

Erkrankungen in der Schwangerschaft

Bearbeitet von
Werner Rath, Klaus Friese

1. Auflage 2009. Taschenbuch. XXII, 548 S. Paperback

ISBN 978 3 13 146711 9

Format (B x L): 19,5 x 27 cm

Gewicht: 1708 g

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Gynäkologie, Geburtshilfe, Materno-Fetal, Hebammen](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

7 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES)

W. Rath

■ Definitionen und Nomenklatur

Zu den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft gehören die Gestationshypertonie, die Präeklampsie und die Eklampsie, die chronische Hypertonie, die Ppropfgestose sowie sonstige hypertensive Kompli-

kationen unterschiedlicher Genese (Definitionen siehe Tabelle 7.1). An den Symptomen der Erkrankung orientierte Begriffe wie „EPH-Gestose“ (E = Ödeme, H = Hypertonie, P = Proteinurie) haben zwar didaktische Vorteile, sind heute aber im internationalen Schrifttum nicht mehr gebräuchlich.

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, zu deren Definition 2 international anerkannte Konsensuspapiere vorliegen. Nach dem „National High Blood Pressure Education Program“ (NHBPEP) ist die Präeklampsie gekennzeichnet durch die Leitsymptome „Hypertonie“ und „Proteinurie“, wobei die Höhe des Blutdrucks und das Ausmaß der Proteinurie eng mit der Häufigkeit mütterlicher Komplikationen (Todesfälle) und der perinatalen Mortalität (bis zu 5 fach erhöht) korrelieren (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2002). Ödeme allein beeinflussen die Prognose von Mutter und Kind nicht. Die Definition des Konsensus-Statements der australischen Gesellschaft (Brown et al. 2000) schließt alternativ zur Proteinurie verschiedene klinische Symptome ein (Tabelle 7.2).



Tabelle 7.1 Klassifizierung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft (Rath et al. 2002)

Gestationshypertonie	Hypertonie ohne Proteinurie, wobei der Hochdruck weder vor der 20. Schwangerschaftswoche bestand noch länger als 12 Wochen nach der Geburt anhält
Präeklampsie	Synonym: Gestose, proteinurische Gestationshypertonie; Hypertonie und Proteinurie mit und ohne Ödeme; schwere Verlaufsformen: Eklampsie (tonisch-klonische Krampfanfälle), HELLP-Syndrom
Chronische Hypertonie	Hypertonie vor Eintritt der Schwangerschaft, zumindest vor der 20. Schwangerschaftswoche, oder Fortbestehen der Hypertonie über 6 Wochen post partum
Ppropfpräeklampsie (Ppropfgestose)	Auftreten von charakteristischen Symptomen der Präeklampsie, meist Neuauftreten einer Proteinurie oder plötzlicher Anstieg von Blutdruck und Eiweißausscheidung im Urin bei Schwangeren mit chronischer Hypertonie

Tabelle 7.2 Definition der Präeklampsie (Brown et al. 2001)

De-novo-Hypertonie nach der 20. Schwangerschaftswoche plus Neuauftreten einer oder mehrerer der folgenden Symptome
<ul style="list-style-type: none"> Proteinurie von ≥ 300 mg/Tag Niereninsuffizienz: Kreatininspiegel von $\geq 0,09$ mmol/Liter oder Oligurie Leberbeteiligung: steigende Transaminasenwerte und/oder starke rechtsseitige Oberbauchschmerzen/epigastrische Schmerzen neurologische Symptome: Krämpfe (Eklampsie), Hyperreflexie mit Klonus, starke Kopfschmerzen mit Hyperreflexie, persistierende visuelle Störungen (Skotome) hämatologische Störungen: Thrombozytopenie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Hämolyse fetale Wachstumsrestriktion Normalisierung des Blutdrucks innerhalb von 3 Monaten post partum

Eklampsie, HELLP-Syndrom. Schwere Verlaufsformen der Präeklampsie sind die Eklampsie (siehe S. 83) und das HELLP-Syndrom (siehe S. 84). Als drohende Eklampsie bezeichnet man das zusätzliche Auftreten zentralnervöser Symptome in verschiedenen Kombinationen: Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindelgefühl, Augenflimmern, Gesichtsfeldeinengungen, epigastrische oder Oberbauchschmerzen mit Übelkeit/Erbrechen (**Cave:** HELLP-Syndrom), motorische Unruhe, Hyperreflexie (gesteigerter Patellarsehnenreflex). Eine Ppropfgestose (Ppropfpräeklampsie) liegt vor, wenn bei einer chronisch hypertensiven Schwangeren nach der 20. Schwangerschaftswoche eine pathologische Proteinurie hinzutritt; 15–30% aller chronisch hypertensiven Frauen entwickeln eine Ppropfpräeklampsie mit deutlich schlechterer Prognose für Mutter und Kind als bei chronischer Hypertonie allein. Bei präexistenter Hypertonie über mindestens 4 Jahre bestehen zu 31% Propfpräeklampsien, bei präexistenter Hypertonie über weniger als 4 Jahre zu 22% (Sibai et al. 1998).

