

Diplomarbeit

Maternale Komplikationen im Wochenbett nach Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom Eine retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Anna Maria Kanonir

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner

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

Graz, am 11.01.2017

Für Papa

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 11.01.2017

Anna Maria Kanonir e.h.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während des Verfassens meiner Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr.ⁱⁿ Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, die mich mit viel Geduld und professionellen Hilfestellungen liebevoll durch die Arbeit geführt hat. Ebenso möchte ich mich bei ao. Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Mila Cervar-Zivkovic bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie die mir während meines Studiums stets motivierend zur Seite gestanden ist bedanken, insbesondere bei meinen Großeltern, die mir durch ihre großzügige Unterstützung den Abschluss meines Studiums ermöglicht haben.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem lieben und treuen Freundeskreis, der mich durch alle Höhen und Tiefen auf meinem Weg begleitet hat.

Zusammenfassung

Fragestellung: Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen treten in 6-8% der Schwangerschaften auf und tragen zu 20-25% der perinatalen maternalen Mortalität bei. Auch postnatal, in den ersten 6-8 Wochen nach der Entbindung (Wochenbett) können sie zu schweren maternalen Komplikationen führen, welche entsprechend der multifaktoriellen Pathogenese dieser Erkrankungen auch ein breites Spektrum bieten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse schwerer maternaler Komplikationen im Laufe des Wochenbetts.

Methoden: Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden retrospektiv Daten von insgesamt 204 Patientinnen, die im Zeitraum 2010 - 2012 an der Universitätsklinik Graz entbunden wurden und an einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation gelitten haben aus den auf der Universitätsklinik verwendeten Datenbanken (PIA, MEDOCS) erhoben. Die extrahierten Daten wurden in eine passwortgesicherten Datenbank gespeist und mittels parametrischer und non-parametrischer Verfahren statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: 13 von den 204 (6,4%) Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen entwickelten postpartal schwerwiegende Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machten. 46,2% hatten pulmonale Komplikationen (ARDS, Lungenödem, Pleuraerguss, periphere PAE), 46,2% neurologische Komplikationen (TIA, Enzephalopathie, eklamptische Anfall, intracerebrales Hämatom), 38,5% kardiovaskuläre Komplikationen (akutes Herzversagen, Kardiomyopathie, Perikarderguss), 15,4% postpartale Exazerbation des HELLP-Syndroms, 7,7% Ascites, 7,7% Third Spacing und 7,7% akutes Nierenversagen.

Bei den Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen hat sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen bestimmten Risikofaktoren, wie immunologischen Erkrankungen, Adipositas und Diabetes mellitus und der Manifestation einer Komplikation im Wochenbett mit der Notwendigkeit einer postpartalen intensivmedizinischen Behandlung, gezeigt

Schlussfolgerung: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen können zu einem breiten Spektrum an Komplikationen im Laufe der ersten postpartalen Zeit führen. Diese können schwerwiegend und mit einem hohen Grad an mütterlicher Morbidität assoziiert sein. Engmaschige Kontrollen können einerseits zu einem frühzeitigen Erkennen der Komplikationen führen und andererseits die Optimierung des Managements dieser Erkrankungen bewirken.

Schlagworte: Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, hypertensive Schwangerschaftserkrankung, Wochenbett, maternale Komplikation

Abstract

Background: Hypertensive complications during pregnancy appear in 6-8% of total pregnancies. These complications contribute to a 20-25% perinatal maternal mortality. In addition, hypertensive complications during pregnancy can cause further postnatal maternal disorders throughout the first 6 to 8 weeks after delivery (puerperium). The wide spectrum of these complications is due to the multifactoral pathogenesis of these diseases. The objective of this paper is the analysis of severe maternal complications during puerperium.

Methods: The paper employs retrospective data from 204 patients, who gave birth from 2010-2012 at the University Clinic of Graz and experienced hypertensive complications during pregnancy. The data have been collected from the MEDOCS and PIA databases. The extracted data have been stored in password-secured databases and have been analyzed with parametric and non-parametric statistical methods.

Results: Thirteen of the two hundred and four patients (6.4%) developed severe postnatal complications, requiring intensive medical care. Pulmonary complications were found in 46.2% (ARDS, pulmonary edema, pleural effusion, peripheral PAE), neurological complications in 46.2% (TIA, encephalopathy, eclamptic attack, intracerebral hematoma), cardiovascular complications in 38.5% (acute cardiac failure, cardiomyopathy, pericardial effusion), postpartum exacerbation of HELLP-Syndromes in 15.4%, Ascites in 7.7.%, Third Spacing in 7.7.% and acute kidney failure in 7.7% of the cases.

Among the patients with hypertensive disorders of pregnancy, a strong correlation has been found between certain risk factors such as immunological diseases, obesity and diabetes mellitus, and the manifestation of complications during puerperium requiring intensive medical care.

Conclusion: Hypertensive disorders of pregnancy may cause a broad spectrum of complications in the initial postpartum weeks. These complications can be severe and can result in a high rate of maternal morbidity.

Close monitoring can result in early recognition of the complications and, therefore, optimization of disease management.

Keywords: Pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, hypertensive pregnancy, weeks, maternal complication

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	1
1.1.1 Chronische Hypertonie	1
1.1.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	3
1.1.3 Präeklampsie	3
1.1.4 Propf-Präeklampsie	6
1.1.5 HELLP-Syndrom	6
1.1.6 Eklampsie	8
1.2 Pathophysiologie und Ätiologie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen	9
1.2.1 Implantation und Plazentation	10
1.2.2 Endotheliale Dysfunktion	11
1.2.3 Immunologische Faktoren und inflammatorische Reaktion	12
1.3 Risikofaktoren	14
1.4 Folgen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	15
1.4.1 Maternale Komplikationen	15
1.4.2 Fetale Komplikationen	21
1.5 Entbindung im Zusammenhang mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen	22
1.6 Medikamentöse Therapie der hypertensiven Erkrankungen	25
1.6.1 Antihypertensive Therapie	25
1.6.2 Antikonvulsive Therapie	28
1.6.3 Prophylaxe	29
2 Material und Methoden	32
2.1 Statistische Aufarbeitung	32
2.2 Ethikvotum	33
3 Ergebnisse	34

3.1	Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs	34
3.1.1	Dauer des postpartalen Krankenhausaufenthaltes	34
3.1.2	Diagnose am Ende der Schwangerschaft.....	34
3.1.3	Risikofaktoren	35
3.1.4	Zwillingsschwangerschaften	36
3.1.5	Überblick über die medikamentöse Therapie	36
3.1.6	Geburtsmodus	37
3.2	Ergebnisse auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen	39
3.2.1	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Risikofaktoren ..	39
3.2.1	Einlingsschwangerschaften vs. Zwillingsschwangerschaften	44
3.2.2	Zusammenhang hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen mit früherer Entbindung	44
3.2.1	Excurs: Fetales Outcome	45
3.3	Beschreibung der Gruppe der intensivpflichtigen Patientinnen	47
3.3.1	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen am Ende der Schwangerschaft in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen	47
3.3.1	Risikofaktoren in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen	47
3.3.2	Komplikationen in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen.....	48
3.3.3	Überblick über die medikamentöse Therapie in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen.....	49
3.4	Unterschiede zwischen den Gruppen der intensivpflichtigen versus der nicht-intensivpflichtigen Frauen	50
3.4.1	Excurs: Unterschiede im fetalen Outcome der intensivpflichtigen versus der nicht-intensivpflichtigen Frauen	53
4	Diskussion	54
4.1	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	55
4.2	Schwere maternale Komplikationen	56
4.3	Magnesiumsulfat	58
4.4	Risikofaktoren	59
4.5	Nikotinabusus.....	60
4.6	Entbindungsmodus.....	61
4.7	Zeitpunkt der Entbindung	61
4.8	Excurs: Fetales Outcome	62
5	Literaturverzeichnis	64

Glossar und Abkürzungen

A.	Arterie
ALAT	Alanaminotransferase
APS	Antiphospholipidsynfrom
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
ASAT	Aspartataminotransferase
BMI	Body Mass Index
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CFU	colony forming units
CFU-GM	colony formin units-granulocyt macrophage
CRP	C-reaktives Protein
DIC	disseminated intravascular coagulopathy
E	Eklampsie
EGF	endothelial growth factor
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
h	Stunde
HELLP	h emolysis, e levated liver enzymes, l ow p latelets
HES	hypertensive Schwangerschaftserkrankung
HLA-C	human leukocyt antigen-C
HLA-G	human leukocyt antigen-G
ICAM-1	intracellular cellular adhesions molecul-1
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction
KS-Test	Kolomogorov-Smirnov-Test
l	Liter
i.v.	intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSAR	nicht steriodale Antireumatika

pc	post conceptionem
PE	Präeklampsie
Pfrop PE	Pfropfpräeklampsie
PIGF	placenta derived growth factor
pp	postpartal
SD	Standartabweichung
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SLE	systemischer Lupus Erythematoses
SSW	Schwangerschaftswoche
St.p.	Status post
TIA	Transischämische Attacke
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
VCAM-1	vascular cellular adhesions molecul-1
VEGF	vascular endothelial growth factor
$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der HES (2)	10
Abbildung 2: Geburtsmodus	38
Abbildung 3: GDM bei HES	41
Abbildung 4: Präexistenter Hypertonus bei HES	42
Abbildung 5: SIH bei HES	43
Abbildung 6: Verteilung der Patientinnen Aufenthalt intensiv - nicht intensiv	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der sekundären Hypertonie(2,6).....	2
Tabelle 2: Symptome late-onset PE / early-onset PE(7)	5
Tabelle 3: Kriterien für eine schwere PE(4).....	5
Tabelle 4 maternale Indikationen zur Entbindung vor der 34.SSW(4).....	24
Tabelle 5: Langzeitbehandlung mit oralen Antihypertensiva(4,46).....	26
Tabelle 6: Häufigkeit der Risikofaktoren.....	35
Tabelle 7: Häufigkeit der während der Schwangerschaft verabreichten Medikamenten im gesamten Patientenkollektiv.....	37
Tabelle 8: Signifikante Korrelationen zwischen Antiphospholipidsyndrom und HES	39
Tabelle 9: Signifikante Korrelation zwischen Adipositas und HES	40
Tabelle 10: Signifikante Korrelationen zwischen Diabetes und HES.....	40
Tabelle 11: Signifikante Korrelationen zwischen einem präexistenten Hypertonus und HES.....	42
Tabelle 12: Signifikante Korrelationen zwischen Nikotin und HES.....	44
Tabelle 13: Signifikante Korrelationen zwischen HES und early-/late- onset	45
Tabelle 14: Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile bei HES	46
Tabelle 15: Tod des Kindes bei HES.....	46
Tabelle 16: Häufigkeiten der Risikofaktoren bei den 13 Intensivpatientinnen	48
Tabelle 17: Häufigkeiten der Komplikationen pp bei den 13 Intensivpatientinnen	49
Tabelle 18: Häufigkeit der während der Schwangerschaft verabreichten Medikamente in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen	50
Tabelle 19: Häufigkeit der HES bei den Patientinnen die intensivpflichtig waren und bei nicht intensivpflichtigen Patientinnen.....	53

1 Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Unter dem Begriff hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES) versteht man eine Reihe von Störungen und Symptomkomplexen, welche durch eine Hypertonie als Leitsymptom charakterisiert sind.(1) Dazu zählen neben der vorbestehenden chronischen Hypertonie auch die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH). Manifestieren sich zusätzlich zur Hypertonie noch weitere Symptome, spricht man über Präeklampsie (PE), Propf-Präeklampsie (Pfropf-PE), Eklampsie oder HELLP-Syndrom.(2) Es handelt sich hierbei um häufige Erkrankungen, die sich vor allem geburtsterminnahe entwickeln. Die Auswirkungen hängen von der Schwere der Symptome und dem Zeitpunkt der Erstmanifestation ab.(3)

In 6-8% aller Schwangerschaften kommt es zur Ausbildung einer HES. In Europa stehen sie an erster oder zweiter Stelle der mütterlichen Todesursachen, sie tragen zu 20-25% der perinatalen Mortalität bei. Eine besondere Bedeutung hat hier die PE, 10-15% der maternalen Todesfälle stehen in Zusammenhang mit einer PE oder Eklampsie. Die Inzidenz der PE in Europa beträgt 2%.(4)

Die Hypertonie in der Schwangerschaft ist definiert durch Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg. Überschreiten die Blutdruckwerte systolisch ≥ 160 mmHg und diastolisch ≥ 110 mmHg spricht man von einer schweren Hypertonie.(2,5)

1.1.1 Chronische Hypertonie

Waren bei der Patientin schon vor der Schwangerschaft hypertone Blutdruckwerte messbar, handelt es sich um eine vorbestehende chronische Hypertonie. Auch wenn sich in der 1. Schwangerschaftshälfte, also vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW), eine Hypertonie entwickelt, oder die hypertonen Blutdruckwerte 12 Wochen post partum persistieren, spricht man von einer chronischen Hypertonie.(2,5)

Bei Patientinnen mit einer vorbestehenden chronischen Hypertonie sind engmaschige Kontrollen im weiteren Schwangerschaftsverlauf dringend erforderlich. Besonderes Augenmerk muss hierbei auf die Entwicklung einer

schweren Hypertonie gelegt werden, da in diesem Fall ist eine antihypertensive Therapie indiziert ist. Des Weiteren muss auf eine mögliche Proteinurie geachtet werden, diese kann Hinweis auf die Entwicklung einer Pfort-PE sein.(1)

Es lassen sich zwei Formen der chronischen Hypertonie unterscheiden. Mit 90-95% stellt die primäre bzw. essentielle Hypertonie die wesentlich häufigere Form dar. In 5-10% der Fälle handelt es sich um sekundäre Formen der Hypertonie.(2) Während es sich bei der primären Hypertonie um eine multifaktorielle Erkrankung handelt (Adipositas, Salzkonsum, Sympathikusaktivität, Stress), lässt sich die sekundäre Form auf eine Grunderkrankung zurückführen. Ursächlich können renale, endokrine, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen sein. Auch Medikamente können eine sekundäre Hypertonie auslösen.(6) Siehe dazu Tabelle 1. Bei jeder neu aufgetretenen Hypertonie gilt es auch während der Schwangerschaft eine möglich Ursache für eine sekundäre Form auszuschließen.

Tabelle 1: Ursachen der sekundären Hypertonie(2,6)

renal	Renoparenchymatös: Glomerulonephropathien, adulte polyzystische Nieren Renovaskulär: Nierenarterienstenose
Systemkrankheiten mit Nierenbeteiligung	Diabetes mellitus Lupus erythemadodes disseminatus
endokrin	Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Hyperparathyreodismus
kardiovaskulär	Aortenisthmusstenose, Aorenklappeninsuffizienz,
pulmonal	Schlaf-Apnoe-Syndrom
Medikamente	Orale Kontrazeptiva, Kortikosteroide, NSAR

In 1-5% aller Schwangerschaften findet man eine chronische Hypertonie. In den meisten Fällen einer primären chronischen Hypertonie kann mit einem normalen Schwangerschaftsausgang gerechnet werden. Das maternale und fetale Risiko ist aber deutlich höher einzuschätzen, wenn es sich um eine schwere Hypertonie, vor allem bei zusätzlichen Gefäßveränderungen, handelt. In diesem Fall sind Komplikationen wie eine Exazerbation der Hypertonie, die Entwicklung einer Pfort-PE, die Entwicklung einer uteroplazentaren Insuffizienz oder die vorzeitige Plazentalösung zu nennen.(2)

1.1.2 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) ist definiert durch Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg, welche nach der 20. SSW bei zuvor normotensiven Frauen auftreten.⁽⁵⁾ Von einer schweren SIH spricht man bei Blutdruckwerten von systolisch ≥ 160 mmHg und diastolisch ≥ 110 mmHg. Die hypertonen Werte müssen über mindestens 6 Stunden messbar sein.⁽³⁾ Treten hypertone Blutdruckwerte erstmals nach der 20. SSW auf, müssen 3 Möglichkeiten bedacht werden. Eine Möglichkeit stellt eine verkannte vorbestehende chronische Hypertonie dar. In diesem Zusammenhang ist die schwangerschaftsspezifische generalisierte Vasodilatation zu erwähnen, durch die sich hypertone Werte in der 1. Schwangerschaftshälfte normalisieren können und sich erst zu einem späteren Zeitpunkt erneut manifestieren. Es kann sich um eine isolierte Hypertonie handeln. Es kann sich aber auch um ein Frühzeichen einer sich entwickelnden PE mit einer erst nachträglich auftretenden Proteinurie handeln.⁽¹⁾ Aus einer SIH entwickelt sich in 46% der Fälle eine milde PE und in 9,6% eine schwere PE.⁽⁴⁾ Einfluss auf den Verlauf und die Entwicklung einer PE hat ebenfalls der Zeitpunkt der Erstmanifestation der SIH. So ist das Risiko erhöht, wenn die hypertonen Werte vor der 30. SSW auftreten.⁽³⁾ SIH ist der häufigste Auslöser einer Hypertonie in der Schwangerschaft, 6-17% der gesunden Nullipara sowie 2-4% der Multipara sind davon betroffen. Ein erhöhtes Risiko ist bei Frauen mit einer vorangegangenen PE und bei Mehrlingsschwangerschaften zu beobachten.⁽³⁾ Nach einer SIH in einer vorangegangenen Schwangerschaft liegt das Wiederholungsrisiko für die gleiche Erkrankung in der Folgeschwangerschaft bei 16-47%.⁽⁴⁾

1.1.3 Präeklampsie

Die PE wird definiert durch hypertone Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg, welche mit einer Proteinurie einhergehen.⁽⁵⁾ Von einer signifikanten Proteinurie spricht man bei einem Eiweißverlust von ≥ 300 mg im 24-Stunden-Sammelharn, dieser Wert entspricht einer Anzeige von 1-2 Kreuz positiv in einem Streifentest.⁽²⁾ Da die Ergebnisse der Einzelmessungen mit dem Streifentest häufig variieren, empfiehlt es sich, die verlässlichere 24-Stunden-Harnsammlung durchzuführen. Vor allem im Falle einer schweren Proteinurie, von

der man bei Werten von ≥ 5 g im 24-Stunden-Sammelharn spricht, ist ein Streifen-test zur Diagnose nicht ausreichend.(3)

Die PE zählt zu den häufigen Komplikationen in der späten Schwangerschaft. Bei den gesunden erstgebärenden Frauen sind 2-7% betroffen, bei einer Mehrlingsschwangerschaft sind es sogar 14% der Fälle.(3) Deutlich erhöht ist das Risiko bei Frauen, bei denen sich bereits in einer vorangegangenen Schwangerschaft eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung manifestiert hat. So liegt das Risiko für eine PE nach einer vorangegangenen PE im Mittel bei 14-16%, bei 2 vorangegangenen PE bei 32%. Nach einer vorangegangenen SIH liegt das Risiko für eine PE in der Folgeschwangerschaft bei 2-7%. Nach einer Eklampsie liegt das Risiko für eine PE in der Folgeschwangerschaft bei 22-35%. Ausschlaggebend für das Wiederholungsrisiko ist neben dem Schweregrad auch das Gestationsalter bei der Erstmanifestation in der vorangegangenen Schwangerschaft.(4)

Immer wieder ist zu beobachten, dass sich als erstes Frühsymptom eine Hypertonie zeigt und sich erst im weiteren Verlauf eine Proteinurie nachweisen lässt. Aus diesem Grund sollte auch bei fehlender Proteinurie eine PE in Betracht gezogen werden, vor allem wenn mit der Hypertonie Störungen wie persistierende neurologische Störungen, epigastrische Schmerzen oder Schmerzen im rechten Oberbauch-Quadranten, verbunden mit Übelkeit und/oder Erbrechen, Thrombozytopenie und abnormen Leberwerten einhergehen. Auch eine fetale Wachstumsrestriktion kann ein Hinweis auf eine sich entwickelnde PE sein.(3,4)

Je nach dem Zeitpunkt der Erstmanifestation kann zwischen einer frühen, early-onset PE und einer späten, late-onset PE unterschieden werden.(4) Die häufigere Variante stellt mit 80% die late-onset PE dar, ihre Erstmanifestation ist nach der 34. SSW. Treten die ersten Symptome vor der 34. SSW auf, spricht man von einer early-onset PE, wovon 5-20% der Frauen betroffen sind. Die beiden Formen unterscheiden sich auch in Verlauf und Schwere der klinischen Symptome.(7) Tabelle 2 zeigt diese Unterschiede zwischen den beiden Formen.

