer 2003 veröffentlichten Studie von Zeeman et. al. wurde in diffusionsgewichteten MRT-Untersuchungen bei mehr als 90% der Frauen mit Eklampsie ein Hirnödem entdeckt, sowie bei fast einem Viertel davon Zeichen von cerebralen Infarkten. Der Bildgebung dieser Patientinnen ähnelte jener von nicht-schwangeren Patienten und Patientinnen mit hypertensiver Enzephalopathie. Neurologische Folgeschäden sind bei einer Eklampsie dennoch kaum zu erwarten. (27)

## **1.7 HELLP-Syndrom**

Das 1982 definierte HELLP-Syndrom ist als schwere Manifestationsform der Präeklampsie, und nicht als eigenes Krankheitsbild zu verstehen. (7,10) Als Symptomtrias gelten eine Hämolyse, erhöhte Leberenzyme (elevated liver enzymes), sowie eine Thrombozytopenie (low platelets), welche laborchemisch festgestellt werden können. (8,13,18) Die Hämolyse kann durch Erhöhung des Gesamtbilirubins von  $>1,2$  mg/dL, erniedrigtes Haptoglobin ( $<45$  mg/dL), Nachweis von Fragementozyten im Blutausschlag, beziehungsweise durch einen verminderten Hämoglobin-Wert ohne relevante Blutung festgestellt werden. (8,13,28,29) Als sensitivster Laborwert in der Diagnostik einer Hämolyse ist das Haptoglobin, welches sich in 95-97% der Fälle vermindert darstellt. (8) Eine Funktionsstörung der Leber wird anhand der Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) diagnostiziert, welche zumindest zweifach der Norm erhöht sind. Eine Thrombozytopenie liegt vor, wenn die Thrombozytenzahl laborchemisch unter  $100.000/\mu\text{L}$  liegt. (13,29) Zudem kommt es vermehrt zu einem Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) ohne zugrundeliegende Infektion. (8)

Meist tritt das HELLP-Syndrom im letzten Trimenon auf, allerdings ist in circa einem Drittel der Fälle eine Manifestation bis 48 Stunden postpartal beschrieben und auch ein Beginn im zweiten Trimenon ist möglich. (13,28) Insgesamt ist das HELLP-Syndrom mit einer Häufigkeit von 0,1-0,2% aller Schwangerschaften eine seltene Komplikation. Im Falle einer Präeklampsie liegt die Inzidenz bei 10-20% und somit 10-mal höher als bei gesunden Schwangeren. (8) Bei ca. 15-20% der Patientinnen fehlen im Vorfeld Präeklampsie-typische Symptome wie Hypertonie oder Proteinurie. (13,28) Eine fehlende Hypertonie schließt ein HELLP-Syndrom daher differentialdiagnostisch nicht aus. (28)

Häufige Symptome eines HELLP-Syndroms sind epigastrische oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. (8,28) Schmerzen können im Falle eines HELLP-Syndroms bereits vor den laborchemischen Alterationen auftreten und müssen ab dem zweiten Trimenon immer Richtung HELLP-Syndrom abgeklärt werden. (8) Aufgrund der geringen Spezifität der Symptomatik, kann diese beispielsweise als Ausdruck einer Gastroenteritis, Cholezystopathie oder Hepatitis fehlinterpretiert werden. Seltener Zeichen eines HELLP-Syndroms können Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ikterus und Aszites sein. (28) Differentialdiagnostisch sind weiters eine akute Schwangerschaftsfettleber, Appendizitis, Antiphospholipid-Syndrom, hämolytisch-urämisches Syndrom, Immunthrombozytopenie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, nicht-alkoholische Fettleber (NASH), sowie ein akuter Schub eines bestehenden Lupus erythematodes in Erwägung zu ziehen. (28)

Eine Remission kann in nahezu der Hälfte der Fälle eintreten, allerdings verläuft das HELLP-Syndrom häufig schubweise und kann akut exazerbieren, was innerhalb weniger Stunden in einer disseminierten intravasalen Gerinnung gipfeln kann. (8)

## **1.8 COVID-19**

### **1.8.1 Pathophysiologie**

Die Invasion von SARS-Coronaviren in die Wirtszellen erfolgt über virale Spike-Proteine an der Oberfläche, welche an zelluläre ACE2-Rezeptoren andocken. Zuvor muss das Spike-Protein von der transmembranösen Serinprotease TMPRSS2 gespalten werden, um die virale Invasion zu ermöglichen. Es werden daher nur Zellen mit dem SARS-Coronavirus infiziert, welche sowohl ACE2-Rezeptoren als auch TMPRSS2 exprimieren, was als Organtropismus bezeichnet wird. Speziell im Respirationstrakt besteht eine hohe Dichte an ACE-2-Rezeptor tragenden Zellen, den Typ II-Alveolarzellen, welche eine Eintrittspforte nach aerogener Infektion durch kontagiöse respiratorische Viruspartikel bieten. (30)

Obwohl die ACE2-Rezeptordichte in der Lunge sehr hoch ist, ist dieser Rezeptor-Typ auch in multiplen extrapulmonalen Geweben zu finden. (31) Neben vorwiegend pulmonaler Manifestation von COVID-19 in Form von Pneumonie oder akuter respiratorischer Insuffizienz (ARDS) kann eine SARS-CoV-2-Infektion somit multiple Organsysteme betreffen. (30) Verschiedene pathophysiologische

Mechanismen für eine systemische Manifestation werden in der Literatur diskutiert und sind noch nicht vollständig geklärt. ACE2-Rezeptoren und TMPRSS2 werden nicht nur von Typ-II-Alveolarzellen exprimiert, sondern beispielsweise auch von nasalen Becherzellen, Cholangiozyten, gastrointestinalen Epithelzellen, ösophagealen Plattenepithelzellen, Betazellen des Pankreas, sowie renalen Tubuluszellen und Podozyten. Diese Tatsache lässt vermuten, dass eine Multiorganbeteiligung bei COVID-19 zumindest teilweise auf eine direkte Virustoxizität zurückzuführen ist, wobei die Art der systemischen Ausbreitung von SARS-CoV-2 noch nicht vollständig geklärt werden konnte. (30)

Neben der direkten Schädigung durch das Virus werden zahlreiche indirekte Wege der systemischen COVID-19-Manifestation diskutiert. ACE2-Rezeptoren finden sich ferner in arteriellen und venösen Endothelzellen. SARS-CoV-2 könnte in endotheliale Wirtszellen eindringen und dort eine Zellschädigung verursachen. Die endothelialen Defekte würden konsekutiv eine Inflammation und einen prothrombotischen Zustand provozieren, was letztendlich zur Ablagerung von Mikrothromben und zu einer mikrovaskulären Dysfunktion der Endstrombahnen führe. Bei COVID-19-erkrankten PatientInnen konnte laborchemisch eine Schädigung von Endothelzellen und histologisch die damit assoziierte Inflammation des Endothels in multiplen Organen festgestellt werden. Durch eine Interaktion von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten, sowie der Aktivierung von Makrophagen kommt es zu einer Ausschüttung von Zytokinen, einer Ausbildung von neutrophilen extrazellulären Traps (NET) und Mikrothromben. Vor allem die Ausprägung der sogenannten NETose, welche zur Aktivierung des Komplementsystems führt, korreliert mit der Schwere der COVID-19-Erkrankung. (30)

Eine Überaktivierung des T-Zell-Systems, sowie eine übermäßige Zytokin-Ausschüttung, auch genannt Zytokinsturm, sind typisch für schwere Verläufe von COVID-19. Laborchemisch macht sich dies als Leukozytose mit Neutrophilie, sowie in frühen Phasen der Erkrankung mit erhöhten D-Dimer- und Fibrinogen-Levels bemerkbar. Ein weiterer Erklärungsansatz inkludiert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aufgrund der zentralen Rolle von ACE2 als Rezeptor des viralen Spike-Proteins. ACE2 inaktiviert Angiotensin I durch Umwandlung in Angiotensin 1-9 und Angiotensin II wird durch ACE2 enzymatisch in das vasodilatatorisch wirksame Angiotensin 1-7 gespleißt. Eine SARS-CoV-2-Infektion

könnte folglich aufgrund einer ACE2-Downregulation eine Dysbalance im RAAS verursachen und somit teilweise an der systemischen Manifestation von COVID-19 beteiligt sein. In Endothelzellen kommt es nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 zu einer vermehrten Expression von ACE2 (30,32), was wiederum eine Inflammation des Endothels mit thromboinflammatorischen Effekten und eine Endothelschädigung verstärkt provozieren könnte. (30) In Obduktionen von PatientInnen, die an COVID-19 verstarben, zeigte die histologische Untersuchung von pulmonalen Endothelzellen eine Unterbrechung der Zell-Zell-Kontakte, Zellschwellung und einen Kontaktverlust zur Basalmembran. Diese Gewebsschädigung dürfte sowohl auf einer direkten Virustoxizität als auch auf einer perivaskulären Entzündung basieren. (32)

Aufgrund einer Virusinvasion in Lymphozyten wird durch direkte virustoxische Effekte eine Apoptose induziert und lymphatisches Gewebe destruiert, weshalb bei einem Großteil der PatientInnen eine Lymphopenie feststellbar ist. (30)

Wesentliche Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 in der Allgemeinbevölkerung sind hohes Alter, hoher Body-Mass-Index, nicht-weiße Abstammung und chronische Vorerkrankungen. (33)

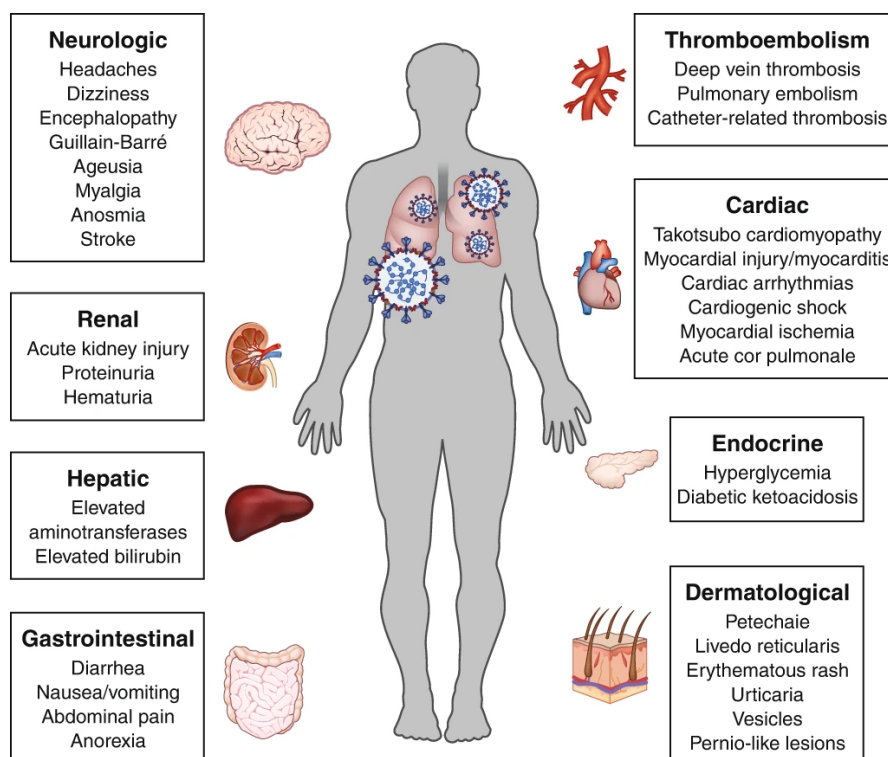


Abbildung 2: Extrapulmonale Manifestation von Covid-19 (30)

## 1.8.2 COVID-19 in der Schwangerschaft

Beobachtungen zufolge sind die meisten SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren asymptomatisch oder weisen nur milde Symptome auf. Im Falle einer symptomatischen Infektion sind die häufigsten Symptome Fieber (25-45%), Husten (36-70%) und Dyspnoe, sowie laborchemische Veränderungen, wie Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen, sowie ein Anstieg des C-reaktiven Proteins. (34,35)

Ob eine Schwangerschaft einen Risikofaktor für einen schwereren COVID-19-Verlauf darstellt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert und verschiedene Studien liefern teilweise gegensätzliche Aussagen. (34)