Die klinisch relevanten Unterschiede zwischen chronischer Hypertonie, Gestationshypertonie und Präeklampsie sind in Tabelle 7.3 zusammengefasst.

Tabelle 7.3 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Befunde	Chronische Hypertonie	Gestationshypertonie	Präeklampsie
Beginn der Hypertonie	vor der 20. Schwangerschaftswoche	meist im dritten Trimenon	ab der 20. Schwangerschaftswoche
Ausmaß der Hypertonie	+ bis +++	+	+ bis +++
Proteinurie	-	-	+ bis +++
Harnsäurespiegelerhöhung auf >5,5 mg/dl	selten	-	fast immer
Hämokonzentration	-	-	in Abhängigkeit vom Schweregrad
Thrombozytopenie	-	-	in Abhängigkeit vom Schweregrad
Erhöhung der Leberenzymwerte	-	-	schwere Verläufe und HELLP-Syndrom (zu 15–20 % keine Hypertonie, zu 5–10 % keine Proteinurie; beachte: Oberbauchschmerzen!)

Definition der Symptome

Blutdruckverhalten während der normalen Schwangerschaft

Bereits ab etwa der 8. Schwangerschaftswoche kommt es zu einer Abnahme des peripheren vaskulären Widerstandes (durch Progesteron und Prostazyklin) mit konsekutiver Erhöhung des Herzminutenvolumens durch Zunahme des Schlagvolumens und Anstieg der Herzfrequenz. Trotz Anstieg des Herzminutenvolumens ist der mittlere arterielle Blutdruck im ersten und zweiten Trimenon erniedrigt, beginnend ab der 7. Schwangerschaftswoche und am ausgeprägtesten in der Mitte der Gravidität. Die frühe Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks ist auf einen stärkeren Abfall des diastolischen Blutdrucks (bis zur 16./20. Schwangerschaftswoche um etwa 12–17 mmHg) zurückzuführen, während der systolische Blutdruck im Wesentlichen unverändert bleibt (Hohmann u. Künzel 1999). Dementsprechend ändert sich die Blutdruckamplitude für einen langen Zeitraum in der Schwangerschaft nicht. Bei gesunden Schwangeren liegen die systolischen Blutdruckwerte zwischen der 8. und der 34. Schwangerschaftswoche bei 112 ± 9 mmHg und steigen erst ab der 34. Schwangerschaftswoche auf präkonzeptionelle Werte an. Der diastolische Blutdruck liegt im gleichen Zeitraum im Mittel bei 64 ± 7 mmHg und steigt zwischen der 34. und der 41. Schwangerschaftswoche im Mittel auf 72 ± 8 mmHg an (Hohmann u. Künzel 1999). Die mittlere Herzfrequenz erhöht sich im Verlauf der Gravidität kontinuierlich um etwa 20 Schläge pro Minute.

22. Schwangerschaftswoche. Daher sollten bei Vorliegen einer milden chronischen Hypertonie ($\leq 160/100$ mmHg) eine bereits bestehende antihypertensive Therapie zunächst abgesetzt und die Blutdruckentwicklung unter engmaschigen Kontrollen (z. B. häusliche Blutdruckmessungen) abgewartet werden.

Definition des Schwangerschaftshochdrucks

Ein Schwangerschaftshochdruck besteht bei systolischen Werten von ≥ 140 mmHg und/oder diastolischen Werten von ≥ 90 mmHg. Diese Definition gilt für Schwangere, die vor der 20. Schwangerschaftswoche normale Blutdruckwerte aufwiesen (Brown et al. 2001). Als **schwere Hypertonie** gilt eine diastolische Blutdruckerhöhung auf ≥ 120 mmHg bei einer und auf ≥ 110 mmHg bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 4–6 Stunden. Ein mittlerer arterieller Blutdruck von 150 mmHg ist als kritische Grenze für die zentrale Autoregulation anzusehen. Die relative Blutdruckerhöhung um ≥ 30 mmHg systolisch und um ≥ 15 mmHg diastolisch im Vergleich zu den Werten der Frühschwangerschaft (bei ansonsten normotensiven Schwangeren) bleibt nach neuer Definition für den Schwangerschaftshochdruck unberücksichtigt (ACOG Practice Bulletin 2002, National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2002) und stellt keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Präeklampsie, einer Frühgeburt und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion dar. Im Zusammenhang mit einer Proteinurie oder eines pathologisch erhöhten Harnsäurespiegels sind relative Blutdruckerhöhungen im Verlauf der Schwangerschaft als Warnsymptome anzusehen (**Cave: Eklampsie**). Die Umkehr des ansonsten in der physiologischen Schwangerschaft erhaltenen zirkadianen Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung gilt klinisch als Hinweis auf eine schwere Verlaufsform.

