

Diplomarbeit

**Blutdruckregulation nach der Schwangerschaft:
Vergleich der Blutdruckwerte von Frauen nach
Präeklampsie und nach komplikationsloser
Schwangerschaft**

eingereicht von

Martina Rokov

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum

Lehrstuhl für Physiologie

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Helmut Lackner
Mag.a Dr.in rer. nat. Karin Schmid-Zalaudek**

Graz, am 27.05.2018

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 27.05.2018

Martina Rokov eh

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinen Diplomarbeitbetreuern Priv.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Helmut Lackner und Mag.a Dr.in rer. nat. Karin Schmid-Zalaudek für ihre Geduld, ihre umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und vor allem für die ausgezeichnete Betreuung bedanken! Ihnen und allen anderen Mitarbeitern dieses Projekts möchte ich für das stets angenehme Arbeitsklima danken. Es hat mir sehr viel Freude bereitet an diesem Projekt mitzuwirken! Ich möchte mich auch bei allen Frauen bedanken, die sich Zeit genommen haben und als Probandinnen an dieser Studie teilgenommen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Josko und Blagica, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich immer unterstützt haben! Meiner Mama und meinen Brüdern Luka und Gabriel: Danke, dass ihr meine Launen in den stressigen Prüfungsphasen ausgehalten habt!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Studienkollegen Hesham Elsayed bedanken, der bei der Ausschreibung dieses Projekts an mich gedacht hat und durch den ich glücklicherweise mein Diplomarbeitsthema gefunden habe.

Abschließend möchte ich mich bei allen meinen Freunden und Studienkollegen für die unvergessliche Studienzeit bedanken. Ohne euch hätte das Studieren nie so viel Spaß gemacht! Danke für die gemeinsame Unterstützung, die vielen lustigen Abende und die langen Lerntage in der Bibliothek, durch die auch noch so anstrengende Prüfungsvorbereitungen Spaß machten!

Zusammenfassung

Die Präeklampsie, ein schwangerschaftsassoziertes Krankheitsbild, welches mit Hypertonie und Proteinurie einhergeht, zählt zu den führenden Ursachen für mütterliche Todesfälle und kann verschiedene neonatale Komplikationen verursachen. In den letzten Jahren konnte durch zahlreiche Studien eine Verbindung der Präeklampsie mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen im weiteren Leben bestätigt werden. Auf Basis des Wissens um das Fortbestehen des kardiovaskulären Risikos, wurden im Zuge dieser Diplomarbeit das Verhalten der kardiovaskulären Parameter, insbesondere des Blutdrucks und die Blutdruckregulation im Postpartum untersucht.

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Rahmen des Forschungsprojekts *„Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“* (OeNB, Jubiläumsfond, Projektnummer 16426) durchgeführt. Für die Datenerhebung wurde ein spezieller Messaufbau konstruiert. Die Messungen erfolgten im Messwiederholungsdesign mit fünf Messungen pro Studienteilnehmerin, wobei die erste Messung 16 Wochen post-partum durchgeführt wurde, die folgenden vier Messungen in einem Abstand von jeweils acht Wochen. Für die Erhebung der physiologischen Parameter wurde ein Task-Force-Monitor mit integriertem EKG Gerät und Techniken zur kontinuierlichen Blutdruckmessung der Firma CNSystems verwendet. Zusätzlich wurden psychologische Tests und Fragebögen durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA). Insgesamt wurden für die Datenerhebung die Daten von 52 Frauen herangezogen, 30 davon ohne Komplikationen in der Schwangerschaft und 22 Frauen, die eine Präeklampsie in der Schwangerschaft hatten.

Zwischen den Gruppen konnten zu den untersuchten Messzeitpunkten signifikante Unterschiede im Blutdruckniveau gezeigt werden. Insgesamt zeigten sich sowohl höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte, als auch ein erhöhter MAP bei der Gruppe der Präeklampsie. Bei dem Vergleich der Herzfrequenz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden. Während des im Zuge des Messaufbaus durchgeführten Stressparadigmas konnte bei beiden

Gruppen eine eingeschränkte Erholung des Herzkreislaufsystems festgestellt werden. Diese könnte mit einer stärkeren Vulnerabilität für Stressreize sowohl für Frauen nach einer Präeklampsie, als auch für Frauen nach einer komplikationslos verlaufenen Schwangerschaft in Zusammenhang stehen. Für die Barorezeptorsensitivität (BRS) konnten entgegen den Erwartungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Es zeigten sich somit, trotz des bei der Gruppe der Präeklampsie erhöhten Blutdruckniveaus keine Unterschiede in der BRS. Dies bedeutet, dass die kurzfristige Kreislaufregulation, die über die Barorezeptoren bewerkstelligt wird, nach einer Präeklampsie zwar auf einem höheren Blutdruckniveau abläuft, aber nicht schlechter als bei Frauen, die eine normale, gesunde Schwangerschaft hatten, funktioniert.

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy associated disease, marked by hypertension and proteinuria. Preeclampsia is the leading cause of maternal death and responsible for various neonatal complications. Previous studies have shown evidence on an association between preeclampsia and a future cardiovascular risk. The aim of this thesis was, based on gained knowledge through previous studies, to analyse the cardiovascular parameters in the postpartum with a focus on the blood pressure regulation.

This thesis was conducted in the scope of the research project: *‘Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?’* (OeNB, Anniversary Fund, project number 16426) For data collection a special measurement setup was constructed. Repeated measurements involving five measurements per study participant were undertaken. The first measurement took place 16 weeks after birth, each following measurement was placed with an interval of eight weeks. ECG and continuous blood pressure was measured with the Task-Force-Monitor, a device of the company CNSystems, used for continuous non-invasive hemodynamic and autonomic assessment. Additionally participants fulfilled various psychological questionnaires and worked on cognitive tasks. Statistical analysis was performed using repeated measures ANOVA. Data of 52 women were collected, 30 of them without pregnancy complications, while 22 were facing preeclampsia during their pregnancy.

The results of the study showed a significant difference in the blood pressure level between the two groups. Higher systolic and diastolic blood pressure levels as well as a higher MAP were found in the preeclampsia group. There was no significant difference in heart rate between the groups. Cognitive tasks were set during the measurement to create a lightly stressful condition in order to test the cardiovascular reactions of the participants. Neither the preeclampsia group, nor the group without pregnancy complications showed expected cardiovascular recovery. A lack of cardiovascular recovery during the phases of the measurements implicates a reduced cardiovascular reactivity and a higher

vulnerability to stress in the postpartum. Against the expectations, there was no difference in the baroreceptor sensitivity between the groups.

The fact that there was no difference in baroreceptor sensitivity shows that short-term blood pressure regulation, which is performed by the baroreceptors works in both of the groups, despite the observed higher blood pressure levels in the preeclampsia group. In conclusion short-term blood pressure regulation works at higher blood pressure levels in women who have suffered from preeclampsia during pregnancy, but seems to function as good as after pregnancies without complications.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
2 Physiologie des Blutdrucks	2
2.1 Definition	2
2.2 Physiologische Grundlagen	2
2.3 Physiologische Parameter des kardiovaskulären Systems	3
2.3.1 Herzzeitvolumen (HZV).....	3
2.3.2 Herzfrequenz und Herzratenvariabilität	4
2.3.2.1 Herzratenvariabilität.....	5
2.3.4 Kontraktilität	5
2.3.5 Vorlast	6
2.3.6 Nachlast.....	6
2.3.7 Totaler peripherer Widerstand (TPR)	7
2.4 Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP)	8
2.4.1 Pulse Pressure	9
2.4.2 Berechnung des MAP	10
2.5 Referenzwerte des Blutdrucks.....	12
3 Regulationsmechanismen des Blutdruckes	13
3.1 Neuronale Steuerung	14
3.2 Kurzfristige Blutdruckregulation	15
3.2.1 Autonomes Nervensystem	15
3.2.2 Barorezeptoren	18
3.2.2.1 Barorezeptorreflex	19
3.2.2.2 Barorezeptorsensitivität	22
3.2.2.3 Berechnung der BRS.....	23
3.2.2.4 Sequenz Methode	25
3.2.2.5 Barorezeptorreflex während der Schwangerschaft	27
3.3 Methoden der langfristigen Blutdruckregulation	28
3.3.1 Renal-Endokrine Regulation und das RAAS	29

3.3.2	Hormone und Neurotransmitter.....	31
4	Kardiovaskuläres System und Blutdruck während der Schwangerschaft.....	32
5	Präeklampsie und Hypertonie in der Schwangerschaft	35
5.1	Definition der Präeklampsie.....	36
5.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	37
5.3	Therapie der Präeklampsie	41
5.4	Präeklampsie und kardiovaskuläres Risiko.....	42
6	Fragestellungen und Hypothesen.....	45
7	Material und Methoden.....	47
7.1	Studiendesign	47
7.2	Probandinnenkollektiv	48
7.2.1	Rekrutierung	48
7.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	48
7.2.2.1	Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften	49
7.2.2.3	Frauen mit Präeklampsie.....	50
7.3	Datenerhebung.....	51
7.3.1	Kardiovaskuläre Parameter.....	52
7.3.2	CVLT	55
7.3.3	MPT	57
7.4	Ablauf der Messung	58
7.5	Datenauswertung und Statistische Analyse.....	62
8	Ergebnisse – Resultate	63
8.1	Beschreibung der Stichprobe	63
8.2	Fragestellung 1: Verhalten der physiologischen Parameter während der Messungen.....	65
8.2.1	Blutdruck.....	65
8.2.2	Herzfrequenz	69
8.2.3	Barorezeptorensensitivität.....	70
8.3	Fragestellung 2: Auswertung der psychologischen Fragebögen.....	72
8.3.1	Effort-Skala	72
8.3.2	Allgemeine Depressionsskala (ADS).....	73
8.4	Fragestellung 3: Korrelationen der psychologischen Fragebögen mit den physiologischen Parametern.....	73
9	Diskussion.....	75
9.1	Fragestellung 1: Verhalten der physiologischen Parameter während der Messungen.....	75
9.1.1	Blutdruck.....	75
9.1.2	Herzfrequenz	76
9.1.3	Barorezeptorensensitivität.....	77

9.2 Fragestellung 2: Auswertung der psychologischen Fragebögen.....	79
9.3 Fragestellung 3: Korrelationen der psychologischen Fragebögen mit den physiologischen Parametern.....	79
9.4 Limitationen der Diplomarbeit.....	80
9.5 Conclusio	81
10 Literaturverzeichnis	82
Anhang.....	90
i. Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität	90
ii. Allgemeine Depressionsskala.....	91

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANP	atriales natiuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretisches Peptid
BRS	Barorezeptoren Sensibilität
BPV	Blutdruckvariabilität
BSA	body surface area, Körperoberfläche
CO	Cardiac Output
CVLT	California Verbal Learning Test
DBP	diastolischer Blutdruck
dl	Deziliter
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
HZV	Herzzeitvolumen
IBI	Interbeat Intervall
IUGR	intrauterine fetale Wachstumsstörung
kPa	Kilopascal
l	Liter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MPT	Mittenecker Pointing Test
MZP	Messzeitpunkt
NO	Stickstoffmonoxid
NTS	Nucleus tractus solitarii
PP	Pulse Pressure
pp	post-partum
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RVLM	rostrale ventrolaterale Medulla oblongata
SBP	systolischer Blutdruck

SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Schlagvolumen
TPR	totaler peripherer Widerstand
ZVD	zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Druckpuls und Strompuls herznah und herzfern* (Grafik aus: Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; et al.: *Duale Reihe Physiologie*, Stuttgart: Thieme, 2017)

Seite 9

Abbildung 2: *Druckpulskurve und Mittlerer Arterieller Druck* (Grafik nach: Internetquelle <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP006>)

Seite 11

Abbildung 3: *Wiederherstellung der Blutdruckhomöostase mithilfe der Barorezeptoren* (Grafik aus Wikimedia Commons: OpenStax College (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2116_Baroreceptor_Reflex_Flow_Art.jpg), „2116 Baroreceptor Reflex Flow Art“, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>)

Seite 22

Abbildung 4: *die Sequenz Methode der BRS Berechnung dargestellt am Task Force Monitor* (Grafik: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

Seite 27

Abbildung 5: *RAAS und Blutdruckregulation bei Hypotension und Hypovolämie* (Grafik aus: Wikimedia Commons, Npatchett (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin_angiotensin_aldosterone_system.png), <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>)

Seite 30

Abbildung 6: *Verlauf des MAPs in der Schwangerschaft* (eigene Grafik, Vergleich: the Heart during pregnancy; Michael E. Hall, Eric M. George, Joey P. Granger)

Seite 33

Abbildung 7: *Abnormale Plazentaentwicklung bei der Präeklampsie* (Vergleich Grafik: Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease; Powe, Camille E. Levine, Richard J. Karumanchi, S. Ananth)

Seite 39

Abbildung 8: *Mögliche Pathomechanismen die wahrscheinlich zur Endothelialen Dysfunktion führen und damit zur Präeklampsie Entstehung beitragen* (Vergleich Grafik: Angiogenic Factors and Preeclampsia; Sharon E. Maynard, and S. Ananth Karumanchi)

Seite 41

Abbildung 9: *Ansicht der Messzeitpunkte*

Seite 47

Abbildung 10: *CNAP® Doppel-Fingersensor zur kontinuierlichen Blutdruckmessung* (Foto: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

Seite 54

Abbildung 11: *Darstellung der Werte des TFM am Computer Bildschirm mit Hervorhebung der Pulscurve der kontinuierlichen Blutdruckmessung* (Bild: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)
Seite 54

Abbildung 12: *Platzierung der Elektroden und Blutdruckmanschetten zur Erklärung für die Probandinnen* (Bild: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)
Seite 55

Abbildung 13: *Tabelle zum Eintragen des CVLT*
Seite 57

Abbildung 14: *Schema einer Computertastatur mit speziell für den MPT vorgesehenen Tasten* (Grafik aus: *A computer program for testing and analyzing random generation behavior in normal and clinical samples: The Mittenecker Pointing Test*; Schulter, Günter ; Mittenecker, Erich; Papousek, Ilona;)
Seite 58

Abbildung 15: *Ansicht der Messphasen des TFM*
Seite 61

Abbildung 16: *systolischer Blutdruck während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei*
Seite 67

Abbildung 17: *diastolischer Blutdruck während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei*
Seite 68

Abbildung 18: *Herzfrequenz während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei*
Seite 70

Abbildung 19: *BRS während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei*
Seite 71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: *Referenzwerte des Blutdruckes* (Einteilung der Blutdruckwerte nach den Leitlinien der American Heart Association)

Seite 12

Tabelle 2: *Veränderung der kardiovaskulären Parameter während der Schwangerschaft, der Geburt und im Postpartum* (Vergleich: Grafik aus Pregnancy and Heart Disease von Amanda R. Vest, Anjli Maroo, and Russell E. Raymond)

Seite 34

Tabelle 3: Darstellung der Betrachtung des Prinzips der Fragestellungen. Verhalten der Variablen innerhalb einer Gruppe von Messzeitpunkt eins (MZP 1) zu Messzeitpunkt 3 (MZP 3) und Verhalten der Variablen zwischen den Gruppen. (Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften mit GE und Frauen die Präeklampsie hatten mit PE bezeichnet)

Seite 62

Tabelle 4: Überblick über die anthropometrischen Daten der Messzeitpunkte eins und drei; p-Wert an Hand eines t-Test für unabhängige Variablen ermittelt (gleiche Varianz der Stichproben vorausgesetzt); Signifikanz mit * gekennzeichnet

Seite 64

Tabelle 5: Baselinevergleiche (Ruhephase 1 zu Ruhephase 1) der Blutdruckwerte zu Messzeitpunkt (MZP) 1 und 3; (SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck)

Seite 66

Tabelle 6: Übersicht der kardiovaskulären Parameter BRS (ms/mmHg), SBP (mmHg), DBP (mmHg) und HF (Schläge/Minute) über alle Messzeitpunkte

Seite 71

1 Einleitung

Die Präeklampsie ist ein schwangerschaftsassoziertes Krankheitsbild, welches durch Hypertonie und Proteinurie diagnostiziert wird und als führende Ursache der mütterlichen Mortalität gilt (1). Verschiedene Studien haben sich schon mit der Präeklampsie und den daraus resultierenden Folgen für das Kardiovaskuläre System beschäftigt (2–5). Nach der Schwangerschaft sollten sich die kardiovaskulären Parameter normalisieren, jedoch ist unklar, ob ein erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko bestehen bleibt und wie man diese Hypothese überprüfen kann. Eine fehlerhafte Blutdruckregulation ist ein maßgeblicher Risikofaktor und Indikator für ein erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (6). In der vorliegenden Diplomarbeit wurde die Blutdruckregulation untersucht und ein Vergleich zwischen normalen Schwangerschaften, die ohne Komplikationen abgelaufen sind, und Schwangerschaften, bei denen eine Präeklampsie aufgetreten ist, gestellt. Um ein besseres Verständnis über die Vorgehensweise und die Methoden dieser Arbeit zu erhalten, werden zunächst die allgemeinen physiologischen Aspekte des Blutdruckes, der Blutdruckregulation und das Krankheitsbild der Präeklampsie näher betrachtet.

2 Physiologie des Blutdrucks

2.1 Definition

Unter Blutdruck versteht man im klinischen Sprachgebrauch den systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck, der im Körperkreislauf herrscht (7).

Als systolischen Blutdruck bezeichnet man den Maximalwert des Blutdruckes, welcher durch die Kontraktion des linken Ventrikels und Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta erzeugt wird. Der diastolische Blutdruck ist der Minimalwert, der während der Diastole (Erschlaffungs- und Füllungsphase des Herzens) gemessen werden kann (8).

2.2 Physiologische Grundlagen

Die Physiologie des arteriellen Blutdrucks lässt sich durch physikalische Gesetze beschreiben, welche sich aus der Hämodynamik ableiten, also der Lehre über die Strömungsmechanik des Blutes und ihrer Parameter. Die Hämodynamik beinhaltet das Zusammenspiel von Herzzeitvolumen, Blutdruck, Viskosität, Strömungsgeschwindigkeit und Stromstärke des Blutes, sowie die Elastizität und die Geometrie der Blutgefäße. Die physiologische Regulation dieser Faktoren ist unabdingbar für einen funktionierenden Kreislauf, der die Versorgung aller Organsysteme zur Aufgabe hat und ohne den eine Aufrechterhaltung sämtlicher Körperfunktionen nicht möglich ist (7,9).

Eines dieser grundlegenden hämodynamischen Prinzipien ist das Darcy-Gesetz, benannt nach dem Französischen Ingenieur Henry Darcy, welcher sich mit der Entwicklung von Wasseranlagen beschäftigte. Durch seine Beobachtungen stellte Darcy fest, dass eine gleichmäßig fließende Wassermenge direkt proportional zu dem Druckunterschied zwischen zwei Punkten ist. Diesem Fluss ist ein Widerstand entgegengesetzt, der von dem Querschnitt der durchflossenen Rohre abhängt. Übertragen auf das Kardiovaskuläre System entspricht die konstant fließende Wassermenge dem Herzzeitvolumen (HZV), also dem Blutvolumen, welches das Herz in einer Minute in die Aorta pumpt. Der Druckunterschied, der das Blut vorantreibt, ist der Druckunterschied zwischen dem Mittleren arteriellen

Blutdruck (MAP, mean arterial pressure) der den hohen Blutdruck im arteriellen Gefäßsystem repräsentiert und dem niedrigen zentralvenösen Druck (ZVD), der im rechten Vorhof und den Hohlvenen herrscht. Der Widerstand der sich dem Blutfluss entgegengesetzt und durch den Zustand der Blutgefäße veränderbar ist, wird als der totale periphere Widerstand (TPR) bezeichnet (10).

Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$HZV = \frac{(MAP - ZVD)}{TPR}$$

Nachdem der Blutdruck über dem atmosphärischen Druck liegt und der ZVD sich dem atmosphärischen Druck annähert, kann der ZVD in diesem Fall vernachlässigt werden. Die Gleichung wird so vereinfacht:

$$HZV = \frac{MAP}{TPR}$$

Umgekehrt ergibt das die Definition des MAP:

$$MAP = HZV * TPR$$

Das Produkt aus TPR und HZV ergibt den Mittleren arteriellen Blutdruck (10).

2.3 Physiologische Parameter des kardiovaskulären Systems

2.3.1 Herzzeitvolumen (HZV)

Als Herzzeitvolumen (HZV), auch Herzminutenvolumen genannt, wird das Blutvolumen bezeichnet, welches das Herz in einer Minute in den Körperkreislauf pumpt. Vereinfacht kann man sagen, dass das HZV das Produkt aus Herzfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV) ist. Das Schlagvolumen ist das Blutvolumen, das bei einem Herzschlag in die Hauptschlagader, die Aorta,

ausgeworfen wird. Das HZV ist jedoch nicht nur von der Pumpleistung des Herzens abhängig, da das Herz nur ein Teil des Kardiovaskulären Systems ist. Somit wird das HZV nicht nur von der Pumpleistung des Herzens, sondern auch von extrakardialen Faktoren beeinflusst. Der Betrag des HZV wird auch durch die so genannte Vor- und Nachlast bestimmt. Die Vorlast ist der Grad der myokardialen Dehnung am Ende der Diastole und die Nachlast ist diejenige Kraft, die der Ventrikel überwinden muss, um das Blut auszuwerfen (11).

$$HZV = HF * SV$$

In Ruhe beträgt das HZV etwa zwischen 6 und 8 l/min, abhängig von Körpergröße, Körpergewicht, Alter, Geschlecht und Stoffwechsellage. Bei physischer oder psychischer Belastung kommt es zu einem Mehrbedarf an Sauerstoff für den Organismus. Dieser Mehrbedarf wird durch eine Steigerung des HZV ausgeglichen. Das HZV kann bei Belastung, je nach Trainingszustand, um das 3-5-fache des Ausgangswertes gesteigert werden. Die Steigerung des HZV erfolgt über eine Erhöhung der Herzfrequenz, die direkt auf die Belastung erfolgt. Erst wenn diese Belastung zu hoch wird (sein sollte) oder die Stressphase zu lange anhält, kommt es, um den Bedarf an Mehrdurchblutung zu decken, über die Aktivierung des Sympathischen Nervensystems zu einer Steigerung des Blutdruckes. Ein schneller Blutdruckanstieg und starke Blutdruckschwankungen sind pathologisch und führen zu Schäden an den Gefäßen. Diese versucht der Organismus durch eine stetige Kontrolle des Blutdruckes zu vermeiden (7,12,13).

2.3.2 Herzfrequenz und Herzratenvariabilität

Die Herzfrequenz, auch Herzrate genannt, ist die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Die physiologische Herzfrequenz beträgt 60 bis 100 Schläge pro Minute. Bei einer Herzfrequenz unter 50 spricht man von Bradykardie, bei einem Wert über 100 von Tachykardie (11).

Damit das Herz gesund bleibt und eine adäquate Durchblutung der Organe gewährleistet wird, ist es wichtig, dass die Herzfrequenz in den physiologischen Grenzen bleibt. Ein dauerhafter Anstieg der Herzfrequenz passiert zu Ungunsten der Diastole und nachdem die Koronargefäße nur in der Diastole durchblutet

werden, kommt es auf lange Zeit zu einer Minderdurchblutung des Herzmuskels. Ist die Herzfrequenz andererseits zu niedrig, wird es nicht möglich sein den Sauerstoffbedarf der Organe zu decken (7,14).

2.3.2.1 Herzratenvariabilität

Zwar sollte die Herzfrequenz nicht dauerhaft die physiologischen Grenzen überschreiten, jedoch variiert sie innerhalb des physiologischen Rahmens. Die Fähigkeit der Herzfrequenz zu variieren nennt man Herzratenvariabilität (HRV). Die HRV bezeichnet die Veränderungen, die von Herzschlag zu Herzschlag stattfinden und sich entweder als Änderung der Herzfrequenz oder Änderung der RR-Intervalle, also der Abstände der R-Zacken im EKG äußern. Bedingt werden die Fluktuationen in der Herzfrequenz einerseits durch die Atmung, andererseits durch die Aktivität des Autonomen Nervensystems. Die atemsynchrone Änderung der Herzfrequenz wird als Sinusarrhythmie bezeichnet. In der Inspiration steigt die Herzfrequenz und die Dauer der RR-Intervalle verkürzt sich, während in der Expiration die Herzfrequenz sinkt und die RR-Intervalle länger werden. Die HRV spiegelt auch die Reaktionen des Autonomen Nervensystems wieder. In einer Stressphase steigt die Herzfrequenz und normalisiert sich in Ruhe wieder. Bei einem kranken Herzen ist die HRV vermindert, die Änderung der HRV ist träge. Somit ist die HRV ein bedeutender Parameter bei der Abschätzung des Kardiovaskulären Risikos. Es hat sich gezeigt, dass eine reduzierte HRV bei Herzkreislauferkrankungen mit einer schlechteren Prognose einhergeht (15,16).

2.3.4 Kontraktilität

Die Kontraktilität des Herzmuskels, auch als Inotropie bezeichnet, wird durch die Kraft des Herzmuskels bestimmt und kann durch die Aktivierung des Sympathikus gesteigert werden. Über die Steigerung der Kontraktilität kann das Schlagvolumen und damit das HZV gesteigert werden. Dies geschieht bei körperlicher Aktivität. Bei einer Herzinsuffizienz kann das schwache Herz nicht mehr genug Herzmuskelkraft aufbringen, um den Auswurf des Blutvolumens zu bewerkstelligen. In Folge dessen, sinkt das Schlagvolumen, das HZV und der

Blutdruck. Medikamentös kann die Herzmuskelkraft angehoben werden. Steigt jedoch die Kontraktilität zu stark an, etwa durch Missbrauch von positiv inotrop wirkenden Substanzen (Amphetamine oder Koffein), kann es dazu kommen, dass der Herzmuskel auf Dauer übermüdet und wiederum nicht mehr genügend Kraft erzeugen kann (7,11,17).

2.3.5 Vorlast

Die Vorlast ist der Grad der myokardialen Dehnung am Ende der Diastole. Die Vorlast ist durch die Ruhelänge der Myokardfasern begrenzt. Je größer die Dehnung der Muskelzellen, desto kräftiger ist die Kontraktion. Dieses Phänomen wurde von den Physiologen Otto Frank und Ernest Starling beschrieben. Die Vorlast ist vor allem von der Füllung der Ventrikel abhängig. Steigt das Ausmaß des venösen Rückflusses und der ventrikulären Füllung, so werden die Muskelzellen des Myokards stärker gedehnt, das Myokard kontrahiert sich stärker und das Schlagvolumen steigt. Der venöse Rückfluss sollte immer gleich dem Auswurf des Herzens sein, da es keinen Platz für eine Blutspeicherung im Herzen gibt. Bei Herzinsuffizienz kommt es daher zu Blutrückstau und Ödemen (11,18).

2.3.6 Nachlast

Die Nachlast ist die Kraft, welcher der Ventrikel entgegen wirken muss um das Blut in den Körperkreislauf auszuwerfen. Die Nachlast ist vor allem von dem arteriellen Blutdruck und dem Muskeltonus der Gefäße abhängig. Ein schwacher Herzmuskel, etwa bei Herzinsuffizienz, wird es nicht schaffen der Nachlast entgegen zu wirken. Ein therapeutisches Senken der Nachlast kann das HZV erhöhen, besonders wenn die Kontraktilität des Herzmuskels nicht ausreichend ist (11).

2.3.7 Totaler peripherer Widerstand (TPR)

Der totale periphere Widerstand (TPR) ist der Widerstand der dem Auswurf des linken Ventrikels entgegengesetzt ist. Der TPR beträgt in etwa 17,3mmHg*min/l (2,3 kPa*min/l). Das Herz muss mit seiner Muskelkraft gegen den TPR arbeiten. Der TPR ist abhängig von dem Dehnungszustand der Arteriolen, der kleinsten arteriellen Gefäße. Arteriolen sind muskelstarke Gefäße, deren Muskeltonus maßgeblich den Widerstand bestimmt. Kontrahieren sich die Arteriolen, steigt der TPR und das Blutvolumen wird verlagert. Das Blutvolumen verteilt sich entsprechend den unterschiedlichen lokalen Strömungswiderständen unterschiedlich auf die verschiedenen Organe. Je nach Bedarf der Organe lässt sich über den Widerstand der Gefäße die Durchblutung regulieren (9).

