

Diplomarbeit

**Kardiovaskuläre Folgen nach Präeklampsie unter Berücksichtigung  
psychosozialer Faktoren**

eingereicht von

**Jakob Riedl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

Ausgeführt am

**Institut für Physiologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. DI Dr. Helmut Lackner**

**Mag.a Dr.in rer. nat. Karin Schmid-Zalaudek**

Graz, am 13.01.2018

## 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 13.01.2018

Jakob Riedl eh

## Danksagungen

Ich bedanke mich bei Priv.-Doz. DI Dr. Helmut Lackner und Dr.in Karin Schmid-Zalaudek für die hervorragende Betreuung und Unterstützung. Ich bedanke mich auch bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Bruder David, sowie allen Freundinnen und Freunden für die Wegbegleitung, für alle Ratschläge und nicht zuletzt auch für die Geduld. Abschließend möchte ich den größten Dank meiner Freundin Anna aussprechen, die mir stets zur Seite stand und steht und auch in schwierigen Momenten immer die richtigen Worte findet.

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen .....	6
2	Tabellen- & Abbildungsverzeichnis .....	7
3	Zusammenfassung .....	8
4	Abstract .....	9
5	Einleitung .....	10
5.1	Ursachen, Pathogenese und Einflussfaktoren .....	10
5.1.1	Spiralarterienmodell.....	10
5.1.2	Metabolischer und kardiovaskulärer „Stress-Test“ .....	12
5.1.3	Psychische Faktoren .....	13
5.2	Kardiovaskuläre Langzeitfolgen.....	14
5.2.1	Präeklampsie als kausaler oder additiver Faktor? .....	15
5.2.2	Postpartale Depression.....	16
5.3	Hypothese.....	16
6	Material und Methoden.....	19
6.1	Rekrutierung.....	20
6.2	Datenerhebung.....	22
6.2.1	Kardiovaskuläre Parameter .....	23
6.2.2	Fragebögen.....	23
6.2.3	California Verbal Learning Test.....	25
6.2.4	Mittenecker-Pointing-Test (MPT).....	26
6.2.5	Effort-Skalen .....	26
6.2.6	Ablauf der Messung.....	26
6.3	Datenauswertung .....	28
6.3.1	Statistische Auswertung.....	28
7	Ergebnisse .....	29
7.1	Stichproben.....	29
7.2	Fragebögen .....	29
7.2.1	Fragebögen zur psychosozialen Situation .....	29
7.2.2	Effort-Scale .....	30
7.3	CVLT .....	30
7.4	Blutdruck.....	31
7.5	Herzfrequenz .....	35
7.6	Zusätzliche hämodynamische Parameter (SI, CI, TPRI).....	36
7.7	Dynamik der hämodynamischen Veränderungen.....	37

7.7.1	Dynamischer Blutdruck .....	37
7.7.2	Dynamische Herzfrequenz .....	38
7.7.3	Dynamischer SI, CI und TPRI .....	40
8	Diskussion .....	43
9	Literaturverzeichnis .....	48

# 1 Abkürzungen

PE	Präeklampsie
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
HDP	Hypertensive Disorders in Pregnancy
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
CVD	Cardiovascular diseases / kardiovaskuläre Erkrankungen
MDE	Major Depressive Episode
TFM	Taskforce Monitor
MZP	Messzeitpunkt
p.p.	postpartum
ESSI-D	ENRICHD Social Support Inventory – Deutsch
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
FFkA	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität
CVLT	California Verbal Learning Test
MGT	Münchener Gedächtnistest
MPT	Mittenecker Zeigeversuch
ANCOVA	Kovarianzanalyse
R1, R2	Ruhephase 1 / 2
A	Antizipationsphase
DG	Durchgang
WGB	Wiedergabeliste B
VFW	Verzögerte freie Wiedergabe
s. / n.s.	signifikant / nicht signifikant
ads	Allgemeine Depressionsskala
BP	Blutdruck
Sbp, Dbp	Systolischer / diastolischer Blutdruck
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
HR	Herzfrequenz
CI	Kardialer Index / Herzindex
TPRI	Total peripheral resistance index/ peripherer Widerstand Index
SI	Schlagindex

## 2 Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Seite</b>
Tabelle 1	Stichprobe	29
Tabelle 2	Fragebögen	30
Tabelle 3a	CVLT (DG1-5)	30
Tabelle 3b	CVLT (WGB, VFW I, VFW II)	31
Tabelle 4	Gedächtnisleistung	31
Tabelle 5	Korrelation BMI mit kardiovaskulären Parametern (R1-Werte)	33
Tabelle 6	Blutdruck (BP)	33
Tabelle 7	Herzfrequenz	35
Tabelle 8	Hämodynamische Parameter	36
Tabelle 9	Dynamik des Blutdrucks	39
Tabelle 10	Dynamik der Herzfrequenz	39
Tabelle 11	Dynamik des SI, CI & TPRI	41

<b>Abbildung</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Seite</b>
Abbildung 1	Messzeitpunkte	19
Abbildung 2	Ablauf der Messung	28
Abbildung 3	Korrelation BMI und Sbp	32
Abbildung 4	Sbp in mmHg	34
Abbildung 5	Dbp in mmHg	34
Abbildung 6	MAP in mmHg	35
Abbildung 7	HR in bpm	36
Abbildung 8	Herzfrequenzdynamik in Relativwerten (bpm) Counter	40
Abbildung 9	Herzfrequenzdynamik in Relativwerten (bpm) Antwort	40

### 3 Zusammenfassung

Präeklampsie ist eine der wichtigsten hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen. Während die multifaktoriellen pathophysiologischen Mechanismen der Präeklampsie noch nicht vollständig geklärt sind, konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden, dass durch die Erkrankung langfristige Folgen für das kardiovaskuläre System entstehen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) einhergehen. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, die kardiovaskuläre Reaktivität und psychosoziale Faktoren von Frauen mit einer Präeklampsie hinsichtlich der Frage zu untersuchen, ob bereits nach vier Monaten post partum kardiovaskuläre Folgen der Präeklampsie feststellbar sind.

Dazu wurde die kardiovaskuläre Reaktionsdynamik bei 42 Probandinnen unter Einfluss eines exogenen Stressors untersucht. 21 Probandinnen litten während der vorangegangenen Schwangerschaft an Präeklampsie, 21 Frauen hatten einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf. Ergänzend zur kardiovaskulären Reaktionsdynamik wurden die psychosozialen Lebensbedingungen der Frauen mit Fragebögen erhoben. Die Messungen erfolgten in der 16. postpartalen Woche.

Die Gruppen waren in Bezug auf Alter und Größe homogen, unterschieden sich aber hinsichtlich des Körpergewichts und des BMI signifikant. In Bezug auf die psychosoziale Situation konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, auch erbrachten beide Gruppen unter Einfluss des exogenen Stressors keine unterschiedlichen kognitiven Leistungen. Im Vergleich zur Gruppe der komplikationslosen Schwangerschaft zeigten Frauen nach Präeklampsie in der 16. postpartalen Woche jedoch eine eingeschränkte kardiovaskuläre Reaktivität und einen vergleichsweise höheren systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck.

Das Auftreten einer Präeklampsie führt auch postpartal zu einer Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems. 4 Monate post partum sind kardiovaskuläre Parameter immer noch erhöht. Daraus ergeben sich Implikationen für die Prävention und Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen, bei denen eine Präeklampsie auftritt.

## 4 Abstract

Preeclampsia is one of the most critical hypertensive pregnancy complications. While the multifactorial pathophysiological mechanisms of preeclampsia aren't fully understood, it has been proven on multiple occasions to incur long-term consequences for the cardiovascular system and correlates with a higher risk of cardiovascular diseases (CVD). The aim of this thesis was to analyze cardiovascular reactivity and psychosocial factors of women with a history of preeclampsia with regard to possible cardiovascular alterations within (after) the fourth postpartal months.

This study examines cardiovascular reactivity and its dynamics among 42 women under influence of an exogenous stressor. Twenty-one of the women had a prior history of preeclampsia, while the remaining 21 had a pregnancy without any complications. Additionally, the current psychosocial situation and the individual social support of each subject was studied by questionnaires. The measurements were conducted at the sixteenth postpartal week.

The groups were homogenous, differing significantly only in their body weight and BMI. With regard to their psychosocial situation, there were no significant differences between the two groups. Both groups performed equally under influence of an exogenous stressor. Compared to women with no complications in their prior pregnancy, women with a prior history of preeclampsia had a more rigid cardiovascular reactivity and higher systolic, diastolic and mean arterial blood pressure.

The presence of preeclampsia leads to alterations of the cardiovascular system. Four months post partum CV parameters are elevated and indicate impairment of cardiovascular functioning. The results of this study show that there are significant implications for the prevention and early diagnosis of CVD in women with a history of preeclampsia.

## 5 Einleitung

Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft stellen mit einer Inzidenz von 6-8% eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen dar (1). Sie bilden mit 16,4% die Hauptursache maternaler Mortalität (2). Im Zusammenhang mit den hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft stehen eine Steigerung maternaler Komplikationen, die vor allem das kardiovaskuläre und das kardiorenale System betreffen (3). Insbesondere die Präeklampsie, die Eklampsie und der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH) sind hier von besonderer Bedeutung, da das Risiko geburtshilflicher Komplikationen bei Präeklampsie – in Abhängigkeit vom Schweregrad – und Eklampsie bis zu 34,8% und bei SIH bis zu 2,2% beträgt (3). Die Präeklampsie nimmt hier ebenfalls eine besondere Rolle ein, da sie einen großen Teil der hypertensiven Erkrankungen ausmacht, zu schwerwiegenden Komplikationen wie intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) oder Frühgeburtlichkeit führen kann und das Risiko für maternale und perinatale Mortalität signifikant erhöht ist (4, 5).

Aufgrund dieser Häufigkeit stehen die hypertensiven Erkrankungen seit Jahrzehnten im Mittelpunkt geburtshilflicher und kardiovaskulärer Forschung. Die Präeklampsie erhält im Formenkreis der hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft aus mehreren Gründen die größte Bedeutung. Sie ist kein isoliertes Krankheitsbild, sondern als Syndrom zu betrachten, das das Ergebnis vieler komplexer Interaktionen ist (6). Es wird davon ausgegangen, dass die pathophysiologischen Mechanismen der Präeklampsie auch bei anderen hypertensiven Formen zu finden ist. Obwohl diese Mechanismen Gegenstand zahlreicher Studien sind, gibt es jedoch noch keine Einigung über die genauen Ursachen. Allerdings besteht ein Konsens, dass eine fehlerhafte Entwicklung der Spiralarterien eine ursächliche Rolle spielt (6-8).

### 5.1 Ursachen, Pathogenese und Einflussfaktoren

#### 5.1.1 Spiralarterienmodell

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass die pathophysiologischen Mechanismen der hypertensiven Erkrankung bei Schwangeren ihren Ursprung in der Entstehung der

plazentaren Blutversorgung nehmen (4, 5, 9). Da dieser Vorgang äußerst komplex ist und multifaktoriell beeinflusst wird, konnte das Spiralarterienmodell nicht vollständig nachgewiesen werden. Es gilt allerdings als anerkanntestes Erklärungsmodell und stellt eine fehlerhafte Entwicklung bei den Spiralarterien in den Vordergrund (4, 5, 8, 9).

Wird eine Eizelle befruchtet, differenzieren sich im weiteren Verlauf zwei unterschiedliche Populationen: der Embryoblast und der Trophoblast. Während sich aus dem Embryoblast in den weiteren Entwicklungsschritten zuerst der Embryo und dann der Fetus entwickelt, ist die Hauptaufgabe des Trophoblasten, die Versorgung des Embryoblasten sicherzustellen (10-12). Da die Versorgung über das maternale Blut gewährleistet wird, ist die Bildung und Erhaltung einer der Entwicklung angepassten vaskulären Versorgung die Hauptaufgabe des Trophoblasten, aus dem in weiterer Folge die Plazenta entsteht (10-12).

Die Trophoblastzellen fusionieren zunehmend mit dem endometrialen Gewebe, es entstehen Synzytiotrophoblastenzellen (4, 5, 10). Im Prozess der Fusionierung entstehen ebenso Lakunen, in denen sich maternales Blut sammelt. Durch Entstehung von Lakunen erfolgt die erste primitive hämatotrophe Versorgung des Keims, erste Primärzotten bilden sich aus dem Trophoblastengewebe (4, 5, 10). Gleichzeitig entsteht aus dem Endometrium extraembryonales Mesenchym, das gemeinsam mit den Primärzotten das Chorion bildet, aus dem in weiterer Folge die Plazenta entsteht (4, 5, 10, 12).

Die Anlage der Primärzotten und des Lakunensystems sind der Grundstein für die fetomaternalen Blutversorgung. Die Trophoblasten haben im Prozess der Vaskularisierung eine wesentliche Bedeutung. Ab der 8. Woche kommt es zu einer mehrphasigen Trophoblasteninvasion, die bis zum Ende des ersten Trimesters andauern wird (4, 5, 10). Es wird angenommen, dass in der ersten Phase (9. bis 12. Woche) vor allem Cytotrophoblasten einwandern, die die weitere Trophoblasteninvasion regulieren. Die Anwesenheit der interstitiellen Trophoblasten und die anschließende Invasion endovaskulärer Trophoblasten sind entscheidende Schritte in der Ausbildung der fetomaternalen Blutgefäße, welche hauptsächlich im ersten, aber auch noch im zweiten Trimester stattfinden (7, 9, 13). Dieser Prozess wird auch „trophoblast-associated remodelling“ (14) genannt.

