

Medizinische Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Die Auswirkungen hypertensiver Erkrankungen in der  
Schwangerschaft auf den Verlauf der Gravidität sowie die  
maternale und neonatale Morbidität und Mortalität**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kirsten Elisabeth Maas  
geboren am 10. Juli 1989 in Paderborn

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. M. Tchirikov

Gutachterin/Gutachter:  
Frau Prof. B.-M. Taute  
Herr PD A. Weichert, Berlin

03.03.2020

05.02.2021

## Referat

**Hintergrund:** Schwangerschaftsassozierte Hypertonien zählen zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität von Schwangeren und Neugeborenen weltweit. Insgesamt treten sie in ca. 10 % aller Schwangerschaften auf und sind für mehr als 50.000 Todesfälle von Gebärenden verantwortlich. Von besonderer Bedeutung ist die Präeklampsie, welche durch Hinzukommen einer Proteinurie charakterisiert wird und in etwa 2 bis 8 % aller Graviditäten vorkommt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss schwangerschaftsassoziierter Hypertonien auf den Schwangerschaftsverlauf sowie die Auswirkungen auf die Morbidität von Mutter und Kind.

**Methoden:** 199 von einer Hypertonie betroffene Schwangerschaften und 193 Kontrollen der Geburtenjahrgänge 2005 bis 2011 wurden bezüglich Risikofaktoren, Schwangerschaft, Geburt, mütterlichen und kindlichen Outcomes ausgewertet. Als negatives Outcome wurden Frühgeburtlichkeit, Sectio, HELLP-Syndrom, Eklampsie, IUGR, fetale Hypoxie (arterieller Nabelschnur-pH < 7,15), intensivmedizinische Versorgung und Mortalität des Neugeborenen gewertet. Einbezogen wurden Einlingsgraviditäten ohne in die Blutdruckregulation eingreifende Multisystemerkrankungen.

**Ergebnisse:** Bei 13,1 % der Fallgruppe trat eine chronische Hypertonie, bei 36,2 % eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, bei 8,5 % eine Pfropfpräeklampsie, bei 30,2 % eine SIH mit Präeklampsie und bei 12,1 % eine isolierte Präeklampsie auf. Insgesamt war eine Häufung der als negativ gewerteten Parameter bei allen Hypertonieformen auffällig. Es zeigte sich ein Anstieg der Sectiorate und Frühgeburtlichkeit in allen Hypertonusgruppen. Dieser Effekt war bei Präeklampsie und Pfropfpräeklampsie besonders deutlich.

**Schlussfolgerung:** Hypertonien in der Schwangerschaft stellen ein Risiko für Mutter und Kind dar. Bei den Neugeborenen steigt die Morbidität durch Frühgeburtlichkeit, SGA und IUGR, verbunden mit einer häufiger indizierten postpartalen intensivmedizinischen Betreuung. Für die Schwangeren stellen Eklampsie, HELLP-Syndrom und die Beendigung der Gravidität durch Schnittentbindung negative Einflussfaktoren auf die mütterliche Gesundheit dar. Wegen des erhöhten Risikos eines negativen Schwangerschaftsoutcomes sollten Patientinnen mit einer Hypertonie engmaschigen Untersuchungen unterzogen werden, um eine Progredienz der Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Auf Hinzukommen einer Präeklampsie sollte geachtet werden, da sich das Outcome von Mutter und Kind bei Pfropfpräeklampsie deutlich verschlechtert.

Maas, Kirsten Elisabeth: Die Auswirkungen hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft auf den Verlauf der Gravidität sowie die maternale und neonatale Morbidität und Mortalität. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft	3
1.1.1 Definitionen	3
1.1.2 Klassifikation hypertensiver Erkrankungen während der Schwangerschaft	4
1.1.3 Physiologische Blutdruckveränderungen in der Schwangerschaft	6
1.1.4 Pathophysiologische Mechanismen bei hypertensiven Schwangerschafts- erkrankungen	6
1.1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Schwangerschaftshypertonien	8
1.1.6 Vorhersage, Screening und Diagnostik	12
1.1.7 Komplikationen und Risiken	14
1.1.8 Therapie	15
1.1.9 Prävention	18
1.2 Zusammenfassung bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnisse	19
1.2.1 Der Einfluss von Lebensstilfaktoren der Mutter auf die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie	19
1.2.2 Auswirkungen auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf	20
1.2.3 Beeinflussung des mütterlichen Outcomes durch Schwangerschaftshypertonien	22
1.2.4 Beeinflussung des kindlichen Outcomes durch Schwangerschaftshypertonien	22
<b>2 Zielstellung</b>	<b>25</b>
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>26</b>
3.1 Auswahlkriterien	26
3.1.1 Allgemeine Auswahlkriterien	26
3.1.2 Auswahl der Fälle	27
3.1.3 Auswahl der Kontrollen	28
3.2 Erhebung der Daten	28

3.2.1	Klassifikation der Hypertonie	28
3.2.2	Mütterliche Daten	29
3.2.3	Doppleruntersuchung	30
3.2.4	Daten zur Entbindung	30
3.2.5	Kindliche Daten	30
3.3	Auswertung der erhobenen Daten	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Lebensstilfaktoren	33
4.2	Schwangerschaftsdaten	34
4.3	Diagnostik	35
4.4	Entbindungsdaten	37
4.5	Kindliche Daten	39
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
5.1	Einfluss des mütterlichen Lebensstils auf die Entstehung einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie	43
5.1.1	Mütterliches Alter	43
5.1.2	Body Mass Index (BMI)	44
5.1.3	Nikotinkonsum	45
5.1.4	Alkoholkonsum	46
5.1.5	Chronische mütterliche Erkrankungen	46
5.2	Auswirkungen von Hypertonien in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt	48
5.2.1	Gravidität und Parität	48
5.2.2	Schwangerschaftsdauer	49
5.2.3	Dopplersonografische Diagnostik	49
5.2.4	Entbindungsmodus	51
5.3	Beeinflussung des mütterlichen und kindlichen Outcomes durch schwangerschaftsassozierte Hypertonien	52
5.3.1	Mütterliche Risiken	52
5.3.2	Kindliche Daten	53
5.4	Grenzen der Arbeit	56

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Thesen</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>75</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche</b>	<b>VI</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>VII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting enzyme
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BP	blood pressure/Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CH	chronische Hypertonie
CHPE	chronische Hypertonie mit einhergehender Präeklampsie (Pfropfpräeklampsie)
CO	cardiac output/Herzminutenvolumen
CRP	C-reaktives Protein
DIC	disseminated intravascular coagulopathy /disseminierte intravasale Gerinnung
FPR	Falsch-Positiv-Rate
IUGR	intrauterine growth retardation/ intrauterine Wachstumsretardierung
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LGA	large for gestational age
m	Meter
MCA	Arteria cerebri media
Min.	Minimum
Max.	Maximum
MW	Mittelwert
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NO	Stickstoffmonoxid
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
PI	Pulsatilitätsindex

PIGF	placental growth factor
p.o.	per os
PROM	premature rupture of membranes/vorzeitiger Blasensprung
RI	Resistance-Index
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase 1
SGA	small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SIHPE	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit einhergehender Präeklampsie
SSW	Schwangerschaftswoche
SVR	systemic vascular resistance/totaler peripherer Gefäßwiderstand
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
VEGF	vascular endothelial growth factor
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft können den Verlauf und das Ergebnis der Gravidität in Bezug auf die Gesundheit von Mutter und Kind erheblich beeinflussen. Weltweit gehören sie zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität von Schwangeren und ihren Neugeborenen [1, 2]. Sie treten in etwa 10 % aller Schwangerschaften auf [2, 3] und sind weltweit für mehr als 50.000 Todesfälle von Gebärenden pro Jahr verantwortlich. Schwangerschaftshypertonien stehen an erster Stelle der maternalen Todesursachenstatistik in Lateinamerika und der Karibik. In Industrieländern sind diese Krankheitsbilder mit einer Inzidenz von 16,1 % die zweithäufigste Ursache für ante- und postnatale maternale Mortalität mit steigenden Zahlen für Gestationshypertonie, chronische Hypertonie und Präeklampsie [4, 5, 6]. Von den betroffenen Schwangeren weisen etwa je die Hälfte eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und eine Präeklampsie auf, während bei 1 bis 2 % eine chronische Hypertonie mit oder ohne Präeklampsie vorliegt [7]. In Deutschland entwickelt sich bei 6 bis 7 % der Frauen während der Gravidität ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus [8]. Eine chronische Hypertonie liegt bei 1 bis 5 % der Schwangeren vor [8, 9]. In etwa 15 bis 25 % der Fälle einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie kann im Verlauf der Gravidität eine Präeklampsie hinzukommen. Das Risiko hierfür nimmt mit späterer Manifestation hypertoner Blutdruckwerte im Schwangerschaftsverlauf ab [10].

Von besonderer Bedeutung ist das Krankheitsbild der Präeklampsie, ein schwangerschaftsspezifischer Symptomkomplex, der sich in etwa 2 bis 8 % aller Schwangerschaften manifestiert [2]. Er wird durch das Auftreten erhöhter Blutdruckwerte zusammen mit einer Proteinurie und typischen Organdysfunktionen charakterisiert [1]. Infolge der Beteiligung mehrerer Organsysteme kann es zur Ausbildung von Lungenödemen, Oligurie und Krampfneigung (Eklampsie) kommen sowie zu Leberfunktionsstörungen und einer Minderung der Thrombozytenzahl (HELLP-Syndrom) [11].

Hypertensive Erkrankungen haben Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und das mütterliche und kindliche Outcome. Die maternalen Komplikationen werden durch die Beteiligung mütterlicher Organsysteme verursacht und beinhalten pulmonale, hepatische und renale Funktionseinschränkungen bis hin zum Organversagen [12]. Für die Neugeborenen besteht vor allem bei Vorliegen einer Präeklampsie das Risiko von Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), geringem Geburtsgewicht (small-for-gestational-age (SGA)) und perinataler Mortalität [12]. Mit zunehmender Ausprägung, frühem Einsetzen der krankheitstypi-



schen Symptomatik, Vorerkrankungen und Mehrlingsgravidität steigt die Wahrscheinlichkeit für eine negative Beeinflussung der Schwangerschaft [11].

In den vergangenen Jahren wurden schwangerschaftsassozierte Hypertonuserkrankungen weltweit wegen der großen klinischen Relevanz in Hinblick auf Diagnostik, Therapie, Risiken, Prävention und Outcome untersucht. Wegen des häufigeren Auftretens von Schwangerschaftskomplikationen bei Präeklampsie und Eklampsie wurden vor allem diese Symptomkomplexe genauer erforscht. Bei der Untersuchung der Auswirkungen der oben genannten Erkrankungen wurden vorwiegend Studien durchgeführt, welche eine einzelne Hypertonie-Form normotensiven Schwangerschaften gegenüberstellten. Gelegentlich wurde zusätzlich die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) in die Betrachtungen einbezogen. Viele Studien schlossen Patientinnen mit präexistentem Hypertonus von der Datenerhebung aus, wodurch die Datenlage zu diesem Krankheitsbild begrenzt ist. Außerdem kam es unter anderem fälschlicherweise zu der Zuordnung von Patientinnen mit einem chronischen Hypertonus zu einer Gruppe der reversiblen Schwangerschaftshypertonien, da die Hypertonie erst nach der 20. SSW erkannt wurde [13].

In der hier vorliegenden Arbeit werden alle Formen der schwangerschaftsassozierten Hypertonien untersucht. Die Ergebnisse werden in Bezug zu normotensiven Schwangerschaften gesetzt, sodass sowohl Unterschiede zwischen Hypertonie und unauffälligen Blutdruckwerten im Allgemeinen, als auch Unterschiede zwischen den einzelnen Hypertonus-Gruppen herausgearbeitet werden können. Im Mittelpunkt der Betrachtungen stehen der Schwangerschaftsverlauf sowie das mütterliche und kindliche Outcome in Bezug auf Morbidität und Mortalität.

## 1.1 Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

### 1.1.1 Definitionen

Die Definition und Abgrenzung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen basiert auf dem Vorhandensein beziehungsweise Fehlen von Hypertonie und Proteinurie. Bezugnehmend auf die Arbeitsgruppe des National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) lassen sich folgende Definitionen formulieren [1]:

**Hypertonie:** Arterielle Hypertonie ist definiert als das Vorliegen eines systolischen Blutdrucks von  $\geq 140$  mmHg und/oder eines diastolischen Blutdrucks von  $\geq 90$  mmHg. Der systolische Wert beschreibt den höchsten Blutdruck in den Arterien zu Beginn der Kontraktion, während der diastolische Wert den niedrigsten Druck in den arteriellen Gefäßen in der Füllphase des Herzzyklus darstellt [14]. Bei erstmaligem Auftreten erhöhter Blutdruckwerte sollte mindestens eine weitere Messung mit geeigneter Manschette an der sitzenden Patientin im zeitlichen Abstand von mindestens 4 - 6 Stunden zur Bestätigung der Hypertonie erfolgen [13, 15, 16]. Bei der manuellen Blutdruckmessung wird der systolische Wert durch Korotkoff Phase I und der diastolische Wert durch das Verschwinden des Geräusches bestimmt, welches durch Korotkoff Phase V definiert wird [1, 16]. Bei Fehlen dieser Phase ist Korotkoff Phase IV zur Bestimmung des diastolischen Wertes zu wählen [17].

Tabelle 1: Unterteilung der Hypertonie nach Schweregrad [18]

Grad	diastolisch	systolisch
Mild	90 - 99 mmHg	140- 149 mmHg
Moderat	100 - 109 mmHg	150 - 159 mmHg
Schwer	$\geq 110$ mmHg	$\geq 160$ mmHg

**Proteinurie:** Der Nachweis von  $\geq 0,3$  g Eiweiß im 24-Stunden-Sammelurin definiert das Vorliegen einer Proteinurie. Dieser Wert korreliert im gesunden Organismus mit  $\geq 30$  mg/dl beziehungsweise  $\geq 1+$  Protein im Dipsticktest einer einzelnen Urinprobe [1, 19]. Aufgrund der begrenzten Aussagekraft des Dipsticktests und einer einzelnen Urinprobe sollte bei einem positiven Ergebnis eine Untersuchung von 24-Stunden-Sammelurin erfolgen [1, 20]. Gleiches gilt bei Neuauftreten eines Hypertonus während der Schwangerschaft [20]. In Deutschland stehen neben dem Urin-Schnelltest die Bestimmung des Protein-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin und die Eiweißmessung im 24-Stunden-Sammelurin zur Verfügung [19]. Für eine signifikante Proteinurie sprechen Werte von  $\geq 30$  mg/mmol bzw.  $\geq 300$  mg/d [19].

### 1.1.2 Klassifikation hypertensiver Erkrankungen während der Schwangerschaft

Die Arbeitsgruppe des US-amerikanischen National High Blood Pressure Education Program definiert vier Kategorien der schwangerschaftsassozierten Hypertonie: chronische Hypertonie (CH), schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie – Eklampsie (PE) und chronische Hypertonie mit aufgepfropfter Präeklampsie (CHPE) [1].

Tabelle 2: Klassifikation hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen nach NHBPEP [1, 19]

Klassifikation	Definition
Hypertonie: erhöhte Blutdruckwerte $\geq 140$ mmHg systolisch und/oder $\geq 90$ mmHg diastolisch bei $\geq 2$ Messungen im Zeitabstand von mindestens 6 Stunden Proteinurie: Nachweis von $\geq 0,3$ g Protein im 24-Stunden-Sammelurin	
Chronische Hypertonie	nachweisbare Hypertonie beginnend vor der Gravidität oder $\leq 20$ . SSW
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)	Beginn der Hypertonie nach der 20. SSW, keine Proteinurie
Präeklampsie	nachweisbare Hypertonie und Proteinurie nach der 20. SSW
Mild	milde oder moderate Hypertonie ( $< 160/110$ mmHg) keine mütterliche Symptomatik oder Organbeteiligung
Schwer	schwere Hypertonie ( $\geq 160/110$ mmHg) Multiorganbeteiligung (Lungenödem, Nieren-/ Leberfunktionsstörung, Störung der Hämostase, Krämpfe)
HELLP-Syndrom (Sonderform)	Hämolyse + Thrombozytopenie $< 100$ Gpt/l + pathologisch erhöhte Leberenzyme mit oder ohne Hypertonie/Proteinurie
Eklampsie	nachweisbare Hypertonie und Proteinurie nach der 20. SSW und Krampfleiden ohne andere Ursache
Pfropfpräeklampsie	Nachweisbare Hypertonie beginnend vor der Gravidität oder $\leq 20$ . SSW und: - neuauftretende Proteinurie nach der 20. SSW - Zunahme einer $\leq 20$ . SSW beginnenden Proteinurie - Anstieg der Blutdruckwerte bei bisher gut kontrollierter CH - Thrombozytopenie $< 100.000$ Thrombozyten/mm <sup>3</sup> - pathologischer Anstieg von ALAT und ASAT

**Chronische Hypertonie:** Diese ist definiert als Auftreten eines Bluthochdrucks vor Beginn der Schwangerschaft oder vor der 20. SSW [1, 16, 18]. Eine während der Gravidität erstmals aufgetretene und postpartal über mehr als 12 Wochen persistierende pathologische Blutdrucksteigerung fällt ebenfalls in die Definition der CH [1].

**Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie:** Das Vorliegen einer SIH wird durch die erstmalige Messung hypertoner Blutdruckwerte ab der 20. SSW unter Abwesenheit einer Proteinurie definiert [1, 18]. Bei Hinzukommen weiterer Symptome im Verlauf der Schwangerschaft erfolgt eine Neuordnung der Erkrankung in eine andere Hypertonuskategorie. Bei ca. 15 bis 25 %

der SIH-Patientinnen kommt es in Abhängigkeit vom Gestationsalter zu der Entwicklung einer Präeklampsie [22]. Die abschließende Diagnose kann aus diesem Grund erst post partum erfolgen [1]. SIH ist die häufigste Hypertonusform während der Schwangerschaft [11].

**Präeklampsie:** Präeklampsie ist ein schwangerschaftsspezifischer Symptomkomplex und wird charakterisiert durch das Vorliegen von Proteinurie und Hypertonie. Die klinischen Erscheinungen treten vorwiegend nach der 20. SSW auf. Bei fehlendem Nachweis pathologisch erhöhter Eiweißmengen im Urin ist bei einem kombinierten Auftreten einer Hypertonie mit organischen Symptomen eine Präeklampsie zu vermuten [1]. Zu typischen Organdysfunktionen zählen Kopfschmerzen, Eintrübung der Wahrnehmung, Krampfneigung, Lungenödeme, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, abdominale Beschwerden und der laborchemische Nachweis geringer Thrombozytenzahlen und erhöhter Leberenzyme [1, 11]. Bei Vorliegen einer schweren Hypertonie ( $\geq 160/110$  mmHg) und Beteiligung ein oder mehrerer Organsysteme handelt es sich um eine schwere Ausprägung [11, 19, 21]. Bei mild oder moderat erhöhten Blutdruckwerten ohne Organsymptomatik wird die Präeklampsie als mild bezeichnet [22]. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik im Verlauf der Gravidität erfolgt eine Einteilung der Präeklampsie in früh- und spätbeginnend (early/late onset preeclampsia). Bei Erkrankungsbeginn vor der vollendeten 34. SSW wird in der Regel von einer early onset Präeklampsie gesprochen, danach von einer late onset Präeklampsie [21, 23, 24].

**HELLP-Syndrom:** Das Akronym HELLP wird definiert durch die Trias Hämolyse (hemolysis (H)), erhöhte Leberwerte (elevated liver enzymes (EL)) und Thrombozytopenie (low platelets (LP)) [19]. Es müssen nicht alle Faktoren zeitgleich auftreten [22]. Bei 5 bis 15 % der Fälle fehlt eine Proteinurie und bei bis zu 20 % weisen die Patientinnen normotone Blutdruckwerte auf [25]. Hypertonie und/oder Proteinurie sind somit nicht zwingend für die Diagnose eines HELLP-Syndroms erforderlich [19, 26, 27, 28]. Das Syndrom gilt als Komplikation einer Präeklampsie und geht mit erhöhtem Risiko für Mutter und Kind einher [12, 25].

**Eklampsie:** Das Hinzukommen von Krämpfen bis hin zur Bewusstlosigkeit bei einer Patientin mit bereits symptomatischer Präeklampsie im Schwangerschaftsverlauf oder postpartal wird als Eklampsie bezeichnet. Die neurologischen Symptome dürfen keiner anderen Ursache zugeordnet werden können [1, 29]. Eine sichere Diagnose kann bei Vorhandensein von Hypertonie, Proteinurie, generalisierten Ödemen und Krampfanfällen gestellt werden [29]. Es werden unterschiedliche Ausprägungen von einer leichten Symptomatik ohne Proteinurie und Ödeme bis hin zu schweren Formen beschrieben. Aus diesem Grund ist als wichtigstes Merkmal für die Definition der Hypertonus zu sehen [29].

**Pfropfpräeklampsie:** Bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie kann es im Verlauf der Schwangerschaft bei bis zu 25 % der Fälle zum Auftreten präeklampsiespezifischer Symptome kommen [30]. Eine genaue Beobachtung der Schwangeren ist zur frühzeitigen Erkennung neuauftretender Beschwerden von besonderer Wichtigkeit. Typische Kriterien für die Entwicklung einer Pfropfpräeklampsie sind das Neuauftreten einer signifikanten Proteinurie ab der 20. SSW sowie die Verschlechterung der klinischen Symptome bei Patientinnen mit Hypertonie und Proteinurie vor der 20. SSW bei vorher gut eingestellten Blutdruckwerten. Auch eine Thrombozytopenie von  $< 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup> und der Anstieg der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT) auf pathologische Werte sind Anzeichen für eine Progredienz der Erkrankung [1].

### 1.1.3 Physiologische Blutdruckveränderungen in der Schwangerschaft

Im ersten Schwangerschaftstrimester kommt es durch zunehmende hormonelle Beeinflussung durch Östrogen zu einer vermehrten Produktion des vasodilatatorisch wirkenden Stickstoffmonoxids und somit zu einem Abfall des systemischen peripheren Gefäßwiderstandes [31, 32]. Der Blutdruck (blood pressure (BP)) berechnet sich aus dem Herzminutenvolumen (cardiac output (CO)) multipliziert mit dem totalen peripheren Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance (SVR)). Die Formel für die Blutdruckberechnung lautet demzufolge  $BP = CO \cdot SVR$ . Eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes hat somit eine Senkung des Blutdrucks zur Folge [33]. Dieser Prozess beginnt bereits in den ersten Wochen der Schwangerschaft. Gleichzeitig kommt es zu einer peripheren Vasodilatation, sodass es bis zur 7. bzw. 8. SSW zu einem Blutdruckabfall von etwa 10% kommt [14, 34]. Eine kompensatorische Erhöhung des Herzminutenvolumens kann dies nur unvollständig ausgleichen. Bis etwa zur 24. SSW [14, 35] ist ein weiterer Abfall der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte um ca. 1 bis 9 mmHg bzw. 12 bis 17 mmHg zu beobachten, wobei die diastolischen Werte stärker betroffen sind [36]. Danach kommt es ab dem Ende des zweiten Trimenons nach dem Erreichen der tiefsten Werte um die 20. bis 24. SSW bis zum Zeitpunkt der Entbindung zu einer Normalisierung des Blutdrucks auf ähnliche Werte wie vor der Gravidität [14, 33, 35, 36].

### 1.1.4 Pathophysiologische Mechanismen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Die genaue Ursache für Schwangerschaftshypertonien ist bisher nicht sicher belegt [1]. Aufgrund einer definitiven Therapie der Präeklampsie durch die Beendigung der Schwangerschaft

und das mögliche Auftreten der Erkrankung bei Blasenmole oder bei postpartaler Retention von Plazentaresten wird der Plazenta in der Pathogenese eine wichtige Rolle zugeschrieben [1, 37, 38, 39]. Bisherigen Erkenntnissen zufolge liegt der Präeklampsie eine fehlerhafte Plazentation zugrunde [1, 37]. Außerdem werden immunologische Prozesse und Wechselwirkungen bzw. Fehlregulationen verschiedener zellulärer endothelialer Mediatoren als Entstehungsursachen diskutiert [12, 40].

Während einer regelrechten Plazentation dringen Zytotrophoblastzellen in die Wand des Uterus ein, um eine Versorgung der embryonalen Strukturen zu erreichen. Es kommt zu einer Integration in das Interstitium der Dezidua und in die Spiralarterien [37]. Durch die zelluläre Invasion der Spiralarterien verändert sich der Aufbau der Gefäßwände von dicken muskelfaserreichen Gefäßen mit kleinem Lumen zu schlaffen sackartigen Gefäßen mit deutlich vergrößertem Durchmesser [1, 41, 42]. Dabei werden muskuläre und elastische Bestandteile der Spiralarterienwände teilweise durch Zellen des extravillösen Trophoblasten ersetzt [37]. In der Folge kommt es zu einer guten Versorgung des plazentaren Gewebes. Bei Patientinnen, die im Verlauf der Schwangerschaft eine Präeklampsie ausbilden, ist die physiologische Umwandlung der Spiralarterien durch die Trophoblasteninvasion gestört [1]. Als Folge bleiben die muskuläre Wand und ein kleines Gefäßlumen erhalten, woraus eine geringere Blutversorgung der Plazenta resultiert [43]. Dieser Prozess ist auch bei intrauteriner Wachstumsretardierung, SIH und chronischer Hypertonie zu beobachten [43, 44].

Die Pathogenese hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen lässt sich in zwei Phasen beschreiben [40]. In der ersten nichtsymptomatischen Phase in den frühen Wochen der Schwangerschaft kommt es zu einer gestörten Plazentation, bei der die Neuausbildung (Remodeling) der uterinen Spiralarterien beeinträchtigt und die Trophoblasteninvasion in die Gefäße verhindert wird [40]. Durch die fehlerhafte Ausbildung der Spiralarterien kommt es zu einer verminderten Blutversorgung der Plazenta, sodass der im Schwangerschaftsverlauf zunehmende Bedarf an arterieller Versorgung nicht gedeckt werden kann. Dies hat eine Unterentwicklung der plazentaren Strukturen zur Folge, wodurch oxidativer Stress auslöst und eine Inflammationskaskade in Gang gesetzt wird. Durch die steigende Hypoxie der Plazenta kommt es in der zweiten Phase zu einer Ausprägung der krankheitstypischen mütterlichen Symptome wie Hypertonie und Proteinurie [40]. Die Veränderungen in der Angiogenese zeigen sich durch eine vermehrte Freisetzung von sFlt-1, welches ein Hemmstoff von PlGF und VEGF ist [45].

Des Weiteren ist eine Beeinflussung der Krankheitsentwicklung durch Veränderungen in der Immunregulation zu vermuten. Vor allem die gestörte Toleranz gegenüber körperfremden embryonalen Bestandteilen der Plazenta ist bei der Plazentation für die Entstehung einer Präeklampsie ausschlaggebend [1]. Im Verlauf einer normalen Plazentation bilden die Zellen des

einwandernden extravillösen Trophoblasten unter anderem das Klasse-I-ähnliche Antigen (class-I-like antigen) HLA-G aus, welches eine mütterliche Immunreaktion verhindert und so eine Immuntoleranz gegenüber der Schwangerschaft ermöglicht [12, 42, 46]. Bei Auftreten einer Präeklampsie werden geringere Mengen an HLA-G durch den Trophoblasten produziert, was eine verstärkte Immunantwort des mütterlichen Organismus hervorruft [42]. Eine genaue Ursache für die verminderte HLA-G-Produktion ist bisher nicht belegt. Eine fehlerhafte Trophoblastendifferenzierung und strukturelle Genmutationen sowie die Beeinflussung durch mikroRNA-Aktivierung werden als Auslöser vermutet [42, 47].

### 1.1.5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Schwangerschaftshypertonien

Begünstigende Faktoren für die Ausbildung einer hypertensiven Erkrankung während der Schwangerschaft sind vielseitig. Vor allem die Entstehungsfaktoren der Präeklampsie wurden gut untersucht, während andere Schwangerschaftshypertonien in der Literatur wenig berücksichtigt werden. Ros et al. konnten ein ähnliches Spektrum an Risikofaktoren sowohl für die SIH als auch die Präeklampsie identifizieren, wobei sich eine stärkere Assoziation dieser Faktoren mit der Präeklampsie zeigte [48]. Im folgenden Überblick über die einzelnen Risikofaktoren werden vor allem die gut belegten und allgemein akzeptierten Risikofaktoren näher erläutert. Faktoren, bei denen der Einfluss auf die Entstehung der Schwangerschaftshypertonien noch nicht sicher beschrieben wurde, werden nicht aufgeführt. Aufgrund der aktuellen Studienlage liegt der Fokus auf dem Krankheitsbild der Präeklampsie.