Die Kenntnis des physiologischen Blutdruckverhaltens in der Schwangerschaft ist insofern von Bedeutung, als bei fehlender Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen der 18. und der 22. Schwangerschaftswoche das Risiko für eine spätere HES erhöht ist (Hinweise im Mutterpass). Auch Schwangere mit chronischer Hypertonie zeigen während der Gravidität dieses Blutdruckverhalten, mit einem Blutdrucknadir zwischen der 18. und der

Schwangerschaftsproteinurie

In der Schwangerschaft besteht eine „physiologische Proteinurie“ bis zu einer Proteinausscheidung von <300 mg im 24-Stunden-Sammelurin. Als pathologische Proteinurie gilt eine Eiweißausscheidung von mindestens 300 mg pro Liter im 24-Stunden-Sammelurin bzw. von >1 g/Liter im Mittelstrahl- oder Katheterurin bei 2 Proben im Mindestabstand von 4 Stunden bei einer bisher normotensiven, nichtproteinurischen Schwangeren. Die kommerziell verfügbaren Teststreifen sind semiquantitativ, mit Anzeigen von + für eine Proteinurie von 300 mg/Liter, von ++ für 1 g/Liter und von +++ für 3 g/Liter. Trotz schlechter Relation zur quantitativen 24-Stunden-Proteinausscheidung gilt der Nachweis von mehr als + im Teststreifen als Hinweis auf eine Proteinurie im Sinne der Erkrankung (ACOG Practice Bulletin 2002, National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2002). Entscheidend für die Diagnose ist die 24-Stunden-Eiweißbestimmung im Urin oder die Bestimmung der Protein-Kreatinin-Ratio (signifikante Proteinurie bei einer Proteinurie von ≥ 30 mg/mmol Kreatinin). Dabei ist zu beachten, dass die Eiweißkonzentration im Urin abhängig ist z. B. von einer Kontamination mit vaginalem Sekret oder Blut, einem Harnwegsinfekt und dem pH-Wert. Als **schwere Proteinurie** ist eine Eiweißausscheidung von >5 g/24 Stunden, nach der Definition der ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; Brown et al. 2001) von >3 g/24 Stunden, anzusehen. Das Ergebnis der Teststreifenmethode kann für die Diagnose einer schweren Proteinurie nicht herangezogen werden.

Ödeme/pathologische Gewichtszunahme

Die physiologische Gewichtszunahme in der Schwangerschaft beträgt 11–13 kg, und etwa 80% der Schwangeren weisenlageabhängig Ödeme ohne pathologische Bedeutung auf, 15% generalisierte Ödeme. Als pathologisch anzusehen sind:

- eine rapide Gewichtszunahme von ≥ 1 kg/Woche im dritten Trimenon in Verbindung mit einer Proteinurie auch geringeren Ausmaßes ohne Vorliegen einer Hypertonie – diese Konstellation kann zur Eklampsie führen (!);
- ausgedehnte Flüssigkeitsansammlungen in der oberen Extremität und im Gesicht, die auch nach Bettruhe von mindestens 12 Stunden noch nachweisbar sind.

Epidemiologie

Inzidenz. In Westeuropa beträgt die Gesamtfrequenz an HES 5–8%, in den USA 7–10%. In 70% der Fälle liegt eine Präeklampsie, in 30% ein präexistenter und/oder zuvor nicht diagnostizierter Hypertonus vor. Die Inzidenz schwerer HES wird mit 1–2% angegeben, wobei bei 60% dieser Schwangeren mit einer Exazerbation der Erkrankung innerhalb von Stunden gerechnet werden muss. Die Präeklampsie tritt bei bis zu 10% der Schwangerschaften von Erstgebärenden auf. Bis zu 10% der Präeklampsien

manifestieren sich vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche, 10–15% der schweren Verlaufsformen (Eklampsie, HELLP-Syndrom) erst in den ersten Wochenbetttagen. Unübersehbar sind eine Zunahme der Häufigkeit des HELLP-Syndroms (seit Einführung des Begriffs im Jahre 1982) auf 0,3–0,8% aller Geburten und – dank einer Verbesserung der Schwangerenvorsorge – eine Abnahme der Eklampsierate auf 0,03–0,1% aller Geburten (Übersicht bei Schulz u. Wacker 2002).

Mortalität. HES stehen auch heute noch mit einem Anteil von 12–22% an 2./3. Stelle der Häufigkeit mütterlicher Todesursachen und sind mit einem Anteil von 20–25% eine der häufigsten Ursachen der perinatalen Mortalität; sie sind darüber hinaus in bis zu 40% der Fälle für iatrogene Frühgeburten verantwortlich. Insgesamt muss mit 8–9 mütterlichen Todesfällen auf 1 Million Schwangerschaften gerechnet werden, führend in der Letalitätsstatistik ist heute das HELLP-Syndrom (mütterliche Letalität weltweit von etwa 3%).



■ Ätiologie, Pathogenese, Pathophysiologie

Trotz intensiver weltweiter Forschung ist die Ätiologie der Präeklampsie bisher unbekannt, sie gilt als multifaktoriell.

Genetische/familiäre Disposition

Schwere Präeklampsien und Eklampsien treten familiär gehäuft auf (Übersicht bei Neumaier-Wagner u. Rath 2001).