Das Spiralarterienmodell besagt, dass es zu einer fehlerhaften Entwicklung des „trophoblast-associated remodelling“ kommt. Diese Bezeichnung wird durch die neuesten Erkenntnisse

geprägt, die nahelegen, dass die entscheidende Rolle im Vaskularisierungsprozess den Trophoblasten zukommt (14, 15). Daher wird angenommen, dass es bei der Entstehung der Präeklampsie zu einer Dysfunktion der Trophoblasten kommt. Außerdem wird davon ausgegangen, dass die Ursache dieser Dysfunktion multifaktoriell ist und es erst durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren zu einer pathologischen Ausprägung kommt (6). Als weitere Ursachen werden immunologische Interaktionen zwischen dem maternalen und plazentaren Gewebe angenommen. Außerdem gibt es Hinweise, dass entzündliche Prozesse und oxidativer Stress auch wesentlich zur Entstehung beitragen (4, 5).

### 5.1.2 Metabolischer und kardiovaskulärer „Stress-Test“

Die Erläuterung der physiologischen Entwicklung der Spiralarterien ist nur ein Ausschnitt der gesamten Entwicklung des fetomaternalen Kreislaufes und demonstriert exemplarisch die Komplexität der physiologischen Abläufe, die der maternale Organismus im Rahmen der Schwangerschaft erfährt. Man kann eine Schwangerschaft daher auch als „metabolischen und kardiovaskulären Stress-Test“ (16) für den maternalen Organismus betrachten, bei dem es sowohl zu hämodynamischen, aber auch zu metabolischen Veränderungen kommt, die unter Einfluss immunologischer Reaktionen und oxidativem Stress vollzogen werden (17).

Die Anforderung an den maternalen Metabolismus ist vor allem die Bereitstellung von Nährstoffen für den wachsenden Fetus. Es lässt sich ein signifikanter, physiologischer Anstieg der Lipide und Lipoproteine feststellen (18, 19). Im Falle einer Präeklampsie konnten darüber hinaus erhöhte Lipidwerte – besonders Triglyceride und Cholesterin – nachgewiesen werden (20). Es wird vermutet, dass als metabolische Faktoren jedoch nicht nur die Dyslipidämie, sondern deren Interaktion mit oxidativem Stress in Frage kommen, was dann zu einer endothelialen Dysfunktion führt (18, 21, 22). Diese Prozesse lassen sich auch beim metabolischen Syndrom feststellen, welches wesentlich an der Entstehung von einer chronischen Hypertonie beteiligt ist. Aufgrund dieser Korrelation ist anzunehmen, dass Hypertonie und Präeklampsie gemeinsame ätiologische Faktoren haben (20, 21, 23).

Wie auch der Metabolismus stellt sich das kardiovaskuläre System auf die neuen Bedingungen ein. Durch die Entwicklung des fetomaternalen Kreislaufes entsteht eine zusätzliche Belastung für das maternale kardiovaskuläre System. Das spiegelt sich in den

physiologischen Kreislaufveränderungen während der Schwangerschaft wieder. Bis zur 18. Woche fällt der systolische Blutdruck auf bis zu 110 mmHg und der diastolische auf 64 mmHg und kehrt bis zur 39. Woche auf durchschnittlich 117 mmHg systolisch und 72 mmHg diastolisch zurück (24, 25). Obwohl das Ausmaß der Veränderungen in Abhängigkeit zu Ausgangswerten, kardiovaskulären Risikofaktoren und Anzahl der Schwangerschaften zu betrachten ist, zeigt sich relativ konstant die 18. Woche als Fußpunkt des Blutdruckabfalls mit einem Anstieg – sowohl systolisch als auch diastolisch – ab der 18. Woche (25). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass bei Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für Komplikationen auch ein durchschnittlich erhöhter Blutdruck besteht (24).

### 5.1.3 Psychische Faktoren

Während der Schwangerschaft akkumulieren jedoch nicht nur somatische Belastungen, sie stellt auch eine Zeit besonderer psychischer Belastungen dar. Schwangere müssen sich auf eine erhebliche Umstellung ihrer Lebensumstände einstellen. Die somatischen Belastungen sind nicht nur kardiovaskulär relevant, sondern vor allem auch hormonell, weshalb diese den psychischen Zustand ebenfalls erheblich beeinflussen (26). Der Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und somatischen Korrelaten und ihre Wechselwirkungen sind seit geraumer Zeit ein wesentlicher Teil der Erforschung von Krankheitsmodellen im Sinne des biopsychosozialen Modells. Das biopsychosoziale Modell stellt die Interaktion zwischen psychosozialen Einflussfaktoren und der Pathogenese bei der Behandlung und Erforschung von Krankheiten in den Vordergrund (26).

Aufbauend auf dem biopsychosozialen Modell wurde auch der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und Depression untersucht. Hier konnte bereits nachgewiesen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Depression bzw. psychischer Belastung und einem erhöhten Risiko für CVD gibt (27, 28). Aufgrund der besonderen Bedeutung der psychischen Faktoren und der psychischen Störungen während der Schwangerschaft sind sie auch in der Pathogenese der Präeklampsie und der hypertensiven Erkrankungen von besonderer Bedeutung (29-31).

Depressive Symptome haben eine hohe Prävalenz während der Schwangerschaft. In jüngeren Studien konnte gezeigt werden, dass die Major Depressive Episode (MDE) eine

Prävalenz von 12,4% hat (32), bis zu 70% erleben depressive Symptome (33). Aufgrund dieser hohen Prävalenzen ist anzunehmen, dass der psychische Status einen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft nimmt. Bei präeklampsischen Frauen wurden bei 30% eine Depression bzw. bei 38% depressive Symptome festgestellt (31). Angstsymptome können begleitend oder als depressive Manifestation auftreten. 15,6% der Schwangeren ( $\geq 8$ . Schwangerschaftswoche) weisen Angstsymptome auf, wobei bei Frauen unter 25 ein erhöhtes Risiko für Angstsymptome besteht (34). Angstsymptome während der Frühphase der Schwangerschaft erhöhen die psychische Belastung der Frauen deutlich und sind somit für den postpartalen Verlauf ein wesentlicher Faktor psychischer Gesundheit. Depressive Episoden führen zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses und fördern Entzündungsreaktionen. Dieses somatische Korrelat sowie die hohe Prävalenz unterstützen die These einer multifaktoriellen Pathogenese der Präeklampsie. Es ist davon auszugehen, dass depressive Episoden vor und während der Schwangerschaft über eine Erhöhung des oxidativen Stresses und der Entzündungsreaktionen zur Entstehung der Präeklampsie beitragen (30, 31).

Anhand einer prospektiven Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass es keine Assoziation zwischen psychosozialen Stress in der Frühschwangerschaft und einem konsekutiven Auftreten von Präeklampsie oder SIH gibt (35). Gleichzeitig liegt ein Zusammenhang zwischen Präeklampsie und depressiver Störungen vor, weshalb anzunehmen ist, dass sie einerseits wesentlich an der Entstehung beteiligt sind, aber kein singulär auslösendes Ereignis sind. Im Sinne des „Stress-Tests“ spricht dies für eine Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen, die unter bestimmten Voraussetzungen zur Ausbildung dieser Erkrankungen führt.

## 5.2 Kardiovaskuläre Langzeitfolgen

Die metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen stellen eine erhebliche Belastung für den maternalen Organismus dar. Lange Zeit ging man davon aus, dass diese Belastungen keine langfristigen Konsequenzen für den maternalen Organismus haben. Aufgrund neuerer Erkenntnisse wird jedoch angenommen, dass die gesundheitlichen Verläufe in der

reproduktiven Phasen eine relevante Aussage für die langfristige Gesundheit haben können (36).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Frauen, bei denen eine hypertensive Erkrankung während der Schwangerschaft aufgetreten ist, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) haben (37). Im Falle einer Präeklampsie erhöht sich das Risiko für CVD und zerebrovaskuläre Erkrankungen um das Zweifache, für chronischen Hypertonus um das Drei- bis Vierfache (37, 38). Der genaue Zusammenhang zwischen hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft allgemein beziehungsweise Präeklampsie im Speziellen und CVD ist noch nicht vollständig geklärt.

### 5.2.1 Präeklampsie als kausaler oder additiver Faktor?

Die Unklarheit besteht vor allem darin, ob Präeklampsie eine kausale oder additive Rolle einnimmt (38, 39). Als mögliche Ursache wird angenommen, dass durch die pathophysiologischen Mechanismen der Präeklampsie eine persistierende endotheliale Dysfunktion entsteht. Gleichzeitig haben Präeklampsie und CVD die gleichen Risikofaktoren, weshalb angenommen werden kann, dass sich die CVD durch die Präeklampsie früher manifestiert. Dafür spricht die Assoziation mit dem metabolischen Syndrom, das ein wesentlicher Risikofaktor für CVD ist (21, 38, 39).

Die Wechselbeziehung zwischen Präeklampsie bzw. den hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft und CVD ist noch nicht geklärt, was es erschwert, die Bedeutung in der Entstehung der CVD einzuordnen. Anhand postpartaler Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Prognose des weiteren Verlaufes auch wesentlich von der Form und dem Zeitpunkt des Auftretens abhängt. Die Differenzierung zwischen „Early-Onset-“ und „Late-Onset-Präeklampsie“ hat nicht nur eine Relevanz für das fetale und maternale Outcome, sondern auch langfristig für metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren der CVD (40). Während die genaue Bedeutung noch nicht geklärt ist, gibt es jedoch einen Konsens, dass die hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft aufgrund der Assoziation mit CVD einen essenziellen Ansatzpunkt in der Entstehung und Prävention von CVD angesehen werden können (40).

Das Auftreten einer Präeklampsie bzw. einer hypertensiven Erkrankung während der Schwangerschaft muss in Hinblick auf langfristige Konsequenzen differenziert betrachtet werden, da es sich um ein multifaktorielles Ereignis handelt. Verschiedene Faktoren tragen einerseits zur Entstehung und andererseits zum Verlauf bei. Dabei spielen jedoch nicht nur metabolische, sondern auch psychosoziale Faktoren eine wesentliche Rolle (31).

### 5.2.2 Postpartale Depression

Die postpartale Phase stellt eine besonders vulnerable Zeit für depressive Störungen dar: der sogenannte „Baby Blues“ tritt bei 30-75% der Frauen auf (41), bei bis zu 34% kommt es zu einer postpartalen Depression mit einer Dauer von bis zur vier Wochen (42). Bei 29% reicht die postpartale Depression über 12 Monate (42). Der „Baby Blues“ beschränkt sich auf zwei Wochen, kann sich aber in eine postpartale Depression fortsetzen. Die postpartale Depression kann mehrere Monate anhalten und in eine chronische depressive Störung übergehen (43).

Depression ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung von CVD. Im Rahmen einer depressiven Störung kommt es zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses, der die Pathogenese der CVD wesentlich beeinflusst (29). Aufgrund der hohen Inzidenz der postpartalen Depression ist diese somit ein wesentlicher Faktor der Pathogenese kardiovaskulärer Langzeitfolgen. Das Risiko für eine postpartale Depression wird vor allem durch antenatale Depressionen und Angststörungen erhöht (42). Depressive Störungen sind somit während der Schwangerschaft mit Präeklampsie assoziiert und auch in der postpartalen Phase stark präsent, weshalb der Depression eine wichtige Rolle in der langfristigen Erhaltung der Gesundheit zukommt.

### 5.3 Hypothese

Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft im Allgemeinen und Präeklampsie im Speziellen stellen eine besondere Herausforderung für die Frau dar und belasten den maternalen Organismus über die Geburt hinaus. Das pathophysiologische Konzept der Präeklampsie weist Parallelen zu kardiovaskulären Erkrankungen auf, die nicht mit einer Schwangerschaft assoziiert sind (9, 44).

Unter Berücksichtigung der in den vorgehenden Abschnitten präsentierten wissenschaftlichen Grundlage und des aktuellen Standes der Forschung wird die Hypothese formuliert, dass es in der postpartalen Phase in Hinblick auf die kardiovaskuläre Reaktivität einen Unterschied zwischen Frauen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und Frauen, bei denen im Schwangerschaftsverlauf eine Präeklampsie aufgetreten ist, gibt (38). Es wird vermutet, dass sich dies in den kardiovaskulären Kenngrößen Blutdruck und Herzfrequenz äußert.

Beide Kenngrößen eignen sich zur Untersuchung der unmittelbaren Reaktion des Organismus auf einen exogenen Stressor. Die kardiovaskuläre Reaktion („reactivity“) zeigt sich in einem unmittelbaren Anstieg der Herzfrequenz und etwas verzögert auch im Blutdruck (45). Mit Beendigung des Stressors nimmt die Herzfrequenz wieder ab bis zur Rückkehr zur Ausgangsfrequenz, was als kardiovaskuläre Erholung („recovery“) betrachtet wird (46). Die Ausprägung der Reaktivität auf emotionale Stressoren nimmt im Alter ab, weshalb ältere Menschen auf gleiche Stressoren eine schwächer ausgeprägte Reaktivität zeigen. Es kommt einerseits zu einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz und andererseits zu einer langsameren Abnahme der Herzfrequenz bis zum Ausgangsniveau, was auf eine geringere kardiovaskuläre Erholung mit ansteigendem Alter hinweist (46).

Es wird angenommen, dass es bei Präeklampsie durch die damit verbundenen metabolischen und kardiovaskulären Belastungen – ähnlich dem Alterungsprozess – zu einer Abnahme der kardiovaskulären Reaktivität kommt. Demnach wird vermutet, dass Frauen mit einer Präeklampsie im Vergleich zu jenen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf eine rigidere kardiovaskuläre Reaktivität im Sinne einer schwächer ausgeprägten „reactivity“ sowie eine verzögerte Erholung im Sinne einer verzögerten „recovery“ aufweisen, die zusammenfassend auf eine verminderte Stressadaption hinweisen.

Da Dyslipidämie als ursächlicher Faktor angenommen wird, wird vermutet, dass Frauen mit vorangegangener Präeklampsie im Vergleich zu Frauen ohne vorangegangene Präeklampsie einen höheren BMI aufweisen.