Tabelle 3: Übersicht über mütterliche Risikofaktoren [19, 49, 50]

Risikofaktoren	
Schwangerschaftsunabhängig	mütterliches Alter > 40 Jahre BMI > 30 Schwangerschaftshypertonus in vorheriger Schwangerschaft familiäre Vorgeschichte chronische Erkrankungen: chronische Hypertonie Diabetes mellitus Hypothyreose Antiphospholipid-Syndrom Hämostase-Störungen chronische Nierenerkrankungen Autoimmunerkrankungen Ethnizität (afroamerikanisch) psychische Belastung
Schwangerschaftsassoziiert	Parität (Nullipara) Mehrlingsschwangerschaft Gestationsdiabetes In-vitro-Fertilisation/Eizellspende



**Mütterliches Alter:** In mehreren Studien zeigte sich ein signifikanter negativer Effekt bei Frauen über 40 Jahren [8, 51]. Bei dieser Altersgruppe war das Risiko für die Ausbildung einer Präeklampsie im Vergleich zu einer jungen Population zwischen 20 und 30 Jahren fast doppelt so groß unabhängig von der Parität [8, 49, 50]. Aus der aktuellen Datenlage US-amerikanischer Studien lässt sich eine Zunahme des Präeklampsie-Risikos um ca. 30% pro zusätzliches Lebensjahr ab einem Alter von 34 Jahren ableiten [52]. Bisherige Annahmen, dass junge Schwangere im Alter bis 18 Jahre ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie aufweisen, konnten bisher nicht bestätigt werden [8, 49, 50].

**Parität:** Erstgebärende konnten in verschiedenen Studien als Risikopatientinnen für die Entwicklung einer Präeklampsie identifiziert werden. Das Risiko verdoppelte bis verdreifachte sich bei Nulliparität im Vergleich zu Pluripara [16, 50]. Es zeigte sich in den Datensätzen, dass Präeklampsie-Patientinnen mit doppelt so großer Wahrscheinlichkeit erstgebärend waren als Frauen ohne Präeklampsie [50]. Luo et al. berechneten ein ca. 2,4-faches Präeklampsie-Risiko bei Erstgravidität [53]. Aus diesem Grund gilt Präeklampsie als typische Erkrankung in der ersten Schwangerschaft [49]. Als ursächlich werden eine fehlerhafte Anpassung des mütterlichen Immunsystems, veränderte Spiegel einiger Angiogenesefaktoren und eine veränderte Wirksamkeit von Insulin vermutet [45, 49, 53]. Wolf et al. konnten eine Abnahme der sFlt-1-Konzentration von der ersten zur zweiten Gravidität zeigen [45]. Die genauen Zusammenhänge zwischen veränderter Angiogenese und gestörter Immunregulation müssen jedoch noch in weiteren Studien genauer untersucht werden [53].

**Mehrlingsschwangerschaft:** Das Risiko für Präeklampsie und SIH ist bei Mehrlingsschwangerschaften erhöht und steigt mit zunehmender Anzahl der Feten [51, 54, 55]. Komplikationen dieser Erkrankungen treten im Vergleich zu Einlingsgraviditäten frühzeitiger und in stärkerer Ausprägung auf [51]. Nach Caritis et al. werden ca. 14 % aller Mehrlingsschwangerschaften durch Präeklampsie kompliziert [30]. Eine Zwillingschwangerschaft erhöht das Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie beinahe um das Dreifache [50, 56], unabhängig von Chorionizität und Mono- oder Dizygotie [57, 58]. Die Ursache für das gehäufte Auftreten wird auf die vermehrte Menge an plazentarem Gewebe im mütterlichen Organismus und damit vermehrt sFlt-1 zurückgeführt, welches eine verstärkte Antwort des Immunsystems auslöst [49, 59]. Eine andere Begründung liegt in der Steigerung des Risikos durch das Vorliegen von mehr paternalem genetischen Material als bei einer Einlingsschwangerschaft [49].

**Hypertonus in vorheriger Schwangerschaft:** Schwangere Frauen mit einer Präeklampsie oder einer anderen Form der schwangerschaftsassozierten Hypertonie in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko für die wiederholte Ausbildung einer solchen oder ähnlichen Erkrankung [19]. Duckitt et al. beschrieben ein siebenfach erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten einer



Präeklampsie in der Folgeschwangerschaft nach Diagnostik einer solchen in der ersten Schwangerschaft [16, 50]. Das allgemeine Wiederholungsrisiko für eine Präeklampsie liegt im Mittel bei 14 % mit erhöhtem Risiko bei schweren im Vergleich zu milden Verläufen und in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung [19, 49, 51, 60, 61, 62]. Frauen mit einem wiederholten Auftreten einer Präeklampsie entwickeln eher schwere Verlaufsformen und häufiger Komplikationen als Erstgebärende [63]. Im Falle einer Gestationshypertonie ist das Wiederholungsrisiko in einer folgenden Schwangerschaft für das gleiche Krankheitsbild mit 16 - 47 % und für Präeklampsie mit 2 - 7 % beschrieben worden [7, 18, 19]. Das Risiko für die erneute Entwicklung einer Eklampsie in einer Folgegravidität beträgt ca. 2 %. Die Häufigkeit einer Präeklampsie bei einer nächsten Schwangerschaft liegt im Allgemeinen bei 25 % mit erhöhtem Risiko bei Eklampsiebeginn im zweiten Trimenon [19, 29]. Für ein HELLP-Syndrom liegt das Wiederholungsrisiko in Deutschland bei ca. 12,8 %. Das nachfolgende Auftreten einer Präeklampsie wurde mit 16,2 % und mit 14,2 % für eine alleinige Gestationshypertonie beschrieben [19, 64].

**Chronische Hypertonie:** Vorbestehende chronisch erhöhte Blutdruckwerte stellen nicht nur selbst ein erhöhtes Risiko für den Schwangerschaftsverlauf und die Morbidität von Mutter und Kind dar, sondern begünstigen zusätzlich die Entwicklung einer Präeklampsie [9]. In einer Studie von Davies et al. fiel eine Häufung von CH bei Präeklampsie-Patientinnen im Vergleich zu nicht betroffenen Schwangeren auf [65]. Bei Frauen mit aufgepfropfter Präeklampsie treten signifikant erhöhte Raten für maternale und perinatale Morbidität, fetale Wachstumsretardierung, Frühgeburlichkeit vor Abschluss der 32. SSW und Sectio casearea auf [9, 66].

**Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes:** Diabetes ist ein häufig beschriebener Risikofaktor für Präeklampsie [13, 48, 50]. Das Präeklampsie-Risiko liegt bei 14 bis 21 %, zunehmend mit Erkrankungsdauer und Schwere der diabetischen Folgeschäden [51]. Bei Kombination von Diabetes und Präeklampsie ist die perinatale Mortalität erhöht (60 Todesfälle von 1000 Lebendgeburten bei Präeklampsie mit Diabetes im Vergleich zu 3,3 Todesfällen von 1000 Lebendgeburten bei Diabetes) [51, 67]. Eine, wenn auch weniger ausgeprägte Assoziation von Diabetes mellitus und SIH konnte ebenfalls gezeigt werden [48].

**Weitere chronische Erkrankungen:** Auch einige andere chronische Erkrankungen gelten als Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Hypertonien. Dazu gehören die latente sowie die manifeste Hypothyreose, die mit Hypertonien in der Schwangerschaft in Zusammenhang gebracht werden konnten [68]. Außerdem konnten Störungen der Hämostase, beispielsweise Protein-S-Mangel, APC-Resistenz und Hyperhomozysteinämie, gehäuft bei Präeklampsie-Patientinnen nachgewiesen werden [69]. Das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern wie Anticardiolipin-Antikörpern und/oder Lupus-Antikoagulanzen beim Anti-

phospholipid-Syndrom und systemischen Lupus erythematoses steigert das Präeklampsie-Risiko signifikant [50, 70, 71]. Die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen ist in der Schwangerschaft gering. Ursachen für chronische Nierenschäden sind laut Ramin et al. Diabetes mellitus Typ 1, Glomerulonephritis, Hypertonie, Lupusnephritis, IgA-Nephropathie und polyzystische Nierenerkrankungen [72]. Aufgrund des erhöhten Erkrankungsalters, verminderter Fertilität und frühzeitiger Aborte bei mittelgradiger und schwerer Niereninsuffizienz besteht die von Nierenerkrankungen betroffene Schwangerenpopulation eher aus Frauen mit leichten Nierenfunktionseinschränkungen [72]. Hier kommt es gehäuft zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden Bluthochdrucks und der Ausbildung einer Präeklampsie [72].

**Adipositas:** Insgesamt zeigten Studien in der Vergangenheit eine allgemeine Erhöhung des Risikos für CH, SIH und Präeklampsie bei erhöhtem BMI vor Schwangerschaftsbeginn [48, 50, 73, 74]. Für Präeklampsie beträgt dieser Effekt das 2,5- bis 5-Fache im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen [13]. Die Gewichtszunahme im Intervall zwischen zwei Schwangerschaften erhöht ebenfalls das Risiko für eine Hypertonie in der folgenden Gravidität [75]. Dies trifft auch für normalgewichtige Frauen zu [75]. Die Wirkmechanismen des Zusammenhangs zwischen einem BMI > 30 und Präeklampsie sind bisher nicht genau untersucht, allerdings werden Entzündungsprozessen und -mediatoren wie oxidativem Stress und C-reaktivem Protein (CRP), sowohl bei Fettleibigkeit als auch Präeklampsie dokumentiert, Bedeutung in der Pathogenese zugeschrieben [73, 76, 77, 78]. Der Zusammenhang zwischen BMI und Hypertonie wird durch mehrere Confounder beeinflusst. Übergewichtige Patientinnen sind häufig höheren Alters und weisen ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines chronischen Hypertonus auf [50]. Trotz dieser Einflussgrößen wurde die Verbindung zwischen Körpergewicht und Hypertonie in vergangenen Studien offensichtlich [50].

**Psychische Belastung:** Shamsi et al. konnten eine Assoziation zwischen psychischem Stress während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Präeklampsie aufzeigen [79]. Auch gelten Depressionen und Angststörungen sowie ein belastendes Arbeits- und Familienumfeld als Risikofaktoren [79, 80, 81]. Landsbergis et al. konnten eine Verbindung zwischen beruflichem Stress und im Speziellen Gestationshypertonie feststellen, während Leeners et al. nur für Präeklampsie und HELLP-Syndrom (2,1-fache bzw. 1,6-fache Risikoerhöhung) signifikante Unterschiede im Vergleich zu einer Kontrollpopulation in Bezug auf die psychische Belastung der Schwangeren fanden [26, 81]. Pathophysiologisch wird dem Bluthochdruck als nachgewiesenem stressbeeinflussten Hauptsymptom eine wichtige Rolle zugewiesen [82, 83].

**Ethnizität:** In mehreren Studien wurde ein gehäuftes Auftreten von Präeklampsie bei Frauen schwarzafrikanischer Abstammung im Vergleich zu hellhäutigen und lateinamerikanischen Schwangeren beobachtet [84, 85]. Sibai et al. berichteten über ein zweimal so großes Risiko für

Präeklampsie und eine größere Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsunabhängige Hypertonie bei afroamerikanischen im Vergleich zu hellhäutigen Frauen [84]. Frauen anderer ethnischer Herkunft, wie beispielsweise aus asiatischen und mediterranen Ländern, haben ebenfalls ein – wenn auch nicht signifikant – erhöhtes Risiko [49, 85].

**Familiäre Vorbelastung:** Bei Präeklampsie bei Verwandten ersten Grades in der Anamnese verdreifacht bis vervierfacht sich das PE-Risiko bei der untersuchten Schwangeren [50, 86, 87]. Steinhard et al. beschrieben bei Erstgebärenden eine generelle Risikoerhöhung um das Vierfache bei einer Präeklampsie-Vorgeschichte der Mutter und um ca. das Sechsfache bei Erkrankung der Schwester [51]. Eine familiäre Häufung ohne spezifisches Vererbungsmuster konnte festgestellt werden [88]. Trogstad et al. führten als Einflussfaktoren ähnliche Umfeldfaktoren und Genkonstellationen bei Mitgliedern derselben Familie auf [49].

**In-vitro-Fertilisation/Eizellspende:** Reproduktionsmedizinische Behandlungen sind mit einem erhöhten Risiko für gestationsassoziierte Hypertonien verbunden [89, 90]. In mehreren Studien konnte eine Verbindung zwischen auf Eizellspende und In-vitro-Fertilisation basierenden Schwangerschaften und Schwangerschaftshypertonien hergestellt werden [89, 90]. Die pathophysiologischen Zusammenhänge konnten bisher nicht dargestellt werden. Vermutet wird eine Beeinflussung durch die reproduktionsmedizinischen Behandlungsmethoden selbst, aber auch durch immunologische Mechanismen und besondere Charakteristika (beispielsweise Infertilität) bei der Patientinnenpopulation der Kinderwunschprechstunde [90, 91].

#### 1.1.6 Vorhersage, Screening und Diagnostik

Aufgrund der großen Relevanz hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft im klinischen Alltag wurden in den letzten Jahren mehr als 100 Methoden zu deren Vorhersage untersucht. Bisher konnte jedoch kein aussagekräftiger Test entwickelt werden [51, 92]. Zur Abschätzung des individuellen Risikos wird deshalb eine Kombination aus anamnestischen Angaben, Blutdruckwerten, biochemischen Markern und Ergebnissen der Dopplersonografie der uterinen Gefäße genutzt [93, 94]. Einer Metaanalyse von Cnossen et al. von 2008 zufolge war ein erhöhter Pulsatilitätsindex mit einhergehendem Notching im zweiten Trimenon das beste Vorhersageindiz bei Frauen mit geringem und hohem Präeklampsie-Risiko [95]. Bisher gibt es in Deutschland keine Empfehlung für eine Routine-Doppleruntersuchung bei allen Schwangeren, sodass dieses Verfahren speziellen Indikationen vorbehalten bleibt [96, 97, 98]. In Deutschland liegt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) über „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftser-

krankungen“ vom Dezember 2013 vor [19]. Hier werden zur Risikoabschätzung der Schwangeren im ersten und zweiten Trimenon gezielte anamnestische Fragestellungen und körperliche Untersuchungen empfohlen. Im Rahmen der alle vier Wochen und in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten alle zwei Wochen stattfindenden Vorsorgeuntersuchungen werden routinemäßig Blutdruck, Körpergewicht und Mittelstrahlurin erfasst. Bei Auffälligkeiten werden weitere diagnostische Maßnahmen empfohlen [99]. Die Mutterschaftsrichtlinien schreiben insgesamt drei Ultraschall-Screeninguntersuchungen während der Zeiträume von 8+0 bis 11+6 SSW, 18+0 bis 21+6 und 28+0 bis 31+6 SSW vor. Bei Verdacht auf eine hypertensive Erkrankung ist ab der zweiten Schwangerschaftshälfte in die Vorsorge eine Dopplersonografie zur weiteren Diagnostik zu integrieren [99]. Entsprechende Untersuchungen im ersten Trimenon sind eher selten und werden gegebenenfalls im Rahmen eines erweiterten Ersttrimesterscreenings durchgeführt [94].

**Screening im I. Trimenon:** Im ersten Trimenon kann die anamnestische Erfassung mütterlicher Risikofaktoren gemeinsam mit biophysikalischen Daten (Pulsatilitätsindex der Aa. uterinae und mittlerer arterieller Blutdruck) sowie biochemischen Risikomarkern (PIGF, PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A)) im Rahmen des erweiterten Ersttrimester-Screenings in der 11. bis 13. SSW bei Verdacht auf fetale Fehlbildungen zu einer individuellen Risikoeinschätzung führen [19, 94, 100]. Durch die Kombination der oben genannten Parameter können für die Early-Onset-Präeklampsie Erkennungsraten von 93,4 % bzw. 96,3 % bei einer Rate falsch-positiver Werte (FPR) von 5 % bzw. 10 % ermöglicht werden [19, 101, 102]. Die Raten für die Früherkennung einer Late-Onset-Präeklampsie sind bei 37,8 % für eine FPR von 5 % bzw. 53,6 % für eine FPR von 10 % und damit weniger gut [101].

**Screening im II. Trimenon:** Die Messung des mittleren Pulsatilitätsindex alleine oder zusammen mit der postsystolischen Inzisur, welche auch als Notching bezeichnet wird, wird im zweiten Trimenon bei Verdacht auf eine hypertensive Erkrankung als bester Wert für die Erkennung einer Präeklampsie empfohlen [19, 94, 95, 103]. Das postsystolische Notching der Aa. uterinae gilt als zuverlässiger Vorhersagemarker für die Präeklampsie, weist aufgrund seiner großen Subjektivität jedoch eine hohe Fehlerquote auf [19]. Auch im zweiten Trimenon kann durch die Einbeziehung biochemischer Faktoren wie sFlt-1 und PIGF bei auffälligem Dopplerbefund eine genauere prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs erfolgen [19, 94]. Ansteigende Konzentrationen von sFlt-1 und abfallende PIGF-Werte sind hinweisend auf die Entwicklung einer Präeklampsie [104]. Verlohren et al. nutzten den s-Flt-1/PIGF-Quotienten zur Vorhersage des Präeklampsierisikos im Vergleich zu normotensiven Schwangeren und Frauen mit chronischer oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie [105]. Bei Werten  $< 85$  war den Autoren zufolge mit dem Auftreten einer Präeklampsie innerhalb der nächsten Woche nicht zu rechnen,

während Werte  $> 85$  auf die Manifestation dieser Erkrankung innerhalb der nächsten vier Wochen schließen ließen [105].

Basierend auf den oben beschriebenen Hauptcharakteristika der schwangerschaftsassozierten Bluthochdruckerkrankungen ist die Untersuchung auf Hypertonie und Proteinurie von besonderer Wichtigkeit [15]. Zur genaueren Differenzierung einer Hypertonie kann zur weiteren Abklärung eine 24-Stunden-Blutdruckmessung herangezogen werden. Differenzialdiagnostisch lassen sich auf diese Weise psychische Einflüsse, Auswirkungen auf den zirkadianen Rhythmus und Therapieerfolg antihypertensiver Behandlungen abgrenzen [19, 106]. Des Weiteren sollte bei der körperlichen Untersuchung auf das Vorhandensein von Ödemen geachtet werden. Da Ödeme auch bei unauffälligen Schwangerschaften auftreten können, sind diese erst bei rascher Verstärkung und demzufolge starker Gewichtszunahme oder Ausbildung eines Gesichtsoedems bedeutsam für die Diagnose und Prognose [1, 19]. So kann bei rascher Ödemausbildung in Kombination mit Proteinurie auch ohne Hypertonie eine Eklampsie auftreten [19]. Aufgrund der krankheitstypischen Veränderungen hämatologischer Parameter bei einer Präeklampsie sollten laborchemische Untersuchungen von Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leberenzymen, Bilirubin, Harnsäure, Kreatinin und Haptoglobin erfolgen [1, 19]. Weitere Gerinnungstests können bei Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung eingesetzt werden. Charakteristisch für das HELLP-Syndrom und deshalb von besonderer Bedeutung sind Thrombozytenzahl (erniedrigt), Leberenzyme (ASAT, ALAT; erhöht) und Bilirubin (erhöht), Haptoglobin (erniedrigt), Hämoglobin (erniedrigt), LDH (erhöht) und ein auffälliger Blutausschlag mit Fragmentozyten als Zeichen der Hämolyse [19, 25].

#### 1.1.7 Komplikationen und Risiken

Die mütterliche Todesursachenstatistik der World Health Organization (WHO) von 2006 setzt gestationsassozierte Hypertonien in Lateinamerika und der Karibik mit ca. 25 % an die erste, in Industrieländern mit ca. 16 % an die zweite Stelle [4]. Besondere Bedeutung kommt dabei der Präeklampsie bzw. Eklampsie zu, die weltweit für mehr als 12 % der mütterlichen Todesfälle ursächlich ist und mindestens 70.000 Sterbefälle pro Jahr bedingt [6, 19]. Potenziell tödliche Komplikationen für die Mutter sind disseminierte intravasale Gerinnung, zerebrale Blutung, Leberversagen, akutes Nierenversagen und Eklampsie. Für das Kind stellen vor allem plazentare Insuffizienz und Plazentalösung relevante Risiken dar [1, 13, 29]. Im Langzeitverlauf zeigt sich bei den Patientinnen eine Häufung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, kardiovaskulärer Morbidität und Hypertonie Monate bis Jahre nach einer durch Präeklampsie pathologisch verlaufenden Schwangerschaft [13, 93].

Einer britischen Studie über perinatale Sterblichkeit von 2009 zufolge lag bei 5 % der Totgeburten ohne kongenitale Fehlbildungen eine Präeklampsie vor [18, 107]. Die kindliche perinatale Mortalität ist bei Präeklampsie erhöht [13]. Bei 8 - 10 % der Frühgeburten ist eine Hypertonie ursächlich, bei schwerer Präeklampsie kommt eine Frühgeburt sogar in der Hälfte aller Fälle vor [18]. Auch milde Hypertonien sind mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtslichkeit verbunden [15]. SGA und IUGR werden bei Hypertonien während der Schwangerschaft ebenfalls gehäuft beobachtet [15, 18].

#### 1.1.8 Therapie

Die Therapie einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft richtet sich nach Pathogenese, Form und Ausprägung der Hypertonie. Abhängig von der Hypertonusform und der zu erwartenden Zunahme der Symptome im Verlauf der Gravidität sollte die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie zugunsten einer Schwangerschaftsprolongation gegenüber einer Schwangerschaftsbeendigung individuell getroffen werden.

Nach der Diagnose einer Hypertonie gilt es neben der Entscheidung über die Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären Behandlung auch die Wahl einer geeigneten Therapie zu treffen. Bei einer kooperativen Patientin mit Blutdruckwerten von weniger als 150 mmHg systolisch bzw. 100 mmHg diastolisch sowie milder Symptomatik ohne Proteinurie und ohne Risiken kann bei guter ambulanter Betreuung mit wöchentlichen Verlaufskontrollen auf eine stationäre Behandlung verzichtet werden [18, 19]. Ambulant werden engmaschige Blutdruck-, Körpergewicht- und Proteinuriekontrollen durchgeführt und die kindliche Entwicklung mithilfe von Ultraschall-, Doppler- und CTG-Untersuchungen verfolgt [18, 19]. Therapeutisch stehen die Reduktion von Stressfaktoren und die körperliche Schonung im Vordergrund [19]. Bei chronischer Hypertonie ist eine Reduktion der täglichen Speisesalzaufnahme auf maximal 5 - 6 g pro Tag zu erwägen [19, 108]. Als alleinige Maßnahme zur Prävention und Therapie ist die Kochsalzreduktion jedoch nicht anzuraten [18]. Indikationen für die stationäre Aufnahme sind das Vorliegen einer schweren Hypertonie bzw. einer milden Ausprägung bei zusätzlichem Vorhandensein von weiteren Risikofaktoren, Präeklampsie, Hinweise auf Komplikationen im Sinne einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms und Anhaltspunkte für eine fetale Bedrohung [19].

Allgemeines Therapieziel ist die Blutdruckreduktion auf < 150 mmHg systolisch und 80 - 100 mmHg diastolisch, um das Schwangerschaftsoutcome zu verbessern [18, 19]. Bei der Akuttherapie eines konvulsiven Anfalls bei Eklampsie stehen die Sicherung respiratorischer und kardiovaskulärer Funktionen wie auch der Schutz vor Verletzungen im Vordergrund [29].



**Antihypertensive Therapie:** Der Vorteil einer Pharmakotherapie ergibt sich durch die Prävention zerebraler und kardiovaskulärer Komplikationen bei der Mutter [19, 93]. Sie kommt bei unzureichender Wirksamkeit der antihypertensiven Allgemeinmaßnahmen zum Einsatz. Ein präventiver Effekt auf die Ausbildung und Schwere einer Präeklampsie ist Antihypertensiva nicht zuzuschreiben [15]. Für das Kind konnte bisher ein nur geringer positiver Effekt durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung festgestellt werden [93]. Negative Auswirkungen auf das fetale Wachstum durch den therapeutisch verursachten mütterlichen Blutdruckabfall können nicht ausgeschlossen werden [109]. Aufgrund der unklaren Beeinflussung der fetalen Entwicklung durch eine medikamentöse Therapie sollte die Indikation streng gestellt und erst ab dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten  $\geq 150$  mmHg systolisch bzw.  $\geq 100$  mmHg diastolisch, spätestens jedoch ab 160 mmHg systolisch und/oder 110 mmHg diastolisch, begonnen werden [18, 19]. Die Verordnung antihypertensiver Medikamente sollte immer im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfolgen, um eine engmaschige Beobachtung von Mutter und Kind in Bezug auf Blutdruckverlauf, Therapieerfolg und Komplikationen zu gewährleisten [18, 19]. Bei Erstbehandlung einer schweren Hypertonie sollte eine CTG-Überwachung erfolgen, um starke Blutdruckabfälle und eine damit verbundene Minderversorgung des Feten rechtzeitig zu erkennen [19]. Einen Sonderfall bilden Patientinnen mit einer chronischen Hypertonie, welche bei Kinderwunsch schon rechtzeitig vor der Gravidität mit einer geeigneten Medikation mit Zulassung während der Schwangerschaft eingestellt werden sollten [18]. In Deutschland ist  $\alpha$ -Methyldopa wegen seiner positiven Wirkung auf die uteroplazentare und fetale Hämodynamik das Medikament der ersten Wahl [19, 110]. Für die Langzeitbehandlung können mit eingeschränkter Indikation auch der Kalzium-Antagonist Nifedipin und  $\beta$ 1-selektive-Rezeptorblocker wie Metoprolol eingesetzt werden [19, 93]. Für ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Antagonisten bestehen Kontraindikationen [15, 19, 93]. Bei einer insuffizienten Einstellung mit oralen Antihypertensiva oder Zeichen eines hypertensiven Notfalls mit akuter schwerer Hypertonie über mindestens 15 Minuten und Anzeichen daraus resultierender Organschädigungen liegt eine schwere Schwangerschaftshypertonie vor [19]. Diese schwere Form erfordert eine sofortige Blutdrucksenkung und wird in Deutschland mit Nifedipin und dem  $\alpha$ 1-Adrenozeptor-Antagonisten Urapidil behandelt. Beide Medikamente werden im Off-Label-Use verwendet, worüber die Patientin vor der Gabe aufgeklärt werden und einwilligen muss [19, 111]. Als weiteres Medikament in der Akuttherapie der schweren Hypertonie kann Dihydralazin eingesetzt werden. Wegen des im Vergleich zu Nifedipin häufigeren Auftretens fetaler Komplikationen und mütterlicher Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen ist der Stellenwert dieses Medikaments im Vergleich zu anderen Substanzen fraglich [19, 112].

**Antikonvulsive Therapie:** Sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Therapie der Eklampsie ist die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat in Deutschland das Mittel der ersten Wahl [19].

Auch hier sollte eine intensive Überwachung der Schwangeren erfolgen. Als Verlaufsparemeter eignen sich die Atemfrequenz ( $\geq 12$  Atemzüge/min), der Reflexstatus und die renale Ausscheidung ( $\geq 100$  ml innerhalb von 4h) [19]. Als Antidot im Falle einer Überdosierung sollte Kalzium für die intravenöse Gabe verfügbar sein [19].

Tabelle 4: Medikamentöse Therapien der schwangerschaftsassozierten Hypertonie [15, 18, 19, 29, 113]

Antihypertensive Therapie	Medikament	Dosierung
Langzeittherapie	$\alpha$ -Methyldopa	250 - 500 mg p.o. 2 - 4 x/Tag
	Metoprolol	25 - 100 mg p.o. 2 x/Tag
	Nifedipin retard	20 - 60 mg p.o. max. 120 mg/d
Akuttherapie	Nifedipin	initial 5 mg p.o. ggf. Wiederholung nach 20 min
	Urapidil	initial 6,25 mg langsam i.v. danach 3 - 24 mg/h (Perfusor)
	Dihydralazin	initial 5 mg langsam i.v. danach 2 - 20 mg/h (Perfusor)
Antikonvulsive Therapie	Medikament	Dosierung
	Magnesiumsulfat	initial 4 - 6 g i.v. in 15 - 20 min Erhaltungsdosis: 1 g/h i.v. über 24 h

**Beendigung der Schwangerschaft:** Die Entscheidung zur Beendigung der Gravidität richtet sich nach der Prognose einer Schwangerschaftsprolongation. Bei Patientinnen mit CH oder SIH und Blutdruckwerten von weniger als 160/100 mmHg mit oder ohne antihypertensive Therapie sollte vor Vollendung der 37. SSW keine Geburtseinleitung erfolgen, um eine Frühgeburtlichkeit mit erhöhter kindlicher Morbidität zu vermeiden [19, 114, 115]. Danach sollte die Indikation für die Beendigung der Gravidität gemeinschaftlich von einem erfahrenen Geburtshelfer und der Mutter gestellt werden [18]. Im Fall einer schweren therapieresistenten Hypertonie kann die Schwangerschaft auch vorzeitig beendet werden [18]. Die einzige Möglichkeit der kausalen Therapie einer Präeklampsie bzw. Pfropfpräeklampsie ist die Entbindung, da die Plazenta in der Pathogenese eine grundlegende Rolle spielt [1, 19]. Eine Entscheidung für eine sofortige Entbindung oder die Schwangerschaftsprolongation mittels medikamentöser Therapieoptionen wird im Wesentlichen durch das Schwangerschaftsalter und den Zustand von Mutter und Kind bestimmt. Hier sind regelmäßige sonografische und laborchemische Verlaufskontrollen notwendig. Zusätzlich können biochemische Marker wie der s-Flt-1/PlGF-Quotient zur Entscheidungsfindung einbezogen werden [105]. Bei Auftreten eines HELLP-Syndroms als Komplikation der Präeklampsie sollte die Gravidität je nach Symptomatik großzügig beendet werden [28]. Alternativ stehen hier als Therapieoptionen präpatale Plasmapherese, Immunsuppression mittels Glukokortikoiden, antithrombotische Medikation und NO-Donatoren zur Verfügung [116].