Tabelle 2: Symptome late-onset PE / early-onset PE(7)

Late-onset PE	Early-onset PE
normale oder leicht veränderte Wellenform im Doppler Ultraschall	Deutliche Veränderungen der Wellenform im Doppler Ultraschall
Normaler Blutfluss in den umbilikalen Arterien	Abnormer Blutfluss in den umbilikalen Arterien
Erhöhtes Risiko einer vergrößerten Plazenta	Inkomplette Trophoblasteninvasion in die mütterlichen Spiralarterien
Normal großes Baby	Intrauterine growth restriction (IUGR)

Für eine schwere Verlaufsform der PE spricht neben der schweren Hypertonie und der schweren Proteinurie auch eine Multiorganbeteiligung.(3) Die Kriterien für eine schwere PE werden in Tabelle 3 veranschaulicht.

Tabelle 3: Kriterien für eine schwere PE(4)

Hypertonie	≥160/110 mmHg
Nierenfunktionseinschränkung	Kreatinin ≥ 79,6 µmol/l Oligurie < 500ml/24h
Leberbeteiligung	Transaminasenanstieg Persistierende Oberbauchschmerzen
Lungenödem	
Hämatologische Störungen	Thrombozytopenie < 100 Gpt/l Hämolyse
Neurologische Symptome	Starke Kopfschmerzen
Fetale Wachstumsrestriktion	Fetales Schätzwert < 5. Perzentile Pathologischer Doppler der A. umbilicalis

1.1.4 Propf-Präeklampsie

Von einer Propf-PE spricht man, wenn sich bei einer vorbestehenden Hypertonie oder bei einer vorbestehenden Proteinurie im Rahmen eines nephrotischen Syndroms, im späteren Verlauf zusätzliche Symptome, die einer PE entsprechen, entwickeln. Dazu gibt es folgende Möglichkeiten:

- Die Patientin hat eine vorbestehende Hypertonie und entwickelt nach der 20. SSW eine neu aufgetretene Proteinurie $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$.
- Hypertonie und Proteinurie treten schon vor der 20. SSW auf. Es kommt aber nach der 20 SSW zu einer deutlichen Steigerung des Blutdruckes und/oder einer Zunahme der Proteinurie und/oder einem Absinken der Thrombozytenzahl unter $100000/\text{mm}^3$.(8)

17-25% der Propf-Eklampsien entwickeln sich aus einer chronischen Hypertonie und davon manifestieren sich 50% vor der 34. SSW.(4)

1.1.5 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom wird charakterisiert durch den laborchemischen Nachweis des Symptomkomplexes der Hämolyse, erhöhter Leberwerte und der Thrombozytopenie.(4) Es kann als eine besonders schwere Verlaufsform der PE eingestuft werden.(2) Einige Forscher aber erachten das HELLP Syndrom als ein von der PE abzugrenzendes eigenständiges Krankheitsbild. Im Gegensatz zur PE kommt das HELLP-Syndrom häufiger bei weißen Frauen, Frauen über 35 Jahren und Multipara vor. (9)

Das HELLP-Syndrom wird von unspezifischen klinischen Symptomen begleitet. So klagen 90% der Patientinnen über allgemeines Unwohlsein und epigastrische Schmerzen und 50% über Nausea und Emesis. Bei der klinischen Untersuchung fällt bei 80% der Patientinnen eine Druckdolenz im rechten Oberbauch und bei 60% generalisierte Ödeme, mit der dadurch bedingten Gewichtszunahme, auf. Die Hypertonie ist bei 50% schwer und bei 30% leicht ausgeprägt, bei 20% fehlt sie. Eine Proteinurie ist bei 85-95% nachweisbar.(2,10) Entscheidend für die Diagnose ist die laborchemische Untersuchung. Hier ist Haptoglobin der sensitivste Parameter zur Feststellung einer Hämolyse, 95-97% der Patientinnen zeigen einen erniedrigten Wert. Bei 54-86% lassen sich Fragmentozyten im peripheren Blut nachweisen und bei 47-62% ist das Gesamtbilirubin erhöht.(2) Ein erhöhter

Spiegel der Lactatdehydrogenase (LDH) ist kein Hämolyse-spezifischer Parameter, da es sich dabei hauptsächlich um hepatische Isoenzyme handelt, der LDH Wert korreliert aber mit dem Schweregrad. Die Leberfunktionsstörung wird durch erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (ASAT) und der Alanaminotransferase (ALAT) charakterisiert.(2,9) Auffällig ist auch ein Thrombozytenabfall unter 100000/µl. 62% der Patientinnen zeigen auch einen Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP), welcher nicht Folge einer Infektion ist.(2,4)

Die laborchemische Untersuchung hilft, das HELLP-Syndrom gegenüber der möglichen Differentialdiagnosen, wie zum Beispiel einer Pyelonephritis, einer Appendizitis, einer Glomerulonephritis, einer Cholecystitis, einer Gastroenteritis oder einem Ulcus abzugrenzen. Besondere Wichtigkeit kommt der Unterscheidung eines HELLP-Syndroms von der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura¹, dem hämolytisch urämischem Syndrom², sowie der akuten Schwangerschaftsleber³ zu.(8)

Das Wiederholungsrisiko für das Auftreten eines HELLP-Syndroms nach vorangegangenem HELLP-Syndrom beträgt 12,8%.(4)

¹ Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien und ist eine systemische Erkrankung. Ursächlich sind besonders große Von-Willebrand-Multimere, welche die Thrombozyten besonders stark aktivieren.(72)

² Das hämolytisch urämisches Syndrom gehört ebenfalls zu den thrombotischen Mikroangiopathien und ist eine systemische Erkrankung. Ursächlich sind Shiga-like-Toxin bildende E. coli-Stämme. Es gibt auch eine angeborene Form.(72)

³ die akute Schwangerschaftsleber ist eine seltene Erkrankung, die hauptsächlich im 3. Trimenon auftritt. Es liegt dabei häufig eine Mikroangiopathie vor, welche von einer Endothelzellschädigung mit Thrombozytopenie, aktivierter Gerinnung und Hämolyse ausgeht.(2)

1.1.6 Eklampsie

Bei der Eklampsie (E) handelt es sich um einen seltenen geburtshilflichen Notfall, der bei ca. 1 von 2000 Geburten auftritt. Die E wird durch tonisch-klonische Krampfanfälle im Rahmen einer PE charakterisiert. Die Krampfanfälle können keiner anderen Ursache zugeordnet werden.(4,5) Der eklamptische Anfall geht mit Apnoe, Zyanose und Bewusstlosigkeit, mit möglichem Übergang in ein Koma, einher.(1)

Die E stellt sowohl auf maternaler als auch auf fetaler Seite eine lebensgefährliche Situation dar. Die maternale Mortalität beträgt 1,5-2%, die kindliche Mortalität beträgt 7-12%. In Westeuropa lassen sich 10% der maternalen Todesfälle auf eine E zurückführen.(2)

Die Krampfanfälle können kurz vor der Entbindung (38-53%), während des Geburtsvorganges (18-36%) oder auch nach der Entbindung (11-44%) auftreten.(5) Als späte postpartale E bezeichnet man das Vorkommen von Krampfanfällen nach mehr als 48h bis maximal 4 Wochen nach der Entbindung, sie machen 16% aller und 25% der postpartalen Eklampsiefälle aus.(9) Die Symptome der Hypertonie und Proteinurie können aber müssen nicht zwingend vor dem Anfall auftreten. Weitere Frühsymptome können Kopfschmerzen, Sehstörungen und epigastrische Schmerzen sein.(2) Eine gesteigerte Diurese (<4l/d) ist ein Zeichen für die Auflösung aber kein Garant gegen die Entwicklung neuer Anfälle.(9)

Die E selbst ist wiederum mit einer gesteigerten Inzidenz weiterer maternalen Komplikationen assoziiert. Bei 70% der Frauen mit E zeigen sich zusätzliche Komplikationen wie eine vorzeitigen Plazentaablösung, DIC, Pulmonalödeme, Aspirationspneumonie, ARDS (Adult respiratory distress syndrome), akutes Nierenversagen, Leberruptur, intrazerebralen Blutungen oder postpartale Blutungen.(9,11)

Nach einer E besteht ein Wiederholungsrisiko für eine E in der Folgeschwangerschaft von 2-16% das Risiko für eine PE liegt bei 22-35%.(4)

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Die genaue Ätiologie der HES, vor allem der PE, ist noch nicht vollständig geklärt. Es ist davon auszugehen, dass sich kein einzelnes Ereignis als krankheitsverursachend festlegen lässt, vielmehr handelt es sich bei der Entstehung der PE um ein multifaktorielles Ereignis.(7) Die zentralen Ansatzpunkte in der Erforschung der Pathogenese sind die gestörte Implantation und Plazentation in der Frühphase der Schwangerschaft, die mit einer Hypoxie des Throphoblasten infolge einer Perfusionsstörung einhergeht, sowie eine endotheliale Dysfunktion im maternalen Kreislauf.(2) Die zugrundeliegenden Störungen werden eher auf maternaler als auf fetaler Seite vermutet.(7) Die Notwendigkeit der Plazenta in der Pathogenese der PE ist mittlerweile eindeutig geklärt.(12) Das zeigt sich auch durch die Tatsache, dass die Entstehung der Erkrankung auch in Anwesenheit einer Plazenta ohne fetales Gewebe möglich ist, z.B. bei einer Blasenmole.(13) Ein weiterer wichtiger Faktor ist die maternale immunologische Reaktion auf die Freisetzung fetaler Moleküle aus der Plazenta. Überschreiten die aus der Trophoblasten-Degeneration stammenden Moleküle die Kapazität der maternalen Schutzmechanismen, kommt es zu PE.(12)

Es entsteht eine Intoleranz zwischen der fetoplazentaren Einheit und dem maternalen Gewebe.(3)

Zusätzlich zu den bereits genannten Ansätzen begünstigen auch generalisierte Störungen, welche die mütterliche Resistenz vermindern, wie z.B. chronische Infekte, Hyperhomozysteinämien sowie angeborene Thrombophilien, die Entstehung der PE.(2)

Als weitere Folge einer PE, oder auch als eigenständiges Krankheitsbild, kann das HELLP-Syndrom entstehen. Als Folge der endothelialen Dysfunktion kommt es zu einer Vasokonstriktion, zu einer gesteigerten Thrombozytenaggregation und zur Aktivierung der intravasalen Gerinnung. Dadurch bilden sich Mikrothromben und es kommt zur Thrombozytopenie.(2,9) Die mechanische Schädigung der Erythrozyten an den Mikrothromben bedingt die Hämolyse.(8)

Eine weitere schwerwiegende Folge der PE ist die E, welche vor allem bei sehr jungen Frauen im Teenageralter und in den frühen 20ern, als auch bei Frauen über 35 Jahren auftritt.(9) Als Ursache werden eine endotheliale Schädigung, eine zerebrale Ischämie infolge von Spasmen und Mikrothromben der kleinen

intrakraniellen Gefäße und eine hypertensive Enzephalopathie mit Hyperperfusion und Blutung diskutiert.(2) Einen Überblick über die Pathogenese der HES gibt Abbildung 1.

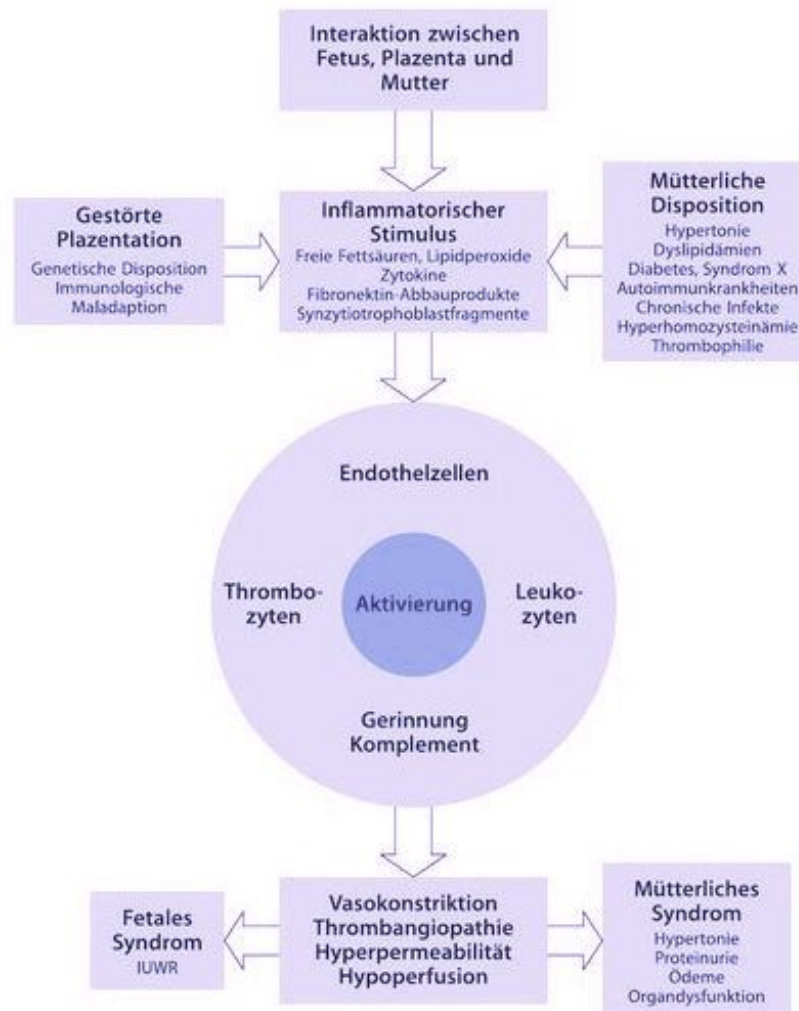


Abbildung 1: Pathogenese der HES (2)

1.2.1 Implantation und Plazentation

6 Tage post conceptionem (p.c.) differenziert sich der Trophoblast als erste Zelllinie aus der Blastozyste. Im Zuge der weiteren Differenzierung entstehen 2 Entwicklungspfade, die zu Entstehung des villösen Trophoblasten und des extravillösen Trophoblasten führen.(7)

Der villöse Trophoblast bildet den epithelialen Überzug aller Plazentazotten. Zum extravillösen Trophoblasten zählen alle Trophoblastenzellen, die sich außerhalb der Plazentazotten befinden, wie z.B. die Chorionplatte, die Basalplatte, das

anschließende Plazentabett und die Eihäute.(14) Obwohl die Entstehung der Trophoblastenzelllinie bereits in der ersten Woche p.c. erfolgt, kommt es erst in der 3. Woche p.c. zur Festlegung auf einen der beiden Entwicklungspfade. Dieser zeitliche Unterschied könnte bedeutend für die Entwicklung einer PE sein.(7)

Zum Zeitpunkt der Implantation entsteht aus den villösen Trophoblasten der Syncytiotrophoblast, welcher in die Dezidua des Uterus einwächst und Lakunen bildet, aus denen die intravillösen Räume entstehen. In diese Räume fließt über ca. 100 Spiralarterien maternales Blut.(7,15,16) Der Umbau dieser maternalen Spiralarterien zu großlumigen Gefäßen ist ein essentieller Schritt in der Entwicklung der gesunden Plazenta, welcher von der Invasion des Trophoblasten in das sub-endometriale Gewebe und in die maternalen Spiralarterien abhängig ist. Dieser Vorgang ist bei der PE gestört. Charakteristisch sind eine zu oberflächliche Trophoblasteninvasion und englumige Spiralarterien.(17) Durch diese Störung werden 30 - 50% der Spiralarterien nicht wie normalerweise zu Gefäßen mit geringerem Widerstand umgebaut, wodurch es zu einem reduzierten Blutfluss in die intervillösen Räume, und des Weiteren zu einer geringeren Versorgung des Fetus kommt.(7,18) Für diese Störung sind unter anderem verschiedene Wachstumsfaktoren und Faktoren der Angiogenese mitverantwortlich. Der placental derived growth factor (PlGF), der vom Trophoblasten gebildet wird, und fähig ist, Heterodimere mit dem vascular endothelial growth factor (VEGF-1) zu bilden, ist ebenso wie seine Rezeptoren vermindert. Erniedrigte Werte von PlGF lassen sich bereits am Ende des 1. Trimesters nachweisen, zu diesem Zeitpunkt beginnt die 2. Phase der Plazentation, die Ausdehnung des Trophoblasten in das Myometrium.(19) Ebenfalls ursächlich ist eine Hypoxie der Trophoblasten.(7)

1.2.2 Endotheliale Dysfunktion

Wie schon erwähnt, spielt eine endotheliale Dysfunktion im maternalen Kreislauf eine weitere wichtige Rolle in der Pathogenese der PE.(2) Durch sie wird eine zu oberflächliche Plazentation begünstigt.(19) Das Endothel der Blutgefäße hat einige wichtige Funktionen, wie die Kontrolle der glatten Muskulatur durch die Freisetzung von vasokonstriktorisches oder vasodilatorischen Substanzen, sowie die Regulation der Blutgerinnung.(18) Vorbestehende Erkrankungen wie

Hypertonie, Nierenerkrankungen oder systemischen Lupus erythematodes können ein Hinweis auf dieses kardiovaskuläre Risiko sein, man findet sie bei 2 von 8 Fällen.(19) Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer Aktivierung der Leukozyten und der Thrombozyten mit einer prokoagulatorischen Stimulation des Gerinnungssystems.(2) Dadurch kann es im Bereich der Endstrombahn zur Bildung von Mikrothromben, bis hin zur Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie kommen.(1) Bei Frauen mit PE lassen sich Veränderungen der Gerinnungsfaktoren nachweisen, wie z.B. erhöhte Werte des Plasma-Thrombomodulins und des Von-Willebrand-Faktors.(18) Marker zum Nachweis der endothelialen Dysfunktion, wie vascular cellular adhesions molecule-1 (VCAM-1), intracellular cellular adhesions molecule-1 (ICAM-1), zelluläres Fibronectin und E-Selektin, sind bereits früh in der Schwangerschaft im maternalen Serum erhöht.(19) Erhöhte Serumspiegel von ICAM-1 und VCAM-1 findet man bereits zwischen 3 und 15 Wochen vor der ersten Manifestation klinischer Symptome.(18)

1.2.3 Immunologische Faktoren und inflammatorische Reaktion

In einer normalen Schwangerschaft entwickelt das maternale Immunsystem gegenüber dem Fetus eine Toleranz wobei dieser Prozess im Falle einer PE gestört zu sein scheint.(20) Hierbei kommt es zu einer Aktivierung des maternalen Immunsystems, da es sich durch den genetisch fremden Fetus angegriffen fühlt. Dafür spricht die Tatsache, dass sich eine PE häufig bei Erstgebärenden entwickelt.(21) Ebenso lässt sich ein erhöhtes Risiko für eine PE bei der Befruchtung mit Spendersamen, einer Schwangerschaft ohne vorangegangenen Geschlechtsverkehr oder einem sehr kurzen Intervall zwischen dem ersten Koitus und der Konzeption beobachten. Daraus lässt sich schließen, dass vorangegangene Kontakte mit dem paternalen Sperma die Toleranz des maternalen Immunsystems gegenüber den paternalen und somit auch den fetopaternalen Antigenen erhöht. Dies gilt auch bei oraler Exposition.(17,20,21) Dafür verantwortlich ist das Immungedächtnis der maternalen T-Zellen, sie erkennen das paternale HLA-C (human leukocyte antigen-C) und vermindern die anti-paternale Immunreaktion.(21)

Die Toleranz des maternalen Immunsystems ist von großer Bedeutung, da die Trophoblasten in das mütterliche Gewebe eindringen. Es wird vermutet, dass die extravillösen Trophoblasten HLA-G (human leukocyte antigen-G) exprimieren und dadurch vor den maternalen NK-Zellen (Natürliche Killerzellen), mit denen sie bei der Implantation in engen Kontakt treten, geschützt werden.(17) Abhängig vom Gestationsalter wird das maternale Immunsystem mit verschiedenen Subtypen der Trophoblasten und vielfältigen maternal-plazentaren Berührungsflächen konfrontiert.(21) Bei Schwangerschaften mit PE wurden genetische Varianten der Trophoblastenzellen beschrieben.(2) Trophoblasten mit mangelhaftem HLA-G werden beim Eindringen in die Dezidua von den NK-Zellen zerstört. Das erklärt, warum bei einer PE weniger und nur oberflächliche invasive Trophoblasten gefunden werden.(17)