Daher ist zu Beginn jeder Schwangerenvorsorge eine sorgfältige Familienanamnese zu erheben, denn Verwandte ersten Grades weisen ein 5fach erhöhtes Risiko, Verwandte zweiten Grades immer noch ein 2fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf, ebenfalls an einer Präeklampsie zu erkranken. So beträgt das Risiko einer Nullipara, deren Mutter an einer Präeklampsie erkrankt war, 20–25%, bei Erkrankung der Schwester sogar 35–40% (maternale genetische Faktoren).

Auf den Einfluss des fetalen Genoms deutet unter anderem die Beobachtung hin, dass fetale Aneuploidien (z. B. Trisomie 13, Blasenmole) mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Präeklampsie assoziiert sind. Hinweise auf den Einfluss des paternalen Genotyps ergeben sich unter anderem daraus, dass Frauen und Männer, die aus einer Schwangerschaft mit Präeklampsie hervorgegangen waren, ein 3,3- bzw. 2,1fach höheres Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung haben, Eltern von Kindern zu sein, die wiederum nach einer Schwangerschaft mit Präeklampsie geboren werden. Die derzeitige Forschung beschäftigt sich mit Kandidatengenanalysen (z. B. Angiotensinogen, endotheliale NO-Synthase), wobei deutlich wird, dass die verschiedenen Phänotypen der HES auf unterschiedlichen genetischen Ursachen beruhen, es also das „Präeklampsiegen“ offenbar nicht gibt.

Tabelle 7.4 Angeborene Thrombophilien und Präeklampsie – Medline-Analyse aus 18 Studien (modifiziert nach Alfirevic et al. 2002)

Thrombophilien	Odds Ratio	95 %-Konfidenz-intervall
Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation*	1,6	1,2–2,1
Homozygote Prothrombin-mutation (Carrier)	2,4	1,2–4,7
Homozygote MTHFR-(CG77T)-Mutation* (Prävalenz: 1–28,6 %)	1,7	1,2–2,3
Protein-C-Mangel	21,5	1,1–414,4
Protein-S-Mangel	12,7	4,0–39,7
APC-Resistenz	4,6	2,8–7,6

* widersprüchliche Ergebnisse

APC = Aktiviertes Protein C

Thrombophilien

Ausgehend von der bei Präeklampsie gestörten Trophoblastinvasion (siehe S. 77) mit gesteigerter Aktivierung des Gerinnungssystems und einer obliterierenden plazentaren Vaskulopathie mit Thrombosierung und Infarzierung werden angeborene und erworbene Thrombophilien (Tabelle 7.4) als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie diskutiert und daher als „Risikofaktoren“ bei belasteter Anamense (HES, thromboembolische Erkrankungen in früheren Schwangerschaften) im Rahmen der Schwangerenvorsorge zunehmend untersucht. Insgesamt soll bei bis zu 40 % der Patientinnen mit früher schwerer Präeklampsie (vor der 34. Schwangerschaftswoche) eine angeborene oder erworbene Thrombophilie vorliegen. Der derzeitige Kenntnisstand lässt sich für die hereditären Thrombophilien wie folgt zusammenfassen (Alfirevic et al. 2002, Morrison et al. 2002):

- Es besteht eine erhebliche ethnische Variationsbreite (z. B. MTHFR-Mutation: 1–29 %), die vor allem für die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur verantwortlich ist.
- Das Risiko für eine Präeklampsie ist bei angeborenen Protein-C- und vor allem bei angeborenem Protein-S-Mangel (10,7 fach erhöht) besonders hoch.
- Entgegen einer erhöhten Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation von 19–26 % (2- bis 4,5 fach höher als bei normotensiven Frauen) bei Präeklampsie in früheren Studien zeigten neue Untersuchungen keine signifikante Erhöhung, nur bei schweren Verlaufsformen ist die Häufigkeit an Faktor-V-Leiden-Mutationen erhöht (11 %). Beim HELLP-Syndrom fand sich eine Häufigkeit an Faktor-V-Leiden-Mutationen von 9,3–19 % gegenüber 4,5–7,4 % bei gesunden Schwangeren (allerdings widersprüchliche Ergebnisse).
- Bei früher schwerer Präeklampsie ist in 18 % der Fälle eine Hyperhomocystämie nachweisbar (normotensive Schwangere: 2–4,5 %).

➤ Die MTHFR-Mutation soll mit einer Inzidenz von im Mittel 18 % bei Präeklampsie höher liegen als bei normotensiven Schwangeren mit 11,6 % (widersprüchliche Ergebnisse).

➤ Bezuglich der Prothrombin- und PAI-1-Gen-Mutation (4G5G) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit Präeklampsie, solchen mit Gestationshypertonie und gesunden Schwangeren.

Insgesamt dürften angeborene Thrombophilien, wie z. B. die Faktor-V-Leiden-Mutation, nicht per se mit einer Präeklampsie assoziiert sein, wohl aber die Progression in eine schwere Verlaufsform begünstigen (Morrison et al. 2002).