Im Regelfall wird ab der vollendeten 37. SSW eine Geburt innerhalb von 24 bis 48 Stunden empfohlen [18]. Bis zur vollendeten 34. SSW sollte eine konservative Behandlung gegebenenfalls mit Durchführung einer Lungenreifeinduktion unter kontinuierlicher Überwachung in einem Perinatalzentrum erfolgen, danach ist die Entscheidung für eine Geburtseinleitung bis zur 36+6. SSW fallabhängig zu treffen [18, 19]. Abzuwägen ist das Risiko des Abwartens gegenüber den Risiken einer Frühgeburt [19]. Vor Vollendung der 24. SSW sollte die Entscheidung über die Schwangerschaftsfortsetzung vom gesundheitlichen Zustand der Mutter abhängig gemacht werden [19]. Mütterliche Indikationen für eine Beendigung der Gravidität sind eine schwere therapieresistente Hypertonie, Eklampsie, akute Organfunktionsstörungen und eine disseminierte intravasale Gerinnung [19]. Eine vaginale Entbindung ist bei einem stabilen Zustand von Mutter und Kind unter engmaschiger Überwachung auch bei  $\leq 34$ . SSW möglich [93, 117]. Bei Präeklampsie kann dieser Entbindungsmodus zusätzlichen körperlichen Stress für die Mutter, wie bei einem Kaiserschnitt, vermeiden [1]. Eine Einleitung kann unabhängig vom Reifegrad der Zervix durchgeführt werden, der Erfolg steigt jedoch mit zunehmendem Schwangerschaftsalter und Bishop-Score der Zervix [1, 93, 117]. Kann eine zeitnahe vaginale Entbindung nicht gewährleistet werden, ist eine Sectio caesarea durchzuführen [1].

#### 1.1.9 Prävention

Zu bisher untersuchten Präventionsmaßnahmen für schwangerschaftsassozierte Hypertonien zählen diätetische Maßnahmen wie die Ergänzung von Vitamin C und E, Zink, Kalzium, Magnesium, Fischöl, aber auch prophylaktische Gaben von Medikamenten wie niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, Antihypertensiva, Diuretika und Heparin [12, 118]. Bisher konnten durch diese Maßnahmen keine oder nur geringe präventive Effekte in der Prophylaxe der Präeklampsie dokumentiert werden und sind deshalb nicht zu empfehlen [12, 18, 118]. Eine fallabhängige Prophylaxe mit oralem Kalzium und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ist möglich [19, 119]. Für die orale Kalziumgabe konnte bei Hochrisikopatientinnen und Frauen mit einer regional bedingten geringen Kalziumzufuhr ein positiver Effekt aufgezeigt werden [119]. Die WHO empfiehlt eine tägliche orale Gabe von 1,5 - 2 g Kalzium bei Schwangeren mit einer geringen diätetischen Kalziumzufuhr [119]. Die orale Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) ist derzeit die effektivste Präeklampsie-Prävention in Deutschland [19]. Einer 2007 erschienenen Cochrane-Studie zufolge senkt eine Prophylaxe mit ASS die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit Risikofaktoren um 17 % [120]. Allerdings gibt es widersprüchliche Ergebnisse zu der Wirkung von Acetylsalicylsäure, weshalb ihr präventiver Effekt nicht mit Sicherheit zu bestätigen ist [118]. International wird die Darreichung von  $\leq 75$  mg ASS pro Tag bei Schwan-

geren mit Risikofaktoren ab der 12. SSW angeraten [18]. Die AWMF-Leitlinie von 2013 empfiehlt die Gabe von 75 - 100 mg ASS pro Tag bei Risikopatientinnen beginnend ab der Frühschwangerschaft bis spätestens ab der 16. SSW [19]. Die allgemeine Standarddosis in Deutschland beträgt 100 mg pro Tag bis zur 34+0 SSW [19].

## 1.2 Zusammenfassung bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnisse

### 1.2.1 Der Einfluss von Lebensstilfaktoren der Mutter auf die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie

**Body Mass Index:** Duckitt et al. und Dekker et al. beschrieben Übergewicht als Risiko für die Entstehung von SIH und Präeklampsie [50, 121]. Die Autoren vermuteten durch die fast weltweite Zunahme von Übergewicht und Adipositas eine zunehmende Häufung von Präeklampsiefällen [121]. Sebire et al. konnten in einer vergleichenden Untersuchung von normal- und untergewichtigen Schwangeren mit einem BMI < 20 zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigen, dass das Präeklampsie-Risiko bei Untergewicht verringert war (Odds Ratio 0,76 unter Berücksichtigung relevanter Confounder) [122]. Als Marker für das mütterliche Übergewicht wurde in der Regel der BMI verwendet, der sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) und der Körpergröße in Metern (m) berechnet ( $\text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$ ) [48]. Die eingeschlossenen Werte bezogen sich auf den BMI vor der Schwangerschaft bzw. bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus [48, 50]. Durch die Zunahme des weltweiten Übergewichts ist mit einem vermehrten Auftreten von chronischer Hypertonie zu rechnen, da das Körpergewicht einen Einfluss auf die Entwicklung dieser Erkrankung hat [9, 123].

**Rauchverhalten/ Nikotinabusus:** Rauchen während der Schwangerschaft konnte wiederholt als protektiver Faktor für Präeklampsie und andere schwangerschaftsassozierte Hypertonien aufgezeigt werden [48, 49]. Dieser Effekt ließ sich sowohl für Primi- als auch Multipara sowie Einlings- und Mehrlingsgraviditäten nachweisen [49]. Im Vergleich zu Nichtrauchern lag das relative Risiko laut Mittendorf et al. bei 0,5 bis 0,8 [49, 124]. Das allgemeine Präeklampsierisiko war bei Raucherinnen 32 % geringer als bei Nichtraucherinnen mit Zunahme des präventiven Effekts bei zunehmender konsumierter Zigarettenzahl [125]. Trotz dieses risikomindernden Einflusses wurde von einem schlechteren fetalen Outcome mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei Raucherinnen mit einer Präeklampsie berichtet [126]. Als ursächlich wird eine Modulation der Endothelfunktion mit einhergehender geringer sFlt-1-Konzentration vermutet [127, 128]. Den so verringerten Effekten von sFlt-1 als Rezeptor und Hemmer von VEGF wird in der Pathogenese der Präeklampsie eine wichtige Rolle durch die Förderung der Angiogenese

zugeschrieben, genauso wie der Nicotin-abhängigen Inhibition der Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese und der Stimulation der Stickstoffmonoxid-Freisetzung [125, 129, 130]. Weitere Untersuchungen zur genauen Beurteilung der Zusammenhänge sind jedoch noch erforderlich [131]. England et al. beschrieben ein unverändertes Hypertonus-Risiko bei Frauen, die vor der Schwangerschaft das Rauchen aufgegeben hatten und Nichtraucherinnen, sodass sich temporäre und schwangerschaftsabhängige Effekte des Rauchens vermuten lassen [132].

**Alkoholkonsum:** Eine Studie von North et al. mit 3529 Nullipara mit Einlingsschwangerschaften ergab einen protektiven Effekt bei Alkoholkonsum im ersten Trimenon (adjustiertes Odds Ratio 0,60 bzw. 0,57) [133]. Ähnliche, wenn auch nicht signifikante Ergebnisse zeigte eine weitere Studie von Klonoff-Cohen et al., bei der keine Erhöhung der Präeklampsie-Rate durch Alkoholkonsum gezeigt werden konnte [134]. McCarthy et al. konnten keine Zunahme von Präeklampsie bei geringem bis starkem Alkoholkonsum in der Frühschwangerschaft oder später nachweisen [135]. Erschwerend bei der Untersuchung der Auswirkungen von Alkohol auf die Entstehung einer Präeklampsie ist das oft gemeinsame Auftreten von Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft [134].

#### 1.2.2 Auswirkungen auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf

**Schwangerschaftsdauer:** Ananth et al. konnten für schwangerschaftsassozierte Hypertonien ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit zeigen [136]. Dabei unterschieden sich die Risikodifferenzen für die einzelnen Hypertonusformen. Die Risikodifferenz im Vergleich zu gesunden Schwangeren für extreme Frühgeburtlichkeit < 33. SSW wurde für Patientinnen mit Eklampsie mit 7,1 % und für Frühgeburten zwischen der 33. und 36. SSW mit 9,3 % beschrieben [136]. Die Werte für eine chronische Hypertonie lagen in der gleichen Studie bei 1,6 % und 3,1 % und bei Vorhandensein einer SIH bei 0,4 % und 2,5 % [136]. Chappell et al. bestimmten das Risiko für Frühgeburten < 37. SSW bei CH mit 15 % und bei Propfpräeklampsie mit 51 % [9]. Die von Ferrazzani et al. berechneten Frühgeburtenraten < 32. SSW betragen für Kontrollen 1,2 %, für chronische Hypertonie 7,8 %, für Gestationshypertonie 5,9 %, für Präeklampsie 21,2 % und für Ppropfpräeklampsie 37,2 % [137]. Sibai et al. ermittelten eine Frühgeburtenrate bei Eklampsie von ca. 50 %, 25 % davon < 32. SSW [29]. In einer Studie von Mostello et al. war sowohl bei Frauen mit als auch ohne Präeklampsie in der Index-Schwangerschaft ein geringes Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko in der Folgeschwangerschaft assoziiert [60]. Das Wiederholungsrisiko einer Präeklampsie für termingerechte Entbindungen in der Index-Gravidität lag bei 12 %, während es sich bei Geburten ≤ 28. SSW auf nahezu 40 % erhöhte.

**Entbindungsmodus:** In einer 1991 veröffentlichten US-amerikanischen Befragung von Mitgliedern der Society of Perinatal Obstetricians ergab sich eine geschätzte Kaiserschnitttrate von 73 % bei Schwangerschaften mit Präeklampsie < 32. SSW [138]. In einer Forschungsarbeit von Nassar et al. wurden von 306 Patientinnen mit schwerer Präeklampsie 52,6 % per sectionem entbunden [117]. Bei 47,4 % wurde eine Geburtseinleitung durchgeführt. Von diesen hatten 48,3 % eine vaginale Entbindung mit Raten von 31,6% bei einem Gestationsalter von  $\leq 28$ .SSW und 62,5 % bei > 32. SSW. Bei ca. der Hälfte der Schnittentbindungen nach Einleitung waren pathologische fetale Herztöne als Indikation für die sekundäre Sectio ursächlich. Die geburtshilflichen Daten von 491 Frauen mit einer frühzeitig auftretenden schweren Präeklampsie wurden von Alanis et al. in Hinblick auf Wirksamkeit und Erfolg verschiedener Entbindungsmodi ausgewertet [23]. Nach Einleitung kam es bei 6,7 % in der 24. bis 28. SSW, 47,5 % in der 28. bis 32. SSW und 68,8 % zwischen 32. und 34. SSW zu einer erfolgreichen vaginalen Entbindung. Für die gleichen Gestationsalter waren die Raten für die Durchführung einer elektiven Schnittentbindung bei 73,2 %, 44,8 % und 26,9 %. Bei Patientinnen mit SIH kam es häufiger zur Geburtseinleitung und Entbindung mittels Sectio caesarea im Vergleich zu normotonen Schwangeren [11, 139]. Die Hauptursachen für die Indikation zur Schnittentbindung sind frustrane Einleitung und Dystokie [11].

**Dopplersonografie:** Die Dopplersonografie der uterinen und kindlichen Gefäße gilt als kostengünstige und gut geeignete Früherkennungsdiagnostik für Patientinnen mit erhöhtem Präeklampsie-Risiko [103]. Während in einer unauffälligen Schwangerschaft der Fließwiderstand der Aa. uterinae mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt, ist dieser bei Präeklampsie und IUGR erhöht [140]. Bei einem Großteil der durch eine signifikante Hypertonie erschwerten Graviditäten kommt es zu einer Reduktion der Widerstände in den Aa. uterinae und der A. umbilicalis [141]. Ein erhöhter Pulsatilitätsindex (PI) in der A. uterina und Notching sind Zeichen eines erhöhten uteroplazentaren Gefäßwiderstandes [142]. Für die Berechnung des PI gilt die Formel [(maximale Fließgeschwindigkeit – minimale Fließgeschwindigkeit) / mittlere Fließgeschwindigkeit] mit einem Cut-off entsprechend der Schwangerschaftswoche (vgl. Abbildung 1) [142].

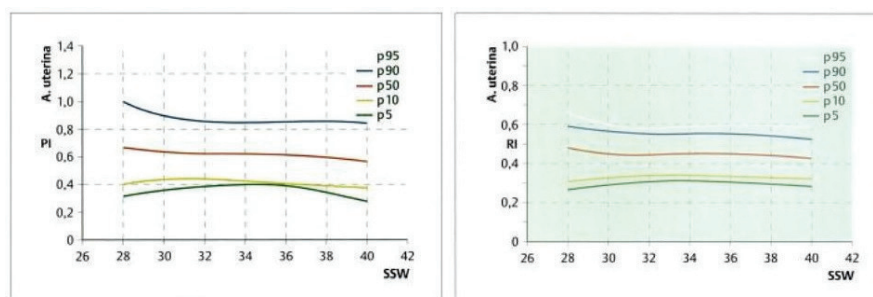


Abbildung 1: Entwicklung von Pulsatilitätsindex (PI) und Resistance-Index (RI) der A. uterina im Verlauf der Schwangerschaft [143]

### 1.2.3 Beeinflussung des mütterlichen Outcomes durch Schwangerschaftshypertonien

Das allgemeine Schwangerschaftsoutcome ist vom Gestationsalter bei Erkrankungsbeginn, dem Schweregrad der Symptome, der Art und Wirksamkeit der Therapie und dem Vorhandensein von Nebenerkrankungen abhängig. Eine SIH bildet sich häufig erst ab der 37. SSW aus, sodass das Outcome von Mutter und Kind dem von normotensiven Schwangerschaften ähnelt [11]. Ähnliches gilt für milde Ausprägungen der Präeklampsie nach der 36. SSW [11, 12].

**HELLP-Syndrom und Eklampsie:** Sibai et al. gaben die Häufigkeit des Auftretens einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder eines HELLP-Syndroms als Komplikation einer Präeklampsie mit 10 - 20 % an [12]. Hypertonie und Proteinurie können fehlen [28]. Das Risiko für die mütterliche Sterblichkeit nimmt bei Auftreten eines HELLP-Syndroms zu [2]. 83,3 % der Todesfälle bei einer manifesten Präeklampsie wurden in einer Studie von Chhabra et al. durch das Hinzukommen eines HELLP-Syndroms bedingt [144]. Das Wiederholungsrisiko einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie für vormals normotensive Frauen liegt nach HELLP-Syndrom bei 19 % für Präeklampsie, 3 % für HELLP-Syndrom und für alle hypertensiven Erkrankungen bei insgesamt 27 % [145]. Eklampsie mit Krampfanfällen prä- oder postpartal bei Patientinnen mit präeklampsietypischen Symptomen gilt als Komplikation der Präeklampsie und erhöht das mütterliche Mortalitätsrisiko [2, 29]. Weltweit werden ca. 12 % der mütterlichen Todesfälle durch Eklampsie verursacht [146].

**Mütterliche Sterblichkeit:** Hypertensive Erkrankungen sind in der Schwangerschaft mit einer erhöhten maternalen Mortalität, vor allem in Entwicklungsländern, verbunden [6]. In Industrieländern machen sie einer Studie der WHO zufolge 16 % der mütterlichen Sterbefälle aus [4]. Dies wird vor allem durch Eklampsie und HELLP-Syndrom mit daraus folgenden Organschädigungen als Komplikationen der Präeklampsie bedingt sowie durch eine verzögerte Diagnosestellung [2, 6, 144]. Chronische Hypertonie und insbesondere die Pfropfpräeklampsie erhöhen das mütterliche Mortalitätsrisiko ebenfalls [66, 147].

### 1.2.4 Beeinflussung des kindlichen Outcomes durch Schwangerschaftshypertonien

**Gestationsalter:** Bei Patientinnen mit spät beginnender SIH weisen die Kinder oft ein Gestationsalter von  $\geq 37$ . SSW zum Zeitpunkt der Geburt auf, ähnlich wie bei normotonen Schwangerschaften [11]. Frühgeburtlichkeit kann jedoch bei schweren Krankheitsverläufen vorkommen [11]. Bei schweren Formen einer chronischen Hypertonie vor der 20. SSW mit diastolischen Blutdruckwerten  $\geq 110$  mmHg bzw. Pfropfpräeklampsie ist ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt-

lichkeit beschrieben worden [66]. Ein signifikanter Anstieg von Entbindungen vor der abgeschlossenen 37. SSW konnte bei unkomplizierter CH nicht nachgewiesen werden [66, 147]. Während Mütter mit einer milden Präeklampsie eher zeitgerecht entbinden, steigt das Risiko für Frühgeburten bei schweren Ausprägungen auf 18,5 % bis 35,6 % [11, 139, 148]. 8 - 10 % aller Frühgeburten sind bedingt durch hypertensive Erkrankungen [18]. Dies ist zum Teil auf die iatrogen- und schweregradbedingte Schwangerschaftsbeendigung mittels Schnittentbindung zurückzuführen [149]. Frühgeburten sind mitverantwortlich für die erhöhte Morbidität bei Kindern der von Schwangerschaftshypertonien betroffenen Mütter [150].

**Geburtsgewicht:** Das Geburtsgewicht von Kindern, deren Mütter erst spät in der Schwangerschaft eine SIH entwickeln, ist allgemein etwas höher als von Kindern gesunder Mütter [11, 149]. Bei schweren Formen der SIH kann es zur Entwicklung von SGA kommen, welches auch bei chronischer Hypertonie mit oder ohne Präeklampsie gehäuft der Fall ist [11, 66, 147]. Das Auftreten einer schweren Präeklampsie erhöht das SGA-Risiko ebenfalls [11]. Trotzdem sind ca. 70 % der Kinder von Präeklampsie-Patientinnen normalgewichtig für ihr Gestationsalter bei einem SGA-Anteil von 22,2 % bei milder bis 38,0 % bei schwerer PE [13, 151, 152]. Eskenazi et al. errechneten ein erhöhtes Risiko für SGA bei Präeklampsie mit einer Odds Ratio von 7,0 [151]. Auch kommt es bei Präeklampsie gehäuft zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung [149]. Etwa 12 - 25 % der Fälle von IUGR und SGA werden durch Präeklampsie verursacht [153]. Xiong et al. untersuchten die Auswirkungen von Präeklampsie und SIH auf das Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter [154]. Es zeigte sich eine signifikante Gewichtsreduktion von 352,5 g bei Neugeborenen  $\leq$  37. SSW bei Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen. Bei Entbindung nach der 37. SSW wurde eine Angleichung des Unterschiedes festgestellt, was die Autoren der Studie auf ein ähnliches fetales Wachstum bei normotensiven Schwangerschaften und spät einsetzender Präeklampsie schließen ließ.

**pH der umbilikalen Gefäße:** Impey et al. untersuchten die Unterschiede der pH-Werte der kindlichen umbilikalen Gefäße von gesunden und an Präeklampsie erkrankten Gebärenden [155]. Voraussetzung war eine termingerechte Entbindung. Hier zeigte sich ein signifikant niedrigerer mittlerer arterieller pH bei den Neugeborenen von Präeklampsie-Patientinnen mit einem höheren mittleren Wert für das Basendefizit. Der Zusammenhang zwischen einer schweren Azidose und einer Präeklampsie war nicht signifikant. Die niedrigen pH-Werte und erhöhten Basendefizite wurden von den Autoren durch das Vorliegen einer relativen Hypoxämie beim Neugeborenen erklärt. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien zu dieser Thematik dokumentiert [156, 157].

**Intensivbetreuung und perinatale Sterblichkeit:** Habli et al. untersuchten in ihrer Studie das neonatale Outcome von zwischen der 35. und 37. SSW geborenen Neugeborenen, deren Mütter



eine Hypertonuserkrankung während der Schwangerschaft aufwiesen [158]. Bei Kindern von Schwangeren mit Gestationshypertonie und/oder Präeklampsie war häufiger eine postpartale intensivmedizinische Betreuung indiziert (35. SSW: 57,1% vs. 34,5 %; 36. SSW: 33,3 % vs. 10,7 %; 37. SSW: 25,6 % vs. 8,7 %). Eskenazi et al. demonstrierten ebenfalls eine Häufung von postpartaler intensivmedizinischer Betreuung der Neugeborenen bei Präeklampsie im Vergleich zu Kontrollen (Nullipara: 46,5 % vs. 11,5 %, Multipara: 43,8 % vs. 6,3 %) [151]. Für die einzelnen Hypertonuserkrankungen ergaben sich in einer Forschungsarbeit von Pietrantonio et al. folgende Häufigkeiten der Verlegung in eine intensivmedizinische Klinik: SIH: 6,6 %, CH: 12,0 %, milde PE: 10,0 %, schwere PE: 40,0 %, Pfropfpräeklampsie: 37,0 %, Eklampsie: 40,0 % [152]. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstationen war bei Hypertonuserkrankungen länger als bei Kontrollschwangerschaften [137, 158]. Bei Zwillingschwangerschaften und Hypertonie ist das Risiko für Frühgeburtlichkeit, Schnittentbindung und postpartale intensivmedizinische Betreuung zusätzlich erhöht [159]. Milde Formen der Präeklampsie weisen ähnliche Zahlen für perinatale Kindersterblichkeit auf wie normotensive Schwangerschaften [11]. Die generelle Mortalität von Neugeborenen wird bei Präeklampsie mit 1 - 2 % angegeben [12]. Für alle Formen der Schwangerschaftshypertonien außer der chronischen Hypertonie konnten Ferrazzani et al. eine signifikant erhöhte Mortalität aufzeigen (Kontrollen: 0,1 %, CH: 0,6 %, SIH: 1,2 %, PE: 2,6 %, CHPE: 5,9 %) [137].

## 2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Intention durchgeführt, die einzelnen Hypertonieformen während der Schwangerschaft untereinander und mit normotensiven Graviditäten in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Outcome zu vergleichen. In bereits veröffentlichten Studien wurden bisher nur einzelne Ausprägungen dieses Formenkreises isoliert und ohne Einbettung in die Gesamtheit des Erkrankungsspektrums näher untersucht. Eine umfassende Analyse einer Studienpopulation unter Einbeziehung gesunder Patientinnen und aller gestationsassoziiertes Hypertonien liegt bislang nicht vor.

Das Ziel der Arbeit besteht in einer exploratorischen Analyse aller schwangerschaftsassozierten Hypertonuserkrankungen sowie ihrer Risiken in Bezug auf das Schwangerschaftsoutcome für eine mitteldeutsche Schwangerenpopulation. Anhand der untersuchten Daten soll eine Abgrenzung der einzelnen Hypertonieformen bezüglich des negativen Effekts für Mutter und Kind erfolgen. Außerdem sollen aus der Datenanalyse der mütterlichen Lebensstilfaktoren und des Gesundheitsverhaltens Risikofaktoren für die Entstehung von Schwangerschaftshypertonien abgeleitet und gegebenenfalls verifiziert werden. Auch sollen Gefahren für die mütterliche und kindliche Gesundheit für die einzelnen Hypertonusausprägungen erfasst werden, um daraus Schlussfolgerungen über entsprechende Handlungsstrategien für die Prävention, Prophylaxe und Therapie ableiten zu können.

Gleichzeitig sollen durch die detaillierte Untersuchung der Entbindungsmodalitäten unter Berücksichtigung der intra- und postpartalen Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind mögliche krankheitsspezifische Risiken und Komplikationen identifiziert werden, um im klinischen Alltag eine Sensibilisierung für diese zu erreichen.



## 3 Material und Methodik

### 3.1 Auswahlkriterien

#### 3.1.1 Allgemeine Auswahlkriterien

Im Mittelpunkt der Studie stehen die Schwangerschafts- und Geburtsverläufe von Patientinnen mit einer hypertensiven Erkrankung im Vergleich zu Kontrollen ohne eine nachgewiesene Hypertonie. Bei der Auswahl geeigneter Patientenakten mussten somit mehrere Fallgruppen von einer Kontrollpopulation unterschieden werden. Für die Auswahl der Patientinnen wurde ein Erhebungszeitraum vom 01.01.2005 ab 00:00 Uhr bis 31.12.2011 bis 23:59 Uhr gewählt. Alle in diesem Zeitabschnitt Gebärenden wurden bei der Isolierung geeigneter Patientendaten berücksichtigt. Entscheidend für die Einordnung in die oben genannte Zeitspanne waren Datum und Uhrzeit der Geburt des Kindes. Insgesamt wurden 7.068 Geburten im vorgegebenen Zeitraum dokumentiert. Bezüglich des Studiendesigns liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vor.

Die Patientinnen wurden durch Sichtung der entsprechenden Geburtenbücher der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin am Universitätsklinikum Halle (Saale), im Folgenden UKH genannt, identifiziert. Entscheidend für den Einschluss in die Studie war ein Aufenthalt im UKH, der mindestens am Vortag der Geburt begonnen hatte. Um die Daten möglichst umfassend erheben zu können, wurden nur solche Patientinnen in der Studie berücksichtigt, welche ab 12:00 Uhr des Folgetages nach der stationären Aufnahme entbunden worden waren. Diese Festlegung beruhte auf der Annahme, dass die Erhebung aktueller Parameter bezüglich Ultraschall-, Doppler- und Blutdruckuntersuchungen in einem kürzeren Zeitraum nicht durchführbar war oder primär angestrebt wurde, da es sich um einen schnell progredienten Geburtsverlauf oder aber eine geburtshilfliche Notfallsituation handelte. Bei Patientinnen welche dieses zeitliche Kriterium nicht erfüllten, war ein stationärer Aufenthalt im UKH bis maximal 14 Tage vor der Entbindung für die Aufnahme in die Studie erforderlich.

Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Einlingsgravidität. Mehrlingsschwangerschaften wurden aus der Studie ausgeschlossen, da mit steigender Anzahl der Feten das Erkrankungs- und das Komplikationsrisiko zunehmen.

Weiterhin wurden Patientinnen mit in die Blutdruckregulation eingreifenden Multisystemerkrankungen ausgeschlossen.

### 3.1.2 Auswahl der Fälle

Die Voraussetzung für die Aufnahme einer Patientin in die Fallgruppe war das Vorhandensein einer dokumentierten und ICD10-kodierten Hypertonie. Ein Hypertonus in einer vergangenen Schwangerschaft oder eine Hypertonie im Zeitraum nach der Entbindung waren keine Einschlussfaktoren, da lediglich die aktuell vorliegende Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Geburt studienrelevant war. Für die Auswahl der Fallpopulation waren die Diagnosebegriffe H-Gestose, EH-Gestose, HP-Gestose, EPH-Gestose, schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH), präexistenter Hypertonus, essentieller Hypertonus, Präeklampsie, HELLP und Eklampsie ausschlaggebend. Alle Patientinnen mit einer oder mehreren Diagnosen wurden in die Fallgruppe übernommen und nach Vorlage der Akten nach den allgemeinen Auswahlkriterien geprüft. Waren bei einer Patientin mehrere Schwangerschaften in dem Erhebungszeitraum der Studie dokumentiert, wurden alle den Einschlusskriterien folgenden Schwangerschaften als einzelne Fälle einbezogen.

Tabelle 5: Übersicht über die Fallzahlen der Jahrgänge 2005 - 2011

Jahr	Geburten insgesamt	Fälle Insgesamt	eingeschlossen	ausgeschlossen		
				< 24h	Mehrlinge	andere
2005	1.002	52 (5,19 %)	29 (55,77 %)	14 (26,29 %)	2 (3,85 %)	2 (Ø Diagnose) 4 (Ø Akte) 1 (Autounfall) (13,46 %)
2006	875	41 (4,69 %)	23 (56,10 %)	7 (17,07 %)	1 (2,44 %)	10 (Ø Akte) (24,39 %)
2007	1.011	53 (5,24 %)	30 (56,60 %)	12 (22,64 %)	5 (9,43 %)	6 (Ø Akte) (11,32 %)
2008	954	54 (5,66 %)	30 (55,56 %)	17 (31,48 %)	2 (3,70 %)	4 (Ø Akte) 1 (Ø Diagnose) (9,26 %)
2009	1.114	36 (3,23 %)	17 (47,22 %)	12 (33,33 %)	1 (2,78 %)	4 (Ø Akte) 1 (Ø Diagnose) 1 (Trauma) (16,67 %)
2010	1.072	52 (4,85 %)	32 (61,54 %)	18 (34,62 %)	1 (1,92 %)	1 (Ø Diagnose) (1,92 %)
2011	1.040	58 (5,58 %)	38 (65,52 %)	14 (24,14 %)	4 (6,90 %)	1 (ITS) 1 (Ø Akte) (3,45 %)
<b>Insg.</b>	<b>7.068</b>	<b>346</b> <b>(4,90 %)</b>	<b>199</b> <b>(57,51 %)</b>	<b>94</b> <b>(27,17 %)</b>	<b>16</b> <b>(4,62 %)</b>	<b>37</b> <b>(10,69 %)</b>

Insgesamt wurden im definierten Erhebungszeitraum 346 Schwangere mit einer Hypertonie im UKH entbunden. Von diesen Fallpatientinnen konnten 199 als den Auswahlkriterien entsprechende Probandinnen in die Studie eingeschlossen werden. 110 Patientinnen wurden wegen Vorhandensein von Ausschlussfaktoren in der Studie nicht berücksichtigt (stationärer Aufenthalt < 24 Stunden: 94, Mehrlingsschwangerschaft: 16). Eine Anzahl von 29 Patientinnen konnte bei der Datenerhebung nicht erfasst werden, da die zugehörigen Patientenakten durch das Archiv nicht zugearbeitet werden konnten. Bei fünf Schwangeren war keine abschließende Diagnose einer Hypertonuserkrankung erfolgt. Drei Patientinnen wurden wegen schwerer Organerkrankungen (eine Patientin: schweres Alport-Syndrom mit intensivmedizinischer Versorgung) oder Zustand nach Trauma (zwei Patientinnen) von der Erfassung ausgeschlossen.