Psychosoziale Faktoren sind für das kardiovaskuläre System von großer Bedeutung. Depression wird aufgrund des erhöhten oxidativen Stresses als Risikofaktor für CVD

angesehen (29). Unter Berücksichtigung der in den vorhergehenden Abschnitten dargelegten Wechselbeziehung zwischen depressiven Störungen und Präeklampsie wird die Hypothese formuliert, dass psychosoziale Faktoren einen Einfluss auf die postpartale Entwicklung von CVD ausüben. Es wird vermutet, dass aufgrund der zusätzlichen psychosozialen Belastung, die durch eine Präeklampsie entsteht, Frauen, bei denen eine Präeklampsie im Schwangerschaftsverlauf aufgetreten ist, eine erhöhte Vulnerabilität für depressive Symptome zeigen.

## 6 Material und Methoden

Die für die Diplomarbeit herangezogenen Daten wurden im Rahmen der OeNB-Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426) unter Leitung von Priv.-Doz. DI Dr. Helmut Lackner am Institut für Physiologie erhoben. Das Projekt wurde von der Ethik-Kommission genehmigt (EK-Nr.: 27-515 ex 14/15).

Für die vorliegende Diplomarbeit wurden aus der noch laufenden Studie insgesamt 42 Datensätze zum Messzeitpunkt 1 (16 Wochen post partum) analysiert, welche sowohl in Graz, als auch in Klagenfurt erhoben wurden (siehe Kapitel 6.1). Folgende zwei Gruppen von Probandinnen wurden untersucht:

1. Gruppe „Gesund“: komplikationslose Schwangerschaft (n = 21)
2. Gruppe „Präeklampsie“: Schwangerschaftskomplikation aufgrund einer Präeklampsie (n = 21)

Für die Erhebung der Daten wurden fünf Messzeitpunkte angesetzt. Der erste Messzeitpunkt (MZP) war 16 Wochen postpartum (p.p.), alle weiteren Messzeitpunkte fanden jeweils im Abstand von 8 Wochen statt. Der Zeitverlauf der Messzeitpunkte ist auf der folgenden Grafik dargestellt:

Abbildung 1: Messzeitpunkte



## 6.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probandinnen für die Studie erfolgte an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz und an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Klagenfurt. Frauen zwischen 18 und 40 Jahren wurden über die Studie informiert und zur Beteiligung an der Studie eingeladen. Die Selektion der Probandinnen erfolgte unter Berücksichtigung des Verlaufs der Schwangerschaft und des Ausgangs der Schwangerschaft. Die für die Studie geeigneten Teilnehmerinnen erhielten detaillierte Informationen über die Studie und wurden bei Interesse nach einigen Wochen telefonisch erneut kontaktiert, um die Teilnahme zu fixieren.

Die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien basierte auf den Empfehlungen des American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy (47):

Gruppe „Gesund“:

1. Einschlusskriterien:

a. Komplikationslose Schwangerschaft mit Termingeburt

2. Ausschlusskriterien:

a. Elektiver Kaiserschnitt

b. vorangegangene schwangerschafts- oder kardiovaskulär bezogene Erkrankungen

Gruppe Präeklampsie

1. Einschlusskriterien:

a. Systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  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

- b. Proteinurie (eines der folgenden Kriterien):
  - i. Protein  $\geq 300$  mg pro gemessenen 24-h-Harn
  - ii. Protein/Kreatinin-Verhältnis von  $\geq 0,3$
  - iii. Protein  $\geq 30$  mg/dL oder +1 auf dem Harnstreifen
- c. Die gleichen Kriterien, wie sie bereits festgelegt wurden, wobei nur eines der folgenden Kriterien vorhanden sein musste und die Proteinurie nicht zwingend erforderlich ist (Subgruppe „Schwere Form der Präeklampsie“)
  - i. Systolischer Blutdruck  $\geq 160$  mmHg, zweimal gemessen mit einem Mindestabstand von 15 Minuten
  - ii. Diastolischer Blutdruck  $\geq 110$  mmHg, zweimal gemessen mit einem Mindestabstand von 15 Minuten
  - iii. Thrombozytopenie  $<100.000$  Thrombozyten pro Mikroliter
  - iv. Eingeschränkte Leberfunktion: AST oder ALT  $\geq 70$  units/L oder einen zweifach erhöhten Normalwert
  - v. Niereninsuffizienz: Serum-Kreatinin  $\geq 1,1$  mg/dL oder eine Verdopplung des Wertes vor der Schwangerschaft
  - vi. Pulmonale Ödeme
  - vii. Symptome, die auf eine mögliche zerebrale oder neurologische Beteiligung hinweisen: Kopfschmerzen oder optische Beeinträchtigungen (z.B. Blitze, verschwommenes Sehen, Sehverlust)

## 2. Ausschlusskriterien:

- a. Vorbestehender Diabetes Mellitus
- b. Nierenerkrankungen
- c. Chronischer Bluthochdruck
- d. Antiphospholipid -Syndrom
- e. Nierentransplantation
- f. Hypothyreodismus
- g. Präexistente kardiovaskuläre Probleme
- h. Krampfanfälle

Weitere Kriterien (für alle Gruppen):

1. Einschlusskriterien:

- a. Alter: 18-40 Jahre
- b. Bildungsgrad: mindestens Pflichtschulabschluss
- c. Sprachverständnis: Deutsch als Muttersprache oder auf B2-Niveau
- d. Kein Kinderwunsch innerhalb der nächsten 12 Monate ab Teilnahme an der Studie

2. Ausschlusskriterien:

- a. Mehrlingsschwangerschaft
- b. Substanzmissbrauch (Drogen, Alkohol oder Tabak)

Alle Probandinnen gaben vor Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Sie wurden sowohl von ärztlicher Seite, als auch von MitarbeiterInnen des Projekts über den Ablauf der Studie, die durchgeführten Maßnahmen und ihre Relevanz aufgeklärt. Die persönlichen Daten der Probandinnen wurden unmittelbar nach dem Einschluss in die Studie anonymisiert, die Zuordnung erfolgte mittels Codierung.

## 6.2 Datenerhebung

Die Messung umfasste im Wesentlichen zwei Komponenten: eine Erhebung des psychosozialen Status mittels Fragebögen und einer Messung der kardiovaskulären Parameter. Die drei verschiedenen Fragebögen werden im Abschnitt 6.2.2 („Fragebögen“) genauer beschrieben. Die kardiovaskulären Parameter wurden sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter Einfluss eines Stressors gemessen, um die Reaktivität des Kreislaufsystems zu untersuchen. Dazu wurden kontinuierlicher Blutdruck und Herzfrequenz aufgezeichnet bzw. als Parameter herangezogen. Die thorakale Impedanz wurde im Rahmen der Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426) aufgezeichnet, aber nicht für die vorliegende Diplomarbeit verwendet.

## 6.2.1 Kardiovaskuläre Parameter

Die kardiovaskulären Parameter wurde mittels Task Force Monitor® (TFM CNSystems) erhoben, der eine synchrone Aufzeichnung der Parameter erlaubt. Die Herzfrequenz wurde mittels 3-Kanal-EKG (Abtastrate = 1 kHz, Grenzfrequenz = 0,08 – 150 Hz) gemessen, der Blutdruck wurde sowohl kontinuierlich, als auch oszillometrisch erfasst. Die kontinuierliche Blutdruckmessung (CNAP = Continuous Noninvasive Arterial Pressure) erfolgte mittels einer Fingermanschette, wobei die gemessenen relativen Blutdruckwerte auf Basis der absoluten Werte der oszillometrischen Blutdruckmessung am kontralateralen Oberarm umgerechnet wurden (48).

Die thorakale Impedanzmessung erfolgte mittels dreier CNSystems – Elektroden (Abtastrate = 500 Hz, Effektivwert Stromstärke ( $I_{\text{eff}}$ ) < 400  $\mu\text{A}$ , Frequenz ( $f$ ) = 45 kHz, Wellenimpedanz = 10-75  $\Omega$ ,  $dZ/dt = \pm 10 \Omega/s$ ), wobei zwei Elektroden am Thorax symmetrisch auf Höhe des Xiphoid und eine im Nacken angebracht wurden (48).

## 6.2.2 Fragebögen

Im Rahmen der Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426) wurden insgesamt 4 Fragebögen verwendet, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

### 6.2.2.1 Einsamkeit (UCLA)

Zur Messung der subjektiven emotionalen Situation in Hinblick auf Einsamkeit und soziale Isolation wurde eine adaptierte 18-Punkte-Version (auf Deutsch) der UCLA Loneliness Scale (49) verwendet. Die Teilnehmerinnen geben auf einer 5-Punkte-Skala an, wie oft sie eine beschriebene Emotion fühlen von 1 („trifft überhaupt nicht zu“) bis 5 („trifft vollständig zu“) (49).

### 6.2.2.2 Soziale Unterstützung (ESSI-D)

Für die Messung der sozialen Unterstützung wurde das ESSI-D (ENRICHHD Social Support Inventory – Deutsch), welche eine deutsche Adaption des Originals ist, verwendet (50).

Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, anhand dessen die wahrgenommene emotional-soziale Unterstützung auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 („nie“) bis 5 („immer“) erhoben wird (51).

#### 6.2.2.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS-L)

Für die Messung depressiver Symptome wurde die ADS-L (Allgemeine Depressionsskala, (52)) verwendet. Die Skala bezieht sich auf die Stimmung und die Attribution im Verlauf der letzten Woche. Diese Skala eignet sich besonders gut zur Messung subklinischer depressiver Ereignisse in einer Durchschnittsbevölkerung (52).

#### 6.2.2.4 Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde mittels des Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FFkA) erhoben, welcher eine Adaption des Compendium of Physical Activities (53) darstellt. Dabei werden alltägliche körperliche Aktivitäten wie z.B. zu Fuß einkaufen gehen oder Treppensteigen und ihre durchschnittliche zeitliche Dauer pro Woche erfasst.

Für die vorliegende Diplomarbeit wurden jedoch nur der UCLA- und der ADS-L-Fragebogen herangezogen.

#### 6.2.2.5 Soziodemographische Daten

Folgende soziodemographische Daten wurden unter anderem erhoben:

- Alter
- Bildungsgrad
- Parität

Die anthropometrischen Messgrößen (Alter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, Bauch- und Hüftumfang) wurden zu Beginn jeder Untersuchung erhoben. Der FFkA wurde als strukturiertes Interview durchgeführt, während die weiteren Fragebögen in das Programm, das für die Durchführung der Messung verwendet wurde, implementiert waren. Das Programm wurde von Priv.-Doz. DI Dr. Lackner entworfen.

### 6.2.3 California Verbal Learning Test

Der California Verbal Learning Task (CVLT) sowie dessen deutschsprachiges Pendant der Münchner Gedächtnistest (MGT) ist ein verbaler Gedächtnistest, der in drei bzw. zwei Parallelformen vorliegt und sich daher auch für Messwiederholungsdesigns eignet. Dabei handelt es sich um verschiedene Wortlisten von jeweils 16 Wörtern. Jede Wortliste beinhaltet vier semantische Gruppen, wobei jede Gruppe mit jeweils vier Wörtern abgebildet ist (54). Anhand des CVLT können sowohl das Kurzzeitgedächtnis, das Langzeitgedächtnis mit und ohne Ablenkung und die Lernleistung beurteilt werden.

Die Durchführung erfolgte während der Aufzeichnung der kardiovaskulären Parameter und diente als milder kognitiver Stressor. Dabei wurde bei jeder Messung über Kopfhörer eine Wortliste eingespielt, die die Probandinnen zeitverzögert (nach Ablauf von 30 sec.) wiedergeben mussten. Dieses Procedere wurde fünfmal wiederholt, bevor eine alternative Wortliste vorgelesen wurde, die ebenfalls zeitlich verzögert wiedergegeben werden musste und als Ablenkung diente. Direkt darauffolgend musste die Probandin die erste Wortliste frei (also ohne weitere Einspielung über Kopfhörer) wiedergeben. Nach einer längeren Pause, während der die Probandin wieder unter Ruhebedingungen gemessen wurde bzw. den einen weiteren Test (siehe unten, 6.2.4. „Mittenecker-Pointing-Test (MPT)“) durchführte, musste die erste Wortliste erneut frei (also ohne weitere Einspielung über die Kopfhörer) wiedergegeben werden. Die wiedergegebenen Wörter wurden vom Versuchsleiter aufgezeichnet und in eine Liste eingetragen.

Für die Bewertung des CVLT (bzw. MGT) wird die Summe der genannten Wörter der 1. Lernliste zur Beurteilung des Kurzzeitgedächtnisses verwendet. Die Summe der genannten Wörter über alle 5 Lerndurchgänge repräsentiert die Lernleistung, die Summe der Wörter aus dem ersten freien Abruf das Langzeitgedächtnis nach Ablenkung und die Summe der Wörter aus dem zweiten freien Abruf das Langzeitgedächtnis. Darüber hinaus kann der CVLT auch hinsichtlich der Tendenz zu Perseverationen, Intrusionen und Konfabulationen ausgewertet werden, was im Rahmen vorliegender Diplomarbeit jedoch nicht berücksichtigt wurde

#### 6.2.4 Mittenecker-Pointing-Test (MPT)

Der Mittenecker-Pointing-Test ist die computerunterstützte Adaption des Mittenecker-Zeige-Versuchs (55) und dient der Erfassung exekutiver Funktionen und kognitiver Flexibilität. Sowohl im klinischen Bereich als auch bei gesunden Probanden erwies sich der MPT als reliables Instrument zur Identifikation kognitiver Beeinträchtigungen (56). Die Aufgabe besteht darin, eine ausgewählte Anzahl an Tasten (der Tastatur) in möglichst zufälliger Reihenfolge zu drücken. Die Analyse der Generation von Zufallsreihen erfolgt automatisiert und liefert Auskunft über kognitive Funktionen, Flexibilität oder Perseverationstendenzen.

#### 6.2.5 Effort-Skalen

Nach der ersten und zweiten verzögerten freien Wortwiedergabe des CVLT sowie nach dem MPT an (siehe 6.2.6. Abbildung 2 „Ablauf der Messung“) gaben die Probandinnen anhand von Skalen jeweils an, wie sehr sie die Schwierigkeit und kognitive Beanspruchung einschätzten und wie stark sie sich dabei anstrebten.