Insgesamt ist die Aussagekraft der Zahlen limitiert, da vor allem zu Beginn der Pandemie hauptsächlich symptomatische Menschen getestet wurden und somit in den statistischen Auswertungen dieser Anteil häufig überrepräsentiert ist. Man kann daher von einer großen Dunkelziffer asymptomatischer Infizierter ausgehen kann. Der verzeichnete Anteil von asymptomatischen Schwangeren mit SARS-CoV-2-Infektion ist sehr variabel, beträgt je nach Studie von 17,1% bis 66% und ist stark abhängig von der jeweiligen Teststrategie. (35) Circa 22% der hospitalisierten Schwangeren, die aufgrund bestimmter Symptome auf SARS-CoV-2 getestet wurden, erhielten ein positives Testergebnis, wohingegen sich in Studien, in denen alle schwangeren hospitalisierten Frauen, unabhängig vom Grund des stationären Aufenthalts, auf SARS-CoV-2 getestet wurden, ein Anteil von ungefähr 7% an infizierten Frauen ergab. Etwa ein Drittel der positiv getesteten Schwangeren hatte Symptome aufgrund der Infektion mit dem Coronavirus. (33)

Delahoy et. al. berichten beispielsweise von 45,5% symptomatischen und 54,5% asymptomatischen Schwangeren, welche mit SARS-CoV-2 infiziert waren und aus diversen Gründen von März bis August 2020 hospitalisiert wurden. 16,2% davon mussten auf einer Intensivstation aufgenommen werden und 8,5% benötigten eine invasive Beatmung. Die Mortalitätsrate der symptomatischen, hospitalisierten Schwangeren betrug 0,7%. (36) Eine Meta-Analyse von Lassi et. al. ergab hingegen, dass circa 7,2% der Schwangeren mit COVID-19 eine intensivmedizinische Behandlung benötigten und die Mortalität bei ungefähr 2% liegt. (37) Schwangere mit COVID-19 haben folglich ein erhöhtes Risiko für eine intensivpflichtige Erkrankung, sind häufiger an maschinelle Beatmung angewiesen

und haben eine erhöhte Mortalität, wohingegen symptomatische Verläufe insgesamt seltener auftreten als bei nicht-schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter. (2,33) Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf in der Schwangerschaft decken sich mit jenen der Gesamtbevölkerung (erhöhtes maternales Alter, hoher Body-Mass-Index, nicht-weiße Abstammung und Vorerkrankungen). Hinzu kommt, dass eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung wie Gestationsdiabetes oder Präeklampsie ebenfalls das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erhöhen. (33)

Frühgeburtlichkeit kam bei Schwangeren mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion 3-mal häufiger vor als bei jenen ohne Symptomen. Die genauen Umstände der Geburten werden in der Studie von Delahoy et al. nicht näher beleuchtet. Es wird demzufolge nicht differenziert, ob es beispielsweise zu einer vorzeitigen Wehentätigkeit kam oder ob eine Geburt vor dem Termin aufgrund des Gesundheitszustandes der Mutter indiziert war. In dieser Studie repräsentierten Schwangere 26,5% aller mit COVID-19 stationär behandelten Patientinnen im gebärfähigen Alter, obwohl in der Gesamtbevölkerung der Anteil an schwangeren Frauen bei ungefähr 5% liegt. Die Hospitalisierung der Schwangeren fand jedoch nicht nur aufgrund von COVID-19-Erkrankungen statt, sondern auch wegen geburtshilflichen Ereignissen, wie beispielsweise der Entbindung. Im ersten und zweiten Trimester stellte die Indikation für die stationäre Behandlung in 56,8% der Fälle eine COVID-19-Erkrankung dar, wohingegen 81,9% der Frauen im dritten Trimester aufgrund von geburtshilflichen Indikationen behandelt wurden. (36)

In einer US-amerikanischen multizentrischen Studie mit einer kleinen Fallzahl von 38 Schwangeren von DeBolt et. al. wurde beobachtet, dass Schwangere mit COVID-19 häufiger maschinelle Beatmung benötigten als die nicht-schwangere Kontrollgruppe im reproduktiven Alter, obwohl letztere öfter an kardialen Erkrankungen, Diabetes und Übergewicht litt. Knapp 40% der schwangeren SARS-CoV-2-Infizierten mussten im Verlauf an einer Intensivstation aufgenommen werden und bei 26,3% wurde eine maschinelle Beatmung notwendig, wohingegen der Anteil bei nicht-schwangeren Frauen mit intensivmedizinischer Betreuung bei etwa 17% lag und 10,6% maschinell beatmet wurden. Bei 85,7% der Schwangeren mit kritischem COVID-19-Verlauf kam es zu einer Entbindung vor der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche. (38) Obwohl typische COVID-19-Symptome wie Husten, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Fieber in einer groß angelegten Analyse

von Zambrano et. al. bei Schwangeren seltener beobachtet wurden als bei Nicht-Schwangeren, wurden auch hier im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Intensivaufenthalte, die Notwendigkeit von invasiver Beatmung und extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei schwangeren Frauen festgestellt. (39) Zusätzlich hatten gravide Frauen mit SARS-CoV-2-Infektion ein 70% höheres Mortalitätsrisiko als infizierte nicht-schwangere Frauen im reproduktiven Alter. Nichtsdestotrotz stellt sich das absolute Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei Frauen von 15 bis 44 Jahren als gering dar. (39)

Eine rezente Publikation von Zamparini et. al. definiert Schwangerschaft als unabhängigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf, da die Beobachtung von vermehrt Intensivaufenthalten und invasiver Beatmung bei schwangeren Frauen in mehreren Studien gemacht wurde. (35)

Mögliche Theorien, welche die höhere Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs in der Schwangerschaft begründen, basieren auf den physiologischen schwangerschaftsspezifischen Veränderungen. (39)

Schwangere Frauen haben aufgrund multipler physiologischer Veränderungen während der Gravidität insgesamt ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe respiratorischer Infektionen, wie zum Beispiel Influenza, severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-1) oder Middle East respiratory syndrome (MERS), sowie Masern und Varizellen. (2,35,40,41) In den SARS- und MERS-Epidemien seit Beginn des 21. Jahrhunderts wurde verzeichnet, dass Schätzungen zufolge circa ein Drittel der infizierten Schwangeren an den Viruserkrankungen verstarb. (31)

Durch eine Schwangerschaft kommt es beispielsweise zur Steigerung der Herzfrequenz mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, einer Veränderung des Lungenvolumens im Sinne einer reduzierten Lungenkapazität, einer veränderten Immunantwort der T-Helferzellen und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse. (39,42)

Aufgrund von verschiedenen physiologischen Veränderungen im respiratorischen System tritt gegen Ende der Schwangerschaft gehäuft Dyspnoe auf. Diese basiert auf einem Progesteron-bedingten gesteigerten Atemantrieb, einer Anämie, welche häufig in der Schwangerschaft auftritt, einem erhöhten Sauerstoffbedarf infolge des gesteigerten Stoffwechsels der Mutter und des steigenden Sauerstoffverbrauchs des Fetus. (31,35) Dazu kommt es, angesichts des wachsenden Uterus, zu einer Anhebung des Zwerchfells mit konsekutiver Verringerung der totalen

Lungenkapazität, sowie einer Verminderung der mukoziliären Clearance. (31) Speziell eine verminderte totale Lungenkapazität aufgrund der Einengung durch den graviden Uterus könnte eine vermehrte Anfälligkeit für Hypoxie-bedingtes akutes Lungenversagen und somit eine erhöhte Morbidität bei Schwangeren mit COVID-19-Pneumonie erklären, da eine Kompensation erschwert möglich ist. (35,38)

Weiters tritt in der Spätschwangerschaft bei circa 20% der gesunden Frauen eine Schwangerschaftsrhinitis, aufgrund einer Östrogen-bedingten Hyperämie der Nasenschleimhaut, auf. (31)

Angesichts eines Shifts von Typ-1-T-Helferzellen zu einem vorwiegend Th2-Zell-dominanten Milieu im Immunsystem und einer Verminderung von natürlichen Killerzellen, kommt es zu einer gesteigerten maternalen Empfänglichkeit für Virusinfektionen und somit zur erhöhten infektionsbedingten Morbidität, da Th1-Zellen vor allem intrazelluläre Erreger, wie beispielsweise Viren, abwehren. (31,35) Physiologisch ist dieser zelluläre Shift für eine mütterliche Immuntoleranz gegenüber dem semiallogenen Fetus von Bedeutung. (35)

Eine Hyperkoagulabilität während der Schwangerschaft ist wichtig, um größere Blutungen durch die Ablösung der Plazenta während der Geburt zu verhindern. Dies bedeutet jedoch ein erhöhtes thromboembolisches Risiko in der Schwangerschaft, welches durch eine zusätzliche SARS-CoV-2-Infektion aggraviert wird. (35)

Verschiedene Studien zeigten bereits zu Beginn der Pandemie eine Rate an Schnittentbindungen (Sectio caesarea) von über 90% bei SARS-CoV-2-positiven Müttern. Zu den am häufigsten beschriebenen geburtshilflichen Komplikationen zählten Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht, aber auch maternale Todesfälle, Totgeburten, Aborte, Präeklampsie, fetale Wachstumsrestriktion, Gerinnungsstörungen und frühzeitige Blasensprünge wurden im Zusammenhang mit COVID-19 beobachtet. (34) Darüber hinaus führte ein symptomatischer COVID-19-Verlauf korrelierend mit der Schwere der Erkrankung vermehrt zu primären, sowie sekundären Sectiones caesareae und es wurde häufiger intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen notwendig. Die Frühgeburtenrate war in manchen Ländern bis zu 60% höher bei Frauen ohne COVID-19. Die mütterliche Sterberate betrug in verschiedenen Studien bis zu 10%, wenn gleichzeitig eine SARS-CoV-2-Infektion vorlag. (35)

## **1.9 Covid-19 und hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft**

### **1.9.1 Pathophysiologische Zusammenhänge**

Sowohl die Risikofaktoren für Präeklampsie, sowie jene für einen schweren COVID-19-Verlauf sind bekannt und gut untersucht. Eine hypertensive Erkrankung in einer früheren Schwangerschaft, chronische Hypertonie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Nulliparität, maternales Alter über 40 Jahre, Adipositas, eine positive Familienanamnese bezüglich Präeklampsie, Abstände zwischen 2 Schwangerschaften von mehr als 10 Jahren oder assistierte Reproduktion stellen die wesentlichen Risikofaktoren für eine Präeklampsie dar. Das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei nicht-graviden Personen ist erhöht, wenn diese einer ethnischen Minderheit abstammen, asiatischer oder afrikanischer Herkunft sind, an einer chronischen Grunderkrankung, wie Hypertonie oder Asthma bronchiale, leiden oder übergewichtig sind. (40) Es überschneiden sich die Risikofaktoren der beiden Erkrankungen bezüglich chronischer Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus. (43,44) In der INTERCOVID-Studie konnte außerdem beobachtet werden, dass eine starke Assoziation zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und Präeklampsie, unabhängig von weiteren Risikofaktoren, vor allem bei erstgebärenden Frauen besteht. (43)

Es gibt verschiedene Erklärungsmodelle, wie COVID-19 und Präeklampsie ätiopathogenetisch in Zusammenhang stehen könnten.