### 3.1.3 Auswahl der Kontrollen

Zur Beschränkung der Datenmenge wurde jeder Fallpatientin eine Kontrollperson zugeordnet. Die Kontrollen wurden anhand des Geburtsjahres der Fallpatientin und des Entbindungsjahres des Fallkindes bestimmt. Die Auswahl der Kontrollpatientinnen erfolgte zufällig auf Basis der dokumentierten Einlingsschwangerschaften in den Geburtenbüchern im Zeitraum von 2005 bis 2011. Einschlusskriterium war eine stationäre Aufnahme mindestens am Vortag der Geburt in Verbindung mit einer Entbindung ab 12:00 Uhr. Ein Hypertonus in der aktuellen Schwangerschaft durfte nicht vorhanden sein. Insgesamt konnten 193 Fällen passende Kontrollen zugeordnet werden. In sechs Fällen wurde kein Match nach den vorgegebenen Kriterien gefunden.

## 3.2 Erhebung der Daten

### 3.2.1 Klassifikation der Hypertonie

Abweichend von der gängigen Definition wurden anhand von Zeitpunkt des Erstauftretens und Krankheitsdynamik fünf Hypertonusformen unterschieden. Abhängig vom zeitlichen Beginn der Hypertonie vor oder nach der 20. SSW erfolgte die Abgrenzung zwischen präexistenter und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (CH, SIH). Da bei Frauen in gynäkologischer Behandlung schon vor der Schwangerschaft in der Regel mindestens einmal im Jahr eine Blutdruckmessung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird und Messungen nach Feststellung einer Schwangerschaft zu den Untersuchungsterminen erfolgen, war eine Abgrenzung

beider Formen in allen Fällen ohne Präeklampsie möglich [99]. Bei Hinzukommen einer Präeklampsie im weiteren Graviditätsverlauf erfolgte die Zuordnung in eine andere Gruppe (CHPE, SIHPE). Die Gestationshypertonie mit im Schwangerschaftsverlauf hinzukommender De-novo-Präeklampsie wurde somit in dieser Arbeit zur detaillierteren Auswertung der Daten als separate Gruppe aufgeführt. Bei Präeklampsie ohne dokumentierte zugrundeliegende Hypertonie wurde die Patientin der Gruppe der Präeklampsie ohne vorbekannten Hypertonus zugeteilt (PE).

Des Weiteren wurden während der Schwangerschaft durchgeführte antihypertensive Therapien erfasst. Unterschieden wurde anhand des Therapiebeginns eine Bedarfsmedikation (Beginn  $\geq 3$  Tage präpartal) von einer Medikation beginnend vor der Gravidität, im Schwangerschaftsverlauf und ohne bekannten Zeitpunkt. Außerdem wurden die Fälle ohne Therapie dokumentiert. Bei Vorliegen einer medikamentösen Behandlung wurde die Therapieart erhoben. Die Monotherapie wurde im Universitätsklinikum Halle (Saale) mit  $\alpha$ -Methyldopa durchgeführt, während eine Kombinationsbehandlung in der Regel aus  $\alpha$ -Methyldopa und Metoprolol bestand.

### 3.2.2 Mütterliche Daten

Als mütterliche Gesundheitsdaten wurden Lebensalter, Nebenerkrankungen und der BMI zum Entbindungszeitpunkt sowie der Nikotin- und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft erfasst.

Das mütterliche Alter wurde in den Geburtenbögen, welche die Entbindung protokollieren, dokumentiert. Dort waren zusätzlich Körpergröße und Gewicht am Aufnahmetag verzeichnet. Aus diesen Daten ließ sich der Body Mass Index berechnen. Angaben über Alkoholkonsum und Rauchverhalten der Schwangeren wurden den zur stationären Aufnahme angelegten Anamnesebögen entnommen. Zur näheren Charakterisierung des Zigarettenkonsums wurde die angegebene Menge der konsumierten Zigaretten pro Tag erfasst. Bei Angabe mehrerer Werte wurde der Mittelwert gebildet. Informationen zu mütterlichen Nebenerkrankungen wurden ebenfalls aus den Anamnesebögen bezogen. Dabei wurde das gleichzeitige Auftreten mehrerer Krankheiten berücksichtigt. Das Vorliegen von Diabetes mellitus, Hypo- bzw. Hyperthyreose und Gerinnungsstörungen wurde separat erhoben. Weitere Erkrankungen wurden unter „andere“ erfasst. Gestationsdiabetes, Diabetes mellitus Typ I und Typ II wurden wegen ähnlicher Auswirkungen auf die fetale Entwicklung in eine Gruppe zusammengefasst.

### 3.2.3 Doppleruntersuchung

Für die Einschätzung der kindlichen intrauterinen Entwicklung und Versorgung wurden Daten der am nächsten zum Geburtstermin stattgefundenen Doppleruntersuchungen verwendet. Bei der Auswahl der Werte wurde darauf geachtet, dass bei den Fallpatientinnen die Untersuchungen nicht länger als 14 Tage zurücklagen. Da die Kontrollpatientinnen in den meisten dokumentierten Fällen keiner Risikopopulation angehörten, wurden innerhalb dieser Zeitspanne selten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Aus diesem Grund wurde der Erhebungszeitraum auf den letzten Schwangerschaftsmonat erweitert. Bei der Erhebung der Gefäßwiderstände wurde zwischen einem Normalbefund und Pathologien unterschiedlichen Schweregrades unterschieden. Maßgeblich für die Einordnung in die einzelnen Kategorien waren die im Untersuchungsbefund markierten Normbereiche und die schriftliche Befundbeurteilung durch den untersuchenden Arzt. Die maternalen Dopplerwerte der Aa. uterinae wurden unterteilt in Normalbefund, einseitige bzw. beidseitige Widerstandserhöhung sowie einseitige bzw. beidseitige Widerstandserhöhung mit Notch. Die Abgrenzung der fetalen Dopplerwerte erfolgte in Normalbefund, pathologische Veränderung der A. umbilicalis, pathologische Veränderung der A. cerebri media und Pathologien beider Gefäße.

### 3.2.4 Daten zur Entbindung

Aus den Geburtenbögen konnten Informationen zum Geburtsmodus und -verlauf entnommen werden. Für die Unterteilung der Entbindungsarten wurden die gängigen Bezeichnungen gewählt. Somit erfolgte eine Abgrenzung folgender Geburtsmodi: spontan vaginal, vaginal operativ mittels Vakuum-Extraktion oder Forcepsentbindung, primäre Sectio, sekundäre Sectio und Notsectio. Als für die Studie relevante Komplikationen wurden das Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsretardierung, die Ausbildung eines HELLP-Syndroms oder einer Eklampsie erhoben. Außerdem wurden als hypertonusunabhängige Faktoren die Zervixinsuffizienz, der vorzeitige Blasensprung und das Amnioninfektionssyndrom (AIS) berücksichtigt.

### 3.2.5 Kindliche Daten

Zur Charakterisierung der kindlichen Gesundheit wurden anhand der Geburtenbögen und pädiatrischen Daten Informationen zu Geschlecht, Entwicklung und Reife sowie der pH der Nabelschnurgefäße zur Erfassung der Morbidität und Mortalität erhoben. Als Marker für die Reife des

Kindes wurden Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt, Geburtslänge in cm und Geburtsgewicht in g bestimmt. Zur Einschätzung der zeitgerechten Entwicklung wurden die Perzentilen für Geburtsgewicht und -länge des Kindes in Abhängigkeit vom Geschlecht berechnet. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des Ped(z) Kinderarzt Rechners zur Geburtsperzentilen-Bestimmung, basierend auf Daten von Voigt et al. und Fenton et al. [160, 161, 162].

Zur Beschreibung der peripartalen gesundheitlichen Verfassung des Neugeborenen wurden der arterielle und venöse Nabelschnur-pH-Wert dokumentiert. Aufgrund der Subjektivität des Untersuchers wurde der Apgar-Index als Parameter nicht berücksichtigt. Die postpartale Morbidität und Mortalität wurde dokumentiert. Dazu wurde die Verweildauer der Säuglinge in Einrichtungen der pädiatrischen Intensivpflege auf den Stationen Kinder-ITS und Neonatologie des Universitätsklinikum Halle (Saale) herangezogen, da sie Informationen über die Überlebensfähigkeit und den postpartalen Zustand des Neugeborenen vermittelt. Die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung wurde vom ersten bis einschließlich letzten Tag der stationären Behandlung gemessen. Die perinatale Mortalität wurde definiert als Versterben des Säuglings bis zum siebten Tag nach Entbindung. Bei fehlender Information über die Aufenthaltsdauer des Kindes in intensivmedizinischer Betreuung wurde der pädiatrische Abschlussbericht nachgefordert.

### 3.3 Auswertung der erhobenen Daten

Die in der Studie verwendeten Informationen wurden mittels IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) dokumentiert. Es wurden Parameter über die mütterlichen Lebensstilfaktoren, den Schwangerschaftsverlauf und das kindliche Outcome gewählt. Bei der Erhebung wurden die aktuellsten Daten in Bezug auf den Entbindungstermin verwendet. Alle Werte einer Patientin wurden in der Gesamtdatentabelle unter der Fallnummer den oben genannten Kategorien zugeordnet. Anschließend wurden die Daten zu Demografie, Lebensstil, Schwangerschaft, Entbindung und Schwangerschaftsoutcome in deskriptiven Häufigkeitstabellen mittels Berechnung der prozentualen Anteile bzw. der Mittelwerte inklusive Standardabweichung dargestellt.

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden in der Studie 392 Schwangere berücksichtigt, von denen 6,6 % eine chronische Hypertonie (CH), 4,3 % eine chronische Hypertonie mit Präeklampsie (Pfropfpräeklampsie, CHPE), 18,4 % eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), 15,3 % eine SIH mit Präeklampsie (SIHPE) und 6,1 % eine Präeklampsie ohne vorangegangene Hypertonie (PE) aufwiesen. Bei insgesamt 199 Frauen wurde eine Form der schwangerschaftsassozierten Hypertonie (Fälle) diagnostiziert. Es traten 26 Fälle einer chronischen Hypertonie (26 von 199; 13,1 %), 17 Fälle einer Pfropfpräeklampsie (17 von 199; 8,5 %), 72 Fälle einer SIH (72 von 199; 36,2 %), 60 Fälle einer SIH mit De-novo-Präeklampsie (60 von 199; 30,2 %) und 24 Fälle einer Präeklampsie ohne vorbekannte Hypertonie (24 von 199; 12,1 %) auf. Als Kontrollen wurden 193 Patientinnen ohne eine solche Erkrankung in die Datenerhebung eingeschlossen.

Eine antihypertensive Therapie wurde bei 76,9 % der CH-Fälle und bei 88,2 % der CHPE-Fälle durchgeführt (vgl. Tabelle 11). Bei SIH wurden 43,1 % der Patientinnen mit Medikamenten behandelt, bei SIHPE 61,7 % und bei PE 70,8 %. Eine Medikation wurde vorwiegend im Verlauf der Schwangerschaft begonnen (SIH: 96,8 %, SIHPE: 94,6 %, PE: 88,2 %, CHPE: 80,0 %). Bei chronischer Hypertonie wurde bei 55,0 % bereits vor der Schwangerschaft eine Therapie angeordnet. Eine Bedarfsmedikation wurde nur selten verabreicht (SIH: 3,2 %, SIHPE: 5,4 %, PE: 5,9 %). Bei zwei Patientinnen der Hypertonusstichprobe war der Zeitpunkt des Therapiebeginns nicht eruierbar (1,0 %). Zu drei Fällen fehlten Informationen zu einer medikamentösen Therapie (1,5 %). Am häufigsten kam eine Monotherapie mit  $\alpha$ -Methyldopa zum Einsatz (CH: 61,1 %, SIHPE: 62,2 %, PE: 62,5 %, SIH: 74,2 %). Bei CHPE wurden 66,7 % mit einer Kombinationstherapie mit  $\alpha$ -Methyldopa, Metoprolol und/oder Nifedipin behandelt (CH: 38,9 %, SIHPE: 37,8 %, PE: 31,3 %, SIH: 25,8 %). Bei einem Fall fehlte die Therapieart (0,9 %).

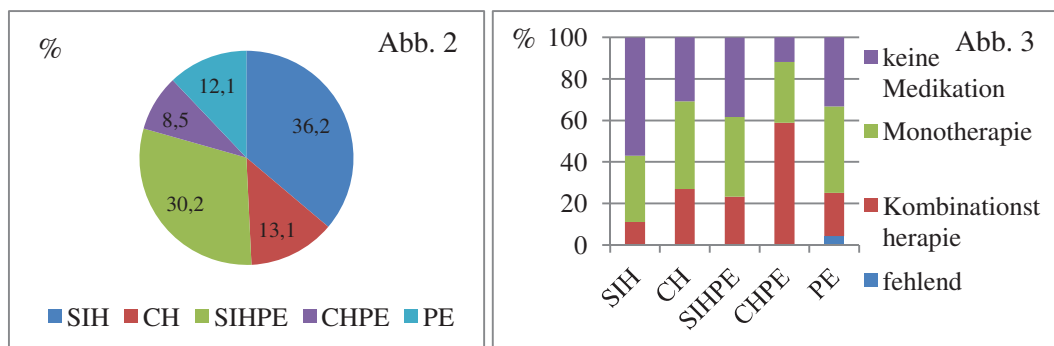


Abbildung 2: Verteilung der Formen schwangerschaftsassoziierter Hypertonien in der Fallpopulation in Prozent (%)

Abbildung 3: Verteilung medikamentöser Therapien in der Fallpopulation in Prozent (%)

## 4.1 Lebensstilfaktoren

Tabelle 6 im Anhang zeigt eine Übersicht über die demografischen Charakteristika der Schwangeren sowie ihr Gesundheitsverhalten.

Beim mütterlichen Alter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft und Entbindung zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Fallgruppen und den Kontrollen. Mit einem mittleren Alter von  $30,1 \pm 6,8$  Jahren bildete die Gruppe der Frauen mit CHPE die älteste Population, während die PE-Patientinnen mit  $27,0 \pm 6,2$  Jahren die jüngste Fallgruppe darstellten. Das mittlere Alter der Kontrollen betrug  $28,8 \pm 5,7$  Jahre, bei CH  $29,9 \pm 4,5$  Jahre, bei SIH  $29,2 \pm 5,8$  Jahre und bei SIHPE  $28,3 \pm 6,2$  Jahre.

Der mittlere Body Mass Index zum Entbindungszeitpunkt war in der Kontrollpopulation mit  $29,6 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup> am geringsten und bei CH mit  $38,2 \pm 8,8$  kg/m<sup>2</sup> am größten. Der BMI bei PE lag bei  $30,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> und war somit im niedrigen Wertebereich im Vergleich zu den anderen Fallgruppen (SIHPE:  $34,4 \pm 7,2$  kg/m<sup>2</sup>, SIH:  $34,4 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup>, CHPE:  $35,3 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup>).

Das Rauchverhalten wurde anhand der gerauchten Zigarettenzahl pro Tag beschrieben. Insgesamt rauchten im Kontrollkollektiv 24,9 % der Schwangeren, während die Fallpopulation geringere Zahlen aufwies (SIHPE: 21,7 %, CHPE: 17,6 %, PE: 16,7 %, CH: 15,4 %, SIH: 12,5 %). Die tägliche Menge des konsumierten Nikotins zeigte große Spannbreiten in den einzelnen Gruppen. Im Mittel konsumierten die Patientinnen mit PE und SIHPE sieben Zigaretten pro Tag (PE:  $6,9 \pm 3,4$  Zigaretten/Tag, SIHPE:  $6,9 \pm 3,8$  Zigaretten/Tag). In der Kontroll- und CHPE-Gruppe wurden acht Zigaretten am Tag geraucht (Kontrollen:  $8,5 \pm 5,8$  Zigaretten/Tag, CHPE:  $8,3 \pm 5,3$  Zigaretten/Tag), während es beim SIH-Kollektiv neun Zigaretten ( $9,5 \pm 7,5$  Zigaretten/Tag) und bei CH 15 Zigaretten ( $15,0 \pm 5,0$  Zigaretten/Tag) am Tag waren.

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft kam in der Studienpopulation nur bei Kontrollen und SIH vor. Je eine Frau jeder Gruppe wies eine positive Alkoholanamnese auf (Kontrollen: 0,5 %, SIH: 1,4 %). Bei einer Patientin in der Kontrollgruppe (0,5 %) bzw. bei drei Patientinnen in der SIH-Gruppe (4,2 %) fehlten Informationen zum Alkoholkonsum.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde zur Charakterisierung der mütterlichen Gesundheit außerdem das Vorliegen von Nebenerkrankungen untersucht. Am häufigsten wurden Diabetes mellitus bzw. Gestationsdiabetes, Hypo- und Hyperthyreose sowie Gerinnungsstörungen mit erhöhter Gerinnungsneigung diagnostiziert. Weitere Nebendiagnosen, welche nur vereinzelt auftraten, wurden unter dem Punkt „andere“ dokumentiert. Abgesehen von den Patientinnen mit Pfropfpräeklampsie (47,1 % ohne Nebenerkrankungen) waren über die Hälfte der Frauen frei



von chronischen Erkrankungen (Kontrollen: 87,0 %, PE: 79,2 %, SIH: 72,2 %, CH: 69,2 %, SIHPE: 60,0 %). Am häufigsten wurde ein Diabetes oder eine Hypothyreose dokumentiert. Für Diabetes lagen die Fallzahlen bei 12,5 % (PE) bis 17,6 % (CHPE). Bei den Kontrollen trat Diabetes seltener auf (4,7 %). Eine Hypothyreose kam bei 11,5 % (CH) bis 29,4 % (CHPE) der Schwangeren mit einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie vor und bei 5,2 % der Frauen der Kontrollgruppe. Eine Hyperthyreose wurde bei insgesamt drei Frauen diagnostiziert (Kontrollen: 2 (1,0 %), SIHPE: 1 (1,7 %)). Gerinnungsstörungen mit einer erhöhten Thromboseneigung lagen bei 1,4 % (SIH) bis 5,9 % (CHPE) der Fälle und bei 2,6 % der Kontrollen vor. Insgesamt zehn in der Studie berücksichtigte Frauen hatten seltenere Nebenerkrankungen, die unter der Rubrik „andere“ erfasst wurden. Eine Schwangere des Kontrollkollektivs wies eine Colitis ulcerosa auf (0,5 %) und drei Patientinnen hatten ein PCO-Syndrom (1,6 %). Ein Fall von PCO-Syndrom wurde ebenfalls in der CH-Gruppe diagnostiziert (3,8 %). In der Gruppe der Pfortpräeklampsie lag bei einem Fall eine Purpura Schönlein-Henoch mit Nephropathie vor (5,9 %). In der SIH-Population wurde ein Fall eines Morbus Crohn dokumentiert (1,4 %). Im Kollektiv der SIH mit Präeklampsie wurde je ein Fall von Colitis ulcerosa und Cholestase beschrieben (3,3 %). Bei den Präeklampsie-Patientinnen fiel eine Schwangere mit einem nephrotischen Syndrom bei diabetischer Nephropathie auf (4,2 %).

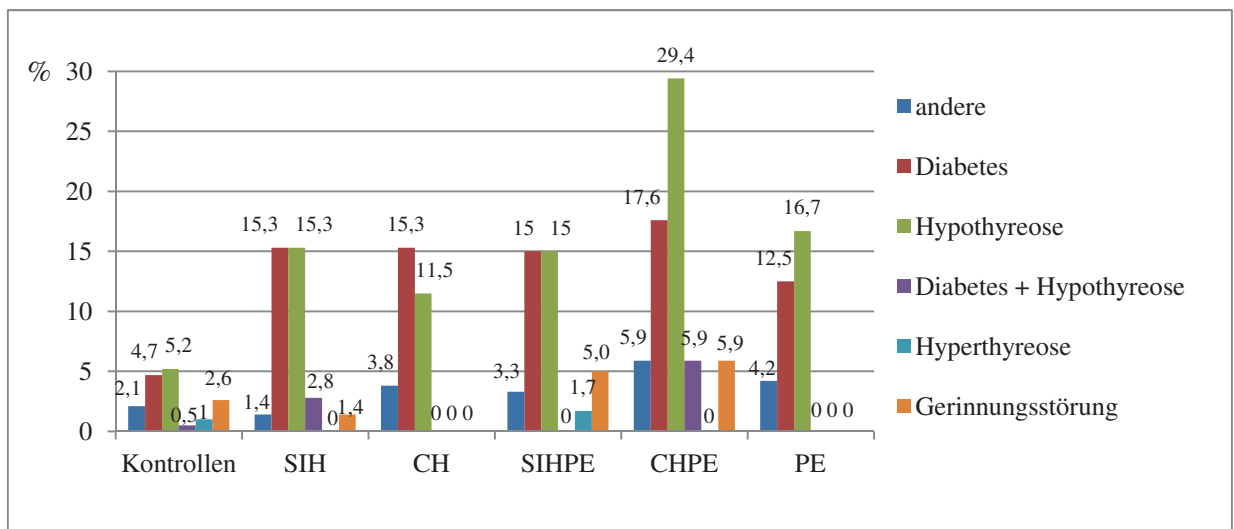


Abbildung 4: Häufigkeit der mütterlichen Nebenerkrankungen in Prozent (%)

## 4.2 Schwangerschaftsdaten

Die Daten zu Gravidität und Parität der untersuchten Schwangeren sind Tabelle 7 im Anhang zu entnehmen. Im Mittel stellte die aktuell untersuchte Gravidität bei Frauen mit PE die erste

Schwangerschaft dar ( $MW 1,5 \pm 1,0$ ), während bei den anderen Kollektiven die zweite Schwangerschaft vorlag (SIHPE:  $1,9 \pm 1,3$ ; SIH:  $2,0 \pm 1,4$ ; CHPE:  $2,2 \pm 2,5$ ; CH:  $2,2 \pm 1,6$ ; Kontrollen:  $2,3 \pm 1,7$ ). Für 38,3 % bzw. 38,5 % der Kontroll- und CH-Patientinnen war es die erste Schwangerschaft, für Frauen mit SIHPE, SIH und CHPE in 48,3 %, 52,8 % und 64,7 %. Insgesamt 75,0 % der Präeklampsie-Patientinnen erwarteten ihr erstes Kind. Für 10,36 % (20 von 193) der Frauen des Kontrollkollektivs war es die  $\geq 5$ . Schwangerschaft (CH: 7,69 % (2 von 26), CHPE: 11,77 % (2 von 17), SIH: 6,94 % (5 von 72), SIHPE: 6,67 % (4 von 60), PE: 4,2 % (1 von 24)). Die Auswertung der Angaben zur Parität der Studienpopulation ergab, dass bei Frauen mit Präeklampsie die vorliegende Geburt in 91,7 % der Fälle die erste Entbindung darstellte ( $MW: 1,1 \pm 0,5$ ). Für 76,5 % der CHPE-Patientinnen, 66,7 % der SIHPE-Patientinnen, 59,7 % der SIH-Patientinnen, 55,4 % der Kontrollen und 46,2 % der CH-Patientinnen war es der erste Partus. Die Mittelwerte für die Parität ergaben Werte zwischen 1 und 2 mit dem höchsten Wert bei dem Kontrollkollektiv (Kontrollen:  $1,8 \pm 1,4$ , CH:  $1,73 \pm 1,04$ , SIH:  $1,64 \pm 0,97$ , SIHPE:  $1,48 \pm 0,87$ , CHPE:  $1,47 \pm 1,07$ , PE:  $1,13 \pm 0,45$ ).

### 4.3 Diagnostik

Im Rahmen der präpartalen Diagnostik im stationären Umfeld wurde bei einem Teil der Schwangeren die Dopplersonografie als diagnostisches Mittel genutzt (vergleiche Tabelle 8, Abbildungen 5 und 6). Bei 6,7 % (13) der Kontrollpatientinnen wurde innerhalb des letzten Schwangerschaftsmonats vor Entbindung eine dopplersonografische Untersuchung der uterinen Gefäße durchgeführt. Die Indikation zur Dopplersonografie war bei diesen Probandinnen retrospektiv nicht zu eruieren. Ob ein mögliches Präeklampsie-Risikoprofil vorlag, lässt sich aus dem Datensatz nicht ableiten. Bei 15,4 % der untersuchten Frauen war bei nur einer der Aa. uterinae und bei 7,7 % bei beiden Arterien der Gefäßwiderstand pathologisch erhöht. Notching war bei keiner der untersuchten Patientinnen nachweisbar. Eine Dopplersonografie der fetalen Gefäße erfolgte bei 51,3 % des Kontrollkollektivs. Bei einer Patientin (1 %) fiel ein pathologischer Widerstand der A. umbilicalis bei unauffälliger A. cerebri media auf. In der Gruppe der Frauen mit CH wurde in 46,2 % der Fälle eine Doppleruntersuchung der mütterlichen Gefäße durchgeführt (normwertig: 50 %). 8,3 % zeigten auffällige Ergebnisse für beide Aa. uterinae ohne Notching. Eine Widerstandserhöhung mit Notching kam bei einem einzelnen Gefäß mit einer Häufigkeit von 16,7 % und bei beiden Arterien mit 25 % vor. Die fetalen Gefäße wurden bei 92,3 % der CH-Patientinnen untersucht (normwertig: 62,5 %; A. umbilicalis pathologisch: 37,5 %; A. umbilicalis und A. cerebri media pathologisch: 0 %). Schwangere Patientinnen mit

Pfropfpräeklampsie wurden in 64,7 % der Verläufe dopplersonografisch überprüft (normwertig: 27,3 %). Je 18,2 % hatten Widerstandserhöhungen in einer bzw. in beiden uterinen Arterien, in 36,4 % mit gleichzeitig bestehendem Notching. Bei 94,1 % dieser Fallgruppe erfolgte eine Dopplersonografie der fetalen Gefäße (normwertig: 37,5 %; A. umbilicalis pathologisch: 56,3 %; A. umbilicalis und A. cerebri media pathologisch: 6,3 %). Bei 40,3 % der Frauen mit SIH wurden die maternalen Blutgefäße analysiert (normwertig: 48,3 %). In 6,9 % bzw. 10,3 % der Fälle kam es zu einer Widerstandserhöhung in einer bzw. beiden uterinen Arterien ohne einhergehendes Notching. Eine einseitig auftretende Pathologie mit gleichzeitig bestehendem Notching gab es bei 6,9 % und eine beidseitige Auffälligkeit mit Notching in 27,6 %. Eine fetale Dopplersonografie erfolgte bei 76,4 % der SIH-Population (normwertig: 76,4 %; A. umbilicalis pathologisch: 10,9 %; A. umbilicalis und A. cerebri media pathologisch: 12,7 %). Bei 58,3 % der Frauen mit SIHPE wurde eine Dopplersonografie der Aa. uterinae durchgeführt (normwertig: 45,7 %). Bei 14,3 % waren ein und bei 17,1 % beide uterinen Gefäßwiderstände erhöht. 8,6 % der Untersuchungen zeigten eine einseitige Pathologie mit Notching und 14,3 % eine beidseitige. Für 93,3 % der Fälle wurden Werte zu den kindlichen Dopplerdaten erhoben (normwertig: 78,6 %; A. umbilicalis pathologisch: 19,6 %; A. umbilicalis und A. cerebri media pathologisch: 1,8 %). 54,2 % der Schwangeren mit Präeklampsie unklarer Genese wurden einer dopplersonografischen Analyse der uterinen Gefäße unterzogen (normwertig: 46,2 %). 38,5 % zeigten beidseits pathologische Dopplerwerte. Bei 15,4 % trat gemeinsam mit der beidseitigen Widerstandserhöhung ein Notching auf. 91,7 % der Frauen erhielten zusätzlich eine Untersuchung der fetalen Blutgefäße (normwertig: 77,3 %; A. umbilicalis pathologisch: 13,6 %; A. umbilicalis und A. cerebri media pathologisch: 9,1 %).