#### 6.2.6 Ablauf der Messung

Der Ablauf jeder einzelnen Messung erfolgte zu allen Messzeitpunkten gleich. Zu Beginn wurden die aktuellen anthropometrischen Messgrößen, die für die Verwendung des TFM benötigt werden, erhoben. Anschließend wurden von der Probandin die Fragebögen ausgefüllt. Der erste Teil in Form von Papier-Bleistift Tests, der zweite Teil (Fragebogen zur Einsamkeit, zur sozialen Unterstützung, zur Depression) war in das Programm für die Messung implementiert und wurde von der Probandin am PC ausgefüllt.

Nach den Fragebögen wurden die Elektroden für die Messung der kardiovaskulären Parameter angebracht, die ab diesem Zeitpunkt durchgehend bis zum Ende der Messung aufgezeichnet wurden. Mit der ersten Ruhemessung (5 Minuten) wurden die Baseline-Werte der Probandin erhoben, welche im weiteren Verlauf als Bezugspunkt für die kardiovaskuläre Reaktivität herangezogen wurden.

Vor Beginn des CVLT wurde die Probandin über den Ablauf des Tests aufgeklärt und erhielt folgende stress-induzierende Instruktion:

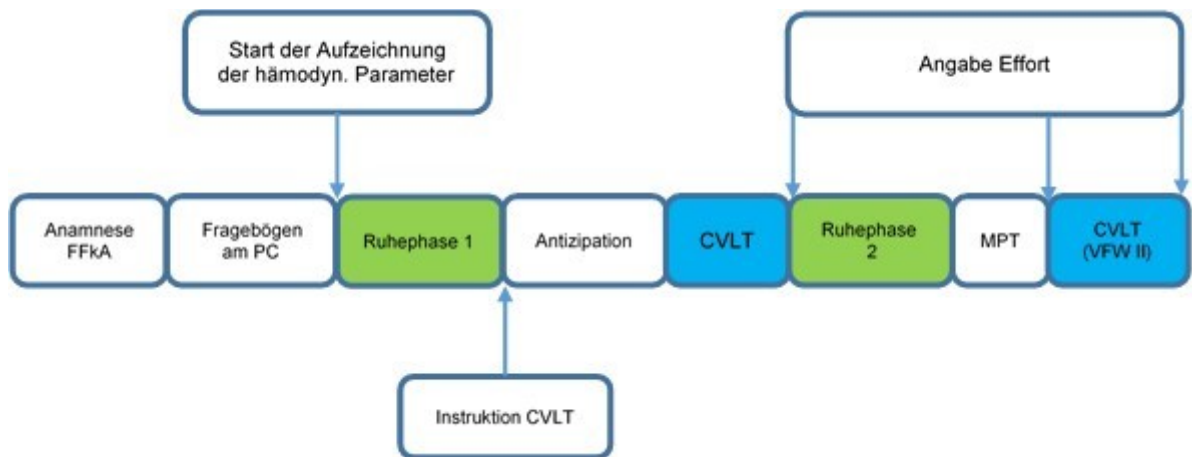
*„Manche körperlichen Veränderungen wie sie z.B. bei einer Schwangerschaft oder Erkrankungen vorkommen können, können sich auch auf die Funktionen des Gehirns auswirken. Ein besonders sensibler Indikator für solche Verschlechterungen ist, wie gut man sich Dinge merken kann. Wir bitten Sie daher einen kurzen Gedächtnistest zu machen. Das Testergebnis wird von Kolleginnen und Kollegen auf der Psychiatrie und 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‘ bis ‚los‘ heruntergezählt hat.“*

Diese Instruktion hatte den Zweck, über die Testsituation hinaus zusätzlich einen Stressor zu setzen. Nach der Instruktion erfolgte eine Pause von drei Minuten, während derer die kardiovaskuläre Reaktion auf diesen Stressor beobachtet wurde. Diese Phase wird als Antizipationsphase bezeichnet (siehe Abbildung 2: „Ablauf der Messung“).

Nach der Antizipationsphase wurde der CVLT durchgeführt. Die Wiedergaben der Probandin wurden mit einem Diktiergerät aufgezeichnet und gleichzeitig auch händisch protokolliert. Beim CVLT wurde jeweils fünfmal dieselbe Wortliste nach Vorgabe über die Kopfhörer wiedergegeben, beim sechsten Mal wurde die zweite Wortliste vor- und wiedergegeben und beim siebten Mal musste die Probandin die erste Wortliste ohne Vorgabe durch die Kopfhörer wiedergeben („freie Wiedergabe“). Dadurch konnten das Kurz- und Langzeitgedächtnis mit und ohne Ablenkung beurteilt werden.

Im Anschluss an den CVLT erfolgte eine zweite Ruhemessung, die ebenfalls 5 Minuten dauerte (kardiovaskuläre Erholung = „Recovery“). Nach der zweiten Ruhemessung wurde der Mittenecker Zeigeversuch (MPT) durchgeführt. Da die beim MPT erhobenen Daten nicht in dieser Diplomarbeit berücksichtigt wurden, wird nicht weiter darauf eingegangen. Als letzten Teil der Messung musste die Probandin erneut die erste Wortliste frei wiedergeben werden (VFW II, siehe Abbildung 2: „Ablauf der Messung“).

Abbildung 2: Ablauf der Messung



### 6.3 Datenauswertung

Die Konvertierung der aufgezeichneten Daten sowie die Analyse der konvertierten Daten erfolgte mit einer in der Abteilung entwickelten MATLAB-Software (Priv.-Doz. DI Dr. Helmut Lackner (45, 57)). Durch die Verwendung dieser Software für die Durchführung der Messung konnten die Daten automatisiert und damit auch standardisiert erhoben werden.

#### 6.3.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics (Version 22, Armonk, NY). Neben der deskriptiven Statistik erfolgte die Analyse der kardiovaskulären Reaktivität mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA). Als unabhängige Variable diente die Gruppenzugehörigkeit der Probandinnen („Gesund“ vs. „Präeklampsie“). Drei definierte Zeitpunkte im Verlauf der Messung (1. Ruhephase (R1), Antizipation (A) und 2. Ruhephase (R2)) wurden als Messwiederholungsfaktor berücksichtigt. Als abhängige Variable dienten Veränderungen in den kardiovaskulären Parametern bzw. die relative Änderung der kardiovaskulären Reaktivität bzw. der hämodynamischen Parameter.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Stichproben

Die Probandinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (= Gruppe „Gesund“ (GE)) und Gruppe 2 (= Gruppe „Präeklampsie“ (PE)). In jeder Gruppe waren 21 Probandinnen. Beide Gruppen wurden hinsichtlich Alter, BMI, Größe und Gewicht untersucht. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter ( $t_{(40)} = -1,493$ , nicht signifikant (n.s.)) und Größe ( $t_{(40)} = 0,410$ , n.s.), jedoch hinsichtlich Gewicht ( $t_{(40)} = -2,035$ ,  $p = 0,049$ ) und BMI ( $t_{(40)} = -2,049$ ,  $p = 0,047$ ) zeigten sich signifikant höhere Werte bei der Gruppe 2 (PE). In Tabelle 1 (sowie in den folgenden Tabellen) sind Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) zusammengefasst und beziehen sich auf  $n = 21$  pro Gruppe.

*Tabelle 1: Stichprobe*

	<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
<i>GE</i>	32,57 ± 4,68	24,45 ± 4,40	168,33 ± 6,26	69,16 ± 11,92
<i>PE</i>	34,81 ± 5,04	27,53 ± 5,32	167,55 ± 6,15	76,86 ± 12,60

### 7.2 Fragebögen

#### 7.2.1 Fragebögen zur psychosozialen Situation

Zwei Fragebögen beinhalteten Fragen zur psychosozialen Situation. Mit der allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) wurde erhoben, ob depressive Symptome vorliegen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $t_{(40)} = 1,305$ , n.s.). Mit dem UCLA wurde die subjektive emotionale Situation in Hinblick auf Einsamkeit erhoben. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $t_{(40)} = -0,63$ , n.s.).

*Tabelle 2: Fragebögen*

	<b>ADS-L</b>	<b>UCLA</b>
<i>GE</i>	9,67 ± 7,96	30,00 ± 7,83
<i>PE</i>	6,92 ± 5,51	31,48 ± 7,36

### 7.2.2 Effort-Scale

Hinsichtlich der ‚self-ratings‘ ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl Anstrengung (ES) als auch Schwierigkeit (ED) und Beanspruchung (EC) wurden von beiden Gruppen ähnlich bewertet (Interaktion ES x Gruppe:  $F_{(2,80)} = 0,93$ , n.s.); Interaktion ED x Gruppe:  $F_{(2,80)} = 1,31$ , n.s.; Interaktion EC x Gruppe:  $F_{(2,80)} = 0,46$ , n.s.). Die Beantwortung erfolgte unmittelbar nach dem 7. Durchgang der Wortwiederholung, nach der Durchführung des MPT und nach der verzögerten Wortwiederholung.

### 7.3 CVLT

Während der Messung wurde ein exogener Stressor in Form des CVLT gesetzt. Es gab acht Durchgänge. Bei den ersten fünf Durchgängen (DG1 bis DG5) wurde die gleiche Wortliste (Wortliste A) wiederholt, anschließend wurde die alternative Wortliste (Wortliste B (WGB)) wiedergegeben. Bei den letzten beiden Durchgängen musste die Wortliste A frei, also ohne vorgesprochen zu werden, wiedergegeben werden (VFW1 und VFW2). In den Tabellen 4a und 4b ist die mittlere Anzahl der korrekt wiedergegebenen Worte der beiden Gruppen bei den jeweiligen Durchgängen (± Standardabweichung) dargestellt.

*Tabelle 3a: CVLT (DG1-5)*

	<b>DG1</b>	<b>DG2</b>	<b>DG3</b>	<b>DG4</b>	<b>DG5</b>
<i>GE</i>	7,24 ± 1,70	11,19 ± 1,75	13,29 ± 2,08	13,76 ± 2,32	14,48 ± 1,75
<i>PE</i>	7,57 ± 1,36	11,48 ± 2,21	13,00 ± 2,15	13,62 ± 1,47	14,52 ± 1,40

In der Tabelle 4b sind die CVLT-Werte der WGB und der FVW I und II abgebildet.

*Tabelle 3b: CVLT (WGB, VFW I, VFW II)*

	<b>WGB</b>	<b>VFW I</b>	<b>VFW II</b>
<i>GE</i>	5,48 ± 1,60	13,62 ± 2,46	14,05 ± 2,25
<i>PE</i>	5,57 ± 1,81	13,52 ± 2,23	13,71 ± 1,88

Es zeigte sich im Verlauf des CVLT ein signifikanter Anstieg der gemerkten Wörter ( $F_{(4.6, 175.7)} = 241,77$ ,  $p = 0,00$ ), jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied ( $F_{(1, 38)} = 0,02$ , n.s.) hinsichtlich der Anzahl korrekter Antworten.

In Bezug auf die Gedächtnisleistung zeigte sich somit, dass sich die beiden Gruppen weder in Hinblick auf das Kurzzeitgedächtnis (DG1:  $t_{(40)} = -0,701$ , n.s.) noch hinsichtlich des Langzeitgedächtnisses mit (VFW I:  $t_{(40)} = 0,132$ , n.s.) oder ohne Ablenkung (VFW II:  $t_{(40)} = 0,522$ , n.s.) unterscheiden. Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die Lernleistung ( $\sum$  DG1-5:  $t_{(40)} = -0,107$ , n.s.). Die Gedächtnisleistung wurde in Tabelle 4 zusammengefasst:

*Tabelle 4: Gedächtnisleistung*

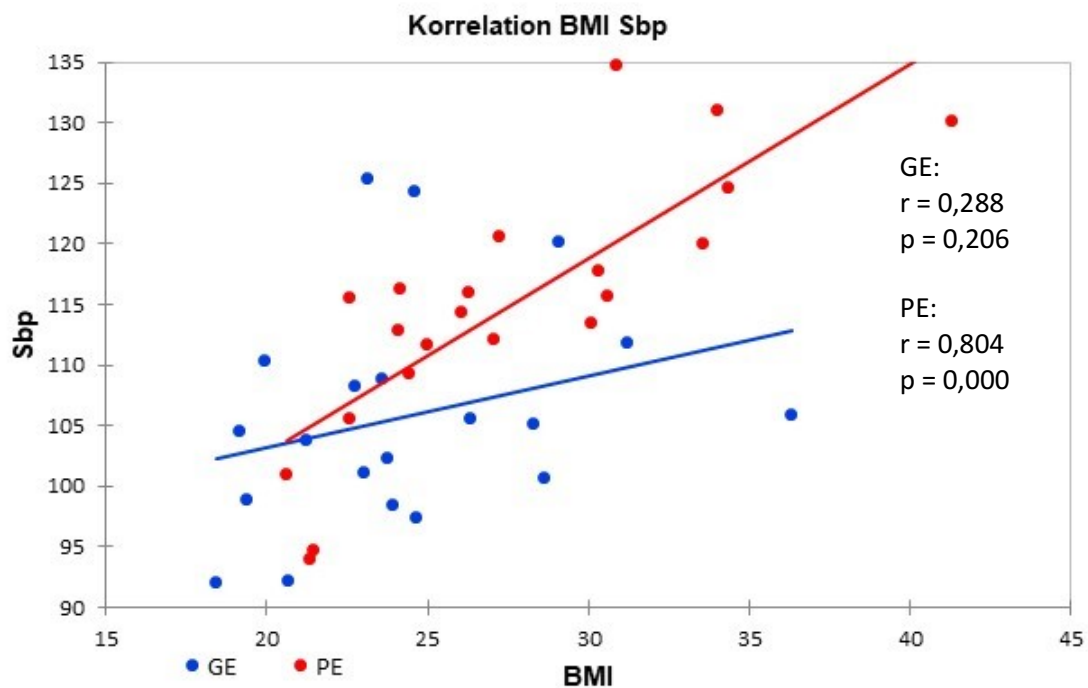
	<b>Kurzzeitgedächtnis</b>	<b>Lernleistung</b>	<b>Langzeitgedächtnis</b>	
			<b>ohne Ablenkung</b>	<b>mit Ablenkung</b>
<i>GE</i>	7,24 ± 1,70	11,99 ± 1,92	13,62 ± 2,46	14,05 ± 2,25
<i>PE</i>	7,57 ± 1,36	12,04 ± 1,72	13,52 ± 2,23	13,71 ± 1,88

#### 7.4 Blutdruck

Zur Erfassung des Blutdrucks (BP) wurden der systolische (Sbp), der diastolische Blutdruck (Dbp) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) erfasst. Zu Beginn der Messung wurde ein Ruhewert (R1) als Referenzwert der weiteren Blutdruckveränderungen erhoben. Wie in der Methodik beschrieben, stellt A die Antizipationsphase und R2 die zweite Ruhephase dar (siehe Abbildung 2: „Ablauf der Messung“).