Laut Mendoza et. al. verursacht SARS-CoV-2 direkt und indirekt eine endotheliale Dysfunktion, welche konsekutiv zu einer Hyperinflammation und veränderter Immunantwort auf Viren führt. Bei Schwangeren verläuft diese virusinduzierte endotheliale Schädigung ähnlich einer Präeklampsie. (6) Alternative Erklärungen sehen Präeklampsie als einen veränderten vaskulären Zustand, der bei Infektion mit dem SARS-Coronavirus-2 die Entstehung von COVID-19 begünstigt und somit als Risikofaktor, der mit chronischer Hypertonie bei nicht-schwangeren Menschen gleichgesetzt werden kann. Diese These basiert auf der Beobachtung der Studienautoren, dass vor allem bei Erstgebärenden, jedoch nicht bei Mehrgebärenden, diese starke Assoziation besteht. Würde COVID-19 ursächlich an einer Präeklampsie sein, so müsste laut den AutorInnen auch bei Multipara eine

gleichwertige Inzidenzsteigerung beobachtet werden. Präeklampsie wird von Papageorghiou et. al. folglich als ein Risikofaktor für Komplikationen durch eine SARS-CoV-2-Infektion betrachtet. (43)

Eine weitere Erklärung für den Zusammenhang der beiden Erkrankungen liefern Conde-Agudelo et. al. Untersuchungen zeigten, dass SARS-CoV-2 auch Cardiomyocyten infizieren und ebendiese zerstören kann. Aufgrund der myocardialen Schädigung kommt es zu einer verminderten Perfusion des uteroplazentaren Kreislaufs und somit zu einer Anfälligkeit für Präeklampsie. (45)

Ein weiteres gemeinsames Merkmal ist eine Thrombozytopenie, welche in bis zu einem Drittel der COVID-19-erkrankten nicht-schwangeren PatientInnen auftreten kann und mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist. (30)

### **1.9.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron System**

Physiologischerweise wird bei Absinken des mittleren arteriellen Drucks im juxtaglomerulären Apparat Renin freigesetzt, welches von Angiotensinogen Angiotensin I abspaltet. Aus letzterem wird durch das Angiotensin-I-Converting-Enzyme (ACE) Angiotensin II gebildet, welches durch diverse Mechanismen zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Einerseits wird das extrazelluläre Volumen vergrößert, indem die Natriumrückresorption durch direkte und indirekte (über Aldosteron-Ausschüttung) Mechanismen in den renalen Tubuli und im Sammelrohr stimuliert wird. Im ZNS fördert Angiotensin II die ADH-Ausschüttung und bewirkt ein vermehrtes Durstgefühl und Appetit nach salzigen Lebensmitteln. Andererseits führt Angiotensin II am Gefäßsystem indirekt zu einer Vasokonstriktion und somit zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. (46)

Angiotensin II wird durch das Enzym ACE2 in Angiotensin 1-7 gespalten, welches vasodilatatorisch wirkt. ACE2 stellt aufgrund der negativen Rückkopplung auf ACE ein wichtiges Regulativ im RAAS dar und wird in verschiedenen Gewebetypen wie Alveolarepithel, Herz, Gefäße, Nieren, Gastrointestinaltrakt, Gehirn und Plazenta exprimiert. (42,47) In letzterer kommt ACE2 sowohl an der Oberfläche von Zytotrophoblast- als auch von Synzytiotrophoblastzellen vor und begünstigt dort die Proliferation des Trophoblasten, die Angiogenese, sowie die Blutdruckregulation. (40)

SARS-CoV-2 gelangt über den Respirationstrakt in den menschlichen Organismus und bindet mit dem oberflächenständigen Spike-Protein an die extrazelluläre

Domäne des transmembranösen ACE2-Proteins. Dadurch kommt es zu einer verminderten ACE2-Expression an der Zelloberfläche, einem Anstieg von Angiotensin II und in weiterer Folge zu einer Dysbalance im Renin-Angiotensin-Aldosteron System. (47) Kommt es in der Plazenta zu einer Down-Regulation von ACE2, so führt dies konsekutiv zu oxidativem Stress und zur Freisetzung von sFlt-1, einem antiangiogenetischen Faktor. Darüber hinaus nimmt die Konzentration an proangiogenetischen Faktoren ab, was zu einem Ungleichgewicht führt und ein typisches Merkmal der Präeklampsie darstellt. (40)

### **1.9.3 Preeclampsia-like syndrome**

Einige Erkrankungen können sich mit den klinischen Symptomen einer Präeklampsie präsentieren. Dazu gehören unter anderem Steatosis hepatis, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und systemischer Lupus erythematoses (SLE). Mit Beginn der Corona-Pandemie Ende des Jahres 2019 wurde eine steigende Inzidenz von Präeklampsie-Fällen bei SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren verzeichnet, was einen möglichen Zusammenhang der beiden Entitäten vermuten ließ. (48) Bereits im März/April 2020 konnten Mendoza et.al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie eine Häufung von Präeklampsie-Symptomatik bei COVID-19-erkrankten Schwangeren erkennen. Diese klinischen Zeichen wurden allerdings nur beobachtet, wenn die Patientin an einem schweren Verlauf litt, der mit dem Vorhandensein einer Pneumonie definiert wurde. Von acht SARS-CoV-2-infizierten Patientinnen mit schwerem Verlauf, hatten fünf (62,5%) eine de novo Hypertonie ( $\geq 140 / 90$  mmHg) und eine Proteinurie (Urin Protein/Kreatinin-Ratio  $> 300$ ) und/oder Zeichen eines HELLP-Syndroms (Thrombozytopenie und erhöhte Leberenzyme). Es wurden bei lediglich einer Patientin ein erhöhter Widerstand der Arteriae uterinae über der 95. Perzentile und erhöhte Biomarker (sFlt-1/PIGF) nachgewiesen. Bei vier der fünf Patientinnen mit schwerem COVID-19-Verlauf wurde im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthalts eine Sectio caesarea aufgrund der klinischen Diagnose eines HELLP-Syndroms beziehungsweise der Verschlechterung der COVID-19-Erkrankung durchgeführt. Eine Patientin blieb nach Abheilen der Pneumonie schwanger und die Präeklampsie-Symptomatik sistierte. (6) Aufgrund der kleinen Fallzahl und der Entbindungen vor Abheilen der Pneumonie in vier von fünf Fällen, bietet diese Studie begrenzte Aussagekraft über

einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen COVID-19 und der Existenz des Präeklampsie-like Syndroms. Nichtsdestotrotz liefert diese Studie früh erste wichtige Hinweise für eine mögliche Differenzierung einer „echten“ Präeklampsie mit pathogenetischem Ursprung in der fehlerhaften Plazentation von einem durch COVID-19 induzierten Präeklampsie-ähnlichen Syndroms. Eine größer angelegte Beobachtungsstudie von Serrano et. al. teilte Schwangere mit schwerer, intensivpflichtiger COVID-19-Pneumonie in drei Kohorten ein. 50,0% davon waren normotensiv, 6,6% hatten Symptome einer Präeklampsie (de-novo Hypertonie >140/90 mmHg und de-novo Proteinurie mit Protein-Kreatinin-Ratio > 300 im Spontanharn oder mindestens ein weiteres Symptom einer Präeklampsie) und erhöhte Biomarker (sFlt-1/PIGF-Ratio > 38) und wurden somit als Präeklampsie-Gruppe klassifiziert. In die dritte Kohorte, die Präeklampsie-like Studiengruppe, wurden Patientinnen eingeteilt, welche klinisch eine Präeklampsie-Symptomatik aufwiesen, jedoch unauffällige Biomarker hatten. Serrano et.al. konnten nachweisen, dass in der Präeklampsie-like Gruppe die Präeklampsie-Symptomatik trotz Erhalt der Schwangerschaft nach Ausheilen der Pneumonie abklang. In der Präeklampsie-Gruppe kam es bei allen Patientinnen während der intensivmedizinischen Betreuung aufgrund der COVID-Pneumonie zu einer elektiven Entbindung. (48) Da hier die Beendigung der Schwangerschaft vor der Genesung der Pneumonie erfolgte, ergibt sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit des Outcomes dieser beiden Studiengruppen in der postpartalen Phase.

Die Studie konnte jedoch zeigen, dass das perinatale und neonatale Outcome bei normotensiven Patientinnen und jenen mit Präeklampsie-like Syndrom vergleichbar ist. Weiters konnte bei Frauen mit Präeklampsie-like Syndrom eine geringe Sectio-Rate, ein höheres Gestationsalter bei Geburt und ein höheres Geburtsgewicht als bei Patientinnen mit manifester Präeklampsie beobachtet werden. (48) Das perinatale und neonatale Outcome unterscheidet sich in diesen beiden Gruppen signifikant und gibt daher Hinweise darauf, dass es sich hierbei um zwei verschiedene Entitäten beziehungsweise verschiedene ätiopathogenetische Hintergründe handelt.

Das Präeklampsie-like Syndrom wurde in größeren Kohortenstudien nicht weiter untersucht und daher sind einige Studien dahingehend nicht aussagekräftig, da eine Präeklampsie-Symptomatik in den Untersuchungen möglicherweise zu einer Fehldiagnose einer Präeklampsie führte, ohne näher auf eine Differenzierung einer

Präeklampsie und eines Präeklampsie-like Syndroms einzugehen. Trotz erforderlicher näherer Beleuchtung der klinischen Ausprägung eines schweren COVID-19-Verlaufs, konnten Mendoza et. al. den Verdacht auf die Existenz eines Präeklampsie-like Syndroms in ihrer Arbeit erhärten. Eine erhöhte Inzidenz (14,2%) von Präeklampsie-Symptomatik bei schweren COVID-19-Verläufen konnte ebenfalls in dieser Studie verifiziert werden. (48)

### **1.10 Auswirkungen der Pandemie auf die Betreuung Schwangerer**

Nicht nur eine Infektion mit SARS-CoV-2 hat direkte Auswirkungen auf die Gesundheit, auch die allgemeine Situation im Gesundheitswesen dürfte indirekt eine Vielzahl von gesundheitlichen Konsequenzen nach sich ziehen. (41) Es gibt einige Indizien, die bereits zu Beginn der Pandemie darauf hinwiesen, dass Frauen von den sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen der globalen Gesundheitskrise stärker betroffen seien als Männer. (34)

In vielen Ländern wurde beispielsweise das Angebot für pränatale Routine-Screenings limitiert und der persönliche Kontakt zwischen Gesundheitspersonal und Patientinnen weitestgehend minimiert. Dadurch wurde einerseits die Diagnose relevanter Erkrankungen in der Schwangerschaft erschwert, andererseits bedeutete dies eine große Herausforderung für die seelische Gesundheit der Betroffenen. Vor allem in puncto häuslicher Gewalt war es für Frauen schwerer möglich Hilfe in Anspruch zu nehmen. Vermehrt Stress und Angst führen in der Schwangerschaft zu einer Hochregulation von entzündlichen Signalwegen, was mit schweren geburtshilflichen Komplikationen vergesellschaftet ist. (41) Die direkten und indirekten Auswirkungen der Pandemie auf schwangere Frauen sind weitreichend und oft länderspezifisch und situativ sehr unterschiedlich. (34)

Bei schwangeren Frauen und Wöchnerinnen zeigen sich häufiger psychische Erkrankungen als bei Nicht-Schwangeren. In Studien in Bezug auf COVID-19 aus China, Indien und Italien wurden vermehrt Angststörungen und Depressionen in der intra- und postpartalen Phase verzeichnet. Es werden verschiedene Gründe, wie Angst vor einer Virustransmission auf den Fetus, verminderter Zugang zu Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen, mangelnde Unterstützung durch das soziale Umfeld und social distancing bzw. Quarantänebestimmungen als wichtige Stressoren, angegeben. (34)

Unter anderem empfahl das American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) einen Teil der pränatalen Vorsorgeuntersuchungen während der Pandemie virtuell abzuhalten, um eine mögliche Ansteckung mit SARS-CoV-2 bestmöglich zu verhindern. Sämtliche Studien konnten zeigen, dass Patientinnenkontakte während der Schwangerschaft von durchschnittlich 14 auf 9 oder weniger Besuche reduziert wurden aufgrund der Implementierung von virtuellen Terminen mit Hebammen und ÄrztInnen. Um dies zu ermöglichen, mussten einige Voraussetzungen, wie Internetzugang, adäquates Endgerät, sowie das Vorhandensein bestimmter diagnostischer Geräte (Blutdruckmessgerät, Pulsoximeter, Blutzuckermessgerät, Maßband, sowie Doppler-Ultraschallgerät und Cardiotocographie für zu Hause) erfüllt sein. Obwohl den Schwangeren der Umgang mit diesen Geräten gelernt werden konnte, sind Untersuchungen, wie Doppler-sonographische Untersuchungen und Non-Stress-Tests im persönlichen Kontakt durch medizinisches Personal unverzichtbar. (49) Bei einer Online-Umfrage in den USA unter mehr als 4000 Schwangeren wurde hauptsächlich aufgrund der veränderten Untersuchungsangebote eine erhöhte psychische Belastung angegeben. (34)

In Niedrigeinkommensländern wurde eine Verminderung der prä-, sowie postpartalen Untersuchungen während der COVID-19-Pandemie von ca. 18-50% geschätzt und ein Zugang zu telemedizinischer Versorgung ist in ebendiesen Ländern, vor allem in ländlichen Gebieten, oft nicht gegeben. Während in Ländern mit hohem Einkommen eine Verminderung der Arztbesuche in der Schwangerschaft nicht zwingend mit schlechterem Outcome bei der Geburt assoziiert sei, könne die Reduktion der präpartalen, grundlegenden Versorgung in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen eher zu einem negativen Ausgang führen. (34)

### **1.10.1 Aktuelle Studienlage**

Speziell zu Beginn der Pandemie wurden vor allem nur Menschen mit COVID-19-Symptomen auf eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 getestet. In einer Studie von März bis April 2020 wurde beobachtet, dass von 215 getesteten Schwangeren nur 33 einen positiven Test hatten und davon jedoch rund 88% keine Krankheitssymptome zeigten. (50) Dies gibt daher Grund zur Annahme, dass vermutlich eine große Dunkelziffer an COVID-19 erkrankter Personen existierte und folglich in Studien die dokumentierte Rate an Komplikationen in der

Schwangerschaft in Bezug auf COVID-19 eher überschätzt wurde. In einer brasilianischen Studie beispielsweise wurde eine Mortalität von 12,4% bei 978 infizierten Schwangeren vermeldet. Auch hier wurden lediglich Frauen mit schweren Symptomen getestet, was die tatsächliche Mortalitätsrate von COVID-19 stark verzerrt. (41) Es gibt jedoch aufgrund großer Metaanalysen eine starke Evidenz, die eine Kausalität zwischen COVID-19 und Präeklampsie sehr wahrscheinlich erscheinen lässt. Eine groß angelegte englische Studie mit insgesamt 342 090 Frauen beispielsweise fand eine Häufigkeit von Präeklampsie und Eklampsie von 3,9% bei Frauen mit COVID-19 im Gegensatz zu 2,5% bei Frauen, welche keine Infektion aufwiesen. (p-Wert: <0,001). (40) In Studien erhobene Daten und Ergebnisse sind daher aufgrund der jeweiligen oft uneinheitlichen Teststrategien differenziert zu betrachten.