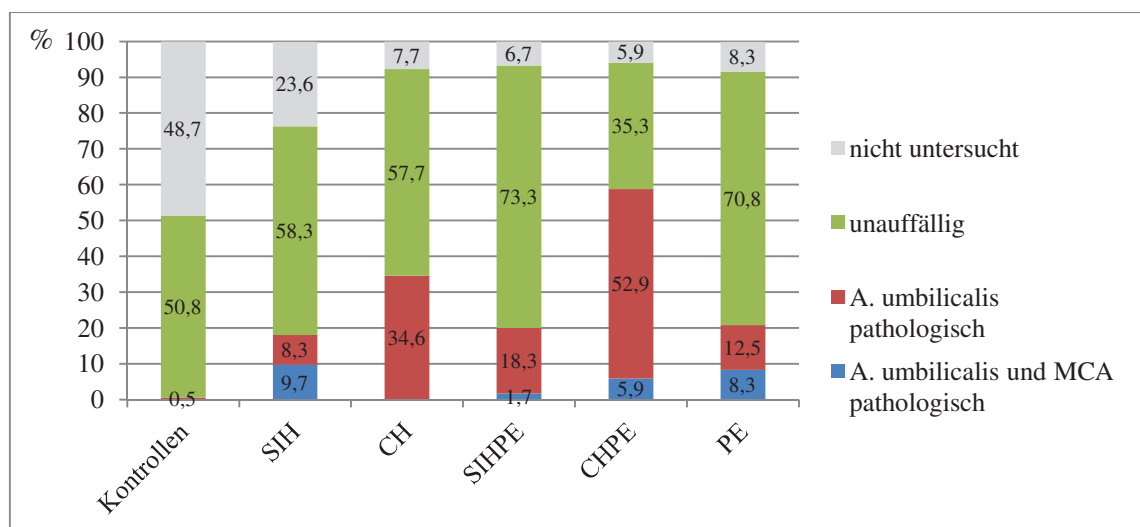


Abbildung 5: Ergebnisse der Dopplersonografie fetaler Gefäße (A. umbilicalis und A. cerebri media) in den Teilstichproben in Prozent (%)

Zeitliche Maximalabstand zwischen Untersuchung und Entbindung: Fälle: 14 d, Kontrollen: 30 d

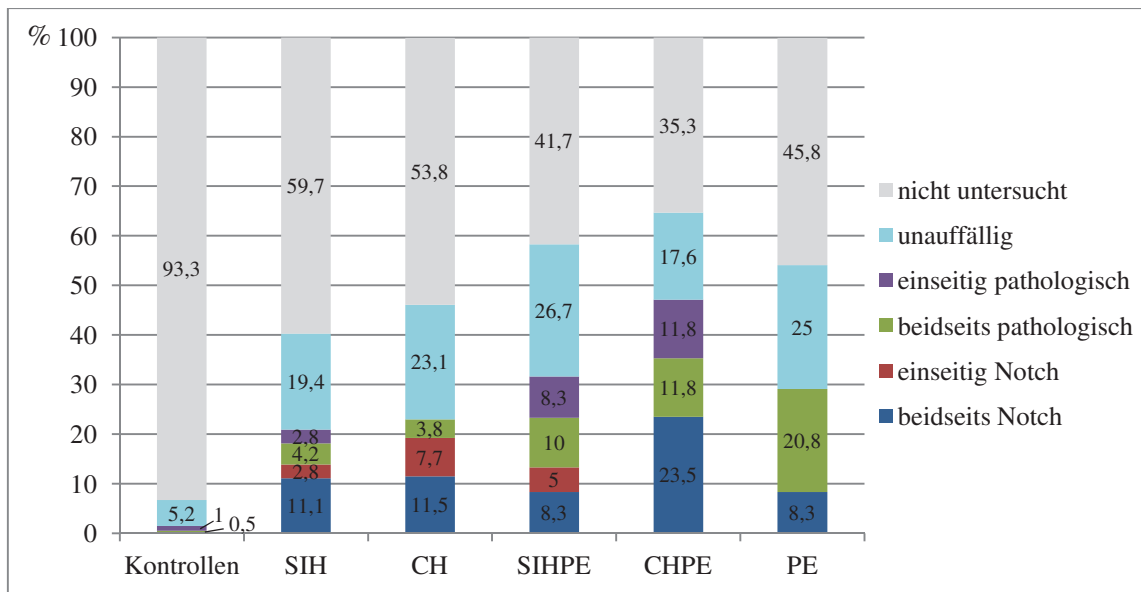


Abbildung 6: Ergebnisse der Dopplersonografie der Aa. uterinae in den Teilstichproben in Prozent (%)  
 Zeitliche Maximalabstand zwischen Untersuchung und Entbindung: Fälle: 14 d, Kontrollen: 30 d

#### 4.4 Entbindungsdaten

Die mittlere Schwangerschaftsdauer wurde in Schwangerschaftswochen + Tage angegeben. Im Mittel betrug diese in der Kontrollgruppe 39+0 SSW (Min.: 24+0 SSW; Max.: 42+5 SSW). Der Mittelwert für Frauen mit einer SIH lag bei 37+4 SSW (Min.: 23+1 SSW, Max.: 41+6 SSW). Bei Schwangeren mit CH in der Anamnese dauerte die Gravidität im Mittel 36+4 SSW (Min.: 29+0 SSW, Max.: 41+2 SSW). Patientinnen mit Präeklampsie zeigten eine kürzere mittlere Schwangerschaftsdauer. Die höchsten Werte fanden sich bei Schwangeren mit SIHPE, die im Mittel in der 35+6 SSW (Min.: 27+6 SSW, Max.: 41+3 SSW) entbunden wurden. Für Präeklampsie-Patientinnen ohne weitere vorbekannte Hypertonie betrug der Mittelwert 34+5 SSW (Min.: 24+1 SSW, Max.: 40+3 SSW). Die kürzeste Graviditätsdauer wurde für Hypertonikerinnen mit Pfropfpräeklampsie berechnet und betrug 32+1 SSW (Min.: 24+5 SSW, Max.: 39+3 SSW). Frühgeburtlichkeit < 37+0 SSW trat bei 14,51 % der Kontrollen auf. Zu Frühgeburten kam es bei SIH in 20,83 %, bei CH in 42,31 %, bei SIHPE in 53,33% und bei PE in 54,17 % der Fälle. Am häufigsten kam es mit 82,35 % bei Pfropfpräeklampsie zu Frühgeburtlichkeit.

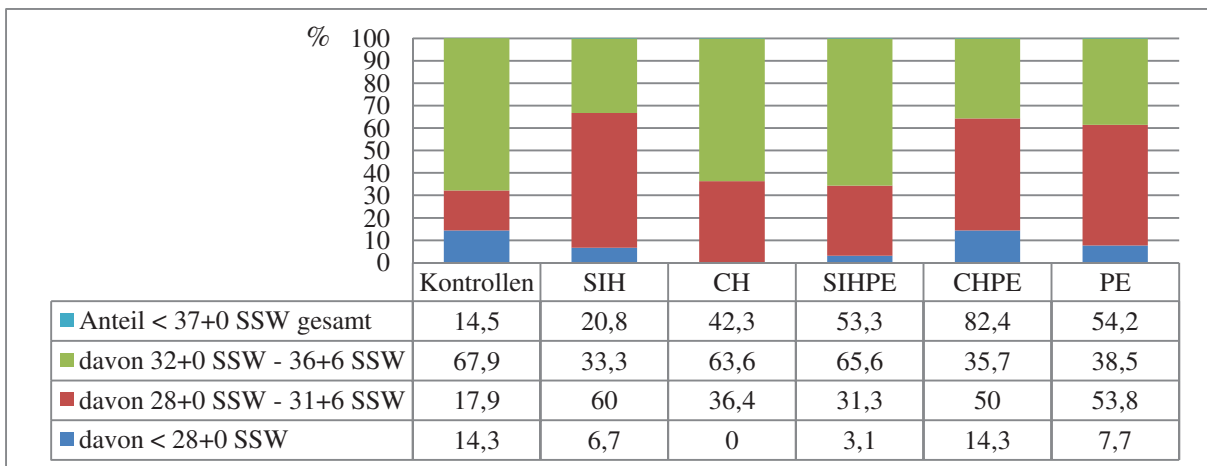


Abbildung 7: Anteil frühgeborener Kinder mit extremer Unreife < 28 SSW in Prozent (%)

Der Entbindungsmodus wurde in spontane Geburt, vaginal-operative Geburt und Schnittentbindung (Sectio caesarea) untergliedert. Bei 57,5 % der Kontrollpatientinnen, 47,2 % der SIH-Fälle, 38,5 % der CH-Fälle, je 25 % der Fälle von SIH mit Präeklampsie und Präeklampsie ohne vorbekannte Hypertonie und 11,8 % der Schwangeren mit Pfropfpräeklampsie konnte die Schwangerschaft mittels Spontanpartus beendet werden. Vaginal-operative Entbindungsmodi wie Vakuum- und Forcepsextraktion wurden nur in den Populationen von Kontrollen (6,2 %), SIH (1,4 %), SIHPE (1,7 %) und PE (4,2 %) beschrieben. Die Sectorate war bei CHPE am größten (88,2 %), gefolgt von SIHPE (73,3 %) und Präeklampsie (70,8 %). Bei chronischer Hypertonie wurden 61,5 % der Kinder per sectionem entbunden und bei SIH 51,4 %. Die geringste Rate an Sectiones wurde in der Gruppe der Kontrollen dokumentiert (36,3 %). Notsectiones wurden bei insgesamt vier Patientinnen (1 % bezogen auf die Gesamtstichprobe) durchgeführt (Kontrollen: 2 (1,0 %), CH: 1 (3,8 %), SIH: 1 (1,4 %)).

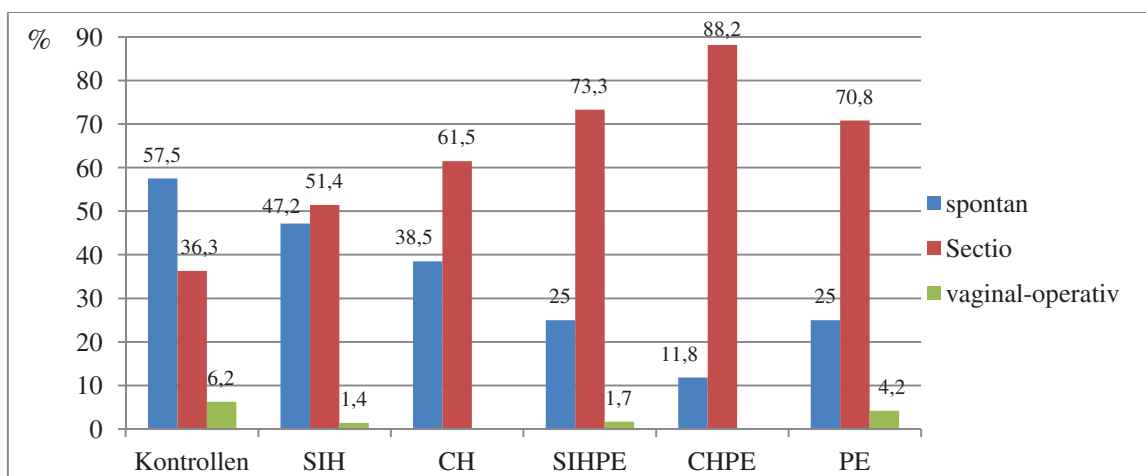


Abbildung 8: Verteilung der Entbindungsmodi in Prozent (%) in den einzelnen Teilstichproben

Als mütterliche Risiken wurden das Auftreten einer Zervixinsuffizienz, eines vorzeitigen Blasensprungs, eines Amnioninfektionssyndroms, eines HELLP-Syndroms und einer Eklampsie gewertet. Insgesamt wurden vier Fälle einer Zervixinsuffizienz dokumentiert. Davon fanden sich zwei in der Kontrollteilstichprobe (1,0 %) und zwei unter den Schwangeren mit chronischer Hypertonie (7,7 %). Zu einem vorzeitigen Blasensprung kam es bei den Schwangerschaften der Kontrollgruppe in 30,1%, während ein solches Ereignis in den Fallpopulationen seltener auftrat (Präeklampsie: 16,7 %, CH: 15,4 %, SIH: 11,1 %, CHPE: 5,9 %, SIHPE: 5,0 %). Fruchtwasserabgänge vor der vollendeten 37. SSW traten bei 27,6 % der Kontrollpopulation mit Blasensprung auf und in den Fallgruppen bei 12,5 % (SIH) bis 100 % (CHPE, Einzelfall). Bei insgesamt 19 Studienteilnehmerinnen wurde im Schwangerschaftsverlauf ein Amnioninfektionssyndrom diagnostiziert. Davon waren 3,8 % (15 von 392) Teil der Kontrollgruppe, 0,8 % (3 von 392) zur SIH-Gruppe gehörig und 0,03 % (1 von 392) Mitglied des PE-Kollektivs. Ein HELLP-Syndrom wurde bei 12,5 % der PE-Patientinnen ohne vorbekannte Hypertonie diagnostiziert. Seltener auffällig waren die anderen Fallgruppen (SIHPE: 6,7 %, CHPE: 5,9 %, SIH: 5,6 %, CH: 3,8 %, Kontrollen: 0 %). In der gesamten Studiengruppe wurde nur ein Fall einer Eklampsie dokumentiert (SIH: 1,4 %).

#### 4.5 Kindliche Daten

Prozentual bestand in allen Gruppen, außer der Population der Frauen mit Pfropfpräeklampsie, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern der Neugeborenen (vgl. Tabelle 10). Bei dem CHPE-Kollektiv zeigte sich eine deutliche Verschiebung zum weiblichen Geschlecht, welches mit 70,6 % vertreten war.

**Geburtsgewicht und Körperlänge:** Für das Geburtsgewicht zeigte sich in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von  $3282,5 \pm 727,7$  g. In den anderen Studienpopulationen ergaben die Berechnungen geringere Werte. Bei Kindern von Müttern mit einer SIH betrug das mittlere Geburtsgewicht  $2962,5 \pm 981,5$  g, bei chronischer Hypertonie  $2610,5 \pm 982,8$  g, bei SIHPE  $2502,6 \pm 946,2$  g, bei Präeklampsie  $2194,7 \pm 945,7$  g und bei CHPE  $1679,6 \pm 838,5$  g. Die Perzentilerverteilung war im Mittel bei 47,4 bei dem Kontrollkollektiv und zwischen 39,9 (SIH) und 26,6 (PE) bei der Fallgruppe. Die Standardabweichung lag bei den Kontrollen bei  $\pm 27,3$  und bei den Fällen zwischen  $\pm 23,1$  (PE) und  $\pm 31,5$  (SIH). Ähnliche Geburtslängen waren bei den Kollektiven der Kontrollen, CH und SIH gemessen worden (Kontrollen:  $48,5 \pm 3,7$  cm, CH:  $47,0 \pm 5,0$  cm, SIH:  $48,3 \pm 4,7$  cm). Etwas kleiner waren Kinder von Müttern mit SIHPE und Präeklampsie unklarer Genese (SIHPE:  $45,7 \pm 5,0$  cm, PE:  $45,3 \pm 4,7$  cm). Die geringste mittlere Körperlänge

zum Geburtszeitpunkt wiesen mit  $40,6 \pm 5,8$  cm Neugeborene von Frauen mit Pfropfpräeklampsie auf. Unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters wurden die mittleren Perzentilen berechnet. Neugeborene der Kontrollpopulation waren im Mittel auf der 32. Perzentile, während bei den Fallgruppen Werte von der 20. Perzentile (PE) bis zur 30. Perzentile (CH) berechnet wurden. Die Standardabweichung betrug bei den Kontrollen  $\pm 25,0$  und bei dem Fallkollektiv zwischen  $\pm 17,3$  (PE) und  $\pm 30,7$  (CH). Auffällig kleine und große Neugeborene in Bezug auf die Körperlänge fanden sich in allen Gruppen in ähnlichen Verteilungen. Die größte Dichte an kleinen Kindern fand sich in der Stichprobe der Pfropfpräeklampsie (41,2 %) und die geringste Häufung bei SIH (25,0 %). Geburtslängen oberhalb der 90. Perzentile fanden sich bei den Kontrollen (2,1 %), bei CH (3,9 %), bei SIH (1,4 %) und SIHPE (1,7 %). Zur besseren Bewertung von kindlicher Größe und Gewicht wurde eine Einordnung der Neugeborenen in die Gruppe der besonders leichten ( $< 10.$  Perzentile, small for gestational age (SGA)) bzw. schweren ( $> 90.$  Perzentile, large for gestational age (LGA)) Kinder vorgenommen und das Vorhandensein einer IUGR dokumentiert. SGA und LGA kamen in der Kontrollteilstichprobe in ähnlicher Häufung vor (SGA: 6,7 %; LGA: 5,7 %). Ein kindliches Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile wurde häufiger bei Neugeborenen der Fallgruppen diagnostiziert (SIH: 19,4 %; SIHPE: 23,3 %, PE: 25,0 %; CH: 26,9 %; CHPE: 35,3 %). LGA wurden nur bei SIH und SIHPE dokumentiert. Hier war eine ähnliche Häufigkeit wie bei den Kontrollen zu erkennen. Die Diagnose IUGR wurde bei 2,6 % der Neugeborenen von Kontrollpatientinnen gestellt. 19,4 % der Kinder von SIH-Schwangerschaften waren betroffen. Diese Zahl erhöhte sich auf 23,3 %, wenn zusätzlich zu einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus eine Präeklampsie nachzuweisen war. Bei isolierter chronischer Hypertonie wurde bei 26,9 % der Neugeborenen eine IUGR festgestellt. Trat eine Pfropfpräeklampsie auf, waren mit 35,3 % mehr Kinder betroffen als bei PE (33,3 %).

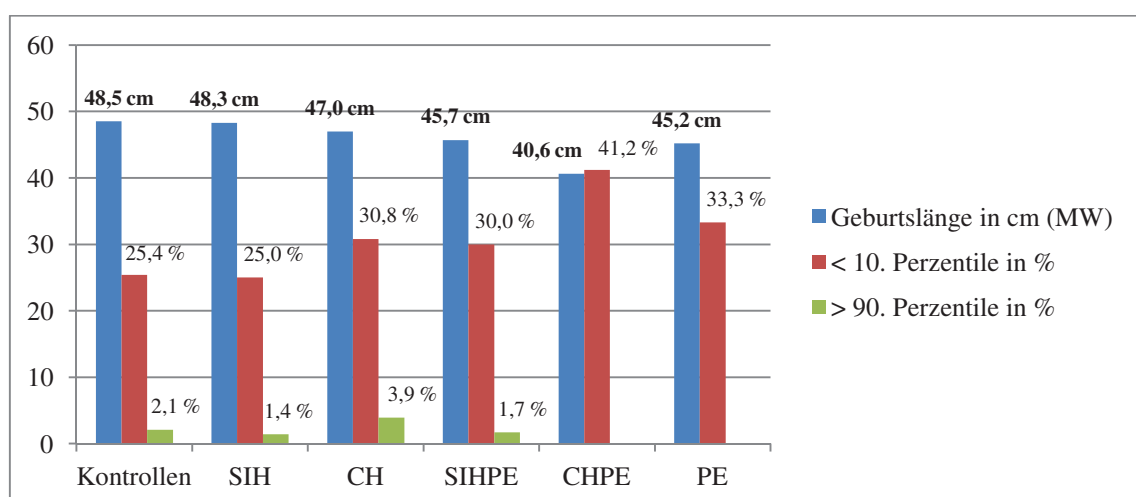


Abbildung 9: Mittlere Geburtslänge in Zentimeter (cm) in den Teilstichproben und Häufigkeit von Geburtsgewichten  $< 10.$  Perzentile und  $> 90.$  Perzentile in Prozent (%)



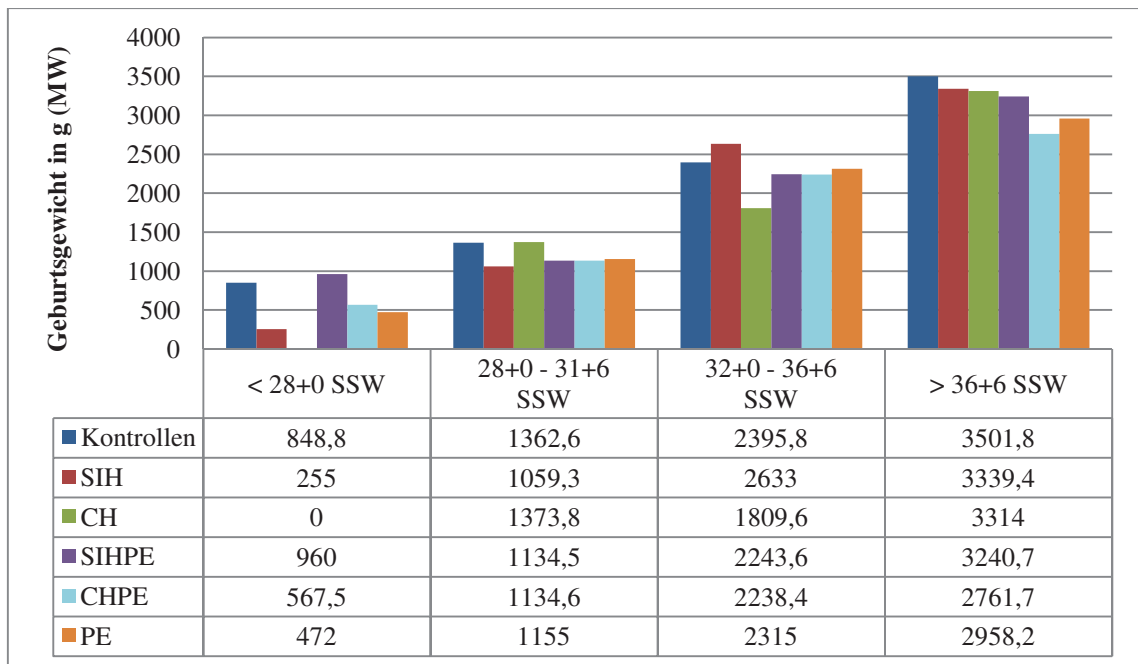


Abbildung 10: Mittlere Geburtsgewichte in Gramm (g) in den Teilstichproben berechnet nach Entbindungsalter

**pH-Wert der Nabelschnur:** Im Mittel zeigten sich bei Kontrollen, Pfropfpräeklampsie und Präeklampsie ohne zusätzlich diagnostizierten Hypertonus normale arterielle Messwerte (Kontrollen:  $\text{pH} = 7,31 \pm 0,07$ , CHPE:  $\text{pH} = 7,30 \pm 0,04$ , PE:  $\text{pH} = 7,30 \pm 0,06$ ). Eine leichte Azidose kam gehäuft bei den anderen Fallgruppen vor (CH:  $\text{pH} = 7,29 \pm 0,06$ , SIH:  $\text{pH} = 7,28 \pm 0,06$ , SIHPE:  $\text{pH} = 7,28 \pm 0,09$ ). Für die venösen pH-Messungen ergaben sich ähnliche Werte (Kontrollen:  $\text{pH} = 7,37 \pm 0,07$ , CH:  $\text{pH} = 7,36 \pm 0,05$ , SIH:  $\text{pH} = 7,34 \pm 0,06$ , PE:  $\text{pH} = 7,34 \pm 0,06$ , CHPE:  $\text{pH} = 7,33 \pm 0,05$ , SIHPE:  $\text{pH} = 7,32 \pm 0,09$ ).

**Intensivmedizinische Betreuung und perinatale Mortalität:** Bei vier Kontrollen und neun Fällen (SIH: 4, SIHPE: 3, PE: 2) lagen keine Daten zur postpartalen intensivmedizinischen Betreuung vor. 17,1 % der Kinder des Kontrollkollektivs wurden nach der Geburt auf eine pädiatrische Intensivstation verlegt. Bei SIH betrug dieser Anteil 22,2 %. Im Gegensatz dazu mussten 82,4 % der Neugeborenen von Müttern mit CHPE intensivmedizinisch versorgt werden. Etwa die Hälfte der Kinder von Frauen mit CH, SIHPE und PE mussten postpartal auf die Kinderstation verlegt werden (PE: 50,0 %, SIHPE: 53,3 %, CH: 53,8 %). In der Studienpopulation wurden zwei Fälle von peripartaler Mortalität des Kindes bis zum siebten Lebenstag dokumentiert. Bei einem der Fälle handelte es sich um das Neugeborene einer Patientin mit chronischer Hypertonie und Hypothyreose, welches aus Beckenendlage nach 38+6 SSW mittels primärer Sectio entbunden worden war. Das Neugeborene erlitt eine schwere Asphyxie und verstarb postpartal aufgrund eines Multiorganversagens. Außerdem bestand der Verdacht auf multiple



Fehlbildungen bei mütterlichem Konsum fetotoxischer Medikamente während der Schwangerschaft. Eine Obduktion des Kindes wurde abgelehnt. Der zweite Fall von perinataler Sterblichkeit trat bei PE und IUGR auf. Die Schwangere entwickelte in der 24. SSW ein HELLP-Syndrom, weshalb nach 24+1 SSW nach abgeschlossener Lungenreifeinduktion eine primäre Sectio durchgeführt wurde. Das Neugeborene verstarb postpartal wegen extremer Unreife. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

## 5 Diskussion

Von 2005 bis 2011 wurden insgesamt 7.068 Schwangere im Universitätsklinikum Halle (Saale) entbunden. 346 (4,9 %) wiesen eine Hypertonie auf. Dies ist im Vergleich zum weltweiten Auftreten von ca. 10 % aller Schwangerschaften eine etwas geringere Anzahl [2, 3]. Die untersuchte Fallpopulation bestand zu 13 % aus Fällen chronischer Hypertonie, 36,2 % SIH und 50,8 % Präeklampsie (CHPE: 8,5 %, SIHPE: 30,2 %, PE: 12,1 %). Die Verteilung war im Vergleich zu den Zahlen von Brown et al. (CH: 1 - 2 %, SIH und PE je ca. 50 %) zugunsten der chronischen Hypertonie verschoben [7]. Die Gesamtprävalenz der einzelnen Hypertonien unter Berücksichtigung aller Fälle lässt sich nicht beschreiben, da nicht alle Akten eingeschlossen werden konnten und eine Diagnose durch zum Teil fehlende Daten nicht immer gestellt werden konnte.

### 5.1 Einfluss des mütterlichen Lebensstils auf die Entstehung einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie

#### 5.1.1 Mütterliches Alter

In der Studienpopulation lag das mittlere mütterliche Alter bei 27 bis 30 Jahren. Der Altersdurchschnitt war beim PE-Kollektiv am geringsten. Patientinnen mit einem chronischen Hypertonus jeder Ausprägung wiesen ein höheres mittleres Alter auf. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu vorausgehenden Studien, die eine Zunahme des PE-Risikos mit erhöhtem mütterlichen Alter dokumentierten [50, 51]. Verglichen wurden Schwangere jenseits des 40. Lebensjahres mit Frauen zwischen 20 und 30 Jahren [49, 50, 51]. Ein jüngeres mütterliches Alter schien keinen Effekt auf die Ausbildung einer Präeklampsie zu haben [50]. Trogstad et al. benannten in einer Zusammenschau verschiedener Studienergebnisse das Vorliegen eines extrem geringen beziehungsweise hohen mütterlichen Alters als Risikofaktor für eine Präeklampsie [49]. Cleary-Goldman et al. konnten bei allgemein häufigerem Auftreten von CH bei älteren Schwangeren keine vermehrte Häufung von Gestationshypertonie oder Präeklampsie mit zunehmendem mütterlichen Alter > 40 Jahre feststellen [163]. Die Spannweite des Alters in den einzelnen Teilstichproben der hier durchgeführten Studie ist relativ groß, sodass sich insgesamt eine ähnliche Altersverteilung für alle Gruppen ergibt. Unter Berücksichtigung aller PE-Formen entfällt die Tendenz zum jüngeren mütterlichen Alter. Eine Tendenz zu einem besonders hohen Alter lässt sich ebenfalls nicht dokumentieren. Da die Kontrollen im Alter auf die Fälle gematcht wurden,

liegt eine ähnliche Altersverteilung bei dem Kontroll- und Fallkollektiv vor. Extreme Altersgruppen wurden, anders als in den oben genannten Arbeiten, nur in geringen Zahlen untersucht. Für die einzelnen Hypertonie-Formen ergibt sich somit ein ähnliches mütterliches Alter.