Damit das Blut durch die Gefäße fließen kann, muss das Herz durch die Pumparbeit einen entsprechenden Druck aufbauen, um die Widerstände in den Gefäßen überwinden zu können. Nach dem Ohm'schen Gesetz ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen der Stromstärke, also der Stärke des Blutflusses, des Drucks in den Gefäßen und dem Widerstand in den Gefäßen (19):

$$I = \frac{P}{R}$$

I.....Stromstärke

P.....Druck in den Gefäßen

R.....Widerstand

Ein Blutgefäß entspricht einem Rohr, das eine zylindrische Form aufweist. Für zylindrische Rohre lässt sich der Widerstand folgendermaßen definieren:

$$R = \frac{8 * l * \eta}{\pi * r^4}$$

R.....Strömungswiderstand

l.....Länge des Rohres

πmathematische Konstante Pi

ηViskositätskonstante

r.....Radius des Rohres

Kombiniert man die Formel nach dem Ohm'schen Gesetz und die Formel für den Widerstand in zylindrischen Gefäßen, so erhält man das Hagen-Poiseuille'sches Gesetz:

$$I = \frac{\pi * r^4}{8 * \eta * l} * P$$

I.....Stromstärke

πmathematische Konstante Pi

l.....Länge des Rohres

ηViskositätskonstante

r.....Radius des Rohres

P.....Druck in den Gefäßen

Wie sich aus dieser Formel herauslesen lässt, trägt auch die Viskosität der Flüssigkeit, also die Zusammensetzung des Blutes, zur Erhöhung des Widerstandes in den Gefäßen bei. Bedingt durch die Viskosität des Blutes ergibt sich eine stärkere innere Reibung. Steigt die Viskosität, so steigt auch der Widerstand. Die Rolle der Viskosität ist jedoch nur zweitrangig, denn der dominierende Faktor, der den Widerstand in den Gefäßen bestimmt, ist der Gefäßradius. Verändert sich der Gefäßdurchmesser, so verändert sich auch die Stromstärke und der Druck mit der vierten Potenz des Radius. Bei Vasokonstriktion steigt der Druck stark an, mit einer Vasodilatation erreicht man eine Blutdrucksenkung. Somit sieht man, dass sich über den TPR der Blutdruck maßgeblich regulieren lässt (9,19).

2.4 Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP)

Der Mittlere Arterielle Blutdruck (MAP, mean arterial pressure) ist ein sehr wichtiger Vitalparameter für die Überprüfung der Organdurchblutung. Die umgeformte Gleichung des HZV ergibt wie beschrieben die Definition des MAP (siehe Kapitel 2.2 Physiologische Grundlagen). Um die genaue Berechnung des MAPs besser zu verstehen, lohnt es sich zunächst den ihn ausmachenden Parameter, die ‚Puls Pressure‘ genauer zu betrachten.

2.4.1 Pulse Pressure

Als Druckpuls, englisch Pulse Pressure (PP), auch Pulsdruck bezeichnet, ist eine Kurvendarstellung gemeint, welche die rhythmischen Veränderungen des Blutdruckes während Systole und Diastole darstellt. Bei jeder Herzaktion wird durch das Auswerfen des Schlagvolumens ein Druckpuls in der Aorta erzeugt, der sich dann weiter über die Gefäßwände ausbreitet. Zur gleichen Zeit wird durch das Pumpen des Herzens die Blutströmung gewährleistet, womit auch ein Strompuls entsteht. Der Strompuls beschreibt die rhythmischen Schwankungen des Blutflusses, die von der Stromstärke und der Strömungsgeschwindigkeit abhängen (7,9).

In den verschiedenen Bereichen des arteriellen Systems hat der Druckpuls einen unterschiedlichen Verlauf. In der Aorta beträgt der Druck normalerweise während der Systole 120mmHg und weist ein Minimum von 80mmHg während der Diastole auf. Am Ende der Austreibungsphase der Systole kommt es zu einem Abfall des Ventrikeldruckes unter den Aortendruck und somit zu einer kurzzeitigen Rückströmung des Blutes, welche mit dem Schluss der Taschenklappen verhindert wird. Hier zeigt sich in der Druckpulskurve eine Inzisur, die den Übergang von Systole zu Diastole markiert. In den peripheren Arterien ist die Inzisur nicht mehr nachweisbar (7,14).

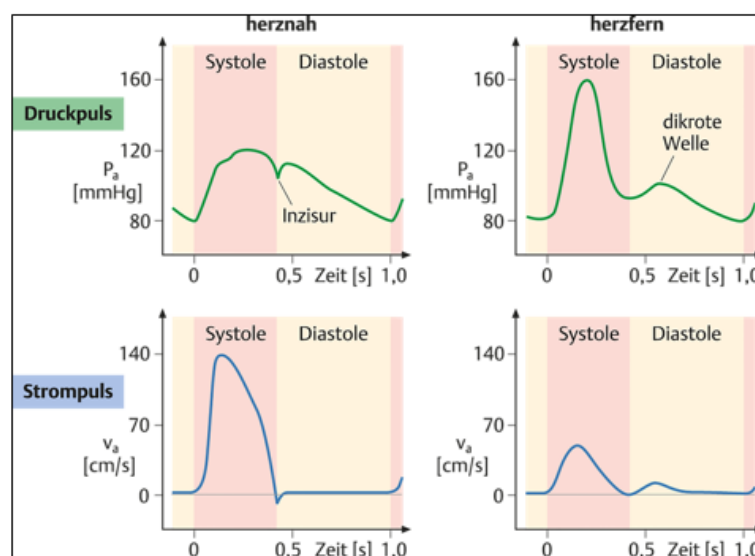


Abbildung 1: Druckpuls und Strompuls herznah und herzfern
(Grafik aus: Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; et al.: *Duale Reihe Physiologie*, Stuttgart: Thieme, 2017)

Der Druckpuls breitet sich viel schneller als der Strompuls aus und ist abhängig von der Elastizität der Gefäße. Durch die Windkesselfunktion der Aorta und der großen Arterien werden die Amplituden des Druckpulses und des Strompulses gedämpft. Nimmt im Alter bei Arteriosklerose die Steifigkeit der Gefäßwände zu, erhöht sich auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Druckpulses. Je steifer und geschädigter die Gefäße, desto schneller breitet sich der Druckpuls aus (7,14).

Die Berechnung des Druckpulses erfolgt als Differenz des Systolischen Wertes und des Diastolischen Wertes des Blutdruckes. Beträgt der Blutdruck beispielsweise 120/80mmHg, wird der Druckpuls 40mmHg betragen. Der Druckpuls kann auch verwendet werden um das Herzkreislaufisiko abzuschätzen. Hierzu muss er jedoch immer im Vergleich zur Höhe des Blutdruckes betrachtet werden. Höhere Blutdrücke gehen mit einem erhöhten Herzkreislaufisiko einher. Eine Blutdrucktherapie senkt oft den Druckpuls, wobei verschiedene Medikamente verschiedene Einflüsse haben (20,21).

$$PP = P_{sys} - P_{dia}$$

2.4.2 Berechnung des MAP

In den herznahen Arterien stimmt der MAP fast mit dem arithmetischen Mittel von Systolischen und Diastolischen Blutdruck überein. Weiter vom Herzen entfernt ist er etwas niedriger. Der MAP ist also nicht nur ein Mittelwert aus systolischem und diastolischem Blutdruck. Um den genauen Betrag des MAPs zu berechnen zu können, muss dies berücksichtigt werden.

$$MAP_{A.brachialis} = P_{dia} + \frac{(P_{sys} - P_{dia})}{3}$$

Der MAP wird berechnet, indem das Flächenintegral unter der Druckpulskurve durch die Dauer des Pulses dividiert wird. Im normalen klinischen Alltag werden jedoch nur der diastolische und der systolische Blutdruck in der Oberarmarterie,

der Arteria brachialis gemessen. In der Aorta befindet sich der MAP in etwa in der Mitte des Systolischen und Diastolischen Wertes. Der MAP an der Arteria brachialis gemessen beträgt in etwa den Diastolischen Wert des Blutdruckes addiert mit dem Drittel des Druckpulses (7,10).

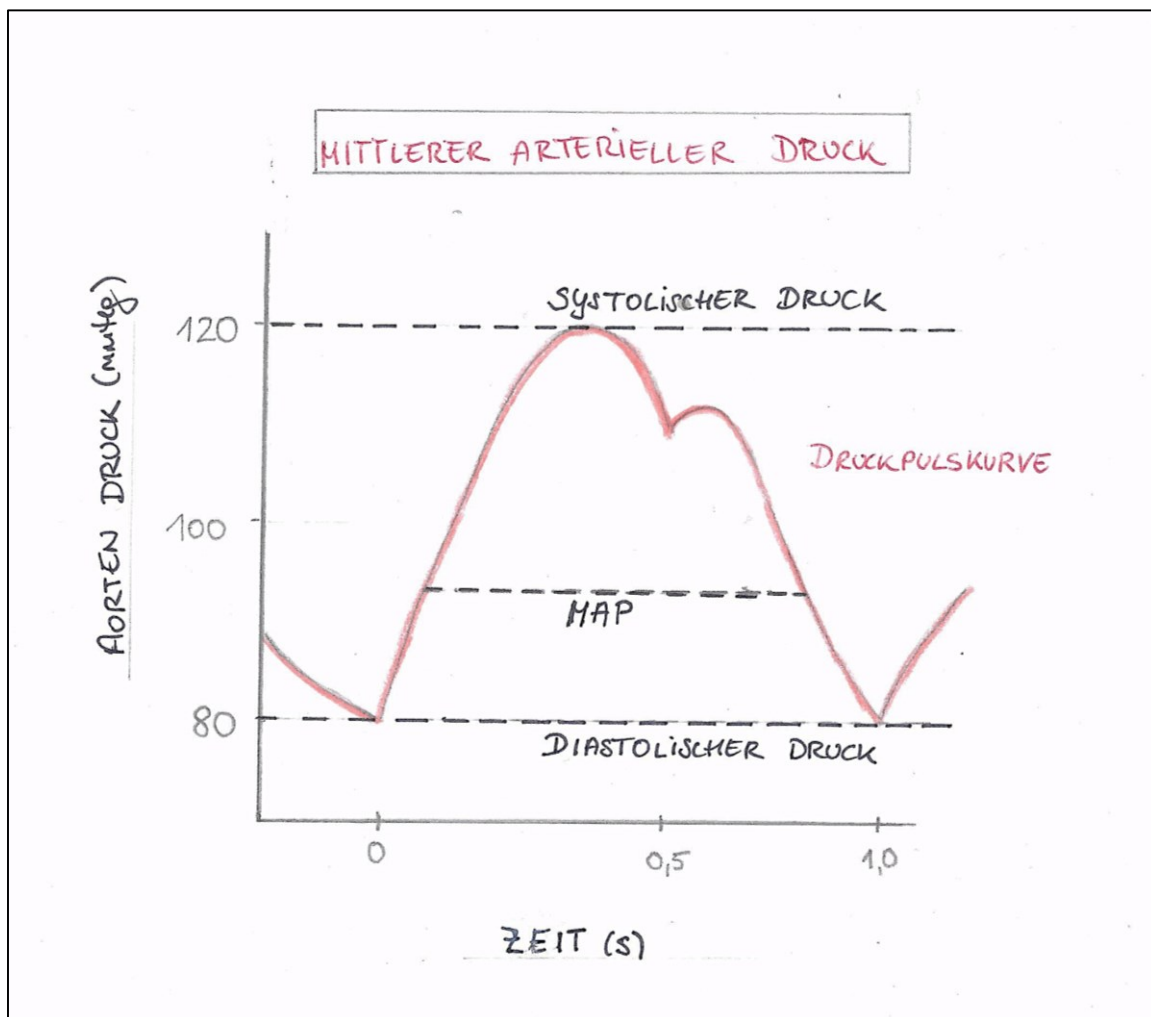


Abbildung 2: Druckpulskurve und Mittlerer Arterieller Druck
(Grafik nach: Internetquelle <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP006>)

2.5 Referenzwerte des Blutdrucks

Die Blutdruckwerte wurden von internationalen Konventionen in Kategorien eingeteilt. Die nachstehende Tabelle richtet sich nach den Leitlinien der American Heart Association (22). Bei Hypertonie Grad 1 wird versucht durch Modifizierung des Lebensstils und Umstellung der Ernährung eine Besserung zu erreichen. Die medikamentöse Therapie der Hypertonie wird ab einer Hypertonie Grad 2 eingeleitet. Bei Blutdruckwerten über 180mmHg systolisch und über 120mmHg diastolisch, mit den entsprechenden Begleitsymptomen, spricht man von einer hypertensiven Krise. Um lebensgefährliche Komplikationen wie zum Beispiel eine Gehirnblutung zu vermeiden, ist eine sofortige medizinische Intervention nötig (22).

Kategorie / Krankheitswert	Systolischer Wert (mmHg)	Diastolischer Wert (mmHg)
Physiologische Blutdruckwerte	<120	<80
Erhöhte Blutdruckwerte	120-129	<80
Hypertonie Grad 1	130-139	80-89
Hypertonie Grad 2	>140	>90
hypertensive Krise (sofortige medizinische Intervention nötig)	>180	>120

Tabelle 1: Referenzwerte des Blutdruckes (Einteilung der Blutdruckwerte nach den Leitlinien der American Heart Association)

3 Regulationsmechanismen des Blutdruckes

Die Blutdruckregulation erfolgt durch verschiedene Mechanismen und Regelkreise, welche der Steuerung durch das Zentrale Nervensystem (ZNS) unterliegen und auf welche verschiedene Organsysteme, Hormone und Neurotransmitter Einfluss nehmen. Eine sehr wichtige Rolle spielt hierbei die Niere und das endokrine System. Es gibt lokale Faktoren, welche direkt an der Gefäßwand den Blutdruck beeinflussen und verschiedene Hormone, welche in die Blutdruckregulation eingreifen (23).

Während jeder Herzaktion schwankt der arterielle Blutdruck zwischen der Systole und der Diastole. Zwar gibt es zahlreiche Faktoren die den arteriellen Blutdruck beeinflussen, jedoch erfolgt die Anpassung und Veränderung der Blutdruckwerte immer über die ineinandergreifenden Variablen HZV und TPR, welche über die Formel des MAP miteinander in Beziehung stehen (24).

Das HZV wird durch die Parameter Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz definiert. Wird einer dieser Parameter erhöht oder gesenkt, bewirkt das ebenso einen Anstieg oder Abfall des Blutdruckes (8).

Der systolische arterielle Blutdruck wird hauptsächlich durch das Schlagvolumen und die Elastizität der Aorta beeinflusst. Der diastolische arterielle Blutdruck hängt mit dem Widerstand der Gefäße zusammen und steigt mit einem Anstieg des TPR (25).

Die stetige Regulation und Anpassung des Blutdruckes an den Bedarf des Organismus ist notwendig um eine adäquate Durchblutung der Organe sicherzustellen und um die zerebrale Autoregulation aufrecht zu erhalten. Diese Autoregulation dient dazu, trotz der wechselnden arteriellen Blutdrücke, die Perfusion und den Blutdruck in den zerebralen Gefäßen konstant zu halten. So werden die empfindlichen Gefäße des ZNS vor den schädlichen Einflüssen zu hoher arterieller Blutdrücke während der Systole geschützt und andererseits während der Diastole die Durchblutung aufrechterhalten. Die zerebrale Autoregulation wird bei einem MAP von etwa 60 bis 160 mmHg intakt gehalten. Kommt es zum Abfall oder Anstieg des MAPs über diesen Bereich hinaus, kann dies zu irreversiblen Schädigungen des ZNS führen (26).

Nicht nur die Zerebralen Gefäße sind von einer inadäquaten Blutdruckregulation betroffen. Eine fehlerhafte Blutdruckregulation und damit einhergehende dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte führen zu Schäden an den Blutgefäßen des gesamten Kreislaufsystems. Die Hypertonie ist ein führender Risikofaktor bei der Entstehung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen wie Angina Pectoris, Herzinfarkt oder Aneurysmen (6).

3.1 Neuronale Steuerung

Verschiedene Studien, die sich mit der Erforschung der Gehirnfunktionen befasst haben, haben im Laufe der Zeit bewiesen, dass sich das Zentrum und die wichtigsten neuronalen Schaltkreise nicht nur für die Regulation des kardiovaskulären Systems sondern auch für alle essentiellen Vitalfunktionen und Reflexe des Menschen in der zum Hirnstamm gehörenden Medulla oblongata befinden. Die Medulla oblongata erhält Input von verschiedenen Kerngebieten des Gehirns und sendet Projektionen zu den Zentren, die ebenfalls an der Regulation der kardiovaskulären, respiratorischen und hormonellen Funktionen beteiligt sind, wie etwa dem Hypothalamus. Die Medulla oblongata ist sozusagen der Kopf der Blutdruckregulation. Hier wird die Höhe des Blutdruckes vorgegeben und der Gefäßtonus generiert. Diese Informationen werden über das Rückenmark zu den Erfolgsorganen des kardiovaskulären Systems übertagen. Einer der Bereiche der Medulla oblongata, in denen sich die neuronale Steuerung des Kreislaufsystems vollzieht, ist die rostrale ventrolaterale Medulla oblongata (RVLM), welche direkte monosynaptische exzitatorische Verbindungen zu präganglionären sympathischen Neuronen des Rückenmarks führt. Werden diese Neurone erregt, aktiviert sich der Sympathikus und der Gefäßtonus steigt (27).

Ein besonders für die Blutdruckregulation wichtiger Teil der Medulla oblongata ist der Nucleus tractus solitarii (NTS). Er ist ein viszeraler sensorischer Hirnnervenkern, der verschiedene Informationen aus unterschiedlichen Neuronen der Medulla oblongata erhält. Hier treffen nicht nur die Empfindungen der kardiovaskulären Barorezeptoren, die den Druck im arteriellen System messen, ein, sondern es werden auch Informationen aus muskulären, gustatorischen, kardiorespiratorischen, ösophagalen und gastrointestinalen biochemischen und

physikalischen Rezeptoren empfangen. Diese Informationen werden gesammelt und gegliedert. Welche Maßnahmen zur Blutdrucksenkung oder Hebung eingeleitet werden, hängt von diesen Informationen ab. Bevor jedoch aus diesen vielen unterschiedlichen Inhalten eine adäquate Reaktion gebildet werden kann, erfolgt ein reger neuronaler Austausch zwischen der Medulla oblongata und anderen Zentren des ZNS, wie dem Hypothalamus, dem Cerebellum und dem Cortex. Durch die beeindruckenden Vernetzungen mit anderen Zentren des ZNS und die hier etwas schwächer ausgeprägte Blut-Hirn Schranke, übernimmt der NTS die Aufgabe den Blutdruck im Gleichgewicht zu halten. Der NTS ist auch für die Kontrolle der anderen homöostatischen Funktionen im Körper, wie die Temperaturregulation oder das Erhalten des pH-Wertes, zuständig (10,28).

3.2 Kurzfristige Blutdruckregulation

Bei der Blutdruckregulation unterscheidet man zwischen kurzfristigen Mechanismen, die eine sofortige Anpassung des Blutdruckes gewährleisten, und langfristigen Mechanismen, die träge sind und erst nach einer gewissen Zeit einsetzen.

Zu den kurzfristigen Regulatoren des Blutdruckes gehören das autonome Nervensystem und die Barorezeptoren, die eine Kontrolle des Blutdruckes vornehmen. Die langfristige Regulation des Blutdruckes erfolgt durch die Niere und das Hormonsystem (29).

3.2.1 Autonomes Nervensystem

Die Medulla oblongata gibt den Sollwert des Blutdruckes vor, die Weiterleitung der Informationen und die Ausführung übernimmt das periphere Nervensystem, welches sich der bewussten Kontrolle entzieht. Das autonome Nervensystem, auch vegetatives Nervensystem genannt, ist ein Teil des peripheren Nervensystems und besteht aus einem sympathischen und einem parasympathischen Anteil, die gegensätzliche Effekte aufweisen und miteinander in Wechselwirkung stehen (8).

Das autonome Nervensystem innerviert den Herzmuskel, die glatte Muskulatur und verschiedenste endokrine und exokrine Drüsen. Dieses Nervensystem beeinflusst so gut wie alle Organsysteme und Gewebe und trägt durch die abwechselnde Einwirkung der Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus zur Aufrechterhaltung der Blutdruckhomöostase bei (8,30).

Die Aktivierung des Sympathikus erfolgt als Reaktion auf eine körperliche oder seelische Belastung und führt zu einer Alarmbereitschaft des Körpers. Die Antworten des Körpers auf das Sympathische Nervensystem sind sehr breit gefächert und variieren von einer milden bis massiven und einer chronischen bis akuten Reaktion. Kommt es zu einer Stressreaktion werden über die Nebenniere die Hormone Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Durch eine Andockung an den Hormonrezeptoren des Herzens und der Gefäße führen sie zu einer Blutdrucksteigerung. Über kardiale Beta 2 Rezeptoren wird eine Erhöhung der Herzfrequenz, eine Steigerung der Erregbarkeit des Reizleitungssystems und der Kontraktibilität des Herzmuskels bewirkt. An den Gefäßen der Organsysteme werden durch unterschiedliche Subtypen der Rezeptoren verschiedene Reaktionen ausgelöst. Dies hat den Grund, dass bei einer Stresssituation nicht alle Organe gleichzeitig gebraucht werden. Durch diesen Mechanismus erreicht der Körper eine Steuerung der Durchblutung und kann das Blut auf die Organe verteilen, die den Sauerstoff am dringendsten benötigen. Ein Andocken der Hormone an den Alpha 1 Rezeptoren, die sich an der glatten Muskulatur der peripheren Gefäße befinden, führt zu einer Vasokonstriktion. So werden beispielsweise bei einem großem Blutverlust die Haut, die Extremitäten und die Verdauungsorgane weniger durchblutet und das Blut im Körperstamm bei den überlebenswichtigen Organen Gehirn und Herz konzentriert (29,31).

Nachdem die Stressphase vorüber ist, wird der Parasympathikus aktiv. Er ist mit dem Herzen über den Nervus vagus innerviert und bewirkt in Ruhe eine Verlangsamung der Herzfrequenz, eine Senkung des Blutdruckes und somit eine Normalisierung der Vitalparameter zurück zu den Ausgangswerten (31).

Die Beteiligung des Autonomen Nervensystems an der kurzfristigen Blutdruckregulation ist schon seit langem bekannt. Mit dem Renin-Angiotensin-

Aldosteron-System (RAAS) ist der sympathische Anteil des Autonomen Nervensystems einer der wichtigsten Regulatoren des Blutdrucks (32).

Zwar zählt die kurzfristige Blutdruckregulation zur Hauptaufgabe des Sympathikus, jedoch hat er auch einen nicht unwesentlichen Anteil an der langfristigen Blutdruckregulation. Der Sympathikus ist einer der wichtigsten Stimulatoren der Renin Ausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere, die für die mittel- und langfristige Blutdruckregulation verantwortlich ist (29).

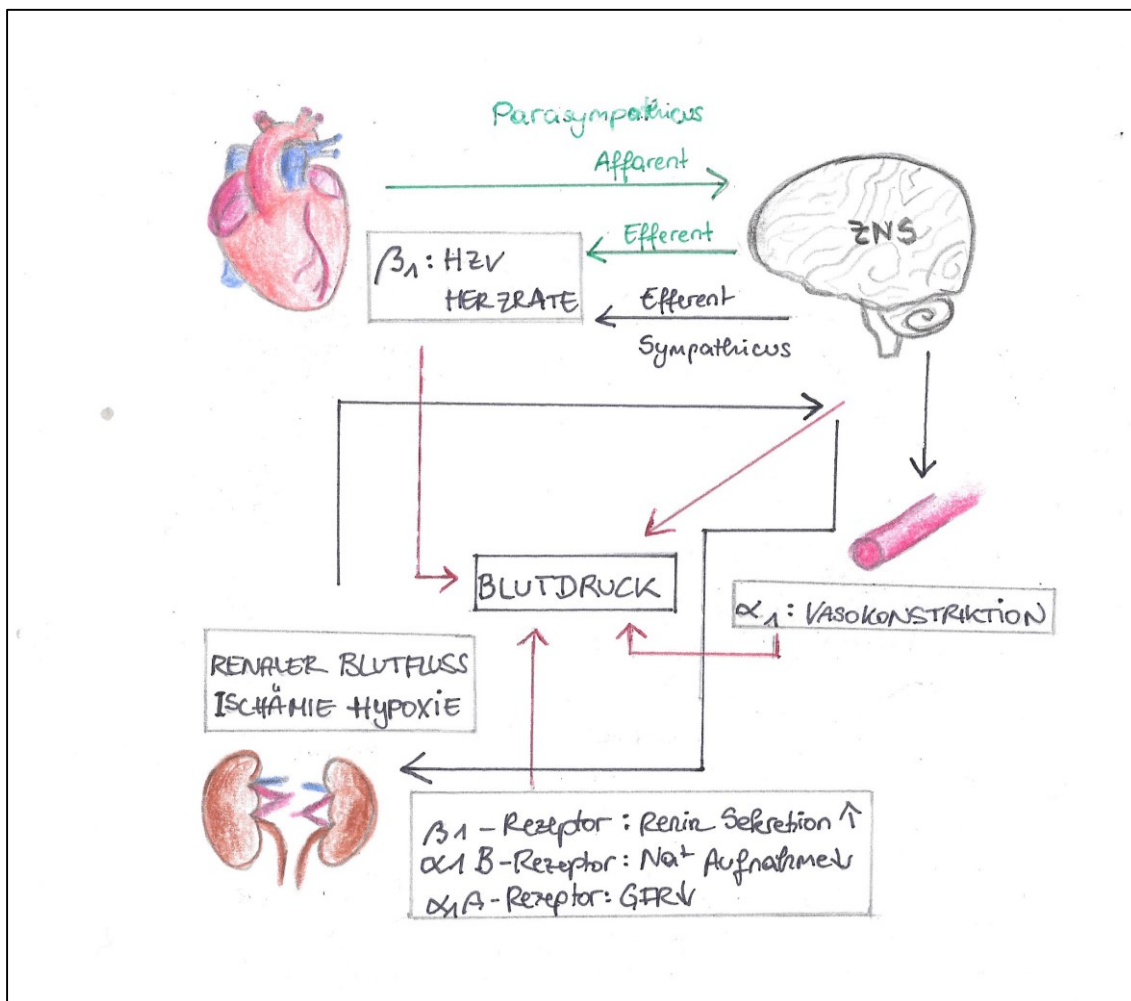


Abbildung 3: Effekte des Sympathikus und Parasympathikus (Grafik nach: *New Treatment for Old Disease: Management of Resistant Hypertension by Percutaneous Renal Sympathetic Denervation*, Takashi Kanai a, Henry Krum)

3.2.2 Barorezeptoren

Die Medulla oblongata gibt die Größe (Sollwert) des Blutdruckes vor. Um überprüfen zu können, ob dieser Wert dem Blutdruck im Gefäßsystem entspricht, und im anderen Falle Regulationsmechanismen einleiten zu können, braucht es Systeme die den Druck überprüfen. Der Blutdruck wird von neuronalen Rezeptoren überprüft, welche sich innerhalb des kardiovaskulären Systems befinden. Das ZNS richtet sich dann nach diesen sensorischen Informationen, die es von den Rezeptoren erhält. Die neuronalen Rezeptoren, die den Blutdruck überprüfen, werden Barorezeptoren oder Pressorezeptoren genannt. Sie sind sensorische Nervenendigungen, die mit einem myelinisierten oder nicht myelinisierten afferenten Axon verbunden sind und sich in der Adventitia der Arterienwände befinden. Barorezeptoren fungieren als Mechanorezeptoren und können Dehnungsreize vernehmen (10,27,33).