Ein antenatales Screening auf angeborene Thrombophilien zur Vorhersage einer Präeklampsie ist nicht zu empfehlen; bei Early-Onset-Präeklampsie/-Eklampsie und HELLP-Syndrom in einer vorangegangenen Schwangerschaft erscheint trotz fehlender Datenlage ein Screening sinnvoll, da bei Vorliegen einer Thrombophilie mit der Gabe von niedermolekularen Heparinen und Acetylsalicylsäure ein Präventionsansatz in einer nachfolgenden Schwangerschaft besteht, auch wenn hierzu bisher prospektive und randomisierte Studien fehlen (Heilmann et al. 2001).

Erworbene Thrombophilien

Als erworbene thrombophile Risikofaktoren gelten das Lupusantikoagulans (Inzidenz: etwa 2 %) und die Anti-Kardiolipin-Antikörper (Inzidenz: 0,3–5 %), die gegen endotheliale Membranphospholipide gerichtet sind und über eine Störung der Interaktion von endovaskulären Throphoblastzellen und Endothel der Spiralarterien die pathogenetische Grundlage für die konsekutive plazentare Durchblutungsstörung liefern können; 50 % der Frauen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern entwickeln eine Präeklampsie, bei vorangegangener Präeklampsie vor der 34. Schwangerschaftswoche wurden in 16–29 % der Fälle Anti-Phospholipid-Antikörper nachgewiesen, wobei eine enge Korrelation zur intrauterinen Wachstumsrestriktion und zu niedrigen Geburtsgewichten besteht (Dekker et al. 1996). Bei 15–25 % der Patientinnen mit systemischem Lupus erythematoses besteht ein Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom (sekundäres Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom), das häufig mit einer Thrombozytopenie und der Entwicklung einer Präeklampsie assoziiert ist.

Bei Frauen mit einer schweren Early-Onset-Präeklampsie/HELLP-Syndrom (vor der 34. Schwangerschaftswoche) sollte nach Anti-Phospholipid-Antikörpern gefahndet werden, da mit der Applikation von niedermolekularen Heparinen und niedrigdosierter Acetylsalicylsäure eine wirksame Präventionsstrategie zur Verfügung steht (Heilmann et al. 2001).

Pathogenese

Bis heute gilt die inadäquate Umwandlung der myometraren Segmente der Spiralarterien in uteroplazentare Arterien durch eine unzureichende endovaskuläre Invasion des Zytotrophoblasten als pathogenetisches Grundprinzip der Präeklampsie. In der ungestörten Schwangerschaft erweitert sich das Lumen der Spiralarterien durch die Trophoblastinvasion um das 4- bis 6-fache gegenüber dem nichtschwangeren Zustand. Die inadäquate Dilatation der Spiralarterien ist von einer verminderten Produktion vasodilatatorisch wirksamer Substanzen im Gefäßendothel (Prostazyklin, NO) begleitet und führt zu einer Verminderung der Plazentaperfusion. Die inadäquat dilatierten Spiralarterien werden im weiteren Verlauf durch die Aggregation von Thrombozyten, Fibrin und fettgefüllten Makrophagen obstruiert, es entsteht eine nekrotisierende Läsion mit Schaumzellinfiltration oder eine akute Atheromatose/plazentare Ischämie mit gesteigerter Lipidperoxidation (Übersicht bei Reister et al. 1998).

Die Verminderung der uteroplazentaren Durchblutung wird während der Phase der „Arterialisierung“ der Plazenta zwischen der 12. und der 18. Schwangerschaftswoche wirksam. In der Dopplersonografie erkennt man einen erhöhten Gefäßwiderstand und ein auffälliges Flussmuster in den uterinen Gefäßen („Notch“). Klinisch besteht das deutlich erhöhte Risiko für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und/oder einer Präeklampsie.

Mögliche Ursachen der endothelialen Dysfunktion

Dem Zusammenhang zwischen der lokal ablaufenden mangelhaften Trophoblastinvasion und der konsekutiven generalisierten Endotheldysfunktion, die als Grundlage für die klinischen Symptome der Präeklampsie gilt, könnten folgende Pathomechanismen zugrunde liegen (Dekker u. Sibai 1998):

- eine als Folge der plazentaren Ischämie gesteigerte Lipidperoxidation mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen ohne adäquate Gegenregulation durch das Antioxidanziensystem; Folgen: unter anderem Hemmung der endothelialen Prostazyklin synthese, Inaktivierung von NO, Steigerung der Endothelinfreisetzung, Schädigung der Endothellzellmembranlipide, Aktivierung neutrophiler Granulozyten;
- eine als Folge der plazentaren Ischämie durch hypoxiebedingte Apoptose induzierte Freisetzung von Membranbestandteilen des Synzytiotrophoblasten in die mütterliche Zirkulation mit direkter Aktivierung des Gefäßendothels und/oder Aktivierung des mütterlichen Immunsystems durch: Stimulierung von Monozyten mit Freisetzung von TNF- α und Interleukinen führt zur Aktivierung neutrophiler Granulozyten, dies wiederum führt zur Freisetzung von den Endothel schädigenden Elastasen und Proteasen mit nachfolgend erhöhter Gefäßpermeabilität/Aktivierung der Thrombozytenaggregation und des Gerinnungssystems sowie einer Komplementaktivierung; konkordierend und noch vor klinischer Manifesta-