### 5.1.2 Body Mass Index (BMI)

Eine Besonderheit der in dieser Arbeit untersuchten Daten ist die Erhebung eines Schwangerschafts-BMI. In den meisten bisher durchgeführten Studien war der Body Mass Index vor Beginn der Schwangerschaft Grundlage für die weiteren Untersuchungen. Das Vorliegen von Übergewicht vor dem Eintreten einer Gravidität wurde somit dokumentiert, während die Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft selbst oft nicht berücksichtigt wurde. Die hier bearbeiteten Datensätze basieren auf dem Körpergewicht bei Krankenhausaufnahme. Informationen zu dem Body Mass Index vor Eintritt der Gravidität konnten anhand der Anamnesebögen nicht ermittelt werden. Der mittlere BMI lag bei allen Kollektiven oberhalb 29,0. Ab 30,0 wird bei nicht schwangeren Probanden von Adipositas gesprochen [164]. Der BMI war bei der Kontrollpopulation am niedrigsten (29,64) und zeigte die höchsten Werte bei chronischer Hypertonie (CH: 38,18; CHPE: 35,32). Dekker et al. folgerten nach Sichtung mehrerer Forschungsarbeiten, dass Übergewicht und Adipositas Risikofaktoren für die Entstehung schwangerschaftsassoziierter Hypertonien sind [121]. Bei den hier vorliegenden Daten zeigt sich dies durch die erhöhten mittleren BMI-Werte in allen Fallgruppen. Frauen mit CH wiesen die höchsten Werte auf. Dies unterstreicht den Einfluss von Adipositas auf die Entstehung einer chronischen Hypertonie [9]. Zu beachten ist jedoch, dass bei den bisherigen Schlussfolgerungen die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nicht berücksichtigt wurde, da in den meisten Fällen der BMI vor der Schwangerschaft für die Datenerhebung genutzt wurde. Im Schwangerschaftsverlauf ist mit einer Gewichtszunahme von ca. 10,1 bis 14,9 kg bzw.  $15,5 \pm 5,9$  kg bis zum Entbindungstermin zu rechnen [165, 166]. Somit erhöht sich der BMI bei gleichbleibender Körpergröße. Ochsenbein-Kölbl et al. entwickelten Referenzkurven für den Body Mass Index in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche und Ethnizität [166]. Die Darstellung für die 50. Perzentile ist in Abbildung 11 gezeigt. Die BMI-Mittelwerte des Datensatzes verteilen sich zwischen der 50. und 95. Perzentile. Die Studienstichprobe mit CH liegt oberhalb der 95. Perzentile. Bisher gibt es keine Vergleichsdaten für den BMI zum Zeitpunkt der Entbindung und dessen Korrelation mit dem Auftreten einer SIH. Außerdem kam es bei den untersuchten Patientinnen zu einer unterschiedlichen Schwangerschaftsdauer, weshalb die BMI-Werte unter Berücksichtigung der Gewichtszunahme in den letzten Schwangerschaftswochen nicht unkritisch miteinander zu vergleichen sind. Die hier vorliegenden Daten haben somit begrenzte Aussagekraft. Weitere Unter-

suchungen der Zusammenhänge von Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und daraus resultierendem Hypertonusrisiko stehen noch aus. Die vorliegenden Daten lassen ein erhöhtes Risiko bei erhöhtem Schwangerschafts-BMI vermuten, da der mittlere Body Mass Index, in Bezug gesetzt zum mittleren Schwangerschaftsalter bei Hypertonuserkrankungen, deutlich oberhalb der Kontrollwerte liegt. Des Weiteren gilt der Body Mass Index inzwischen als wenig genauer Risikomarker für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms oder kardiovaskulärer Komplikationen. Eine Einbeziehung von aussagekräftigeren Daten wie beispielsweise dem Hüftumfang oder der Waist-Hip-Ratio vor der Schwangerschaft könnte zusätzliche Informationen geben, da durch diese Messwerte eine bessere Vorhersage eines metabolischen Syndroms gezeigt werden konnte [167, 168, 169].

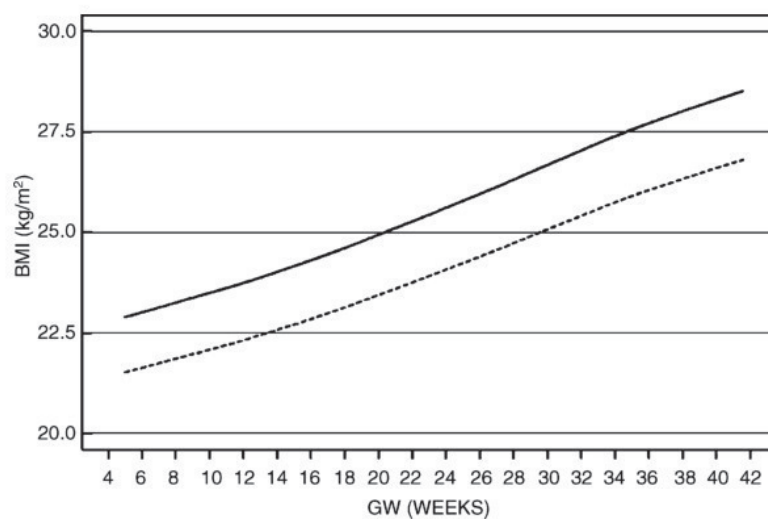


Abbildung 11: BMI-50.-Perzentilen-Kurven für Kaukasier, Schwarzafrikaner (durchgezogene Linie) und Asiaten (gestrichelte Linie); BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ , GW: Gestationsalter in Schwangerschaftswochen [166]

### 5.1.3 Nikotinkonsum

Die in der Studie untersuchten Patientinnen wurden zu ihrem Nikotinkonsum während der Gravität befragt. Das Verhalten vor Schwangerschaftsbeginn wurde dabei nicht erfasst. Etwa ein Viertel der Kontrollen wies eine positive Nikotinanamnese auf, während in den Fallgruppen im Mittel 16,6 % (12,5% bei SIH bis maximal 21,7 % bei SIHPE) Zigaretten konsumierten. Dieser negative Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Auftreten einer Schwangerschaftshypertonie wurde bereits in anderen Forschungsarbeiten beschrieben [48, 49]. Conde-Agudelo et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen der Nikotindosis und der protektiven Wirkung auf die Entwicklung einer Hypertonie [125]. Bei der Anamnese im Uniklinikum Halle (Saale) wurde

die Menge der konsumierten Zigaretten pro Tag dokumentiert. Die Daten basieren ausschließlich auf den freiwilligen Angaben der Patientin und wurden aufgrund der vorherrschenden sozialen Erwünschtheit gegebenenfalls durch die Schwangere angepasst. Es zeigt sich eine große Spannbreite in allen Kollektiven ohne Dosisanstieg in der Kontrollpopulation. Die meisten Zigaretten pro Tag wurden in der CH-Gruppe konsumiert ( $15,00 \pm 5,00$ ). Schlussfolgerungen in Bezug auf die Dosisabhängigkeit der protektiven Wirkung lassen sich aus dieser Studie nicht ableiten. Die negativen Auswirkungen von Nikotinkonsum in der Schwangerschaft nach Beginn einer Präeklampsie, die in anderen Studien beschrieben wurden, konnten in der Arbeit nicht untersucht werden [125, 126].

#### 5.1.4 Alkoholkonsum

Bisherige Studien konnten keinen Effekt von Alkohol auf die Entstehung einer Schwangerschaftshypertonie nachweisen. Wegen der geringen Anzahl betroffener Frauen lassen sich in dieser Studie keine Schlussfolgerungen über die Auswirkungen von Alkohol auf die Entstehung einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie ableiten. Anzumerken ist jedoch, dass die Information zum Alkoholkonsum auf der Aussage der Schwangeren basiert und die Antwort gegebenenfalls durch vorherrschende soziale Werte und Normen beeinflusst wurde. Durch eine solche Beeinflussung könnte die tatsächliche Zahl der Probandinnen mit positiver Alkoholanamnese eventuell höher und ein Einfluss der Hypertonie-Entwicklung durch Ethanol-Einwirkung nicht nachvollziehbar sein.

#### 5.1.5 Chronische mütterliche Erkrankungen

Sowohl in den Fallgruppen als auch bei den Kontrollen traten chronische Erkrankungen auf. Frauen im Kontrollkollektiv waren häufiger erkrankungsfrei als Patientinnen der Fallpopulation (87 % vs. 66,8 %). Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes traten etwa dreimal häufiger bei den Fällen auf. In Europa liegt die Prävalenz von Gestationsdiabetes bei etwa 2 bis 6 % [170]. Typ-I-Diabetes liegt in weniger als 0,5 % aller Schwangerschaften vor [67]. Für Deutschland wurde für 2006 eine Häufigkeit der Diabetestypen I und II bei schwangeren Frauen von 0,76 % ermittelt [171]. Bei der vorliegenden Datenanalyse wurden alle Formen dieser Erkrankung in einer Gruppe zusammengefasst. Die Prävalenz in der Teilstichprobe der Kontrollen betrug 4,7 % und liegt somit im Rahmen der normalen Erkrankungshäufigkeit innerhalb Europas. In der Fallpopulation lag die Rate im Mittel bei 15,1 % und entspricht somit etwa dem Doppelten

der normalen Prävalenz. Eine Assoziation von Diabetes und PE bzw. SIH wurde bereits in anderen Studien festgestellt [13, 48, 50, 79]. Das kombinierte Auftreten beider Erkrankungen steigert das Risiko für ein negatives perinatales Outcome mit erhöhter Mortalität [170]. Im Rahmen eines metabolischen Syndroms kommt es neben Adipositas und chronischer Hypertonie vermehrt zum Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz [172]. Somit lassen sich die bereits beschriebenen Werte für den BMI sowie der hohe prozentuale Anteil an Diabetes bei CH-Patientinnen erklären. Das Ergebnis der hier vorliegenden Daten entspricht also den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Eine Hypothyreose trat häufiger bei den Fällen (16,1 %) auf als bei den Kontrollen (5,2 %). Die größte Häufung fand sich bei Pfropfpräeklampsie (29,4 %). Bisher wurden die Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenunterfunktion und schwangerschaftsassozierten Hypertonien wenig untersucht. Allgemein ist jedoch die Hypothyreose als Ursache einer sekundären Hypertonie bekannt [173]. Leung et al. untersuchten den Einfluss einer Hypothyreose auf das Schwangerschaftsoutcome und konnten eine Zunahme von SIH, Präeklampsie und Eklampsie bei vollausgeprägter und latenter Hypothyreose erkennen [174]. Ähnliches vermitteln die hier untersuchten Daten, die auf ein erhöhtes Risiko für eine Schwangerschaftshypertonie bei Hypothyreose schließen lassen. Eine Hyperthyreose wurde bei drei Frauen der Gesamtpopulation dokumentiert. Aufgrund der geringen Prävalenz und der ähnlichen Verteilung in der Fall- bzw. Kontrollgruppe können keine Zusammenhänge abgeleitet werden.

Störungen der Hämostase mit erhöhter Thromboseneigung traten in allen Teilstichproben bis auf die Kollektive der CH und PE in ähnlicher Verteilung auf (1,4 % bei SIH bis 5,9 % bei CHPE). Bei diesen Erkrankungen handelte es sich um Fälle von Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-Mutation, Antiphospholipid-Syndrom, Thrombophilie und Protein-C- sowie Protein-S-Mangel. Dekker et al. beschrieben eine Häufung von Antiphospholipid-Syndrom und Protein-C- und -S-Mangel bei Schwangeren mit schweren Ausprägungen einer Präeklampsie [69]. Duckitt et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms und Präeklampsie [50]. Im Report der National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy wurden alle Formen von Erkrankungen mit Thromboseneigung als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie genannt [1]. Prozentual waren die von einer Hämostasestörung betroffenen Schwangeren in dem hier vorliegenden Datensatz am häufigsten unter den Frauen mit CHPE bzw. SIHPE zu finden. Bei Patientinnen mit isolierter Präeklampsie wurde kein solcher Fall dokumentiert. Im Mittel betrug die Rate für Hämostasestörungen bei allen Präeklampsie-Formen ca. 4,0 %. Bei den Kontrollen waren 2,6 % betroffen. Insgesamt wiesen lediglich zehn Frauen in der Gesamtpopulation entsprechende Krankheiten auf, sodass durch diese geringe

Fallzahl keine eindeutigen Aussagen zu treffen sind. Allerdings zeigte sich eine leichte Häufung bei allen Präeklampsie-Formen entsprechend den bisherigen Forschungsmeinungen.

Für weitere Nebendiagnosen waren die Erkrankungszahlen sehr gering und ließen keine allgemeinen Schlussfolgerungen zu (vgl. Tabelle 6). Für das PCO-Syndrom konnte eine Metaanalyse von Boomsma et al. zeigen, dass bei Vorliegen polyzystischer Ovarien das Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bzw. Präeklampsie signifikant steigt [175]. Dieses Ergebnis kann anhand der geringen Fallzahl in dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden. Bei den weiteren hier aufgeführten Krankheitsbildern ist kein gehäuftes gemeinsames Auftreten zusammen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung bekannt.

## 5.2 Auswirkungen von Hypertonien in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt

### 5.2.1 Gravidität und Parität

Präeklampsie gilt als Erkrankung der ersten Schwangerschaft [49]. Luo et al. beschrieben ein 2,4-fach erhöhtes Präeklampsie-Risiko bei Erstgravidae [53]. Als zugrunde liegende Mechanismen werden immunologische Fehlregulationen vermutet. Weiterhin werden Unterschiede in der Funktionalität der Angiogenesefaktoren und eine Reaktion auf Insulinresistenz als mögliche Einflussgrößen genannt. Im vorliegenden Datensatz waren 75 % der PE-Patientinnen Erstgravidae. Bei SIHPE bzw. CHPE erwartete etwa die Hälfte der Schwangeren ihr erstes Kind. Im Mittel waren 57,4 % aller Präeklampsiefälle bei Erstgravidae zu finden. In zwei Drittel der Fälle und mehr (66,7 % bis 91,7 %) waren Frauen mit Präeklampsie in der untersuchten Schwangerschaft Nulliparae. Eine Differenzierung zwischen Entbindung, Abort und Abruption bei vorausgegangenen Graviditäten konnte in der Datenerhebung nicht vorgenommen werden. Bei Primiparae konnte deshalb die Anzahl eventuell stattgefundener Aborte nicht berücksichtigt werden. Die Häufung von Präeklampsie bei Nulliparae zeigt sich, bereits veröffentlichten Arbeiten entsprechend, in dem vorhandenen Datensatz [49, 50]. Erstgravidität und –parität kamen in der Gruppe der Kontrollen und bei CH und SIH seltener vor (Erstgravidität: Kontrollen: 38,3; CH: 38,5 %; SIH: 52,8 %; Erstparität: Kontrollen: 55,4 %, CH: 46,2 %; SIH: 59,7 %).

### 5.2.2 Schwangerschaftsdauer

Die mittlere Schwangerschaftsdauer liegt in dieser Forschungsarbeit bei allen Ausprägungen der Präeklampsie und chronischen Hypertonie unterhalb der vollendeten 37. SSW. Für SIH betrug der Mittelwert 37+4 SSW. Ein Schwangerschaftsalter im Bereich des physiologischen Entbindungszeitraums von der 38. bis 42. SSW wurde für die Teilstichprobe der Kontrollen gezeigt. Etwa die Hälfte der Präeklampsie-Graviditäten wurde durch Frühgeburtlichkeit kompliziert mit einer besonders hohen Rate bei den Verläufen mit Pfropfpräeklampsie (82,35 %). Seltener als bei Präeklampsie, aber häufiger als bei den Kontrollverläufen, kam es bei CH und SIH zu einer vorzeitigen Entbindung des Kindes < 37. SSW (42 % bzw. 21 % vs. 15 %). Ananth et al. fassten die allgemeine Frühgeburtenrate bei Hypertonie in der Schwangerschaft auf 20 - 40 % zusammen, somit dreimal so häufig wie normalerweise [136, 176]. Bei Präeklampsie tritt eine Frühgeburt in 15 - 67 % der Fälle auf [12]. Die aktuelle Arbeit ergab eine Rate von im Mittel 42,7 % unter allen Hypertonikerinnen. In einer eigenen Untersuchung ergab sich bei Ananth et al. eine Prävalenz von 11,6 % [136]. Dieser Wert war geringer als der von den Autoren erwartete Wert und könnte auf Fehldiagnosen innerhalb der Krankenhäuser basieren. Ebenfalls entgegen den Erwartungen war die nur geringe Risikoerhöhung bei SIH. Dies findet sich auch in ähnlicher Weise in der nur wenig zunehmenden Frühgeburtsrate im Vergleich zu den Kontrollen in den vorliegenden Daten wieder. Dieser Effekt kann durch Entbindung vor der Entstehung oder Diagnose der SIH trotz eigentlich vorliegender Pathomechanismen bedingt sein [136]. Chappell et al. zeigten eine Häufung von Frühgeburten bei Pfropfpräeklampsie im Vergleich zu chronischer Hypertonie (51 % vs. 15 %) [9]. Die vorliegenden Daten dieser Forschungsarbeit zeigen ebenfalls eine Risikoerhöhung für Frühgeburtlichkeit bei Hypertonus-Schwangerschaften.

### 5.2.3 Dopplersonografische Diagnostik

Frauen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung wurden häufiger einer dopplersonografischen Untersuchung unterzogen als Patientinnen der Kontrollpopulation (maternaler Doppler: 50 % vs. 7 %, fetaler Doppler: 87 % vs. 51 %). Dies lässt vermuten, dass eine Dopplersonografie symptomorientiert vorgenommen wurde und aufgrund eines physiologischen Schwangerschaftsverlaufs in der Kontrollgruppe nur selten kurzzeitig vor der Entbindung indiziert war. Bei normotonen Patientinnen fielen die erhobenen Werte für die Gefäßwiderstände häufiger in den Normbereich als bei Vorliegen einer Hypertonie (vgl. Tabelle 8). Die meisten Pathologien traten bei Pfropfpräeklampsie auf. Ein Notching der Aa. uterinae fand sich in allen Hypertonus-Kollektiven ohne Häufung bei Präeklampsie. Die Untersuchung der fetalen Gefäße



konnte allgemein vermehrt Auffälligkeiten bei Hypertonien unabhängig von der Ausprägung einer Präeklampsie zeigen. Die Dopplersonografie der Aa. uterinae wurde in früheren Studien bereits als wichtiges Merkmal für uteroplazentare Insuffizienz, wie bei Präeklampsie auftretend, erkannt [95, 103]. Sciscione et al. empfahlen ein entsprechendes Screening jedoch nur bei Hochrisikopatientinnen, da der Test bei Schwangerschaften ohne Risiken nur eine geringe Vorhersagekraft besitzt und momentan keine geeigneten Präventionsmöglichkeiten existieren, die bei bisher unauffälliger Gravidität mit isoliert positiven Dopplerwerten eingesetzt werden könnten [142]. Durch eine Dopplersonografie bei Frauen mit einem schwangerschaftsassozierten Hypertonus können mögliche Komplikationen im Verlauf erkannt werden [141, 177, 178]. Die in dieser Forschungsarbeit erhobenen Daten weisen darauf hin, dass gemäß der Screeningempfehlungen vorwiegend Risikopatientinnen einer dopplersonografischen Untersuchung unterzogen wurden. Bei den vorhandenen Informationen lässt sich nicht beurteilen, ob bei den Kontrollen, welche dopplersonografisch abgeklärt wurden, anamnestische Risikofaktoren vorlagen. Die gehäufte Beobachtung von Widerstandserhöhungen der uterinen Gefäße mit oder ohne Notching in allen Hypertonus-Gruppen kann mit dem daraus entstehenden Komplikationsrisiko und einer eventuellen Weiterentwicklung zu einer Präeklampsie erklärt werden. Ducey et al. konnten einen ähnlichen Effekt für die Dopplersonografie der uterinen und umbilikalischen Gefäße bei einem Großteil der Schwangeren mit einer klinisch signifikanten Hypertonie vermerken [141]. Die pathologischen Dopplerveränderungen der fetalen Arterien deuten auf häufiger auftretende negative Auswirkungen auf die kindliche Versorgung bei Vorliegen einer hypertensiven Erkrankung hin. Eine Aussage zu einzelnen Komplikationen bei den zugehörigen Fällen wie beispielsweise Plazentainsuffizienz, IUGR oder Frühgeburt zur genaueren Beschreibung der Einzelfälle kann im Rahmen der Datenanalyse nicht gemacht werden. Durch eine zusätzliche fetale Dopplersonografie kann der Versorgungszustand des Feten beurteilt werden. Dopplerauffälligkeiten in der A. umbilicalis erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines negativen kindlichen Outcomes und sollten weiter beobachtet werden [179]. Bei pathologischen Befunden der A. cerebri media (MCA) ist eine Umverteilung des fetalen Blutes zugunsten der zerebralen Versorgung anzunehmen („Brain-Sparing-Effect“). Diese beginnende Kreislaufzentralisation kann für eine fetale Zustandsverschlechterung sprechen [180]. Zusammenfassend gilt, dass Störungen der uteroplazentaren Versorgung hinweisend auf eine Präeklampsie sind, während Auffälligkeiten des fetalen Blutflusses auf eine intrauterine Wachstumsretardierung hindeuten [181]. Bei Risikoschwangerschaften und pathologischen oder grenzwertigen Dopplerwerten sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.

#### 5.2.4 Entbindungsmodus

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wurden in allen Fallteilstichproben vermehrt Schnittentbindungen durchgeführt. Bei geringerer Sectiorate erfolgten bei den Kontrollen mehr vaginal-operative Entbindungen (vgl. Tabelle 9). Insgesamt kam es bei rund 58 % der Kontrollschwangerschaften zu einem Spontanpartus ohne operative Interventionen, wohingegen bei CH und SIH die Zahlen bei 39 % und 47 % lagen. Bei allen Formen der Präeklampsie gab es weniger spontane Entbindungen (12 % CHPE, 25% je SIHPE und PE). Die Anzahl der primären Sectiones anteilig an der Gesamtzahl lag bei Patientinnen mit Hypertonie deutlich über der Kontrollgruppe (im Mittel 72 % vs. 39 %). Bei Präeklampsie oder Pfropfpräeklampsie wurden acht bis neun von zehn Sectiones primär geplant. Etwas mehr als ein Drittel der Sectiones bei Kontrollpatientinnen erfolgten primär. Die anderen Schnittentbindungen wurden im Rahmen von sekundären Sectiones bzw. Notsectiones durchgeführt. Aufgrund der großen Anzahl geplanter Sectiones bei Hypertonie kamen sekundäre Schnittentbindungen erheblich seltener bei den Präeklampsie-Formen und bei CH vor. In Deutschland wird laut Daten des Statistischen Bundesamtes fast jedes dritte Kind per Kaiserschnitt entbunden [182]. Im hier vorliegenden Gesamtdatensatz liegt die Sectiorate bei 50,8 % und somit deutlich höher als der deutschlandweite Durchschnitt. Dies ist durch die hohe Zahl an Risikoschwangerschaften zu begründen. Bei den Kontrollen war die Sectiorate bei ca. 36 % und lag ebenfalls etwas über den Werten des Statistischen Bundesamtes. Die Zunahme der Anzahl an Schnittentbindungen bei Präeklampsie und SIH entspricht bisherigen Studienergebnissen [11, 138]. Gründe dafür sind unter anderem die kontrollierte Beendigung der Schwangerschaft als endgültige Therapie, eine akute Verschlechterung der Symptomatik oder ein frustraner Einleitungsversuch. Aufgrund extremer Unreife des Kindes kann ebenfalls die Indikation zur Sectio gestellt werden. In der AWMF-Leitlinie von 2013 wird die Wahl des Geburtsmodus in Abhängigkeit vom mütterlichen und kindlichen Zustand und der Krankheitsschwere und -dynamik empfohlen [19]. Eine vaginale Entbindung ist prinzipiell bei allen vorliegenden Erkrankungsformen, gegebenenfalls im Rahmen einer Einleitung unter Beachtung des zervikalen Reifegrades und kindlicher Kriterien (z. B. Lage, Poleinstellung, Gestationsalter), möglich und sollte fallabhängig diskutiert werden [19, 23, 117].

## 5.3 Beeinflussung des mütterlichen und kindlichen Outcomes durch schwangerschaftsassozierte Hypertonien

### 5.3.1 Mütterliche Risiken

Zervixinsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung (PROM – premature rupture of membranes) und Amnioninfektionssyndrom (AIS) sind Komplikationen, die das Outcome einer Gravidität ungeachtet von Nebenerkrankungen verschlechtern können. Ursächlich dafür sind unter anderem das erhöhte Risiko für mütterliche und kindliche Infektionen und Frühgeburtlichkeit mit einhergehender perinataler Mortalität [183, 184, 185]. In der Kontrollpopulation wurden bei ca. 30 % vorzeitige Fruchtwasserabgänge festgestellt, davon 27,6 % vor der vollendeten 37. SSW. PROM kam bei allen Formen der Hypertonie mit einer Häufigkeit von ca. 5 bis 17 % deutlich seltener vor. Ein AIS kam bei rund 8 % aller Kontrollen vor, während bei den Fällen insgesamt nur vier Frauen (SIH: 3, PE: 1) von einer solchen Komplikation betroffen waren. Kritische Verkürzungen der Cervix uteri wurden ebenfalls bei nur vier Frauen beschrieben und waren in Bezug auf die Gesamtzahlen nicht aussagekräftig. Ein vorzeitiger Blasensprung bezeichnet Fruchtwasserabgänge zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft vor Beginn der Geburt [183, 184]. Er tritt in ca. 5 - 10 % aller Schwangerschaften auf und ist ein wichtiger Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und kindliche Morbidität und Mortalität [183, 186, 187]. Diese Komplikation liegt bei etwa einem Drittel aller Frühgeburten vor [184]. Caughey et al. definierten nach Auswertung mehrerer Studienergebnisse den Anstieg des Risikos für perinatale Morbidität als dreifach und für perinatale Mortalität als vierfach bei PROM [183]. Begünstigende Faktoren für eine frühzeitige Ruptur der Fruchtblase sind eine Zervixinsuffizienz und intrauterine amniotische Infektionen [183, 186]. Insgesamt beträgt die Prävalenz für PROM in der Gesamtpopulation der Studie 19,9 %. Diese Zahl liegt deutlich über dem normalen Vorkommen in der Schwangerschaft. Vor allem die hohe Prävalenz in der Kontrollgruppe ist auffällig. Dieser hohe Prozentsatz kann durch das Studiendesign zustande kommen, da hier eine stationäre präpartale Verweildauer von mindestens 24 Stunden festgelegt wurde. Bei unauffälligen Schwangerschaften erfolgt die stationäre Aufnahme in der Regel aufgrund von Wehentätigkeit und/oder Fruchtwasserabgängen im Geburtszeitraum mit meist spontanem Geburtsverlauf und Entbindung innerhalb von 24 Stunden. Für eine vorzeitige stationäre Behandlung sind vor allem Komplikationen wie vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, AIS oder auch Zervixinsuffizienz ursächlich. Hier kommt es oft erst nach mehr als 24 Stunden zu der Geburt des Kindes, sodass diese Fälle in der Kontrollpopulation berücksichtigt wurden. Als neonatologisches Level-1-Krankenhaus hat das Universitätsklinikum Halle (Saale) zusätzlich ein großes Versorgungsge-

biet, weshalb es zu einer gezielten Zuweisung entsprechender Risikofälle kommt. Bei den Teilstichproben der Hypertonus-Patientinnen traten allgemein weniger Fälle von PROM auf. Jedoch lässt sich eine überdurchschnittliche Häufung in den CH- und PE-Kollektiven beschreiben. Rückblickend lässt sich nicht beurteilen, ob eine stationäre Aufnahme wegen PROM oder der hypertensiven Symptomatik erfolgte. Ein Zusammenhang zwischen Hypertonus in der Schwangerschaft und vorzeitigem Blasensprung als Risikofaktor konnte nicht hergestellt werden [183].

Für Schwangerschaftshypertonien gelten die Ausbildung eines HELLP-Syndroms und/oder einer Eklampsie als typische Komplikationen [12]. Ein HELLP-Syndrom kam im Kontrollkollektiv nicht vor. Bei Präeklampsie trat es bei 5,9 bis 12,5 % und somit etwas häufiger als bei CH und SIH (3,8 %, 5,6 %) auf. Nur eine Gravidität mit SIH wurde durch eine Eklampsie erschwert (entspricht 0,5 % der Fallpopulation). Sibai et al. gaben bei schwerer Präeklampsie das Risiko für eine disseminierte intravasale Gerinnung bzw. ein HELLP-Syndrom mit 10 - 20 % und für eine Eklampsie mit < 1 % an, ähnlich wie bei der vorliegenden Analyse mit etwas geringeren Zahlen [12]. Das HELLP-Syndrom wurde lange als Komplikation der Präeklampsie gesehen, tritt in der vorliegenden Studie aber bei allen Hypertonus-Formen auf [25]. Dies entspricht den Erkenntnissen, dass ein HELLP-Syndrom auch ohne das Vorliegen einer Präeklampsie oder Hypertonie auftreten kann [19, 27]. Eine leichte Häufung bei Präeklampsie in der Studienpopulation lässt sich durch die öfter vorkommende HELLP-Ausprägung mit Hypertonie (80 %) und/oder Proteinurie (bis zu 15 %) erklären [19]. Eklampsie gilt als Kulminationspunkt der Präeklampsie, allerdings wurden auch Ausprägungen ohne Proteinurie bzw. Hypertonie beschrieben [19, 29, 188]. In einer Untersuchung von 254 Patientinnen mit Eklampsie durch Sibai et al. fehlte bei 19 % eine Proteinurie [188]. Der vorliegende Eklampsie-Fall bei SIH ist eher untypisch und sollte als Einzelfall gewertet werden.