Eine Ansammlung von Barorezeptoren findet sich im Sinus caroticus. Der Sinus caroticus beschreibt eine Ausweitung der Arteria carotis interna, welche sich in der Nähe der Bifurkation der Arteria carotis communis befindet. Die Afferenzen der Barorezeptoren aus dem Sinus caroticus werden über Nervenfasern des Nervus glossopharyngeus, dem neunten Hirnnerven zum Tractus nucleus solitarii in der Medulla oblongata geleitet. Neben den Barorezeptoren des Sinus Caroticus, gibt es weitere Barorezeptoren im Aortenbogen, im Herzen und in den Lungengefäßen, welche als kardiopulmonale Rezeptoren bezeichnet werden. Diese Rezeptoren leiten ihre Afferenzen über den Nervus vagus, den zehnten Hirnnerven zum Nucleus tractus solitarii (10,34,35).

Die Barorezeptoren sind kurzfristige Regulatoren des Blutdruckes. Sie reagieren sehr schnell auf Änderungen des Blutdruckes, können aber nur auf kurzzeitige Änderungen reagieren. Bleibt der Blutdruck über eine längere Zeit erhöht, wie bei der Hypertension, verlieren die Barorezeptoren an Effektivität. An dieser Stelle übernehmen die Mechanismen der langfristigen Regulation, die über die Hormone und die Niere erfolgen die weitere Kontrolle des Blutdruckes (36).

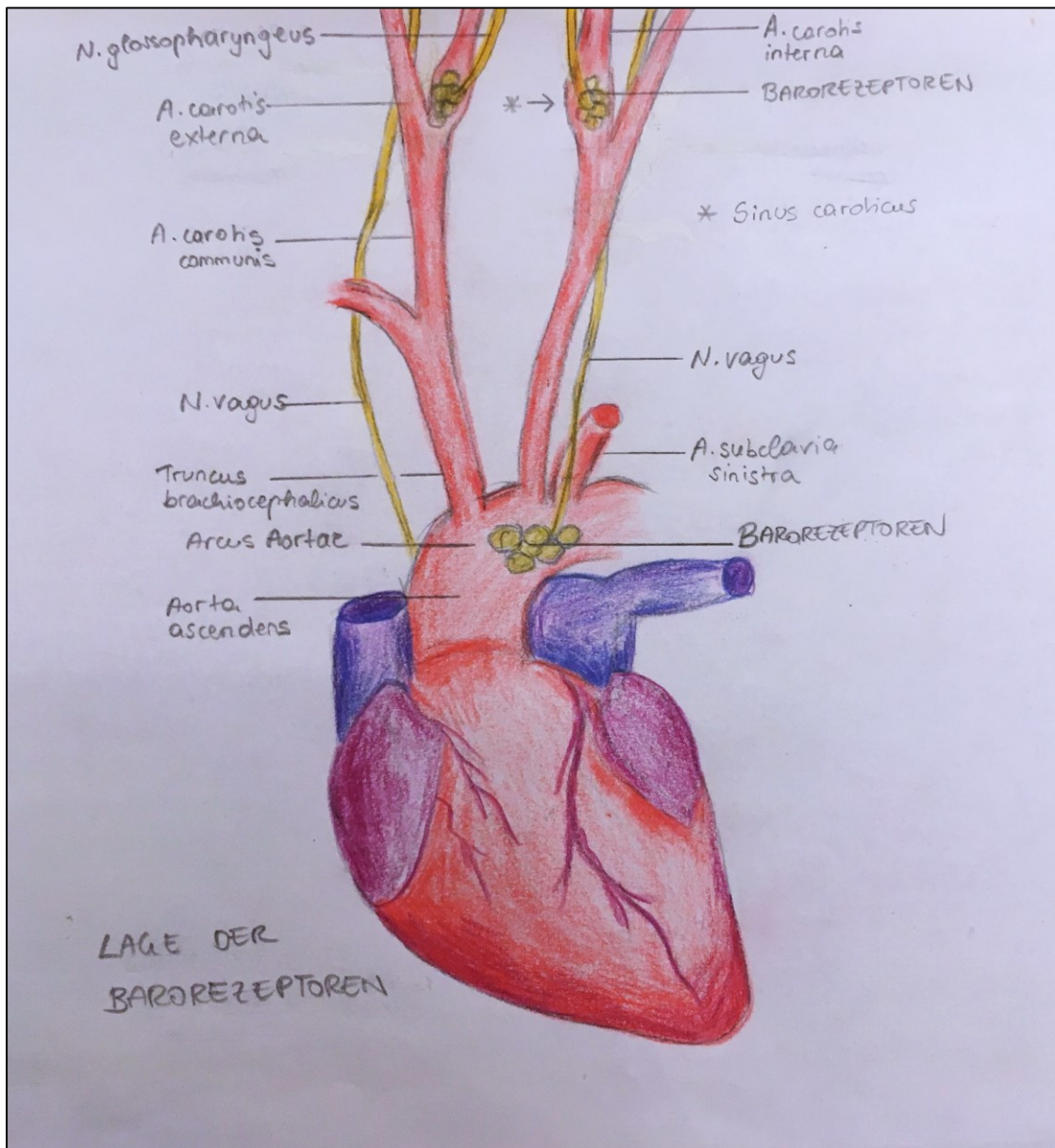


Abbildung 4: anatomische Lage und Innervation der Barorezeptoren
 (eigene Illustration, Vergleich: Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; et al.:
Duale Reihe Physiologie, Stuttgart: Thieme, 2017)

3.2.2.1 Barorezeptorreflex

Der Barorezeptorreflex wird über die Barorezeptoren vermittelt und läuft als Reflexbogen ab. Mittels des Barorezeptorreflexes wird der Blutdruck von Herzschlag zu Herzschlag reguliert. Besonders wichtig ist der Barorezeptorreflex für die Anpassung des Blutdruckes bei der Orthostase, einer raschen Lageänderung, die beispielsweise beim Wechsel vom Sitzen zum Stehen erfolgt (33).

Der Nucleus tractus solitarii dient als zentrale Schaltstelle für den Barorezeptorreflex, hier werden die Signalkaskaden, die zur Anpassung des Blutdruckes führen, ausgelöst. Die Barorezeptoren registrieren den Blutdruck indirekt über das Ausmaß der Dehnung der Rezeptoren, die sich in der Wand der Arterien befinden. Änderungen der afferenten Signale, die an den Nucleus tractus solitarii weitergeleitet werden, triggern ein reflexartiges Anpassen des Blutdruckes, welches die Änderung ausgleicht oder ihr entgegen wirkt (10,33,37).

Die Barorezeptoren können sowohl positive als auch negative Feedbackmechanismen auslösen. Ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks dehnt die Wand der Arterien und bewirkt damit eine Erregung der sensorischen Nervenendigungen. Dies führt über die Medulla oblongata zu einer reflektorischen Aktivierung des Parasympathikus und einer Hemmung des Sympathikus. Dies hat ein Absinken der Herzfrequenz, der Kontraktilität des Herzmuskels, des TPR und des venösen Rückstromes zum Herzen zur Folge. Auf diese Weise bewerkstelligt der Barorezeptorreflex eine kraftvolle negative Feedbackregulation des arteriellen Blutdruckes, die von Herzschlag zu Herzschlag erfolgt. Ist der Blutdruck zu niedrig, wird ein positiver Feedbackmechanismus ausgelöst. Werden die Barorezeptoren nicht erregt, führt dies über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zum Anstieg des Blutdruckes (10,33,37,38).

Die arteriellen Barorezeptoren reagieren nicht nur auf Hebung oder Senkung des Blutdruckes (statische Sensitivität), sondern können auch die Frequenz der Änderung vernehmen (dynamische Sensitivität) (10).

Kommt es durch einen plötzlichen Blutdruckanstieg zu einer schnellen Dehnung der Barorezeptoren, werden in der Barorezeptorenfaser Aktionspotentiale mit einer sehr hohen Frequenz generiert. Dies beschreibt eine dynamische Sensitivität. Als nächstes kommt es zu einem leichten Abklingen der hochfrequenten Aktionspotentiale, so lange bis sich die Aktionspotential-Frequenz an einem niedrigeren, aber noch immer erhöhten Level eingependelt hat. Die neue Frequenz signalisiert das aktuelle Blutdruckniveau (statische Sensitivität). Dieser Anpassungsmechanismus kommt am aller wahrscheinlichsten durch die auf die Dehnung der Arterienwände folgende plastische Verformung der Barorezeptoren und durch eine Adaptation der Ionenkanäle zu Stande. Im

umgekehrten Fall, bei einem Blutdruckabfall, wird die Barorezeptorenfaser stillgelegt (dynamische „off“ Antwort). Kurz darauf nimmt sie ihre Aktivität auf einem neuen aber niedrigerem Aktionspotential-Frequenzniveau wieder auf (statische „off“ Antwort). Als ein Resultat seiner dynamischen Sensitivität, gibt der Barorezeptor während der Systole eine Vielzahl an Aktionspotentialen ab und bleibt in der Diastole in einem unerregten Zustand (10,38).

Die Mechanismen des Barorezeptorreflexes vermindern kurzfristige Blutdruckschwankungen. Durch die dynamische Sensitivität ist die Signalabgabe der Rezeptoren adaptierbar und passt sich bei längerfristigen Blutdruckänderungen an. Um den Blutfluss zu den verschiedenen Gefäßen gewährleisten zu können, wird im menschlichen Organismus der Blutdruck in engen Grenzen konstant gehalten (10,33,37,38).

Der Barorezeptorreflex verursacht gegensätzliche Antworten des autonomen Nervensystems. Wenn der Blutdruck sinkt, wird der Sympathikus aktiviert und über die Steigerung des TPR der Blutdruck gehoben. Über die Modulation des systemischen Gefäßwiderstandes puffert der Barorezeptorreflex den Blutdruck. Wenn der Blutdruck fällt oder steigt, ist eine gewisse Latenzzeit nötig, die ein paar Sekunden beträgt, um die entgegensteuernden Mechanismen in Gang zu setzen. So wie alle Kontrollsysteme im Körper, die über einen negativen Feedbackmechanismus funktionieren, und eine Zeitverschiebung aufweisen, zeigt auch der Barorezeptorreflex ein Resonanzverhalten. Diese Resonanz bedeutet, dass durch die Aktivität der Barorezeptoren natürliche Schwankungen des Blutdruckes entstehen. Das Resonanzverhalten des Barorezeptorreflexes spiegelt sich auf den arteriellen Blutdruck wieder. Die Resonanz Periode des Barorezeptorreflexes beträgt in etwa 10 Sekunden, was 0,1 Hertz (Hz) entspricht. Diese zyklischen Oszillationen des arteriellen Blutdruckes werden als Mayer Wellen bezeichnet und sind im EKG sichtbar. Sie sind tiefer als die Atemfrequenz. Bei sympathischer Aktivierung steigt die Frequenz dieser Wellen. Die Puffermechanismen des Barorezeptorreflexes verringern effektiv hypertone und hypotone Blutdruckabweichungen. Die Fähigkeit des Barorezeptorreflexes Blutdruckabweichungen zu verhindern, wird als seine primäre Aufgabe gesehen, jedoch sind auch die Effekte des Barorezeptorreflexes auf das Herz von großer

Bedeutung. In Situationen mit erhöhter Stressbelastung, wenn der Blutdruck steigt, wird der sympathische Einfluss gemindert und der des Parasympathikus stärker, somit wird das Herz auch von Herzrhythmusstörungen geschützt. Sowohl die Blutdruckpufferung als auch die Kardioprotektion zählen zu den Haupteffekten des Barorezeptorreflexes (39,40).

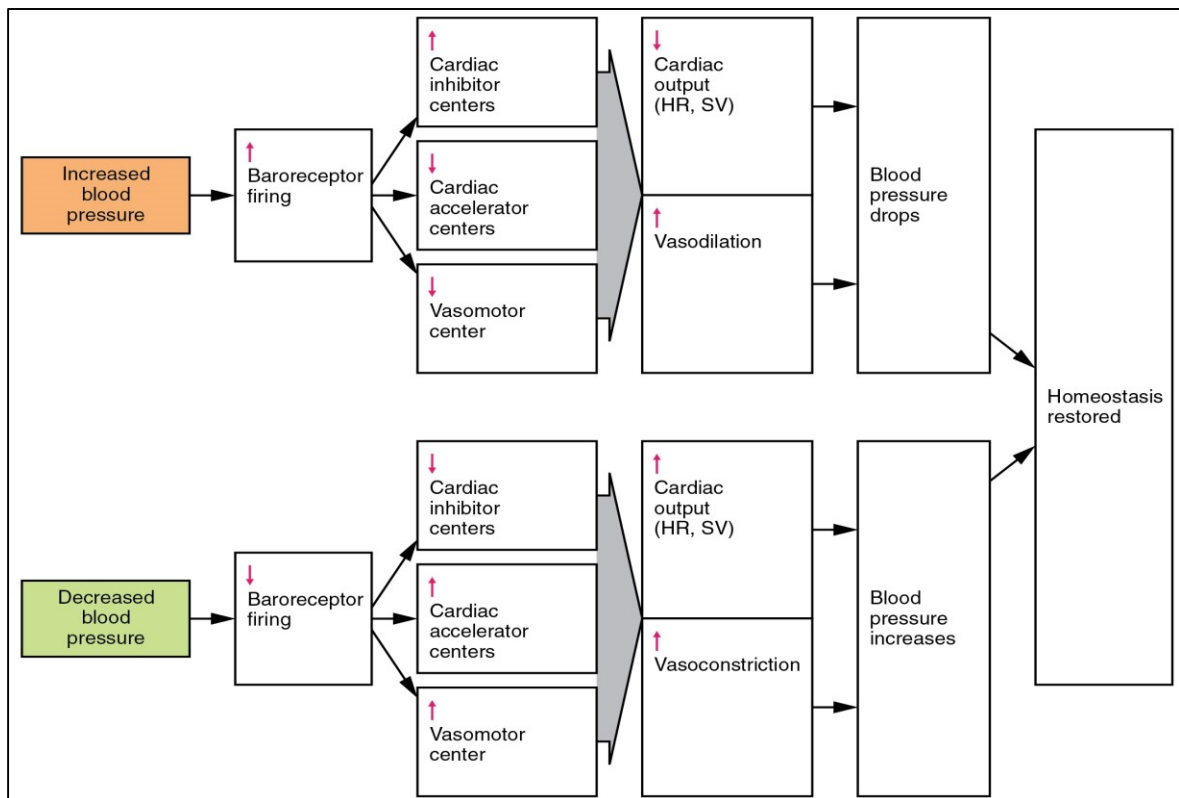


Abbildung 3: Wiederherstellung der Blutdruckhomöostase mithilfe der Barorezeptoren (Grafik aus Wikimedia Commons: OpenStax College (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2116_Baroreceptor_Reflex_Flow_Art.jpg), „2116 Baroreceptor Reflex Flow Art“, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>)

3.2.2.2 Barorezeptorensensitivität

Die Barorezeptorensensitivität (BRS) ist ein Wert, der die Funktion und Kraft der Barorezeptoren sehr gut darstellt. Über die Testung und Berechnung der BRS ist eine Funktionsprüfung der Barorezeptoren möglich. Mit der BRS kann man die Progression von kardiovaskulären Krankheiten verfolgen und vor allem Aussagen über das kardiovaskuläre Risiko treffen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz Patienten mit einer erniedrigten BRS ein schlechteres Outcome haben. Auch die Effektivität der Therapie und Maßnahmen,

die zur Verbesserung des Baroreflexes beitragen sollen, wie körperliche Aktivität, können mit der BRS überprüft werden (39,41).

Verschiedene Methoden wurden entwickelt, um die BRS zu testen. Die Testung der BRS kann mittels Injektion des Medikaments Phenylephrin, dem Valsalva Manöver, der "Neck-Chamber" Methode und dem Kipptisch Versuch durchgeführt werden. Bei der medikamentösen Variante wird das Sympathomimetikum und alpha-adrenorezeptor Agonist Phenylephrin verabreicht, welches eine Vasokonstriktion und einen Blutdruckanstieg verursacht. Über den Barorezeptorreflex wird reflektorisch die Herzfrequenz gesenkt. Bei dem Valsalva Manöver wird gegen den geschlossenen Mund und Nase ausgeatmet und somit ein positiver intrathorakaler Druck erzeugt, der auf die Barorezeptoren wirkt. Bei der "Neck-Chamber" Methode wird mittels einer speziell konstruierten Druckkammer ein positiver oder negativer Druck auf die Barorezeptoren der Nackenregion ausgeübt. Bei dem Kipptisch Versuch wird der Patient durch eine spezielle Liege aus der liegenden in die stehende Position gebracht und die Anpassung des Blutdruckes und der Herzfrequenz untersucht(41).

3.2.2.3 Berechnung der BRS

Die BRS wird definiert als die Änderung der Zeitspanne zwischen zwei Herzschlägen, Interbeat Intervall (IBI) genannt und in Millisekunden (ms) angegeben, durch die Änderung des Blutdruckes in einer Blutdruckeinheit. Steigt zum Beispiel der Blutdruck um 10mmHg und das IBI steigt um 100ms, so beträgt die BRS $100/10 = 10\text{ms/mmHg}$ (39).

Bei dieser Definition muss man jedoch beachten, dass dieser Index keine direkte Verbindung zur Blutdruckpufferkapazität des Barorezeptorreflexes hat, sondern eher den Effekt auf den Sinusknoten im Herzen abbildet. Des Weiteren berücksichtigt dieser Wert auch nicht den Weg auf welchem die Pufferung des Blutdruckes erzielt wurde. Man kann also nicht sagen ob die Aktivität des Sympathikus gesenkt wurde, der Parasympathikus aktiviert wurde, oder ob es sich um eine Kombination aus beiden Effekten handelt (39).

Die Grundlagen zur Berechnung der BRS sind die Werte der Herzratenvariabilität (HRV) und der Blutdruckvariabilität, Englisch Blood Pressure Variability (BPV).

Die BPV kann durch ein System zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Fingerblutdruckes gemessen werden. Das Grundprinzip der kontinuierlichen Fingerblutdruckmessung wurde von dem Physiologen Jan Peñáz beschrieben. Dieses Prinzip stützt sich auf die photometrische Erfassung von Änderungen des Blutvolumens im Finger, durch welche in weiterer Folge Rückschlüsse auf den systemischen Blutdruck geschlossen werden (42,43).

Die Grundlage hierfür ist, dass der Blutdruck immer eine spontane Blutdruckvariabilität zeigt, die einerseits durch die Atmung, andererseits durch die Resonanz der Barorezeptoren, den Mayer Wellen, bedingt wird. Die respiratorische Sinusarrhythmie, die Änderung des Atemzugvolumens und die Atemfrequenz haben einen modulierenden Effekt auf die Barorezeptoren und somit auch auf den Blutdruck. Bei Studien, die diese Werte bei gesunden Personen erhoben haben, hat sich gezeigt, dass während der Inspiration die Herzfrequenz und das Atemzugvolumen steigen und vor allem in der beginnenden Inspiration die BRS herabgesetzt wird. Somit sinkt der systolische Blutdruck in der Inspiration und atemabhängige Blutdruckoszillationen entstehen (39,44).

Die normale Atemfrequenz ist höher als die Mayer Wellen, daher ist die spontane BPV eine Mischung aus schnelleren und langsameren Frequenzbereichen. Als langsamer Frequenzbereich, oder low frequency (LF) wird die Variabilität um die 0,1 Hz, genauer von 0,04 bis 0,15 Hz bezeichnet. Die LF stellt die Aktivität des Sympathikus über die Mayer Wellen dar. Als hohe Frequenz, oder high frequency (HF) wird die Variabilität um 0,25 Hz (0,15-0,40 Hz) definiert. Die HF wird durch den Einfluss der Atmung auf die Barorezeptoren bedingt und repräsentiert die Aktivität des Parasympathikus. Die efferenten Nervenfasern der Barorezeptoren die zum Herzen führen, speziell zum Sinusknoten, übersetzen sozusagen die BPV in die HRV. Hochfrequente atmungsassoziierte BPV resultiert in korrespondierenden schnellen Änderungen der sympathischen und parasympathischen Aktivität (39,44).

In den letzten Jahrzehnten sind eine Vielzahl von Algorithmen für die nichtinvasive Berechnung der BRS entwickelt worden. Die BRS Algorithmen entfallen in zwei Hauptgruppen, eine zeitbasierte und eine frequenzbasierte Gruppe. Die meisten

zeitbasierten Algorithmen berücksichtigen Frequenzen zwischen denen das IBI und der Blutdruck monoton steigen oder sinken. Sie messen das Gefälle zwischen IBI und dem Blutdruck in diesen Sequenzen und mitteln diese. Eventuell trennen sie positive und negative Gefälle. Bei dieser Form der Berechnung, besteht jedoch die Gefahr, dass die sympathische Komponente des Barorezeptorreflexes herausgefiltert wird. Die Selektion von relativ hohen Frequenzen ist eine Art der Hochpass Filterung, während der sympathische Schenkel des Barorezeptorreflexes sich eher in den tiefer frequenten Mayer Wellen repräsentiert. Daher könnte es vorkommen, dass besonders bei Patienten die einen schwachem Barorezeptorreflex haben, der direkte mechanische Einfluss der Atmung (der nicht herausgefiltert wird, weil er hochfrequent ist) eine gute Funktion des Barorezeptorreflexes vortäuscht, obwohl diese nicht mehr ausreichend vorhanden ist (39).

Es ist eine große Herausforderung Methoden zu entwickeln, die es möglich machen auch bei Patienten mit einer herabgesetzten BRS zuverlässige BRS Werte zu ermitteln. Bei solchen Patienten wird die BRS Berechnung für gewöhnlich auch durch geringe Störungen und Arrhythmien unterbrochen. Die BRS Berechnung erfordert einen Sinusrhythmus (39).

3.2.2.4 Sequenz Methode

Die Sequenz Methode ist eine zeitbasierte Methode der BRS Berechnung. Bei der Berechnung der BRS mit der Sequenz Methode werden gleichartige aufeinanderfolgende Ereignisse ermittelt und der Mittelwert von diesen Ereignissen berechnet. Diese Methode analysiert das Verhältnis zwischen Steigen/Sinken von Blutdruckrampen und dem Steigen/Sinken des RR-Intervalls über eine lineare Regressionskurve (41,45).

Die Parameter, die zur Berechnung der BRS mittels der Sequenz Methode verwendet werden, sind die Blutdruck Rampe und die so genannte RR Rampe. Analysiert werden BRS Ereignisse, das BRS Gefälle, BRS Up Ereignisse, und die BRS Down Ereignisse (36,46,47).

Die **Blutdruck Rampe** ist definiert als drei oder mehr aufeinanderfolgende Herzschläge, bei denen der Blutdruck strikt monoton steigend oder fallend ist. Der Schwellenwert liegt hier bei über 1mmHg pro Herzschlag.

Die **RR Rampe** ist definiert als drei oder mehr aufeinanderfolgende Herzschläge, bei denen das RR-Intervall strikt monoton steigend oder fallend ist. Der Schwellenwert beträgt hier über 4ms pro Herzschlag.

Bei dem **BRS Ereignis** werden über den Algorithmus die Trends der RR Intervalle und des systolischen Blutdrucks analysiert und nach Sequenzen gesucht, bei denen die Blutdruck Rampe vorkommt und zur gleichen Zeit RR Rampen detektiert werden. Diese korrespondierenden Sequenzen werden als BRS Ereignisse bezeichnet. Der Task Force Monitor stellt die RR und BRS Werte eines BRS Ereignisses in einer Grafik dar, in dem er die RR-Intervalle auf der y-Achse und den systolischen Blutdruck auf der x-Achse aufträgt. Für jedes BRS Event wird eine Regressionslinie, also eine graphischen Darstellung zwischen den Einzelpunkten der Variablen RR-Intervall und systolischer Blutdruck berechnet.

Das **BRS Gefälle** (Englisch BRS slope) bezeichnet das mittlere Gefälle aller Regressionslinien in einer stationären Phase der Messung und repräsentiert einen Marker der Sensitivität der Modulierbarkeit der Herzfrequenz durch den arteriellen Barorezeptorreflex. Die BRS wird als die Änderung des RR Intervalls durch die Änderung des systolischen Blutdrucks berechnet und in ms pro mmHg angegeben.

Sequenzen die eine Steigerung des systolischen Blutdruckes zeigen, werden als **Barorezeptor Up Ereignisse** bezeichnet. Diese beschreiben eine Sequenz mit einer steigenden Blutdruck Rampe und einer korrespondierenden steigenden RR Rampe.

BRS Down Ereignisse sind Sequenzen, die ein Sinken des systolischen Blutdruckes abbilden. Das BRS Down Ereignis beschreibt eine Sequenz mit einer sinkenden Blutdruck Rampe und einer korrespondierenden sinkenden RR Rampe.

Das **BRS Gefälle (BRS slope)** zeigt überblicksmäßig ob der Baroreflex sensitiv ist. Ein steiles Gefälle verweist auf eine hohe Sensitivität, während ein geringeres, flacheres Gefälle eine herabgesetzte Sensitivität aufzeigt (36,46,47).

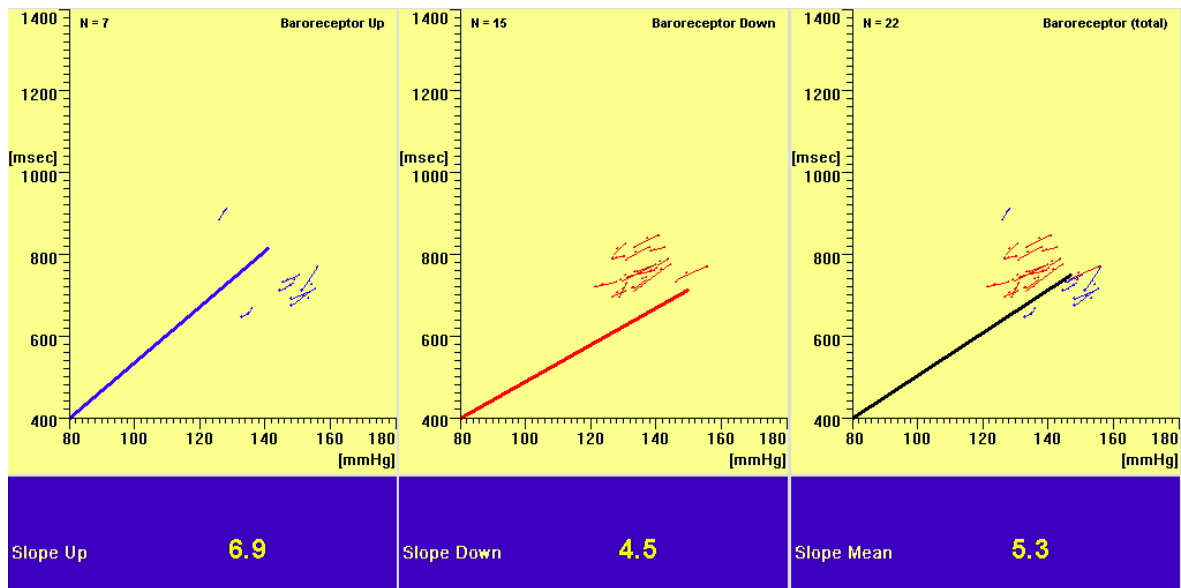


Abbildung 4: die Sequenz Methode der BRS Berechnung dargestellt am Task Force Monitor (Grafik: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

3.2.2.5 Barorezeptorreflex während der Schwangerschaft

Während des Lebens einer Frau verändert sich die Sensibilität der Barorezeptoren immer wieder. Die Schwankungen der BRS unterliegen hormonellen Veränderungen, die während des Zyklus und der Schwangerschaft physiologisch bedingt auftreten (48).

Die höchste Sensibilität erreichen die Barorezeptoren in der zweiten Zyklushälfte, der folliculären Phase, in der die Hormonspiegel der gonadalen Hormone am höchsten sind. Eine Studie an ovariectomierten Ratten, konnte zeigen, dass der Anstieg der BRS mit dem Östrogenspiegel assoziiert ist. Während der Geschlechtsreife sind die Ovarien der Hauptproduktionsort des Östrogens. Entfernt man die Ovarien durch eine Ovariectomie, bleibt der Östrogenspiegel konstant niedrig und der zyklusabhängige Östrogenanstieg in der folliculären Phase bleibt aus. Bei den Ratten, die einer Ovariectomie unterzogen wurden, gab es keinen Anstieg der BRS während des Zyklus. Demnach korrelieren die Schwankungen der BRS mit den hormonellen Schwankungen des Östrogens während des Zyklus. Demnach scheint es, dass das Östrogen über eine Einwirkung im Hirnstamm eine Steigerung der BRS in der zweiten Zyklushälfte hervorruft (48,49).