Immunologische Faktoren sind besonders am Beginn der Entwicklung einer PE von Bedeutung. Für die klinische Phase der Erkrankung ist vor allem eine maternale systemische inflammatorische Reaktion verantwortlich.(21)

Zu einer inflammatorischen Reaktion, sowohl lokal in der fetomaternalen Grenzzone wie auch systemisch im mütterlichen Organismus, kommt es in jeder Schwangerschaft. Dies wird durch die Interaktion des maternalen Immunsystems mit dem semiallogenen embryonalen Gewebe bedingt.(2) Bei der PE kommt es infolge der mangelhaften Plazentation und der schlecht entwickelten Spiralarterien zu einem pulsatilen Blutfluss mit zu hohem Druck in den intervillösen Raum. Dort werden Schäden durch schnelle Wechsel in der Oxygenierung und Hydrostatik verursacht.(21) Die plazentare Dysfunktion verursacht durch ein Ungleichgewicht zwischen der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und antioxidativen Schutzmechanismen des maternalen Organismus oxidativen Stress.(2) Dieser hat eine starke pro-inflammatorische Wirkung.(21) Bedingt durch den oxidativen Stress und die inflammatorische Reaktion in der fetomaternalen Grenzzone werden zahlreicher Mediatoren, wie Zytokine, Monozyten, aktivierte Leukozyten, Lipidperoxide sowie zahlreiche Proteine und Peptide freigesetzt, welche zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion im maternalen Kreislauf führen.(2) In weiterer Folge kommt es zu einer globalen maternalen inflammatorischen Reaktion, die sich nicht auf die Reaktion des Immunsystems auf Alloantigenen der Plazenta zurückführen lässt, sondern durch die schadhafte Plazenta verursacht wird.(21)

1.3 Risikofaktoren

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer PE liegt nahe. Es hat sich gezeigt, dass sowohl werdende Mütter als auch werdende Väter, die selber einer Schwangerschaft, in der sich eine PE entwickelt hatte, entstammen, ein signifikant erhöhtes Risiko haben, selbst ein Kind zu bekommen, das aus einer Schwangerschaft mit PE stammt.(22,23) Primipara mit positiver Familienanamnese für PE haben ein 3-fach höheres Risiko einer PE in der eigenen Schwangerschaft als Primipara mit negativer Familienanamnese. Das Risiko für Frauen mit negativer Familienanamnese ist erhöht, wenn der Vater aus einer Schwangerschaft mit PE stammt.(22) Daraus lässt sich schließen, dass sowohl maternale als auch paternale Gene ausschlaggebend für das Risiko einer PE sind.(23)

Weitere prädisponierende genetische Faktoren können eine genetisch bedingte Hypersensitivität gegenüber vasoaktiven Peptiden, eine Thrombophilie und Faktoren, die die Plazentation beeinflussen, auslösen. Die Ursachen für letzteres werden vor allem im paternalen Genom vermutet.(22)

Wie bereits erwähnt, gibt es einige Risikofaktoren, die durch immunologische Faktoren erklärbar sind. Hier zu nennen sind die Befruchtung mit Spendersamen, eine Schwangerschaft ohne vorangegangenen Beischlaf und Primigravidität.(2,17) Die Risiken für die Entwicklung einer PE und von kardiovaskulären Erkrankungen sind eng miteinander verbunden; so haben z.B. Frauen, die an einer PE erkrankt sind, in ihrem späteren Leben ein deutlich erhöhtes Risiko von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen zu sein.(7,19)

Erkrankungen wie chronische Hypertonie, Thrombophilie, Diabetes Mellitus, systemischen Lupus Erythematoses (SLE)⁴, Antiphospholipidsyndrom (APS)⁵ und chronische Nierenerkrankungen erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer PE.

⁴ Beim SLE handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Gefäße und der serösen Häute mit chronisch progredienten Verlauf. Ursächlich dafür sind Antikörper gegen DNS.(73)

⁵ Das APS gehört zu den primären Vaskulitiden. Es finden sich Autoantikörper gegen Kardiolipin (Diphosphatidylglyzerol) und Phospholipide. Durch die Erkrankung kommt es zu Durchblutungsstörungen, welche sich als Livedo reticularis, Enzephalomalazie und Herzinfarkt manifestieren. Zumeist sind Frauen davon betroffen.(73)

Mit vielen dieser Erkrankungen geht eine endotheliale Dysfunktion einher.(2,19,23)

Einer der stärksten Prädiktoren für eine PE ist Adipositas. Frauen mit starkem Übergewicht entwickeln 5-mal so häufig eine PE wie normalgewichtige Frauen.(19)

Nikotin hat eine protektive Wirkung für HES. Es zeigt sich, dass Frauen, die während der Schwangerschaft rauchen, seltener eine PE entwickeln. Dies gilt auch für Frauen, die früher geraucht haben und bereits aufgehört haben. Die Inzidenz der HES verhält sich zur Anzahl der gerauchten Zigaretten umgekehrt proportional.(24)

Bei Frauen, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft an einer HES gelitten haben, ist ein erhöhtes Risiko zu erwarten, insbesondere bei jenen, wo sich eine schweren PE vor der 28. SSW entwickelt hatte. Auch bei Zwillingsschwangerschaften und einem Alter >40 Jahre lässt sich ein höheres Risiko beobachten.(2)

1.4 Folgen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Die PE ist Ursache für signifikante maternale als auch für fetale und neonatale Morbidität und Mortalität. Entsprechend der multisystemischen, höchst variablen Störung der Schwangerschaft, ist auch das Spektrum der von ihr ausgelösten Folgen sehr breit. (2,25)

Eine generalisierte Vasokonstriktion, die Aktivierung der Gerinnung und Mikroangiopathien in verschiedenen Organsystemen erklären die Vielfalt in der Symptomatik. Nicht endgültig geklärt sind jedoch die Ausprägung der Pathologie in verschiedenen Organen und der sich im Einzelfall sehr unterschiedlich präsentierende Phänotyp des Krankheitsbildes.(2)

Sowohl das maternale als auch perinatale Outcome hängen vom Gestationsalter bei der Manifestation und der Schwere der PE, der Qualität des Managements, sowie dem Vorhandensein vorbestehender medizinischer Faktoren ab.(26)

1.4.1 Maternale Komplikationen

Vor allem die schwere PE und das HELLP-Syndrom gehen oft mit schweren maternalen Komplikationen wie Krampfanfällen, vorzeitiger Plazentalösung,

kardialen Störungen, Lungenödemen, akutem Nieren- und/oder Leberversagen, DIC (disseminated intravascular coagulopathy), Sepsis oder Schlaganfällen einher.(11,27) Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese der Erkrankung und den organübergreifenden Folgen, ist es oft schwierig die verschiedenen Auswirkungen voneinander zu trennen und nur einem Organsystem zu zuordnen, da es häufig Überschneidungen gibt. In den folgenden Abschnitten werden die verschiedenen Komplikationen, die bei HES vorkommen können, grob nach den Organsystemen, die sie hauptsächlich beeinflussen, geordnet und besprochen.

1.4.1.1 Manifestation im Zentralnervensystem

Die zerebrovasculäre Dysfunktion bei PE kann zu akuten zerebralen Komplikationen wie Ödemen, Blutungen, Krämpfen, Hirnprolaps sowie zu einem Schlaganfall führen. Intrakranielle Blutungen und Ödembildung können eine direkte Todesursache sein und sind für 40% der maternalen Todesfälle während der Schwangerschaft verantwortlich.(28)

Aufgrund seines hohen metabolischen Bedarfes benötigt das Gehirn einen relativ konstanten Blutfluss. Normalerweise schützt es sich durch sein autoregulatorisches System vor extremen Druckwerten. Als Antwort auf eine systemisch Hypotension dilatieren die Arteriolen um eine adäquate Perfusion zu gewährleisten, bei systemischen Hypertonus kommt es zur Vasokonstriktion.(9)

Bei zu geringem Blutfluss, wie im Falle eines Schlaganfalles oder einer Hypovolämie, können Blutungen und ischämische Hirnverletzungen auftreten. Andererseits kann es durch Hyperperfusion zu Störungen der Autoregulation und in weiterer Folge zu Störungen der Bluthirnschranke kommen.(2,28) Steigt der intravasale Druck zu stark an, überwindet er die myogene Vasokonstriktion der Arterien und Arteriolen, wodurch das Gehirn seinen Schutz vor Hypertension verliert.(28) Als Folge davon kann sich eine hypertensive Enzephalopathie entwickeln. Dabei handelt es sich um eine subakute Erkrankung mit charakteristischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Krämpfen, Sehstörungen und Bewusstseinsintrübung.(9) Eine weitere Folge können intrakranielle Blutungen sein; sie stellen die häufigste vaskuläre Komplikation bei PE dar.(2)

Als schwerwiegende Folge des erhöhten intravasalen Druckes kommt es zur Schädigung der Endothelzellen, welche die Bluthirnschranke bilden. Die Bluthirnschranke ist eine hochspezialisierte Schnittstelle zwischen dem im Körper zirkulierenden Blut und dem Hirn. Durch eine beeinträchtigte Regulation des Flusses von Molekülen durch die Bluthirnschranke kann es zur Ausbildung vasogener Ödeme und dadurch zu Hirnverletzungen kommen.(28) Diese reversiblen vasogenen Ödeme werden auch als PRES (posterior reversible encephalopathy syndrom) bezeichnet. Damit verbunden sind akute neurologische Symptome, wie Krämpfe, Bewusstseinsstörungen und Sehstörungen.(28,29) Neben den akuten Komplikationen sind auch kognitive Langzeitschäden, persistierende Läsionen der weißen Substanz, sowie ein lebenslang erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko zu erwähnen.(28)

1.4.1.2 Ophthalmologische Manifestation

Ophthalmologische Manifestationen der PE können neben der kortikalen Erblindung auch Netzhautablösung, retinal arteriolare Vasospasmen und Thrombosen in den zentralen retinalen Arterien sein.(9)

1.4.1.3 Kardiovaskuläre Manifestation

Die PE und kardiovaskuläre Erkrankungen teilen sich einige pathophysiologische Mechanismen, wie z.B. die endotheliale Dysfunktion, metabolische Veränderungen und oxidativen Stress. Des Weiteren sind ihnen Risikofaktoren wie Adipositas, Nierenerkrankungen und Diabetes gemeinsam.(30) Frauen mit einer PE in der Anamnese haben ein doppelt so hohes Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung, wie z.B. einem Herzinfarkt oder einen Schlaganfall, verglichen mit Frauen, die eine unkomplizierte Schwangerschaft hatten.(31)

Ebenso haben die betroffenen Frauen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko einer Kardiomyopathie in der peripartalen Periode, welche als der Zeitraum vom letzten Schwangerschaftsmonat bis 5 Monate nach der Entbindung definiert ist. Das erhöhte Risiko hält bis zu 5 Jahren nach der Schwangerschaft an.(32) Die Inzidenz dieser Erkrankung hängt stark mit dem Alter zusammen. In 50% der Fälle sind die Frauen älter als 30 Jahre.

Ursächlich für die peripartale Kardiomyopathie ist eine vaskuläre Dysfunktion, welche durch maternale Hormone der Spätschwangerschaft getriggert wird. Des Weiteren werden genetische Grundlagen der Erkrankung diskutiert.(33) An eine peripartale Kardiomyopathie muss gedacht werden, wenn die Patientin Symptome des Herzversagens, wie Dyspnoe, Tachykardie und periphere Ödeme zeigt. Häufig treten auch Arrhythmien auf.(32,33)

In seltenen Fällen führt die PE zu einer Linksherzinsuffizienz mit einem Lungenödem.(2) Aber auch Faktoren die zu einer Änderung des kolloid-osmotischen Druckes, einer Steigerung der Membranpermeabilität oder einem Anstieg des intravaskulären hydrostatischen Druckes führen, wodurch es gemäß der Starling-Gleichung zu einem Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäß in das umliegende Gewebe kommt, spielen eine Rolle.(2,9) Des Weiteren können in der Schwangerschaft physiologische Änderungen im maternalen kardiovaskulären System, wie z.B. ein Anstieg des Plasma-Blut-Volumens, des kardialen Outputs, des Pulses und der Kapillarpermeabilität, sowie ein Abfall des plasma-kolloid-osmotischen Druckes, die Entwicklung eines Lungenödems begünstigen. Im Falle einer PE können diese Veränderungen verstärkt auftreten.(9) Durch diese pathophysiologischen Mechanismen kann es auch zur Ausbildung anderer Ödeme, wie einer Aszites, sowie Pleura- und Perikardergüssen kommen.(2)

In 70-80% der Fälle entwickelt sich das Lungenödem erst nach der Entbindung. Das lässt sich dadurch erklären, dass es während der Geburt zu einem starkem Blutverlust kommen kann und/oder die Gabe größerer Mengen kristalloider Infusionen nötig ist.(9)

1.4.1.4 Renale Manifestation

Die Nieren gehören zu den durch die PE am stärksten betroffenen Organen, was sich auch durch die Wichtigkeit der Proteinurie in der Definition der PE zeigt. Das Ausmaß der Proteinurie steht in direkter Beziehung zu einer schlechteren maternalen und perinatalen Prognose, sowie einem höheren Risiko eine E oder ein HELLP-Syndrom zu entwickeln. (30)

Podozyten bilden das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel des Glomerulus. Ihre Primärfortsätze ragen in den Harnraum und mit ihren Sekundärfortsätzen sind sie an der glomerulären Basalmembran verankert, mit der sie gemeinsam mit dem

Kapillarendothel den glomerulären Filter, auch Blutharnschanke genannt, bilden. Dessen Aufgabe ist, Wasser und kleine gelöste Teilchen aus dem Blutplasma durchzulassen und Proteine und Blutzellen zurück zu halten.(34) Im Falle einer PE kommt es zur Schädigung der Podozyten, wodurch sie ihren Halt an der glomerulären Basalmembran verlieren und über den Urin ausgeschieden werden. Die bloßgelegte Basalmembran begünstigt die Entstehung einer Glomerulosklerose, die sich klinisch als Proteinurie manifestiert.(30) Dieser glomerulären Schädigung geht in der Regel eine Störung der tubulären Funktion voraus, in deren Folge es zur vermehrten Ausscheidung von Harnsäure, Kalzium und Kallikrein im Urin kommt.(2) Die fokal segmentale Glomerulosklerose, die bei einigen Fällen einer PE beobachtet werden kann, führt zum chronischen Nierenversagen.(30)

Das akute Nierenversagen zählt zu den seltenen Komplikationen der PE. Die Ursachen dafür können prärenal, intrarenal oder postrenal zu finden sein. 83-90% der Fälle von einem akutem Nierenversagen im Zusammenhang mit einer PE lassen sich auf prärenale oder intrarenale Pathologie zurückführen.(9) Eine vorzeitige Plazentalösung kann durch den hohen Blutverlust und den dadurch entstehenden Volumenmangel eine renale Vasokonstriktion bedingen und so zu einem akuten Nierenversagen führen.(2)

1.4.1.5 Manifestation im endokrinen System

Eine PE kann bleibende metabolische und vaskuläre Schäden verursachen, das erklärt die Assoziation zwischen einer PE und einem metabolischen Syndrom. Es hat sich gezeigt, dass bei Frauen, die eine PE hatten, noch ein Jahr nach der Entbindung erhöhte Serum Glukose Werte messbar waren.(30) Auch andere endokrine Störungen wie Hypothyreose oder eine Hyperlipidämie können einer PE folgen.(31)

1.4.1.6 Hepatische Manifestation

Die Leberruptur ist eine der schwersten Komplikationen der schweren PE und des HELLP-Syndroms, mit einer maternalen Todesrate von 30%. Die genaue Ursache dafür ist unbekannt. Die vorherrschende Theorie ist, dass die durch die endotheliale Dysfunktion verursachte intravaskuläre Fibrinablagerung zu einer

Verengung der hepatischen Sinusse führt. Der dadurch entstehende Blutrückstau bedingt einen Anstieg des intrahepatischen Druckes.(9,35) Es kommt folgend zur Überdehnung der Glisson Kapsel, zur Bildung eines subcapsulären hepatischen Hämatoms und letztlich zur Leberruptur.(9) Klinisch manifestiert sich eine Leberschwellung durch epigastrische Schmerzen, Nausea und Emesis. Auf eine Dysfunktion der Leberzellen weist ein Anstieg der Aminotransferasen im Serum hin.(2,9) Eine weitere Komplikation, die häufig in Verbindung mit PE vorkommt, ist die akute Schwangerschaftsfettleber, eine seltene Erkrankung, die hauptsächlich im 3. Trimenon auftritt. Es liegt dabei häufig eine Mikroangiopathie vor, welche von einer Endothelzellschädigung mit Thrombozytopenie, aktivierter Gerinnung und Hämolyse ausgeht. Daran ist zu denken, wenn zusätzlich zu Nausea, Emesis und abnormer Funktion der Leberzellen auch eine Hypoglykämie vorliegt.(2)

1.4.1.7 Manifestation in der Blutgerinnung

Die peripartale Periode ist gekennzeichnet durch eine Hyperkoagulabilität, dies ist wahrscheinlich eine evolutionäre Adaption, um das Risiko postpartaler Blutungen zu minimieren.(33) Bei der PE kommt es zu einer zusätzlich verstärkten Aktivierung des Koagulationssystems.