tion der Erkrankung soll es auch zu einem erhöhten Übertritt fetaler Zellen (z. B. Erythroblasten) und von fetaler DNA plazentaren Ursprungs in die mütterliche Zirkulation kommen (Hahn u. Holzgreve 2002), nach Entstehen der Endotheldysfunktion und Auftreten der Präeklampsie folgt eine erhöhte Freisetzung maternaler DNA, wobei eine Korrelation zwischen fetalen und maternalen DNA-Spiegeln mit dem Schweregrad der Erkrankung besteht – so liegen beim HELLP-Syndrom die maternalen und fetalen DNA-Spiegel etwa 4-fach höher als bei der Präeklampsie.

Pathophysiologie und Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme

Pathophysiologische Folge der Endotheldysfunktion ist auf lokaler Ebene eine Störung des Gleichgewichts zwischen vasodilatatorischen, antiaggregatorischen Substanzen einerseits (verminderte Produktion von Prostazyklin und NO) und vasokonstriktorischen, aggregatorischen Substanzen andererseits (erhöhte Produktion von Endothelin-1 und Thromboxan A₂) mit den Folgen:

- Erhöhung des peripheren Widerstands,
- Blutdruckerhöhung,
- Störung der Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse.



Insbesondere aufgrund der verminderten Prostazyklinproduktion kommt es infolge einer gesteigerten vaskulären Sensitivität zu einer Verstärkung der vasokonstriktorischen Effekte vor allem von Angiotensin II und Katecholaminen mit der klinischen Folge des Bluthochdrucks. Die aus der endothelialen Dysfunktion resultierenden Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme und klinische Symptome sind in Tabelle 7.5 wiedergegeben.

Störungen der Hämostase

Bei Präeklampsie besteht im Vergleich zur normalen Schwangerschaft eine „gesteigerte“ Hyperkoagulabilität mit erhöhter Produktion, erhöhtem Umsatz und erhöhtem Abbau von Gerinnungsfaktoren, gesteigerter Thrombozytenaktivierung (Aggregabilität, Adhäsivität), Verminderung der Aktivität von Gerinnungsinhibitoren (z. B. Antithrombin III) und einer Herabsetzung der fibrinolytischen Aktivität. Darüber hinaus findet sich eine Erhöhung des rheologischen Widerstands mit Hämostikonzentration (Hämatokritwert erhöht), erhöhter Plasmaviskosität (onkotischer Druck erhöht), gesteigerter Erythrozytenaggregation und -fragilität sowie einer reduzierten Erythrozytenverformbarkeit (Übersicht bei Heilmann 2002). Bei milden Verlaufsformen der Präeklampsie besteht im Allgemeinen eine kompensierte, subklinische intravasale Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren mit noch inapparenter Mikrozirkulationsstörung; die Häufigkeit leichter Thrombozytopenien (<150 000/ μ l) liegt bei etwa 7%.

Bei leichter Präeklampsie ist im Allgemeinen keine Störung der Globalgerinnung und nur selten eine Thrombozytopenie zu erwarten.

78 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES)

Tabelle 7.5 Auswirkungen der endothelialen Dysfunktion auf verschiedene Organsysteme und klinische Symptome

Herz-Kreislauf-System	Rheologie	Gerinnung	Nieren, Nebennieren	Plazenta/Fetus
<ul style="list-style-type: none"> peripherer Gefäßwiderstand erhöht Vasokonstriktion Reaktion auf pressorische Substanzen erhöht Herzminutenvolumen erhöht oder vermindert Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> Plasmavolumen vermindert Plasmaviskosität erhöht Hämatokritwert erhöht Erythrozytenaggregation erhöht Erythrozytenverformbarkeit vermindert Erythrozytenfragilität erhöht onkotischer Druck stark vermindert vaskuläre Permeabilität erhöht mit der Folge von Ödemen 	<ul style="list-style-type: none"> Gerinnungsaktivierung erhöht fibrinolytische Aktivität vermindert Thrombozytenaggregation erhöht Thrombozytenadhäsivität erhöht Thrombozytenfreisetzungsreaktion erhöht disseminierte intravaskuläre Gerinnung (chronisch progredient) mit der Folge von Thrombosen und Mikrozirkulationsstörungen (Organperfusion vermindert) Koagulopathie Hämolyse 	<ul style="list-style-type: none"> Reninspiegel vermindert (Aldosteronspiegel vermindert) Nierendurchblutung verringert glomeruläre Filtrationsrate vermindert Oligurie bis Anurie Harnsäurespiegel erhöht Proteinurie mit der Folge einer Hypalbuminämie (Folgen: Ödeme, Endotheliose) 	<ul style="list-style-type: none"> uteroplazentare Durchblutung vermindert • Plazentainfarkte • Plazentahämatome • IUGR • IUFT