Gegenteilig zur Erhöhung der BRS während der folliculären Phase, werden in der Schwangerschaft sowohl die BRS, die Aktivität des Sympathikus, als auch Herzfrequenz auf einem niedrigen Level gehalten. Mindestens zwei hormonelle Ursachen konnten für diesen Effekt identifiziert werden. Einerseits bewirkt ein erhöhter Spiegel des Neurosteroids Progesteron Metabolit 3α -OH-DHP in der RVLM eine Herabsenkung der Sensibilität der Barorezeptoren, während andererseits durch ein erniedrigtes Ansprechen des Nucleus arcuatus (eine Ansammlung von Nervenzellkörpern im Hypothalamus) auf Insulin ebenfalls die BRS herabgesetzt wird. Die maximale Verstärkung des Barorezeptorreflexes hängt von zwei Faktoren ab, der Bandbreite der Aktivität des sympathischen Nervensystems (Unterschied zwischen der maximalen und minimalen Herzfrequenz) und der Bandbreite des arteriellen Blutdrucks, bei dem der Barorezeptorreflex arbeitet. Veränderungen dieser beiden Parameter begünstigen die Herabsetzung der BRS während der Schwangerschaft (48–50).

Die Veränderungen der Funktion des Barorezeptorreflexes während der Schwangerschaft beeinträchtigen die Blutdruckregulation. Dadurch kann es oft zu Beschwerden wie Schwindel und Hypotonie kommen. Die Orthostase ist ein häufiges Problem während der Schwangerschaft. Durch die beeinträchtigte Blutdruckregulation während der Schwangerschaft stellen die Stillung von Blutungen und die daraus resultierende Hypotonie eine große Herausforderung dar. Peripartale Blutungen sind ein großer Risikofaktor für die mütterliche Mortalität (51).

3.3 Methoden der langfristigen Blutdruckregulation

Die Barorezeptoren und das Autonome Nervensystem bewerkstelligen die kurzfristige Blutdruckregulation. Da die Barorezeptoren sich bei dauerhaften Blutdruckänderungen an das Blutdruckniveau anpassen, können sie keine Änderungen, die über einen längeren Zeitraum hinweg passieren, erkennen und sind somit nicht zur langfristigen Blutdruckkontrolle geeignet. Aus diesem Grund übernehmen die Niere und das Hormonsystem die langfristige Blutdruckregulation.

3.3.1 Renal-Endokrine Regulation und das RAAS

Die Niere und ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) haben einen großen Einfluss auf die Kontrolle des Blutdrucks und der Natrium Homöostase. Die Reaktionen werden durch ein Zusammenspiel der Niere, des kardiovaskulären Systems und des ZNS bewerkstelligt. Neben seiner Rolle in der Blutdruckregulation, beeinflusst das RAAS auch eine Reihe an Entzündungsreaktionen und Antworten des Immunsystems (52).

Die Niere produziert verschiedene Hormone und Mediatoren, unter anderem das für den Blutdruck wichtige Renin. Bei Hypotonie werden die Barorezeptoren und der Sympathikus aktiviert, was zur Bildung des Renins in den juxtaglomerulären Mesangiumszellen der Niere führt. Das Renin ist eine Protease, die das von der Leber gebildete und im Blutplasma gelöste Makromolekül Angiotensinogen zu Angiotensin I abspaltet. Im Endothel der auskleidenden Zellschicht der Gefäße, befindet sich das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), welches das Angiotensin I zum Angiotensin II abspaltet. Dieses wirkt lokal vasokonstriktorisch und hebt den Blutdruck. Das Angiotensin II stimuliert des Weiteren die Ausschüttung des Hormons Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron bewirkt über eine Steigerung der Natrium Resorption und eine H₂O Retention die Hebung des Blutdruckes. Zusammenfassend gesagt bewirkt das RAAS einerseits durch das Angiotensin II eine vasokonstriktorische und andererseits durch das Aldosteron eine über den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt gesteuerte Anhebung des Blutdruckes. Um ein Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, kommt es bei einer zu starken Erhöhung des Blutdruckes zum Einschalten eines Rückkopplungsmechanismus. Somit sinkt wieder die Konzentration dieser Botenstoffe und der Blutdruck normalisiert sich (8,31).

Die Primäre Aufgabe des RAAS ist die Kreislauf-Homöostase und somit die Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsvolumens. Eine abnormale Aktivierung des RAAS kann eine Entwicklung von Hypertonie, kardialer Hypertrophie und Herzinsuffizienz zur Folge haben. Daher haben sich pharmakologische Inhibitoren der Synthese und Aktivität des Angiotensins II als sehr nützlich in der Therapie von Herzkreislauf Erkrankungen erwiesen. Die Inhibitoren des Angiotensin-

Converting-Enzyms (ACE Hemmer) sind sehr effektiv und werden daher in der Behandlung der Hypertonie, Herzinsuffizienz und bei Nieren Erkrankungen verwendet (52).

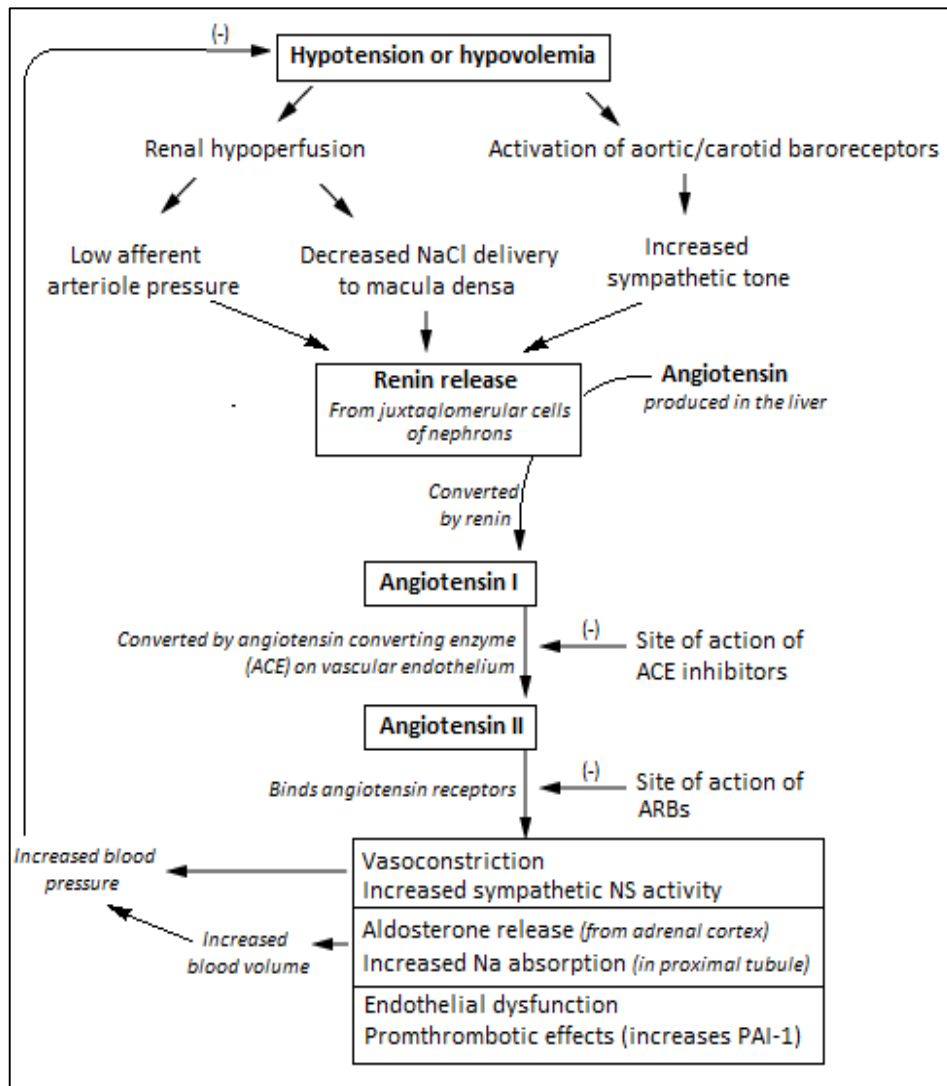


Abbildung 5: RAAS und Blutdruckregulation bei Hypotension und Hypovolämie
 (Grafik aus: Wikimedia Commons, Npatchett
 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin_angiotensin_aldosterone_system.png),
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>)

3.3.2 Hormone und Neurotransmitter

Einige für die Blutdruckregulation wichtigen Hormone und ihre Wirkungen wie die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und die Hormone des RAAS Systems wurden bereits in Kapitel 3.2.1 Autonomes Nervensystem angeführt.

Weitere wichtige Botenstoffe, die in die Blutdruckregulation eingreifen, sind zum Beispiel das Endothelin oder die natriuretischen Peptide. Das Endothelin wird von den Zellen des Endothels der glatten Muskulatur produziert und in das Gefäßlumen sezerniert. Es bewirkt an bestimmten Endothelin Rezeptoren eine Vasodilatation, an anderen Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Katecholamine, das Antidiuretische Hormon der Hypophyse, Insulin, Wachstumsfaktoren und Hypoxie stimulieren die Endothelin Ausschüttung (8).

Eine antagonistische Wirkung zum Sympathikus und dem RAAS zeigen die natriuretischen Peptide. Das zu den natriuretischen Peptiden gehörende ANP (atriales natriuretisches Peptid) und das BNP (brain natriuretic Protein) wirken der Hypertrophie des Herzmuskels und der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur entgegen. Das ANP wird in den Herzohren der Vorhöfe gebildet (8).

Ein für die Senkung des Blutdruckes verantwortlicher und auch therapeutisch sehr häufig eingesetzter Neurotransmitter ist das Stickstoffmonoxid mit der chemischen Formel NO. NO hat Einfluss auf verschiedene physiologische Prozesse, die Regulation der Gefäßkontraktilität und die Apoptose miteingeschlossen. Unter physiologischen Voraussetzungen wird nach dem Ablauf einer Signalkaskade das NO aus dem Endothel freigesetzt und die Gefäßmuskulatur relaxiert. Eine Veränderung des NO Stoffwechsels ist mit der Pathogenese und der Manifestation der Hypertension verbunden (53).

4 Kardiovaskuläres System und Blutdruck während der Schwangerschaft

Um das Wachstum und die normale Entwicklung des Fötus zu gewährleisten und die Mutter auf die Schwangerschaft und die Geburt vorzubereiten, beginnen schon früh nach der Befruchtung signifikante physiologische als auch anatomische Veränderungen im mütterlichen Organismus. Die Veränderungen, die sich im Körper der Mutter vollziehen, sind Anpassungsmechanismen an die erhöhten Anforderungen und Belastungen für den mütterlichen Körper und betreffen alle Organsysteme (54). Während des Wochenbettes, welches die Zeitspanne von etwa sechs bis acht Wochen ab der Geburt der Plazenta beinhaltet, kommt es zur Rückbildung dieser Vorgänge (55).

Schon zu Beginn der Schwangerschaft kommt es zu wichtigen Veränderungen des kardiovaskulären Systems, welche unabdingbar für das Fortbestehen einer normalen Schwangerschaft sind. Dabei können vorbestehende kardiovaskuläre Beschwerden und Erkrankungen durch die Anpassungsmechanismen verschlimmert werden (56).

Die ersten hämodynamischen Veränderungen beginnen schon drei bis fünf Wochen nach der Befruchtung. Nachdem in der Schwangerschaft der Bedarf an Nährstoffen und Sauerstoff größer ist, wird durch die drastische Erhöhung des HZV die Durchblutung der Organe gesteigert. Schon in der achten Schwangerschaftswoche (SSW) ist das HZV um 20 % des Ausgangswertes gestiegen. Somit ist auch der venöse Rückfluss viel höher. Diese Steigerung des HZV ist bedingt durch eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. Durch den Einfluss der Hormone in der Schwangerschaft steigen das Plasmavolumen und das Extrazellulärvolumen an. Um das größere Blutvolumen bewältigen zu können, erfährt das Herz in der Schwangerschaft einige Umbauvorgänge. Es zeigt sich eine Dilatation des Herzens und auch der Aorta. Der Herzmuskel hypertrophiert und die Kontraktilität des Herzmuskels wird erhöht. Während der Schwangerschaft sind der Windkesseneffekt der Aorta und die Elastizität der Gefäße viel größer als außerhalb der Schwangerschaft. Während das Schlagvolumen und die Herzfrequenz steigen, weisen der Blutdruck und der TPR bis etwa Mitte des zweiten Trimesters einen Abfall auf. In der

Schwangerschaft werden durch den Einfluss des höheren Östrogenspiegels, das auch in der Plazenta gebildet wird, vermehrt vasodilatierende Neurotransmitter wie das NO aus den Gefäßwänden sezerniert, wodurch das Abfallen des TPR erklärt wird. Durch ein Abfallen des TPR sinkt auch die Nachlast. In der fortschreitenden Schwangerschaft wird die Vena cava durch die schwangere Gebärmutter komprimiert und somit der peripher venöse Druck erhöht. Dies führt zu einer Verlangsamung des Blutflusses in den Extremitäten (56–58).

Nachdem die Vasodilatation der peripheren Gefäße und der Abfall des TPR stärker sind als die Steigerung des Schlagvolumens, fällt in einer normalen Schwangerschaft das Blutdruckniveau. Der MAP sinkt kontinuierlich während der Schwangerschaft. Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigt sich der stärkste Blutdruckabfall in der 16. bis hin zur 20.SSW (56,57).

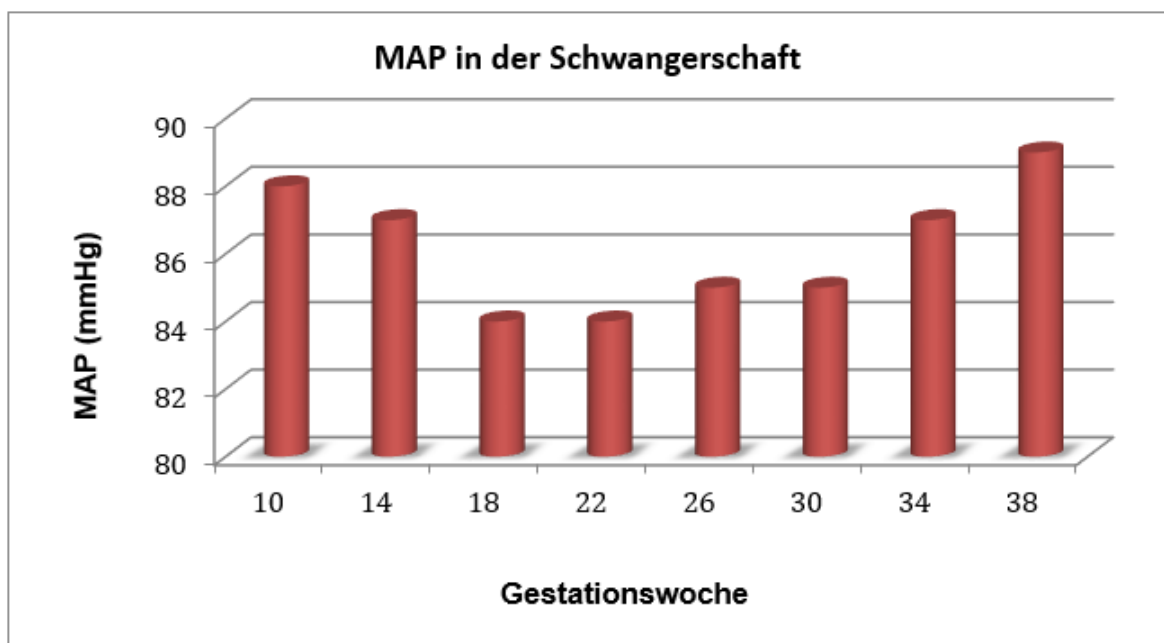


Abbildung 6: Verlauf des MAPs in der Schwangeschaft
(eigene Grafik, Vergleich: *the Heart during pregnancy*; Michael E. Hall, Eric M. George, Joey P. Granger)

Während des zweiten Trimesters und bis zum dritten Trimester beginnt der Blutdruck wieder zu steigen bis die Blutdruckwerte jenen vor der Schwangerschaft wieder entsprechen. Der Blutdruckabfall in der Schwangerschaft ist charakterisiert durch einen Abfall sowohl im systolischen als auch diastolischen Blutdruck, wobei

der Abfall des diastolischen jenem des systolischen Blutdruckes übersteigt (56,57).

In Tabelle 2 sind die kardialen Veränderungen während der Schwangerschaft und im Postpartum zusammengefasst.

Hämodynamische Parameter	Anderung während der Schwangerschaft	Veränderung während der Geburt	Veränderung Postpartum
Blutvolumen	↑	↑	↑
Herzfrequenz		↑	↑
HZV		↑	↑ frühes Postpartum ↓ späterer Verlauf
Blutdruck		↓	↑
Schlagvolumen	1. und 2. Trimenon 3. Trimenon	↑ ↓	↑
TPR		↓	↑

Tabelle 2: Veränderung der kardiovaskulären Parameter während der Schwangerschaft, der Geburt und im Postpartum (Vergleich: Grafik aus Pregnancy and Heart Disease von Amanda R. Vest, Anjali Maroo, and Russell E. Raymond)

Durch die arteriellen Umbauvorgänge gibt es in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für arterielle Rupturen und ein erhöhtes Thromboserisiko aufgrund der Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Auf diese Weise kann die kardiale Adaptation während der Schwangerschaft ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedeuten, vor allem auf der Basis einer vorbestehenden kardialen Erkrankung (57).

Eine fehlerhafte Anpassung an die Schwangerschaft bedeutet eine Gefahr sowohl für die Mutter als auch für das Kind. Eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen, die das kardiovaskuläre System betreffen, ist die Präeklampsie, die aus einer nicht adäquaten Anpassung des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft resultiert.

5 Präeklampsie und Hypertonie in der Schwangerschaft

Die Präeklampsie gehört zu den hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft. Die Inzidenz der hypertensiven Erkrankungen beträgt 6-8 % aller Schwangerschaften und sie zählen zu den führenden Ursachen der mütterlichen Mortalität. Etwa 10-15 % aller mütterlichen Todesfälle werden der Präeklampsie zugeschrieben (1).

Nach der Klassifikation der Amerikanischen Fachgesellschaft für Gynäkologie (American College of Obstetricians and Gynecologists) unterscheidet man zwischen einer chronischen Hypertonie, der Gestationshypertonie, der Präeklampsie, der Propfpräeklampsie, der Eklampsie und dem HELLP-Syndrom. Die chronische Hypertonie definiert sich als eine vor der Schwangerschaft bestehende Hypertonie oder in der frühen Schwangerschaft aufgetretene Hypertonie mit Blutdruckwerten über 140/90mmHg. Die Gestationshypertonie bezeichnet eine nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) auftretende Hypertonie ohne Proteinurie. In den meisten Fällen entwickelt sich diese zur Präeklampsie weiter. Die Propfpräeklampsie beinhaltet sowohl die Merkmale der chronischen Hypertonie als auch der Präeklampsie und definiert sich als eine vor der Schwangerschaft bestehende Hypertonie mit neu aufgetretener Proteinurie nach der 20. SSW. Die Eklampsie ist eine im Rahmen der Präeklampsie auftretende schwere und akut lebensbedrohliche Komplikation bei der die Mutter tonisch-klonische Krampfanfälle erleidet. Das HELLP-Syndrom ist ein Symptomkomplex, der mit und ohne vorhergehende Präeklampsie auftreten kann und ebenfalls eine akute Bedrohung für das Leben von Mutter und Kind darstellt. Bei dem HELLP Syndrom kommt es zu einer Hämolyse, zu pathologisch erhöhten Leberenzymwerten und einer Thrombozytopenie (1,59).

Nicht nur für die Mutter, auch für das Kind hat die Präeklampsie starke Auswirkungen. Durch frühzeitiges Auftreten von schweren Komplikationen und der daraus resultierenden Indikation zur vorzeitigen Entbindung, kommt es im Rahmen der Präeklampsie häufig zu Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht und verschiedenen anderen neonatalen Komplikationen (3).

5.1 Definition der Präeklampsie

Die Präeklampsie, früher auch als Gestose oder Schwangerschaftsvergiftung bezeichnet, ist eine Erkrankung, die während der Schwangerschaft auftritt und mit Hypertonie und Proteinurie einhergeht.

Als Hypertonie werden Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg und als Proteinurie Werte von ≥ 300 mg/24h im 24-h-Sammelharn oder Werte von >30 mg/mmol in der Protein-Kreatin-Ratio im Spontanurin angesehen. Sowohl die Hypertonie als auch die Proteinurie treten in der zweiten Schwangerschaftshälfte, nach der 20. SSW auf. Tritt die Hypertonie schon davor auf, handelt es sich um eine chronische Hypertonie. Klinische Zeichen, die auf eine Präeklampsie hinweisen sind fetale Wachstumsstörungen, zentrale Ödeme (Gesichtsödeme), neurologische Störungen wie Kopfschmerzen, hämatologische Störungen wie Thrombopenie (Verminderung der Thrombozyten im Blut), Nierenfunktionsstörungen sowie Leberfunktionsstörungen (1).

Man unterscheidet zwischen einer frühen Form der Präeklampsie („Early Onset“ Präeklampsie), die vor der 34. SSW auftritt und einer späten Form („Late Onset“ Präeklampsie), die sich erst nach der 34. SSW manifestiert. Diese Unterscheidung ergibt sich aus dem unterschiedlichen Risiko für die Mutter und das Kind. Bei der frühen Form der Präeklampsie kommt es schon zu Beginn der Schwangerschaft zu pathologischen Veränderungen der Plazenta und zu einer intrauterinen fetalen Wachstumsstörung (IUGR, intra uterine growth restriction). Kommen weitere Kriterien hinzu, wie Blutdruckwerte über 160/110 mmHg, eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Lungenödem, Thrombopenie, neurologische Störungen und IUGR, so spricht man von einer schweren Präeklampsie. Das Ausmaß der Proteinurie wird heute nicht mehr als Kriterium für die schwere Präeklampsie gewertet (1,60).

Hinweisend auf die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Klassifikationen und hier erläuterten Definitionen der Präeklampsie ist anzumerken, dass diese Gegenstand aktueller Diskussionen der Fachgesellschaften sind. Besonders bezogen auf die Proteinurie als Kriterium für eine Präeklampsie gibt es neue

Überlegungen. Möglicherweise werden sich nach Erstellung dieser Diplomarbeit hierzu Änderungen ergeben.

5.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sind (i.) Präeklampsie in der vorhergehenden Schwangerschaft, (ii.) eine Erstschwangerschaft, (iii.) eine Mehrlingsschwangerschaft, (iv.) ein höheres Lebensalter der Mutter (Alter der Mutter über 40 Jahre) und (v.) Vorkommen von Präeklampsie in der Familie. Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, das Vorhandensein des Antiphospholipidsyndromes (eine Autoimmunerkrankung bei der es zur erhöhten Neigung zur Thrombose kommt), eine vorbestehende Nierenerkrankung, eine chronischen Hypertonie und afrikanische Abstammung (1).

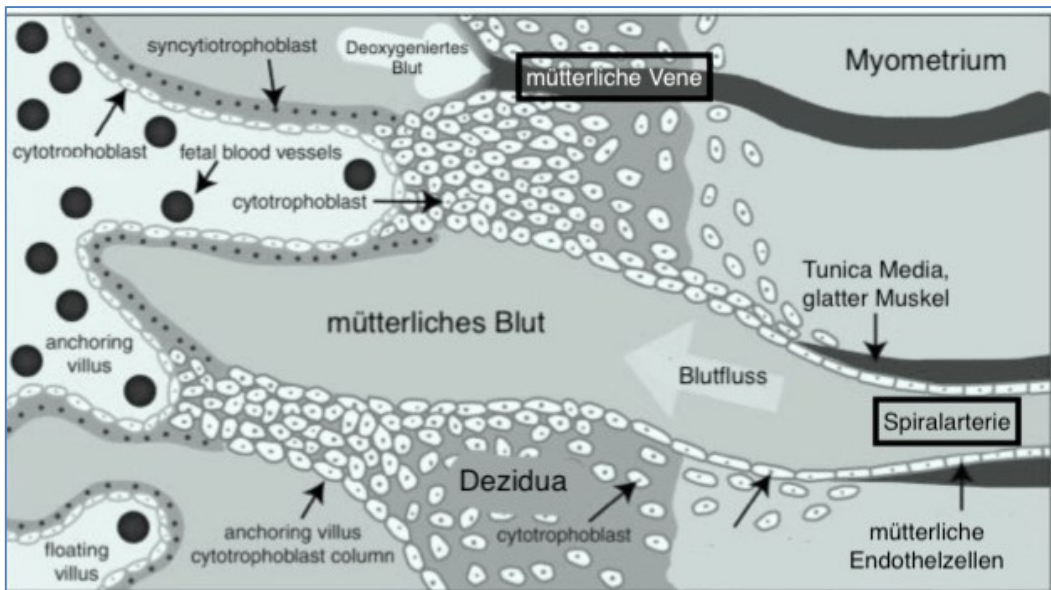
Studien aus den USA und Großbritannien haben gezeigt, dass die Prävalenz der Präeklampsie bei Frauen mit afrikanischer Abstammung viel höher ist, als bei Frauen europäischer oder asiatischer Herkunft. Sowohl die Adipositas, die bei Frauen afrikanischer Herkunft sehr verbreitet ist und mit einem höheren Herzkreislaufisiko einhergeht, als auch genetische Faktoren werden als Ursache für das hohe Auftreten der Präeklampsie bei Frauen mit afrikanischer Herkunft diskutiert (61–63).

Das Zigarettenrauchen gehört nicht zu den Risikofaktoren und scheint paradoxerweise trotz der vielen schädlichen Folgen für Mutter und den sich entwickelnden Fötus einen protektiven Effekt gegen die Entstehung einer Präeklampsie zu haben (64).

Die genaue Pathophysiologie der Präeklampsie ist noch nicht vollständig geklärt und wirft einige Fragen auf. Die Entstehung der Präeklampsie wird nicht einer bestimmen Ursache zugeschrieben werden, sondern es werden mehrere Pathomechanismen vermutet, die gemeinsam ihren Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten. Untersuchungen zeigen jedoch, dass der Plazenta und dem Trophoblast, eine spezielle Zellschicht, die nach der Einnistung im Rahmen der Embryonalentwicklung gebildet wird, eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese der Präeklampsie zukommt. Es kommt zu einer Störung der

Trophoblasteninvasion in die Uteruswand und zu einer Fehlfunktion des Endothels der Spiralarterien (65).

Während der normalen Plazentaentwicklung kommt es zu einer Einwanderung von Zytotrophoblastzellen, der spezialisierten Zellen des Trophoblastes, in die Uteruswand. Nach der Invasion des Uterus, finden sich die Zytotrophoblastzellen in der glatten Muskulatur und der Endothelschicht der mütterlichen Spiralarterien. Dabei bilden die Zytotrophoblastzellen Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche des Endothels der Spiralarterien aus. Diese Interaktion bewirkt, dass der Gefäßwiderstand in diesen Arterien sinkt und somit der Blutfluss in den Arterien erhöht wird, um eine ausreichende Durchblutung und Sauerstoffversorgung für die Plazenta und den sich entwickelnden Feten zu gewährleisten. Wie einige Studien gezeigt haben, ist dieser Prozess bei der Präeklampsie gestört. Durch die inkomplette Invasion der Zytotrophoblasten werden die Spiralarterien nicht ausreichend umgebaut und die Dilatation dieser Arterien bleibt aus (siehe Abb. 7). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass für die Entwicklung der Präeklampsie nur die Plazenta und nicht der Fötus von Bedeutung ist. Bei Molarschwangerschaften, also Schwangerschaften bei denen nur die Eihäute aber keine Frucht vorhanden sind, kommt es zu erhöhtem Aufkommen der ‚Early Onset‘ Präeklampsie (66).