Die Thrombozytopenie ist die am häufigsten beobachtete Störung, sie entsteht durch eine vermehrte Aktivierung der Thrombozyten, welche größer sind als normal und eine verminderte Lebensdauer haben.(36) Auch die plasmatische Gerinnung ist verstärkt, dies zeigt sich durch erhöhte Plasmaspiegel von D-Dimeren, Fibrinopeptid A und Thrombin-Antithrombin-III-Komplexen. Im Gegensatz dazu sind die Plasmaspiegel von Inhibitoren der Gerinnung, wie Antithrombin-III und Protein-C vermindert.(2)

Die akute DIC (disseminated intravascular coagulopathy) wird durch einen generalisierten Anstieg sowohl in der Fibrinbildung als auch in der Fibrinolyse charakterisiert. Dadurch kommt es zu einem stark vermehrten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, der sich klinisch mit einer gesteigerten Blutungsneigung präsentiert.(9) Vor allem im Zuge einer vorzeitigen Plazentalösung kann es zu einer DIC kommen. Andere Auslöser sind starker Blutverlust mit inadäquatem Blutkomponentenersatz oder Fruchtwasserembolien.(2,9)

Meistens liegt jedoch ein chronisch kompensierter Zustand der aktivierten Gerinnung vor.(2)

1.4.2 Fetale Komplikationen

Es existiert die Annahme, dass der durch eine PE entstehende fetale Distress sich positiv auf die Reife des Ungeborenen, vor allem auf die Lungenreife, auswirkt. Diese Annahme konnte jedoch nicht bewiesen werden.(37) Es zeigt sich, dass nach einer PE vermehrt neonatale Komplikationen auftreten.(2) Die deutlich gesteigerte Mortalität und Morbidität lässt sich auf den verminderten Blutfluss im uterofetalen Kreislauf, bedingt durch die Plazentainsuffizienz und die Notwendigkeit einer verfrühten Geburt, zurückführen.(25)

Generell zeigt sich ein gehäuftes Auftreten der durch Frühgeburtlichkeit bedingten Störungen wie das Atemnotsyndrom, Hirnblutungen oder nekrotisierende Endokarditis gegenüber gleichaltrigen Neugeborenen von normotensiven Schwangeren.(37) Die Plazentainsuffizienz stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer IUGR (intrauterine growth restriction) dar. Es zeigt sich auch eine deutlich erhöhte Rate von Todgeburten in Verbindung mit einer PE. Des Weiteren kann eine maternale PE hämatologische Effekte haben, sie kann eine neonatale Thrombozytopenie auslösen.(25) Von einer Thrombozytopenie spricht man bei einer Plättchenzahl von $< 150/\text{nl}$ und von einer schweren Thrombozytopenie bei $< 50/\text{nl}$.(38) Ein weiterer hämatologischer Effekt ist eine Neutropenie. Ursächlich dafür könnte eine gehemmte Knochenmarksproduktion, bedingt durch die Hypoxie, welche durch die Plazentainsuffizienz entsteht, sein. Im Zusammenhang mit der Neutropenie und PE fällt eine Verminderung der Granulozyten-/ Monozyten-Progenitorzellen, auch CFU-GM (colony forming units-granulocyte macrophage) auf.(25) Diese festgelegten Progenitorzellen werden CFU (colony forming units) genannt, weil aus ihnen Kolonien gleichartiger oder eng verwandter Zellen entstehen können.(39)

Neben dem Atemnotsyndrom, welches auf einen Surfactantmangel zurückzuführen ist, ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) eine weitere häufige Komplikation.(25,40) Ursächlich dafür ist ebenfalls die durch die Plazentainsuffizienz bedingte Hypoxie, welche die Gefäßbildung und Alveolarisierung in der Lunge hemmt.(25) Bei der BPD handelt es sich um eine

chronische inflammatorische Atemwegserkrankung mit weitreichenden Folgen für das Neugeborene. Sie geht mit Tachy- und Dyspnoe, vermehrter Schleimproduktion und Anfällen von Bronchospasmen einher. Es kann zur Entwicklung eines Cor pulmonale bis hin zu einer Häufung des plötzlichen Kindstodes kommen.(40) Die PE kann sich auch auf die Entwicklung des fetalen Nervensystems auswirken. Man geht von einem erhöhten Risiko für die infantile Zerebralparese aus.(25)

Wie man am Beispiel der BPD sieht, können die Folgen einer PE und ihrer Komplikationen lebenslang spürbar sein. So lässt sich bei Kindern, die an einer BPD gelitten haben, eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Disposition für Asthma bronchiale bis ins Erwachsenenalter beobachten.(40) Kinder, die einer PE ausgesetzt waren, haben ein erhöhtes Risiko für endokrine und metabolische Störungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus.(25,30)

1.5 Entbindung im Zusammenhang mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Da für die Erkrankung die fehlerhafte Plazenta ursächlich ist, stellt die Geburt von Fetus und Plazenta die einzig kausale und kurative Therapie der PE dar, um die Mutter vor eventuellen schweren Komplikationen zu schützen. Für den Fetus geht die Geburt bei niedrigem Gestationsalter mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher.(2,9,41) Andererseits bringt die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft für die Mutter eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Für die Entscheidung zwischen dem Beenden der Schwangerschaft und abwartendem Verhalten müssen die Vorteile für den Fetus gegen die Gefahren für die Mutter abgewogen werden.(42) Hier ist die Sicherheit der Mutter vorrangig.(3)

Der Zeitpunkt der Entbindung sowie der Geburtsmodus im Falle einer PE sind abhängig von speziellen maternalen und fetalen Indikationen.(37) Bei einer schweren PE muss die Entbindung unverzüglich geplant werden, während man sich bei einer leichten PE für ein konservatives Management unter engmaschiger Kontrolle entscheidet.(2,8) Der Blutdruck, das Gewicht, die Proteinausscheidung über den Harn, die Thrombozytenanzahl sowie der fetale Status sollen kontrolliert werden. Das Vorhandensein von Symptomen wie Kopfschmerzen, epigastrische Schmerzen, visuelle Störungen und Proteinurie steigern sowohl das Risiko einer E

als auch das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung.(43) Die Entscheidung über eine Prolongation der Schwangerschaft muss immer wieder neu abgewogen werden.(41)

Entwickelt sich die PE nach der abgeschlossenen 37. SSW, ist die Entbindung indiziert.(4)

Bei einer schweren PE nach der 34.SSW ist eine rasche Entbindung notwendig.(43) Dasselbe gilt bei einem nachgewiesenen HELLP-Syndrom sowie bei einer schweren fetalen Wachstumsrestriktion < 5. Perzentile und gleichzeitiger pathologischer fetaler oder fetoplazentarer Blutströmung.(4) Die Morbidität und Mortalität später Frühgeborener ist im Gegensatz zu reif geborenen Kindern erhöht. Es hat sich aber gezeigt, dass sie mit jeder Woche des Gestationsalters sinken.(25) Das Risiko des intrauterinen Fruchttodes (IUFT) ist deutlich erhöht. Die IUFT-Rate beträgt am Ende einer gesunden Schwangerschaft 3/1000, bei milder PE 9/1000 und bei schwerer PE 21/1000.(4)

Vor allem bei einer PE vor der 34. SSW stellt der optimale Zeitpunkt für die Geburt ein Dilemma dar.(44) Zu diesem Zeitpunkt ist die fetale Lungenreifung noch nicht abgeschlossen. Diese kann mit der Gabe von Korticosteroiden unterstützt werden.(45) Es gibt jedoch eine Reihe von maternalen Indikationen für eine dringliche Schwangerschaftsbeendigung, siehe dazu Tabelle 4. Die Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung muss gegen den Wert des Abschlusses der RDS-Prophylaxe in jedem Einzelfall abgewogen werden.(4)

Tabelle 4 maternale Indikationen zur Entbindung vor der 34.SSW(4)

Therapieresistente schwere Hypertonie
Therapieresistente Niereninsuffizienz
Kardiale Dekompensation
Akutes Lungenödem
Disseminierte intravasale Gerinnung
Persistierende schwere Oberbauchschmerzen
Neu aufgetretene schwere zentral-nervöse Symptome
Eklampsie

Eine PE vor der 24. SSW geht mit erheblichen maternalen und fetalen Komplikationen einher, in diesem Fall steht die Vermeidung maternalen Komplikationen im Vordergrund.(4)

Sowohl bei einer milden PE als auch bei einer schweren Verlaufsform sollte eine vaginale Entbindung versucht werden. Im Allgemeinen stellt eine schwere PE keine Indikation für eine Sectio caesare dar.(3) Hier muss das mit einer schweren PE einhergehende Operationsrisiko der Mutter bedacht werden.(2) Erst wenn eine vaginale Entbindung nicht innerhalb einer akzeptablen Zeit möglich ist, sollte die Entbindung mittels Sectio angedacht werden.(41) Eindeutige Gründe für eine Sectio sind ein ungünstiger Bishop-score, eine anormale Kindslage, fetaler Distress oder Blutungen, nicht jedoch die PE per se.(37)

1.6 Medikamentöse Therapie der hypertensiven Erkrankungen

1.6.1 Antihypertensive Therapie

Ziel der antihypertensiven Therapie ist primär die Verbesserung des maternalen Outcomes. Vor allem gilt es, die Mutter vor schweren zerebro- / kardiovaskulären Komplikationen zu schützen. An erster Stelle ist hier die lebensbedrohliche mütterliche Hirnblutung zu nennen.(2,4) Aber auch das ungeborene Kind profitiert indirekt durch die Therapie, da durch sie die Prolongation der Schwangerschaft erlaubt wird, was sich wiederum positiv auf die fetale Reife auswirkt.(41)

Die Einleitung der antihypertensiven Therapie sollte nicht vor anhaltenden Blutdruckwerten ≥ 150 mmHg systolisch und/oder ≥ 100 mmHg diastolisch, aber spätestens bei Blutdruckwerten von $\geq 160/110$ mmHg begonnen werden.(4) Von Seiten des Kindes ist es wichtig, dass es zu keiner allzu raschen Blutdrucksenkung kommt, da dies, besonders bei vorbestehender Plazentainsuffizienz, fetalen Distress auslöst.(2) Die Zielblutdruckwerte sollten < 150 mmHg systolisch und $80 - 100$ mmHg diastolisch betragen.(4)

Besonders wichtig ist die Wahl von in der Schwangerschaft als sicher anzusehenden blutdruckregulierenden Medikamenten, da manche der Medikamente potenziell ungünstige Effekte auf den Fetus, die Mutter und/oder das Neugeborene haben können. Dies kann indirekt durch die Reduktion des uteroplazentaren Blutflusses oder auch direkt durch Beeinflussung des umbilikalen oder fetalen Kreislaufes passieren.(4,43)

Tabelle 5 schafft einen Überblick über die verschiedenen Medikamente zur Blutdrucksenkung und deren Eignung zur Anwendung während der Schwangerschaft.

Tabelle 5: Langzeitbehandlung mit oralen Antihypertensiva(4,46)

Medikament	In der SS	Dosierung	Anmerkung
α-Methyldopa	geeignet	250-500mg oral (2-4x/d) max 2g/d	Mittel 1. Wahl
Selektive β-1-Rezeptor-blocker	eingeschränkt	25-100mg/d	Erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion (Metoprolol: Mittel 1.Wahl)
Nifepidin retard	eingeschränkt	20-60mg ret. oral max. 120mg/d	Keine teratogenen Effekte nachgewiesen
Diuretika	Nicht geeignet		Beeinträchtigung der uteroplazentären Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion
ACE-Hemmer	Nicht geeignet		Fetopathie, Oligohydramnion, IUGR, kardiovaskuläre und zentral nervöse Fehlbildungen, Nierenversagen beim Neugeborenen (46)
Angiotensin AT1-Antagonisten	Nicht geeignet		Oligohydramnion, Schädelknochenhypoplasie, potentiell teratogen und nephrotoxisch fürs Neugeborene
Alle anderen Antihypertensiva	Nicht geeignet		Ungenügende Informationen über die Anwendung in der Schwangerschaft

α-Methyldopa ist das bevorzugt verwendete Medikament zur Senkung des Blutdruckes in der Schwangerschaft, basierend auf einer über 20-jährigen Überwachung nach dem Verkauf, verschiedenen kontrollierten Studien und dem längsten Follow-up von 7,5 Jahren bei den Neugeborenen.(36,41) In dieser Studie konnten keine Langzeiteffekte bei den Kindern, welche intrauterin α-Methyldopa ausgesetzt waren, nachgewiesen werden. Weder der uteroplazentare Blutfluss noch die fetale Hämodynamik werden durch dieses Medikament beeinflusst.(41) Durch Methyldopa entstehende Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Sedation, verschwommene Sicht und Depressionen sein, weswegen das Medikament bei vorbestehender Depression nur mit Vorsicht verabreicht werden darf.(47)

Wird die Behandlung mit α -Methyldopa nicht gut toleriert, kann alternativ Labetalol, ein β -Blocker, verwendet werden.(41) Mit der Verwendung von β -Blockern wird aber eine erhöhte Rate von fetaler Wachstumsrestriktion assoziiert.(44) Es hat sich auch gezeigt, dass diese Medikamente einen ungünstigen Einfluss auf die uteroplazentare und fetale Hämodynamik haben.(43) Nebenwirkungen wie Bradykardie, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Übelkeit und Kopfhautkribbeln können durch Labetalol hervorgerufen werden. Kontraindikationen für die Verabreichung dieses Medikamentes sind Asthma und chronische Obstruktionen der Atemwege.(47)

Die Erfahrung mit dem Einsatz von Calcium-Antagonisten, Nifedipin, ist begrenzt. Der Großteil der Daten bezieht sich auf den Einsatz in der späten Schwangerschaft. Eine Studie über die Verabreichung dieses Medikamentes im ersten Trimester hat keine große Teratogenität nachgewiesen.(41,48) Für die Anwendung von Nifedipin sprechen auch seine antikonvulsive Wirkung und die Hemmung der Thrombozytenaggregation.(2) Nifedipin kann innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung starke Kopfschmerzen hervorrufen. Weitere Nebenwirkungen sind Tachykardie, Erröten und Obstipation. Bei einer Aortenstenose ist Nifedipin kontraindiziert.(47)

Der Einsatz von Diuretika während der Schwangerschaft ist umstritten, da diese Medikamente durch eine Reduktion des Plasmavolumens zu einer fetalen Wachstumsrestriktion führen kann.(4,41) Frauen, deren chronische Hypertonie bereits vor der Schwangerschaft mit Diuretika behandelt wurde, dürfen diese in der Schwangerschaft weiterhin einnehmen, sofern sie auch in der frühen Schwangerschaft, vor der 20. SSW, genommen wurden.(41,43) Bei salzsensitivem Hypertonus und links-ventrikulärer diastolischer Dysfunktion kann der Einsatz von Diuretika ebenfalls sinnvoll sein.(43) Gibt es eine eindeutige Indikation zur Gabe von Diuretika, sind sie in der Schwangerschaft nicht kontraindiziert, außer in einem Setting mit reduzierter uteroplazentaren Perfusion, wie es bei einer PE oder IUGR der Fall ist.(41) Gibt es Zeichen einer PE oder einer fetalen Wachstumsrestriktion muss die Gabe allenfalls beendet werden.(43)

Weder ACE-Hemmer noch Angiotensin-Rezeptor-Blocker dürfen wegen ihrer Assoziation mit schweren fetalen Fehlbildungen in der Schwangerschaft verabreicht werden.(36)

Die Verabreichung von ACE-Hemmern im 2. und 3. Trimenon können eine Fetopathie verursachen. Dazu zählen verschiedene Konditionen, wie Oligohydramnion, IUGR, Hypocalvaria, Fehlbildungen der Nieren, Anurie sowie Nierenversagen und Tod des Neugeborenen.(41,46) Die Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Trimenons erhöht das Risiko kardiovaskulärer Fehlbildungen, wie atriale und ventriculare Septumdefekte, persistierender Ductus arteriosus und Pulmonalstenosen. Es kommen auch Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, wie Hydrocephalus, Microcephalus und Spina bifida gehäuft vor. Ebenso erhöht ist die Rate gastrointestinaler, musculoskeletare und urologischer Fehlbildungen.(46)

1.6.2 Antikonvulsive Therapie

Bei der antikonvulsiven Therapie gilt die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der E als erste Wahl. Seine Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten konnte in mehreren Studien bewiesen werden.(2-4)

Magnesiumsulfat reduziert das Risiko einer Eklampsie bei Frauen mit PE um mehr als die Hälfte.(44)

Die genaue Wirkungsweise von Magnesiumsulfat ist nicht vollständig geklärt. Es scheint lokale zerebrale Effekte zu haben, wie eine Vasodilation, durch die es zu einer Reduktion der zerebralen Ischämie kommt.(2,49) Ein möglicher Mechanismus, der zur Vasodilation führt ist die Relaxion der glatten Muskelzellen. Eine generalisierte Wirkung auf glatte Muskelzellen, einschließlich der peripheren Gefäße und dem Uterus, wäre eine Erklärung für seine antihypertensive und tokolytische Wirkung. Dies scheint aber unwahrscheinlich zu sein. Eine alternative Erklärung könnte die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat Rezeptoren im Gehirn sein. Eine Asphyxie bewirkt die Aktivierung dieser Rezeptoren, wodurch es zum Kalzium-Einstrom in die Neuronen und dadurch zu Zellschäden kommt.(49)

Im Vergleich mit anderen Medikamenten zeigen sich deutliche Vorteile bei der Behandlung mit Magnesiumsulfat. Das Risiko neuerlicher Anfälle ist deutlich

niedriger als bei Diazepam, Phenytoin und einem lytischen Cocktail. Ebenso ist die maternale Mortalität niedriger als bei Diazepam. Verglichen mit Phenytoin zeigen sich ein niedrigeres Risiko der Pneumonie und einer notwendigen Beatmung sowie einen Benefit für das Kind. Der lytische Cocktail hat keinen Platz in der Behandlung der E.(44)

Die intravenöse Therapie mit Magnesiumsulfat wird mit einer Initialdosis von 4-6 g begonnen, appliziert in verdünnter Form über 15-20 Minuten mittels Spritzenpumpe oder Kurzinfusion und wird mit einer Erhaltungsdosis von 1g/h fortgeführt. (2,4) Da Magnesiumsulfat ausschließlich über die Niere eliminiert wird, muss bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis verringert werden.(2,41) Bei zu hohem Plasmaspiegel kann es zum Verlust der Sehnenreflexe, zur Atemdepression, zu Herzrhythmusstörungen bis hin zu Herzstillstand und Atemlähmung kommen.(2)

1.6.3 Prophylaxe

Eine primäre Prophylaxe ist aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese der PE kaum möglich. Eine durch Screeninguntersuchungen definierte Gruppe von Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PE sollte Ziel einer sekundären Prophylaxe sein.(2) Diese Frauen bedürfen einer engmaschigen klinischen und laborchemischen Kontrolle, um die Entwicklung von krankheitsspezifischen Veränderungen in einem frühen Stadium zu erkennen.(41)

1.6.3.1 Antikoagulative Therapie

Antikoagulative Medikamente sind mit einer deutlichen Reduktion des Risikos, sowohl für die Entwicklung einer PE als auch für das Risiko einer notwendigen Entbindung vor der 34. SSW verbunden. Ebenso wird auf fetaler Seite das Risiko einer Wachstumsrestriktion, einer Todgeburt sowie des Todes nach der Geburt minimiert.(50)

Studien über die Pathophysiologie der PE haben eine Inbalance zwischen zirkulierendem Prostaglandin, Prostacyclin und Thromboxan identifiziert.(47) Niedrig dosiertes Aspirin wirkt dieser Inbalance entgegen, da es die Synthese von Thromboxan deutlich stärker hemmt als die Synthese von Prostacyclin. Dadurch entsteht aus der Arachidonsäure mehr Prostacyclin.(1) Niedrig dosiertes Aspirin

hemmt die Thrombozytenaggregation und führt zu einer Dilation der Blutgefäße, des Weiteren ist sein anti-inflammatorischer Effekt wichtig.(47) Die genaue Dosis ist derzeit noch Thema vieler Studien. Die häufig empfohlene Dosis liegt bei 50-150 mg/Tag Aspirin. Diese Anwendung gilt als sicher in der Schwangerschaft.(51) In Deutschland hat sich eine Dosis von 100 mg/Tag etabliert. Eine generelle Prophylaxe mit Aspirin ist nicht indiziert.(4) Besonders signifikant ist der positive Effekt, wenn Frauen mit einem erhöhten Risiko für PE bereits vor der 16. SSW die Prophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin erhalten.(51)

Neben dem positiven Effekt von Aspirin wird auch der Einsatz von niedermolekularem Heparin diskutiert. Bei Schwangeren, die an einer Thrombophilie leiden, konnte ein verbessertes Outcome im Bezug auf Schwangerschaftskomplikationen durch die Verabreichung von niedermolekularem Heparin festgestellt werden.(52) Ebenso konnte ein Benefit für Frauen, die an einem APS leiden, nachgewiesen werden. In weiterer Folge wurde untersucht, ob sich die Gabe von niedermolekularem Heparin alleine oder in Kombination positiv auf das Outcome bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für PE auswirkt.(51) Neben seiner gerinnungshemmenden Wirkung verfügt Heparin auch über antiinflammatorische Effekte. So hemmt es z.B. die Adhäsion der Leukozyten an Endothelzellen, die Sekretion von L-, E- und P-Selektin und die durch den Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) stimulierte Ausschüttung von ICAM-1.(52) Ein weiterer möglicher Mechanismus für die positive Wirkung des Heparins ist die Suppression der natürlichen Killerzellen, sowie die Beeinflussung der Signalwirkung von Interferon- γ und Wachstumsfaktoren.(51) Heparin ist ein Modulator für EGF (endothelial growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor).(52)

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination von niedermolekularem Heparin mit niedrig dosiertem Aspirin, vor allem wenn es bereits früh in der Schwangerschaft verabreicht wird, vorteilhafter ist, als die alleinige Gabe von niedrig dosiertem Aspirin.(51)

1.6.3.2 Supplementation von Antioxidantien, Kalzium und Ω -3-Fettsäuren

Oxidativem Stress wird eine Rolle in der Pathogenese der PE zugesprochen. Durch überschießende Lipidperoxidation, welche durch freie Radikale initiiert wird, kommt es zur Schädigung der Zellmembran von Endothelien, Leukozyten und Thrombozyten. Antioxidantien schützen die Zellmembranen, indem sie die von freien Radikalen generierte Energie absorbieren.(2) In Studien hat sich aber gezeigt, dass die Verabreichung der Antioxidantien Vitamin C und E keinen protektiven Effekt hat, sondern sie sogar schädlich sein kann.(36) Es wurde eine erhöhte Rate an Kindern, welche zu früh oder mit zu niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden, beobachtet. Deswegen ist der Einsatz von hochdosierten Antioxidantien während der Schwangerschaft nicht gerechtfertigt.(44,53)

Der Verabreichung von Kalzium könnte in der Prävention der PE eine Rolle zukommen. Eine zu geringe Kalziumzufuhr indiziert die Erhöhung des Parathormonspiegels, wodurch der Kalziumspiegel in den glatten Muskelzellen steigt und so die Entstehung einer Hypertonie begünstigt.(2) In Studien hat sich aber gezeigt, dass die Verabreichung von Kalzium weder die Inzidenz oder die Schwere der PE verringert, noch den Zeitpunkt der Erstmanifestation verzögert.(41) Die Verabreichung von Kalzium könnte bei Frauen, mit verminderter Kalziumzufuhr, z.B. in Entwicklungsländern, sinnvoll sein.(2,44)

Ebenfalls beschäftigten sich Studien mit einem möglichen positiven Effekt durch die prophylaktische Verabreichung von Magnesium, Zink oder Fischöl.(3) Fischöl enthält die essentiellen Ω -3-Fettsäuren, welche Vorläufer des Prostazyklins sind. Sie hemmen kompetitiv die Arachidonsäure, welche wiederum der Vorläufer von Thromboxan ist. (2) Bei den Studien konnte kein oder nur ein minimaler Benefit festgestellt werden. Die routinemäßige prophylaktische Verabreichung von Zink, Magnesium oder Fischöl wird nicht empfohlen.(3)

2 Material und Methoden

Es wurden die Daten von insgesamt 204 Frauen, die im Zeitraum 2010 - 2012 an der Universitätsklinik Graz entbunden und an einer HES gelitten haben, aus den Dokumentationsprogrammen Medocs und PIA erhoben. Diese Daten wurden zunächst in Microsoft Excel 2007 dargestellt und anschließend in SPSS V23 übertragen. Mit SPSS V23 wurden die Daten deskriptiv dargestellt und mittels parametrischer und non-parametrischer Verfahren ausgewertet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Excel 2007.