In groß angelegten Kohortenstudien, die den Zusammenhang zwischen COVID-19-Infektionen und maternalen beziehungsweise fetalen Outcomes untersuchten, wurde wiederholt festgestellt, dass bei infizierten Frauen ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome besteht. (40) Bei Schwangeren in England, welche zur Zeit der Geburt positiv getestet wurden, konnten vermehrt Totgeburten, eine erhöhte Rate an Frühgeburtschaft, Fälle von Präeklampsie oder Eklampsie, sowie Entbindungen durch Notsectiones im Vergleich zu nicht-infizierten Müttern beobachtet werden. (51) In der INTERCOVID-Studie wurde ebenfalls eine SARS-CoV-2-Infektion mit Frühgeburtschaft, Präeklampsie und Eklampsie, sowie mit dem HELLP-Syndrom in Verbindung gebracht. 83% der Frühgeburten bei COVID-19-erkrankten Müttern waren medizinisch indiziert, wobei knapp ein Viertel der 130 Fälle aufgrund von Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom vorzeitig entbinden musste. (52) Sowohl COVID-19 während der Schwangerschaft als auch Präeklampsie sind unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtschaft, höhere perinatale Morbidität und Mortalität, sowie schlechterem maternalen Outcome assoziiert. (43)

Den größten Anteil an Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA) gab es laut Papageorghiou et. al. bei Müttern, bei denen COVID-19 und Präeklampsie festgestellt wurde (29,3%; p-Wert <0,05), wohingegen der Anteil bei Müttern, die an Präeklampsie, aber nicht an COVID-19 litten, bei 17,5% lag. Keine Assoziation konnte zwischen einer SARS-Coronavirus-2-Infektion ohne Vorliegen einer Präeklampsie und SGA-Kindern gefunden werden. (43)

Pathirathna et. al. zeigten in einer im Januar 2022 veröffentlichten Metaanalyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Präeklampsie und COVID-19 in der Schwangerschaft mit einem p-Wert von  $< 0,05$ . Diese Daten basieren auf 16 Beobachtungsstudien, welche insgesamt 10.050 SARS-CoV-2-infizierte Schwangere und 497.036 nicht-infizierte Schwangere umfassen. Die Odds Ratio für den Zusammenhang von COVID-19 in der Schwangerschaft und Präeklampsie beträgt 1,39, was eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Manifestation von Präeklampsie bei SARS-CoV-2-Infektion beschreibt. Diese Metaanalyse konnte weiters einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen COVID-19 in der Schwangerschaft und erhöhter maternaler Mortalität sowie größerer Rate an Schnittentbindungen feststellen (p-Wert  $< 0,05$ ), während keine signifikante Assoziation zu Abortgeschehen (p-Wert: 0,37), vorzeitigem Blasensprung (PPROMs und PROMs) (p-Wert: 0,25) oder operativ vaginalen Entbindungsmodi besteht. (53)

Mit einer Odds Ratio von 5,19 stellt Präeklampsie laut Allotey et. al. wiederum einen bedeutenden Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf dar. (33)

Eine Metaanalyse von Conde-Agudelo et. al. aus dem Jahr 2021 geht mit insgesamt 26 Einzelstudien, in denen in Summe 786.861 schwangere Frauen untersucht wurden, auf die Frage ein, ob eine SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft vermehrt zu Präeklampsie führt. Ungefähr 7% der infizierten Frauen entwickelten eine Präeklampsie, wohingegen dieser Anteil bei den nicht-infizierten bei rund 4,8% lag (OR 1,62; p-Wert  $< 0,00001$ ). Neben einer erhöhten Odds Ratio in Bezug auf COVID-19 und der Entwicklung einer Präeklampsie, ergab sich auch ein starker Zusammenhang zwischen COVID-19 und schwerer Präeklampsie (OR: 1,76; p-Wert: 0,006), Eklampsie (OR: 1,97; p-Wert: 0,048) und HELLP-Syndrom (OR: 2,10; p-Wert  $< 0,001$ ) im Vergleich zur nicht-infizierten, schwangeren Vergleichsgruppe. Keine statistisch signifikante Odds Ratio gab es hinsichtlich SARS-CoV-2-Infektion und einer nicht-schweren Form der Präeklampsie (p-Wert: 0,31). Symptomatische Verläufe von COVID-19 und Manifestation einer Präeklampsie ergaben eine Odds Ratio von 2,11, asymptomatische Verläufe hingegen eine Odds Ratio von 1,59. Unabhängig von der Ausprägung der COVID-19-Symptome, ist die Chance im Verlauf eine Präeklampsie zu entwickeln um ca. 62% erhöht, wenn eine Infektion vorliegt. (2)

Serrano et. al. führten von Februar 2020 bis September 2021 eine Beobachtungsstudie durch, in der 231 Patientinnen einer Studiengruppe, welche sich einem Präeklampsie-Screening im ersten Trimester unterzogen hatten und positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, einer Vergleichsgruppe bestehend aus 13.033 Frauen gegenübergestellt wurden. Im Zuge des Screenings wurden der mittlere arterielle Blutdruck, der mittlere Pulsatilitätsindex der Arteria uterina (UtAPI), PIGF und das PAPP-A bestimmt und unter der Annahme, dass es im Falle einer gestörten Plazentation zu einer erhöhten Vulnerabilität für einen schweren COVID-19-Verlauf kommt, mit der Referenzgruppe verglichen. Frauen mit COVID-19 hatten im Ersttrimester-Screening eine höhere Prävalenz für Präeklampsie-Risikofaktoren (p-Wert: 0,012), wie chronische Hypertonie und erhöhter BMI, und der UtAPI war leicht erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (p-Wert: <0,001). Die PIGF- (p-Wert: 0,76) und PAPP-A-Levels (p-Wert: 0,432) unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. (44)

7% von 42.754 SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren litten laut eines systematischen Reviews von Marchand et. al. an einer Präeklampsie. Die Odds Ratio dafür lag bei 1,6 (54) und ist somit vergleichbar mit der zuvor zitierten Publikation. Die p-Werte der Einzelstudien lagen in dieser Analyse zwischen <0,001 und 0,069, wobei lediglich eine von 19 Studien mit einem p-Wert von 0,069 über einem Signifikanzniveau von 0,05 lag. (54)

In einer früher veröffentlichten Metaanalyse von Wei et.al. lag die Odds Ratio für Präeklampsie im Zusammenhang mit COVID-19 etwas niedriger bei 1,33. Eine starke Assoziation ergab sich allerdings in Bezug auf eine schwere COVID-19-Erkrankung und die Entwicklung einer Präeklampsie. Hierbei lag die OR, basierend auf den Ergebnissen von 5 Beobachtungsstudien mit insgesamt 521 schwangeren Patientinnen, bei 4,16. (55)

In einem systematischen Review von Tossetta et. al. wurden insgesamt 33 Studien hinsichtlich des Einflusses von SARS-CoV-2 auf die Entstehung von Präeklampsie untersucht. Während 8 Studien keinen wesentlichen Zusammenhang dieser beiden Entitäten ergaben, wurde in 26 Studien mit in Summe 3.583 an SARS-CoV-2 erkrankten Schwangeren und 338.647 nicht-infizierten Schwangeren eine erhöhte Inzidenz von Präeklampsie bei Frauen mit COVID-19 erkannt. Neben Präeklampsie wurden zudem vermehrt Frühgeburten und Schnittentbindungen festgestellt. (56)

Lai et. al. publizierten eine Assoziation zwischen der Schwere von COVID-19 und der Präeklampsie-Inzidenz mit einem Signifikanzniveau von  $< 0,001$ . Während bei asymptomatischen Patientinnen in 1,9% der Fälle eine Präeklampsie auftrat, lag die Rate bei mildem Verlauf bei 2,2%, bei mittelschwerem Verlauf bei 5,7% und bei schwerem Verlauf bei 11,1%. Zudem hatten Frauen mit schwerem COVID-19-Verlauf ein 5-fach größeres Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln als asymptomatische, infizierte Schwangere. (57)

Im Gegensatz dazu fanden Papageorghiou et. al. eine höhere Inzidenz für Präeklampsie bei asymptomatischen SARS-CoV-2-infizierten Frauen. Eine generelle Assoziation einer Infektion mit Präeklampsie wurde jedenfalls auch in dieser Studie festgestellt. (43,56) Tossetta et. al. erklären diesen Zusammenhang aufgrund einer virusinduzierten endothelialen Dysfunktion durch eine Vaskulitis beziehungsweise Endotheliitis, welche zu einem Präeklampsie-Syndrom führt. (56) Bei Frauen, welche Risikofaktoren für Präeklampsie aufwiesen, vervierfachte sich das Risiko tatsächlich an einer Präeklampsie zu erkranken, wenn eine Infektion während der Schwangerschaft hinzukam. (52) Zusätzlich existiert laut Lassi et al. bezogen auf einen schweren COVID-19-Verlauf ein relatives Risiko von 2,51, wenn zusätzlich bereits eine Präeklampsie besteht. (37) Das relative Risiko einer Entbindung vor der Schwangerschaftswoche 37+0 vervierfachte sich, wenn eine Frau an COVID-19 und Präeklampsie erkrankte. Bei Erstgebärenden betrug das relative Risiko sogar mehr als 6. In 97% der Fälle war die Geburt vor dem Termin medizinisch indiziert. Wurde bei einer nicht-infizierten Frau Präeklampsie festgestellt, wurde in 93% der Fälle eine Geburt vor der 38. Schwangerschaftswoche eingeleitet. (43)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung und Zielsetzung**

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit SARS-CoV-2 und geburtshilflichen maternalen Komplikationen untersucht werden.

Die primären Zielgrößen stellen die hypertensiven schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Präeklampsie dar. Einer der beobachteten möglichen Einflussfaktoren ist das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion. Es soll in dieser Arbeit die Inzidenz von hypertensiven Erkrankungen vor und während der COVID-19-Pandemie auf signifikante Veränderungen untersucht werden. Außerdem soll der Anteil an Frauen erhoben werden, welche eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure während der Schwangerschaft eingenommen haben. Dies soll indirekt einen Rückschluss auf die Durchführung eines Präeklampsie-Screenings geben.

Zudem soll erörtert werden, ob sich der Geburtsmodus, die Frühgeburtlichkeitsrate, die Anzahl an geburtshilflichen Notfällen und der Anteil an thromboembolischen Ereignissen während der Schwangerschaft im Jahr 2020 signifikant im Vergleich zum Jahr 2018 verändert haben.

Nicht nur eine mögliche Infektion und deren Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf, sondern auch Folgen aufgrund von erschwerten Betreuungsmöglichkeiten Schwangerer während der Pandemie sollen betrachtet werden. Hierbei soll beobachtet werden, ob sich die Anzahl der Ambulanzbesuche sowie die Tage stationären Aufenthalts der Schwangeren an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz während der Pandemie signifikant verändert haben.

### **2.2 Studiendesign**

Um den Zusammenhang zwischen der COVID-19-Pandemie und verschiedenen maternalen und fetalen Komorbiditäten zu untersuchen, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Hierbei wurden alle Geburten an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz des Zeitraums Jänner bis August 2018 und Mai bis August sowie November bis Dezember 2020 untersucht und diverse erhobene Parameter miteinander verglichen. Die Daten stammen aus Medocs und

PIA, den beiden Dokumentationssystemen an der klinischen Abteilung für Geburtshilfe in Graz.

Da das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 erstmals im Jahr 2019 beschrieben wurde, wurde das Jahr 2018 als repräsentativer Vergleichszeitraum vor der Pandemie herangezogen. Somit stellen die Geburten im Jahr 2018 die Kontrollgruppe dar. Der Zeitraum Mai bis August und November bis Dezember 2020 wurde gewählt, da die COVID-19-Pandemie erst Mitte März 2020 ausgerufen wurde und somit das Einbeziehen der Monate davor eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen könnte. Zudem kamen im Laufe des Jahres 2021 bereits diverse Impfungen gegen SARS-CoV-2 auf den Markt. Da sich diese Arbeit mit den Auswirkungen von COVID-19 auf die Schwangerschaft befassen soll, erscheint der gewählte Zeitraum im Jahr 2020 als repräsentativ für die Fragestellung in dieser Arbeit. Der Zeitraum Jänner bis August 2018 wurde als Referenz für eine Zeit herangezogen, in welcher SARS-CoV-2 noch nicht bekannt war.