Wie bereits unter 7.1 angeführt, unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich des Gewichts und des BMI. Aus Abbildung 3 wird der Zusammenhang zwischen Blutdruck und BMI deutlich. So zeigt sich, dass der - insbesondere systolische - Blutdruck (Sbp, Dbp, Map) bei Frauen nach PE signifikant mit dem BMI korreliert ist, während bei Frauen nach komplikationsloser Schwangerschaft kein derartiger Zusammenhang besteht. Dies verweist auf eine Konfundierung der beiden Merkmale in der Gruppe der Präeklampsien und bedeutet, dass bei Frauen mit Präeklampsie ein höherer Blutdruck mit einem höheren BMI einhergeht und umgekehrt, bei Gesunden jedoch nicht. Exemplarisch wird die Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und dem BMI grafisch dargestellt. Wie in Tabelle 5 dargestellt wurde, zeigte sich aber auch bei den weiteren kardiovaskulären Parametern – mit Ausnahme der Herzfrequenz – ein ähnliches Bild. Die angegebenen Korrelationskoeffizienten und die Signifikanz beziehen sich auf den systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt R1 in Relation zum BMI.

Abbildung 3: Korrelation BMI und Sbp



In Tabelle 5 sind die Korrelationskoeffizienten der einzelnen kardiovaskulären Parameter in Bezug auf den BMI zum Zeitpunkt R1 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass – mit Ausnahme der Herzfrequenz – alle Werte der Gruppe PE eine signifikante Korrelation mit dem BMI aufweisen.

Tabelle 5: Korrelation BMI mit kardiovaskulären Parametern (R1-Werte)

BMI mit	HR		Sbp		Dbp		MAP		Tpri		Ci		Si	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
GE	-0,071	0,759	0,288	0,206	0,100	0,665	0,195	0,396	0,400	0,072	-0,429	0,053	-0,360	0,109
PE	0,009	0,969	0,804	0,000	0,637	0,002	0,749	0,000	0,710	0,000	-0,631	0,002	-0,607	0,003
n	21		21		21		21		21		21		21	

Die mittleren Blutdruckwerte sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: Blutdruck (BP)

	SbpR1	SbpA	SbpR2
<b>systolischer BP (mmHg)</b>			
GE	105,8 ± 9,0	109,0 ± 11,3	110,7 ± 10,1
PE	114,8 ± 10,6	116,1 ± 9,0	118,5 ± 8,7
	DbpR1	DbpA	DbpR2
<b>diastolischer BP (mmHg)</b>			
GE	68,5 ± 5,4	70,9 ± 7,5	72,4 ± 7,8
PE	76,9 ± 9,1	77,4 ± 7,1	79,2 ± 6,9
	MapR1	MapA	MapR2
<b>MAP (mmHg)</b>			
GE	84,0 ± 6,8	86,5 ± 8,9	88,2 ± 8,8
PE	93,4 ± 9,3	94,0 ± 7,5	96,1 ± 7,2

Für alle drei Blutdruck-Maße zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Messwiederholungsfaktor und damit für den zeitlichen Verlauf. Somit bestehen signifikante Unterschiede zwischen den drei 3 Messzeitpunkten im systolischen ( $F_{(2, 80)} = 12,13$ ,  $p < 0,001$ ) und diastolischen ( $F_{(2, 80)} = 10,57$ ,  $p < 0,001$ ) Blutdruck sowie im MAP ( $F_{(2, 80)} = 12,80$ ,  $p < 0,001$ ). Entsprechende Posttests ergaben, dass es bei allen drei Blutdruckmaßen zu einem signifikanten Anstieg von Ruhe 1 zur Antizipation (Sbp, Dbp, MAP: für alle  $p < 0,05$ ) und Ruhe 2 (für alle 3:  $p < 0,001$ ) kam sowie zu einem signifikanten oder tendenziellen Anstieg von der Antizipation zur Ruhe 2 (Sbp, Dbp:  $p < 0,09$ ; MAP:  $p < 0,05$ ). In allen drei

Blutdruckmaßen zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Haupteffekt für ‚Gruppe‘ (Sbp:  $F_{(1, 40)} = 7,69$ ,  $p = 0,008$ ; Dbp:  $F_{(1, 40)} = 11,43$ ,  $p = 0,002$ ; MAP:  $F_{(1, 40)} = 12,00$ ,  $p = 0,001$ ), der auf höhere Blutdruckwerte der Gruppe der PE Patientinnen zurückging. Demnach zeigt sich in beiden Gruppen ein ähnlicher Verlauf bzw. Anstieg, jedoch auf unterschiedlichem BD Niveau.

Abbildung 4: Sbp in mmHg

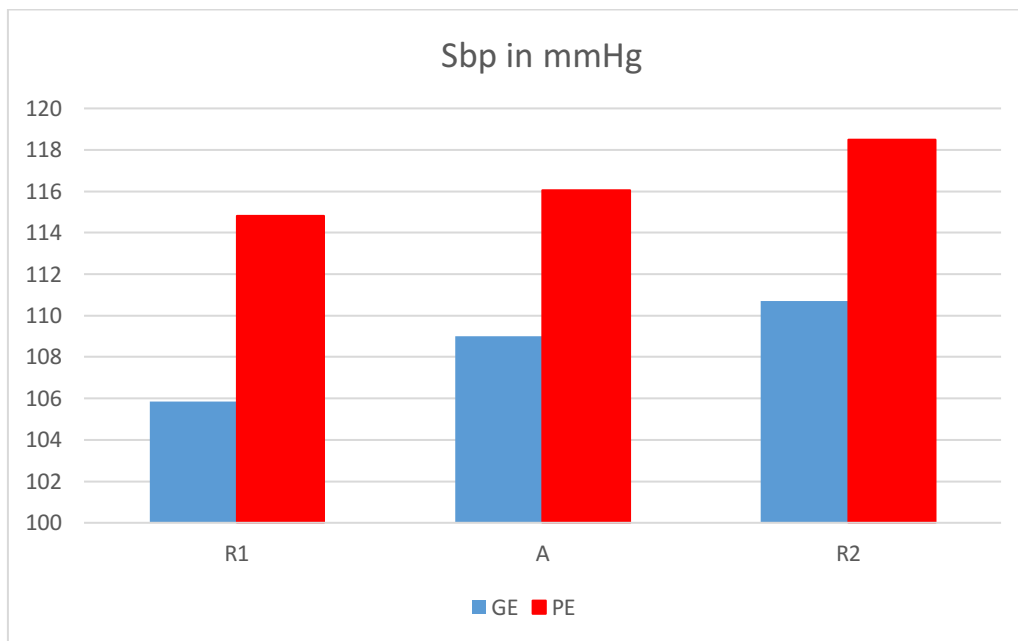


Abbildung 5: Dbp in mmHg

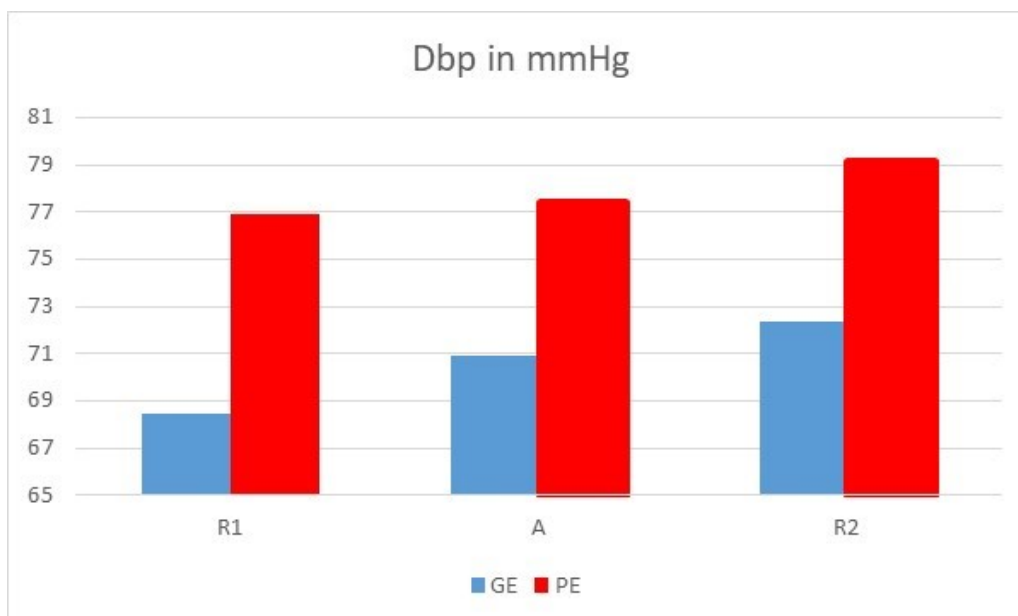
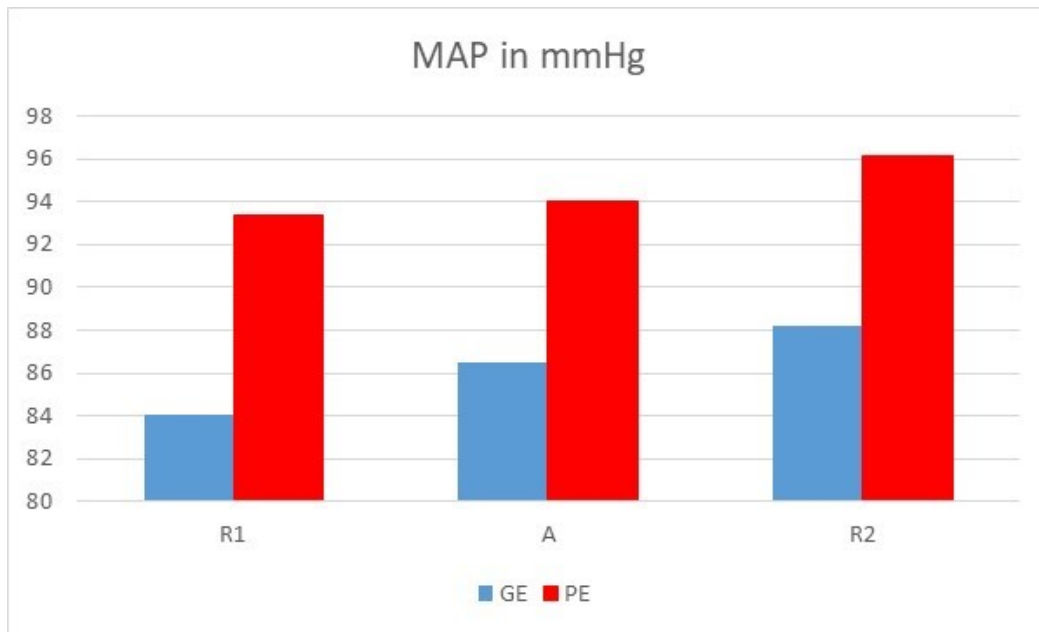


Abbildung 6: MAP in mmHg



## 7.5 Herzfrequenz

Analog zur Aufzeichnung des Blutdrucks wurde die Herzfrequenz kontinuierlich erfasst. Die Übersicht der Herzfrequenz (HR) ist in Tabelle 7 dargestellt:

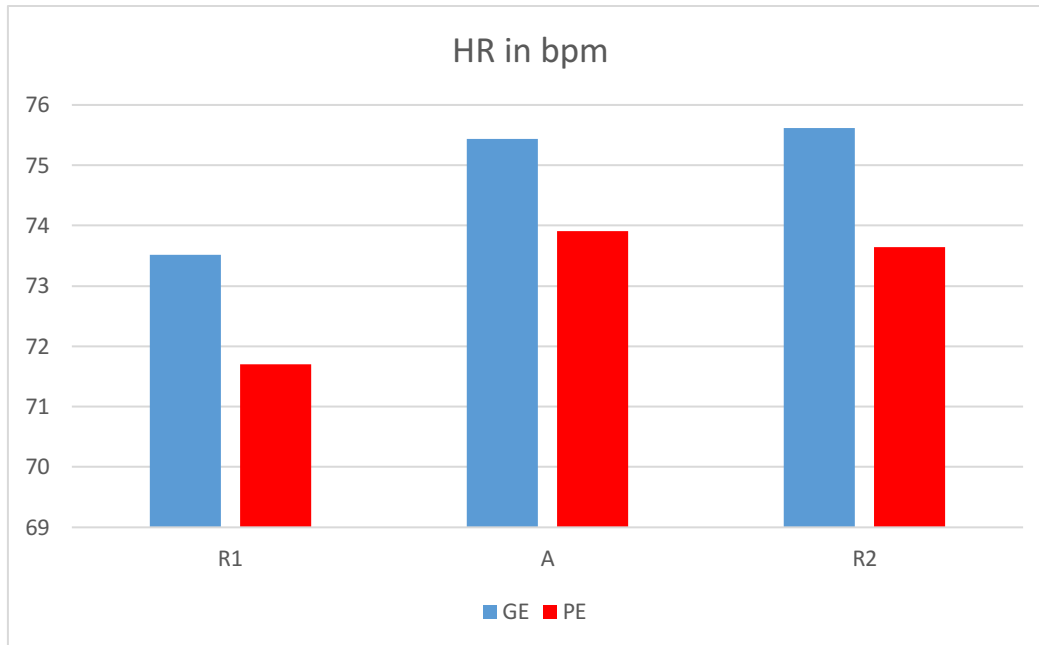
*Tabelle 7: Herzfrequenz (HR)*

	HR R1	HR A	HR R2
<b>HR (bpm)</b>			
GE	73,51 ± 8,36	75,43 ± 8,58	75,61 ± 9,70
PE	71,71 ± 8,38	73,91 ± 9,35	73,64 ± 10,02

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz ( $F_{(2, 80)} = 15,16, p < 0,001$ ) im Verlauf der Messung, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F_{(1, 40)} = 0,41, n.s.$ ). Entsprechende Posttests verweisen auf einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz vom Zeitpunkt R1 zur Antizipation ( $p < 0,001$ ), jedoch keine signifikante Änderung von der Antizipation zu R2. Die HR zu R2 ist jedoch im Vergleich zu R1 ebenfalls signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Dies entspricht den Erwartungen, da der Anstieg zu Beginn der Antizipationsphase als Stressreaktion auf den exogenen Stressor (siehe 6.2.6 „Ablauf der Messungen“) zu interpretieren ist. Bemerkenswert ist jedoch, dass die HR auch während der

zweiten Ruhephase (R2) noch signifikant höher ist, was auf eine verminderte Erholung hinweist.