2.1 Statistische Aufarbeitung

Zur Vorraussetzungsprüfung wurden die metrischen Daten mittels Kolmogrov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Für die Daten, die normal verteilt waren, wurden in weiterer Folge parametrische Verfahren (T-Test) durchgeführt. Mit jenen Daten, die nicht normalverteilt waren, wurde weiter wie mit ordinalen Daten verfahren und es wurden non-parametrische Verfahren (Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Tests) angewandt. Das Alter der Frauen in unserem Patientenkollektiv war normalverteilt, die restlichen metrischen Daten (BMI, SSW bei Geburt, Parität, pp Krankenhausaufenthalt in Tagen) nicht.

Deskriptive Statistik: Deskriptiv wurden abhängig von der Verteilung Mittelwert, Standardabweichung oder Median der metrischen Daten berechnet. Bei ordinalen Daten wurden die mittleren Ränge, bei nominalen die Häufigkeiten dargestellt.

Analytische Statistik: Die Signifikanztests der Unterschiedshypothesen erfolgten mit Chi-Quadrat-Tests und Fishers-Exakt-Tests bei nominalen Daten, Mann-Whitney-U-Tests bei ordinalen Daten und T-Tests bei metrischen Daten. Das statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 festgelegt. Der Zusammenhang zwischen HES und der SSW bei der Entbindung wurde mittels linearer Regression berechnet.

2.2 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 28-265 ex 15/16).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

Die Frauen in unserem Patientenkollektiv haben im Durchschnitt ein Alter von 31,5 Jahren (SD = 5,74), die jüngste war 17 Jahre, die älteste war 45 Jahre alt.

Die Frau mit dem geringsten Gewicht hatte einen BMI von 16,2, bei der Frau mit dem meisten Gewicht betrug der BMI 62. Der Median liegt bei 25,45.

Es wurde erhoben, in welcher SSW die Frauen eine HES entwickelten. Die Patientin die am frühesten erkrankte, war in der 21. SSW, bei ihr kam es zur Ausstoßung der Frucht. Die Patientin, die am spätesten erkrankte, war zum Zeitpunkt der Entbindung in der 42. SSW. Der Median des Gestationsalters liegt bei der 37.SSW.

Des Weiteren wurde die Parität der Frauen erhoben. Die niedrigste Parität war 1, die höchste 6. Der Median liegt bei 1.

3.1.1 Dauer des postpartalen Krankenhausaufenthaltes

Die Patientin mit dem kürzest notwendigen postpartalen (pp) Krankenhausaufenthalt konnte nach 2 Tagen in die häusliche Pflege entlassen werden. Die Patientin bei der die längste pp Behandlung notwendig war, befand sich 27 Tage in stationärer Behandlung. Der Median lag bei 6 Tagen.

3.1.2 Diagnose am Ende der Schwangerschaft

Von den 204 Patientinnen die an HES litten, beendeten 88 Patientinnen (43,12%) die Schwangerschaft mit der Diagnose leichte PE, 45 Patientinnen (22,05%) mit der Diagnose schwere PE, 22 Patientinnen (10,78%) mit der Diagnose Pfropf-PE, 45 Patientinnen (22,05%) mit der Diagnose HELLP-Syndrom und 4 Patientinnen (1,96%) mit der Diagnose E.

31 Patientinnen (15,19%) von den insgesamt 204 entwickelten bereits am Beginn ihrer Schwangerschaft eine SIH.

Von diesen 31 Patientinnen (100%) beendeten 22 Patientinnen (71,06%) die Schwangerschaft mit der Diagnose leichte PE, 4 Patientinnen (12,92%) mit der Diagnose schwere PE, 4 Patientinnen (12,92%) mit der Diagnose HELLP-Syndrom und 1 Patientin (3,23%) mit der Diagnose E.

3.1.3 Risikofaktoren

In der folgenden Tabelle 6 wird dargestellt, bei wie vielen der insgesamt 204 Frauen ein oder mehrere für die PE prädisponierende Risikofaktoren festgestellt werden konnten.

Tabelle 6: Häufigkeit der Risikofaktoren

Risikofaktor	Absolut (n)	Relativ (%)
Proteinurie	60	29,4
Präexistenter Hypertonus	38	18,6
Adipositas	34	16,7
APS	29	14,2
GDM	22	10,8
Diabetes	18	8,8
Thrombophilie	15	7,4
St.p.PE	10	4,9
Immunologische Erkrankung	7	3,4
Nieren Erkrankung	4	2
St.p. HELLP	3	1,5

Außerdem wurde erhoben bei wie vielen der Patientinnen ein Nikotinabusus in der Schwangerschaft vorlag. 14 Frauen (6,9%) haben in der Schwangerschaft geraucht.

3.1.4 Zwillingschwangerschaften

In unserem untersuchten Patientenkollektiv, welches 204 Frauen umfasste, gab es 28 Zwillingschwangerschaften (13,72%) und 176 Einlingschwangerschaften (86,28%). Von den 28 Frauen, die eine Zwillingschwangerschaft hatten, litten 8 Frauen (28,56%) an einem präexistenten Hypertonus und 3 Frauen (10,71%) an einer SIH.

Von diesen 28 Frauen, bei denen eine Zwillingschwangerschaft vorlag, beendeten 14 Frauen (50,00%) die Schwangerschaft mit der Diagnose schwere PE, 7 Frauen (25,00%) mit der Diagnose Pfropf-PE, 5 Frauen (17,85%) mit der Diagnose HELLP-Syndrom und 1 Frau (3,57%) mit der Diagnose E.

3.1.5 Überblick über die medikamentöse Therapie

Die Patientinnen, bei denen eine antihypertensive Therapie während der Schwangerschaft notwendig war, erhielten am häufigsten α -Methyldopamin, 31 Patientinnen (15,2%) nahmen dieses Medikament ein. 30 Patientinnen (14,7%) wurden mit α - β -Blockern behandelt und 2 Patientinnen (1,0%) wurden mit einem Ca-Antagonisten behandelt. Antihypertensive Medikamente, die nur sehr eingeschränkt oder gar nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet sind, wurden nur von sehr wenigen Patientinnen eingenommen. 3 Patientinnen (1,5%) nahmen AT1-Antagonisten ein, 2 Patientinnen (1,0%) nahmen α -Blocker ein, 2 Patientinnen (1,0%) nahmen Diuretika ein, 1 Patientin (0,5%) nahm β -Blocker ein und 1 Patientin (0,5%) nahm ACE-Hemmer.

Die Patientinnen erhielten teilweise während der Schwangerschaft eine prophylaktische Therapie mit Aspirin und/oder Heparin. 31 Patientinnen (15,2%) nahmen während der Schwangerschaft Aspirin, 34 Patientinnen (16,7%) wurden mit Heparin behandelt.

26 Patientinnen (12,7%) benötigten eine akute intravenöse (i.v) antikonvulsive Therapie mit Magnesiumsulfat in der Peripartalperiode.

Manche Frauen erhielten während der Schwangerschaft weitere Begleitmedikamente, diese werden, genauso wie die oben besprochenen Medikamente, in der folgenden Tabelle 7 angeführt.

Tabelle 7: Häufigkeit der während der Schwangerschaft verabreichten Medikamenten im gesamten Patientenkollektiv

Medikament	Absolut (n)	Relativ (%)
Antihypertensiva		
α-Methyldopamin	31	15,2
α-β-Blocker	30	14,7
AT1-Antagonist	3	1,5
α-Blocker	2	1,0
Diuretika	2	1,0
Ca- Antagonist	2	1,0
β-Blocker	1	0,5
ACE-Hemmer	1	0,5
Prophylaxe		
Heparin	34	16,7
Aspirin	31	15,2
Akut Therapie		
Magnesium i.v.	26	12,7
Weitere Begleitmedikamente		
Folsäure	65	31,9
Multivitaminpräparate	37	18,1
Kortikosteroide	22	10,8
Benzodiazepine	8	3,9
Vitamin B	3	1,5

3.1.6 Geburtsmodus

Es wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit die verschiedenen Geburtsmodi (vaginal, primäre Sectio, sekundäre Sectio) in unserem Patientenkollektiv mit HES vorkamen. 62 Frauen (32%) entbanden vaginal, 90 Frauen (46%) hatten eine primäre Sectio und 44 Frauen (22%) benötigten eine sekundäre Sectio, was bedeutet, dass insgesamt 134 (68%) mittels Sectio entbunden haben.

Von den Frauen, die eine leichte PE entwickelten, konnten 42 (48,3%) vaginal entbinden, bei 24 Frauen (27,6%) wurde eine primäre Sectio durchgeführt und bei 21 Frauen (24,15%) wurde eine sekundäre Sectio durchgeführt.

In der Gruppe der Patientinnen mit einer schweren PE konnten 10 Frauen (22,3%) vaginal entbinden, 22 Frauen (49,06%) entbanden mittels primärer Sectio und 13 Frauen (28,99%) mittels sekundärer Sectio.

Von den Patientinnen mit einer Ppropf-PE konnten nur 2 (9,1%) vaginal entbinden, 15 Patientinnen (68,25%) benötigten eine primäre Sectio und 5 (22,75%) eine sekundäre Sectio.

Von den Patientinnen, die ein HELLP-Syndrom entwickelten, konnten 5 Patientinnen (13,15%) vaginal entbinden, 28 Patientinnen (73,64%) entbanden mittels primärer Sectio und 5 mittels sekundärer Sectio (13,15%).

In der Gruppe der Frauen mit E gab es 3 (75%) vaginale Entbindungen und 1 Patientin (25%) benötigte eine primäre Sectio. Dies wird in der folgenden Abbildung 2 graphisch dargestellt.

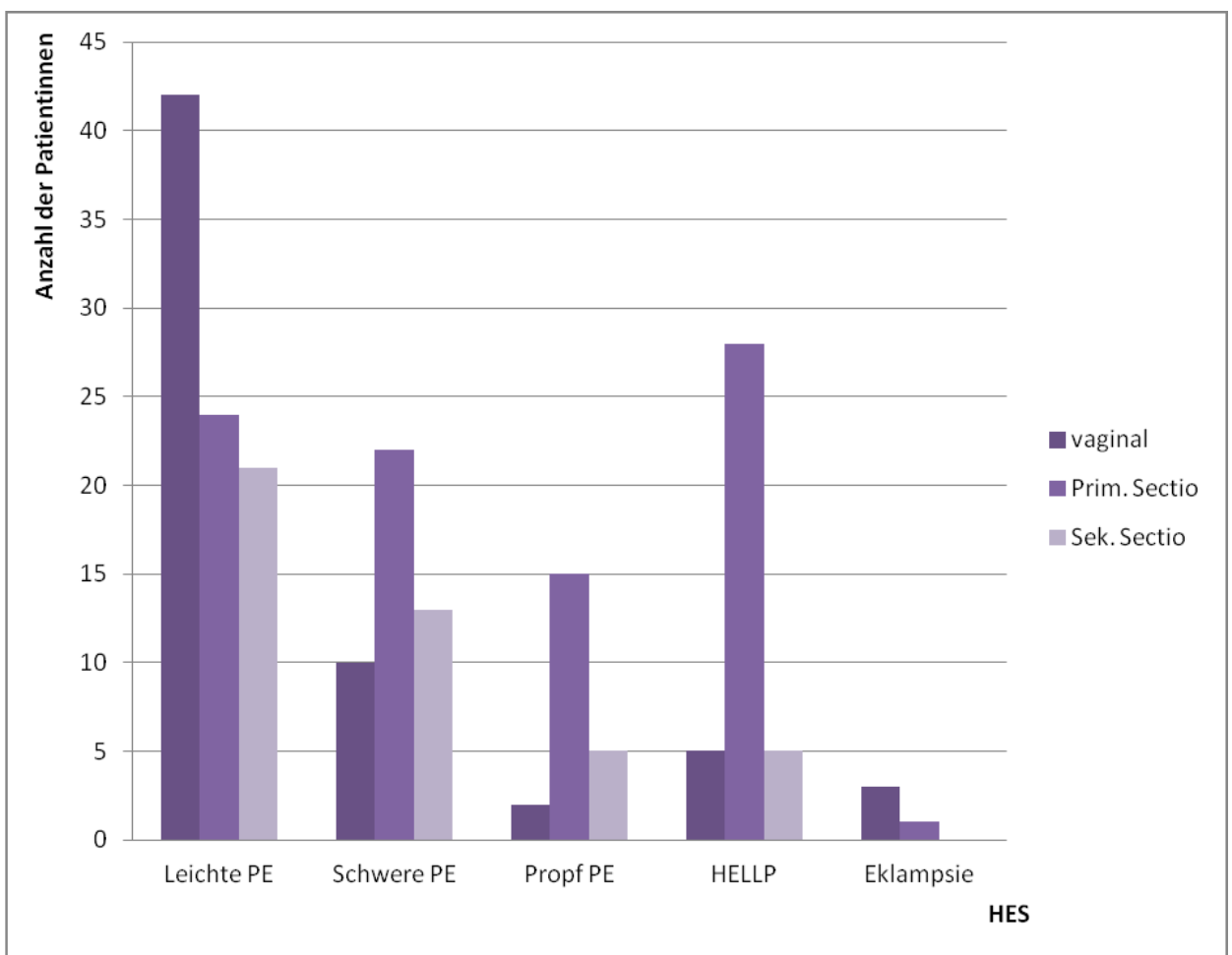


Abbildung 2: Geburtsmodus

3.2 Ergebnisse auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen

3.2.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Risikofaktoren

Es wurde geprüft, ob sich bei den Patientinnen in unserem Patientenkollektiv, die eine HES entwickelten, gehäuft Risikofaktoren feststellen ließen.⁶

Überprüft wurde, ob sich bei Frauen, die an einer HES, wie präexistenter Hypertonie, SIH, leichter PE, schwerer PE, Pfropf-PE, HELLP-Syndrom und E, leiden, gehäuft Risikofaktoren wie immunologische Erkrankungen, Nierenerkrankungen, APS, Adipositas, Diabetes, St.p. PE, St.p. HELLP-Syndrom und St.p. E feststellen lassen.

Dabei hat sich gezeigt, dass Frauen die an einem APS litten, gehäuft eine Pfropf-PE und ein HELLP-Syndrom entwickelten. Der häufigste Co-Risikofaktor der gemeinsam mit einem APS vorkam, war wie aus der folgenden Tabelle 8 hervorgeht, ein präexistenter Hypertonus. Nicht nur speziell bei einem APS, sondern auch bei immunologische Erkrankungen im Allgemeinen zeigte sich eine Korrelation mit HES. Vor allem gab es in der Gruppe der Frauen, die eine schwere PE entwickelten, signifikant mehr Frauen, bei denen eine immunologische Erkrankung bereits bekannt war ($p = .030$).

Tabelle 8: Signifikante Korrelationen zwischen Antiphospholipidsyndrom und HES

	Pat. ohne APS	Pat. mit APS	Gesamt	p-Wert
Pfropf-PE	14	10	24	$p = .000$
HELLP	44	1	45	$p = .007$
Präex. Hyperonus	27	11	38	$p = .008$

Wie in Tabelle 9 veranschaulicht wird, besteht ein weiterer signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und HES. Frauen, die stark übergewichtig waren, entwickelten vermehrt eine Pfropf-PE und ein HELLP-Syndrom. Eine signifikante Korrelation zeigte sich bei den Risikofaktoren Adipositas und GDM.

⁶ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 9: Signifikante Korrelation zwischen Adipositas und HES

	Pat. ohne Adipositas	Pat. mit Adipositas	Gesamt	p-Wert
Pfropf-PE	16	8	24	p = .036
HELLP	43	2	45	p = .012
GDM	14	8	22	p = .015

Außerdem hat es sich gezeigt, dass Diabetikerinnen häufig zusätzlich an einem präexistenten Hypertonus litten und eine Pfropf-PE entwickelten. Siehe dazu Tabelle 10.

Tabelle 10: Signifikante Korrelationen zwischen Diabetes und HES

	Pat. ohne Diabetes	Pat. mit Diabetes	Gesamt	p-Wert
Präex. Hyperonus	31	7	38	p = .050
Pfropf-PE	18	6	24	p = .010

Des Weiteren ergab unserer Arbeit, dass es bei Frauen, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft bereits eine PE entwickelt hatten, gehäuft zu einem SIH in der folgenden Schwangerschaft kam (p= .009).

Zusätzlich wurde geprüft, ob es bei bestimmten HES (leichte PE, schwere PE, Propf-PE, HELLP, E) Unterschiede in den Häufigkeiten von präexistenten Hypertonus, SIH, und GDM gibt.⁷

In der Gruppe der 94 Frauen, die eine leichte PE entwickelten, hatten 14 Frauen (14,89%) einen GDM. In der Gruppe der 63 Frauen, die eine schwere PE entwickelten, hatten 3 Frauen (4,76%) GDM. In der Gruppe der 24 Frauen, die eine Pfropf-PE entwickelten, hatten 3 (12,5%) Frauen einen GDM. In der Gruppe der 45 Frauen die ein HELLP-Syndrom entwickelten, hatten 3 (6,66%) Frauen einen GDM. Keine der 4 Frauen, die eine E entwickelten, litten an einem GDM.

⁷ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

In der folgenden Abbildung 3 wird veranschaulicht wie viele Patientinnen in den einzelnen Gruppen der HES zusätzlich einen GDM entwickelten.