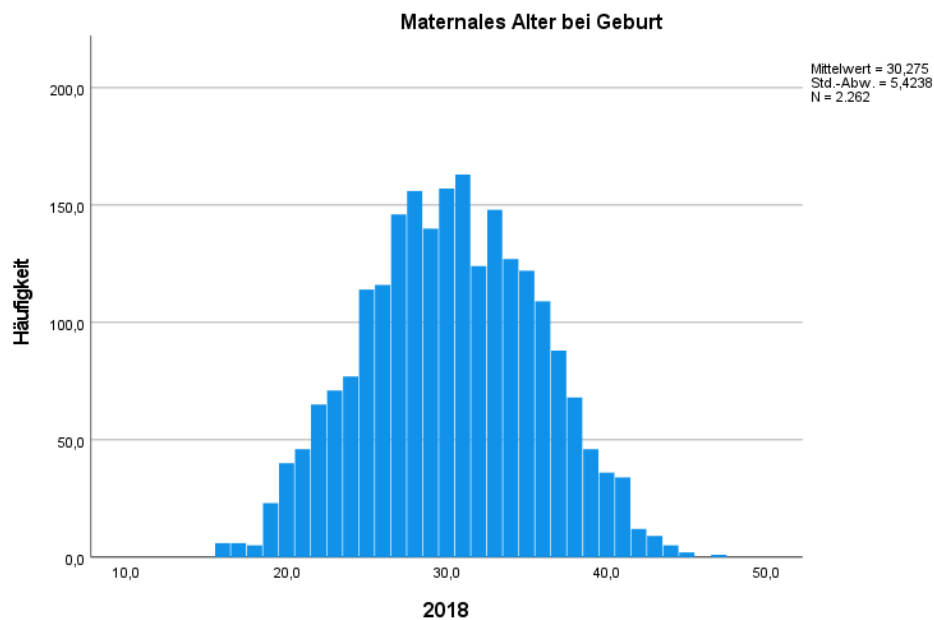
In der Studie erhobenen Daten umfassen maternale Vorerkrankungen, Auffälligkeiten in der präpartalen und peripartalen Phase, Informationen bezüglich einer SARS-CoV-2 Infektion und dem Zeitpunkt der Infektion in der Schwangerschaft, die Anzahl an ambulanten Kontakten und der Tage des stationären Aufenthalts prä- und postpartal. Des Weiteren wird die peripartale Phase anhand von Geburtsmodus, der Rate an Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Plazentalösung und Asphyxie genauer betrachtet und die Ergebnisse der Jahre 2018 und 2020 miteinander verglichen.

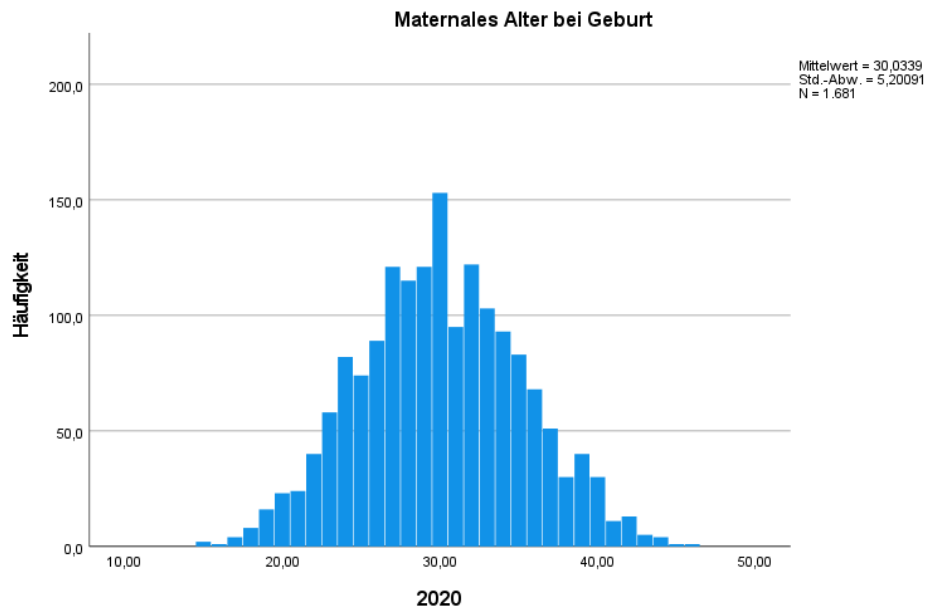
### 3 Ergebnisse & Resultate

#### 3.1.1 Allgemeine Größen

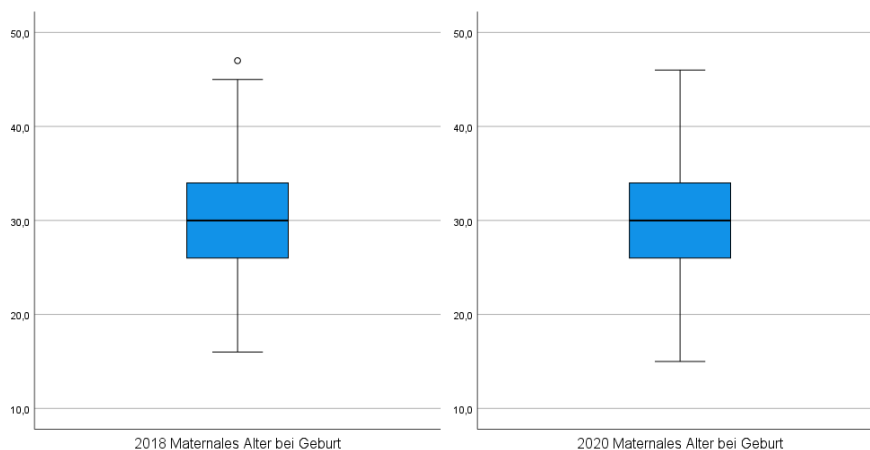
Insgesamt wurden für das Jahr 2018 2310 Fälle erfasst und analysiert, für das Jahr 2020 liegt die Anzahl bei 1681 Fällen. In die Studie wurden alle Frauen welche an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Zeitraum Jänner bis August 2018 sowie Mai bis August 2020 und November bis Dezember 2020 entbunden haben, eingeschlossen.

<b>Maternales Alter bei Geburt</b>	2018	2020
Mittelwert	30,3	30,0
Varianz	29,4	27,0
Standardabweichung	5,42	5,20
Minimum	16	15
Maximum	47	46
Spannweite	31	31





An der UFK Graz lag das mittlere Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Entbindung im Jahr 2018 bei 30,3 Jahren und 2020 bei 30,0 Jahren. Die jüngste Frau, die im Zeitraum 2018 an der UFK Graz entband war 16 Jahre alt, wohingegen 2020 die jüngste Frau 15 Jahre alt war. Demgegenüber betrug 2018 das höchste Alter zum Zeitpunkt der Entbindung 47 Jahre, 2020 hingegen 46 Jahre.



### 3.1.2 SARS-CoV-2 Infektionen und maternale Komplikationen

Eine SARS-CoV-2-Infektion vor der Schwangerschaft wurde bei keiner der untersuchten Frauen an der UFK Graz im Zeitraum von Mai bis August 2020 und November bis Dezember 2020 erhoben.

Insgesamt wurden lediglich 10 Frauen, welche in den Monaten Mai bis Dezember 2020 an der UFK Graz entbunden haben, positiv auf das SARS-Coronavirus-2 getestet beziehungsweise hatten anamnestisch eine Infektion während der Schwangerschaft. Dies entspricht ca. 0,6% aller untersuchten Frauen in diesem Zeitraum.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine sinnvolle statistische Aussage über den Zusammenhang zwischen COVID-19 in der Schwangerschaft und assoziierten geburtshilflichen Komplikationen, insbesondere hypertensiven schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen daher nicht möglich.

### **SARS-CoV-2-Infektionsstatus entbindender Frauen im Zeitraum 05/20-08/20 und 11/20-12/20 an der UFK Graz**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
COVID	negativ	1665	98,9	99,4	99,4
	positiv (anamnestisch)	3	0,2	0,2	99,6
	positiv (Antigen-Test)	2	0,1	0,1	99,7
	positiv (PCR-Test)	5	0,3	0,3	100,0
	Gesamt	1675	99,5	100,0	
Fehlend	System	9	0,5		
Gesamt		1684	100,0		

### **3.1.3 Präeklampsie**

Im Wesentlichen soll sich diese Arbeit mit der Frage beschäftigen, ob sich speziell die Inzidenz von Präeklampsie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in den Jahren 2018 und 2020 stark unterscheidet. Es wurde hierbei unterschieden, ob die Symptomatik bereits in der Schwangerschaft auftrat, oder sich erst postpartal manifestierte.

Präpartal wurde 2018 eine Präeklampsie-Häufigkeit von 2,7% beobachtet. Im Jahr 2020 kam es bei 4,2% der Frauen, welche an der UFK Graz entbanden, zu einer Präeklampsie. Die Inzidenz von Präeklampsie vor der Entbindung unterscheidet sich im untersuchten Zeitraum 2020 signifikant von 2018 (p-Wert < 0,001).

### Präeklampsie präpartal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
2018	Keine Präeklampsie	2165	93,7	97,3	97,3
	Präeklampsie	59	2,6	<b>2,7</b>	100,0
	Gesamt	2224	96,3	100,0	
Fehlend	System	86	3,7		
Gesamt		2310	100,0		
2020	Keine Präeklampsie	1603	95,2	95,8	95,8
	Präeklampsie	71	4,2	<b>4,2</b>	100,0
	Gesamt	1674	99,4	100,0	
Fehlend	System	10	,6		
Gesamt		1684	100,0		

Im Wochenbett lag die Inzidenz der Präeklampsie im Jahr 2018 bei 1,3%. Im Jahr 2020 wurde postpartal nur bei 4 Frauen eine Präeklampsie diagnostiziert. Dies entspricht 0,2% ( $p$ -Wert < 0.001).

### Präeklampsie postpartal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
2018	Keine Präeklampsie	2195	95,0	98,7	98,7
	Präeklampsie	28	1,2	<b>1,3</b>	100,0
	Gesamt	2223	96,2	100,0	
Fehlend	System	87	3,8		
Gesamt		2310	100,0		
2020	Keine Präeklampsie	1673	99,3	99,8	99,8
	Präeklampsie	4	0,2	<b>0,2</b>	100,0
	Gesamt	1677	99,6	100,0	
Fehlend	System	7	,4		
Gesamt		1684	100,0		

### 3.1.4 Gestationshypertonie

Es wurde in der Analyse untersucht, ob ein Unterschied der Inzidenz von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zwischen den Jahren 2018 und 2020 erkennbar ist. Es wurde gezeigt, dass 2018 2,3% der untersuchten Frauen an einer Gestationshypertonie litten, 2020 lag dieser Anteil bei 1,9% (p-Wert: 0,257).

		Gestationshypertonie		
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
2018	Keine SIH	2172	94,0	97,7
	SIH	52	2,3	<b>2,3</b>
	Gesamt	2224	96,3	100,0
Fehlend	System	86	3,7	
Gesamt		2310	100,0	
2020	Keine SIH	1643	97,6	98,1
	SIH	32	1,9	<b>1,9</b>
	Gesamt	1675	99,5	100,0
Fehlend	System	9	,5	
Gesamt		1684	100,0	

### 3.1.5 Eklampsie

Die Erhebung der Daten über die Häufigkeit von Eklampsie in den beiden untersuchten Zeiträumen ergab, dass 2018 jeweils nur ein Fall von Eklampsie präpartal und postpartal dokumentiert wurde. Dies ergibt jeweils einen Anteil von unter 0%. 2020 wurde darüber hinaus kein einziger Fall von Eklampsie an der UFK Graz verzeichnet.

2018	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
<b>präpartal</b>	1	0,0%
Gesamt	2224	100,0%
<b>postpartal</b>	1	0,0%
Gesamt	2224	100,0%

### 3.1.6 HELLP-Syndrom

Die Datenerhebung erfasste auch die Anzahl der Fälle von HELLP-Syndrom an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz. 2018 wurden präpartal 9 Fälle erfasst, dies entspricht einer prozentuellen Häufigkeit von 0,4%. 2020 lag dieser Anteil bei 0,2% und insgesamt 4 Fällen (p-Wert: 0,256). Postpartal trat 2018 in circa 0,2% der erfassten Fälle ein HELLP-Syndrom auf, 2020 waren es 0,1% (p-Wert: 0,248).

