Gestosen

Alexander Scharf

Definition Gestosen

- Oberbegriff für schwangerschaftsbedingte Krankheiten, deren Ursachen weitgehend unklar sind

- Frühgestosen:
  - im ersten Schwangerschaftsdrittel (1. Trimenon)
    - Hyperemesis gravidarum
    - Ptyalismus (vermehrtem Speichelfluss)

- Spätgestosen im letzten Drittel
  - Präeklampsie bzw. Eklampsie
  - HELLP-Syndrom

- Zweite Drittel der Schwangerschaft: meist nicht betroffen (sog. Toleranzstadium)

- Alter Begriff Schwangerschaftsvergiftung: beruht auf falschen Vorstellungen über Ursachen -> veraltet

- Pfropfgestose (auch: Propfgestose): Frau vor Schwangerschaft schon an Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) oder Nierenerkrankung erkrankt, während Schwangerschaft stellen sich weitere Symptome einer Gestose oder eine Verstärkung der Symptome ein

Ursache Gestosen

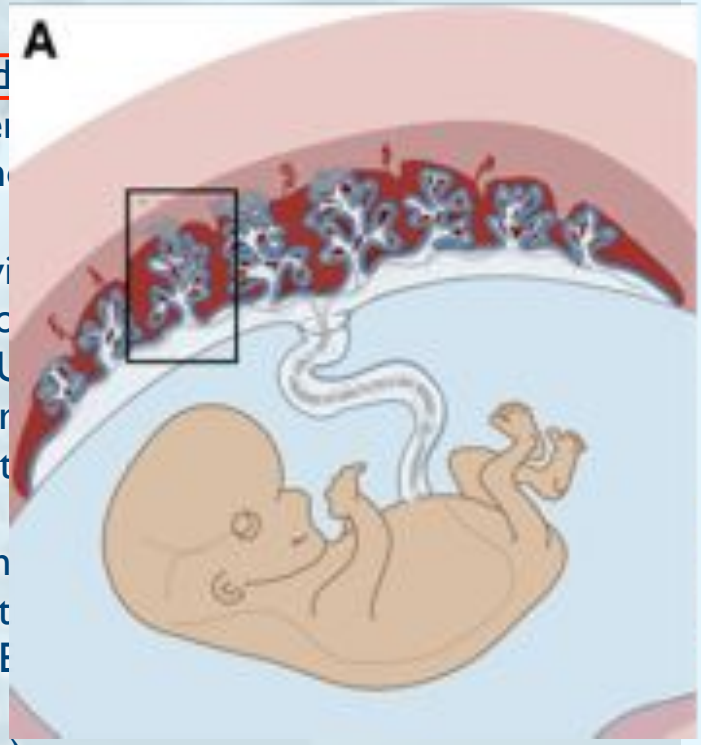
- Symbiose zweier Organismen mit unterschiedlichen genetisch determinierten Zell- und Gewebeeigenschaften

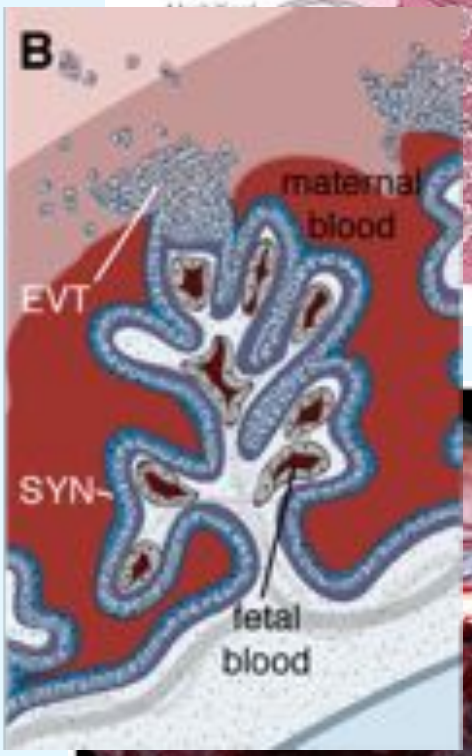
- (Patho-)Mechanismus:

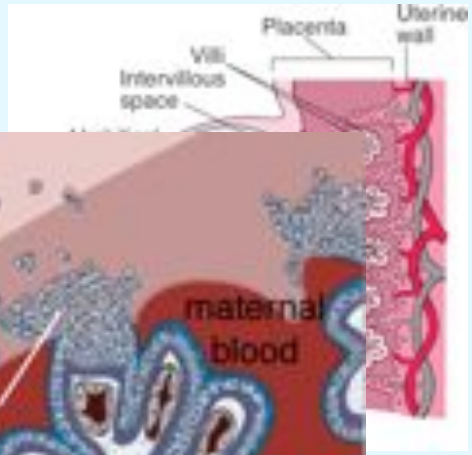
  - Eindringen fremd
    Oberflächenantigen
    Organismus: Troph