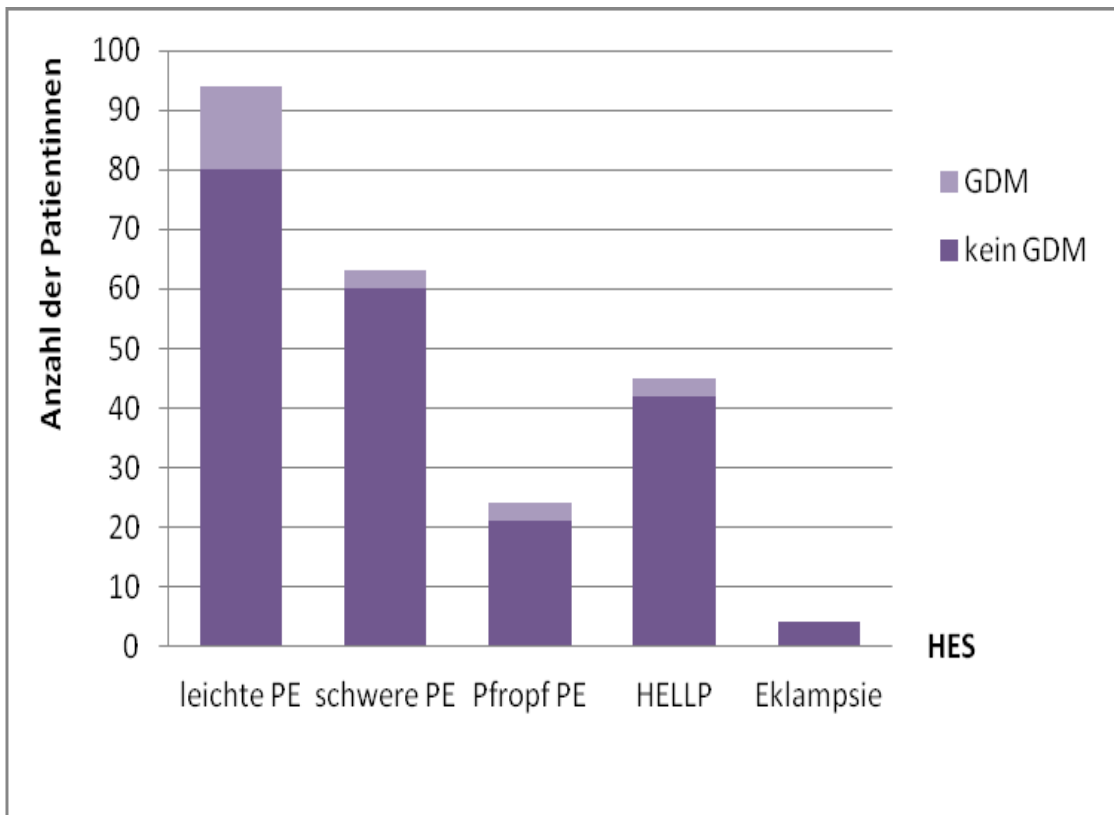


Abbildung 3: GDM bei HES

In der Gruppe der 94 Frauen, die eine leichte PE entwickelten, litten 10 Frauen (10,63%) an einem präexistendem Hypertonus. In der Gruppe der 63 Frauen, die eine schwere PE entwickelten, litten 5 Frauen (7,93%) an einem präexistendem Hypertonus. In der Gruppe der 45 Frauen, die ein HELLP-Syndrom entwickelten, litten 4 Frauen (8,88%) an einem präexistendem Hypertonus. Keine der 4 Frauen, die eine E entwickelte, litt an einem präexistendem Hypertonus.

In der folgenden Abbildung 4 wird sichtbar, wie viele Patientinnen bereits an einem präexistennten Hypertonus litten, bevor sie eine HES entwickelten.

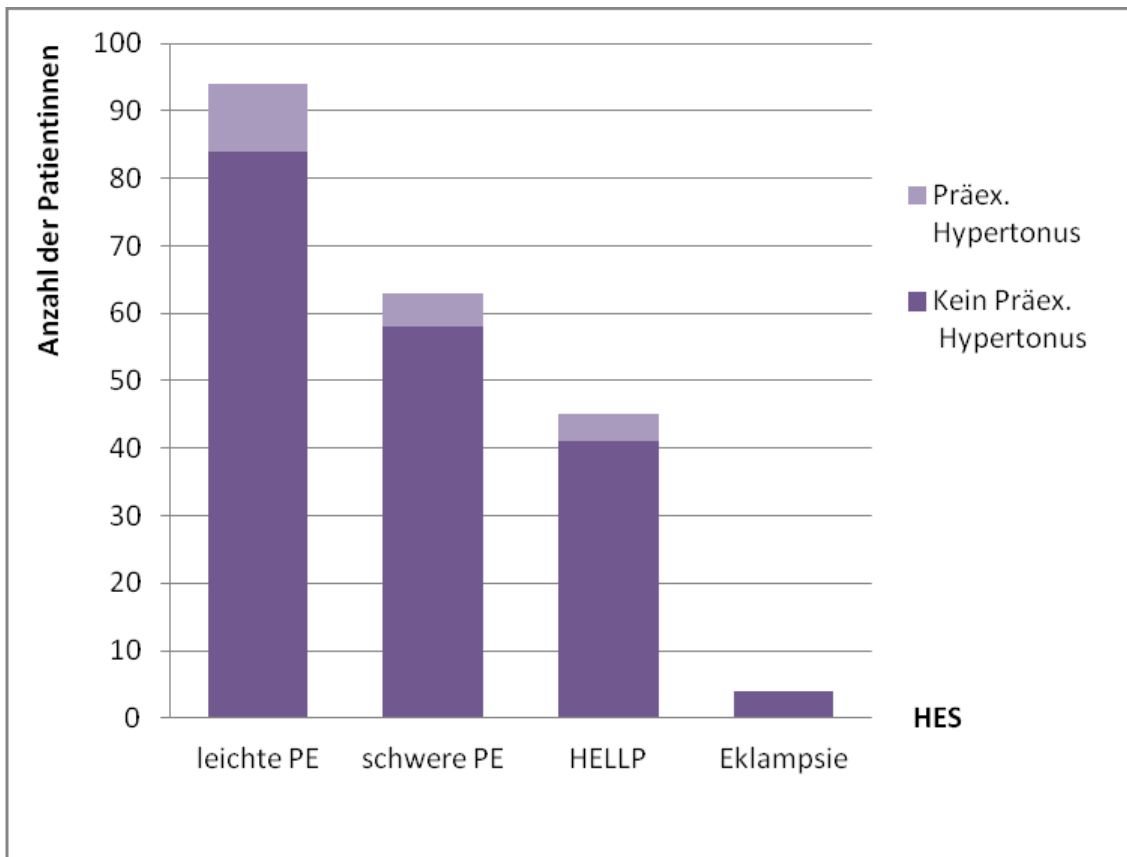


Abbildung 4: Präexistenter Hypertonus bei HES

In Tabelle 11 wird gezeigt, dass Frauen die an einem präexistennten Hypertonus litten, gehäuft eine leichte oder schwere PE entwickelten.

Tabelle 11: Signifikante Korrelationen zwischen einem präexistennten Hypertonus und HES

	Kein präex. Hypertonus	Präex. Hypertonus	Gesamt	p-Wert
Leichte PE	84	10	94	p = .007
Schwere PE	58	5	63	p = .011

In der Gruppe der 94 Frauen, mit einer leichten PE, entwickelten 23 Frauen (24,46%) davor eine SIH. In der Gruppe der 63 Frauen, mit einer schwere PE, entwickelten 5 Frauen (7,93%) davor eine SIH. In der Gruppe der 45 Frauen, mit einem HELLP-Syndrom, entwickelten 4 Frauen (8,88%) davor eine SIH. Von den 4 Frauen mit einer E, entwickelte 1 Frau (25,00%) davor eine SIH.

Die folgende Abbildung 5 zeigt, dass bei nur wenigen Patientinnen eine SIH diagnostiziert wurde bevor sich weitere HES entwickelten.

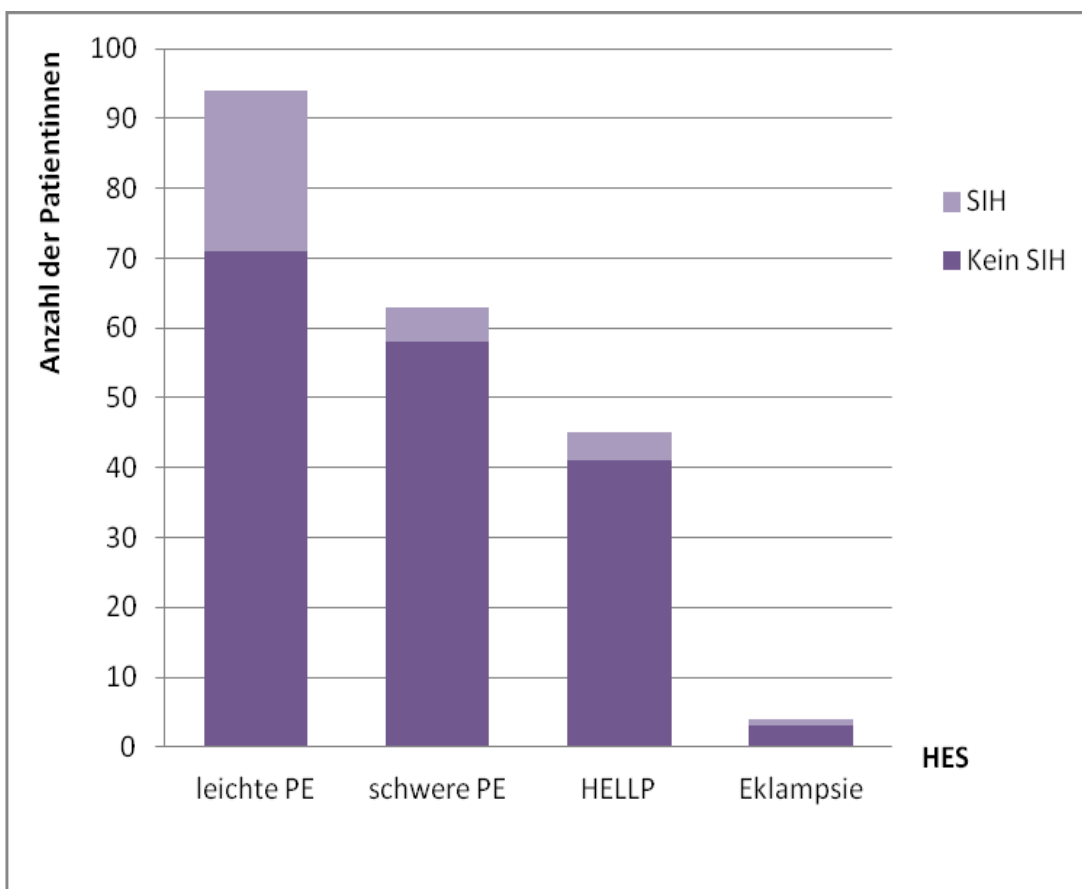


Abbildung 5: SIH bei HES

Diejenigen Patientinnen, die eine SIH hatten, entwickelten auch signifikant häufiger eine leichte PE ($p = .001$). Frauen mit einer leichten PE entwickelten aber in weiterer Folge seltener ein HELLP-Syndrom, verglichen mit jenen die eine schwerere Verlaufsform hatten ($p = .000$).

Des Weiteren wurde erhoben ob die Patientinnen in der Schwangerschaft geraucht hatten. Von insgesamt 204 Patientinnen konnte bei 14 Patientinnen (6,86%) ein Nikotinabusus erhoben werden. Es wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen HES und einem Nikotinabusus gibt.⁸ Signifikante Ergebnisse, welche in Tabelle 12 veranschaulicht werden, ergaben sich im Bezug auf die Entwicklung einer leichten PE und eines HELLP-Syndroms. Frauen, die während der Schwangerschaft geraucht hatten entwickelten häufiger eine leichte PE. Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass die Frauen, welche in der Schwangerschaft geraucht hatten seltener ein HELLP-Syndrom entwickelten.

Tabelle 12: Signifikante Korrelationen zwischen Nikotin und HES

	Kein Nikotin	Nikotin	Gesamt	p-Wert
Leichte PE	83	11	94	p = .013
HELLP	45	0	45	p = .043

3.2.1 Einlingsschwangerschaften vs. Zwillingschwangerschaften

Es wurde überprüft, ob sich Unterschiede zwischen der Gruppe der Frauen, die eine Einlingsschwangerschaft hatten, und der Gruppe der Frauen, die eine Zwillingschwangerschaft hatten, feststellen lassen.⁹

Weder im Bezug auf HES noch auf Risikofaktoren gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.2.2 Zusammenhang hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen mit früherer Entbindung

In unserem Patientenkollektiv konnte der Zeitpunkt der Entbindung bei 193 Frauen erhoben werden, davon hatten 40 Frauen (20,7%) eine early-onset PE und 153 (79,3%) eine late-onset PE.

In der Gruppe der Frauen mit einer early-onset PE benötigten 5 Frauen (12,5%) eine intensivmedizinische Behandlung, während es in der Gruppe der Frauen mit einer late-onset PE 7 Frauen (4,6%) waren.

⁸ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

⁹ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test und Fishers-Exakt-Test

Wir haben untersucht, ob Patientinnen mit HES früher entbinden. Dies konnte mittels linearer Regression bestätigt werden.¹⁰

Es hat sich gezeigt, dass es bei präexistentem Hypertonus ($\beta = -197$; $T = -2,33$; $p = .021$), schwerer PE ($\beta = -251$; $T = -2,33$; $p = .021$) und E ($\beta = -161$; $T = -2,17$; $p = .032$) zu einer früheren Entbindung kommt.

Des Weiteren wurde geprüft, ob es in den einzelnen Gruppen der Patientinnen mit HES (leichte PE, schwere PE, Propf-PE, HELLP, E) Unterschiede in den Häufigkeiten von Entbindungen vor der 34. SSW (= early-onset), im Gegensatz zu Entbindungen nach der 34.SSW (= late-onset), gibt.¹¹

Dabei hat sich gezeigt, dass Frauen, die eine leichte PE entwickeln, meist nach der 34. SSW entbinden. Im Gegensatz dazu entbinden Frauen, die eine schwere PE entwickeln, eher vor der 34. SSW. Das wird in Tabelle 13 veranschaulicht.

Tabelle 13: Signifikante Korrelationen zwischen HES und early-/late- onset

	Early-onset	Late-onset	Gesamt	p-Wert
Leichte PE	8	82	90	$p = .000$
Schwere PE	26	24	50	$p = .000$

3.2.1 Excurs: Fetales Outcome

3.2.1.1 Wachstumsrestriktion

Es wurde geprüft, ob eine ausgeprägte Wachstumsrestriktion < der 3. Perzentile bei HES gehäuft vorkommt.¹²

Es zeigte sich eine Signifikanz bei präexistentem Hypertonus und leichter PE.

Wie in der folgenden Tabelle 14 ersichtlich, kommt es sowohl bei den Kindern von Frauen, die an einem präexistenten Hypertonus litten, als auch bei den Kindern

¹⁰ Die abhängige Variabel SST bei Geburt wurde mit einem R-Quadrat von .325 signifikant vorhergesagt ($F_{7,182} = 7,67$; $p = .000$). 32,5% der Varianz des SST konnte somit vorhergesagt werden.

Als Prädiktoren dienten präexistenter Hypertonus, SIH, leichte PE, schwere PE, HELLP-Syndrom, Eklampsie und Proteinurie.

¹¹ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

¹² Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

von Frauen, die eine leichte PE entwickelten, gehäuft zu einer ausgeprägten Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile.

Bei SIH, schwerer PE, Pfropf-PE, HELLP-Syndrom und E zeigten sich keine Signifikanzen.

Tabelle 14: Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile bei HES

	Keine Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile	Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile	Gesamt	p-Wert
Präex. Hypertonus	26	10	36	p = .037
Leichte PE	85	7	92	p = .005

3.2.1.2 Tod des Kindes

Außerdem wurde überprüft bei welchen HES es gehäuft zum Tod des Kindes kommt.¹³

Es zeigte sich eine Signifikanz bei der E. Bei präexistentem Hypertonus, SIH, leichter PE, schwerer PE, Pfropf-PE und HELLP-Syndrom ließen sich keine Signifikanzen feststellen. Diesen Sachverhalt veranschaulicht Tabelle 15.

In unserem Patientenkollektiv verstarben 4 Kinder. In 2 Fällen entwickelte die Mutter eine E, in einem Fall eine schwere PE und in 1 weiteren Fall ein HELLP-Syndrom.

Tabelle 15: Tod des Kindes bei HES

	Kein Tod des Kindes	Tod des Kindes	Gesamt	p-Wert
Schwere PE	137	1	138	p= .321
HELLP	38	1	39	p= .586
Eklampsie	2	2	4	p = .002

¹³ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

3.3 Beschreibung der Gruppe der intensivpflichtigen Patientinnen

Von den insgesamt 204 Frauen in unserem Patientenkollektiv mussten 13 Frauen (6,37%) intensivmedizinisch behandelt werden.

Diese Patientinnen hatten im Durchschnitt ein Alter von 29,7 Jahren (SD = 4,6), die jüngste war 24 Jahre, die älteste war 41 Jahre alt.

Bei den erhobenen BMI-Werten war der niedrigste BMI 17,30 und der höchste 37,37.

Es wurde erhoben, in welcher SSW die Frauen eine HES entwickelten. Die Patientin, die am frühesten erkrankte war, in der 21. SSW, bei ihr kam es zur Ausstoßung der Frucht. Die Patientin, die am spätesten erkrankte, war zum Zeitpunkt der Entbindung in der 38. SSW.

Des Weiteren wurde die Parität der Frauen erhoben. Die niedrigste Parität war 1, die höchste 4.

3.3.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen am Ende der Schwangerschaft in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen

Von den 13 Patientinnen, die pp auf der Intensivstation behandelt werden mussten, beendeten 3 Patientinnen (23,07%) die Schwangerschaft mit der Diagnose schwere PE, 1 Patientin (7,69%) mit der Diagnose Ppropf-PE, 7 Patientinnen (53,83%) mit der Diagnose HELLP-Syndrom und 2 Patientinnen (15,38%) mit der Diagnose Eklampsie.

3.3.1 Risikofaktoren in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen

In der folgenden Tabelle 16 wird dargestellt, bei wie vielen der 13 Patientinnen, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten, ein oder mehrere für die PE prädisponierender Risikofaktoren festgestellt werden konnten.

Tabelle 16: Häufigkeiten der Risikofaktoren bei den 13 Intensivpatientinnen

Risikofaktor	Absolut (n)	Relativ (%)
Präex. Hypertonus	2	15,4
St.p.PE	2	15,4
Thrombophilie	2	15,4
GDM	1	7,7
APS	1	7,7
Adipositas	1	7,7
Diabetes	1	7,7

Keine der Frauen, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, hat während der Schwangerschaft geraucht.

3.3.2 Komplikationen in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen

In der Tabelle 17 wird dargestellt mit welcher Häufigkeit die einzelnen Komplikationen bei den 13 Frauen, die postpartal auf der Intensivstation behandelt werden mussten, aufgetreten sind.

Die Verteilung der Komplikationen pp im Bezug auf HES auf die 13 Intensivpatientinnen war wie folgt:

5 Patientinnen (38,5%) zeigten keine Komplikationen pp, 4 Patientinnen (30,8%) hatten jeweils 1 Komplikation pp, 1 Patientin (7,7%) hatte insgesamt 3 Komplikationen pp, 2 Patientinnen (15,4%) hatten jeweils insgesamt 4 Komplikationen pp, 1 Patientin (7,7%) hatte insgesamt 8 Komplikationen pp.

Tabelle 17: Häufigkeiten der Komplikationen pp bei den 13 Intensivpatientinnen

Komplikation	Absolut (n)	Relativ (%)
Exazerbation HELLP	2	15,4
Akutes Herzversagen	1	7,7
Kardiomyopathie	2	15,4
Perikarderguss	2	15,4
Pleuraerguss	3	23,1
ARDS	1	7,7
Lungenödem	1	7,7
Periphere PAE	1	7,7
TIA	1	7,7
Enzephalopathie	2	15,4
Eklamptischer Anfall	2	15,4
Intrazerebrales Hämatom	1	7,7
Ascites	1	7,7
Third spacing	1	7,7
Akutes Nierenversagen	1	7,7
Persistierender Hypertonus	1	7,7

Von den insgesamt 13 Patientinnen verbrachten 7 Patientinnen (53,8%) 2 Tage, 4 Patientinnen (30,8%) 3 Tage, 1 Patientin (7,7%) 5 Tage und 1 Patientin (7,7%) 8 Tage auf der Intensivstation.

Von den insgesamt 13 Patientinnen waren 3 Patientinnen (23,1%) intubiert und mussten künstlich beatmet werden. Die Beatmungsdauer lag zwischen 1 und 7 Tagen.

3.3.3 Überblick über die medikamentöse Therapie in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen

Teilweise erhielten die Patientinnen während der Schwangerschaft eine prophylaktische Therapie mit Aspirin und/oder Heparin. 5 Patientinnen (38,5%) nahmen während der Schwangerschaft Aspirin und weitere 5 Patientinnen (38,5%) wurden mit Heparin behandelt.