#### HELLP-Syndrom

2018		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
präpartal	Kein HELLP-Syndrom	2216	95,9	99,6
	HELLP-Syndrom	9	0,4	<b>0,4</b>
	Gesamt	2225	96,3	100,0
Fehlend	System	85	3,7	
Gesamt		2310	100,0	
postpartal	Kein HELLP-Syndrom	2219	96,1	99,8
	HELLP-Syndrom	5	0,2	<b>0,2</b>
	Gesamt	2224	96,3	100,0
Fehlend	System	86	3,7	
Gesamt		2310	100,0	

2020		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
präpartal	Kein HELLP-Syndrom	1672	99,3	99,8
	HELLP-Syndrom	4	0,2	<b>0,2</b>
	Gesamt	1676	99,5	100,0
Fehlend	System	8	0,5	
Gesamt		1684	100,0	
postpartal	Kein HELLP-Syndrom	1676	99,5	99,9
	HELLP-Syndrom	1	0,1	<b>0,1</b>
	Gesamt	1677	99,6	100,0
Fehlend	System	7	0,4	
Gesamt		1684	100,0	

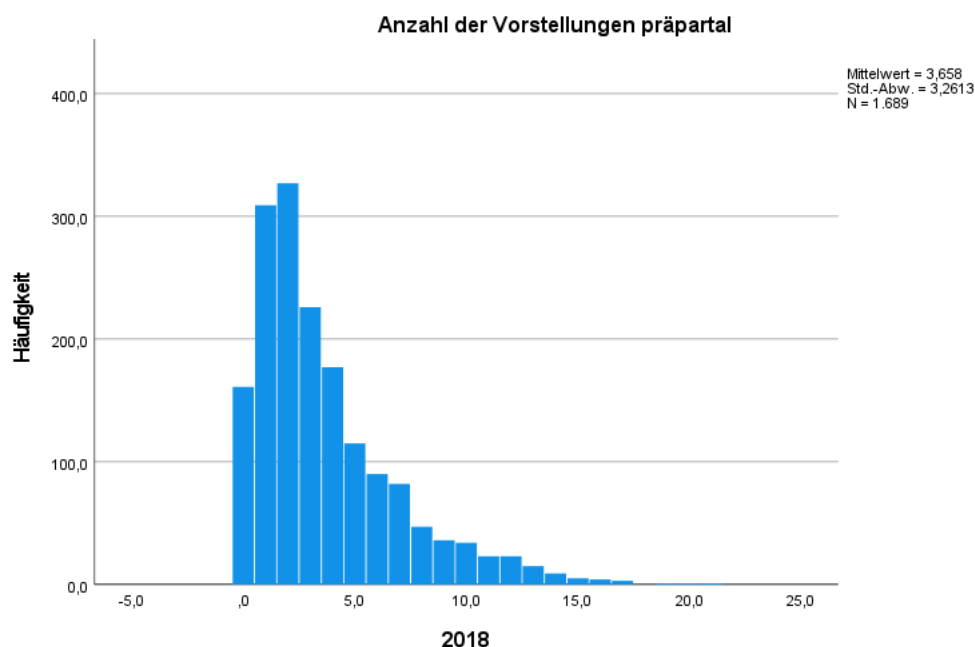
### 3.1.7 Medizinische Betreuung während der Pandemie

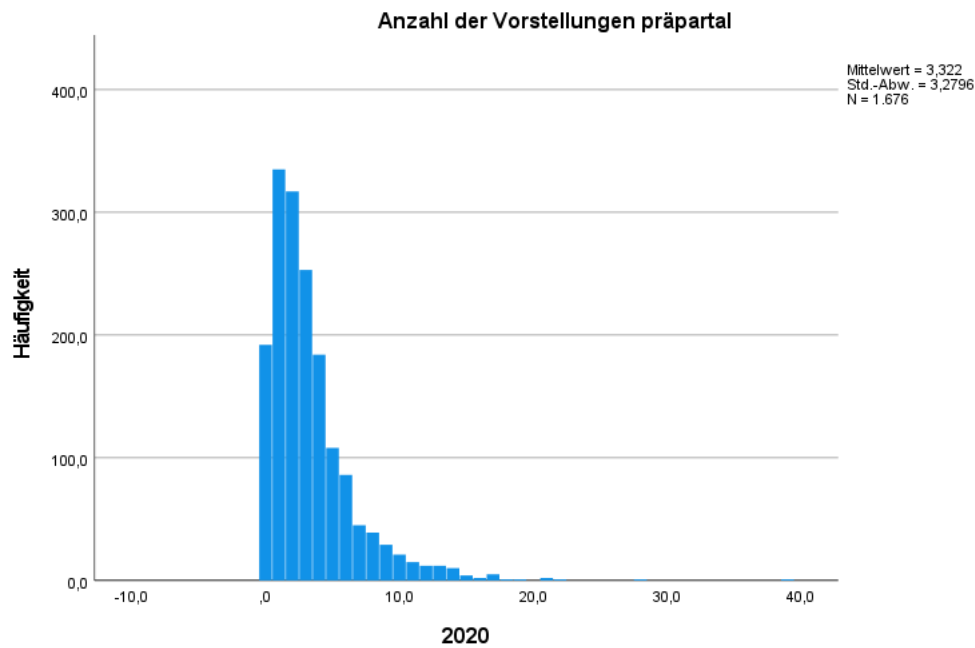
Die durchschnittliche Anzahl an Vorstellungen in der Schwangerschaft an der UFK Graz lag im Jahr 2018 bei 3,7 Mal pro Patientin, wohingegen 2020 statistisch signifikant weniger Ambulanzkontakte mit circa 3,3 Mal verzeichnet wurden (p-Wert: 0,009). 2018 wurden bei einer oder mehreren Patientinnen maximal 21 Besuche in der Ambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz verzeichnet, 2020 lag diese Zahl bei 39 Besuchen.

Die Summe aller Vorstellungen beträgt im Jahr 2018 für den Zeitraum März bis August 6178. Im untersuchten Zeitraum 2020 wurden insgesamt 5568 Ambulanzkontakte dokumentiert.

#### Anzahl der Vorstellungen präpartal

	N	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
Mär – Aug 2018	1689	0	21	6178	3,658	3,2613	10,636
Mai – Aug, Nov – Dez 2020	1676	0	39	5568	3,322	3,2796	10,756





Im Mittel verbrachte eine schwangere Frau 2018 rund 1,3 Tage in stationärer Behandlung an der UFK Graz, 2020 betrug diese Zahl durchschnittlich 1,1 Tage (p-Wert: 0,003).

In Summe wurden 2018 2156 Tage des stationären Aufenthalts während der Schwangerschaft aufgezeichnet. Diese Zahl lag 2020 bei insgesamt 1844 Tagen. Die Indikationen für die stationäre Aufnahme wurden in dieser Analyse nicht erhoben und können daher nicht weiter differenziert werden.

#### **Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts während der Schwangerschaft**

	N	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
Mär – Aug 2018	1688	0	57	2156	1,277	3,5299	12,460
Mai – Aug, Nov – Dez 2020	1676	0	58	1844	1,100	4,0664	16,536

Da aus den erhobenen Daten nicht direkt ablesbar ist, ob ein Präeklampsie-Screening durchgeführt wurde, wurde als indirekter Parameter untersucht, ob während der Schwangerschaft eine Prophylaxe mittels Thrombo-Ass (Acetylsalicylsäure) eingenommen wurde.

Es zeigt sich in der Analyse, dass im Jahr 2018 3,8% der an der UFK Graz untersuchten Frauen prophylaktisch Thrombo-Ass in der Schwangerschaft

einnahmen. 2020 lag dieser Anteil bei 4,1% und somit etwas höher als im Vergleichsjahr (p-Wert 0,524).

Thrombo-Ass-Prophylaxe während der Schwangerschaft		Häufigkeit	Prozentueller Anteil
2018		84	3,8%
2020		69	4,1%

### 3.1.8 Thromboembolische Ereignisse

Es wurde weiters die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen während der Schwangerschaft untersucht. Der prozentuelle Anteil liegt in der Analyse an der UFK Graz sowohl im Jahr 2018 als auch im Jahr 2020 bei rund 0,4% (p-Wert: 0,705). Statistisch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Zeiträumen.

#### Thromboembolische Erkrankung der Mutter präpartal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
2018	Nein	2216	95,9	99,6
	Ja	9	0,4	<b>0,4</b>
	Gesamt	2225	96,3	100,0
Fehlend	System	85	3,7	
Gesamt		2310	100,0	
2020	Nein	1669	99,1	99,6
	Ja	6	0,4	<b>0,4</b>
	Gesamt	1675	99,5	100,0
Fehlend	System	9	,5	
Gesamt		1684	100,0	

Postpartal zeigte die Analyse einen Unterschied der Inzidenzen von 0,4%. Während im Jahr 2018 0,5% der Frauen, welche an der UFK Graz entbanden, ein thromboembolisches Ereignis im Wochenbett erlitten, waren es im Jahr 2020 0,1% der Frauen (p-Wert von 0,033)

## Thromboembolische Erkrankung im Wochenbett

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
2018	Nein	2212	95,8	99,5
	Ja	12	0,5	<b>0,5</b>
	Gesamt	2224	96,3	100,0
Fehlend	System	86	3,7	
Gesamt		2310	100,0	
2020	Nein	1673	99,3	99,9
	Ja	2	0,1	<b>0,1</b>
	Gesamt	1675	99,5	100,0
Fehlend	System	9	0,5	
Gesamt		1684	100,0	

### 3.1.9 Geburtsmodus

Ebenfalls wurde in der Studie der Entbindungsmodus an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz der Jahre 2018 und 2020 betrachtet.

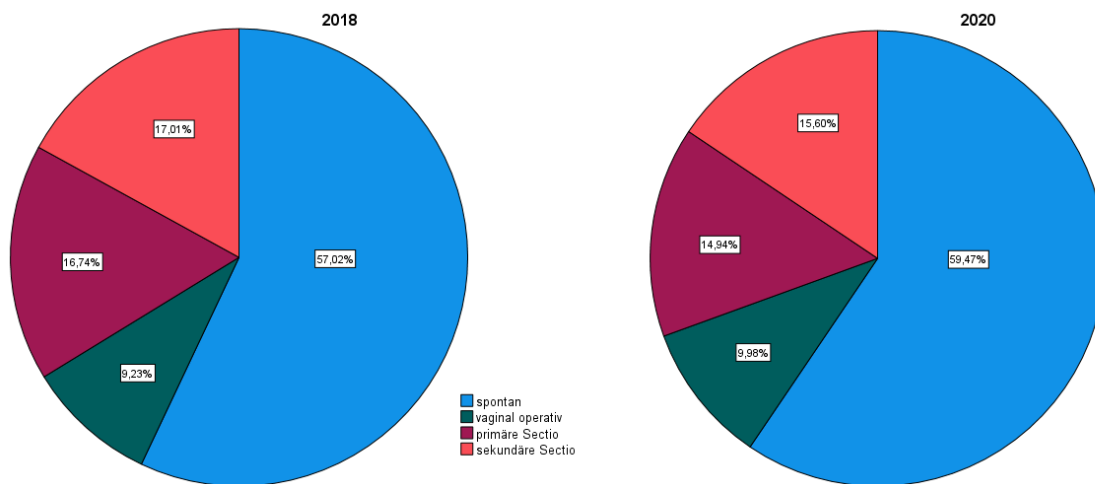
Der größte Anteil wurde in beiden Jahren von den Spontangeburt gebildet. 2018 lag die Rate an Spontangeburt bei 57%. 2020 waren es knapp 59,5%.

Den zweithäufigsten Geburtsmodus stellen in beiden untersuchten Jahren sekundäre Sectiones dar. Während 2018 bei 17% der Frauen eine Schnittentbindung nach Einsetzen der muttermundwirksamen Wehen beziehungsweise nach dem Blasensprung durchgeführt wurde, lag dieser Anteil 2020 bei 15,6%. Primäre Sectiones stellten 2018 16,7% der Entbindungen dar, 2020 waren es 14,9%. Die Sectiorate insgesamt lag 2018 bei ungefähr 33,8%, 2020 bei 30,54%. Der Anteil an Notsectiones wurde in der Studie nicht erhoben und kann daher in dieser Arbeit nicht weiter analysiert werden.