Normale Plazenta

Plazenta bei Präeklampsie

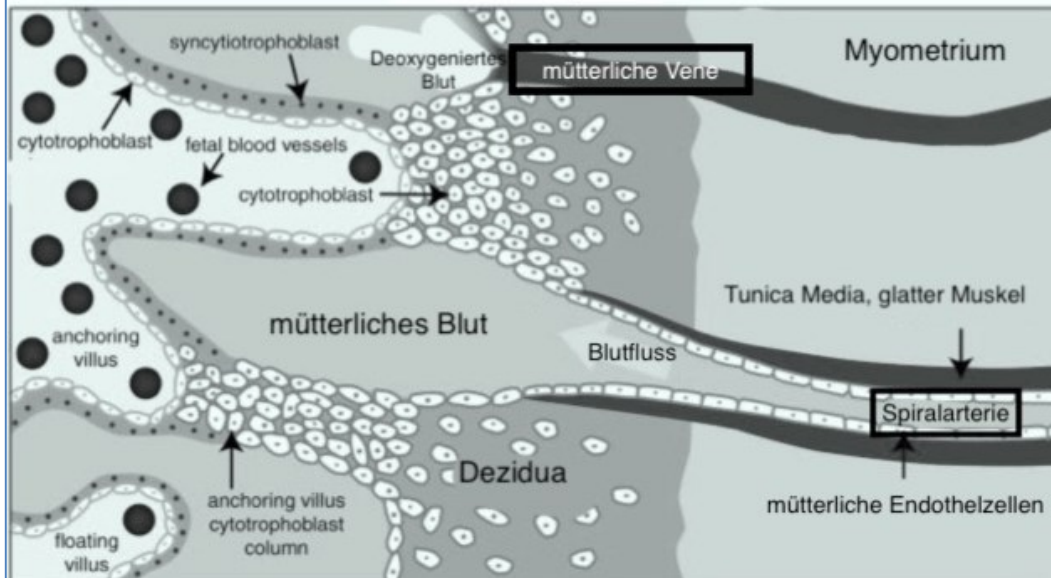


Abbildung 7 Abnormale Plazentaentwicklung bei der Präeklampsie (Vergleich Grafik: *Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease*; Powe, Camille E. Levine, Richard J. Karumanchi, S. Ananth)

Für die systemischen Funktionsstörungen, die bei der Präeklampsie auftreten und für die klinische Manifestation der Erkrankung sorgen, werden so genannte anti-angiogenetische Faktoren verantwortlich gemacht. Das sind kleine plazentare Proteine, die in den Systemischen Kreislauf eingeschwemmt werden, sich im ganzen Körper verteilen und auf die Funktion der Gefäße Einfluss nehmen (66,67).

Ein gestörter NO Stoffwechselweg ist ein weiterer Faktor, der seinen Beitrag zur Entstehung der Präeklampsie leistet. Bei der Präeklampsie kommt es zu einer Inhibition der mütterlichen Synthese des NO, was zu einer Vasokonstriktion und einem erhöhten Muskeltonus der uterinen Arterien führt. Durch die ausbleibende Dilatation der Spiralarterien sind diese nicht in der Lage den Sauerstoffbedarf der Plazenta ausreichend zu decken, somit kommt es zur chronischen Ischämie der Plazenta und oxidativem Stress. Dies verursacht schwerwiegende Komplikationen für den Fötus, die von intrauteriner Wachstumsstörung bis hin zum intrauterinen Fruchttod reichen können. Parallel dazu induziert der oxidative Stress die Freilassung von vasoaktiven Substanzen wie freien Radikalen, oxidierten Lipiden, Zytokinen und VEGF-1. Diese Substanzen wirken auf das Endothel der Gefäße und begünstigen die Entstehung der endothelialen Dysfunktion. Diese wiederum führt zu vaskulärer Hyperpermeabilität, Thrombophilie und Hypertonie, die den geringeren Blutfluss in den uterinen Arterien ausgleichen soll. Des Weiteren ist die endotheliale Dysfunktion verantwortlich für die Beeinträchtigung der Funktion des Leberendothels, was zur Entstehung des HELLP-Syndroms führt. Die Beeinträchtigung des zerebralen Endothels führt zu neurologischen Störungen bis hin zur Eklampsie. Auch das Endothel der Niere ist von diesen Funktionsstörungen betroffen. Wie in Abbildung 8 veranschaulicht kommt es durch die Schäden des Kapillarendothels der Glomeruli es zu einer Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und damit zur Proteinurie. Schlussendlich führen die Störungen des Endothels zu einer Hyperpermeabilität der Gefäße, durch die es zu einem Verlust von Serum Albumin kommt und dadurch starke Ödeme, bis hin zum Lungenödem verursacht werden können (65).

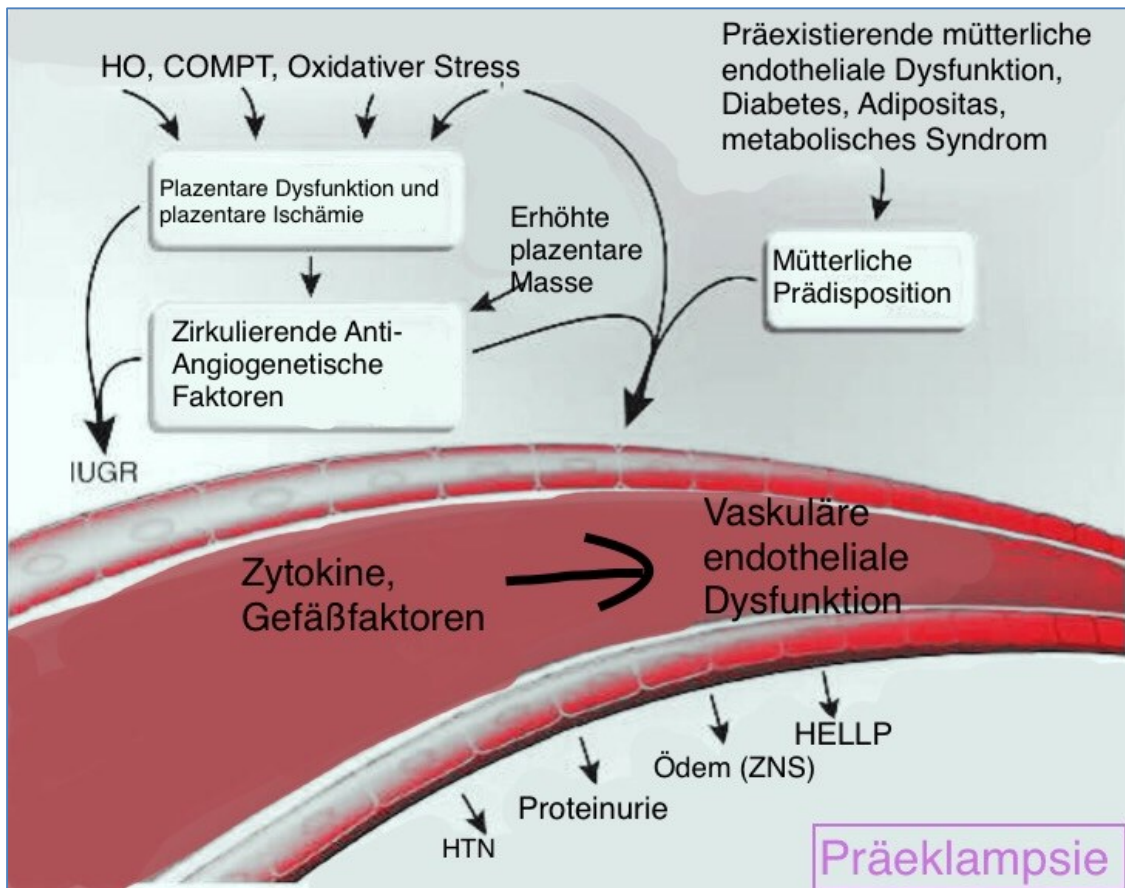


Abbildung 8: Mögliche Pathomechanismen die wahrscheinlich zur Endothelialen Dysfunktion führen und damit zur Präeklampsie Entstehung beitragen (Vergleich Grafik: *Angiogenic Factors and Preeclampsia*; Sharon E. Maynard, and S. Ananth Karumanchi)

5.3 Therapie der Präeklampsie

Trotz einiger Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie der Präeklampsie stellt die Therapie noch immer eine große Herausforderung dar (65,68,69). Bis heute ist die definitive Therapie noch immer die Entbindung. Verschiedene internationale Vereinigungen zu denen die ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) gehört, eine der größten Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Sitz in den USA, sowie die europäischen Vereinigungen ESC (European Society of Cardiology) mit Sitz in Frankreich und das NICE (National Institute for Health and Care Excellence) aus Großbritannien, haben Leitlinien zur Therapie der Präeklampsie erstellt, mit dem Ziel das maternale und fetale Outcome zu verbessern (70–72). Da die medikamentöse Blutdrucksenkung für die fetale Entwicklung problematisch sein kann, sollte diese, entsprechend der Leitlinien der ACOG, erst ab Blutdruckwerten von ≥ 150 mmHg

systolisch und ≥ 100 mmHG diastolisch eingeleitet werden. Starke Blutdruckentgleisungen können lebensgefährliche Komplikationen sowohl für die Mutter als auch den Fetus mit sich bringen. Medikament der ersten Wahl zur Behandlung der schwangerschaftsassozierten Hypertonie ist das Alpha-Methyldopa. Ein weiteres Antihypertonikum, das in der Schwangerschaft eingesetzt wird ist das Nifedipin, ein Kalziumantagonist. Ziel der Blutdrucktherapie ist die Vermeidung der kardiovaskulären Komplikationen und zerebralen Blutungen (1,73,74).

5.4 Präeklampsie und kardiovaskuläres Risiko

Schon seit einigen Jahren ist die Verbindung zwischen der Präeklampsie und den kardiovaskulären Erkrankungen in das Blickfeld der Forschung gerückt. Die Präeklampsie ist weltweit verantwortlich für eine hohe mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität. In der westlichen Welt stehen kardiovaskuläre Erkrankungen an der Spitze der Todesursachen bei Frauen und mehr Frauen als Männer sterben jedes Jahr an den Folgen von Herzerkrankungen (75).

Durch die medikamentöse Therapie ist es zwar möglich den Blutdruck während der Schwangerschaft zu senken und in den meisten Fällen normalisieren sich die Blutdruckwerte nach der Entbindung wieder, jedoch verweisen einige Studien auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch im weiteren Leben (2,76–78).

Eine dieser Studien ist die von Fraser et al. (78) in Großbritannien durchgeführte Längsschnittstudie, bei der das Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren nach Präeklampsie und anderen schwangerschaftsassozierten Komplikationen wie dem Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) untersucht wurden. Es wurden die medizinischen Daten von insgesamt 3146 Frauen ausgewertet. Betrachtet wurde das Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie einem erhöhtem Blutdruck und erhöhten Blutfettwerten 18 Jahre nach der Schwangerschaft. Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wurde die Framingham Risiko Skala (79) verwendet, eine Skala die das Risiko angibt, in den folgenden 10 Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Diese Studie konnte feststellen, dass vor allem bei der Präeklampsie, aber auch bei anderen

schwangerschaftsassozierten Komplikationen ein erhöhtes 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht (78).

Die Schwangerschaft stellt eine erhebliche Belastung für das mütterliche kardiovaskuläre System und eine Art "Stresstest" für das spätere kardiovaskuläre Risiko dar. Dabei hat sich gezeigt, dass Frauen mit einer ‚Early Onset‘ Präeklampsie das höchste Risiko tragen im weiteren Leben kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden (75,76).

Als Ursache für das bei der ‚Early Onset‘ Präeklampsie höhere kardiovaskuläre Risiko, könnten Unterschiede in der HRV und der BRS zwischen der frühen und späten Form der Präeklampsie dienen. Weber et al. untersuchten nicht invasiv die HRV und BRS von Frauen mit ‚Early Onset‘ und ‚Late Onset‘ Präeklampsie und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe (gesunde schwangere Frauen) (80). Weber et al. konnten bei dieser Studie zeigen, dass sowohl die BRS, als auch die HRV bei der ‚Late Onset‘ Form, jedoch nicht bei der ‚Early Onset‘ Form im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe erhöht waren. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass bei den Frauen, bei denen die Präeklampsie erst später im Verlauf auftritt, eine bessere Anpassung des Autonomen Nervensystems an die, durch die Präeklampsie ausgelösten Veränderungen des kardiovaskulären Systems möglich ist. Eine niedrigere BRS und HRV geht mit einem schlechterem Outcome bei kardiovaskulären Erkrankungen einher (siehe Kap. 2.3.2.1 Herzratenvariabilität, 3.2.2.2 Barorezeptorensensitivität), somit ließe sich durch die schlechtere Anpassung des Autonomen Nervensystems das höhere kardiovaskuläre Risiko bei der ‚Early Onset‘ Präeklampsie begründen (80).

Unklar bleibt nach derzeitigem Erkenntnisstand jedoch, ob die Präeklampsie selbst vaskuläre Veränderungen hervorruft, die im späteren Leben kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen oder ob die Präeklampsie ein Marker für jene Frauen ist, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang wäre, dass die Präeklampsie und die kardiovaskulären Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren haben, wie etwa eine vorliegende Adipositas, Diabetes Mellitus oder Nierenerkrankungen. Eine andere Erklärung für den Zusammenhang zwischen der Präeklampsie und

kardiovaskulären Erkrankungen wäre, dass die Präeklampsie langfristige metabolische und vaskuläre Pathologien induziert und somit zur Entstehung der kardiovaskulären Erkrankungen führt (3,75).

Um herauszufinden, wie die Präeklampsie die mütterliche kardiale Funktion beeinflusst und welche Auswirkungen dieser Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat, haben Melchiorre et al. (77) verschiedene epidemiologische Studien zu dieser Fragenstellung verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass durch die Präeklampsie nicht nur akute kardiale Funktionsbeeinträchtigungen in der Schwangerschaft möglich sind, sondern dass auch myokardiale Ischämien ausgelöst werden können, die zu dauerhaften kardiale Schäden führen können. Zu einer dieser Studien gehört die Studie von Hamad et al. (81) bei der echokardiografische Untersuchungen während und nach der Schwangerschaft sowohl bei Frauen mit, als auch bei Frauen ohne Präeklampsie durchgeführt wurden. Ziel der Studie war es asymptotische kardiale Schäden zu detektieren, die direkt auf eine Beeinträchtigung der kardialen Funktion schließen lassen. Durch die Verwendung der transthorakalen Echokardiografie konnte gezeigt werden, dass die Präeklampsie, insbesondere die ‚Early Onset‘ Form der Präeklampsie mit einer asymptotischen ventrikulären Dysfunktion und Hypertrophie vergesellschaftet ist. Zu dem zeigte sich, dass die kardialen Biomarker (NT-pro-BNP, Cystatin C), die ebenfalls im Zuge dieser Studie aus dem Blut der Probandinnen bestimmt wurden und dessen Erhöhung auf eine Beeinträchtigung der kardialen Funktion hinweist, bei den Frauen mit Präeklampsie im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe erhöht waren (77,81).

Heute geht man der aktuellen Literatur folgend (82,83) sogar davon aus, dass das kardiovaskuläre Risiko nicht nur für die an Präeklampsie erkrankten Frauen, sondern auch für ihre Nachkommen erhöht ist. Es besteht die Vermutung, dass durch die im Rahmen einer Präeklampsie auftretenden Veränderung des utero-plazentaren Milieus, eine epigenetische Programmierung des kindlichen Genoms in Richtung einer höheren Neigung gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen entsteht (84).

6 Fragestellungen und Hypothesen

Auf Basis des im vorhergehenden Kapitel erwähnten, sowie auf Grund zahlreicher weiterer Studien bestätigten Wissens um das Fortbestehen des kardiovaskulären Risikos, wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit das Verhalten der kardiovaskulären Parameter, insbesondere das des Blutdrucks nach der Schwangerschaft untersucht. Zudem wurde das Verhalten der Herzfrequenz und der BRS im Hinblick auf Unterschiede nach einer Präeklampsie und nach komplikationslosen Schwangerschaften geprüft.

Die Frage stellt sich, ob der Blutdruck nach der Geburt bei Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften sich im Gegensatz zu Frauen mit Präeklampsie unterscheidet und wie stark dieser Unterschied ausgeprägt ist. Hierzu wurde die Variable Blutdruck in systolischer und diastolischer Blutdruck aufgespalten und des Weiteren wurde die Variable MAP betrachtet.

Es bestand die Annahme, dass sowohl der systolische und der diastolische Blutdruck, als auch der MAP bei Frauen mit Präeklampsie im Durchschnitt auf einem höheren Level liegen sollten, als dies bei Frauen nach komplikationslosen Schwangerschaften der Fall ist.

Um die Reaktionen des kardiovaskulären Systems der Probandinnen zu testen, wurden diese im Zuge der Messungen, die für dieses Projekt durchgeführt wurden, einem Stressreiz ausgesetzt.

Da Frauen die an einer Präeklampsie während der Schwangerschaft litten, ein höheres kardiovaskuläres Risiko tragen und das kardiovaskuläre System insgesamt im Gegensatz zu gesunden Frauen beeinträchtigt ist, wurde bei diesen Frauen eine eingeschränkte Reaktion auf Stressreize im Sinne einer „blunted Response“ vermutet. Eine „blunted Response“ beschreibt eine durch eine kardiovaskuläre Erkrankung herabgesetzte kardiovaskuläre Reaktionsfähigkeit (85,86).

Bei den Probandinnen, die eine Präeklampsie in der Schwangerschaft hatten, wurde somit eine eingeschränkte Reaktion der Herzfrequenz auf einen Stressor

erwartet mit einer herabgesetzten Erholungsfähigkeit der Herzfrequenz nach Abklingen des Stressreizes. Bei gesunden Probandinnen hingegen sollte eine adäquate Reaktion auf Stressreize möglich sein, mit einer Erhöhung der Herzfrequenz als Reaktion auf den Stressor und ein Rückkehren der Herzfrequenz auf das Ausgangsniveau innerhalb kürzester Zeit nach dem Stressor.

Während der Schwangerschaft kommt es zu verschiedenen Anpassungsvorgängen, die eine Veränderung des Einflusses des Autonomen Nervensystems auf das Herzkreislaufsystem zu Folge haben und mit einem Abfall der Barorezeptorensensitivität einhergehen (87). Im Hinblick auf die BRS wurde angenommen, dass die BRS nach einer Präeklampsie auch nach der Schwangerschaft auf einem niedrigeren Niveau bleibt, und die Regulation des Kreislaufes durch die Barorezeptoren insgesamt schlechter funktioniert als bei gesunden Frauen nach einer komplikationslosen Schwangerschaft.

Durch Kenntnisse um die genauen physiologischen Abläufe im Postpartum, wäre es möglich gezielte vorbeugende Maßnahmen einzuleiten, sowie, falls notwendig, eine zeitgerechte medikamentöse antihypertensive Therapie zu starten, um das Herzkreislaufisiko zu minimieren und in letzter Konsequenz tödliche Ereignisse, wie einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu verhindern.

Auf die Herangehensweisen der Überprüfung dieser Hypothesen und der Methoden dieser Arbeit wird im nächsten Kapitel eingegangen.

7 Material und Methoden

7.1 Studiendesign

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Rahmen des Projekts ‚*Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?*‘, gefördert durch den Jubiläumsfond der Österreichische Nationalbank (OeNB Nr. 16426, Projekt: A26E10600006) realisiert, das in Zusammenarbeit des Institutes für Physiologie (heute: Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Physiologie) der Medizinischen Universität Graz, der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH-Graz, der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Klagenfurt, der Abteilung für biologische Psychologie der Karl-Franzens-Universität Graz und der Abteilung für Sozialpsychologie der Alpe-Adria-Universität Klagenfurt durchgeführt wird.

Die Datenerhebungen erfolgten unter Anwendung identer Messtechnik und Messmethodik sowohl am Klinikum Klagenfurt als auch am Institut für Physiologie der Medizinischen Universität Graz. Die im Rahmen des OeNB-Projekts durchgeführten Messungen erfolgten in einem Messwiederholungsdesign, wobei jede Studienteilnehmerin zu fünf Messzeitpunkten untersucht wurde bzw. wird. Wie in Abbildung 9 dargestellt, wurde die jeweils erste Messung 16 Wochen postpartum (pp) durchgeführt, die folgenden vier Messungen in einem Abstand von jeweils acht Wochen.

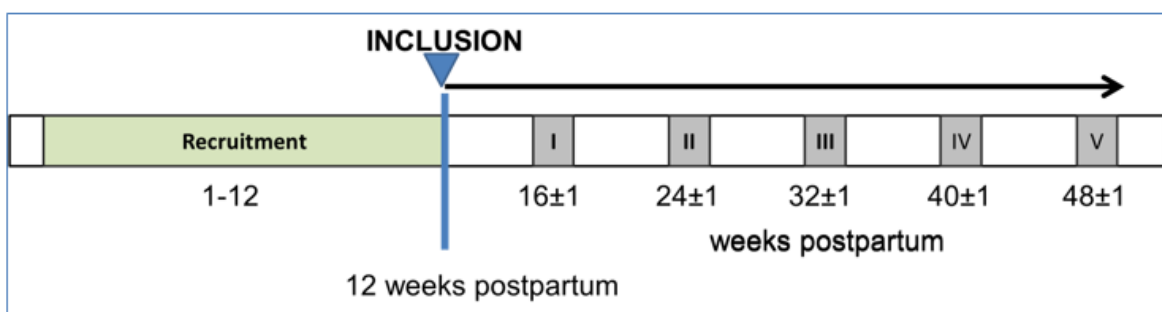


Abbildung 9: Ansicht der Messzeitpunkte

7.2 Probandinnenkollektiv

Aus den derzeit noch laufenden Datenerhebungen wurde für die vorliegende Arbeit ein Teil des Studienkollektivs von insgesamt 52 Frauen herangezogen und in Hinblick auf die Fragestellungen analysiert. Dabei wurden die Daten des ersten (16 Wochen pp) und dritten (32 Wochen pp) Messzeitpunkts herangezogen (siehe Abbildung 9). Zwei Gruppen von Probandinnen wurden in die Studie eingeschlossen:

1. Gruppe „Gesund“ (GE):
Frauen nach komplikationsloser Schwangerschaft (n = 30)
2. Gruppe „Präeklampsie“ (PE):
Frauen nach Präeklampsie (n = 22)

7.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte auf den Geburtshilflichen Abteilungen des LKH-Graz und des Klinikums Klagenfurt. Frauen im Alter von 18-40 Jahren wurden während ihres stationären Aufenthalts auf die Studien aufmerksam gemacht und im Falle ihrer Zustimmung telefonisch kontaktiert. Alle Teilnehmerinnen wurden vor Studieneinschluss ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Auswahl der Probandinnen erfolgte nach klinischen Kriterien unter Berücksichtigung des Verlaufs und Ausgangs der Schwangerschaft.

Die Umsetzung der Studie erfolgte nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (2013) mit entsprechendem Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nr.: 27-515 ex 14/15).

7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die im Folgenden angeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden entsprechend der Definitionen des American College of Obstetricians and Gynecologists Task

Force on Hypertension in Pregnancy (70) bei der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen berücksichtigt.

7.2.2.1 Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften

Einschlusskriterien

Allgemeine für alle Gruppen geltende Einschlusskriterien:

- Alter: 18-45 Jahre
- Sprachverständnis: Muttersprache Deutsch oder Deutsch B2
- Keine weitere Schwangerschaft innerhalb der nächsten 12 Monate geplant
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Zusätzliche, für die Gruppe der Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften geltende Einschlusskriterien:

- Schwangerschaft und Geburt: unauffällig (Einlingsschwangerschaft, termingerecht)
- unauffällige medizinische Vorgeschichte

Ausschlusskriterien

- Mehrlingsschwangerschaft
- Erneute Schwangerschaft
- Suchtmittel-Missbrauch (Drogen, Alkohol, Tabak)
- Vorbestehende Kardiovaskuläre Erkrankung
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation
- Antiphospholipidsyndrom
- Krampfanfälle

7.2.2.3 Frauen mit Präeklampsie

Die Diagnose der Präeklampsie erfolgte ausschließlich nach klinischer Maßgabe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH-Graz und der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums Klagenfurt unter Berücksichtigung der allgemeinen Einschlusskriterien und folgender spezieller Ein- und Ausschlusskriterien für die Gruppe der Frauen mit Präeklampsie:

Einschlusskriterien

- Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, ab der 20. Schwangerschaftswoche bestehend und zu normotensiven Werten innerhalb von 12 Wochen postpartum zurückkehrend. Die Blutdruckmessung erfolgt zweimal, im Abstand von mindestens vier Stunden
- Proteinurie (eines der folgenden Kriterien):
 - Protein ≥ 300 mg pro gemessenen 24-h-Harn
 - Protein/Kreatinin-Verhältnis von $\geq 0,3$
 - Protein ≥ 30 mg/dl oder +1 auf dem Harnstreifen

Für die Subgruppe „Schwere Form der Präeklampsie“ wurden die gleichen bereits festgelegten Kriterien herangezogen, wobei nur eines der folgenden Kriterien vorhanden sein musste und die Proteinurie nicht zwingend erforderlich war:

- Systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg, zweimal gemessen mit einem Mindestabstand von 15 Minuten
- Diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg, zweimal gemessen mit einem Mindestabstand von 15 Minuten
- Thrombozytopenie <100.000 Thrombozyten pro Mikroliter
- Eingeschränkte Leberfunktion: AST oder ALT ≥ 70 units/L oder einen zweifach erhöhten Normalwert
- Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin $\geq 1,1$ mg/dl oder eine Verdopplung des Wertes vor der Schwangerschaft
- Pulmonale Ödeme

- Symptome, die auf eine mögliche zerebrale oder neurologische Beteiligung hinweisen: Kopfschmerzen oder optische Beeinträchtigungen (z.B. Blitze, verschwommenes Sehen, Sehverlust)

Ausschlusskriterien

- Vorbestehender Diabetes Mellitus
- Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und chronischer Bluthochdruck
- Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation
- Antiphospholipidsyndrom
- Hypothyreodismus
- Krampfanfälle
- Mehrlingsschwangerschaft
- Erneute Schwangerschaft
- Suchtmittel-Missbrauch (Drogen, Alkohol, Tabak)

7.3 Datenerhebung

Im Rahmen der Studie wurden zu jedem Messzeitpunkt neben medizinischen Daten auch eine Reihe an psychologischer Fragebögen und Tests erhoben, die im folgenden Abschnitt kurz skizziert werden. Für die vorliegende Diplomarbeit wurden primär die kardiovaskulären Parameter im Zusammenhang mit der Blutdruckregulation analysiert auf deren Methoden zur Datenerhebung näher eingegangen wird.

Ergänzend zur Erhebung der kardiovaskulären Parameter wurden zu jedem Messzeitpunkt folgende anthropometrische Daten erfasst: Körpergröße, Körpergewicht, BMI, BSA, Unterbrust-, Bauch- und Hüftumfang. Zu Beginn jeder Messung füllten die Probandinnen händisch den Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FFkA) (88) und einen eigens erstellten Fragebogen zu den Lebens- und Stillgewohnheiten aus. Vor Beginn der Aufzeichnung der kardiovaskulären Parameter wurden am Computer Fragebögen zur psychischen

Verfassung und sozialen Situation auf einer Likert-Skala (89) ausgefüllt. Diese beinhalteten die Allgemeine Depressionsskala (ADSL, deutsche Kurzform) (90), den Freiburger Stressverarbeitungs-Fragebogen (SVF48) (91), die deutsche Version des Perceived Stress Questionnaire (PSQR) (92), die Einsamkeitsskala (UCLA) (93,94) und einen weiteren Fragebogen zur sozialen Unterstützung (95). Während der kontinuierlichen Messung der kardiovaskulären Parameter wurden zwei kognitive Tests, der ‚California Verbal Learning Test‘ (CVLT (96), siehe Kap. 6.3.2.) und der ‚Mittenecker Pointing Test‘ (MPT (97), siehe Kap. 6.3.3), durchgeführt.