Von den Patientinnen, bei denen eine antihypertensive Therapie während der Schwangerschaft notwendig war, erhielten 2 Patientinnen (15,4%) α -

Methyldopamin. Weitere 2 Patientinnen (15,4%) wurden mit α - β -Blockern behandelt. Antihypertensive Medikamente, die nur sehr eingeschränkt oder gar nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet sind, wurden nur von sehr wenigen Patientinnen eingenommen. 1 Patientin (7,7%) nahm AT1-Antagonisten ein. 1 weitere Patientin (7,7%) nahm Diuretika ein.

4 Patientinnen (30,8%) benötigten eine akute intravenöse (i.v.) antikonvulsive Therapie mit Magnesiumsulfat in der Peripartalperiode.

Manche Frauen erhielten während der Schwangerschaft weitere Begleitmedikamente, diese werden, genauso wie die oben besprochenen Medikamente, in der folgenden Tabelle 18 angeführt.

Tabelle 18: Häufigkeit der während der Schwangerschaft verabreichten Medikamente in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen

Medikament	Absolut (n)	Relativ (%)
Prophylaxe		
Aspirin/ThromboASS	5	38,5
Heparin	5	38,5
Akut Therapie		
Magnesium i.v.	4	30,8
Antihypertensiva		
α -Methyldopamin	2	15,4
α - β -Blocker	2	15,4
AT1-Anatgonist	1	7,7
Diuretika	1	7,7
Weitere Begleitmedikamente		
Folsäure	3	23,1
Benzodiazepine	1	7,7
Kortikosteroide	1	7,7

3.4 Unterschiede zwischen den Gruppen der intensivpflichtigen versus der nicht-intensivpflichtigen Frauen

In der Abbildung 6 wird die Verteilung in den einzelnen Gruppen von Patientinnen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, und den Patientinnen, die das nicht benötigten, graphisch dargestellt. In der Gruppe der Frauen mit einer leichten PE benötigten 1 von 94 (1,1%) intensivmedizinische Betreuung, in der Gruppe der

Frauen mit einer schweren PE waren es 7 von 63 (11,2%), in der Gruppe der Frauen mit einer Ppropf-PE waren es 1 von 24 (4,2%), in der Gruppe der Frauen mit einem HELLP-Syndrom waren es 8 von 45 (17,8%) und in der Gruppe von Frauen mit einer E waren es 1 von 4 Patientinnen (25%).

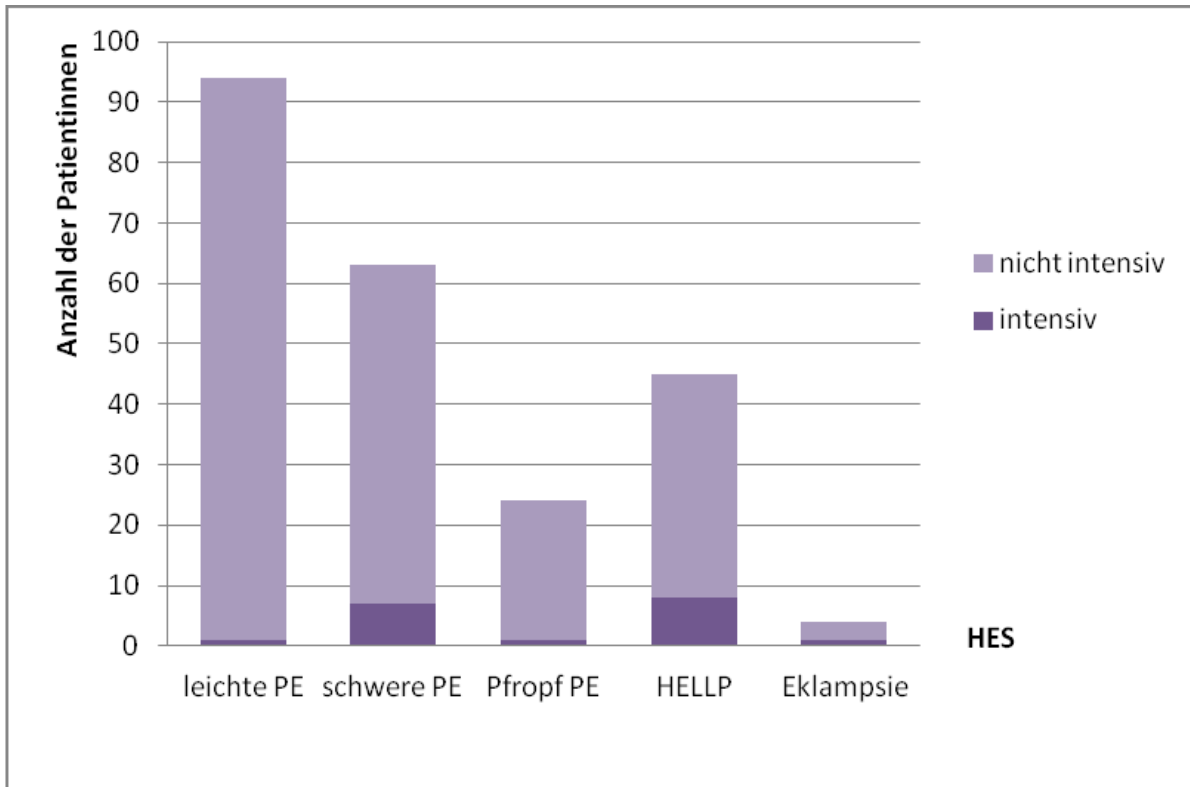


Abbildung 6: Verteilung der Patientinnen Aufenthalt intensiv - nicht intensiv

Zwischen der Gruppe der Frauen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, und der Gruppe der Frauen, bei denen ein Aufenthalt auf einer Intensivstation nicht notwendig gewesen ist, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Alter der Frauen ($p = .198$). Jene Frauen die auf der Intensivstation gelegen sind, haben im Durchschnitt ein Alter von 29,8 Jahren ($SD = 4,6$), die Frauen, die nicht auf der Intensivstation gelegen sind, haben im Durchschnitt ein Alter von 31,6 Jahren ($SD = 5,8$).¹⁴

¹⁴ Der Unterschied wurde mittels T-Test für unterschiedliche Stichproben berechnet. ($T = 1,35$, $df = 14,7$, $p = .198$). Aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengröße wurde das Ergebnis mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft und bestätigt.

Auch in Bezug auf den BMI, die Parität, den Geburtsmodus und die Dauer des pp Krankenhausaufenthalts unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich in der SSW bei der Entbindung ($U = 582$; $p = .020$). Jene Frauen, die auf der Intensivstation gelegen sind, haben früher entbunden als jene, die nicht auf der Intensivstation gelegen sind.¹⁵

Es wurde überprüft, ob sich zwischen der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen und der Gruppe jener Frauen, bei denen keine intensivmedizinische Behandlung notwendig war, signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit der Manifestation der einzelnen HES (SIH, leichter PE, schwerer PE, Propf PE, HELLP-Syndrom, E) feststellen ließen.¹⁶

Zusätzlich wurde überprüft, ob sich die beiden Gruppen in Bezug auf Vorhandensein eines präexistenten Hypertonus, einer Thrombophilie, eines GDMs und einer Proteinurie unterschieden.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit der leichten PE und des HELLP-Syndroms.

In der Häufigkeit der Manifestation der restlichen HES (SIH, schwere PE, Propf PE, E), sowie in der Häufigkeit des Vorhandenseins eines präexistenten Hypertonus, einer Thrombophilie, einem GDM und einer Proteinurie unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

Von den 94 Frauen, die eine leichte PE hatten, musste nur 1 intensivmedizinisch versorgt werden. Von den Frauen, die ein HELLP-Syndrom entwickelten, mussten signifikant viele postpartal auf der Intensivstation behandelt werden. Siehe dazu Tabelle 19.

¹⁵ Die Prüfung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Der mittlere Rang der SSW bei der Entbindung jener Frauen, die auf der Intensivstation gelegen sind, beträgt 58,9.

Der mittlere Rang der SSW bei der Entbindung jener Frauen, die nicht auf der Intensivstation gelegen sind, beträgt 98,8.

¹⁶ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 19: Häufigkeit der HES bei den Patientinnen die intensivpflichtig waren und bei nicht intensivpflichtigen Patientinnen

	Nicht intensiv	Intensiv	Gesamt	p-Wert
Leichte PE	93	1	94	p = .004
HELLP	37	8	45	p = .002

3.4.1 Excurs: Unterschiede im fetalen Outcome der intensivpflichtigen versus der nicht-intensivpflichtigen Frauen

Es wurde geprüft, ob sich Neugeborene in Betracht des APGAR-Wertes nach 1, 5 und 10 Minuten zwischen den Gruppe der Frauen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, und der Gruppe der Frauen ohne der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, unterschieden.¹⁷

Dabei hat sich gezeigt, dass die Kinder der intensivpflichtigen Frauen signifikant schlechtere Werte bei APGAR 1 (U = 615; p = .016) und APGAR 5 (U = 686,5; p = .048) aufwiesen.¹⁸ Bei den Werten von APGAR 10 unterschieden sich die Kinder aus den beiden Gruppen nicht mehr signifikant.

Das bedeutet, dass Kinder von Frauen, die auf der Intensivstation gelegen sind, in den ersten 5 Minuten nach der Geburt einen schlechteren Allgemeinzustand zeigten, als Kinder von Frauen, die nicht auf der Intensivstation gelegen sind.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern aus den beiden Gruppen in Bezug auf eine ausgeprägte Wachstumsrestriktion < 3. Perzentile, eine Asphyxie und den Tod des Kindes.¹⁹

¹⁷ Die Prüfung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

¹⁸ Die Kinder der Frauen, die auf der Intensivstation gelegen sind, weisen bei AGPAR 1 einen mittleren Rang von 61,9 und beim APGAR 5 einen mittleren Rang von 68,4 auf.

Die Kinder der Frauen, die nicht auf der Intensivstation gelegen sind, weisen beim AGPAR 1 einen mittleren Rang von 99,1 und beim AGPAR 5 einen mittleren Rang von 98,7 auf.

¹⁹ Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test und Fishers-Exakt-Test.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 204 Frauen, die im Zeitraum 2010 - 2012 an der Universitätsklinik Graz entbunden, und an einer HES gelitten haben, aus den Dokumentationsprogrammen Medocs und PIA erhoben. Ermittelt wurden allgemeine Daten der Frauen, wie Alter, Gewicht, die Parität und Daten zur vorliegenden Schwangerschaft, wie der Zeitpunkt der Entbindung und die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft. Es wurde festgestellt, welche HES die Frauen entwickelten und, ob sie im Zusammenhang damit schwere Komplikationen erlitten. Es wurden sowohl Daten zum maternalen als auch zum fetalen Outcome erhoben. Zusätzlich wurde untersucht, ob die betroffenen Frauen an prädisponierenden Erkrankungen litten oder andere Risikofaktoren für eine HES vorlagen.

Zu den HES zählen die leichte und schwere PE, die Pfropf-PE, das HELLP-Syndrom und die E. (2) Als PE werden hypertone Blutdruckwerte von systolisch ≥ 140 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg bezeichnet, die mit einer Proteinurie ≥ 300 mg im 24-Stunden-Sammelharn einhergehen.(2,5) Leidet die Patientin bereits vor der Schwangerschaft an einer chronischen Hypertonie und entwickelt nach der 20. SSW eine Proteinurie, spricht man von einer Pfropf- PE.(8) Das HELLP-Syndrom wird durch den laborchemischen Nachweis des Symptomkomplexes der Hämolyse, erhöhter Leberwerte und der Thrombozytopenie charakterisiert. Einerseits kann es als besonders schwere Verlaufsform der PE angesehen werden, andererseits kann es auch als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden.(2,4,9) Bei der E handelt es sich um tonisch-klonische Krämpfe, die präpartal, peripartal oder postpartal auftreten und keiner anderen Ursache zugeordnet werden können.(5)

Die Frauen in unserem Patientenkollektiv hatten im Durchschnitt ein Alter von 31,5 Jahren. Ein ähnliches Alter, von 31 und 29 Jahren beschreiben die Autoren Haddad, Bassam et al. und Minire, Alilaj et al.(45,54) Deutlich jünger war das Kollektiv in den Arbeiten von Friedman, Steven et al und Weinstein, Louis et al mit 21 und 22,9 Jahren.(35,37)

Der Median, der von uns erhobenen BMI-Werte, lag bei 25,45. In der Arbeit von Levine, Richard et al. findet sich ein leicht höhere Wert von 27,3.(55)

Die Dauer des postpartalen Krankenhausaufenthaltes unserer Patientinnen betrug zwischen 2 und 27 Tagen, der Median liegt bei 6 Tagen. Dies deckt sich fast mit der Angabe von 5 Tagen in der von Hall et al. durchgeführten Studie.(42)

4.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Bezogen auf unser gesamtes Patientenkollektiv beendeten 43,12% der Patientinnen die Schwangerschaft mit der Diagnose leichte PE und 22,05% mit der Diagnose schwere PE. Weitere 10,78% entwickelten eine Pfort-PE. Betrachtet man in unserem Patientenkollektiv die Gruppe der Frauen, die eine PE hatten gesondert, zeigten 88 Frauen (66%) eine leichte und 45 Frauen (34%) eine schwere Verlaufsform. In der von Minire, Alilaj et al. durch geführten Studie hatten 86,5 % der untersuchte Patientinnen eine leichte PE.(54) Ødegård, Rønnaug et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass 27 % eine schwer PE entwickelten.(57)

Die Inzidenz des HELLP-Syndroms wird mit ca. 0,17 - 0,85 % aller Schwangerschaften angegeben. (56) Bei Patientinnen mit schwerer PE liegt die Inzidenz für ein HELLP-Syndrom bei 10-14%, bei Patientinnen mit E bei 30%. (2) 22,05% der von uns untersuchten Patientinnen beendeten die Schwangerschaft mit der Diagnose HELLP-Syndrom. Diese Zahl erscheint verglichen mit anderen Stellen in der Literatur, wo die Häufigkeit eines HELLP-Syndroms bei Patientinnen mit einer HES mit 4-5% angegeben wird, relativ hoch.(54,57)

Die Inzidenz der E wird mit 4-5 Fällen auf 10.000 Lebendgeburten in entwickelten Ländern angegeben, in Entwicklungsländern variiert die Inzidenz von 6 bis 100 Fällen pro 10.000 Lebendgeburten.(9) Die Inzidenz der E ist in den letzten Jahren vor allem in den westlichen Ländern drastisch gesunken, wofür eine verbesserte Diagnostik und die aggressivere Behandlung der PE ursächlich sein dürfte.(2) In unserem Patientenkollektiv entwickelten 1,96% der Frauen ein E. Dies korreliert mit der Angabe von 1-3% in anderen Studien.(42,54,57)

In der Gruppe der Frauen, welche intensivmedizinisch behandelt werden mussten, ist die Inzidenz der schweren Verlaufsformen der HES deutlich höher als in unserem gesamten Patientenkollektiv. Die Gruppe der Frauen, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, umfasst 6,37% unseres Patientenkollektives. In dieser Gruppe beendeten 23,07% der Patientinnen die Schwangerschaft mit der Diagnose schwere PE, 7,69% mit der Diagnose Pfropf-PE, 53,83% mit der Diagnose HELLP-Syndrom und 15,38% mit der Diagnose E.

4.2 Schwere maternale Komplikationen

Schwere maternale Komplikationen machten bei 6,37% der Patientinnen eine intensivmedizinische Behandlung notwendig.

Bei 15,4% der Patientinnen dieser Gruppe kam es postpartal zu einer Exazerbation des HELLP-Syndroms, weitere 15,4% erlitten einen eklamptischen Anfall. Kardiovaskuläre Komplikationen traten bei 7,7% der Patientinnen in Form eines akuten Herzversagens, bei 15,4% in Form einer Kardiomyopathie und bei weiteren 15,4% in Form eines Perikardergusses auf. Die häufigste pulmonale Komplikation war der Pleuraerguss, wovon 23,1% der Patientinnen betroffen waren. 7,7% der Patientinnen entwickelten ein ARDS, 7,7% ein Lungenödem und weitere 7,7% eine periphere pulmonal arterielle Embolie (PAE). 15,4% der Frauen entwickelten eine Enzephalopathie. 7,7% der Frauen erlitten ein akutes Nierenversagen. Weitere Komplikationen, die sich in unserer Studie in der Gruppe der intensivpflichtigen Frauen zeigten, waren das intrazerebrale Hämatom (7,7%), die transischämische Attacke (7,7%), die Aszites (7,7%) und das Third spacing (7,7%). Bei 7,7% der Patientinnen blieb postpartal ein persistierender Hypertonus.

In der 2013 veröffentlichten Studie von Minire Alilaj et al. entwickelten die Patientinnen teilweise schwere Komplikationen. Bei 4,9% kam es zu einer Schädigung der Leber, bei 12,3% zur Schädigung der Nieren und 5,6% entwickelten ein Lungenödem. Bei weiteren 2,8% kam es zu einer DIC und 0,2% litten an einer Enzephalopathie.(54) Übereinstimmungen zwischen dieser und unserer Studie finden sich im Auftreten von Nierenschädigungen und in der Entwicklung eines Lungenödems.

Eine weitere Korrelation mit der Literatur findet sich in der Ausbreitung einer Aszites.(42)

Unsere Inzidenz des Lungenödems von 7,7% in Zusammenhang mit einer HES liegt höher als in weiteren Arbeiten beschrieben, wo diese mit 3% angegeben wird.(9,58)

Eine wie in der Literatur beschriebene DIC oder vorzeitige Plazentalösung konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen.(54) Auch entwickelte keine unserer Patientinnen schwere ophthalmologische Komplikationen. Die Inzidenz der kortikalen Erblindung als Manifestation einer Enzephalopathie bei schwerer PE wird in der Literatur mit 1-15% angegeben.(9)

Die Mortalitätsrate der HES wird in der Literatur mit 6,4 pro 10.000 Geburten angegeben.(59) Diese, sekundär durch eine PE verursachte Mortalität, resultiert hauptsächlich aus einer E, unkontrollierter Hypertonie oder systemischer Inflammation. Die meisten maternalen Todesfälle werden durch intrazerebrale Blutungen verursacht.(11) Gleich wie in einigen anderen Arbeiten ist in der von uns analysierten Stichprobe keine der Patientinnen verstorben.(42,54,60) In einer Studie von Demir, Cansun et al. wird jedoch die maternale Mortalität mit 2,8% angegeben.(61)

Bereits 1993 wiesen Sibai, Baha et al. auf die Dringlichkeit engmaschiger präpartaler, peripartaler sowie postpartaler Kontrollen bei Patientinnen, die Symptome einer PE oder eines HELLP-Syndroms zeigten, aufgrund der hohen Mortalität und Morbidität dieser Erkrankungen hin. Ebenso von großer Bedeutung sei ein gut geplantes Management und die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.(27) In einer zu dieser Zeit veröffentlichten Studie über 442 Patientinnen mit HELLP-Syndrom zeigten sich schwere Komplikationen bei den untersuchten Patientinnen. Die beschriebenen Komplikationen waren: DIC 21 %, vorzeitige Plazentalösung 16%, akutes Nierenversagen 8%, Aszites 8%, Lungenödem 6%, Pleuraerguss 6%, zerebrales Ödem 4%, Netzhautablösung 4%, Larynxödem 4%, subkapsuläres Leberhämatom 4%, ARDS 3%.(62) Eine weitere zeitgleich erschienene Studie von Sibai, Baha et al. beschäftigte sich mit einer Gruppe von Patientinnen, die unter HELLP-Syndrom in Verbindung mit akuten Nierenversagen litten. Auch hier zeigte sich eine hohe Rate an Komplikationen: Plazentalösung 44%, intravasale Gerinnung 84%, Lungenödem 44%, Pleuraerguss 19%, ARDS 9%, Herz-Kreislauf-Stillstand 13%,

zerebrales Ödem und Koma 13%, rupturiertes Leberhämatom 6%, maternaler Tod 13% (27)

Die Komplikationsraten dieser beiden älteren Studien scheinen verglichen mit neueren und unserer Studie, teilweise relativ hoch. Dies könnte man einerseits damit erklären, dass diese Studien ausschließlich Patientinnen mit HELLP-Syndrom einschlossen. Andererseits ist seit dieser Zeit das Bewusstsein für die Risiken der HES und deren Management unter dem geburtshilflichen Personal sicherlich weiter gestärkt worden.