### 5.3.2 Kindliche Daten

**Geburtsgewicht:** Die vorliegenden Daten zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen dem Geburtsgewicht der Kinder der Kontroll- und Fallgruppen. Während Kinder der Kontrollen mit durchschnittlich 3300 g normalgewichtig waren, lagen die Werte für Neugeborene von Hypertonerinnen bei ca. 1700 g (CHPE) bis 3000 g (SIH). Am leichtesten waren die Kinder bei Präeklampsie. Die Abweichungen für die mittleren Gewichte erstrecken sich von 700 - 1000 g, sodass in den einzelnen Gruppen große Unterschiede möglich sind. Zu berücksichtigen sind ebenfalls die unterschiedlichen Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Entbindung. Entsprechend können Differenzen zwischen den Gruppen durch vermehrte Frühgeburtslichkeit oder Wachstumsretardierung zustande gekommen sein (vgl. Abbildung 10). Aus diesem Grund wur-

den die Perzentilen in Abhängigkeit von Geschlecht und Schwangerschaftsalter berechnet. Im Mittel lagen die Neugeborenen der Kontrollen bei einer Geburtsgewichtperzentile von 47. Für Hypertonusschwangerschaften lagen die entsprechenden Werte bei ca. 27 (PE) bis 40 (SIH).

**SGA:** Um den Anteil der besonders leichten Neugeborenen zu identifizieren, wurde die Anzahl der Kinder unterhalb der 10. Perzentilen bestimmt. SGA kam bei Hypertonie häufiger vor. Der größte Anteil an SGA mit einer Verfünffachung der Häufigkeit auf 35,3 % im Vergleich zu der Kontrollgruppe (6,7 %) wurde bei Neugeborenen von Frauen mit Pfropfpräeklampsie dokumentiert. Bei SIH kam es lediglich zu einer Verdreifachung der SGA-Prävalenz auf 19,4 % im Vergleich zu den Kontrollen. Chappell et al. ermittelten eine SGA-Rate von 48,3 % bei CHPE und 21,0 % bei chronischer Hypertonie [9]. Die Zahl für Pfropfpräeklampsie ist höher als die der vorliegenden Datenanalyse bei geringeren Werten für die SGA-Häufigkeit bei CH. Bisher veröffentlichte Forschungsarbeiten zeigten ein häufigeres Auftreten von Frühgeburtlichkeit, SGA und IUGR bei Schwangerschaftshypertonien im Allgemeinen und speziell bei Präeklampsie und SIH [11, 137, 145, 149]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stimmen mit anderen Arbeiten überein. Xiong et al. konnten eine Gewichtsreduktion von 352,5 g bei Präeklampsie und Entbindung vor vollendeter 37. SSW im Vergleich zu Kontrollen mit ähnlichem Schwangerschaftsalter zeigen [154]. Im vorliegenden Datensatz betrug das mittlere Geburtsgewicht in der Kontrollpopulation vor der 28+0 SSW 848,8 g, zwischen 28+0 und 31+6 SSW 1362,6 g, zwischen 32+0 und 36+6 SSW 2395,8 g und ab 37+0 SSW 3501,8 g. Bei Präeklampsie (PE, SIHPE, CHPE) wogen die Säuglinge im Mittel vor der 28+0 SSW 666,5 g, zwischen der 28+0 und 31+6 SSW 1141,4 g, zwischen der 32+0 SSW und 36+6 SSW 2265,7 g und ab der 37+0 SSW 2986,9 g. Somit ergibt sich eine Gewichtsreduktion von im Mittel 262,2 g. Eine weitere Studie von Gofton et al. konnte eine signifikante Gewichtsreduktion nur für CH und PE, jedoch nicht für SIH zeigen [157]. Bei den hier erhobenen Daten werden Gewichtsdifferenzen zwischen den Fall- und Kontrollgruppen auffällig, welche unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters bestehen bleiben. Chronische Hypertonie erhöht ebenfalls das Risiko einer Wachstumsretardierung [1, 9]. Entsprechend größer ist der Anteil der Kinder mit einem Gewicht unterhalb der 10. Perzentile bei Fällen im Vergleich zu Kontrollen (insgesamt 23,6 % vs. 6,7 %). SGA kam am häufigsten bei CH, PE und CHPE vor und am seltensten bei SIH. In einer Studie von Ferrazzani et al. zeigten sich signifikante Ergebnisse für SGA mit den größten Raten bei PE und SIH [137].

**IUGR:** Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde bei Hypertonien deutlich häufiger dokumentiert als bei der Kontrollpopulation (19 - 35 % vs. 3 %). Während SGA-Neugeborene allgemein kleiner und leichter sind, liegt bei Kindern mit IUGR eine kindliche Mangelversorgung mit auffälligen Dopplerwerten vor [177, 180]. IUGR kam in der Fallgruppe ca. zehnmal so

häufig vor wie bei den Kontrollen. Am häufigsten waren Neugeborene bei CHPE oder PE betroffen. Präeklampsie und chronische Hypertonie sind als Risiken für die Ausbildung einer IUGR bekannt [1, 150, 177]. Xiong et al. konnten in ihrer Forschungsarbeit eine Häufung von IUGR bei allen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen feststellen [149]. Die hier gezeigten Tendenzen sind anderen Studienergebnissen ähnlich [149, 154].

**Geburtslänge:** Die Geburtslänge zeigt sowohl bei den Längenwerten in cm als auch bei den schwangerschaftsalterabhängigen Perzentilen ähnliche Werte in den Fall- und Kontrollgruppen. Die geringsten Perzentilen wiesen Neugeborene der Gruppen CHPE und PE auf. Etwa 41 % der Kinder von Schwangeren mit Pfropfpräeklampsie lagen unterhalb der 10. Perzentile. In den anderen Teilstichproben inklusive der Kontrollgruppe waren es ca. 25 bis 33 %. Rasmussen et al. untersuchten 2003 die Auswirkungen von früher und später Präeklampsie auf die kindliche Entwicklung und konnten bei früher PE ein geringeres Gewicht und eine geringere Körperlänge der Neugeborenen nachweisen [189]. Bei Spätformen dieser Erkrankung wurden sowohl erhöhte Raten besonders kleiner als auch großer Kinder vermerkt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde keine Unterscheidung zwischen Früh- und Spätformen der Präeklampsie getroffen. Die größte Häufung an Geburtslängen unterhalb der 10. Perzentile fand sich jedoch auch hier in den Gruppen der durch eine Präeklampsie komplizierten Verläufe.

**Morbidität und Mortalität:** Als Merkmal für die kindliche Morbidität wurden die umbilikale pH-Werte und die postpartale intensivmedizinische Betreuung verwendet. Der postpartale arterielle pH-Wert war in allen Gruppen ähnlich und zeigte im Mittel keine Azidose. Ähnliche Ergebnisse konnten Gofton et al. dokumentieren [157]. Bei den Stichproben der Schwangerschaftshypertonien zeigte sich eine höhere Zahl an Kindern, welche nach der Entbindung zur weiteren medizinischen Versorgung in die Kinderklinik aufgenommen wurden als bei der Kontrollgruppe (17,1 %). Während dieser Anteil bei SIH nur gering erhöht war (22,2 %), zeigte sich bei den anderen Teilpopulationen mit allen Ausprägungen der Präeklampsie und CH eine Häufung auf 50 % und mehr. Bei CHPE war mit 82,4 % am häufigsten eine postpartale intensivmedizinische Betreuung indiziert. Die Auswertung der intensivmedizinischen Betreuungszeiten erfolgte ohne Berücksichtigung der kindlichen Reife zum Zeitpunkt der Entbindung. Die Aufenthaltsdauer in der neonatologischen Klinik war in allen Stichproben ähnlich und unterlag einer großen Spannweite. Im Mittel betrug sie 21 bis 34 Tage bei allen Gruppen. In der gesamten Studienpopulation kam es in zwei Fällen zu einem Versterben des Kindes (je ein Fall bei CH und PE). Diese Einzelfälle lassen keine allgemeinen Schlüsse zu. Ferrazzani et al. konnten für alle Formen der schwangerschaftsassozierten Hypertonien eine erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität zeigen [137]. Außerdem stellten die Autoren eine deutlich längere intensivmedizinische Betreuungszeit bei Neugeborenen von Hypertonikerinnen fest. Während Kinder aus



Kontrollschwangerschaften ca.  $3,6 \pm 5,2$  Tage pädiatrisch betreut wurden, waren es bei SIH  $6,3 \pm 11$  bzw. bei CH  $6,9 \pm 14,7$  Tage. Bei PE betrug die Zeitspanne  $13,4 \pm 20,4$  Tage und bei Pfropfpräeklampsie  $16,9 \pm 26,1$  Tage. Auffällig ist ebenfalls die deutliche Spannbreite des stationären Aufenthaltes. Dies zeugt von der individuellen Betreuung der Neugeborenen abhängig von der klinischen Symptomatik und dem Reifegrad. Wie bei Ferrazzani et al. wurden auch in der vorliegenden Studie Kinder nach Pfropfpräeklampsie am längsten intensivmedizinisch versorgt ( $34,4 \pm 28,3$  Tage). Die unterschiedliche Betreuungsdauer kann durch verschiedene Schweregrade der Erkrankungen, aber auch durch individuelle Behandlungsstandards innerhalb der einzelnen Länder (Italien bzw. Deutschland) bzw. Kliniken verursacht sein.

## 5.4 Grenzen der Arbeit

Die Einflüsse von schwangerschaftsassozierten Hypertonien auf die mütterliche und kindliche Gesundheit wurden in Deutschland bisher nicht in einem ähnlichen Rahmen wie in der durchgeführten Datenanalyse untersucht. In bisherigen Studien kam es selten zu der gleichzeitigen Betrachtung aller Ausprägungen der Schwangerschaftshypertonien unter Berücksichtigung von Kontrollverläufen. Aufgrund der bekannten ethnischen Unterschiede in der Prävalenz der verschiedenen Hypertonien ist die Aussagekraft anderer internationaler Forschungsarbeiten begrenzt. Die Studienpopulation in der hier vorliegenden Arbeit entspricht einer Stichprobe aus dem normalen Schwangerenkollektiv in Halle (Saale). Die Patientinnen waren vorwiegend hellhäutige Europäerinnen. Bei Einzelfällen sowohl bei den Hypertonie-Patientinnen als auch Kontrollen war ein Migrationshintergrund mit gegebenenfalls anderer ethnischer Zugehörigkeit vorhanden. Die genaue Ethnizität konnte anhand der Patientenakten nicht bestimmt werden.

Bei der Datenerhebung kam es aufgrund der retrospektiven Auslegung der Arbeit zu Ungenauigkeiten, die die Ergebnisse der Studie abschwächen können. Da die Daten ausschließlich aus den Patientenakten bezogen wurden, basierten alle Informationen auf den Angaben in den Patientenunterlagen. Die Daten wurden unter Berücksichtigung der Patientenanamnese und der Auswertung der Mutterpässe gesammelt. Bei eventuell erschwerter Anamnese durch fehlende Compliance oder Sprachkenntnisse konnten Daten zum Lebensstil und Nebenerkrankungsprofil der Mutter nicht sicher ermittelt werden. Im Falle einer fehlenden oder fehlerhaften Dokumentation konnten entsprechende Informationen nicht oder nur in verfälschter Form in die Datenanalyse einfließen. Die allgemeinen Patientendaten wurden in einem Anamnesebogen dokumentiert. Diese Bögen wurden von wechselndem Personal ausgefüllt, wodurch keine Kontinuität in der Datenerhebung bestand. Somit lag eine uneinheitliche und möglicherweise ungenaue Infor-

mationsgewinnung vor. Fünf Patientinnen mussten wegen Unklarheiten in der Diagnosestellung von der Datenerhebung ausgeschlossen werden. Auch war der genaue Zeitpunkt der Gewichtsbestimmung der Schwangeren nicht näher beschrieben, womit es möglicherweise zu Ungenauigkeiten in der BMI-Berechnung gekommen ist. Des Weiteren waren beim Großteil der Probandinnen mit Ausnahme der primären Schnittenbindungen die exakten Entbindungstermine nicht planbar, sodass ein einheitlicher Untersuchungszeitpunkt mit einem festgelegten Zeitabstand zwischen Untersuchung und Geburt für die Doppleruntersuchungen nicht gewährleistet werden konnte. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung rückwirkend mit einem Zeitabstand von maximal 14 Tagen bei den Fällen bzw. einem Monat bei den Kontrollen. Durch die schlechte Planbarkeit der Abstände von Untersuchung und Entbindung entfielen einige Dopplerergebnisse. Gleichzeitig musste eine große Zeitspanne und damit Ungenauigkeit der Ergebnisse toleriert werden. Da die Dopplersonografie eine Untersuchung mit wechselnder Dynamik bei Krankheitsprogredienz darstellt, können so Fehler in der Datenanalyse entstanden sein. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass dopplersonografische Untersuchungen bei den Kontrollpatientinnen aufgrund des physiologischen Schwangerschaftsverlaufs nur selten innerhalb der letzten Schwangerschaftswochen indiziert waren und somit aktuelle Untersuchungsdaten nicht für die Datenauswertung zur Verfügung standen.

Für die Beurteilung des kindlichen Outcomes wurden bewusst Faktoren gewählt, die weitgehend unabhängig von einer subjektiven Beurteilung der untersuchenden Person sind. Von einer Einbeziehung des APGAR-Scores, der einen ansonsten oft verwendeten Marker für die kindliche Gesundheit direkt nach der Entbindung darstellt, wurde deshalb abgesehen. Stattdessen wurden die Verlegung des Neugeborenen auf die Intensivstation und die Zeitdauer der intensivmedizinischen Betreuung als Parameter für die perinatale Morbidität verwendet. Bei längeren klinischen Aufenthalten wurden zur genauen Bestimmung der Zeitdauer pädiatrische Entlassungsbriefe angefordert, um Fehler in der Datenerfassung zu minimieren. Eine genauere Beschreibung der intensivmedizinischen Betreuung durch Berücksichtigung des kindlichen Reifegrades wurde weder in der Kontroll- noch in der Fallpopulation vorgenommen. Durch Frühgeburtlichkeit verursachte Intensivaufenthalte wurden nicht separat erfasst und können die hohe Anzahl dokumentierter Verlegungen mit bedingen.

Um möglichst viele Informationen über die einzelnen Probandinnen gewinnen zu können, wurde als Cut-off für die präpartale stationäre Aufenthaltsdauer ein Zeitraum von mindestens 24 Stunden für alle Fälle und Kontrollen gewählt. Dies führte zum Ausschluss einiger Patientinnen. Betroffen waren spontane Entbindungen mit wenigen Komplikationen und schnellem Verlauf sowie besonders schwere Verläufe mit rascher Handlungsindikation. Die Studienpopulation kann durch diese Probandenauswahl von der normalen Schwangerenpopulation des Universi-



tätsklinikums Halle (Saale) abweichen. Dies wird vor allem anhand der Häufigkeit des vorzeitigen Blasensprungs in der Studiengruppe deutlich. Dieses Krankheitsbild ist oft mit einem länger als 24 Stunden andauernden präpartalen Klinikaufenthalt verbunden und stellt einen eigenständigen Risikofaktor für ein negatives Outcome mit größerer mütterlicher und kindlicher Morbidität dar. Gleichzeitig können besonders schwere Hypertonus-Verläufe mit eiliger bis notfallmäßiger Entbindung durch die Studiengestaltung von der Datenanalyse ausgeschlossen worden sein, sodass es zu einer Abschwächung der Ergebnisse der Fallgruppe kam.

## 6 Zusammenfassung

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen stellen eine der wichtigsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen bei Schwangeren weltweit dar. Eine Großzahl internationaler Studien konnte bereits den negativen Effekt einer Hypertonie auf das Schwangerschaftsoutcome zeigen. Ein ähnliches Ergebnis vermittelt die vorliegende Forschungsarbeit. Obwohl die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie die häufigste Hypertonusform in der Gravidität darstellt, hat sie im Vergleich zu den anderen Hypertoniegruppen einen geringeren Einfluss auf mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität. Zu erklären ist dies durch das oftmals späte Einsetzen der Symptome ab der ca. 37. SSW und das geringere Risiko für Organmitbeteiligungen [11]. Somit zeigen sich eine geringere Frühgeburts- und Sectiorate als bei den anderen Hypertonieformen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei schweren SIH-Verläufen ein negativer Effekt auf das mütterliche und fetale Outcome zu erwarten ist [11]. Am schwersten betroffen sind Frauen mit Pfropfpräeklampsie. Die Rate an primären und sekundären Schnittentbindungen ist in der Gruppe der Schwangerschaftshypertonien deutlich erhöht mit der größten Häufigkeit bei Präeklampsie. Auch kommt es bei allen Hypertonus-Formen häufiger zu Frühgeburtslichkeit mit stärkster Ausprägung bei Präeklampsie. SGA, IUGR und pathologische mütterliche und kindliche Gefäßwiderstände in der Dopplersonografie treten bei schwangerschaftsassoziierter Hypertonie öfter auf als bei normotensiven Schwangeren. Am stärksten sind die Gruppen der Präeklampsie und vor allem der Pfropfpräeklampsie betroffen. Eine intensivmedizinische Betreuung der Neugeborenen ist bei CH und Präeklampsie und vor allem Pfropfpräeklampsie häufiger indiziert als bei Kindern normotoner Schwangerer.

In der Datenauswertung bestätigen sich die bisher angenommenen Risikofaktoren für Präeklampsie. Zu diesen zählen Diabetes mellitus und Gestationsdiabetes, Hypothyreose und Adipositas. Diabetes ist ein bekanntes Risiko für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie. Im Rahmen eines metabolischen Syndroms kann Diabetes mellitus gemeinsam mit Adipositas und chronischer Hypertonie auftreten. Die Hypothyreose ist eine bekannte Ursache für essentielle Hypertonie und in einzelnen Studien bereits als Risikofaktor für Schwangerschaftshypertonien beschrieben worden. Ein Zusammenhang zwischen geminderter Schilddrüsenfunktion und schwangerschaftsassoziertem Hypertonus konnte auch in dieser Studie dargestellt werden. Zielgerichtete Studien zu dieser Thematik könnten diese Assoziation weiter herausarbeiten. Adipositas gilt als allgemeines Risiko für alle Schwangerschaftshypertonien. In der vorliegenden Arbeit wurde im Gegensatz zu Vergleichsstudien der BMI am Ende der Schwangerschaft zur Analyse verwendet. Hier zeigte sich ein erhöhter Body Mass Index bei allen Fall-

gruppen mit besonders hohen Werten bei chronischer Hypertonie. Vergleichsdaten anderer Autoren liegen nicht vor, da bisher nur BMI-Werte vor Schwangerschaftsbeginn einbezogen wurden. Bisher gibt es keine Konsistenz in Bezug auf das mütterliche Alter als Risikofaktor. Einige Autoren berichten von einer Risikoerhöhung bei besonders geringem oder hohem mütterlichen Alter. Dieser Zusammenhang konnte hier nicht dargestellt werden. Erstgravidität als Risikofaktor lässt sich nur gering in der Datenanalyse nachvollziehen.

Nikotinkonsum als bekannter protektiver Faktor wurde in dieser Studie ebenfalls dokumentiert. Eine Dosisabhängigkeit dieses Effekts konnte wegen der großen Spannweite des täglichen Zigarettenkonsums jedoch nicht untersucht werden.

Die klinische Betreuung von Frauen mit schwangerschaftsassozierten Hypertonien sollte wegen des erhöhten Risikos eines negativen Schwangerschaftsoutcomes und der Dynamik der Erkrankungen engmaschige Untersuchungen beinhalten. Aufgrund der Progredienz von schwangerschaftsinduzierter und chronischer Hypertonie zu einer Präeklampsie sollten regelmäßige Urinuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Zeichen einer Verschlimmerung der Erkrankung sollte rechtzeitig eine Klinikeinweisung erfolgen. Vor allem Schwangere mit chronischer Hypertonie sollten regelmäßig auf die Entwicklung einer Präeklampsie untersucht werden, da die vorliegenden Studienergebnisse vor allem in der Gruppe der Pfropfpräeklampsie auf kindliche Mangelversorgung und Frühgeburtlichkeit mit anschließender kindlicher Morbidität schließen lassen.

Der Formenkreis der schwangerschaftsassozierten Hypertonuserkrankungen sollte als interdisziplinäres Feld gesehen werden, dass sowohl die Betreuung durch gynäkologische wie auch internistische Fachkräfte erforderlich machen kann. Dies gilt vor allem für die Begleitung schwangerer Patientinnen mit chronischer Hypertonie, metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus und Hypothyreose. Nach Möglichkeit sollte bereits vor Beginn der Gravidität eine optimale medikamentöse Blutdruckeinstellung und Therapie der vorbestehenden Erkrankungen erfolgen. Regelmäßige Verlaufskontrollen während der Schwangerschaft und eine eventuelle Anpassung der Medikamentendosierung sollten in interdisziplinärer Zusammenarbeit erfolgen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000) *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183(1):1–22.
2. Duley L (2009) The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology* 33(3):130–137.
3. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD (2007) Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 9(7):560–566.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA (2006) WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet (London, England)* 367(9516):1066–1074.
5. Kuklina E V, Ayala C, Callaghan WM (2009) Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstetrics and Gynecology* 113(6):1299–1306.
6. Lo JO, Mission JF, Caughey AB (2013) Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 25(2):124–332.
7. Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, et al. (2007) Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG* 114(8):984–993.
8. Rauchfuss M, Fischer T, Bogner G, Maier B (2012) Influence of so far neglected psychosomatic factors, BMI and smoking on pregnancy-induced hypertension (PIH). *Pregnancy Hypertension. An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2(2):93–100.
9. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH (2008) Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 51(4):1002–1009.
10. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M (1998) Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 105(11):1177–1184.
11. Sibai BM (2003) Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 102(1):181–192.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M (2005) Pre-eclampsia. *Lancet* 365:785–799.
13. Ness RB, Roberts JM (2009) Epidemiology of pregnancy-related hypertension. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3<sup>rd</sup> edn. San Diego: Elsevier (Academic Press):37–50.
14. Carlin A, Alfirevic Z (2008) Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 22(5):801–823.
15. Barra S, do Carmo Cachulo M, Providencia R, Leitao-Marques A (2012) Hypertension in pregnancy: the current state of the art. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 31(6):425–432.
16. McCarthy FP, Kenny LC (2012) Hypertension in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 22(6):141–147.

17. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin J-M (2001) The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 20:ix–xiv.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guideline 107. Available at [guidance.nice.org.uk/cg107](http://guidance.nice.org.uk/cg107).
19. AWMF-Leitlinie 015/018 (2013) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Gültig bis 30.11.2017, unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf) (abgerufen am 06.01.2019).
20. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D (2005) The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 24:117–123.
21. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM (2013) The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertension* 3(1):44–47.
22. Singh R (2013) Hypertensive disorders in pregnancy. *Clinical Queries: Nephrology* 2(2):47–55.
23. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD (2008) Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199(3):262.e1–6.
24. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy Official Journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 22(2):143–148.
25. Sibai BM (2004) Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and Gynecology* 103(5 Pt 1):981–991.
26. Leeners B, Neumaier-Wagner P, Kuse S, Stiller R, Rath W (2007) Emotional stress and the risk to develop hypertensive diseases in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 26(2):211–226.
27. Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, Vellenga E, Huisjes HJ (1986) A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 93(2):145–155.
28. Sibai BM (1990) The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 162(2):311–316.
29. Sibai BM (2005) Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 105(2):402–410.
30. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten P, Klebanoff M, Thom E, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, McNellis D, Roberts J (1998) Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179(4):946–951.

31. Tan EK, Tan EL (2013) Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 27(6):791–802.
32. Carbillon L, Uzan M, Uzan S (2000) Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstetrical & Gynecological Survey* 55(9):574–581.
33. Gaiser R (2009) Physiologic changes of pregnancy. In: Chestnut DH, Polley LS, Tsen LC et al. (2009) *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 4th edn. Philadelphia: Elsevier Inc.:15–36.
34. Clapp JF 3rd, Seaward BL, Sleamaker RH, Hiser J (1988) Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159(6):1456–1460.
35. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W (1989) Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *The American Journal of Physiology*, 256(4 Pt 2):H1060–5.
36. Girling JC (2004) Physiology of pregnancy. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 5(7):215–218.
37. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S (2010) Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 37(2):239–253.
38. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun C-CJ, Kimura T, Baschat AA (2007) Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *American Journal of Perinatology* 24(4):257–266.
39. Newman RB, Eddy GL (1988) Association of eclampsia and hydatidiform mole: case report and review of the literature. *Obstetrical & Gynecological Survey* 43(4):185–190.
40. Redman CW, Sargent IL (2005) Latest advances in understanding preeclampsia. *Science (New York, N.Y.)* 308(5728):1592–1594.
41. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ (1993) Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *The Journal of Clinical Investigation* 91(3):950–960.
42. Taylor RN (1997) Review: immunobiology of preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)* 37(1):79–86.
43. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M (2006) The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 27(9-10):939–958.
44. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyssen L, van Assche A (1991) Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 98(7):648–655.
45. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, Taylor RN, Ecker JL, Karumanchi SA, Thadhani R (2005) Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193(1):16–22.
46. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R (1990) A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science (New York, N.Y.)* 248(4952):220–223.
47. Doridot L, Miralles F, Barbaux S, Vaiman D (2013) Trophoblasts, invasion, and microRNA. *Frontiers in Genetics* 4, 248:1–11.

48. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L (1998) Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *American Journal of Epidemiology* 147(11):1062–1070.
49. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C (2011) Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25(3):329–342.
50. Duckitt K, Harrington D (2005) Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 330(7491):565.
51. Steinhard J, Klockenbusch W (1999) Schwangerchaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie – Risikofaktoren und Vorhersagemöglichkeiten. *Gynäkologe* 32:753–760.
52. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R (1990) Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 163(2):460–465.
53. Luo Z-C, An N, Xu H-R, Larante A, Audibert F, Fraser WD (2007) The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 21 Suppl 1:36–45.
54. Norwitz ER, Edusa V, Park JS (2005) Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Seminars in Perinatology* 29(5):338–348.
55. Hardardottir H, Kelly K, Bork MD, Cusick W, Campbell WA, Rodis JF (1996) Atypical presentation of preeclampsia in high-order multifetal gestations. *Obstetrics and Gynecology* 87(3):370–374.
56. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR (1995) Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstetrics and Gynecology* 85(5 Pt 1):645–650.
57. Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH (2001) Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18(3):228–231.
58. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, Cohen A, Seely EW, Lee-Parritz A (2001) Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185(4):819–821.
59. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA (2008) Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198(4):428.e1–6.
60. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T (2008) Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199(1):55.e1–7.
61. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A (1986) Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 155(5):1011–1016.
62. Wong TY, Groen H, Faas MM, van Pampus MG (2013) Clinical risk factors for gestational hypertensive disorders in pregnant women at high risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 3(4):248–253.



63. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M (2002) Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186(3):422–426.
64. Leeners B, Neumaier-Wagner PM, Kuse S, Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W (2011) Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *Journal of Perinatal Medicine* 39(6):673–678.
65. Davies AM, Czaczkes JW, Sadovsky E, Prywes R, Weiskopf P, Sterk VV (1970) Toxemia of pregnancy in Jerusalem. I. Epidemiological studies of a total community. *Israel Journal of Medical Sciences* 6(2):253–266.
66. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G (1996) Perinatal morbidity in chronic hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 103(2):123–129.
67. Garner P (1995) Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet (London, England)* 346(8968):157–161.
68. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG (2012) Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 119(2):315–320.
69. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP (1995) Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 173(4):1042–1048.
70. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K (1995) Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 86(4 Pt 1): 555–559.
71. Singh AG, Chowdhary VR (2015) Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases* 18(2):172–181.
72. Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd (2006) Chronic renal disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 108(6):1531–1539.
73. Walsh SW (2007) Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 18(10):365–370.
74. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ (1998) Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstetrics and Gynecology* 91(1):97–102.
75. Villamor E, Cnattingius S (2006) Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet (London, England)* 368(9542):1164–1170.
76. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM (2007) Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 18(2):234–239.
77. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM (2005) Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *American Journal of Epidemiology* 162(12):1198–1206.



78. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A (2004) Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(10):4963–4971.
79. Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S (2010) A multicentre matched case control study of risk factors for preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Women's Health* 10:14.
80. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O (2000) Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 95(4):487–490.
81. Landsbergis PA, Hatch MC (1996) Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 7(4):346–351.
82. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M (2008) Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: An 18-year follow-up study. *Hypertension* 52(2):336–341.
83. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T, Kave D, Barton D, Pier C, Guo L, Brenchley C, Jennings G, Lambert E (2008) Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 35(4):498–502.
84. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenber RL, Joffe G (1997) Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177(5):1003–1010.
85. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers P (1998) Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstetrics and Gynecology* 92(2):174–178.
86. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G (1990) Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 97(9):762–769.
87. Cincotta RB, Brennecke SP (1998) Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 60(1):23–27.
88. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, Stenlund H (1999) Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 10(5):518–522.
89. Pecks U, Maass N, Neulen J (2011) Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series. *Deutsches Arzteblatt International*, 108(3), 23–31.
90. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 103(3):551–563.
91. Chen X-K, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC (2009) In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 28(1):1–12.
92. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M (2004) World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 104(6):1367–1391.