Abbildung 7: HR in bpm



## 7.6 Zusätzliche hämodynamische Parameter (SI, CI, TPRI)

Ergänzend zu den Blutdruckgrößen und der Herzfrequenz wurden der Schlagindex (SI), der Herzindex (CI) und der totale periphere Widerstand (TPRI) erhoben.

Tabelle 8: hämodynamische Parameter

	SI R1	SI A	SI R2
<b>SI (ml × m<sup>-2</sup>)</b>			
GE	41,26 ± 5,57	40,92 ± 5,76	41,04 ± 6,73
PE	39,11 ± 7,34	38,62 ± 7,35	38,33 ± 7,11
	CI R1	CI A	CI R2
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>			
GE	3,01 ± 0,39	3,06 ± 0,39	3,07 ± 0,40
PE	2,78 ± 0,52	2,83 ± 0,55	2,80 ± 0,56
	TPRI R1	TPRI A	TPRI R2
<b>TPRI (dyn × s × cm<sup>-5</sup>)</b>			
GE	2203 ± 376	2240 ± 444	2278 ± 424
PE	2729 ± 773	2702 ± 704	2797 ± 752

Hinsichtlich des SI konnten keinerlei signifikante Unterschiede festgestellt werden. Für den CI ( $F_{(2, 80)} = 3,65, p = 0,03$ ) als auch den TPRI ( $F_{(2, 80)} = 4,69, p = 0,012$ ) ergab sich hingegen ein signifikanter Unterschied für den Verlauf sowie für den TPRI auch ein signifikanter Haupteffekt für die Gruppe ( $F_{(1, 40)} = 7,52, p = 0,009$ ), jedoch bei beiden keine signifikante Interaktion. In Bezug auf den Verlauf des CI ergaben entsprechende post-Tests einen knapp nicht signifikanten ( $p = 0,051$ ) Unterschied von Ruhe 1 zur Antizipation, jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede. In Bezug auf den TPRI ergab sich ein tendenzieller Unterschied von der Antizipation zur Ruhe 2 ( $p < 0,06$ ) sowie zwischen Ruhe 1 und Ruhe 2 ( $p < 0,05$ ). Für die Haupteffekte zeigt sich ein geringerer CI und höherer TPRI über den gesamten Verlauf in der Gruppe PE.

Wie bei den Blutdruckdaten zeigt sich auch bei den weiteren hämodynamischen Parametern eine Konfundierung mit dem BMI in der Gruppe der PE Patientinnen. Zwischen BMI und TPRI ( $r = 0,71, p < 0,01$ ) besteht ein signifikanter Zusammenhang und zwischen BMI und CI ( $r = -0,63, p < 0,01$ ) sowie BMI und SI ( $r = -0,61, p < 0,01$ ) ein signifikanter negativer Zusammenhang, der in der Gruppe GE nicht beobachtet werden kann.

## 7.7 Dynamik der hämodynamischen Veränderungen

### 7.7.1 Dynamischer Blutdruck

Die hämodynamischen Veränderungen im Verhältnis zum individuellen R1-Wert während des CVLT wurden betrachtet. In der Tabelle 9 wurden die dynamischen Blutdruckwerte angeführt, aufgeteilt in die Subgruppen „Counter“ und „Antwort“. „Counter“ entsprach der Konzentrationsphase unmittelbar vor der mündlichen Wiedergabe der Wortlisten, „Antwort“ entsprach der Phase der mündlichen Wiedergabe. Die Bezugswerte für die dynamischen Werte sind der jeweilige R1-Wert.

Der systolische Blutdruck stieg sowohl während der Counter-, als auch bei der Antwort-Phase signifikant an (Counter:  $F_{(3,3; 132,9)} = 7,47; p < 0,001$ ; Antwort:  $F_{(2,9; 115)} = 5,52, p = 0,002$ ). Lediglich bei der verzögerten zweiten freien Wortwiedergabe (VFWII) kam es bei beiden Gruppen zu einem Abfall. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der diastolische Blutdruck zeigte dieselbe Dynamik: Während der Counter-Phase kam es zu einem signifikanten Anstieg ( $F_{(4; 161,5)} = 13,95, p = 0,002$ ), ebenso während der

Antwort-Phase ( $F_{(3,3; 130,9)} = 11,51, p < 0,001$ ). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ebenso kam es beim MAP zu einem signifikanten Anstieg sowohl in der Counter-Phase ( $F_{(3,6; 144)} = 12,54, p < 0,001$ ), als auch in der Antwort-Phase ( $F_{(3; 119)} = 9,73, p < 0,001$ ).

### 7.7.2 Dynamische Herzfrequenz

Analog zu der Dynamik des Blutdrucks wurden die Differenzwerte in Bezug auf den jeweiligen R1-Wert berechnet. In der Tabelle 10 wurden die dynamischen Herzfrequenzwerte angeführt, wieder aufgeteilt in die Subgruppen „Counter“ und „Antwort“. Die Abbildungen 6 und 7 stellen die relativen Änderungen im zeitlichen Verlauf dar. Zu beachten ist, dass der Messzeitpunkt VFW II wie in 6.2.6 („Ablauf der Messung“) dargestellt, ca. 15 Minuten verzögert stattfindet.

Während den Counter-Phasen kam es bei beiden Gruppen nach einem starken Anstieg zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz ( $F_{(2,55; 102,1)} = 16,96, p < 0,001$ ), ebenso während der Antwort-Phasen ( $F_{(3,4; 135,4)} = 12,81, p < 0,001$ ). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter, jedoch tendenzieller Unterschied (Counter:  $p = 0,073$ , Antwort:  $p = 0,074$ ), der auf den deutlich stärkeren Anstieg der Gruppe GE während der 1. Counter- und Antwort-Phase zurückgeht.

Da die unmittelbare Reaktion auf den Stressor im Verlauf der Durchgänge abnimmt, wurde die primäre Reizantwort ( $\Delta$ HHR Durchgang 1 – Counter) auch gesondert analysiert. Dabei zeigte sich, dass die relative Zunahme während des ersten Durchgangs (Counter) trotz der geringen Stichprobe zwischen den beiden Gruppen tendenziell signifikant wird ( $F_{(1, 40)} = 3,06, p < 0,09$ ) und in der Gruppe der PE auf eine verminderte Reaktivität hinweist.

Tabelle 9: Dynamik des BP

	DG1	DG2	DG3	DG4	DG5	WGB	VFWI	VFWII
<b>Δ systolic BP (mmHg)</b>								
GE <sub>Counter</sub>	11,38 ± 8,69	15,33 ± 8,78	15,23 ± 8,00	15,72 ± 8,22	14,63 ± 8,50	13,67 ±	8,40	6,47 ± 11,13
GE <sub>Antwort</sub>	12,77 ± 8,37	15,21 ± 8,19	15,41 ± 7,11	15,67 ± 8,11	15,63 ± 6,88	11,13 ±	6,37	7,30 ± 11,41
PE <sub>Counter</sub>	9,28 ± 7,62	11,00 ± 7,34	11,45 ± 5,82	11,46 ± 6,17	10,00 ± 7,20	9,54 ±	7,01	7,04 ± 9,91
PE <sub>Antwort</sub>	9,51 ± 9,57	10,35 ± 7,14	11,82 ± 6,39	10,64 ± 7,92	9,59 ± 8,02	7,88 ±	6,67	8,81 ± 10,99
<b>Δ diastolic BP (mmHg)</b>								
GE <sub>Counter</sub>	7,60 ± 4,39	10,34 ± 4,54	9,86 ± 5,83	10,11 ± 5,76	10,80 ± 5,76	9,37 ±	5,87	3,16 ± 6,87
GE <sub>Antwort</sub>	7,90 ± 3,71	10,80 ± 4,45	10,71 ± 5,02	10,82 ± 5,64	11,99 ± 5,09	8,01 ±	4,46	7,30 ± 11,41
PE <sub>Counter</sub>	7,33 ± 4,34	8,03 ± 5,80	8,33 ± 4,28	8,73 ± 3,73	8,18 ± 5,33	6,75 ±	4,79	2,89 ± 6,56
PE <sub>Antwort</sub>	6,59 ± 6,68	7,55 ± 5,67	8,31 ± 5,19	8,34 ± 5,51	8,29 ± 6,01	5,15 ±	4,59	8,81 ± 10,99
<b>Δ MAP (mmHg)</b>								
GE <sub>Counter</sub>	8,80 ± 5,78	12,10 ± 5,90	11,98 ± 6,17	12,30 ± 6,32	12,24 ± 6,67	10,98 ±	6,56	4,44 ± 8,05
GE <sub>Antwort</sub>	9,40 ± 5,22	12,23 ± 5,42	12,32 ± 5,34	12,49 ± 6,21	13,20 ± 5,66	8,92 ±	4,79	5,35 ± 8,15
PE <sub>Counter</sub>	7,94 ± 5,44	9,23 ± 6,15	9,66 ± 4,34	9,97 ± 4,37	8,99 ± 5,88	8,01 ±	5,30	4,28 ± 7,89
PE <sub>Antwort</sub>	7,64 ± 7,72	8,58 ± 5,88	9,65 ± 5,14	9,27 ± 6,18	8,81 ± 6,52	6,30 ±	5,05	5,43 ± 9,22

Tabelle 10: dynamische Herzfrequenz

	DG1	DG2	DG3	DG4	DG5	WGB	VFWI	VFWII
<b>Δ Heart rate (bpm)</b>								
GE <sub>Counter</sub>	18,74 ± 16,00	7,71 ± 7,97	7,88 ± 6,13	7,72 ± 5,04	7,62 ± 5,72	6,81 ± 4,48	5,43 ± 5,69	7,73 ± 6,41
GE <sub>Antwort</sub>	16,81 ± 16,06	12,49 ± 9,81	12,14 ± 9,05	11,83 ± 6,57	13,14 ± 10,15	7,09 ± 7,43	10,18 ± 8,21	10,18 ± 8,21
PE <sub>Counter</sub>	11,37 ± 10,79	6,55 ± 7,03	7,55 ± 6,41	6,18 ± 6,04	6,21 ± 5,53	5,48 ± 5,62	5,56 ± 6,96	5,43 ± 4,94
PE <sub>Antwort</sub>	9,85 ± 8,14	7,10 ± 6,37	9,17 ± 7,10	8,27 ± 6,50	7,58 ± 6,93	4,44 ± 4,21	7,60 ± 6,92	5,29 ± 4,64

Abbildung 8: Herzfrequenzdynamik in Relativwerten (bpm) Counter

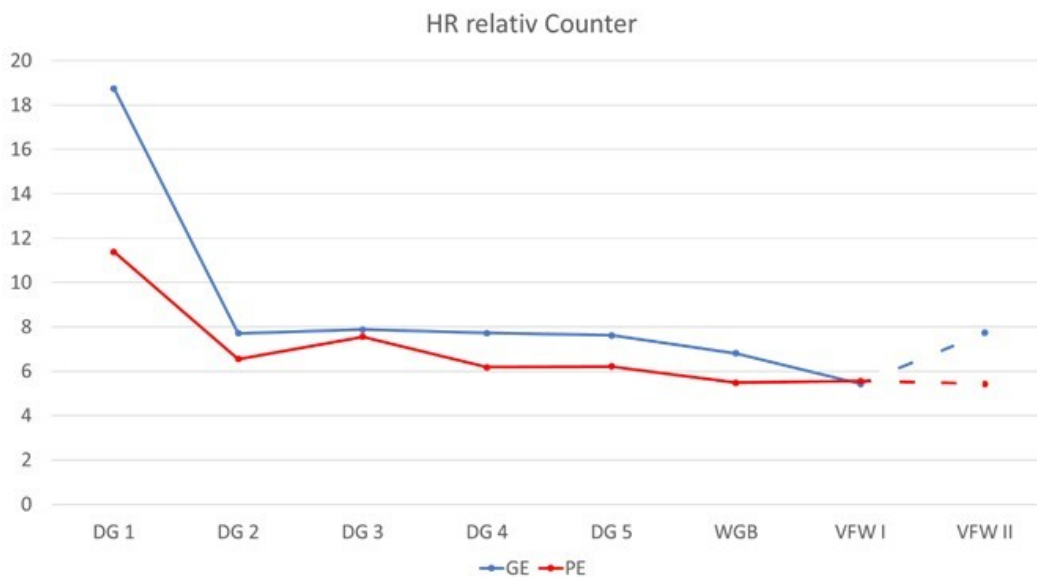
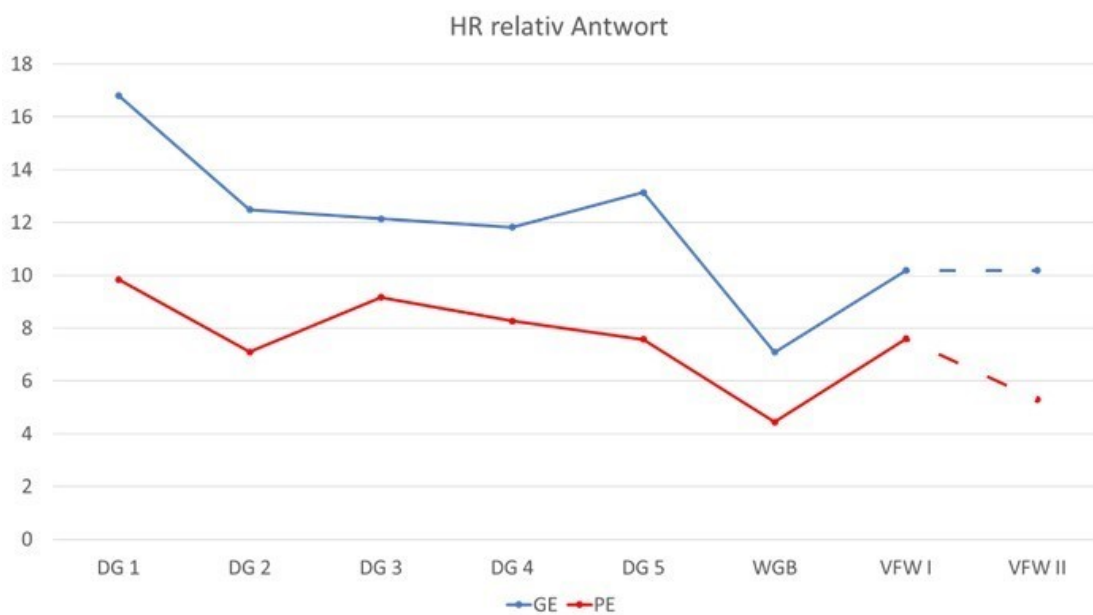