Wie diese Arbeit und die aktuelle Literatur zeigen, gehen HES, vor allem deren schwere Verlaufsformen wie die schwere PE, das HELLP-Syndrom und die E, nach wie vor mit einer erheblichen maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität einher. Deswegen ist es essentiell, die Erkrankung früh zu erkennen, engmaschig zu kontrollieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung für Mutter und Kind, falls diese notwendig sein sollte.

4.3 Magnesiumsulfat

Im Rahmen der PE gilt die i.v. Gabe von Magnesiumsulfat sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der E als Mittel erster Wahl.(3,4) Es hat sich gezeigt, dass bei Frauen, die Magnesiumsulfat i.v. als Antikonvulsivum bekommen, die maternale Mortalität bei E signifikant geringer ist.(63) Des Weiteren wirkt es neuroprotektiv auf den Fötus. Es wurde gezeigt, dass mütterlich verabreichtes Magnesiumsulfat das Risiko einer zerebralen Lähmung signifikant verringert.(47) In der Literatur ist beschrieben, dass Frauen mit schlechterem Outcome häufiger Magnesiumsulfat i.v. erhalten.(58) Auch in unserer Studie konnte das beobachtet werden. Während in der Gruppe der Frauen, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten, 30,8% akut mit Magnesiumsulfat i.v. therapiert wurden, waren es in der Gruppe, der Frauen die nicht auf der Intensivstation behandelt wurden, 12,7%.

4.4 Risikofaktoren

In unserem Patientenkollektiv hat sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen HES und den Risikofaktoren Antiphospholipidsyndrom, Adipositas und Diabetes gezeigt.

Das APS ist eine immunologische Erkrankung, die durch die Anwesenheit von Antiphospholipidantikörpern im maternalen Blutkreislauf charakterisiert ist.(64) In der Literatur wird beschrieben, dass Frauen mit APS ein signifikant höheres Risiko haben, eine PE zu entwickeln.(65) Das spiegeln auch unsere Ergebnisse wieder. Frauen, die an einem APS litten, entwickelten häufiger schwere Verlaufsformen der HES wie eine Pfropf-PE ($p = .000$) und ein HELLP-Syndrom ($p = .007$). Außerdem hatten signifikant viele dieser Patientinnen zusätzlich einen präexistenten Hypertonus ($p = .008$). Das APS ist generell mit einem verschlechterten Schwangerschaftsoutcome assoziiert. Frauen, die unter einem APS leiden, haben ein erhöhtes Risiko eines Abortes, einer IUGR und einer PE, vor allem einer early-onset PE. Die Inzidenz der PE liegt normalerweise bei 5% aller Schwangerschaften, bei Frauen mit APS steigt sie auf 40%.(66) Nicht nur das APS, sondern auch andere immunologische Erkrankungen, wie der SLE, gehen mit einer gesteigerten maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität einher.(64) Frauen mit einer immunologischen Erkrankung entwickelten häufiger eine PE.(65) Auch in unserem Patientenkollektiv entwickelten jene Frauen, die an einer immunologischen Erkrankung litten, signifikant häufiger eine schwere PE, mit damit assoziierten schweren postpartalen Komplikationen ($p = .030$).

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einem steigenden Risiko eine PE zu entwickeln. Frauen mit einem BMI > 35 haben ein 4fach höheres Risiko einer PE, verglichen mit Frauen, die einen BMI zwischen 19 und 27 haben. Eine Studie, die Frauen mit niedrigem BMI und Frauen mit normalen BMI verglich, zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos bei Frauen mit einem BMI < 20 .(65) Auch die adipösen Patientinnen in unserem Patientenkollektiv entwickelten gehäuft eine Pfropf-PE ($p = .036$) und ein HELLP-Syndrom ($p = .012$). Außerdem entwickelte ein signifikanter Anteil dieser Patientinnen einen GDM im Laufe der Schwangerschaft als Co-Risikofaktor ($p = .015$).

Neben einem höheren BMI führt auch Diabetes mellitus zu einem größeren Risiko, eine PE zu entwickeln.(26,57,67) In der von uns untersuchten Stichprobe litten Diabetikerinnen häufig zusätzlich an einem präexistenten Hypertonus ($p = .050$) und entwickelten in weiterer Folge häufiger eine Ppropf-PE ($p = .010$). Sibai, Baha et al. untersuchten den Zusammenhang von Diabetes mellitus und dem Risiko einer PE. Unter den Frauen mit prägestationalem Diabetes mellitus stieg die Häufigkeit der PE mit zunehmender Schwere des Diabetes nach der White Klassifizierung an. Die Autoren fanden, dass ein stark ausgeprägter Diabetes und eine Proteinurie früh in der Schwangerschaft die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung der PE bei Frauen mit prägestationalem Diabetes sind.(68)

Frauen die in einer vorangegangenen Schwangerschaft eine HES entwickelten, haben auch in der Folgeschwangerschaft ein erhöhtes Risiko für dieselbe Erkrankung oder für eine andere Form einer HES.(2,4) Vor allem Frauen mit einer schweren PE in ihrer Anamnese gelten in der Folgeschwangerschaft als high-risk Patientinnen.(69) In unserer Studie entwickelten Frauen, die in einer vorangegangenen Schwangerschaft an einer PE litten, gehäuft eine SIH.

In der Literatur wird die Hypothese beschrieben, dass Frauen mit Zwillingschwangerschaften häufiger eine HES entwickeln als Frauen mit Einlingsschwangerschaften.(26,41,67) Dies konnte in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Die Gruppe der Frauen, die eine Zwillingschwangerschaft hatten, unterschied sich weder in Bezug auf vorhandene Risikofaktoren noch in Bezug auf die Entwicklung einer HES signifikant von der Gruppe der Frauen, die eine Einlingsschwangerschaft hatten. Das könnte an der geringen Fallzahl der Zwillingschwangerschaften in unserem Kollektiv liegen.

4.5 Nikotinabusus

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 6,9% ein Nikotinabusus während der Schwangerschaft erhoben. Die Frauen, die während der Schwangerschaft geraucht haben, entwickelten häufiger eine leichte PE ($p = .013$). Im Gegensatz dazu entwickelten sie seltener ein HELLP-Syndrom ($p = .043$). In der Literatur wird eine protektive Wirkung von Nikotin auf HES beschrieben.(24)

4.6 Entbindungsmodus

Laut Sibai, Baha M. ist das Auftreten einer HES per se keine zwingende Indikation für einen Sectio caesare, vor allem bei Frauen mit einer leichten PE, aber auch zum Großteil bei jenen Frauen mit einer schweren PE sollte eine vaginale Entbindung versucht werden.(3) Die Wahl des Geburtsmodus richtet sich nach maternalen und fetalen Indikationen.(37) In unserem gesamten Patientenkollektiv haben deutlich mehr Frauen per Sectio entbunden als vaginal. 68% haben mittels einer Sectio und 32% der Frauen vaginal entbunden. Diese Zahlen korrelieren mit der Sectio-Rate in anderen Studien.(27,35,54) In einer von Hall, DR durchgeführten Studie benötigten 82% der Frauen eine Sectio, wobei, die Indikation in 25,9% rein maternal war.(42) Eine noch höhere Sectio Rate mit 95,8% beschreibt Haddad Bassam, in 48,5% lag die Indikation dafür auf maternaler Seite.(45) Auch in den meisten einzelnen Gruppen unseres Patientenkollektivs gibt es eindeutig mehr Entbindungen mittels Sectio als vaginale Entbindungen. In der Gruppe der Patientinnen mit schwerer PE haben 78% mittels Sectio entbunden, in der Gruppe der Frauen mit einer Pfropf-PE waren es 91% der Frauen und in der Gruppe mit HELLP-Syndrom waren es 86%. Eine ausgewogenere Verteilung war in der Gruppe mit leichter PE zu finden, hier benötigten 51,7% der Patientinnen eine Sectio. Die Gruppe der Frauen, die eine E entwickelten, umfasste 4 Frauen, 3 von ihnen konnten vaginal entbinden und nur 1 benötigte eine Sectio.

Patientinnen unseres Kollektivs, die schwere postpartale Komplikationen entwickelten, wurden zu 92,3% per sectionem entbunden. Dies zeigt, dass es eine Korrelation zwischen dem Geburtsmodus mit der Schwere der HES sowie mit dem höheren Grad an Komplikationen nach der Entbindung gibt.

4.7 Zeitpunkt der Entbindung

Peter von Dadelszen et al. beschreiben in ihrer Studie, dass Frauen mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung und einem ungünstigen Outcome, ihre Babys früher und mit einem niedrigeren Geburtsgewicht gebären.(58) In unserer Studie hat es sich ebenfalls gezeigt, dass es bei Frauen, die an einer HES leiden, häufig zu einer früheren Entbindung kam, als bei Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften. Vor allem jene Patientinnen, die an einem präexistenten

Hypertonus ($p = .021$) litten und jene die im Schwangerschaftsverlauf eine schwere PE ($p = .021$) oder eine E entwickelten ($p = .032$) haben signifikant früher geboren.

Die early-onset PE ist in der Literatur mit 5-20% beschrieben. In über 80% der Fälle handelt es sich um eine late-onset PE.(7) Das korreliert mit der Aussage von Sibai Baha et al., wonach sich in deren Patientenkollektiv die Mehrheit der Fälle (82%) nach der 37.SSW entwickelten.(62) In einer weiteren Studie hatten 10,5% der Patientinnen eine early-onset PE, bei diesen Fällen zeigte sich eine deutlich schwerere Verlaufsform verglichen mit den Fällen einer late-onset PE.(57) Das spiegelt sich auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wieder. Die Frauen mit einer leichten PE haben häufiger nach der 34. SSW entbunden ($p = .000$), sie hatten also eine late-onset PE. Im Gegensatz dazu haben diejenigen Frauen, die eine schwere PE entwickelten, eher vor der 34. SSW entbunden ($p = .000$), bei ihnen handelt es sich um eine early-onset PE.

In der Gruppe der Frauen mit einer early-onset PE benötigten 12,5% eine intensivmedizinische Behandlung, während es in der Gruppe der Frauen mit einer late-onset PE 4,6% waren.

4.8 Excurs: Fetales Outcome

Mehrere Studien zeigen eine gesteigerte fetale Morbidität und Mortalität bei schwerer PE und HELLP-Syndrom. Ursächlich dafür ist eher die, durch die HES bedingte, Frühgeburtlichkeit, als die Schwere der maternale Erkrankung per se.(70) Das fetale Outcome ist vor allem vom Gestationsalter, sowie vom Einsatz von Korticosteroiden, um die fetale Lungenreife zu verbessern, abhängig. (45) Das verdeutlicht eine Studie von Friedman Steven, in der sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der fetalen Mortalität zwischen der Gruppe der Frauen mit einer PE und der Gruppe der Frauen ohne eine PE, zeigen.(37) Auch Kinay T. et al. beschreiben keine Unterschiede in der perinatale Morbidität und Mortalität zwischen den Fällen mit schwerer PE und den Fällen mit HELLP-Syndrom, bei gleichem Gestationsalter.

In unserem Patientenkollektiv verstarben 4 Kinder. In 2 Fällen entwickelte die Mutter eine E, in einem Fall eine schwere PE und in einem Fall ein HELLP-Syndrom. Eine statistische Signifikanz in Bezug auf die fetale Mortalität bei HES

zeigte sich in unsere Studie bei der E ($p = .002$). 50% der Kinder, deren Mütter eine E entwickelten, verstarben. Allerdings umfasst diese Gruppe in unserem Patientenkollektiv nur eine sehr geringe Fallzahl, 4 Frauen entwickelten eine E. Nur 1 der Patientinnen, deren Kinder verstarben, musste intensivmedizinisch behandelt werden.

Sibai Baha et al. geben in einer ihrer Studien eine perinatale Todesrate bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom von 34% an.(27) In einer andern Studie von Sibai Baha et al. schreiben die Autoren, dass vor allem bei Frauen mit HELLP-Syndrom am Boden eines präexistenten Hypertonus das Risiko maternaler wie auch fetaler Komplikationen, wie frühzeitiger Entbindung, IUGR, vorzeitiger Plazentalösung und perinataler Tod, deutlich erhöht ist. Es scheint, dass vordergründig der präexistente Hypertonus den Anstieg der Risiken bedingt und nicht das HELLP-Syndrom selbst. Die Mortalität der Kinder von normotensiven Frauen mit HELLP-Syndrom liegt bei 3%, die Mortalität jener Kinder von hypertensiven Frauen mit HELLP-Syndrom liegt mit 6% doppelt so hoch.(71) In unserer Studie hat sich gezeigt, dass es bei den Kindern von Frauen, die an einem präexistenten Hypertonus ($p = .037$) oder einer leichten PE ($p = .005$) litten, häufiger zu einer ausgeprägten Wachstumsrestriktion < der 3. Perzentile kommt.

Beim Vergleich des fetalen Outcomes der Gruppe von Frauen mit intensivpflichtigen Komplikationen, und dem der Gruppe von Frauen mit einem milderen Verlauf, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf eine ausgeprägte Wachstumsrestriktion < der 3. Perzentile, eine Asphyxie und die Mortalität. Auffällig war, dass die Kinder intensivpflichtiger Frauen schlechtere Werte bei APGAR 1 und APGAR 5 aufwiesen, die APGAR 10 Werte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht mehr. Ähnliches findet man auch in der Literatur, Sibai Baha et al. beschreiben Werte von 1-9 bei APGAR 1 und Werte von 4-9 bei APGAR 5, 22% der Kinder hatten einen APGAR 5 <7.(27)

5 Literaturverzeichnis

- (1) Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Schwangerschaftserkrankungen. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5th ed.: Thieme; 2007. p. 348-356.
- (2) Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Die Geburtshilfe. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. p. 292-314.
- (3) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003 Jul;102(1):181-192.
- (4) AWMF. Diagnostik und Therapie hypertensier Schwangerschaftserkrankungen. 12/2013; Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>. Accessed 4/19/2016, 2016.
- (5) The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG. Key Elements for the Management of Hypertensive Crisis in Pregnancy. 2013; Available at: <https://www.acog.org/-/media/Districts/District-II/PDFs/Optimizing-Protocols-In-OB-HTN-Series-3--Version-1.pdf?dmc=1&ts=20160419T0807391863>. Accessed 4/19/2016, 2016.
- (6) Baenkler H, et all. Arterielle Hypertonie. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 2nd ed.: Thieme; 2010. p. 74-80.
- (7) Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008 Apr;51(4):970-975.
- (8) Dadak C, Mörtl M. Praeeklampsie. *OSTERREICHISCHE ARZTEZEITUNG* 1998:29-38.
- (9) Norwitz ER, Hsu C, Repke JT. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(2):308-329.
- (10) Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2010;376(9741):631-644.
- (11) Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in perinatology*: Elsevier; 2012.
- (12) Huppertz B. Das Epithel der Plazentazotten: Veränderungen des Trophoblasten bei Präeklampsie. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2005;2(2):84-89.

- (13) Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990;323(7):478-480.
- (14) Rath W, Gembruch U, Schmidt S. *Die Physiologie der Schwangerschaft. Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung*: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 2-31.
- (15) Sadler TW. *Allgemeine Embryologie. Medizinische Embryologie*. 10th ed.: Thieme; 2003. p. 44-76.
- (16) Silbernagl S, Pape H, Klinker R. *Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt. Physiologie*. 5th ed.: Thieme; 2005. p. 561-582.
- (17) Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002 2/22;187(1–2):233-238.
- (18) Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001 Sep;38(3 Pt 2):718-722.
- (19) Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006 7;195(1):40-49.
- (20) Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, Doxiadis II, Dekker GA, Claas FH. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J Reprod Immunol* 2000;46(2):155-166.
- (21) Redman CW, Sargent IL. REVIEW ARTICLE: Immunology of Pre-Eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology* 2010;63(6):534-543.
- (22) Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344(12):867-872.
- (23) Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2003;22(2):109-127.
- (24) Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;181(6):1407-1413.
- (25) Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:214365.

- (26) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2005;365(9461):785-799.
- (27) Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Obstet Gynecol* 1993;168(6):1682-1690.
- (28) Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(8):1-8.
- (29) Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Obstet Gynecol* 2016.
- (30) Facca TA, Kirsztajn GM, Sass N. Preeclampsia (marker of chronic kidney disease): from genesis to future risks. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2012;34(1):87-93.
- (31) Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2014 Mar 15;101(4):579-586.
- (32) Wise J. Pre-eclampsia is linked to small increase in risk of cardiomyopathy in longer term. *BMJ* 2016;352:i1396.
- (33) Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation* 2016 Apr 5;133(14):1397-1409.
- (34) Lüllmann-Rauch R. Niere . Histologie . 2nd ed.: Thieme; 2006. p. 438-457.
- (35) Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstetrics & Gynecology* 1985;66(5):657-660.
- (36) Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *The Journal of Clinical Hypertension* 2009;11(4):214-225.
- (37) Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;172(6):1785-1792.
- (38) Maier R, Obladen M. Hämatologische Probleme. *Neugeborenenintensivmedizin*. 8th ed.: Springer; 2010. p. 415-446.
- (39) Lüllmann-Rauch R. Blut und Blutbildung . Taschenlehrbuch Histologie . 2nd ed.: Thieme; 2006. p. 260-282.
- (40) Maier R, Obladen M. Pulmonale Erkrankungen . *Neugeborenenintensivmedizin* . 8th ed.: Springer; 2010. p. 137-166.

- (41) Program, National High Blood Pressure Education. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;183(1):s1-s22.
- (42) Hall D, Odendaal H, Steyn D, Grove D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: maternal outcome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107(10):1252-1257.
- (43) Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335(4):257-265.
- (44) Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *Br Med J* 2006;7539:463.
- (45) Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2004;190(6):1590-1595.
- (46) Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-2451.
- (47) Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015;55(5):e1-e29.
- (48) Committee on Obstetric Practice. Emergent Therapy for Acute-onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetric Anesthesia Digest* 2015;35(4):184-185.
- (49) Group, The Magpie Trial Collaborative. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002;359(9321):1877-1890.
- (50) Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet* 2007;369(9575):1791-1798.
- (51) Katsi V, Kannelopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(7):1-8.

- (52) Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005 Jan;45(1):86-91.
- (53) Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A, Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2006;367(9517):1145-1154.
- (54) Minire A, Mirton M, Imri V, Lauren M, Aferdita M. Maternal complications of preeclampsia. *medical archives* 2013;67(5):339.
- (55) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-683.
- (56) Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome-a multisystemic disorder. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2007;16(4):419.
- (57) Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KÅ, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107(11):1410-1416.
- (58) von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Pipkin FB, Côté A, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet* 2011;377(9761):219-227.
- (59) MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2001;97(4):533-538.
- (60) Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2000;19(2):221-231.
- (61) Demir C, Evruke C, Ozgunen FT, Urunsak IF, Candan E, Kadayifci O. Factors that influence morbidity and mortality in severe preeclampsia, eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Saudi Med J* 2006;27(7):1015-1018.
- (62) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-1006.

- (63) Sawhney H, Aggarwal N, Biswas R, Vasishta K, Gopalan S. Maternal mortality associated with eclampsia and severe preeclampsia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26(5):351-356.
- (64) Mayer-Pickel K, Schlembach D, Mörtl MG, Lang U, Cervar-Zivkovic M. MATERNAL AND NEONATAL OUTCOME IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES.
- (65) Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005 Mar 12;330(7491):565.
- (66) Pazner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003;1(8):1758-1763.
- (67) Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Königer A. Early detection of maternal risk for preeclampsia. *ISRN obstetrics and gynecology* 2012;2012.
- (68) Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2000;182(2):364-369.
- (69) Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7(7):467-474.
- (70) Kinay T, Kucuk C, Kayikcioglu F, Karakaya J. Severe Preeclampsia versus HELLP Syndrome: Maternal and Perinatal Outcomes at ≥ 34 Weeks' Gestation. *Balkan Med J* 2015 Oct;32(4):359-363.
- (71) Sibai BM, Ramadan MK, Chri RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Obstet Gynecol* 1995;172(1):125-129.
- (72) Baenkler H, et al . Vaskuläre Nierenerkrankungen . *Kurzlehrbuch Innere Medizin* . 2nd ed.: Thieme; 2010. p. 400-402.
- (73) Baenkler H, et al. Rheumatologie. *Kurzlehrbuch Innere Medizin* . 2nd ed.: Thieme; 2010. p. 455-486.