Um ein objektives Maß für den Stresslevel in der neuen Lebenssituation der Frauen, die sich nach Geburt des Kindes einstellt, zu erhalten, wurde den Probandinnen bei der ersten, dritten und fünften Messung eine Haarprobe entnommen, die zur Bestimmung des Hormonspiegels einer Haaranalyse unterzogen wird. Mit der Haaranalyse ist es möglich etwa vier Monate im Rückblick die Stresshormone zu beurteilen. Da die Haare ungefähr einen Zentimeter pro Monat wachsen, können bei entsprechender Länge der Haare zu Messzeitpunkt eins Rückschlüsse auf die Hormone in der Zeit nach der Entbindung gezogen werden. Mittels Massenspektrometrie wurde dabei die Menge des Stresshormons Kortisol gemessen, jedoch werden diese Daten an anderer Stelle berichtet (98).

7.3.1 Kardiovaskuläre Parameter

Für die Erhebung der kardiovaskulären Parameter wurde der Task Force Monitor (TFM®) verwendet, ein speziell entwickeltes Gerät des Grazer Unternehmens CNSystems Medizintechnik. Der TFM® erfasst zeitsynchron das Elektrokardioramm (EKG), die Impedanzkardiografie (ICG) sowie den kontinuierlichen und den oszillatorischen Blutdruck. Alle Parameter wurden nicht invasiv erhoben.

Hämodynamische Parameter

- Herzfrequenz
- Kontinuierlicher arterieller Blutdruck
- Schlagvolumen
- TPR

Die Messung der Herzfrequenz und des RR-Intervalls wurde mittels eines hochauflösenden 6-Kanal EKGs durchgeführt. Das 6-Kanal EKG beinhaltet die bipolare Extremitäten-Ableitung nach Einthoven und die unipolare Extremitäten-Ableitung nach Goldberger (Abtastrate = 1 kHz, Grenzfrequenz = 0,08 – 150 Hz). Hierzu wurden vier Elektroden auf die peripheren Bereiche des Thorax angebracht. Die Platzierung der Elektroden erfolgte nach der ‚Ampel Regel‘. Die Werte der Herzfrequenz und der RR-Abstände wurden für die Berechnung der HRV und der BRS benötigt, welche die Funktionen des autonomen Nervensystems abbilden (99).

Die kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgte mittels des in das TFM Gerät integrierte CNAP® System (CNAP® Continuous Noninvasive Arterial Pressure). Mit dem CNAP System wurde der arterielle Blutdruck kontinuierlich über die Fingerarterie von Pulsschlag zu Pulsschlag gemessen. Dazu wird eine Fingermanschette über dem Zeige- und Mittelfinger angebracht (siehe Abb. 9). Die Fingermanschette pumpt sich zunächst an einem Finger auf, wobei durch die Verwendung von einer doppelumigen Fingermanschette, im Falle, dass der Druck an einem Finger zu unangenehm wurde, die Blutdruckmessung auf den anderen Finger verlagert werden kann. Da der kontinuierliche Blutdruck an einer kleinen Arterie am Finger gemessen wurde, kann nicht direkt auf den systemischen Blutdruck im großen Kreislauf geschlossen werden. Hierzu erfolgt eine Korrektur der Blutdruckwerte über eine oszillatorische Blutdruckmessung, bei der die Blutdruckmanschette für die oszillatorische Messung über der Arteria brachialis angebracht wird (99,100).



Abbildung 10 CNAP® Doppel-Fingersensor zur kontinuierlichen Blutdruckmessung (Foto: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

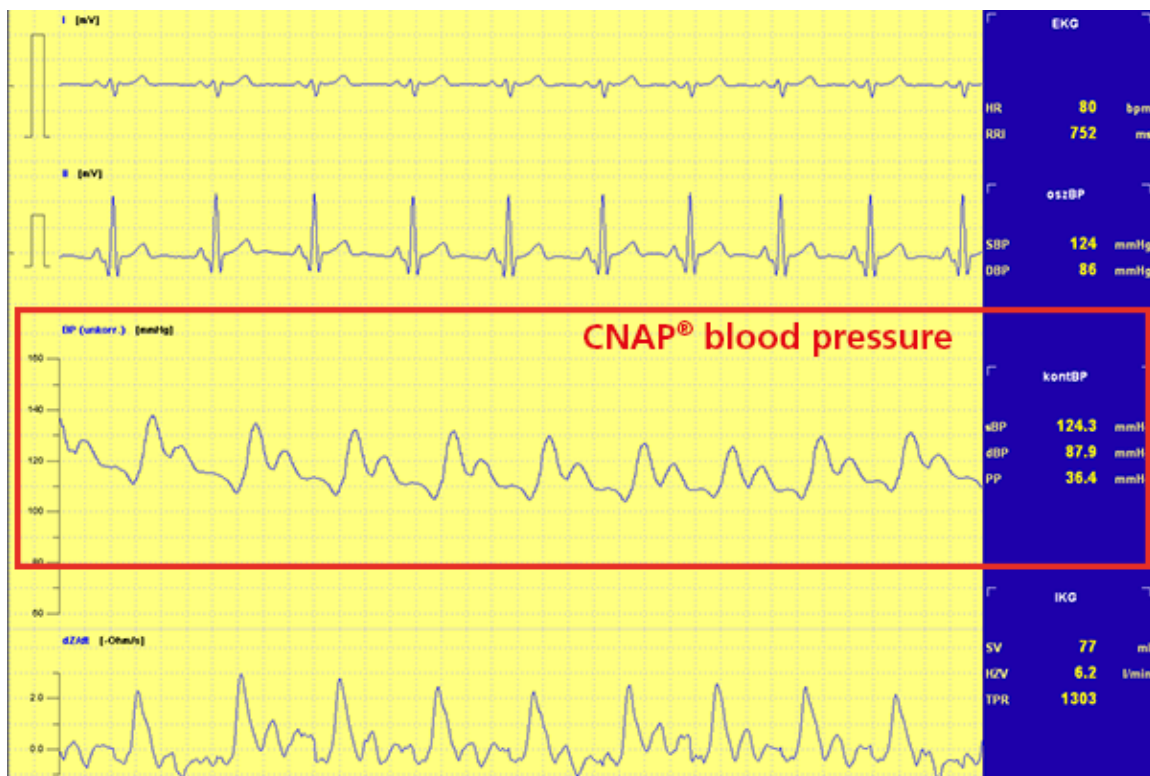


Abbildung 11: Darstellung der Werte des TFM am Computer Bildschirm mit Hervorhebung der Pulscurve der kontinuierlichen Blutdruckmessung (Bild: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

Mittels der transthorakalen Impedanzkardiografie wurden nichtinvasiv das SV, das HZV und der TPR berechnet. Über spezielle Bandelektroden wird, basierend auf dem Ohm'schen Gesetz, die Veränderung der thorakalen Impedanz gemessen, die durch den Auswurf von Blut in die Aorta entsteht (Abtastrate = 500 Hz, Effektivwert Stromstärke (I_{eff}) < 400 μA , Frequenz (f) = 45 kHz, Wellenimpedanz = 10-75 Ω , $dZ/dt = \pm 10 \Omega/s$). Die Bandelektroden werden dazu am Nacken und am Thorax symmetrisch von beiden Seiten des Sternums (siehe Abb. 11) platziert (101).



Abbildung 12 Platzierung der Elektroden und Blutdruckmanschetten zur Erklärung für die Probandinnen (Bild: © CNSystems <http://www.cnsystems-med.de>)

7.3.2 CVLT

Der California Verbal Learning Test (CVLT) ist ein neuropsychologischer Test, der zur Überprüfung der episodischen Gedächtnisleistung entwickelt wurde. Erfinder des CVLTs ist das Psychologen Team Delis et al (102). Der CVLT wurde von Niemann et al. (96) ins Deutsche übersetzt und liegt in drei Parallelformen vor. Mit dem CVLT werden das Lernvermögen und verschiedene Lernprozesse überprüft. Die Probandinnen hatten die Aufgabe sich Wortlisten mit jeweils 16 verschiedenen Wörtern zu merken. Diese 16 Wörter teilten sich in vier semantische Wortgruppen

von jeweils vier Wörtern. Diese Wortgruppen waren beispielsweise Gemüsesorten oder Fischarten. Zu jedem Messzeitpunkt erhielten die Probandinnen eine neue Liste (103).

Die Wortlisten wurden über Kopfhörer eingespielt und nach einer Pause von 30 Sekunden mussten die Probandinnen diejenigen Wörter wiedergeben, die sie sich gemerkt hatten. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Nach der fünften Wiederholung wurde eine zweite Wortliste (Distraktorliste – Ablenkung) eingeführt, die nur einmal im Testablauf vorkam. Danach mussten die Probandinnen die erste Wortliste ohne neuerliche Einspielung wiedergeben. Nach einem Zeitfenster von etwa 20 Minuten wurden die Probandinnen aufgefordert die erste Wortliste ohne vorherige Wiederholung noch einmal frei wiederzugeben. Alle genannten Wörter, Wiederholungen der Wörter sowie falschen Wörter (Intrusionen) wurden auf einer Liste protokolliert. Die Reihenfolge der Wörter wurde durchnummeriert und alle Daten wurden für die spätere Auswertung in eine Excel Tabelle eingetragen.

Über die Summe der gemerkten Wörter aller fünf Durchgänge erhält man Auskunft über die gesamte Lernleistung. Die Anzahl der gemerkten Wörter nach der ersten Darbietung wird als Indikator für das Kurzzeitgedächtnis, die erste freie Wiedergabe als Indikator für das Langzeitgedächtnis mit Ablenkung und die zweite freie Wiedergabe als Indikator für das Langzeitgedächtnis ohne Ablenkung herangezogen.

In diesem Mess-Design wurde der CVLT vordergründig dafür verwendet, eine Stresssituation für die Probandinnen zu generieren. Während des CVLTs wurden die kardiovaskulären Parameter mittels des TFM gemessen und so die Reaktivität des kardiovaskulären Systems der Probandinnen geprüft. Um den Stresslevel zu erhöhen, erhielten die Probandinnen kurz vor Beginn des CVLT eine selbst-relevante Instruktion (siehe Kap. 6.4).

CVLT (California verbal learning task)										S2
Probandinncode:					Datum:					
	Liste A	DG 1	DG 2	DG 3	DG 4	DG 5	Liste B	WG B	VFW I.	VFW II.
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										

Abbildung 13 Tabelle zum Eintragen des CVLT

7.3.3 MPT

Der Mittenecker Pointing Test (MPT) ist ein psychologischer Test der 1958 vom Psychologen Erich Mittenecker entwickelt wurde um klinische Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen zu untersuchen. Exekutive Funktionen ist ein Begriff aus der Neuropsychologie, der die Steuerung des eigenen Verhaltens von Menschen beschreibt. Zu den Exekutiven Funktionen gehören unter anderem die Selbstkontrolle, die ein Widerstehen gegenüber Versuchungen möglich macht und die kognitive Flexibilität, die mit diesem Testverfahren untersucht werden soll (97,104).

Die Durchführung des MPTs erfolgte in diesem Messaufbau mit einer speziell dafür vorgesehenen Tastatur (siehe Abb. 14). Der Test kann allerdings auch mit einer normalen Computertastatur durchgeführt werden. Die Probandinnen wurden vor dem Test instruiert, die Tasten so zufällig wie möglich zu drücken und

möglichst keine Reihenfolgen einzubauen. Über Kopfhörer wurde ein Ton eingespielt, der den Takt der Tastaturanschläge vorgab. Die Daten wurden über ein Computerprogramm konvertiert und gespeichert. Über die Anzahl der eingebauten Reihenfolgen können Rückschlüsse auf die Flexibilität des Denkens gezogen werden (97).

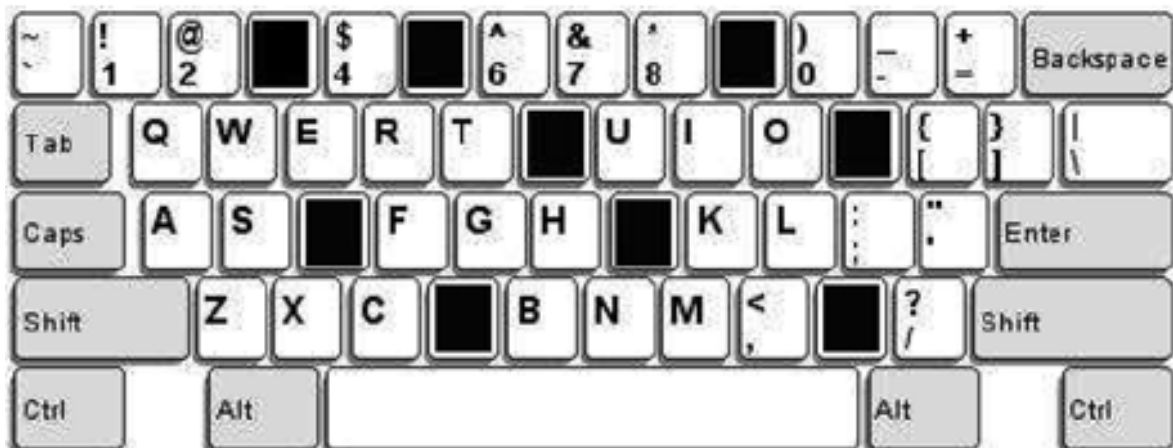


Abbildung 14: Schema einer Computertastatur mit speziell für den MPT vorgesehenen Tasten (Grafik aus: *A computer program for testing and analyzing random generation behavior in normal and clinical samples: The Mittenecker Pointing Test*, Schulter, Günter ; Mittenecker, Erich; Papousek, Ilona;)

7.4 Ablauf der Messung

Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten und die automatische Analyse zu ermöglichen, wurde von der Arbeitsgruppe aiPP (applied interdisciplinary Psycho Physiology) ein standardisierter Messablauf konstruiert. Für die Automatisierung des Messablaufes, die Datenerfassung und –analyse wurde MATLAB (The MathWorks Inc.) verwendet. Die Messungen wurden in zwei Ruhephasen mit einer dazwischenliegenden Antizipations- und einer Testphase (Durchführung des CVLT) gegliedert. Um die Phasen bei der späteren Auswertung hoch synchron analysieren zu können, wurden für die jeweiligen Phasen so genannte Trigger gesetzt, die als Marker für Beginn und Ende der Phasen dienten.

Der Ablauf der Messungen war zu jedem Messzeitpunkt derselbe, die Probandinnen wurden dabei einzeln untersucht. Die Gesamtdauer jeder

Untersuchung dauerte etwa 1-1.5 Stunden, lediglich der erste Messzeitpunkt dauerte etwas länger, da die Aufklärung der Probandin und die Anamnese des Schwangerschaftsverlaufes etwas mehr Zeit in Anspruch nahm. Vor dem ersten Messzeitpunkt wurden die Probandinnen genauestens über den Ablauf der Messung informiert. Den Probandinnen wurde die Einwilligungserklärung vorgelegt. In dieser waren alle Informationen über die Studie enthalten. Nach unterschriebener Einwilligungserklärung wurde der Ablauf gestartet.

Zu Beginn wurde die Anamnese erhoben, der Fragebogen zur körperlichen Aktivität und zu den Stillgewohnheiten ausgefüllt. Anschließend wurde das Körpergewicht, die Körpergröße, der Bauch- und Hüftumfang erhoben. Danach wurden Fragebögen zur psychischen Verfassung am Computer ausgefüllt. Erst nach dem Ausfüllen der Fragebögen wurde die Messung mit dem TFM gestartet werden. Störende Faktoren, wie Telefone mussten während der Messung abgeschaltet bleiben. Offene Fenster wurden wegen des Straßenlärms geschlossen. Die Elektroden und Manschetten zur Blutdruckmessung wurden angebracht. Die Probandin bekam zusätzlich Kopfhörer für den CVLT. Wenn alle physiologischen Signale plausible Werte hatten, wurde mit der Aufzeichnung begonnen. Die Messung begann mit der ersten Ruhephase. In den Ruhephasen wurden die kardiovaskulären Parameter in Ruhe, also die Baseline aufgezeichnet, wobei die Dauer der Ruhephasen jeweils fünf Minuten betrug. Aufgabe des Messenden war es hierbei auf einem weiterem Bildschirm Trigger zu setzen, die Beginn und Ende der jeweiligen Phasen markierten. Nach der ersten Ruhephase folgte die Ankündigung des CVLT mit folgender Instruktion:

Manche körperlichen Veränderungen wie sie z.B. bei einer Schwangerschaft oder verschiedenen Erkrankungen vorkommen können, können sich auch auf die Funktionen des Gehirns auswirken.

Ein besonders sensibler Indikator (Anzeichen) für solche Verschlechterungen ist, wie gut man sich Dinge merken kann. Wir bitten Sie daher einen kurzen Gedächtnistest zu machen. Das Testergebnis wird von Kollegen auf der Psychiatrie/Neurologie genau angeschaut werden, ob es dem Alter entsprechend ist, oder auf eine Alterung des Gehirns hinweist.

Dazu werden wir Ihnen mehrfach Wortlisten über den Kopfhörer einspielen. Bitte folgen Sie der Anleitung und warten Sie mit Ihrer Antwort immer bis der ‚Counter‘ (zeigen!) bis ‚los‘ heruntergezählt hat.¹

Dieser Text diente nicht nur als Instruktion für den CVLT, sondern sollte den Stresslevel erhöhen um das kardiovaskuläre System zu stimulieren. Unmittelbar auf die Instruktion folgte eine 3-minütige Antizipationsphase und weiters die Durchführung des CVLT. Nach der Durchführung des CVLT erfolgte eine weitere fünfminütige Ruhephase. Um den Finger zu entlasten, wurde nach der zweiten Ruhephase der Fingersensor der kontinuierlichen Blutdruckmessung gewechselt, da die Fingermanschette durch das kontinuierliche Aufpumpen leichte Durchblutungseinschränkungen auslösen konnte. Nach dem Wechseln der Fingermanschette wurde der nächste Schritt, der MPT erklärt. Dazu wurde die Instruktion des MPT auf dem Bildschirm der Probandin eingeblendet und folgender Text vorgelesen:

*Ihre Aufgabe, die Sie zu bewältigen haben ist sehr einfach:
Sie sehen neun Tasten am Keyboard vor ihnen (markiert).
Ihre Aufgabe ist es, einfach diese Tasten in zufälliger Reihenfolge zu drücken.
Es ist sehr wichtig, dass Sie systematische Abfolgen vermeiden!
Wählen Sie aufeinander folgende Tasten möglichst zufällig aus!
Um eine gewisse Geschwindigkeit beizubehalten, wird Ihnen akustisch ein Rhythmus vorgegeben.
Versuchen Sie bitte, diesem Rhythmus zu folgen!
Hören Sie keine Taktvorgabe mehr, ist die jeweilige Sequenz zu Ende.*

Nach dem Ausfüllen des Fragebogens musste die Probandin die Wörter der ersten Wortliste des CVLTs wiedergeben, ohne, dass die Wörter davor abgespielt wurden.

¹ Standardisierter Text der aiPP (Instruktion vor Beginn des CVLT)

Unmittelbar nach dem CVLT, nach dem MPT und am Ende der Messung (nach der zweiten verzögerten Wiedergabe), wurden die Probandinnen gebeten auf einer 17-stufigen Likertskala die jeweils vorangegangene Bedingung in Hinblick auf die Faktoren Schwierigkeit, Beanspruchung und Belastung zu bewerten.

In Abbildung 15 sind die einzelnen Abschnitte einer Messung dargestellt. Die erste Ruhephase wurde zur Berechnung der Baseline aller Parameter herangezogen. In der als Antizipation bezeichneten Phase wurde durch die Instruktion eine entsprechende kardiovaskuläre Stressreaktion (reactivity) induziert. Während der zweiten Ruhephase ist davon auszugehen, dass die Stressreaktion abgeklungen ist und eine Erholung (recovery) bzw. eine Rückkehr zur Baseline stattfindet.

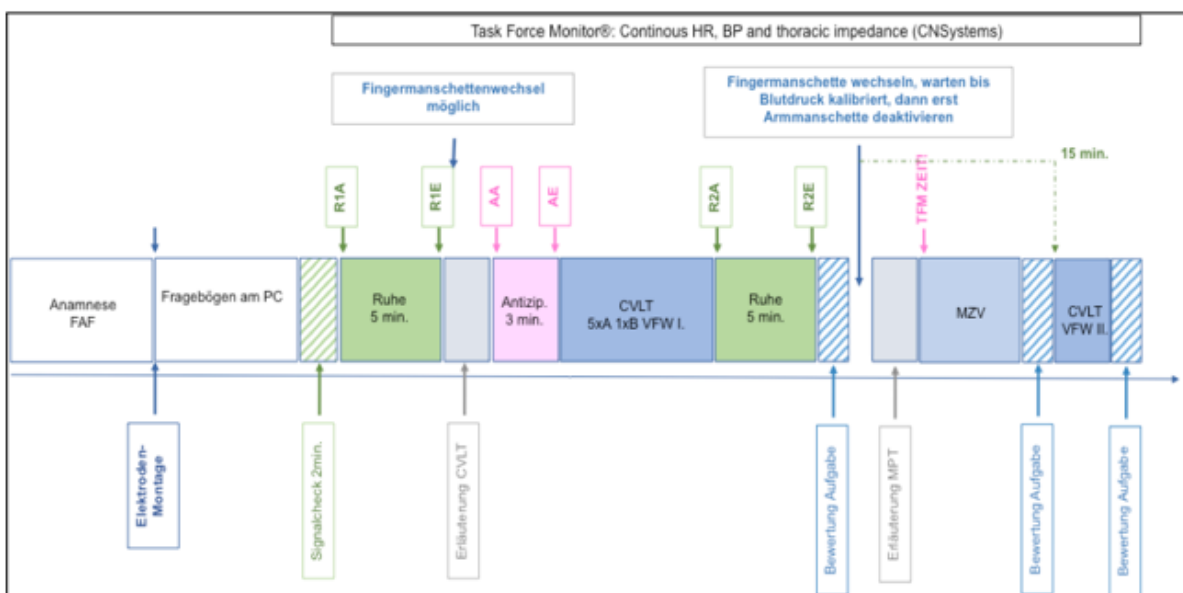


Abbildung 15: Ansicht der Messphasen des TFM

7.5 Datenauswertung und Statistische Analyse

Die Konvertierung und Analyse der konvertierten Daten erfolgte mit einer an der Abteilung entwickelten MATLAB-Software (Priv.-Doz. DI Dr. Helmut Lackner (45, 57)).

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics (Version 23, Armonk, NY). Die kardiovaskuläre Reaktivität wurde mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA) untersucht. Dabei dienten die Messzeitpunkte sowie die Veränderungen von einer Phase zur anderen Phase als Messwiederholungsfaktor, die Gruppenzugehörigkeit der Probandinnen („Gesund“ vs. „Präeklampsie“) als Zwischensubjektfaktor und die kardiovaskulären bzw. hämodynamischen Parameter als abhängige Variablen. Jeweils zwei Phasen wurden hypothesengeleitet untersucht: (i.) die Veränderung von Ruhe-1 zur Antizipation und (ii.) die Veränderung von Ruhe-1 zur Ruhe-2 im Vergleich 1. zu 3. Messzeitpunkt, wobei diese in einem abhängigen Design als Differenzen berücksichtigt werden. Durch die Anwendung von ANOVA Verfahren kann ein gleichzeitiger Vergleich der Variablen innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen durchgeführt werden.

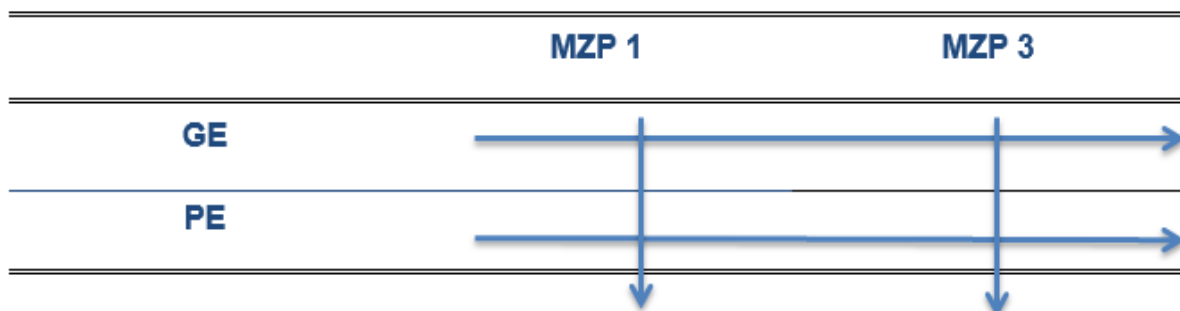


Tabelle 3: Darstellung der Betrachtung des Prinzips der Fragestellungen. Verhalten der Variablen innerhalb einer Gruppe von Messzeitpunkt eins (MZP 1) zu Messzeitpunkt 3 (MZP 3) und Verhalten der Variablen zwischen den Gruppen. (Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften mit GE und Frauen die Präeklampsie hatten mit PE bezeichnet)

8 Ergebnisse – Resultate

8.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt konnten für die vorliegende Diplomarbeit die Daten von 52 Frauen herangezogen werden, davon 30 Probandinnen mit komplikationslosen Schwangerschaften (GE, n=30) und 22 mit Präeklampsie (PE, n=22) während der Schwangerschaft. Das Studienkollektiv ergab eine relativ homogene Stichprobe. In Hinblick auf das Alter wiesen die Probandinnen der zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Das Alter der Probandinnen variierte von 24 bis zu 44 Jahren. In Tabelle 4 findet sich ein Überblick über die Altersverteilung der Probandinnen zu Messzeitpunkt eins und drei.

Nicht nur bei dem Alter, auch bei der Körpergröße der Probandinnen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden. Jedoch war das Körpergewicht, damit verbunden auch die BSA (body surface area; Körperoberfläche) und der BMI (Body-Mass-Index) bei dem ersten untersuchten Messzeitpunkt (16 Wochen pp) bei den Probandinnen mit Präeklampsie signifikant höher als bei den Probandinnen mit komplikationslosen Schwangerschaften.

Bezüglich des BMI entsprach das Ergebnis den Erwartungen, denn ein höherer BMI wird ebenfalls als Prädiktor für die Präeklampsie gewertet (105).

Zu Messzeitpunkt drei (32 Wochen pp) ließ sich bei der Gruppe mit Präeklampsie weiterhin ein signifikant höheres Körpergewicht und eine signifikant höhere BSA zeigen, wobei der Unterschied im BMI knapp nicht mehr signifikant war ($p < .07$).

Der BMI und die BSA wurden mittels der im Zuge des Messablaufs erhobenen anthropometrischen Daten berechnet. Der BMI wurde definitionsgemäß mit kg/m^2 angegeben (106). Für die Berechnung der BSA wurde die standardisierte Formel nach Mosteller (107) herangezogen:

$$BSA = \sqrt{\frac{L * M}{3600}}$$

BSA.....Body Surface Area (m²)

L.....Körpergröße (cm)

M.....Körpergewicht (kg)

Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten der Messzeitpunkte eins und drei.

		MZP 1	n	p-Wert	MZP 3	n	p-Wert
Alter	PE	34,4±5,4	22	,22			
	GE	32,7±4,4	30				
Körpergröße (cm)	PE	168,4±6,3	22	,331			
	GE	166,8±5,6	30				
Körpergewicht (kg)	PE	79,4±13,3	22	,007*	79,4±14,4	22	,017*
	GE	69,9±11,5	30		70,1±12,5	30	
BMI (kg/m²)	PE	28,2±5,7	22	,043*	28,2±6,0	22	,069
	GE	25,2±4,7	30		25,3±5,0	29	
BSA (m²)	PE	1,9±0,2	22	,004*	1,9±0,2	22	,012*
	GE	1,8±0,1	30		1,8±0,2	29	

Tabelle 4: Überblick über die anthropometrischen Daten der Messzeitpunkte eins und drei; p-Wert an Hand eines t-Test für unabhängige Variablen ermittelt (gleiche Varianz der Stichproben vorausgesetzt); Signifikanz mit * gekennzeichnet

8.2 Fragestellung 1: Verhalten der physiologischen Parameter während der Messungen

Für die Analyse der physiologischen Parameter wurde jeweils eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, wobei Gruppe (PE vs. GE) als unabhängige Variable und Messzeitpunkt (MZP1 vs. MZP3) sowie das Paradigma (Ruhe 1 zu Antizipation bzw. Ruhe 1 zu Ruhe 2) als Messwiederholungsfaktoren herangezogen wurden.