Abbildung 9: Herzfrequenzdynamik in Relativwerten (bpm) Antwort



### 7.7.3 Dynamischer SI, CI und TPRI

Die Dynamik der Indices SI, CI und TPRI während der CVLT-Phasen wurde ebenfalls in Bezug zu den jeweiligen R1-Werten, welche in der Tabelle 11 angegeben ist, betrachtet. Wie bei den bisherigen dynamischen Werten erfolgte die Aufteilung in die Subgruppen „Counter“ und „Antwort“.

Tabelle 11: Dynamik des SI, CI & TPRI

	DG1	DG2	DG3	DG4	DG5	WGB	VFWI	VFWII
<b><math>\Delta SI (ml \times m^{-2})</math></b>								
GE <sub>Counter</sub>	-2,01 ± 3,24	-0,66 ± 2,41	-0,96 ± 2,08	-1,35 ± 1,80	-1,49 ± 1,95	-1,11 ± 2,00	-0,98 ± 2,51	-1,82 ± 2,32
GE <sub>Antwort</sub>	-1,38 ± 3,42	-0,87 ± 2,59	-1,06 ± 2,75	-1,42 ± 2,67	-1,44 ± 2,83	-0,12 ± 2,93	-1,16 ± 2,32	-1,64 ± 2,09
PE <sub>Counter</sub>	-2,48 ± 2,85	-1,59 ± 2,44	-0,96 ± 2,08	-1,35 ± 1,80	-1,49 ± 1,95	-2,00 ± 2,51	-1,89 ± 2,42	-1,32 ± 2,45
PE <sub>Antwort</sub>	-1,27 ± 2,63	-0,67 ± 1,84	-1,25 ± 2,54	-1,05 ± 2,20	-0,81 ± 3,48	-0,88 ± 2,20	-1,29 ± 2,34	-0,70 ± 2,06
<b><math>\Delta CI (l/m \text{ in}/m^2)</math></b>								
GE <sub>Counter</sub>	0,59 ± 0,51	0,26 ± 0,41	0,24 ± 0,35	0,21 ± 0,23	0,19 ± 0,17	0,19 ± 0,16	0,14 ± 0,19	0,17 ± 0,23
GE <sub>Antwort</sub>	0,55 ± 0,50	0,44 ± 0,44	0,40 ± 0,40	0,36 ± 0,31	0,40 ± 0,37	0,29 ± 0,29	0,31 ± 0,30	0,23 ± 0,22
PE <sub>Counter</sub>	0,23 ± 0,36	0,26 ± 0,41	0,24 ± 0,35	0,21 ± 0,23	0,19 ± 0,17	0,05 ± 0,17	0,06 ± 0,19	0,11 ± 0,17
PE <sub>Antwort</sub>	0,28 ± 0,35	0,22 ± 0,23	0,25 ± 0,23	0,23 ± 0,21	0,21 ± 0,17	0,11 ± 0,17	0,19 ± 0,17	0,15 ± 0,20
<b><math>\Delta TPRI (dyn \times s \times cm^{-5})</math></b>								
GE <sub>Counter</sub>	-134,48 ± 347,77	133,93 ± 289,78	144,87 ± 281,89	177,95 ± 210,53	186,68 ± 215,80	152,94 ± 145,96	205,69 ± 173,10	15,32 ± 231,25
GE <sub>Antwort</sub>	-103,03 ± 304,96	24,57 ± 313,69	45,74 ± 303,33	67,18 ± 242,92	81,32 ± 286,79	34,00 ± 186,30	93,50 ± 239,16	-9,77 ± 206,51
PE <sub>Counter</sub>	72,73 ± 236,96	173,28 ± 232,98	185,87 ± 273,92	222,85 ± 230,26	194,87 ± 271,56	193,85 ± 194,70	15,32 ± 231,25	31,85 ± 294,50
PE <sub>Antwort</sub>	-8,32 ± 369,86	39,28 ± 260,64	50,87 ± 263,84	49,38 ± 230,20	46,51 ± 330,57	82,97 ± 222,59	107,06 ± 223,20	36,35 ± 285,15

Beim CI zeigten sich signifikante Veränderungen im Verlauf (Counter:  $F_{(2,6; 105,9)} = 13,24$ ,  $p < 0,001$ ; Antwort:  $F_{(3,5; 141,6)} = 10,46$ ,  $p < 0,001$ ). In beiden Phasen kam es bei beiden Gruppen beim ersten Durchgang (DG1) zu einem starken Anstieg des CI, welcher nach DG1 sofort wieder abfiel. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Counter:  $F_{(1; 40)} = 4,8$ ,  $p = 0,034$ ; Antwort:  $F_{(1, 40)} = 4,20$ ;  $p = 0,047$ ). Der CI-Wert war bei der Gruppe GE über alle Phasen hinweg höher als bei der Gruppe PE. Die Gruppe GE zeigte auch in der Counter-Phase eine signifikante Interaktion des CI-Wertes ( $F_{(2,6; 105,9)} = 2,92$ ;  $p = 0,044$ ). Der Anstieg bei DG1 ist deutlich höher und nimmt dann über die folgenden Durchgänge stetig ab. In der Antwort-Phase war diese Änderung nicht mehr signifikant.

Bei den SI-Werten zeigte sich weder im Verlauf, noch zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des TPRI ergaben sich für den Verlauf signifikante Unterschiede sowohl während des Counters ( $F_{(3,4; 137,4)} = 10,71$ ,  $p < 0,001$ ) als auch während des Antwortens ( $F_{(3,9; 159,4)} = 2,86$ ,  $p < 0,05$ ), jedoch keine Gruppenunterschiede (Counter:  $F_{(1, 40)} = 0,83$ , n.s.; Antwort:  $F_{(1, 40)} = 0,103$ , n.s.) oder Interaktionen. Demnach kommt es zu einem signifikanten Anstieg des TPRI bis zur VFWII (n.s.) während des Counters sowie zu einer signifikanten Zunahme von DG1 zu DG3, DG4 und DG7 (für alle  $p < .05$ ) während des Antwortens.

## 8 Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die kardiovaskuläre Reaktivität in der postpartalen Phase auf mögliche Langzeitfolgen von Präeklampsie zu untersuchen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Frauen in der Postpartalphase nach Präeklampsie eine eingeschränkte kardiovaskuläre Reaktivität aufweisen. Zusätzlich zeigt sich bei Frauen mit Präeklampsie ein deutlich höheres Blutdruckniveau als bei Frauen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf hatten.

In Anbetracht des pathophysiologischen Konzepts der Krankheit erscheint es nachvollziehbar, dass die Präeklampsie, welche ihren Ursprung in einer endothelialen Dysfunktion hat, ein Ausdruck eines erhöhten Risikos für CVD darstellt. Aufbauend auf dieser Annahme wurde in der vorliegenden Diplomarbeit die Hypothese formuliert, dass die in der Schwangerschaft auftretenden kardiovaskulären Veränderungen nicht mit der Geburt enden, sondern auch darüber hinaus eine Veränderung des kardiovaskulären Systems besteht. Bezogen auf den Blutdruck wurde angenommen, dass sich diese Veränderungen in Form eines im Verhältnis zu Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf erhöhten Blutdrucks manifestieren. Alle untersuchten Blutdruckwerte (systolischer, diastolischer RR und MAP) waren noch im Normbereich, im Vergleich zur Gruppe GE signifikant erhöht. Die dynamischen Veränderungen des Blutdrucks verhielten sich bei beiden Gruppen gleich, was zeigt, dass für beide Gruppen dieselben Bedingungen vorlagen. Es bestätigte sich somit, dass bei Frauen mit Präeklampsie über die Geburt hinaus Veränderungen des Blutdrucks im Sinne eines signifikant höheren Blutdrucks im Verhältnis zu Frauen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf bestehen. Lyle et al. konnten diese Hypothese in einer aktuellen Studie bestätigen und nachweisen, dass Frauen nach dem Auftreten einer Präeklampsie nicht nur im postpartalen, sondern auch im Langzeitverlauf ein erhöhtes Risiko für CVD haben (58). Wie im Kapitel 5.1.2. „Metabolischer und kardiovaskulärer „Stress-Test““ beschrieben wurde, erfährt der maternale Organismus starke Belastungen im Rahmen der Schwangerschaft, welche pathologische Prozesse auslösen und/oder präexistente Tendenzen verstärken können. Es ist also anzunehmen, dass die vergleichsweise erhöhten Blutdruckwerte keine Neuerscheinungen sind, sondern über die Geburt hinaus bestehende kardiovaskuläre Störungen, die ihren Ursprung vor oder während der Schwangerschaft nahmen.

Wie bereits erwähnt, war das Blutdruckniveau der Gruppe „Präeklampsie“ zwar signifikant höher, jedoch immer noch im Normbereich. Daher ist anzunehmen, dass das Blutdruckniveau Frauen mit vorangegangener Präeklampsie in der postpartalen Betreuung nicht als pathologisch identifiziert und somit keine spezielle Beachtung erhalten wird. Da bei Frauen mit Präeklampsie nach vier Monaten post partum ein signifikant höherer Blutdruck im Verhältnis zu jenen Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf besteht - der Blutdruck sich also nach der Geburt nicht normalisiert hat -, ist es im Sinne der Primärprävention später auftretender kardiovaskulärer Ereignisse von außerordentlicher Bedeutung, so früh wie möglich potenziell pathologische Tendenzen zu erfassen. Es bedarf also einer Bewusstseinsbildung sowohl der Frauen mit vorangegangener Präeklampsie, als auch der weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte, dass trotz Blutdruckwerten im Normbereich bereits eine Veränderung des kardiovaskulären Systems besteht, die Grundlage für die Entstehung kardiovaskulärer Pathologien sein kann.

In Bezug auf die Herzfrequenz zeigte sich ein Unterschied in der kardiovaskulären Reaktivität (siehe Abbildung 8 und 9). Jene Frauen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf reagierten deutlich stärker auf einen exogenen kognitiven Stressor und zeigten eine ausgeprägtere Dynamik in der Herzfrequenzdynamik in Hinblick auf die „Reactivity“. Frauen mit einer Präeklampsie hatten eine deutlich rigidere Dynamik mit einem schwächeren Anstieg. Bei beiden Gruppen zeigte sich kaum bis gar keine „Recovery“, da die Herzfrequenz nach der Antizipationsphase in der Ruhephase 2 nicht mehr auf das ursprüngliche Niveau sank, sondern stagnierte bzw. sogar noch leicht anstieg. Panaite et al. konnten nachweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen „Recovery“ und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von CVD gibt (59). Da bei beiden Gruppen eine deutlich reduzierte bis nicht vorhandene „Recovery“ stattfand, ist anzunehmen, dass auch bei normalem Schwangerschaftsverlauf eine Veränderung des kardiovaskulären Systems geschieht. Bis dato wurde die „Recovery“ von Frauen von Frauen mit vorangegangener Schwangerschaft im Vergleich zu Frauen ohne bisherige Schwangerschaft kaum untersucht, weshalb dies einen neuen Ansatz für das Verständnis kardiovaskulärer Veränderungen darstellt. Statistisch zeigt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied über alle Durchgänge, was wahrscheinlich auch auf die immer geringere Reaktivität in den letzten Durchgängen zurückzuführen ist. Graphisch lässt sich jedoch eine ausgeprägte Dynamik vor allem in den ersten Durchgängen darstellen. Dies entspricht den in der Hypothese formulierten Erwartungen, dass Frauen mit Präeklampsie über eine verminderte bzw.

rigidere kardiovaskuläre Stressadaptation („Reactivity“) verfügen. Es wurde erwartet, dass die „Recovery“ bei Frauen mit vorangegangener Präeklampsie im Verhältnis zu Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf verzögert ist. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, da beide Gruppen kaum eine „Recovery“ zeigten.