IUFT = Intrauteriner Fruchttod, IUGR = Intrauterine Wachstumsrestriktion

Bei schweren Verlaufsformen der Präeklampsie sowie bei Eklampsie und bei HELLP-Syndrom kann infolge der Persistenz des Circulus vitiosus aus Endotheldysfunktion und intravasaler Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytenverbrauch fließend und für den Geburthelfer nur schwer erkennbar innerhalb von Stunden eine Dekompensation des Systems entstehen, mit Entwicklung einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIG) bis hin zur Verbrauchskoagulopathie, schweren Mikrozirkulationsstörungen und schließlich Multiorganversagen. Störungen der Hämostase (z.B. Erhöhung der Spiegel der D-Dimere, Abfall der Konzentration von Antithrombin III, Thrombozytopenie) sind bei Early-Onset-Präeklampsie signifikant häufiger als bei späterer Manifestation einer schweren Präeklampsie. Pathologische Veränderungen der globalen Gerinnungsparameter (z. B. Quick-Wert, Thrombinzeit, Fibrinogenwert) finden sich bei Präeklampsie/Eklampsie nur in 3–9% der Fälle, eine Thrombozytopenie allerdings bei 30–50% dieser Patientinnen. Als frühe Indikatoren einer Hämostasestörung haben sich vor allem der D-Dimer-Konzentrationsanstieg (terminales Lyseprodukt des quervernetzten Fibrins), der progrediente Thrombozytenzahlenabfall (auf <100 000/ μ l = schwere Präeklampsie) und der Abfall des Spiegels von Antithrombin III als Folge des intravasalen Verbrauchs bewährt.

Bei jeder schweren Präeklampsie bzw. bei Eklampsie und HELLP-Syndrom sollten ein Gerinnungsstatus sowie eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Ein drastischer Anstieg der Konzentration der D-Dimere, eine progrediente Thrombozytopenie und ein Abfall des Spiegels von Antithrombin III sind Hinweise auf einen schweren Verlauf der Erkrankung!

Klinik

Die Differenzierung zwischen einer leichten und einer schweren Verlaufsform der Präeklampsie bzw. einer Progredienz der Erkrankung kann nur durch eine sorgfältige klinische und laborchemische Untersuchung gewährleistet werden (Tabelle 7.6). Als leichte Präeklampsie gilt:

- Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg (gemessen im Abstand von 6 Stunden),
- Proteinurie von ≥ 300 mg/24 Stunden oder Anzeige von mehr als „+“ in 2 Urinproben im Abstand von 6 Stunden (Teststreifen).

Eine schwere Präeklampsie ist definiert als:

- Blutdruck von $\geq 160/110$ mmHg (gemessen im Abstand von 6 Stunden),
- Proteinurie von ≥ 5 g (3 g) pro 24 Stunden,
- Oligurie von <500 ml pro 24 Stunden,
- Thrombozytopenie von $<100\,000/\mu\text{l}$,
- epigastrische oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Lungenödem, persistierende zerebrale oder visuelle Symptome (Coppage u. Sibai 2004).

Übersicht

Komplikationen bei schwerer Präeklampsie (Tabelle 7.7)

- Lungenödem: entsteht infolge erhöhter Gefäßpermeabilität (Kapillarspasmus/Endothelschädigung, onkotischer Druck verringert) bei etwa 2% aller Schwangeren mit Präeklampsie, besonders gefährdet sind Schwangere mit unbalanziert Volumensubstitution; daher: stündliche Messung der Urinausscheidung, Pulsoxymetrie, gegebenenfalls Blutgasanalyse.
- Niereninsuffizienz als Folge einer verminderten Nierendurchblutung (Gefäßspasmen der Mikrozirkulation, intrakapilläres Zellödem, glomeruläre kapilläre Endothe-