8.2.1 Blutdruck

Um den Blutdruck zwischen den Gruppen zu untersuchen, wurden die Variablen systolischer, diastolischer Blutdruck und MAP getrennt betrachtet.

Zunächst wurde das Verhalten der Variablen in Ruhe (Baseline, Ruhephase 1 zu MZP1 und MZP 3) zwischen den Gruppen mittels t-Tests geprüft. Zu Messzeitpunkt 1 zeigte sich bei der Gruppe der Präeklampsie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein signifikant höherer systolischer ($t_{(50)} = -4.26$, $p=.000$) und diastolischer Blutdruck ($t_{(50)} = -4.01$, $p=.000$), als auch ein signifikant erhöhter MAP ($t_{(50)} = -4.77$, $p=.000$). Ebenso konnte zu Messzeitpunkt 3 in der Ruhephase 1 ein signifikant höherer systolischer ($t_{(50)} = -2.32$, $p=.025$), diastolischer Blutdruck ($t_{(50)} = -2.30$, $p=.026$) und MAP ($t_{(50)} = -2.51$, $p=.015$) bei der Präeklampsie gezeigt werden.

In nachstehender Tabelle findet sich ein Überblick der mittleren Blutdruckwerte in den Ruhephasen 1 zu Messzeitpunkt 1 und 3.

		R1 zu MZP1	R1 zu MZP3	n
SBP	PE	116,1±10,8	112,3±9,9	22
	GE	104,9±8,2	106,1±9,3	30
MAP	PE	93,8±9,3	90,4±8,2	22
	GE	83,5±6,2	85,0±7,3	30
DBP	PE	76,7±9,6	74,4±7,6	22
	GE	68,3±5,4	69,8±6,6	30

Tabelle 5: Baselinevergleiche (Ruhephase 1 zu Ruhephase 1) der Blutdruckwerte zu Messzeitpunkt (MZP) 1 und 3; (SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck)

Systolischer Blutdruck

Für die Vergleiche der Phasen Ruhe zu Antizipation und Ruhe zu Ruhe, jeweils zu Messzeitpunkt 1 und 3, wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt.

In der Analyse des systolischen Blutdruckes von Ruhephase eins zur Antizipation (Stressreaktion, Reactivity) ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Stressparadigmas ($F_{(1,50)} = 30.56$, $p=.000$), der sich aus dem Anstieg des systolischen Blutdruckes als Anzeichen einer physiologischen Stressreaktion ergab. Des Weiteren zeigte sich ein Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{(1,50)} = 11.77$, $p=.001$), der auf einen höheren systolischen Blutdruck bei Frauen mit Präeklampsie hinwies. Von den Interaktionen wurde nur die Wechselwirkung ‚Gruppe x Paradigma‘ tendenziell signifikant ($F_{(1,50)} = 3.40$, $p=.071$), was vermutlich auf den geringeren Anstieg des systolischen Blutdrucks bei Präeklampsie zurückgeht.

Der Vergleich von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 (Erholung, Recovery) ergab einen Haupteffekt für „Paradigma“ ($F_{(1,50)} = 71.99$, $p=.000$), sowie einen Haupteffekt „Gruppe“ ($F_{(1,50)} = 11.57$, $p=.001$) und eine Tendenz für den „Messzeitpunkt“ ($F_{(1,50)} = 2.98$, $p=.090$), aber keine Interaktionen. Dies bedeutet, dass bei beiden Gruppen entgegen den Erwartungen keine Erholung in der Ruhephase 2 mit einem Abfall des systolischen Blutdruckes zu verzeichnen war.

Bei beiden Gruppen zeigte sich ein weiterer Anstieg des systolischen Blutdruckes auch über die Ruhephase 2. Der Haupteffekt Gruppe ging auf den generell höheren systolischen Blutdruck bei Frauen nach Präeklampsie zurück, während der Messzeitpunkt auf eine Tendenz verweist, dass bei der Präeklampsie von Messzeitpunkt 1 zu 3 eine Abnahme des systolischen Blutdruckes vorlag.

Abbildung 17 zeigt eine Darstellung des Verhaltens des systolischen Blutdruckes während den Messungen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten:

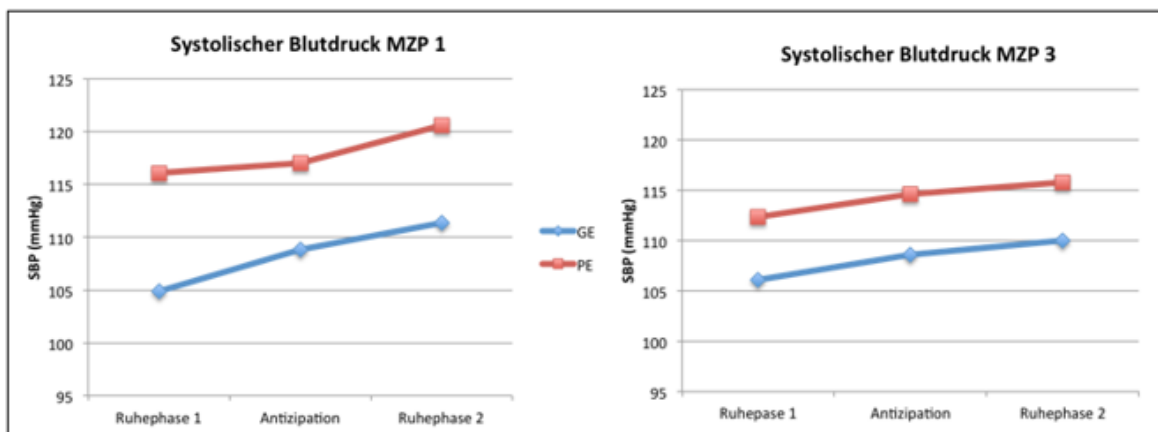


Abbildung 16: systolischer Blutdruck während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei

Diastolischer Blutdruck

Aus der ANOVA der Ruhephase 1 zu Antizipation ergab sich für den diastolischen Blutdruck ein Haupteffekt „Paradigma“ ($F_{(1,50)} = 20.60$, $p=.000$), der auf einen Anstieg des diastolischen Blutdruckes in der Antizipations- bzw. Stressphase verweist, sowie einen Haupteffekt „Gruppe“ ($F_{(1,50)} = 11,24$, $p=.002$) und eine tendenzielle Interaktion zwischen „Gruppe x Messzeitpunkt“ ($F_{(1,50)} = 3.43$, $p=.070$). Ähnlich wie beim systolischen Blutdruck lag somit auch der diastolische Blutdruck bei Präeklampsie höher und zeigte von Messzeitpunkt 1 zu 3 eine Abnahme (siehe Abb. 18).

Für den Vergleich Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 zeigte sich ein Haupteffekt für „Gruppe“ ($F_{(1,50)} = 10.45$, $p=.001$), für „Paradigma“ ($F_{(1,50)} = 47.58$, $p=.0000$) und

eine Tendenz für „Messzeitpunkt“ ($F_{(1,50)} = 3.81, p=.057$) sowie eine signifikante Interaktion zwischen „Paradigma x Messzeitpunkt“ ($F_{(1,50)} = 7.65, p=.008$) und „Paradigma x Gruppe“ ($F_{(1,50)} = 7.02, p=.011$).

Über alle Messzeitpunkte hinweg lag der diastolische Blutdruck bei Präeklampsie somit über dem diastolischen Blutdruck nach komplikationsloser Schwangerschaft. Entsprechende post-tests ergaben, dass bei Frauen nach komplikationsloser Schwangerschaft der weitere Anstieg von Ruhe 1 zu Ruhe 2 bei beiden Messzeitpunkten signifikant war ($p<.05$) während bei Frauen mit Präeklampsie der Anstieg zu Messzeitpunkt 3 nicht mehr signifikant war.

Zusammenfassend betrachtet wurde der diastolische Blutdruck über die Messzeitpunkte bei der Gruppe der Präeklampsie somit niedriger, während sich bei der gesunden Kontrollgruppe tendenziell ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 3 zeigte.

Abbildung 18 zeigt den Verlauf des diastolischen Blutdruckes während der Messung über die Messzeitpunkte 1 und 3.

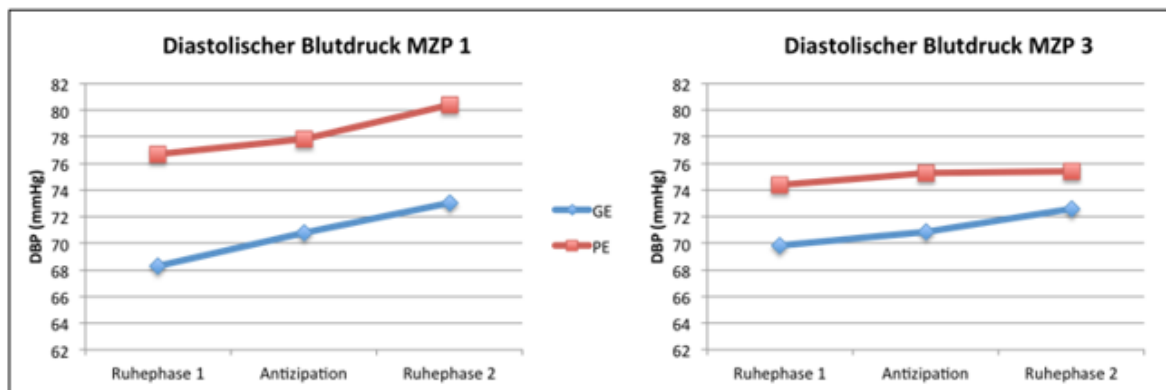


Abbildung 17: diastolischer Blutdruck während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei

8.2.2 Herzfrequenz

Bei dem Vergleich der mittleren Herzfrequenz von Ruhephase 1 zu Ruhephase 1 über die Messzeitpunkte konnte durch den t-Test kein Gruppeneffekt gezeigt werden, jedoch zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme der mittleren Herzfrequenz der Ruhephase 1 von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei ($p < .08$).

Für die Betrachtung der Stressreaktion der Probandinnen wurde die Abweichung der Herzfrequenz in der Antizipationsphase von der Ruhephase 1 herangezogen. Hier erwarte man einen Anstieg der Herzfrequenz und eine entsprechende kardiovaskuläre Reaktivität auf Grund der physiologischen Stressreaktion auf die Instruktion des CVLTs als Stressor. Zunächst wurde die Herzfrequenz in der Ruhephase und in der Antizipation verglichen.

Die ANOVA ergab einen Haupteffekt für das „Paradigma“, der entsprechend der Erwartung auf höhere Werte in der Antizipationsphase als in der Ruhephase 1 ($F_{(1,50)} = 31.87, p = .000$) zurückging. Es zeigte sich jedoch kein Haupteffekt für Gruppe oder Messzeitpunkt, jedoch eine Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Paradigma ($F_{(1,50)} = 7.15, p = .010$). Im Mittel gab es demnach zu Messzeitpunkt eins bei beiden Gruppen eine signifikant höhere Zunahme der Herzfrequenz von der Ruhephase 1 zur Antizipation, als dies zu Messzeitpunkt drei der Fall war. Der geringer ausfallende Anstieg der Herzfrequenz zu Messzeitpunkt drei könnte darin begründet liegen, dass den Probandinnen der Messablauf zu diesem Zeitpunkt schon geläufig war und die Instruktion des CVLTs daher weniger Stress auslöste als zu Messzeitpunkt eins.

Für die Untersuchung der Fähigkeit des Herzkreislaufsystems zur Erholung wurde der Unterschied der Herzfrequenz von Ruhephase 2 (Poststress) zu Ruhephase 1 herangezogen. Die Erwartung, dass die Herzfrequenz nach dem Stressor, dem CVLT und seiner Instruktion, wieder abfallen würde und auf das Niveau der Ruhephase 1 zurückkehren würde, konnte nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, bei beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten weiteren Zunahme der Herzfrequenz ($F_{(1,50)} = 39.18, p = .000$) während Ruhephase 2. Dabei zeigten sich

keine Unterschiede zwischen den Gruppen und den Messzeitpunkten, jedoch verwies eine signifikante Interaktion zwischen Paradigma x Messzeitpunkt ($F_{(1,50)} = 7.98, p=.007$) auf eine geringere Zunahme der Herzfrequenz zu Messzeitpunkt drei.

Abbildung 19 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz während der Messung zu den Messzeitpunkten eins und drei.

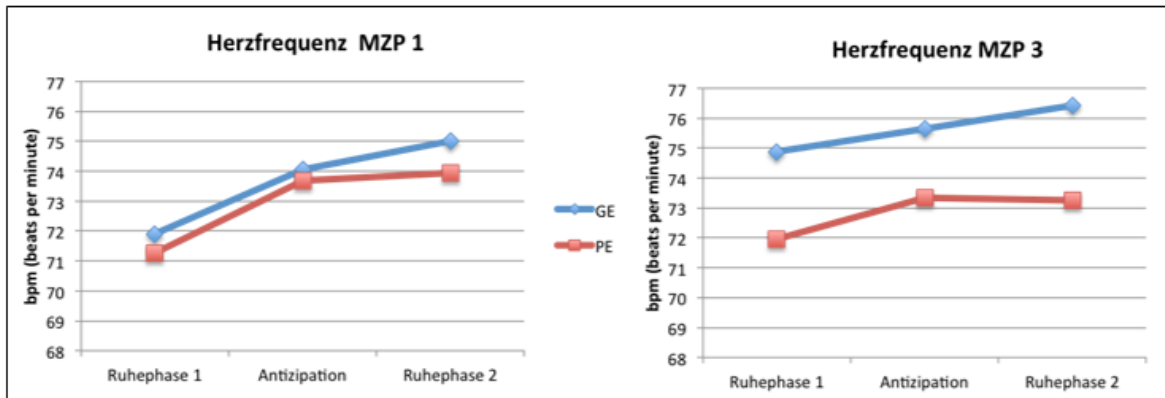


Abbildung 18: Herzfrequenz während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei

8.2.3 Barorezeptorensensitivität

Für die Ruhephase 1 war über die Messzeitpunkte für beide Gruppen der Haupteffekt „Messzeitpunkt“ signifikant. Das bedeutet, dass sowohl bei der Präeklampsie als auch bei der gesunden Kontrollgruppe die BRS in der Ruhephase 1 zu Messzeitpunkt eins höher war als zu Messzeitpunkt drei und im Verlauf abnahm. Es konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen den Gruppen festgestellt werden, jedoch zeigte sich eine tendenziell stärkere, aber nicht signifikante Abnahme der BRS von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei in der Gruppe der Präeklampsie.

Für Ruhephase 1 zu Antizipation ergab die ANOVA einen Haupteffekt des Paradigmas ($F_{(1,46)} = 12.26, p=.001$) und für den Messzeitpunkt ($F_{(1,46)} = 4.75, p=.035$), die auf eine Abnahme der BRS von Ruhephase 1 zur Antizipation sowie auf eine Abnahme der BRS von Messzeitpunkt 1 zu 3 zurückgingen. Es konnten

aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($F_{(1,46)}=0,88$, $p=.35$) festgestellt werden.

Auch der Vergleich von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 ergab einen Haupteffekt für das Paradigma ($F_{(1,46)} = 30.38$, $p=.000$), jedoch keine Gruppenunterschiede oder Interaktionen. Zu beiden Zeitpunkten zeigt sich derselbe Trend in beiden Gruppen.

In Abbildung 20 findet sich eine Darstellung des Verhaltens der BRS während der Messphasen zu Messzeitpunkt eins und drei.

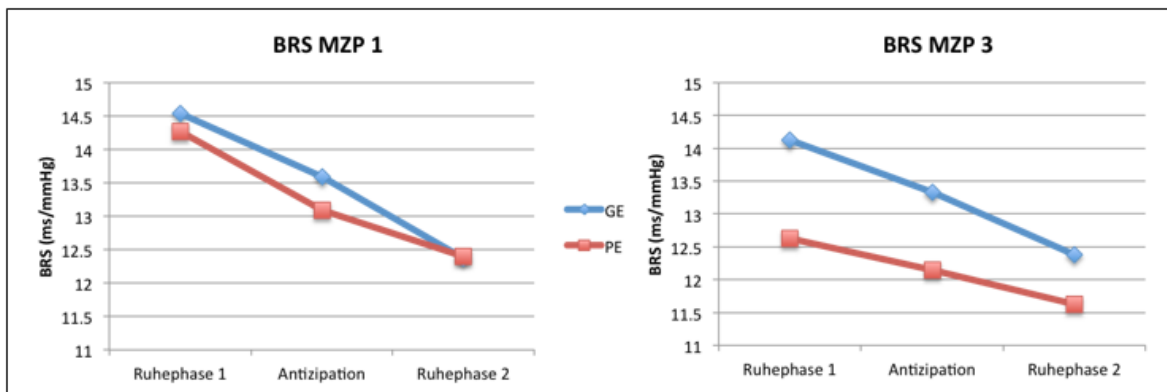


Abbildung 19: BRS während den Messungen zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei

Tabelle 6 gibt eine Übersicht der untersuchten kardiovaskulären Parameter BRS, Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck während des Paradigmas zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei.

		MZP 1			MZP 3			
		Ruhe 1	Antizip.	Ruhe 2	Ruhe 1	Antizip.	Ruhe 2	n
BRS	PE	14,3±3,9	13,1±3,3	14,2±4,0	12,6±3,1	12,1±3,3	11,6±3,5	21
	GE	14,5±4,0	13,6±3,2	14,1±4,0	14,1±4,2	13,3±3,5	12,4±3,7	27
SBP	PE	116,1±10,8	117,0±9,4	116,1±10,8	112,3±10,0	114,6±10,8	120,6±10,0	22
	GE	104,9±8,2	108,8±9,4	104,8±8,2	106,1±9,3	108,6±10,0	111,3±8,5	30
DBP	PE	76,7±9,6	77,9±8,1	80,4±7,5	74,4±7,6	75,3±8,9	75,4±10,4	22
	GE	68,3±5,4	70,8±6,5	73,1±5,9	69,9±6,6	70,8±7,0	72,6±5,6	30
HF	PE	71,3±8,4	73,7±9,2	73,9±10,1	71,9±7,6	73,3±8,1	73,3±7,9	22
	GE	71,9±7,8	74,1±9,1	75,0±8,5	74,9±8,4	75,6±9,3	76,4±9,0	30

Tabelle 6: Übersicht der kardiovaskulären Parameter BRS (ms/mmHg), SBP (mmHg), DBP (mmHg) und HF (Schläge/Minute) über die beiden Messzeitpunkte

8.3 Fragestellung 2: Auswertung der psychologischen Fragebögen

Im Folgenden werden nur einige für diese Diplomarbeit relevante psychologische Fragebögen berichtet. Weitere psychologische Fragebögen, die zur Anwendung kamen, werden an anderer Stelle berichtet, da dies über den Rahmen dieser Diplomarbeit hinaus gehen würde.

8.3.1 Effort-Skala

Für die Bewertung des Schwierigkeitsgrades des CVLTs und des MPTs wurden so genannte „Effort-Skalen“ verwendet. Bei der Effort-Skala wurden die Begriffe „schwierig“ („difficulty“), „belastend“ („strain“) und „beanspruchend“ („claim“) bewertet und jeweils Punkte von 1 bis 17 für den subjektiven Eindruck verteilt. Eins für gar nicht „schwierig“, „anstrengend“, oder „beanspruchend“ und 17 für sehr „schwierig“, „anstrengend“, oder „beanspruchend“.

Zwischen den Gruppen ergaben sich weder zu Messzeitpunkt eins noch zu Messzeitpunkt drei Unterschiede in der Bewertung des CVLTs bezüglich der Schwierigkeit, der Belastung oder der Beanspruchung.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der CVLT zu Messzeitpunkt eins bei beiden Gruppen als schwieriger empfunden wurde als zu Messzeitpunkt drei. Zu dieser Fragestellung konnten zu keinem Zeitpunkt Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Der CVLT wurde bei beiden Gruppen als moderat schwierig eingestuft (Punktevergabe von 8,9 bis 9,6 mittlere Schwierigkeit).

8.3.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Auch hinsichtlich der Depressionswerte (ADS, (90)) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Weder zu Messzeitpunkt eins, noch zu Messzeitpunkt drei gab es Unterschiede zwischen den Gruppen ($F_{(1, 50)} = 0.76$, $p=.388$). Ebenso wenig hinsichtlich der Messzeitpunkte ($F_{(1, 50)} = 0.98$, $p=.328$).

8.4 Fragestellung 3: Korrelationen der psychologischen Fragebögen mit den physiologischen Parametern

Der Zusammenhang der psychologischen Fragebögen und der physiologischen Variablen wurde mit der Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson getestet.

Zu Messzeitpunkt eins zeigten sich sowohl bei der Gruppe der Präeklampsie ($r=0,77^{**}$) als auch bei der gesunden Kontrollgruppe ($r=0,70^{**}$) signifikante¹ Korrelationen der Stresswahrnehmung (PSQR) mit den Depressionswerten der ADS Skala.

Zu Messzeitpunkt drei korrelierten der PSQR und die ADS Skala bei der gesunden Kontrollgruppe schwächer als zu Messzeitpunkt eins ($r=0,61^*$), während sich bei der Gruppe der Präeklampsie zu Messzeitpunkt drei eine stärkere Korrelation als zu Messzeitpunkt eins darstellen ließ ($r=0,81^{**}$).

Bei der Gruppe der Präeklampsie zeigten sich zu Messzeitpunkt eins signifikante Korrelationen der Depressionswerte mit dem BMI ($r=0,46^*$), während dieser Zusammenhang in der gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant war.

Zu Messzeitpunkt drei ließen sich weder bei der Gruppe der Präeklampsie, noch bei der gesunden Kontrollgruppe signifikante Korrelationen der Depressionswerte mit dem BMI zeigen.

¹ * (signifikant); ** (sehr signifikant)

Des Weiteren konnten in der Gruppe der Präeklampsie zu Messzeitpunkt eins signifikante Korrelationen des BMI mit dem systolischen Blutdruck gezeigt werden ($r=0,77^*$), während es bei der Gruppe komplikationsloser Schwangerschaften diesbezüglich keine signifikante Korrelation gab.

Zu Messzeitpunkt drei ergaben sich für den BMI signifikante Korrelationen sowohl mit dem systolischen Blutdruck ($r=0,48^{**}$) als auch mit dem diastolischen Blutdruck ($r=0,44^*$) bei der gesunden Kontrollgruppe, jedoch keine signifikanten Korrelationen bei der Gruppe der Präeklampsie.

Für den Zusammenhang der Stresswahrnehmung mit dem systolischen Blutdruck und dem diastolischen Blutdruck konnten zu Messzeitpunkt eins weder bei der Gruppe der Präeklampsie, noch bei der gesunden Kontrollgruppe signifikante Korrelationen gezeigt werden.

Zu Messzeitpunkt drei zeigten sich bei der Gruppe der Präeklampsie negative Korrelationen, wobei die Korrelation mit dem systolischen Blutdruck als signifikant anzusehen war ($r=-0,44^*$), der diastolische Blutdruck jedoch nicht mehr signifikant korrelierte ($r=-0,42$).

Zu Messzeitpunkt drei ergaben sich bei der Gruppe der Präeklampsie signifikante Korrelationen der Depressionswerte der ADS Skala mit dem systolischen ($r=0,44^*$) und dem diastolischen Blutdruck ($r=0,53^*$). Zu Messzeitpunkt eins konnten diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden.

9 Diskussion

9.1 Fragestellung 1: Verhalten der physiologischen Parameter während der Messungen

9.1.1 Blutdruck

Resümierend konnte für das Verhalten des Blutdruckes während der Messungen gezeigt werden, dass sich bei der Gruppe der Präeklampsie der Blutdruck insgesamt von einem höheren, aber dennoch physiologischen Blutdruckniveau (systolisch, diastolisch und MAP), über die beiden Messzeitpunkte in Richtung eines tieferen Blutdruckniveaus senkte, was auf eine Anpassung hinweisen könnte.

Trotz der Abnahme im Blutdruck bei der Gruppe der Präeklampsien von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei konnte in Summe gezeigt werden, dass das Blutdruckniveau in der Gruppe der Präeklampsie erwartungsgemäß über dem der Gruppe der Gesunden lag.

Hierbei muss beachtet werden, dass das durch diese Ergebnisse gezeigte, nach einer Präeklampsie erhöhte, aber dennoch physiologische Blutdruckniveau ein kardiovaskuläres Risiko nicht ausschließt. Obwohl bei der Gruppe der Präeklampsie das Blutdruckniveau mit dem zeitlichen Verlauf abnimmt, bleibt ein Unterschied zu Frauen nach komplikationsloser Schwangerschaft bestehen, der auf ein kardiovaskuläres Risiko hinweisen könnte. Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass ein höherer Blutdruck, wenn auch noch im physiologischen Rahmen mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist (108,109). Bei einer in Japan durchgeführten Studie (Kokubo et. al. (109)) konnte zudem gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre Risiko bei einem normalen aber dennoch erhöhten Blutdruck mit dem Vorhandensein weiterer Faktoren wie einem erhöhten BMI um ein Vielfaches steigt. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit, da Frauen nach Präeklampsie im Mittel ebenfalls einen

höheren BMI aufwiesen. Da die Blutdruckwerte der Frauen nach einer Präeklampsie sich im Rahmen der physiologischen Grenzen befanden, birgt dies die Gefahr, dass das kardiovaskuläre Risiko von Frauen nach einer Präeklampsie somit eventuell übersehen wird.

9.1.2 Herzfrequenz

Durch den Vergleich der Ruhewerte der mittleren Herzfrequenz (Ruhephase 1 zu Ruhephase 1) konnte bei beiden Gruppen eine Tendenz zur Zunahme der Herzfrequenz über den zeitlichen Verlauf von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei gezeigt werden.

Für diesen Effekt können verschiedene Ursachen vermutet werden. Sowohl die Tageszeit als auch die Jahreszeit können die Herzfrequenz und die Herzratenvariabilität beeinflussen. Durch Studien konnte festgestellt werden, dass die höhere Rate an tödlichen Herzkreislauf Ereignissen mit einer Abnahme der HRV im Winter erklärt werden kann (110,111).

Da die Messungen dieser Studie um die Tageszeit konstant zu halten, so weit als möglich zur selben Uhrzeit angesetzt wurden und die Messzeitpunkte eins über das ganze Jahr verteilt stattfanden, lassen sich für die hier dargelegten Daten ein Einfluss der Tages- und Jahreszeit weitgehend ausschließen.

Die Ergebnisse bezüglich des Verhaltens der Herzfrequenz in der Stressreaktion, von Ruhephase 1 zur Antizipation und in der Erholung (Recovery), von Ruhephase 1 zu Ruhephase 2 entsprechen den Ergebnissen der ebenfalls im Zuge dieses Forschungsprojekts entstandenen Publikation *„Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik nach komplikationsfreien Schwangerschaften versus Schwangerschaften mit assoziierten Komplikationen (Präeklampsie)“* (112).

In dieser Arbeit wurden zusätzlich zu den Unterschieden in dem Verhalten des kardiovaskulären Systems nach einer komplikationsbehafteten Schwangerschaft und einer Schwangerschaft, die ohne Komplikationen verlaufen ist, die kardiovaskuläre Reaktivität mit nicht schwangeren gesunden Frauen verglichen. Dabei wurde gezeigt, dass die kardiovaskuläre Reaktivität, sowohl nach einer

Schwangerschaft, die ohne Komplikationen verlaufen ist, als auch nach einer Präeklampsie im Gegensatz zu gesunden, vormals nicht schwangeren Frauen vermindert ist und dass es zu keiner unmittelbaren Erholung nach einem Stressor kommt.

Die verminderte Reaktionsfähigkeit und eingeschränkte Erholungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems der Frauen im Postpartum könnte durch ein im Gegensatz zu Frauen im normalen Alltag erhöhtes Stresslevel erklärt werden. Dieser erhöhte Stresslevel, bedingt durch die Schwangerschaft als Stressor per se und die neue Lebenssituation der Mütter nach der Geburt, könnte die Ursache dafür sein, dass das kardiovaskuläre System der Frauen auf den CVLT, als moderaten Stressor nicht mehr adäquat reagieren kann. Der CVLT addiert sich so zu sagen zu dem vorhandenen Stresslevel der Frauen und das bereits belastete kardiovaskuläre System ist nicht mehr in der Lage der Belastung in einem entsprechenden Maß entgegenzuwirken.