Den geringsten Anteil stellten in beiden verglichenen Zeiträumen vaginal operative Entbindungen dar. 2018 wurden 9% der Geburten auf diese Weise durchgeführt, 2020 waren es mit circa 10% geringfügig mehr.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
2018	Spontan	1291	55,9	57,0
	Vaginal operativ	209	9,0	9,2
	Primäre Sectio	379	16,4	16,7
	Sekundäre Sectio	385	16,7	17,0
	Gesamt	2264	98,0	100,0
Fehlend	System	46	2,0	

Gesamt		2310	100,0	
2020	Spontan	995	59,1	59,5
	Vaginal operativ	167	9,9	10,0
	Primäre Sectio	250	14,8	14,9
	Sekundäre Sectio	261	15,5	15,6
	Gesamt	1673	99,3	100,0
Fehlend	System	11	0,7	
Gesamt		1684	100,0	



### 3.1.10 Frühgeburlichkeit

Es erfolgte eine Analyse bezüglich der Häufigkeit der Frühgeburten. Des Weiteren wurde die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung näher differenziert.

Per definitionem handelt es sich um ein Frühgeborenes, wenn die Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ( $\leq$  SSW 36+6) stattfindet.

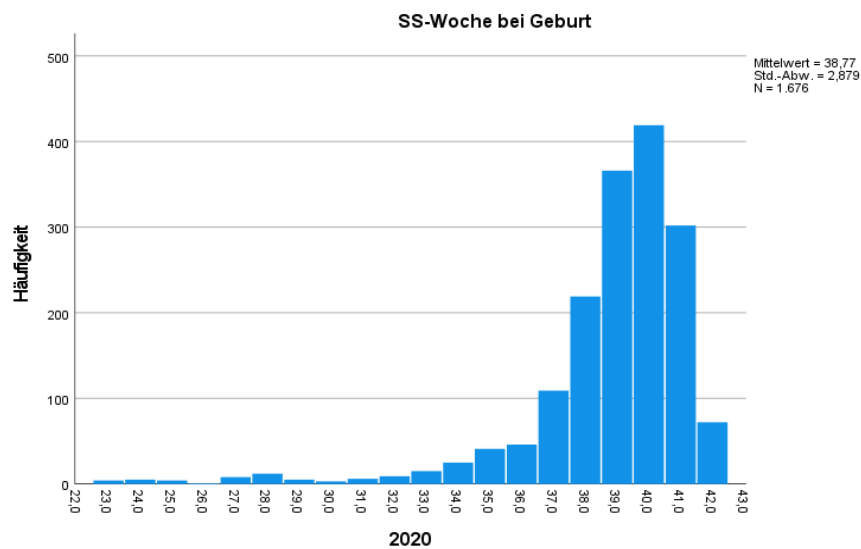
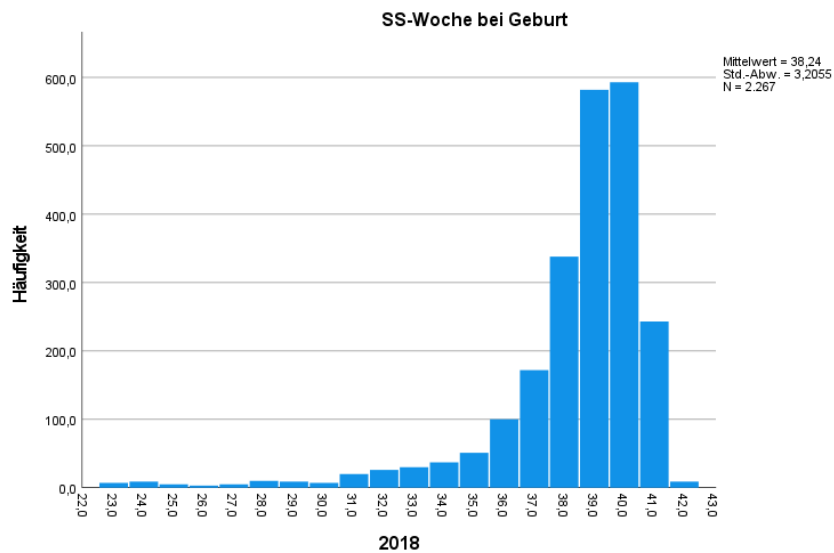
Es erfolgte eine Unterteilung in Geburten zwischen der 34. und 37. Schwangerschaftswoche, zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche und vor der 30. Schwangerschaftswoche.

Die Analyse zeigte, dass Entbindungen zwischen der 34. und 37. Schwangerschaftswoche 2018 mit einer Häufigkeit von 8,8% vorkamen. 2020 lag dieser Anteil an der UFK Graz bei rund 6,8% (p-Wert: 0,004). Ebenfalls seltener waren 2020 Geburten zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche. 2020 kam dies in 1,5% der Geburten vor, 2018 jedoch in 3,8% der Fälle (p-Wert < 0,001). Lediglich Entbindungen vor der vollendeten 30. Schwangerschaftswoche kamen in Relation betrachtet 2020 geringgradig häufiger vor. So lag die Inzidenz 2018 bei

circa 2,0%, 2020 lag diese bei 2,1%. Mit einem p-Wert von 0,725 ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

2018	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
34-37 SSW	199	8,8%
30-34 SSW	87	3,8%
< 30 SSW	46	2,0%
Gesamt	332	14,6%

2020	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
34-37 SSW	114	6,8%
30-34 SSW	25	1,5%
< 30 SSW	35	2,1%
Gesamt	174	10,4%



### 3.1.11 Betreuung im Wochenbett

Es wurde untersucht, wie lange die durchschnittliche Verweildauer in der Klinik nach der Geburt betrug. Im Schnitt blieb 2018 eine Wöchnerin nach der Entbindung ungefähr 4,62 Tage in der Klinik. Im Jahr 2020 war der postpartale Aufenthalt geringfügig kürzer mit durchschnittlich 4,49 Tagen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,114 statistisch nicht signifikant. Die maximale Aufenthaltsdauer lag im untersuchten Zeitraum des Jahres 2018 bei 15 Tagen, 2020 waren es 31 Tage. In Summe waren es im untersuchten Zeitraum 2018 8016 Tage des stationären Aufenthalts nach einer Entbindung. 2020 hingegen betrug die Summe 7525 Tage.

**Anzahl der Tage des stationären Aufenthalts nach der Geburt**

	N	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
Mär – Aug 2018	1735	1	15	8016	4,6202	1,754	3,077
Mai – Aug, Nov – Dez 2020	1677	1	31	7525	4,4872	1,740	3,029

Weiters wurde verglichen, ob es pandemiebedingt Unterschiede in der Betreuung im Wochenbett zwischen den untersuchten Zeiträumen der Jahre 2018 und 2020 gab. An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz gab es 2018 mit durchschnittlich 0,15 geringgradig mehr postpartale Vorstellungen als 2020 (0,09) (p-Wert < 0,001). Dies bedeutet, dass im Schnitt etwas weniger als jede zehnte Wöchnerin einmal die Ambulanz aufsuchte.

Ein Unterschied, der auffällt, betrifft die Summe aller postpartalen Vorstellungen. 2018 waren es 250 und somit mehr als doppelt so viele Vorstellungen als 2020 (157).

Gründe für die Vorstellungen wurden in der Studie nicht erhoben und können daher nicht weiter differenziert werden.

**Anzahl der Vorstellungen postpartal**

	N	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Std.-Abweichung	Varianz
Mär – Aug 2018	1686	0	34	250	0,148	0,9482	0,899
Mai – Aug, Nov – Dez 2020	1677	0	14	157	0,094	0,5874	0,345

### 3.1.12 Geburtshilfliche Notfälle

2018 kam es an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz bei insgesamt 9 Patientinnen zu einer vorzeitigen Plazentalösung. Dies entspricht einem prozentuellen Anteil von rund 0,4%. 2020 trat dieser geburtshilfliche Notfall bei 3 Patientinnen ein, was in Relation circa 0,2% ausmacht (p-Wert: 0,130).

Vorzeitige Plazentalösung	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
2018	9	<b>0,4</b>
Gesamt	2275	100,0
2020	3	<b>0,2</b>
Gesamt	1675	100,0

Ein pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes unter 7,20 entspricht einer Azidose und deutet auf eine Asphyxie in der Perinatalperiode hin. 2018 wurde dies mit einer relativen Häufigkeit von 17,2% festgestellt. 2020 war dieser Anteil höher und betrug 20,5% (p-Wert < 0,001). Dies bedeutet, dass 2020 rund jedes fünfte Kind an einer Asphyxie litt und der Unterschied zum Zeitraum 2018 als statistisch signifikant zu werten ist.

Asphyxie pH < 7,20	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
2018	362	<b>17,2</b>
Gesamt	2107	100,0
2020	338	<b>20,5</b>
Gesamt	1647	100,0

Wenn ein Neugeborenes weitere intensivmedizinische Überwachung beziehungsweise Betreuung benötigt, wird es auf Abteilung für Neonatologie verlegt. 2018 War dies bei insgesamt 218 Kindern (9,6%) der Fall. Im Jahr 2020 war eine Aufnahme auf der Neonatologie bei 130 Kindern notwendig und entspricht einem prozentuellen Anteil von 7,8% (p-Wert 0,013).

Verlegung ad Neonatologie	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
2018	218	<b>9,6</b>
Gesamt	2265	100,0
2020	130	<b>7,8</b>
Gesamt	1671	100,0

Ebenfalls untersucht wurde die Rate an Fällen von intrauterinem Fruchttod. Im untersuchten Zeitraum 2018 kam dies 15-mal vor, was einem prozentuellen Anteil von circa 0,7% entspricht. 2020 waren es insgesamt 14 Fälle. Dies entspricht in Relation 0,8% (p-Wert: 0,004).

IUFT	Häufigkeit	Prozentueller Anteil
2018	15	<b>0,7</b>
Gesamt	2276	100,0
2020	14	<b>0,8</b>
Gesamt	1676	100,0

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einschränkungen**

#### **4.1.1 Studiendurchführung**

In der Studie wurden aus dem Jahr 2018 die Monate Jänner bis August beziehungsweise März bis August und aus dem Jahr 2020 Mai bis August und November bis Dezember analysiert. Da im Jahr 2018 8 Monate, im Jahr 2020 jedoch nur 6 Monate analysiert wurden, wurden in Bezug auf die Häufigkeit der ambulanten Vorstellungen und Tage des stationären Aufenthalts prä- und postpartal im Jahr 2018 nur die Monate März bis August herangezogen, um die Zahlen vergleichen zu können. Die Vergleichbarkeit dieser beiden Zeiträume ist daher etwas eingeschränkt da eventuelle jahreszeitliche Einflüsse auf die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden können.

2020 beschränkt sich die Auswahl der zu vergleichenden Monate auf die zweite Jahreshälfte, da einerseits erst im März des Jahres 2020 die Pandemie ausgerufen wurde. Da die Testsysteme auf SARS-CoV-2 erst im Laufe der Zeit etabliert wurden, erschien die Untersuchung der Monate in der ersten Jahreshälfte als weniger repräsentativ. Weiters wurde bewusst das Jahr 2020 ausgewählt, da Impfungen gegen SARS-CoV-2 erst im Jahr 2021 auf den Markt kamen und die breite Bevölkerung geimpft werden konnte. Da untersucht werden sollte, wie sich eine Infektion mit dem Coronavirus auf das Outcome der Schwangerschaft auswirkt, wurde die Impfung als Einflussfaktor erachtet, der in dieser Analyse die Auswertung der Ergebnisse erschweren könnte.

#### **4.1.2 Häufigkeit von COVID-19**

Die Kernfrage dieser Arbeit sollte sich mit dem Thema beschäftigen, ob sich eine Infektion mit SARS-CoV-2 in der Schwangerschaft negativ auf deren Outcome auswirken kann.

Aufgrund der geringen Fallzahl - 10 schwangere Frauen, bei welchen eine COVID-19-Erkrankung im Studienzeitraum nachgewiesen werden konnte, kann keine signifikante Aussage über die Auswirkungen einer SARS-CoV Infektion in der Schwangerschaft insbesondere auf die Häufigkeit einer Präeklampsie und hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft getroffen werden.

## 4.2 Hypertensive Erkrankungen

Unabhängig vom SARS-CoV-2-Infektionsstatus wurde im Vergleichszeitraum des Jahres 2020 mit 4,2% eine höhere Inzidenz von Präeklampsie in der Schwangerschaft beobachtet (2018: 2,7%; p-Wert <0,001).

Als indirekter Parameter für die Durchführung eines Präeklampsie-Screenings wurde die Häufigkeit einer prophylaktischen Einnahme von Acetylsalicylsäure untersucht. Im Jahr 2020 nahmen mehr Frauen eine Präeklampsie-Prophylaxe ein als im Jahr 2018. Dies spricht gegen die Annahme, dass Screening-Untersuchungen auf Präeklampsie aufgrund der Pandemie weniger häufig durchgeführt wurden.