Tabelle 7.6 Diagnostik bei klinischer HES-Manifestation

- gezielte Fahndung nach Prodromalsymptomen für eine drohende Eklampsie/ein drohendes HELLP-Syndrom (siehe unten)
- Gewichtskontrolle/Kontrolle auf Ödeme; **Cave:** rasche Gewichtszunahme oder Entwicklung von Ödemen
- Ruheblutdruck: diastolischer Anstieg auf ≥ 90 mmHg
- 24-Stunden-Blutdruckmessung; **Cave:** Aufhebung der zirkadianen Rhythmis, nächtliche Blutdruckspitzen
- Zustandsdiagnostik des Fetus und der Plazenta: Kardiogramm (Non-Stress-Test, Belastungstest), Sonographie (intraterine Wachstumsrestriktion, Oligohydramnion, vorzeitige Plazentalösung, fetales Bewegungsmuster), Dopplersonographie (Aa. uterinae, A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus)
- Nierenfunktion: Ausscheidungsmenge (eventuell stündliche Urinnengenmessung) von <400 ml/24 Stunden, Proteinurie von $\geq 0,3$ g/Liter im 24-Stunden-Sammelurin, Kreatininwert im Serum von $>1,0$ mg/dl, Harnsäurewerte im Serum (Grenzwert bis zu 32. Schwangerschaftswoche: 3,6 mg/dl; Grenzwert nach der 32. Schwangerschaftswoche: 5,0 mg/dl), Urinkultur (Harnwegsinfekt ausschließen!)
- Leberfunktion: Bilirubinwert ($>1,2$ mg/dl), GOT- und GPT-Wert (Anstieg um mehr als das 3-fache der Standardabweichung vom Normwert), LDH-Wert (HELLP-Syndrom)
- Hinweis auf Hämolyse: LDH-Wert, Haptoglobinspiegel, Blutausschuss (Nachweis von Fragmentozyten)
- Gerinnungsstatus (siehe S. 77): Thrombozytenzahlen von $<150\,000/\mu\text{l}$ ($100\,000/\mu\text{l}$), Verlaufskontrolle der Thrombozytenzahlen (Cave: dynamisch abfallende Thrombozytenzahl), Antithrombin-III-Spiegel verringert, D-Dimer-Spiegel erhöht (Verlaufskontrolle); Anmerkung: Die globalen Gerinnungstests sind nur selten pathologisch verändert (abhängig vom Schweregrad).
- Hämorgeologie: Hämoglobinwert von $<10,5$ g/dl bzw. $>14,5$ g/dl, Hämatokritwert von $\geq 38\%$
- Kontrolle der Vasokonstriktion: Beurteilung des Augenhintergrundes (Differenzialdiagnosen: chronische Hypertonie, essentielle Hypertonie)



liose, Plasmavolumenreduktion): bei schweren Verlaufformen Oligurie (<20 – 30 ml Urin pro Stunde oder <500 ml Urin pro 24 Stunden) bis hin zur Anurie. Wegweisend sind die stündliche Messung der Urinausscheidung, der Anstieg der Harnsäurespiegel als Folge einer verminderten tubulären Sekretionsleistung der Niere, eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und schließlich ein Anstieg des Kreatininwertes, wobei der Serumkreatininwert in der normalen Schwangerschaft aufgrund der erhöhten renalen Plasmaperfusion eher erniedrigt ist (Normwerte in der Schwangerschaft: 0,4–0,8 mg/dl). Daher gelten schon Serumkreatininwerte von 0,9 mg/dl als beginnend pathologisch. Selten kommt es zu einer akuten Niereninsuffizienz (z. B. nach HELLP-Syndrom zu etwa 8 %) mit der Notwendigkeit zu einer passageren Dialyse.

• Ophthalmologische Komplikationen: Bei schwerer Präeklampsie treten Sehstörungen wie Doppelbilder, Flimmerskotome und Farbsinnstörungen bei bis zur 25 % der Schwangeren auf (Rieger et al. 2003). Die initialen Gefäßspasmen, die sich als fokale Verengungen der retinalen Arteriolen darstellen (32 %), gehen bei schwerem Verlauf mit einem Fundus hypertonicus Grad III (10 %) mit Cotton-Wool-Herden bis hin zu einem Fundus hypertonicus Grad IV mit Papillenödem, exsudativen retinalen Komplikationen und akuter Visusminderung einher; in 1–3 % der Fälle mit schwerer Präeklampsie muss mit einem kompletten Visusverlust gerechnet werden. Netzhautablösungen als Grund für den Visusverlust treten in <1 % der Fälle auf. Die Prognose des akuten Visusverlusts im Rahmen einer Präeklampsie ist im Allgemeinen gut, nach effektiver Blutdruckkontrolle verschwinden die Symptome meistens innerhalb von wenigen Tagen. Selten ist eine Optikusatrophie mit dauerhaftem Visusverlust oder eine beidseitige Papillenatrophie als Folge einer abgelaufenen ischämischen Optikusneuropathie. In jedem Fall kann eine Untersuchung des Augenhintergrundes hilfreich sein. Blutungen und Cotton-Wool-Ex-

Tabelle 7.7 Organmanifestationen, klinische Symptome und Komplikationen bei schwerer Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

Zentralnervensystem	• Kopfschmerzen, Unruhe, Bewusstseinsentrückung, Hyperreflexie, Ohrensausen: eklamtischer Anfall
Augen	• Koma, zerebrale Blutungen, Hirnödem (Folge: Infarkte)
Lunge	• reduzierte Sehschärfe, Photopsien, Gesichtsfeldausfälle, Doppelzehen, Amaurose
Leber	• Retinaödem, Retinaablösungen, Retinalblutungen, Optikusatrophie (selten)
Nieren	• Dyspnoe, Zyanose: Lungenödem
Blutgerinnung	• nach eklamtischem Anfall: Aspiration (Folge: Pneumonie), Larynxödem, Atemstillstand
Plazenta	• rechtsseitige Oberbauchschmerzen, epigastrische Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Druckdolenz der Leber: HELLP-Syndrom