93. Rath W, Fischer T (2009) The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Deutsches Arzteblatt International* 106(45):733–738.
94. Lachmann R, Schlembach D (2013) Screening, Prädiktion und Prävention der Präeklampsie. *Frauenarzt* 4:326–331.
95. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS (2008) Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 178(6):701–711.
96. AWMF-Leitlinie 015/019m (2012) Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Gültig bis 30.06.2017, unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-019l\\_S1\\_Dopplersonographie\\_in\\_der\\_Schwangerschaft\\_2013-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-019l_S1_Dopplersonographie_in_der_Schwangerschaft_2013-03.pdf) (abgerufen am 06.01.2019).
97. Bricker L, Neilson JP (2000) Routine doppler ultrasound in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2):CD001450.
98. Neilson, J. P., & Alfirevic, Z. (2000). Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2):CD000073.
99. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (“Mutterschafts-Richtlinien”) (2016) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 zuletzt geändert am 21. April 2016, Bundesanzeiger AT 19.07.2016 B5, unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf) (abgerufen am 06.01.2019).
100. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH (2010) Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 35(6):662–670.
101. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH (2013) Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagnosis and Therapy* 33(1):8–15.
102. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal Diagnosis* 31(1):66–74.
103. Papageorghiou AT, Leslie K (2007) Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 19(2):103–109.
104. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine* 350(7):672–683.
105. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H (2012) The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206(1):58.e1–8.

106. Benedetto C, Zonca M, Marozio L, Dolci C, Carandente F, Massobrio M (1996) Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension. *Obstetrics and Gynecology* 88(4 Pt 1):503–510.
107. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH) (2009) *Perinatal Mortality 2007: United Kingdom*. CEMACH: London
108. He FJ, MacGregor GA (2002) Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *Journal of Human Hypertension* 16(11):761–770.
109. von Dadelszen P, Magee LA (2002) Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal D'obstetrique et Gynecologie Du Canada : JOGC* 24(12) :941–945.
110. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS (1993) Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168(1 Pt 1):152–156.
111. AWMF-Leitlinie 015/057 Off-Label-Use in Gynäkologie und Geburtshilfe. Gültig bis 31.03.2018, unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-057l\\_S1\\_Off-Label-Use\\_in\\_Gyn%C3%A4kologie\\_und\\_Geburtshilfe\\_2013-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-057l_S1_Off-Label-Use_in_Gyn%C3%A4kologie_und_Geburtshilfe_2013-03.pdf) (abgerufen am 12.01.2017).
112. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P (2003) Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 327(7421):955–960.
113. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR (2010) Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (8): CD007388.
114. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU (2012) What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 207(3):214.e1–6.
115. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SMC, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG (2009) Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 374(9694):979–988.
116. Pacholke J (2016) *Untersuchungen zur Schwangerschaftsprolongation bei HELLP- Syndrom und drohender extremer fetaler Unreife*. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten: 9.
117. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gomez-Marin O, Beydoun S (1998) Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179(5):1210–1213.
118. Sibai BM (1998) Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179(5):1275–1278.
119. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR (2014) Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6:CD001059.

120. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF (2007) Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2), CD004659.
121. Dekker G, Sibai B (2001) Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet* 357(January 20):209–215.
122. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S (2001) Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 108(1):61–66.
123. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J (2008) Maternal obesity and pregnancy. *Postgraduate Medicine* 120(3):E01–9.
124. Mittendorf R, Lain KY, Williams MA, Walker CK (1996) Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *The Journal of Reproductive Medicine* 41(7):491–496.
125. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC (1999) Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 181(4):1026–1035.
126. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H (1997) The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177(1):156–161.
127. Lain KY, Wilson JW, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM (2003) Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189(4):1196–1201.
128. Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, Ness RB (2005) Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193(1):185–191.
129. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB (2008) Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *American Journal of Hypertension* 21(8):943–947.
130. Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R (2007) Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197(4):363.e1–5.
131. Peltier MR, Ananth CV (2007) Is the association of maternal smoking and pregnancy-induced hypertension dependent on fetal growth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196(6):532.e1–6.
132. England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, Curet LB, Klebanoff MA (2002) Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186(5):1035–1040.
133. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart AW, Black MA, Taylor RS,

- Walker JJ, Baker PN, Kenny LC (2011) Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 342:d1875.
134. Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL (1996) Alcohol Consumption During Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Women's Health* 5(3):225–230.
135. McCarthy FP, O'Keeffe LM, Khashan AS, North RA, Poston L, McCowan LME, Baker PN, Dekker GA, Roberts CT, Walker JJ, Kenny LC (2013) Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 122(4):830–837.
136. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA (1995) Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 6(4):391–395.
137. Ferrazzani S, Luciano R, Garofalo S, D'Andrea V, De Carolis S, De Carolis MP, Paolucci V, Romaqnoli C, Caruso A (2011) Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early Human Development* 87(6):445–449.
138. Catanzarite V, Quirk JG, Aisenbrey G (1991) How do perinatologists manage preeclampsia? *American Journal of Perinatology* 8(1):7–10.
139. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD (2000) Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstetrics and Gynecology* 95(1):24–28.
140. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ (1983) New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet (London, England)* 1(8326 Pt 1):675–677.
141. Ducey J, Schulman H, Farmakides G, Rochelson B, Bracero L, Fleischer A, Guzman E, Winter D, Penny B (1987). A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 157(3):680–685.
142. Sciscione AC, Hayes EJ (2009) Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201(2):121–126.
143. Schmidt W, Kurjak A (2000) Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart:140.
144. Chhabra S, Kakani A (2007) Maternal mortality due to eclamptic and non-eclamptic hypertensive disorders: a challenge. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 27(1):25–29.
145. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA (1995) Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 172(1 Pt 1):125–129.
146. World Health Organization (WHO). AbouZahr C, Royston E (1991) Maternal mortality: a global factbook. WHO/MCH/MSM/91.3.
147. Rey E, Couturier A (1994) The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171(2):410–416.
148. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M,

- Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G (2002) Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186(1):66–71.
149. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, Davidge ST, Newburn-Cook C, Saunders LD (1999) Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180(1 Pt 1):207–213.
150. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ (2011) Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of Pregnancy* 2011:214365.
151. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S, Elkin EP (1993) Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulliparous women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 169(5):1112–1118.
152. Pietrantonio M, O'Brien WF (1994) The current impact of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clinical and Experimental Hypertension* 16(4):479–492.
153. Jeyabalan A (2013) Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutrition Reviews* 71 Suppl 1:18–25.
154. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Wang F-L, Fraser WD (2002) Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *American Journal of Epidemiology* 155(3):203–209.
155. Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C (2001) The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 85(3):F170–172.
156. Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R, Clemons GK, Widness JA (2004) Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *Journal of Perinatal Medicine* 32(3):240–247.
157. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ (2001) Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185(4):798–803.
158. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B (2007) Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197(4):406.e1–7.
159. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberst J, McNellis D (2000) Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182(4):938–942.
160. Ped(z) Kinderarzt Rechner, unter: <https://www.pedz.de/de/neo.html> (abgerufen am 06.01.2019).
161. Voigt M, Fusch C, Olbertz D (2006). Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilenwerte für Körpermaße Neugeborener. *Geburtsh Frauenheilk* 66:956–970.
162. Fenton TR, Kim JH (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart



- for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59.
163. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Eddleman KA, Klugman S, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton M (2005) Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstetrics and Gynecology* 105(5 Pt 1):983–990.
  164. World Health Organization. BMI classification, unter: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (abgerufen am 06.01.2019).
  165. Institute of Medicine (1990) *Nutrition During Pregnancy: Part I: Weight Gain, Part II: Nutrient Supplements*. Washington, DC: The National Academies Press.
  166. Ochsenein-Kölble N, Roos M, Gasser T, Zimmermann R (2007) Cross-sectional study of weight gain and increase in BMI throughout pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 130(2):180–186.
  167. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I (1997) Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 21(6):476–483.
  168. Sönnichsen AC, Ritter MM, Möhrle W, Richter WO, Schwandt P (1993) The waist-to-hip ratio corrected for body mass index is related to serum triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol but not to parameters of glucose metabolism in healthy premenopausal women. *The Clinical Investigator* 71(11):913–917.
  169. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AOAA, Nasralla EA, Abdul-Ghani M (2013) Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *Journal of Obesity* 2013:269038.
  170. Kaaja RJ, Greer IA (2005) Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 294(21):2751–2757.
  171. AWMF-Leitlinie 057/023 Diabetes und Schwangerschaft. Gültig bis 30.12.2019, unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-023l\\_S3\\_Diabetes\\_und\\_Schwangerschaft\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023l_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_2014-12.pdf) (abgerufen am 06.01.2019).
  172. Kaur J (2014) A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2014:943162.
  173. Fletcher AK, Weetman AP (1998) Hypertension and hypothyroidism. *Journal of Human Hypertension* 12(2):79–82.
  174. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH (1993) Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 81(3):349–353.
  175. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 12(6):673–683.
  176. Lin CC, Lindheimer MD, River P, Moawad AH (1982) Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 142(3):255–260.
  177. Frusca T, Soregaroli M, Zanelli S, Danti L, Guandalini F, Valcamonico A (1998) Role of uterine



- artery Doppler investigation in pregnant women with chronic hypertension. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 79(1):47–50.
178. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, Koenigsberg M (1986) Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 154(4):806–813.
  179. Gagnon R, Van den Hof M (2003) The use of fetal Doppler in obstetrics. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC* 25(7) :601–606.
  180. Mari G, Hanif F (2008) Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Seminars in Perinatology* 32(4):253–257.
  181. Erz W, Franz HB, Gonser M (1998) Doppler ultrasound of uterine and fetoplacental circulation: placental laterality, normal values and reference curves. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 19(3):108–113.
  182. Statistisches Bundesamt (2015) Mehr Krankenhausentbindungen 2014 bei gleicher Kaiserschnitttrate. Pressemitteilung vom 14. September 2015 338/15.
  183. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER (2008) Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Reviews in Obstetrics & Gynecology* 1(1):11–22.
  184. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (2007). *Obstetrics and Gynecology* 109(4):1007–1019.
  185. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, et al. (2017) Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): Etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med* 46(5):465–488.
  186. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Dombrowski MP, Miodovnik M, Roberts JM, McNellis D (2000) The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183(3):738–745.
  187. Duff P (1996) Premature rupture of the membranes in term patients. *Seminars in Perinatology* 20(5):401–408.
  188. Sibai BM (1990). Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 163(3):1045–1049.
  189. Rasmussen S, Irgens LM (2003) Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 101(3):575–583.

## 8 Thesen

1. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen beeinflussen die prä- und postpartale Gesundheit von Mutter und Kind.
2. Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes, Hypothyreose und Adipositas sind Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Hypertonuserkrankungen.
3. Nikotinkonsum in der Schwangerschaft ist ein protektiver Faktor für die Entwicklung von Schwangerschaftshypertonien.
4. Das größte Risiko für ein negatives Outcome für Mutter und Kind findet sich in der Gruppe der Pfropfpräeklampsie.
5. Die Rate primärer und sekundärer Sectiones ist bei Patientinnen mit Schwangerschaftshypertonie, vor allem bei Vorliegen einer Präeklampsie, deutlich höher als bei Vergleichsprobandinnen ohne Hypertonie.
6. SGA, IUGR und pathologische mütterliche und kindliche Gefäßwiderstände in der Dopplersonografie treten bei schwangerschaftsassozierten Hypertonien häufiger auf.
7. Bei Hypertonie in der Schwangerschaft kommt es vermehrt zu Frühgeburtlichkeit. Am schwersten sind Neugeborene von Präeklampsie-Patientinnen betroffen.
8. Patientinnen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung sollten wegen des größeren Risikos für Schwangerschaftskomplikationen und erhöhter mütterlicher und kindlicher Morbidität und Mortalität engmaschig im Verlauf der Gravidität auf eine Progredienz der Erkrankung untersucht werden. Vor allem auf das Hinzukommen einer Proteinurie ist zu achten, da sich bei Präeklampsie das Outcome zusätzlich verschlechtert.
9. Bei Vorliegen von chronischer Hypertonie, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und Hypothyreose in der Schwangerschaft ist eine interdisziplinäre Betreuung durch gynäkologische und internistische Fachkräfte zu erwägen.

## 9 Anhang

Tabelle 6: Lebensstilfaktoren

Lebensstilfaktoren	Kontrollen	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
Gesamt	193	26	17	72	60	24
Alter (Mittelwert)	28,82 ± 5,69	29,92 ± 4,49	30,12 ± 6,77	29,22 ± 5,78	28,30 ± 6,21	27,00 ± 6,23
BMI (Mittelwert)	29,64 ± 5,02	38,18 ± 8,77	35,32 ± 7,06	34,43 ± 6,51	34,38 ± 7,24	30,95 ± 5,75
Rauchen						
ja	24,9 % (48)	15,4 % (4)	17,6 % (3)	12,5 % (9)	21,7 % (13)	16,7 % (4)
nein	74,6 % (144)	84,6 % (22)	82,4 % (14)	84,7 % (61)	78,3 % (47)	83,3 % (20)
fehlend	0,5 % (1)	-	-	2,8 % (2)	-	-
Zigarettenzahl(MW)	8,45 ± 5,75	15,00 ± 5,00	8,25 ± 5,30	9,50 ± 7,15	6,88 ± 3,75	6,88 ± 3,35
<i>Minimum</i>	0,3	10,0	4,5	3,0	2,5	3,5
<i>Maximum</i>	22,5	20,0	12,0	24,0	15,0	10,0
Alkoholkonsum						
ja	0,5 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)	1,4 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
nein	99,0 % (191)	100,0 % (26)	100,0 % (17)	94,4 % (68)	100,0 % (60)	100,0 % (24)
fehlend	0,5 % (1)	-	-	4,2 % (3)	-	-
Nebenerkrankungen <sup>x</sup>						
keine	87,0 % (168)	69,2 % (18)	47,1 % (8)	72,2 % (52)	60,0 % (36)	79,2 % (19)
Diabetes <sup>1</sup>	4,7 % (9)	15,3 % (4)	17,6 % (3)	15,3 % (11)	15,0 % (9)	12,5 % (3)
Hypothyreose	5,2 % (10)	11,5 % (3)	29,4 % (5)	15,3 % (11)	15,0 % (9)	16,7 % (4)
Diabetes/Hypothyreose	0,5 % (1)	-	5,9 % (1)	2,8 % (2)	-	-
Hyperthyreose	1,0 % (2)	-	-	-	1,7 % (1)	-
Gerinnungsstörung <sup>2</sup>	2,6 % (5)	-	5,9 % (1)	1,4 % (1)	5,0 % (3)	-
andere	2,1 % (4)*	3,8 % (1)**	5,9 % (1)***	1,4 % (1)****	3,3 % (2)*****	4,2 % (1)*****

<sup>x</sup> Mehrfachnennungen möglich

<sup>1</sup> zusammengefasst wurden Diabetes mellitus Typ I und Typ II sowie Gestationsdiabetes

<sup>2</sup> Erkrankungen mit erhöhter Thromboseneigung (Gerinnungsfaktormangel, Antiphospholipidsyndrom, Prothrombinmutation)

\* Colitis ulcerosa, PCO-Syndrom ; \*\* PCO-Syndrom; \*\*\* Purpura Schönlein-Henoch; \*\*\*\* Morbus Crohn ; \*\*\*\*\* Cholestase, Colitis ulcerosa; \*\*\*\*\* nephrotische Syndrom bei diab. Nephropathie

Tabelle 7: Schwangerschaftsdaten

Schwangerschaftsdaten	Kontrollen	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
Gesamt	193	26	17	72	60	24
Gravidität (G)						
Mittelwert	2,34 ± 1,69	2,19 ± 1,55	2,18 ± 2,51	1,96 ± 1,35	1,90 ± 1,31	1,46 ± 0,98
G1	38,3 % (74)	38,5 % (10)	64,7 % (11)	52,8 % (38)	48,3 % (29)	75,0 % (18)
G2	29,0 % (56)	30,8 % (8)	17,6 % (3)	23,6 % (17)	33,3 % (20)	12,5 % (3)
G3	16,6 % (32)	23,1 % (6)	5,9 % (1)	8,3 % (6)	10,0 % (6)	8,3 % (2)
G4	5,7 % (11)	-	-	8,3 % (6)	1,7 % (1)	-
G5	5,2 % (10)	3,8 % (1)	-	5,6 % (4)	5,0 % (3)	4,2 % (1)
G6	1,6 % (3)	-	-	-	-	-
G7	1,0 % (2)	-	5,9 % (1)	1,4 % (1)	-	-
G8	1,6 % (3)	3,8 % (1)	-	-	1,7 % (1)	-
G9	-	-	-	-	-	-
G10	1,0 % (2)	-	5,9 % (1)	-	-	-
Parität (P)						
Mittelwert	1,83 ± 1,36	1,73 ± 1,04	1,47 ± 1,07	1,64 ± 0,97	1,48 ± 0,87	1,13 ± 0,45
P1	55,4 % (107)	46,2 % (12)	76,5 % (13)	59,7 % (43)	66,7 % (40)	91,7 % (22)
P2	25,9 % (50)	46,2 % (12)	11,8 % (2)	26,4 % (19)	23,3 % (14)	4,2 % (1)
P3	9,8 % (19)	3,8 % (1)	5,9 % (1)	5,6 % (4)	8,3 % (5)	4,2 % (1)
P4	3,6 % (7)	-	-	6,9 % (5)	-	-
P5	2,6 % (5)	-	5,9 % (1)	1,4 % (1)	-	-
P6	1,6 % (3)	3,8 % (1)	-	-	1,7 % (1)	-
P7	-	-	-	-	-	-
P8	-	-	-	-	-	-
P9	0,5 % (1)	-	-	-	-	-
P10	0,5 % (1)	-	-	-	-	-

Tabelle 8: Fetomaternale Dopplersonografie

Diagnostik	Kontrollen	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
<b>Gesamt</b>	193	26	17	72	60	24
<b>maternaler Doppler</b>	<b>6,7 % (13)</b>	<b>46,2 % (12)</b>	<b>64,7 % (11)</b>	<b>40,3 % (29)</b>	<b>58,3 % (35)</b>	<b>54,2 % (13)</b>
unauffällig	76,9 % (10)	50,0 % (6)	27,3 % (3)	48,3 % (14)	45,7 % (16)	46,2 % (6)
einseitig pathologisch	15,4 % (2)	-	18,2 % (2)	6,9 % (2)	14,3 % (5)	-
beidseits pathologisch	7,7 % (1)	8,3 % (1)	18,2 % (2)	10,3 % (3)	17,1 % (6)	38,5 % (5)
einseitig mit Notch	-	16,7 % (2)	-	6,9 % (2)	8,6 % (3)	-
beidseits mit Notch	-	25,0 % (3)	36,4 % (4)	27,6 % (8)	14,3 % (5)	15,4 % (2)
fehlend	93,3 % (180)	53,8 % (14)	35,3 % (6)	59,7 % (43)	41,7 % (25)	45,8 % (11)
<b>fetaler Doppler</b>	<b>51,3 % (99)</b>	<b>92,3 % (24)</b>	<b>94,1 % (16)</b>	<b>76,4 % (55)</b>	<b>93,3 % (56)</b>	<b>91,7 % (22)</b>
unauffällig	99,0 % (98)	62,5 % (15)	37,5 % (6)	76,4 % (42)	78,6 % (44)	77,3 % (17)
A. umbilicalis pathologisch	1,0 % (1)	37,5 % (9)	56,3 % (9)	10,9 % (6)	19,6 % (11)	13,6 % (3)
A. umb. + MCA pathologisch	-	-	6,3 % (1)	12,7 % (7)	1,8 % (1)	9,1 % (2)
fehlend	48,7 % (94)	7,7 % (2)	5,9 % (1)	23,6 % (17)	6,7 % (4)	8,3 % (2)

Tabelle 9: Entbindungsdaten

Entbindungsdaten	Kontrollen	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
<b>Gesamt</b>	193	26	17	72	60	24
<b>Schwangerschaftsdauer (SSW)</b> (MW, Stdw)	<b>39+0 ± 3+1</b>	<b>36+4 ± 3+6</b>	<b>32+1 ± 4+1</b>	<b>37+4 ± 3+4</b>	<b>35+6 ± 3+4</b>	<b>34+5 ± 4+1</b>
<i>Minimum</i>	24+0	29+0	24+5	23+1	27+6	24+1
<i>Maximum</i>	42+5	41+2	39+3	41+6	41+3	40+3
< 37+0 SSW	14,51 % (28)	42,31 % (11)	82,35 % (14)	20,83 % (15)	53,33 % (32)	54,17 % (13)
< 28+0 SSW	2,1 % (4)	-	11,8 % (2)	1,4 % (1)	1,7 % (1)	4,2 % (1)
28+0 SSW – 31+6 SSW	2,1 % (5)	15,4 % (4)	41,2 % (7)	12,5 % (9)	16,7 % (10)	29,2 % (7)
32+0 SSW – 36+6 SSW	10,4 % (19)	26,9 % (7)	29,4 % (5)	6,9 % (5)	35,0 % (21)	20,8 % (5)
<b>Entbindungsmodus</b>						
spontan	57,5 % (111)	38,5 % (10)	11,8 % (2)	47,2 % (34)	25,0 % (15)	25,0 % (6)
vaginal-operativ	6,2 % (12)	-	-	1,4 % (1)	1,7 % (1)	4,2 % (1)
<i>Vakuum</i>	3,6 % (7)	-	-	1,4 % (1)	1,7 % (1)	4,2 % (1)
<i>Forceps</i>	2,6 % (5)	-	-	-	-	-
Sectio	36,3 % (70)	61,5 % (16)	88,2 % (15)	51,4 % (37)	73,3 % (44)	70,8 % (17)
<i>primäre Sectio</i>	38,8 % (27)	75,0 % (12)	80,0 % (12)	56,8 % (21)	75,0 % (33)	88,2 % (15)
<i>sekundäre Sectio</i>	58,7 % (41)	18,8 % (3)	20,0 % (3)	40,5 % (15)	35,0 % (11)	11,8 % (2)
<i>Notsectio</i>	2,9 % (2)	6,3 % (1)	-	2,7 % (1)	-	-
<b>mütterliche Risiken</b>						
Zervixinsuffizienz	1,0 % (2)	7,7 % (2)	-	-	-	-
vorzeitiger BS	30,1 % (58)	15,4 % (4)	5,9 % (1)	11,1 % (8)	5,0 % (3)	16,7 % (4)
< 37+0 SSW	27,6 % (16)	-	100,0 % (1)	12,5 % (1)	33,3 % (1)	25,0 % (1)
AIS	7,8 % (15)	-	-	4,2 % (3)	-	4,2 % (1)
HELLP	0,0 % (0)	3,8 % (1)	5,9 % (1)	5,6 % (4)	6,7 % (4)	12,5 % (3)
Eklampsie	-	-	-	1,4 % (1)	-	-

AIS – Amnioninfektionssyndrom

HELLP – HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)

Tabelle 10: Kindliche Daten

Kindliche Daten	Kontrollen	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
Gesamt	193	26	17	72	60	24
Geschlecht						
<i>männlich</i>	49,2 % (95)	53,8 % (14)	29,4 % (5)	51,4 % (37)	45,0 % (27)	45,8 % (11)
<i>weiblich</i>	50,8 % (98)	46,2 % (12)	70,6 % (12)	48,6 % (35)	53,3 % (32)*	54,2 % (13)
Geburtsgewicht (g)	3282,5 ± 727,7	2610,5 ± 982,8	1679,6 ± 838,5	2962,5 ± 981,5	2502,6 ± 946,2	2194,7 ± 945,7
MW bis 27+6 SSW	848,8 ± 239,8	-	567,5 ± 24,8	255 (Einzelwert)	960 (Einzelwert)	472 (Einzelwert)
MW 28+0 SSW – 31+6 SSW	1362,6 ± 197,7	1373,8 ± 432,9	1134,6 ± 316,6	1059,3 ± 283,9	1134,5 ± 251,9	1155 ± 180,3
MW 32+0 SSW – 36+6 SSW	2395,8 ± 514,8	1809,6 ± 505,2	2238,4 ± 362,3	2633 ± 482,2	2243,6 ± 480,5	2315 ± 679,3
MW ab 37+0 SSW	3501,8 ± 437,6	3314,0 ± 535,9	2761,7 ± 497,1	3339,4 ± 571	3240,7 ± 604,5	2958,2 ± 388,6
Perzentile	47,4 ± 27,3	35,3 ± 28,1	28,3 ± 27,7	39,9 ± 31,5	35,6 ± 29,3	26,6 ± 23,1
< 10. Perzentile	6,7 % (13)	26,9 % (7)	35,3 % (6)	19,4 % (14)	23,3 % (14)	25,0 % (6)
> 90. Perzentile	5,7 % (11)	-	-	8,3 % (6)	5,0 % (3)	-
Geburtslänge (cm)	48,5 ± 3,7	47,0 ± 5,0	40,6 ± 5,8	48,3 ± 4,7	45,7 ± 5,0	45,2 ± 4,7
Perzentile	31,7 ± 25,0	30,2 ± 30,7	23,1 ± 23,2	27,1 ± 23,9	29,6 ± 24,8	20,4 ± 17,3
< 10. Perzentile	25,4 % (49)	30,8 % (8)	41,2 % (7)	25,0 % (18)	30,0 % (18)	33,3 % (8)
> 90. Perzentile	2,1 % (4)	3,9 % (1)	-	1,4 % (1)	1,7 % (1)	-
IUGR	2,6 % (5)	26,9 % (7)	35,3 % (6)	19,4 % (14)	23,3 % (14)	33,3 % (8)
pH (arteriell)	7,31 ± 0,07	7,29 ± 0,06	7,30 ± 0,04	7,28 ± 0,06	7,28 ± 0,09	7,30 ± 0,06
pH (venös)	7,37 ± 0,07	7,36 ± 0,05	7,33 ± 0,05	7,34 ± 0,06	7,32 ± 0,09	7,34 ± 0,06
intensivmedizinische Betreuung						
ja	17,1 % (33)	53,8 % (14)	82,4 % (14)	22,2 % (16)	53,3 % (32)	50,0 % (12)
nein	80,8 % (156)	46,2 % (12)	17,6 % (3)	72,2 % (52)	41,7 % (25)	41,7 % (10)
fehlend	2,1 % (4)	0,0 % (0)	0,0 % (0)	5,6 % (4)	5,0 % (3)	8,3 % (2)
Tage	33,0 ± 50,68	21,79 ± 16,99	34,36 ± 28,30	22,31 ± 29,47	21,31 ± 20,41	28,33 ± 37,77
Mortalität	-	3,8 % (1)	-	-	-	4,2 % (1)

\* bei einem Kind ( $\cong 1,7\%$ ) kein Geschlecht dokumentiert

Tabelle 11: Antihypertensive Therapie

Therapie	Chronische Hypertonie	Chronische Hypertonie mit Präeklampsie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie	Präeklampsie
Gesamt	26	17	72	60	24
keine	23,1 % (6)	11,8 % (2)	56,9 % (41)	38,3 % (23)	29,2 % (7)
Therapie insgesamt	76,9 % (20)	88,2 % (15)	43,1 % (31)	61,7 % (37)	70,8 % (17)
bei Bedarf	-	-	3,2 % (1)	5,4 % (2)	5,9 % (1)
vor Schwangerschaft	55,0 % (11)	13,3 % (2)	-	-	-
in Schwangerschaft	30,0 % (6)	80,0 % (12)	96,8 % (30)	94,6 % (35)	88,2 % (15)
Zeitpunkt unbekannt	5,0 % (1)	6,7 % (1)	-	-	-
fehlend	10,0 % (2)	-	-	-	5,9 % (1)
Therapieart					
Monotherapie	61,1 % (11)	33,3 % (5)	74,2 % (23)	62,2 % (23)	62,5 % (10)
Kombitherapie	38,9 % (7)	66,7 % (10)	25,8 % (8)	37,8 % (14)	31,3 % (5)
fehlend	-	-	-	-	6,3 % (1)

## **Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Schwangerschaftsassozierte Hypertonien und ihre Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und die mütterliche und kindliche Gesundheit“ selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Nutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe. Sämtliche aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommene Daten, Grafiken und Erkenntnisse sind unter Angabe der besagten Quellen als solche gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erarbeitung dieser Arbeit keine zusätzliche Hilfe durch entgeltliche Dienststellen in Anspruch genommen habe.

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertation mein erster Promotionsversuch ist. Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Weitere Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation wurden bisher nicht unternommen.

Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Tchirikov und Herrn Dr. Thäle von der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Überlassung des Forschungsthemas und die konstruktive Unterstützung danken.

Frau Dr. Unverzagt und Herrn Dr. Kuss vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik Halle danke ich für die freundliche Beratung bei Fragen zur statistischen Datenanalyse.

Ein besonderer Dank geht an die Patientinnen und ihre Neugeborenen der Geburtenjahrgänge 2005 bis 2011, die als Teil meiner Datenanalyse diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs des Universitätsklinikums Halle für die Bereitstellung der benötigten Patientenakten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die jahrelange Unterstützung, die konstruktiven Gespräche, das Probelesen und die Motivation, ohne die diese Forschungsarbeit nie zu einem glücklichen Abschluss gefunden hätte.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle Susanne, Georg, Martin, Lukas und Jonas Maas, Nadine Schäfer, Silvana Heerdegen, Juliane Hörnig und Karoline Staude danken.