Conde-Agudelo et al., Khalil et al., Papageorghiou et al., Gurol-Urganci et al., Villar et al., Pathirathna et al., Marchand et al. und Tossetta et al. konnten in den Jahren 2021 und 2022 in groß angelegten Studien und Metaanalysen zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen COVID-19 und Präeklampsie bestehe. (2,40,43,51–54,56) Ein Zusammenhang zwischen der COVID-19-Erkrankung beziehungsweise -Pandemie und der Inzidenz von Präeklampsie ist in dieser Arbeit aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht herstellbar.

Darüber hinaus wurde keine Häufung von postpartaler Präeklampsie, Gestationshypertonie, Eklampsie und HELLP-Syndrom im Jahr 2020 beobachtet.

## 4.3 Medizinische Betreuung

Die ambulante Betreuung in der Schwangerschaft durch die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz fand im Jahr 2020 geringfügig und statistisch signifikant (p-Wert: 0,009) weniger häufig als im Vergleichszeitraum des Jahres 2018 statt. Durchschnittlich 3,7 Ambulanzkontakte im Jahr 2018 stehen im Vergleich zu 3,3 Besuchen im Jahr 2020. Ebenso fielen die Tage des stationären Aufenthalts im Jahr 2020 geringfügig weniger aus als im Jahr 2018 (p-Wert von 0,003). Postpartal wurden im untersuchten Zeitraum des Jahres 2020 insgesamt 93 Ambulanzkontakte weniger verzeichnet als im Vergleichszeitraum 2018.

Mögliche Gründe für die genannten Beobachtungen könnten die aufgrund der Pandemie verhängten Kontaktbeschränkungen sein. Es besteht die Annahme, dass im Jahr 2020 insgesamt seltener medizinische Einrichtungen aufgrund der Angst einer möglichen Ansteckung aufgesucht wurden. Da dafür keine Beweise in dieser

Arbeit erbracht wurden, wird auf Arbeiten, welche sich mit diesem Thema beschäftigen, verwiesen.

Die Tage des stationären Aufenthalts nach der Geburt waren 2020 (4,62) ebenfalls im Durchschnitt minimal weniger als im Jahr 2018 (4,49). Es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Hier besteht ebenfalls die Annahme, dass die Wöchnerinnen aufgrund der Kontaktbeschränkungen eher die Klinik verließen beziehungsweise der stationäre Aufenthalt kürzer gehalten wurde. Genaue Gründe wurden in dieser Arbeit jedoch nicht erhoben und können somit hier nicht weiter angeführt werden.

#### **4.4 Frühgeburtlichkeit**

Laut Statistik Austria lag die Frühgeburtlichkeit österreichweit im Jahr 2018 bei 7,33%. (SSW 34+0-36+6: 5,39%; SSW 32+0-33+6: 0,89%; SSW 28+0-31+6: 0,67%; SSW 22+0-27+6: 0,37%). Im Jahr 2020 wurden insgesamt 6,97% an Frühgeburten in Österreich dokumentiert (SSW 34+0-36+6: 5,14%; SSW 32+0-33+6: 0,79%; SSW 28+0-31+6: 0,67%; SSW 22+0-27+6: 0,38%). (58) In Graz lagen alle erhobenen Werte über dem österreichweiten Vergleich. In erster Linie dürfte dies darauf zurückzuführen sein, dass die UFK Graz als Universitätsklinik ein Tertiärkrankenhaus darstellt und daher Risikoschwangerschaften hier betreut werden und in der Peripherie Geburten unter einer gewissen Schwangerschaftswoche nicht suffizient betreut werden können.

Im Vergleich zwischen den Jahren 2018 und 2020 zeigt sich, dass es während der Corona-Pandemie keine erhöhte Inzidenz von Frühgeburtlichkeit an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz gab. Der Gesamtanteil an Geburten vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche betrug im Jahr 2018 14,6%, wohingegen im Jahr 2020 nur 10,4% der Entbindungen Frühgeburten waren. Auch in der Subanalyse zeigt sich durchwegs, dass im Jahr 2018 vermehrt Frühgeburten stattfanden.

Die Literaturrecherche ergab eine erhöhte Inzidenz an Frühgeburten bei einer COVID-19-Erkrankung in der Schwangerschaft. Da die Zahl an SARS-CoV-2-erkrankten Frauen in dieser Studie zu klein war, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können, konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

## 4.5 Schlussfolgerung

Die Forschungsfrage kann durch diese Analyse nicht hinreichend beantwortet werden. Beobachtungsstudien und Metaanalysen, welche eine höhere Fallzahl behandeln, können mehr Aufschluss geben. Es wäre daher eine Analyse, welche nicht auf die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz beschränkt ist, sondern beispielsweise bundeslandweite oder bundesweite Daten beinhaltet, ein nächster möglicher Schritt, um die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf das Outcome der Schwangerschaft zu beurteilen. In der Literaturrecherche wurden mehrere Kohortenstudien, systematische Reviews und Metaanalysen angeführt, welche sich mit größeren Fallzahlen zu der Fragestellung dieser Arbeit beschäftigen. (2,34,43,51–53)

Ein Preeclampsia-like syndrome wird in der Literatur beschrieben und gibt jedenfalls wichtige Hinweise auf eine pathophysiologische Verknüpfung von COVID-19 und Präeklampsie. (6,48)

Aufgrund des Umstandes, dass mit Stand Juli 2023 die Pandemie bereits vor Monaten für beendet erklärt wurde und COVID-19 keine wesentliche Belastung mehr für das Gesundheitssystem darstellt, ist der Nutzen einer weiteren Studie, welche dieses Thema umfasst, fraglich. Zudem sind seit 2021 mehrere Impfstoffe gegen das SARS-Coronavirus-2 zugelassen und daher eine differenziertere Betrachtung von Studien zum Thema COVID-19 und Schwangerschaft unerlässlich.

## Literaturverzeichnis

1. WHO. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. 2020 [zitiert 11. Jänner 2023]. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Verfügbar unter: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Bd. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. S. 68-89.e3.
3. Robert Koch-Institut Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html). 2021 [zitiert 5. März 2023]. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html)
4. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, u. a. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 1. April 2021;224(4):389.e1-389.e9.
5. Fan S, Yan S, Liu X, Liu P, Huang L, Wang S. Human Coronavirus Infections and Pregnancy. Bd. 3, *Maternal-Fetal Medicine*. Wolters Kluwer Health; 2021. S. 53–65.
6. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, u. a. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. Juni 2020;127.
7. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, u. a. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. März 2022;27:148–69.
8. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie

- [Internet]. 2019 [zitiert 13. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018>
9. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, u. a. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Bd. 226, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Inc.; 2022. S. S786–803.
  10. Raio L, Baumann M, Schneider H. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, Herausgeber. Die Geburtshilfe. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 449–94.
  11. Wertaschnigg D. Präeklampsie – „Life-Long Risk“ für Mutter und Kind. Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2015;(1):6–8.
  12. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, u. a. Pre-eclampsia. Bd. 9, Nature reviews. Disease primers. NLM (Medline); 2023. S. 8.
  13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia. ACOG Practice bulletin No. 202. Obstet Gynecol. Juni 2020;135:e237–60.
  14. Takaoka S, Ishii K, Taguchi T, Kakubari R, Muto H, Mabuchi A, u. a. Clinical features and antenatal risk factors for postpartum-onset hypertensive disorders. Hypertens Pregnancy. 2. Jänner 2016;35(1):22–31.
  15. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension [Internet]. 2010. Verfügbar unter: [www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)
  16. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Bd. 33, Seminars in Perinatology. 2009. S. 130–7.
  17. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. The Lancet [Internet]. 2010;376:631–44. Verfügbar unter: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
  18. Slany J. Hypertonie in der Schwangerschaft: Diagnostik und Therapie. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension . 2015;19(4):107–13.
  19. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. Bd. 226, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Inc.; 2022. S. S1019–34.

20. Schneider H, Baumann M. Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage. *Gynakologe*. März 2013;46(3):193–8.
21. Schneider H, Raio L, Pollheimer J, Knöfler M. Präimplantation, Implantation und Plazentation. In: *Die Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 3–19.
22. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, u. a. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. Juni 2006;12(6):642–9.
23. Präeklampsie-Biomarker Anwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten / Biomarker „PE-Symptomatische Schwangere“. KAGes; 2020.
24. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredu WKBA, Ephraim RKD, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 25. August 2015;15(1).
25. Boushra M, Natesan SM, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Eclampsia. Bd. 58, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2022. S. 223–8.
26. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Eclampsia and Its Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus*. 12. September 2022;
27. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Gary Cunningham F. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):714–20.
28. Varlas VN, Bohîlțea R, Gheorghe G, Bostan G, Angelescu GA, Penes ON, u. a. State of the art in hepatic dysfunction in pregnancy. Bd. 9, *Healthcare (Switzerland)*. MDPI; 2021.
29. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome [Internet]. 2022 [zitiert 27. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>
30. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, u. a. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Bd. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020. S. 1017–32.
31. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, u. a. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1. Juni 2020;222(6):521–31.

32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, u. a. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 9. Juli 2020;383(2):120–8.
33. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, u. a. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 1. September 2020;370.
34. Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Bd. 18, Reproductive Health*. BioMed Central Ltd; 2021.
35. Zamparini J, Saggars R, Buga CE. A Review of Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med*. 16. Februar 2023;44(01):050–65.
36. Delahoy MJ, Whitaker M, Chai SJ, Daily Kirley P, Alden N, Kawasaki B, u. a. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19-COVID-NET, 13 States. *Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]*. 25. September 2020;69(38):1347–54. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr>
37. Lassi ZS, Ana A, Das JK, Salam RA, Padhani ZA, Irfan O, u. a. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. *J Glob Health*. 2021;11:1–13.
38. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, u. a. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol*. 1. Mai 2021;224(5):510.e1-510.e12.
39. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, u. a. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]*. 2020;69(44):1641–7. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/cases-updates/case->
40. Khalil A, Samara A, Chowdhury T, O'Brien P. Does COVID-19 cause pre-eclampsia? *Bd. 59, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. S. 146–52.

41. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, u. a. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 1. Jänner 2021;101(1):303–18.
42. Beys-da-Silva WO, da Rosa RL, Santi L, Tureta EF, Terraciano PB, Guimarães JA, u. a. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1. März 2021;1867(3).
43. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, Rauch S, García-May PK, Mhatre M, u. a. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1. September 2021;225(3):289.e1-289.e17.
44. Serrano B, Mendoza M, Garcia-Aguilar P, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Garcia-Manau P, u. a. Shared risk factors for COVID-19 and preeclampsia in the first trimester: An observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1. Juli 2022;101(7):803–8.
45. Conde-Agudelo A, Romero R. Mechanisms that may underlie a causal association between SARS-COV-2 infection and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Februar 2022;226(2):280–1.
46. Bleich M, Lang F. Integrative renale Funktion und Regulation. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. *Physiologie des Menschen.* 32. Aufl. 2019. S. 420–30.
47. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, u. a. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. S. 1456–74.
48. Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, u. a. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 1. Jänner 2023;5(1).
49. Shamsabadi A, Dashti M, Ghasemzadeh A, Mehraeen E, Saber Mashhad Taraqi A, Jalali A, u. a. Virtual clinic in pregnancy and postpartum healthcare: A systematic review. *Health Sci Rep.* Jänner 2023;6(1).

50. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattisson K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* August 2020;223(2):296–7.
51. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, u. a. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 1. November 2021;225(5):522.e1-522.e11.
52. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, u. a. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 1. August 2021;175(8):817–26.
53. Pathirathna ML, Samarasekara BPP, Dasanayake TS, Saravanakumar P, Weerasekara I. Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bd. 10, *Healthcare (Switzerland).* MDPI; 2022.
54. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, u. a. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. Bd. 2, *AJOG Global Reports.* Elsevier Inc.; 2022.
55. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Bd. 193, *CMAJ. Canadian Medical Association;* 2021. S. E540–8.
56. Tossetta G, Fantone S, Delli Muti N, Balercia G, Ciavattini A, Giannubilo SR, u. a. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A systematic review. *J Hypertens.* 1. September 2022;40(9):1629–38.
57. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, u. a. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2021;225(6):689-693.e1.
58. Prammer-Waldhör MM, Klimont MJ. *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2021* [Internet]. Wien: STATISTIK AUSTRIA; 2023 [zitiert 9. Juli 2023]. Verfügbar unter: [https://www.statistik.at/fileadmin/user\\_upload/Gesundheitsstatistik-JB\\_2021\\_Web-barrierefrei.pdf](https://www.statistik.at/fileadmin/user_upload/Gesundheitsstatistik-JB_2021_Web-barrierefrei.pdf)