Dieses Ergebnis ist hinweisend für eine höhere Vulnerabilität für Stressbelastungen im Postpartum, sowohl nach komplikationslosen Schwangerschaften, wie auch nach einer Präeklampsie.

9.1.3 Barorezeptorensensitivität

Im Zuge einer Schwangerschaft kommt es mitunter ausgelöst durch eine Veränderung des sympathischen Einflusses zu einem Absinken der Barorezeptorensensitivität (siehe Kapitel 3.2.2.5 Barorezeptorreflex während der Schwangerschaft). Angenommen wurde, dass nach der Schwangerschaft eine Normalisierung der BRS stattfinden sollte, wobei nach einer Präeklampsie eine geringer ausgeprägte BRS und damit einhergehend eine schlechter funktionierende Kreislaufregulation als bei der gesunden Kontrollgruppe erwartet wurde.

Entgegen den Erwartungen konnten bei der Untersuchung der BRS im Postpartum keine Gruppenunterschiede festgestellt werden, zu dem war im

zeitlichen Rahmen der hier untersuchten Messzeitpunkte auch bei der gesunden Kontrollgruppe keine Steigerung der BRS im Postpartum zu verzeichnen. Im Gegenteil dazu zeigte sich bei beiden Gruppen eine Abnahme der BRS von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei.

Innerhalb des Stressparadigmas zeigte sich bei beiden Gruppen eine Abnahme der BRS in der Antizipationsphase und eine fehlende Rückkehr der BRS zum Ausgangsniveau in der Erholungsphase. Das Abnehmen der BRS während des Stressparadigmas kann mit der in der Antizipationsphase und der Ruhephase 2 steigenden Herzfrequenz und dem damit reziprok sinkendem RR-Intervall erklärt werden.

Die BRS ist maßgeblich für die kurzfristige Regulierung des Blutdruckes und dessen Einstellung auf ein Basisniveau verantwortlich. Durch die veränderte Lebenssituation nach der Geburt und dem damit verbundenen erhöhten Stresslevel scheint dem kardiovaskulären System der Frauen sowohl nach einer Präeklampsie, als auch nach einer komplikationslosen Schwangerschaft die momentane Kreislaufregulation und die Einstellung des Blutdruckes nach einem Stressor noch nicht vollends zu gelingen. Durch die herabgesetzte BRS braucht das kardiovaskuläre System länger, Blutdruckänderungen entgegen zu wirken und ein Erholungsniveau zu erreichen.

Obwohl sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe und dem Verhalten der BRS im Verlauf des Paradigmas zeigte, ergaben sich signifikante Unterschiede im Blutdruckniveau. Daraus lässt sich schließen, dass das Herzkreislaufsystem von Frauen nach einer Präeklampsie trotz eines erhöhten Blutdruckniveaus bezüglich der kurzfristigen Blutdruckregulation nicht anders reagiert. Dies bedeutet, dass auch bei Frauen, die an einer Präeklampsie während der Schwangerschaft litten, die kurzfristige Kreislaufregulation, die über die Barorezeptoren bewerkstelligt wird, zwar auf einem höheren Blutdruckniveau abgewickelt wird, aber nicht schlechter als bei Frauen, die eine normale, gesunde Schwangerschaft hatten, funktioniert.

9.2 Fragestellung 2: Auswertung der psychologischen Fragebögen

Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede in der Bewertung des CVLTs, weder bezüglich der Schwierigkeit, der Belastung oder der Beanspruchung festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist für die Vergleichbarkeit der physiologischen Parameter zwischen den Gruppen relevant, da sich eine unterschiedliche Anstrengung auch die physiologischen Parameter auswirken hätte können. In diesem Fall wäre nicht mehr rückschließbar, ob ein Unterschied der kardiovaskulären Parameter zwischen den Gruppen mit einer Präeklampsie in der Schwangerschaft assoziiert ist oder mit einer physiologischen Stressreaktion auf die Anstrengung - ausgelöst durch die psychologischen Tests.

Der CVLT wurde bei beiden Gruppen als moderat schwierig eingestuft, woraus sich schließen lässt, dass der CVLT seinen Zweck als moderater Stressor auf das Herzkreislaufsystem, erfüllt.

9.3 Fragestellung 3: Korrelationen der psychologischen Fragebögen mit den physiologischen Parametern

Bei beiden Gruppen zeigten sich sowohl zu Messzeitpunkt eins als auch zu Messzeitpunkt drei signifikante Korrelationen zwischen der Stresswahrnehmung und den Depressionswerten. Der Zusammenhang zwischen Stress und Depression konnte schon bei verschiedenen früheren Studien zu dieser Thematik beobachtet werden (113,114).

Zu Messzeitpunkt eins zeigten sich bei der Gruppe der Präeklampsie signifikante Korrelationen zwischen den Depressionswerten und dem BMI. Dieser Effekt kann durch den bei Frauen nach einer Präeklampsie beobachteten höheren BMI begründet werden. Dieses Ergebnis spiegelt den in verschiedenen Studien beschriebenen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem Körpergewicht und verstärkter Neigung zu Depressionen wieder (115,116).

9.4 Limitationen der Diplomarbeit

Hinsichtlich der BRS zeigte sich bei beiden Gruppen eine Abnahme der BRS von Messzeitpunkt eins zu Messzeitpunkt drei. Dieser Effekt kann auf Grund der Betrachtung des eingeschränkten Zeitfensters der Daten dieser Diplomarbeit (Messzeitpunkt eins bis Messzeitpunkt drei) noch nicht erklärt werden. Eine Verfolgung des Trends mit Hilfe des Messwiederholungsdesigns und eine zusätzliche Untersuchung des Effekts zu den Messzeitpunkten vier und fünf könnten weitere Aufschlüsse bringen.

Durch die Untersuchung der kardiovaskulären Reaktivität konnte gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre System der Probandinnen sowohl nach einer komplikationsbehafteten Schwangerschaft als auch nach einer Schwangerschaft die ohne Komplikationen verlaufen ist, einer länger andauernden Stressphase ausgesetzt ist.

Da in der vorliegenden Arbeit nur die Daten von zwei Messzeitpunkten analysiert wurden, lässt sich derzeit keine Aussage treffen, wie sich die Reaktivität des Herzkreislaufsystems darüber hinaus entwickelt und ab welchem Zeitpunkt sich die kardiovaskulären Reaktionen jenen vormals nicht schwanger gewesener Frauen angleichen. Hierzu müsste man den weiteren Verlauf der kardiovaskulären Reaktivität in weiteren zeitlichen Abständen nach der Schwangerschaft untersuchen und weitere Forschungen durchführen. Darüber hinaus liegen derzeit keine weiteren objektiven Daten vor, die eine prolongierte physiologische Stressreaktion belegen könnten.

9.5 Conclusio

In diesem Studienkollektiv zeigten sich, trotz des bei der Gruppe der Präeklampsie erhöhten Blutdruckniveaus keine Unterschiede in der kurzfristigen Blutdruckregulation. Die Barorezeptoren der Probandinnen mit Präeklampsie reagieren, trotz des gegenüber den Gesunden erhöhten, aber noch immer physiologischen Blutdruckniveaus, im Verlauf des Stress-Paradigmas nicht anders.

Dies bedeutet, dass sich die Barorezeptoren bei der Gruppe der Präeklampsie auf einem Arbeitspunkt mit einem etwas höheren Blutdruckniveau eingestellt haben, um mittels der BRS eine adäquate kurzfristige Kreislaufregulation zu bewerkstelligen.

Trotz der nach einer Präeklampsie funktionierenden kurzfristigen Kreislaufregulation und der physiologischen Blutdruckwerte, kann ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Die nach einer Präeklampsie in den physiologischen Grenzen liegenden, aber dennoch erhöhten Blutdruckwerte könnten dazu führen, dass das kardiovaskuläre Risiko eventuell nicht erkannt wird. Eine Sensibilisierung bezüglich des kardiovaskulären Risikos nach einer Präeklampsie und frühzeitige präventive Maßnahmen könnten dazu beitragen das Risiko für Herzkreislauferkrankungen zu minimieren und die Lebensqualität im weiteren Leben zu steigern.

10 Literaturverzeichnis

1. Kuse-Föhl S., Klockenbusch W., Rath W., Schauf B., Schlembach D., Stepan H. WT. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 015/018 – S1-leitlin Diagnostik und Ther Hypertens Schwangerschaftserkrankungen [Internet]. 2014;106(015–018):1–36. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf
2. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2).
3. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Review: Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008;2(4):249–59. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944708094227>
4. Lee G, Tubby J. Preeclampsia and the risk of cardiovascular disease later in life - A review of the evidence. *Midwifery* [Internet]. 2015;31(12):1127–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2015.09.005>
5. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2014;101(4):579–86. Available from: https://watermark.silverchair.com/cvu018.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAdlwggHOBgkqhkiG9w0BBwagggG_MIIbuwIBADCCAbQGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMB3T_LmmxMAAkD0IDAgEQgIIBhWBUxdESuzrdTRoj162IFCKWLDUiGGGwFaoZh0MCJ5Y9q0EX
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911.
7. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. 832 p.
8. Maack C, Böhm M. Blutdruck. *Klin Pathophysiol*. 2006;(Isbn 3134496097):662–80.
9. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. 1024 p.
10. Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2010. 414 p.
11. Vincent JL. Understanding cardiac output. *Emerg Med*. 2008;40:12–4.
12. Silbernagl S. *Taschenatlas Physiologie* [Internet]. Vol. 24, Food / Nahrung. 2007. 678-678 p. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-89576>
13. Krakau I, Lapp H. *Das Herzkatheterbuch*. In: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 2004.
14. Speckmann, Hescheler, Köhling. *Physiologie*. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 6 (17. September 2013); 2013. 887 p.
15. Billman GE. Heart rate variability - A historical perspective. *Front Physiol*. 2011;2 NOV.
16. Cygankiewicz I, W. Z. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* [Internet].

- 20013;117:379–93. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095141>
17. Ikonnikov G, Dominique Y. PHYSIOLOGY OF CARDIAC CONDUCTION AND CONTRACTILITY [Internet]. PHYSIOLOGY OF CARDIAC CONDUCTION AND CONTRACTILITY. 2016. Available from:
<http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/>
 18. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. 4th Editio. Thieme Verlag; 2013. 376 p.
 19. Trautwein A, Kreibitz U, Hüttermann J. Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten. 8. Auflage. Berlin: Walter De Gruyter GmbH; 2014. 454 p.
 20. Sheps SG. Pulse pressure: An indicator of heart health? - Mayo Clinic [Internet]. Mayo Clinic. 2016. Available from:
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/expert-answers/pulse-pressure/faq-20058189>
 21. Townsend RR. Increased Pulse Pressure. Up to Date [Internet]. 2015;1–9. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/increased-pulse-pressure>
 22. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 Guideline for High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017;1–8. Available from:
http://www.onlinejacc.org/content/early/2017/11/04/j.jacc.2017.11.006?_ga=2.254904648.1141655561.1512584855-595803144.1512471079
 23. Chopre S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2011;15(14):281–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230096/>
 24. Ackermann U. Regulation of arterial blood pressure. Surg. 2004;22(5):120a–120f.
 25. Moran JF. The Cardiovascular System at a Glance. Vol. 32, Medicine & Science in Sports & Exercise. 2000. 879 p.
 26. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation [Internet]. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 70 p. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53081/>
 27. Cravo SL, Campos RR, Colombari E, Sato MA, Bergamaschi CM, Pedrino GR, et al. Role of the medulla oblongata in normal and high arterial blood pressure regulation: The contribution of Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Vol. 81, Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2009. p. 589–603.
 28. Squire LR. Encyclopedia of Neuroscience [Internet]. Encyclopedia of Neuroscience. 2010. Available from:
<http://download.springer.com/static/pdf/62/bfm%253A978-3-540-29678-2%252F1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fbook%2Fbfm%3A978-3-540-29678-2%2F1&token2=exp=1496171483~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F62%2Fbfm%25253A978-3-540-29678-2%252F1.pdf%3ForiginU>
 29. Chopra S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2011;15 Suppl 4:S281-8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3230096&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Bergstrom RM. Physiology of the Autonomic Nervous System. Vol. 8, Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1964. p. 17–20.
 31. Horn FI. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.

- Thieme. 2009. 489 p.
32. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: Individualized patterns of regulation and their implications. Vol. 56, Hypertension. 2010. p. 10–6.
 33. Hilz MJ, Stemper B, Neundörfer B. Physiologie und untersuchungsmethoden des baroreflexes. Fortschritte der Neurol Psychiatr. 2000;68(1):37–47.
 34. Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. Med Sci Monit. 2010;16(1):RA1-A8.
 35. Toorop RJ, Scheltinga MR, Moll FL, Bleys RL. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. J Vasc Surg. 2009;50(1):177–82.
 36. Parati. BRS evaluation: “Sequence Method.” 2006.
 37. Heesch CM. Reflexes That Control Cardiovascular Function. 1999;22(1):234–44. Available from:
<http://advan.physiology.org/content/ajpadvan/277/6/S234.full.pdf>
 38. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2002;283(4):R815-26. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228049>
 39. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: Mechanisms and measurement. Netherlands Hear J. 2013;21(2):58–60.
 40. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. Vol. 70, Cardiovascular Research. 2006. p. 12–21.
 41. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2008;13(2):191–207.
 42. Fortin J, Marte W, Grüllenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, et al. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. Comput Biol Med. 2006;36(9):941–57.
 43. Penaz J. Photoelectric Measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering – Dresden (1973). 1973;
 44. Laude D, Goldman M, Escourrou P, Elghozi J - L. EFFECT OF BREATHING PATTERN ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE OSCILLATIONS IN HUMANS. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993;20(10):619–26.
 45. Reyes Del Paso GA, Hernández JA, González MI. Differential analysis in the time domain of the baroreceptor cardiac reflex sensitivity as a function of sequence length. Psychophysiology. 2004;41(3):483–8.
 46. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. J Hypertens [Internet]. 2000;18(1):7–19. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10678538
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678538>
 47. Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, Cerutti C, Pagani M, Honzikova N, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. J Hypertens [Internet]. 2001;19(10):1699–705. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11593087>

48. Brooks VL, Cassaglia PA, Zhao D, Goldman RK. Baroreflex function in females: Changes with the reproductive cycle and pregnancy. *Gend Med*. 2012;9(2):61–7.
49. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3–5):225–30.
50. Brooks VL, Dampney RAL, Heesch CM. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex. 2010;299(2).
51. Brooks VL, Cassaglia PA, Zhao D, Goldman RK. Baroreflex Function in Females: Changes With the Reproductive Cycle and Pregnancy. *Gend Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Jun 2];9(2):61–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550857912000733>
52. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotso M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1201–28.
53. Ndisang JF, Tabien HEN, Wang R. Carbon monoxide and hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2004;22(6):1057–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167436>
54. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2016;27(2):89–94. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610733488%5Cnhttp://dx.doi.org/10.5830/CVJA-2016-021%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=19951892&id=doi:10.5830/CVJA-2016-021&atitle=Physiological+changes+in+pregna>
55. Berg D, Kreienberg R, Strowitzki T, Vetter K. *Das Wochenbett*. 2009;711–9. Available from: <http://download.springer.com/static/pdf/813/art%253A10.1007%252Fs00129-009-2433-8.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00129-009-2433-8&token2=exp=1493651833~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F813%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00129-009-243>
56. Hall ME, George EM, Granger JP. The Heart During Pregnancy. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2011;64(11):1045–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585711005020>
57. Moll W. [Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy--its significance for cardiac diseases]. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 4:2–9.
58. Foley MR. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptations to pregnancy [Internet]. Vol. i, *UpToDate*. 2014. p. 1–17. Available from: http://www.uptodate.com/contents/maternal-cardiovascular-and-hemodynamic-adaptations-to-pregnancy?source=search_result&search=pregnancy&selectedTitle=4~150
59. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;122(5):1122–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150027%5Cnhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865112000562%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150027>
60. Redman CW. Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same

- coin. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal [Internet]. 2017;7(2017):58. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778916303592>
61. Breathett K, Muhlestein D, Foraker R, Gulati M. Differences in Preeclampsia Rates Between African American and Caucasian Women: Trends from the National Hospital Discharge Survey. *J Women's Heal* [Internet]. 2014;23(11):886–93. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2014.4749>
 62. Lackland DT. Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. *Am J Med Sci* [Internet]. 2014;348(2):135–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4108512&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 63. Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J, Elliott AM, Kaleebu P, Mirembe F, et al. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. Vol. 210, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014.
 64. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989;130(5):950–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=2816902>
 65. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Dove Press J Vacular Heal Risk Manag* [Internet]. 2011;7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148420/>
 66. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
 67. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
 68. Rana S, Karumanchi SA. Pathophysiology of Preeclampsia. In: *Fetal and Neonatal Physiology* [Internet]. 2017. p. 1724–1732.e2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323352147001724>
 69. Cheng MH, Wang PH. Placentation abnormalities in the pathophysiology of preeclampsia. Vol. 9, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2009. p. 37–49.
 70. Roberts JM, Druzin M, August PA, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy [Internet]. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012. 1-100 p. Available from: <https://www.acog.org/~media/Task Force and Work Group Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>
 71. Excellence NI for H and C. Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. 2010;77(1):S1-s22. Available from: [http://www.nice.org.uk/guidance/cg107%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=7818%5Cnhttp://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(02\)80002-9/abstract](http://www.nice.org.uk/guidance/cg107%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=7818%5Cnhttp://www.ijgo.org/article/S0020-7292(02)80002-9/abstract)
 72. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;32(24):3147–97. Available from:

- https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/PREGN Guidelines-Pregnancy-FT.pdf
73. Duley L, Meher S, Abalos E. Clinical review Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 2006;332(7539):463–468.
 74. Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of Preeclampsia: Current Approach and Future Perspectives. Vol. 16, *Current Hypertension Reports*. 2014. p. 1–6.
 75. Hermes W, Van Kesteren F, De Groot CJM. Preeclampsia and cardiovascular risk. Vol. 64, *Minerva Ginecologica*. 2012. p. 281–92.
 76. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: Formal risk factor or failed stress test? Vol. 2, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008. p. 249–59.
 77. Melchiorre K, Thilaganathan B. Maternal cardiac function in preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):440–7.
 78. Fraser A, Nelson SM, MacDonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: The avon longitudinal study of parents and children. *Circulation*. 2012;125(11):1367–80.
 79. Canadian Cardiovascular Society. Framingham Risk Score Worksheet [Internet]. CCS Calculators and Forms. 2017. Available from: <https://www.ccs.ca/en/resources/calculators-forms>
 80. Weber TM, Lackner HK, Roessler A, Papousek I, Kolovetsiou-Kreiner V, Lucovnik M, et al. Heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity in early- versus late-onset preeclampsia. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(10):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186521>
 81. Hamad RR, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens*. 2009;27(11):2257–64.
 82. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Young Adults Born to Preeclamptic Pregnancies: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(6):e1552–61. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3093>
 83. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(3).
 84. Hakim J, Senterman MK, Hakim AM. Preeclampsia Is a Biomarker for Vascular Disease in Both Mother and Child: The Need for a Medical Alert System. *Int J Pediatr* [Internet]. 2013;2013:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2013/953150/>
 85. Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, et al. Heart Rate Response During Exercise Predicts Survival in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;48(6):1250–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109706017293>
 86. Phillips AC. Blunted as well as exaggerated cardiovascular reactivity to stress is associated with negative health outcomes. Vol. 53, *Japanese Psychological Research*. 2011. p. 177–92.
 87. Moertl MG, Lackner HK, Papousek I, Roessler A, Hinghofer-Szalkay H, Lang U, et al. Phase Synchronization of Hemodynamic Variables at Rest

- and after Deep Breathing Measured during the Course of Pregnancy. *PLoS One*. 2013;8(4):1–10.
88. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität- Entwicklung , Prüfung und Anwendung. *Soz Präventivmed*. 1999;44:55–64.
 89. Gritsch S. Die Likert-Skala - Meinungen abbilden. Thieme Verlag ergopraxis © Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York [Internet]. 2012; Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0031-1300814.pdf>
 90. Hautzinger M, Bailer M, Hofmeister D, Keller F. ADS Allgemeine Depressionsskala.
 91. Beutel ME, Brähler E, Janke W, Erdmann G. Stressverarbeitungsfragebogen (SVF 120). Vol. 50, Diagnostica. 2004. p. 165–7.
 92. Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S, Klapp BF. Validierung des “Perceived Stress Questionnaire” (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*. 2001;47(3):142–52.
 93. Stephan E, Fäth M. Zur Validität der deutschen Fassung der UCLA-Einsamkeitsskala. *Diagnostica*. 1989;35(2):153–66.
 94. Döring N, Bortz J. Psychometrische Einsamkeitsforschung: Deutsche Neukonstruktion der UCLA Loneliness Scale. [Psychometric research on loneliness: A new German version of the University of California at Los Angeles (UCLA) Loneliness Scale.]. *Diagnostica*. 1993;39(3):224–39.
 95. Rehmet S. Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU). *Forum Psychother Prax*. 2008;8(1):45–45.
 96. Niemann H, Sturm W, Thöne-Otto, T. Al, Willmes K. CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Frankfurt: Pearson Assessment; 2008.
 97. Schulter G, Mittenecker E, Papousek I. A computer program for testing and analyzing random generation behavior in normal and clinical samples: The Mittenecker Pointing Test. *Behav Res Methods [Internet]*. 2010;42(1):333–41. Available from: <http://download.springer.com/static/pdf/190/art:10.3758/BRM.42.1.333.pdf?originUrl=http://link.springer.com/article/10.3758/BRM.42.1.333&token2=exp=1434099295~acl=/static/pdf/190/art%3A10.3758%2FBRM.42.1.333.pdf?origi>
 98. Sauv e B, Koren G, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SHM. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clin Investig Med*. 2007;30(5).
 99. CNSystems. Homepage der CNSystems Medizintechnik GmbH, Produktbeschreibung und Informationen zu den Messmethoden [Internet]. 2017. Available from: <http://www.cnsystems-med.de/>
 100. Fortin J, Haitchi G, Bojic A, Habenbacher W, Gr ullenberger R, Heller A, et al. Validation and verification of the Task Force® Monitor. *Results Clin Stud FDA [Internet]*. 2001;510(K014063):1–7. Available from: http://partnersinmed.com/~partners/images/publications-pdfs/85_2001_tfm_fortin_fda.pdf
 101. Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Gr ullenberger R, Innerhofer J, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med*. 2006;36(11):1185–203.
 102. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test

- [Internet]. 1987. Available from:
[https://www.schuhfried.at/files/de/tests/CVLT \(de-DE\).pdf](https://www.schuhfried.at/files/de/tests/CVLT%20(de-DE).pdf)
103. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test – second edition. Adult version. Manual. Test. 2000.
 104. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2013;64(1):135–68. Available from:
<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
 105. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016;29(22):3670–6. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2016.1140738>
 106. Nuttall F. Body Mass Index. *Nutr Today*. 2015;
 107. Mosteller R. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med*. 1987;
 108. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;345(18):1291–7. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Impact+of+high-normal+blood+pressure+on+the+risk+of+cardiovascular+disease#0>
 109. Kokubo Y, Kamide K. High-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *Circ J* [Internet]. 2009;73(8):1381–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602774>
 110. Sapoznikov D, Luria MH, Mahler Y, Gotsman MS. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol*. 1992;25(3):175–84.
 111. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Malik M, Ribak J. Summer-winter differences in 24 h variability of heart rate. *Eur J Prev Cardiol*. 2000;7(2):141–6.
 112. Schmid-Zalaudek K, Kolovetsiou-Kreiner V, Pfniß I, Rokov M, Mörtl M, Papousek I, et al. Kardiovaskuläre Reaktionsdynamik nach komplikationsfreien Schwangerschaften versus Schwangerschaften mit assoziierten Komplikationen (Präeklampsie). *Thieme Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatol* [Internet]. 2017;221(S 01). Available from:
<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1607816>
 113. Bergdahl J, Bergdahl M. Perceived stress in adults: Prevalence and association of depression, anxiety and medication in a Swedish population. Vol. 18, *Stress and Health*. 2002. p. 235–41.
 114. Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2005;1(1):293–319. Available from:
<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
 115. De Wit LM, Van Straten A, Van Herten M, Penninx BW, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health*. 2009;9.
 116. Bjerkeset O, Romundstad P, Evans J, Gunnell D. Association of adult body mass index and height with anxiety, depression, and suicide in the general population: The HUNT study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):193–202.

Anhang

i. Freiburger Fragebogen für körperliche Aktivität

Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Kurzform

Name: _____ Datum: _____

1) **Sind Sie berufstätig (auch Hausfrau) oder in Ausbildung?**
 nein ja Ihre berufliche Tätigkeit beinhaltet hauptsächlich:
 sitzende Tätigkeiten (z.B.: Büro, Student...)
 mäßige Bewegung (z.B.: Handwerker, Hausmeister, Hausfrau...)
 intensive Bewegung (z.B.: Postzusteller, Wald- und Bauarbeiter...)

2) **Waren Sie in der letzten Woche zu Fuß unterwegs,**
a) ... auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.? nein ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei gegangen? **insgesamt** Minuten/Stunden
b) ... zum Spazierengehen? nein ja
Wenn ja, wie lange waren Sie letzte Woche spazieren? **insgesamt** Minuten/Stunden
(Achtung: Walking, Nordic Walking bitte bei Frage 7 eintragen)

3) **Sind Sie in der letzten Woche Fahrrad gefahren,**
a) ... zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.? nein ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **insgesamt** Minuten/Stunden
b) ... auf dem Heimtrainer bzw. auf Radtouren? nein ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **insgesamt** Minuten/Stunden

4) **Haben Sie einen Garten?** nein ja Wenn ja,
wie viel **Stunden** haben Sie **letzte Woche** in Ihrem Garten verbracht? **Stunden pro Woche.**
Davon waren **Stunden Gartenarbeit**
und **Stunden Ruhe und Erholung**

5) **Steigen Sie regelmäßig Treppen?** nein
 ja, Stockwerke, mal am Tag

6) **Waren Sie im letzten Monat im Schwimmbad?** nein
Schwimmen ja, ca.....Stunden im Monat (reine Schwimmzeit)
Aquafitness, -gymnastik? ja, ca.....Stunden im Monat

7) **Haben Sie im letzten Monat Sportaktivitäten betrieben?**
(z.B.: Walking, Jogging, Fußball, Handball, Federball, Gymnastik, Tennis, Tischtennis usw.)
 nein
 ja **wenn ja, welchen Sport**

Beispiel:	ca.	..30..	Minuten/Stunden pro Woche/Monat
.....1. Dauerauf.....			Minuten/Stunden pro Woche/Monat
.....2. Federball.....		..2..	Minuten/Stunden pro Woche/Monat

1. ca. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
2. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
3. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
4. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

8) **Gehen Sie zu Tanzveranstaltungen und/oder kegeln Sie?**
Tanzten: nein jamal / Monat je: **Stunden**
Kegeln: nein jamal / Monat je: **Stunden**

Vielen Dank

© Dr. rer.nat. I. Frey / Prof. Dr. med. A. Berg – Med. Univ.Klinik Freiburg, Abt. Rehabilitative und Präventive SportMedizin

ii. Allgemeine Depressionsskala

ADS □

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden **während der letzten Woche** am besten entspricht / entsprochen hat.

Antworten: 0 selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
 1 manchmal (1 bis 2 Tage lang)
 2 öfters (3 bis 4 Tage lang)
 3 meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...

	0	1	2	3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. hatte ich kaum Appetit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde / Familie versuchten, aufzumuntern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. kam ich mir genauso gut vor wie andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. war ich deprimiert / niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. war alles anstrengend für mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. hatte ich Angst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. habe ich schlecht geschlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. war ich fröhlich gestimmt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. habe ich weniger als sonst geredet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. fühlte ich mich einsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. waren die Leute unfreundlich zu mir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. habe ich das Leben genossen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. mußte ich weinen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. war ich traurig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. hatte ich das Gefühl, daß mich die Leute nicht leiden können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>