Metabolische Faktoren (wie z.B. das Körpergewicht) sind etablierte Risikofaktoren in der Entstehung von CVD. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde untersucht, ob zwischen Frauen mit einer Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft und Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf ein Unterschied hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und BMI besteht. Es konnte gezeigt werden, dass die Probandinnen, welche eine Präeklampsie hatten, ein signifikant höheres Gewicht und einen signifikant höheren BMI (siehe Kapitel 7.1) als die der Kontrollgruppe hatten. In einer aktuellen Studie von Shen et al. konnte gezeigt werden, dass Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor der Präeklampsie ist (60). Dies wurde durch die Arbeit von Ruhstaller et al. bestätigt, welche feststellten, dass ein erhöhter BMI zu Beginn der Schwangerschaft ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation ist (61). Bei jenen Frauen der Gruppe PE war der BMI oberhalb der Normgrenze von 25, was bereits einer Präadipositas (62) entspricht. Zudem konnte eine signifikante Korrelation des Blutdruckniveaus mit dem BMI aufgezeigt werden. Dies zeigt, dass der BMI sowohl bei der Entwicklung der Präeklampsie, als auch bei der postpartalen Entwicklung des kardiovaskulären Systems eine wichtige Rolle spielt. CVD und Präeklampsie haben mit dem Körpergewicht also einen gemeinsamen Faktor. Die in der Diplomarbeit präsentierten Ergebnisse hinsichtlich des signifikanten Unterschiedes des BMI und des Körpergewichts unterstützen die Annahme, dass Präeklampsie und postpartale CVD bei Frauen mit erhöhtem BMI in einem Zusammenhang stehen.

Diese Annahme wird auch dadurch unterstützt, dass beide Gruppen in Bezug auf die Kenngrößen Alter und Körpergröße homogen waren. Auch die Ergebnisse der Fragebögen zur psychosozialen Situation ergaben keine signifikanten Unterschiede. Somit konnte auch die Hypothese, dass Frauen, bei denen eine Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft aufgetreten ist, nach 16 Wochen post partum vulnerabler für depressive Symptome sind als Frauen mit komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf, nicht bestätigt werden. Ergänzend wurde die subjektive Wahrnehmung von Einsamkeit und sozialer Isolation erfragt, um mögliche Differenzen hinsichtlich der psychosozialen Entlastung durch ein soziales Netz zu überprüfen. Bei der vorliegenden Diplomarbeit wurde eine

verhältnismäßig kleine Stichprobengröße untersucht, was dazu beigetragen haben könnte, dass sich bei den Fragebögen kein signifikanter Unterschied zeigte. Es handelt sich um einen kleinen Teil der Stichprobengröße, die im Rahmen der Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426) untersucht wird. Es besteht also die Möglichkeit, dass sich bei den Ergebnissen der erwähnten Studie aufgrund der deutlich größeren Stichprobengröße ein signifikanter Unterschied zeigt.

Aufgrund des etablierten kausalen Zusammenhangs zwischen CVD und Depression als additiver Faktor scheint es nicht angebracht auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse die psychosoziale Belastung im Sinne depressiver Symptome als unterstützenden Faktor für postpartal entstandene CVD zu eliminieren. Zudem ist zu beachten, dass hier eine genauere Aussage wohl erst nach ausführlicher Evaluierung aller fünf Messzeitpunkte sinnvoll ist. Dies ist im Rahmen der Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426), nicht jedoch im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit vorgesehen. Szalewska und Skrzypkowska konnten zeigen, dass Frauen, die sich in der postpartalen Phase körperlich betätigen, zu einem signifikant geringeren Anteil an postpartaler Depression leiden (63). Die Studie „Pregnancy complications: challenge and/or chance for further cardiovascular risk in later life?“ (Projekt: A26E10600006, OENB-Nr.: 16426) beinhaltet die Erhebung der körperlichen Aktivität in Form einer Selbstevaluierung mittels Fragebögen, welche für die vorliegende Diplomarbeit nicht verwendet wurden.

Ein Schlüsselement des Messdesigns war der milde exogene Stressor in Form der Instruktion wie in 6.2.6. beschrieben. Dadurch sollte untersucht werden, wie sich das kardiovaskuläre System unter kognitiver Belastung verhält und ob ein Unterschied hinsichtlich des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses mit und ohne Ablenkung und der Lernleistung vorlag. Beide Gruppen erzielten ähnliche Ergebnisse, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ebenso beurteilten beide Gruppen anhand der Effort-Scale die mentale Beanspruchung gleichwertig. Die gefundenen Unterschiede begründen sich also in pathophysiologischen Unterschieden zwischen den Gruppen und nicht in additiven Merkmalen wie z.B. depressive Symptome oder unterschiedliche kognitive Beanspruchung.

Außerdem war der TPRI bei der Gruppe PE signifikant höher als bei der Gruppe GE. Plante et al. konnten zeigen, dass eine Erhöhung des TPR eine entscheidende kausale Rolle bei der Entstehung eines Hochdruckleidens spielen (64). Zudem konnten Van der Ploeg et al. feststellen, dass der TPR im Vergleich zu Sbp, Dbp, HR, MAP und Herzratenvariabilität bei unbewusstem Stress unter den kardiovaskulären Stressparametern am stärksten reagiert im Sinne eines Anstiegs (65). Der TPR ist somit sowohl ein entscheidender Wert für die Beurteilung einer hypertensiven Entwicklung, als auch für kardiovaskuläre Reaktivität hinsichtlich Stress. Unter Berücksichtigung aller im Zusammenhang mit dem CVLT genannten Größen lässt sich feststellen, dass beide Gruppen in ähnlicher Weise auf den exogenen Stressor reagierten. Das Paradigma war somit wirksam. Anhand der erhobenen kardiovaskulären Parameter zeigt sich, dass die kardiovaskuläre Reaktivität der Probandinnen der Gruppe PE durch die Präeklampsie beeinflusst wurde.

Zusammenfassend konnte anhand der erhobenen Daten gezeigt werden, dass bei Frauen, die an einer Präeklampsie litten, über die Geburt hinaus eine Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems fortbesteht, welche sich in einer verminderten Reaktivität der Herzfrequenz und im Blutdruck widerspiegelt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer vorangegangenen Präeklampsie tendenziell ein höheres Körpergewicht vorweisen. Dies untermauert die aktuelle Studienlage, die ein erhöhtes Körpergewicht in einen Zusammenhang mit der Entstehung einer Präeklampsie stellen (61). Auch wenn keine Kausalität nachgewiesen werden konnte, scheint das Körpergewicht ein verbindendes Element zwischen der Entstehung der Präeklampsie und der postpartalen Entwicklung einer CVD zu sein.

Somit lässt sich feststellen, dass die gesundheitlichen Folgen einer Präeklampsie für eine Frau nicht bei der Geburt enden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass CVD eine der wichtigsten Todesursachen sind, ergibt sich dadurch ein neuer Ansatz für die Prävention und Früherkennung von CVD.

## 9 Literaturverzeichnis

1. AWMF AdWMF. Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschafts-erkrankungen <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>: AWMF, Arbeitsg-emeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2013 [updated 12/2013. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* (London, England). 2006;367(9516):1066-74.
3. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(6):1299-306.
4. Cunningham L, Bloom, Spong, Dashe, Hoffman, Casey, Sheffield. *Williams Obstetrics*. New York City: McGraw-Hill Education; 2014.
5. Gabbe N, Simpson, Landon, Galan, Jauniaux, Driscoll, Berghella, Grobman. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2011;66(4):225-39.
7. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(5):1416-23.
8. Veerbeek JH, Brouwers L, Koster MP, Koenen SV, van Vliet EO, Nikkels PG, et al. Spiral artery remodeling and maternal cardiovascular risk: the spiral artery remodeling (SPAR) study. *Journal of hypertension*. 2016;34(8):1570-7.
9. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4, Supplement):S115-S22.
10. Junqueira C, Gratzl. *Histologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
11. Lüllmann-Rauch. *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
12. Wachtler. *Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Wien: Facultas Universitätsverlag; 2005.
13. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *The International journal of developmental biology*. 2010;54(2-3):303-12.
14. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006;27(9-10):939-58.
15. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4, Supplement):S9.e1-S9.e4.
16. Hermes W, Franx A, van Pampus MG, Bloemenkamp KW, van der Post JA, Porath M, et al. 10-Year cardiovascular event risks for women who experienced hypertensive disorders in late pregnancy: the HyRAS study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10(1):28.
17. Park K, Wei J, Minissian M, Merz CNB, Pepine CJ. Adverse Pregnancy Conditions, Infertility, and Future Cardiovascular Risk: Implications for Mother and Child. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;29(4):391-401.
18. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(3):403-8.
19. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*. 1992;41(12):1651-9.

20. Demirci O, Tugrul AS, Dolgun N, Sozen H, Eren S. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011;37(10):1427-32.
21. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ : British Medical Journal*. 2002;325(7356):157-60.
22. van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Cohen-Overbeek TE, de Bruijn AJ, Grobbee DE. Serum lipids in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(2):117-22.
23. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *Bjog*. 2006;113(4):379-86.
24. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, Nelson SM, Tilling K, Lawlor DA, et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *Journal of hypertension*. 2015;33(1):96-105.
25. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Established preeclampsia risk factors are related to patterns of blood pressure change in normal term pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Journal of hypertension*. 2011;29(9):1703-11.
26. Christensen M, Smyth. *Encyclopedia of Health Psychology*. New York: Academic/Plenum Publishers; 2004.
27. Kuehl LK, Muhtz C, Hinkelmann K, Dettenborn L, Wingenfeld K, Spitzer C, et al. Association between major depression and cardiovascular risk: the role of antidepressant medication. *Psychopharmacology*. 2016;233(18):3289-95.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52.
29. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:164-75.
30. Nicholson L, Lecour S, Wedegartner S, Kindermann I, Bohm M, Sliwa K. Assessing perinatal depression as an indicator of risk for pregnancy-associated cardiovascular disease. *Cardiovascular journal of Africa*. 2016;27(2):119-22.
31. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(4):487-90.
32. Le Strat Y, Dubertret C, Le Foll B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *Journal of affective disorders*. 2011;135(1-3):128-38.
33. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schumkler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Current psychiatry reports*. 2016;18(3):32.
34. Rubertsson C, Hellstrom J, Cross M, Sydsjo G. Anxiety in early pregnancy: prevalence and contributing factors. *Archives of women's mental health*. 2014;17(3):221-8.
35. Vollebregt KC, van der Wal MF, Wolf H, Vrijkotte TG, Boer K, Bonsel GJ. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with pre-eclampsia and gestational hypertension? *Bjog*. 2008;115(5):607-15.
36. Rich-Edwards JW. Reproductive health as a sentinel of chronic disease in women. *Women's health (London, England)*. 2009;5(2):101-5.
37. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7627):974.
38. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2013;28(1):1-19.
39. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nature clinical practice Nephrology*. 2007;3(11):613-22.
40. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset

- preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2015;65(3):600-6.
41. Nonacs R, Cohen LS. Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guidelines. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 2:34-40.
  42. Norhayati MN, Hazlina NH, Asrenee AR, Emilin WM. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *Journal of affective disorders*. 2015;175:34-52.
  43. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General hospital psychiatry*. 2004;26(4):289-95.
  44. Akhter T, Wikstrom AK, Larsson M, Larsson A, Wikstrom G, Naessen T. Association between angiogenic factors and signs of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016.
  45. Lackner HK, Batzel JJ, Rossler A, Hinghofer-Szalkay H, Papousek I. Multi-time scale perspective in analyzing cardiovascular data. *Physiological research*. 2014;63(4):439-56.
  46. Wrzus C, Muller V, Wagner GG, Lindenberger U, Riediger M. Affect dynamics across the lifespan: with age, heart rate reacts less strongly, but recovers more slowly from unpleasant emotional situations. *Psychology and aging*. 2014;29(3):563-76.
  47. Pregnancy. ACoOaGTFoHi. Hypertension in Pregnancy <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013 [
  48. Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grullenberger R, Innerhofer J, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Computers in biology and medicine*. 2006;36(11):1185-203.
  49. Windisch K. Zur Messung von Einsamkeit und sozialer Abhängigkeit behinderter Menschen: Ergebnisse einer Reliabilitäts- und Validitätenanalyse. *Zeitschrift für Soziologie*. 1988(5):382-9.
  50. Kendel F, Spaderna H, Sieverding M, Dunkel A, Lehmkuhl E, Hetzer R, et al. Eine deutsche Adaptation des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI). *Diagnostica*. 2011;57(2):99-106.
  51. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study intervention: rationale and design. *Psychosomatic medicine*. 2001;63(5):747-55.
  52. Allgemeine Depressions-Skala (ADS). Normierung an Minderjährigen und Erweiterung zur Erfassung manischer Symptome (ADMS). [Center for Epidemiological Studies—Depression Scale (CES-D). Norms for adolescents and extension for the assessment of manic symptoms.] [press release]. Germany: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG2001.
  53. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(9 Suppl):S498-504.
  54. Niemann S, Thöne-Otto, Willmes. California Verbal Learning Test (CVLT): Deutsche Adaption. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH; 2008.
  55. Mittenecker. Die Analyse "zufälliger" Reihenfolgen. In: Wien PIDU, editor. Wien1958.
  56. 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. *Behavior research methods*. 2010;42(1):333-41.
  57. 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):e60675.
  58. Best LG, Lunday L, Webster E, Falcon GR, Beal JR. Pre-eclampsia and risk of subsequent hypertension: in an American Indian population. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(2):131-7.
  59. Panaite V, Salomon K, Jin A, Rottenberg J. Cardiovascular recovery from psychological and physiological challenge and risk for adverse cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Psychosomatic medicine*. 2015;77(3):215-26.

60. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175914.
61. Ruhstaller KE, Bastek JA, Thomas A, McElrath TF, Parry SI, Durnwald CP. The Effect of Early Excessive Weight Gain on the Development of Hypertension in Pregnancy. *American journal of perinatology*. 2016;33(12):1205-10.
62. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*. 2015;8(6):402-24.
63. Szalewska D, Skrzypkowska M. Physical activity patterns, depressive symptoms and awareness of cardiovascular risk factors in postpartum women. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2016;23(3):502-5.
64. Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2002;51(6 Suppl 1):25-30.
65. van der Ploeg MM, Brosschot JF, Verkuil B, Gillie BL, Williams DP, Koenig J, et al. Inducing unconscious stress: Cardiovascular activity in response to subliminal presentation of threatening and neutral words. *Psychophysiology*. 2017.