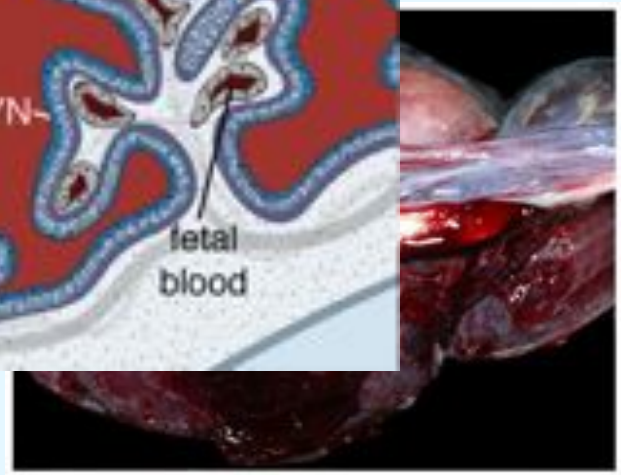
    - EVT - Extravi
      Haftung/Fixatio
      mütterlicher (U
      invadieren uter
      sich neben mat
      offenbar Rolle
      Toleranz gegen
    - SYN - Syncyt
      mütterlichem E
      Stoffaustausch
      Abfallprodukte)

  - Adaptation des jeweiligen Wirtsorganismus an Gastsubstanzen (Mutter -> Fet, Fet -> Mutter)







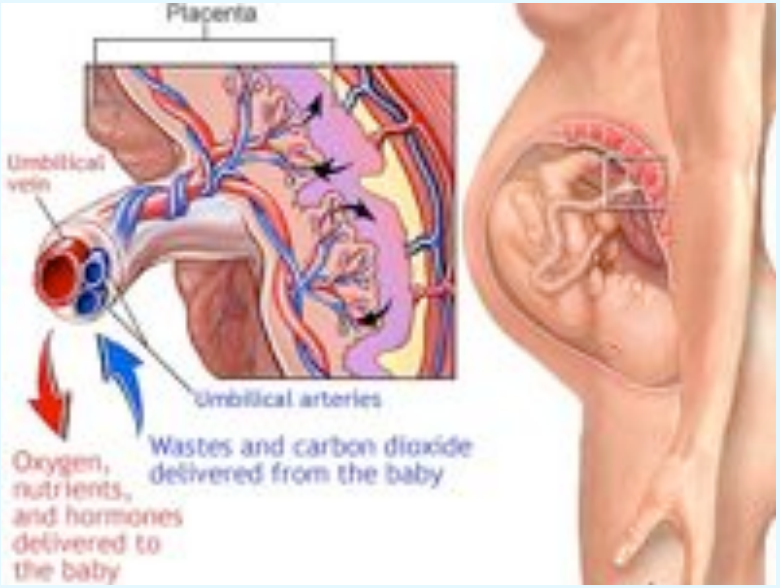


Schwangerschaft
= Zeitlich limitierte, reversible
Transplantation

- Modellcharakter und Nahtstelle zur Tumorforschung

- Spannt in der gynäkologischen Grundlagenforschung den Bogen zwischen Geburtshilfe und Onkologie

- Gynäkologie:
Einziges klinisches Fach, welches menschliche Ontogenese ab ovo ad finem betrachtet und begleitet



Frühgestosen

Emesis und Hyperemesis

- I. Trimenon: 80% der Schwangeren Übelkeit
- Bei ungefähr der Hälfte davon zusätzlich Erbrechen
- Nur etwa 1% : ausgeprägte Form der Hyperemesis
- Hyperemesis: Frau erbricht bis zu 5- bis 10-mal täglich, unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme
- Folge: Exsikkose -> brennender Durst, Verschlechterung des Allgemeinzustands, rasche Gewichtsabnahme über 5% des Körpergewichts, übelriechender Atem
- Labor: Ketonkörper im Urin stark positiv
- manchmal ein Ikterus bei gestörtem Leberstoffwechsel
- In sehr schweren, unbehandelten Fällen: neurologische Störungen wie Benommenheit und Delirien

Emesis und Hyperemesis

- Diagnostik:

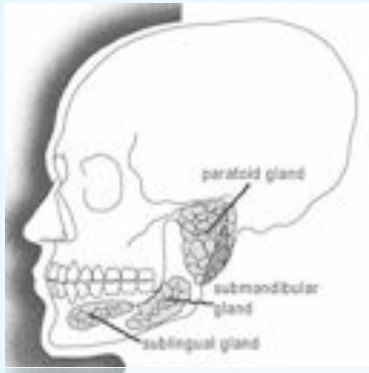
Bestimmung von Blutbild, Leber- und Nierenwerten, Elektrolyten und Infektparametern und Ketonkörpern im Urin

Bei therapierefraktärer Hyperemesis: Ausschluss Helicobacter-pylori-Infektion

- Therapie:
  - zunächst ambulantes Vorgehen
  - Kein Kaffee, Tee, kohlensäurehaltige Getränke
  - Keine orale Magnesium- und Eisensubstitution
  - Antiemetika: Meclozin, Pyridoxin (Itinerol B6®), Phenothiazine (z.B. Chlorazin®) und Dopaminantagonisten (z.B. Paspertin® oder Motilium®) im Sinne Stufenschemas
  - Ingwer: antiemetische Wirkung (5-HT3-Rezeptor), Dosierung 3x 200-500 mg Extrakt/die
  - Akupunktur: MP6 (Neiguan)
  - Therapieresistenz: Stat. Aufnahme, parenterale Therapie (Flüssigkeitssubstitution, Antiemetica i.v.)

Ptyalismus gravidarum

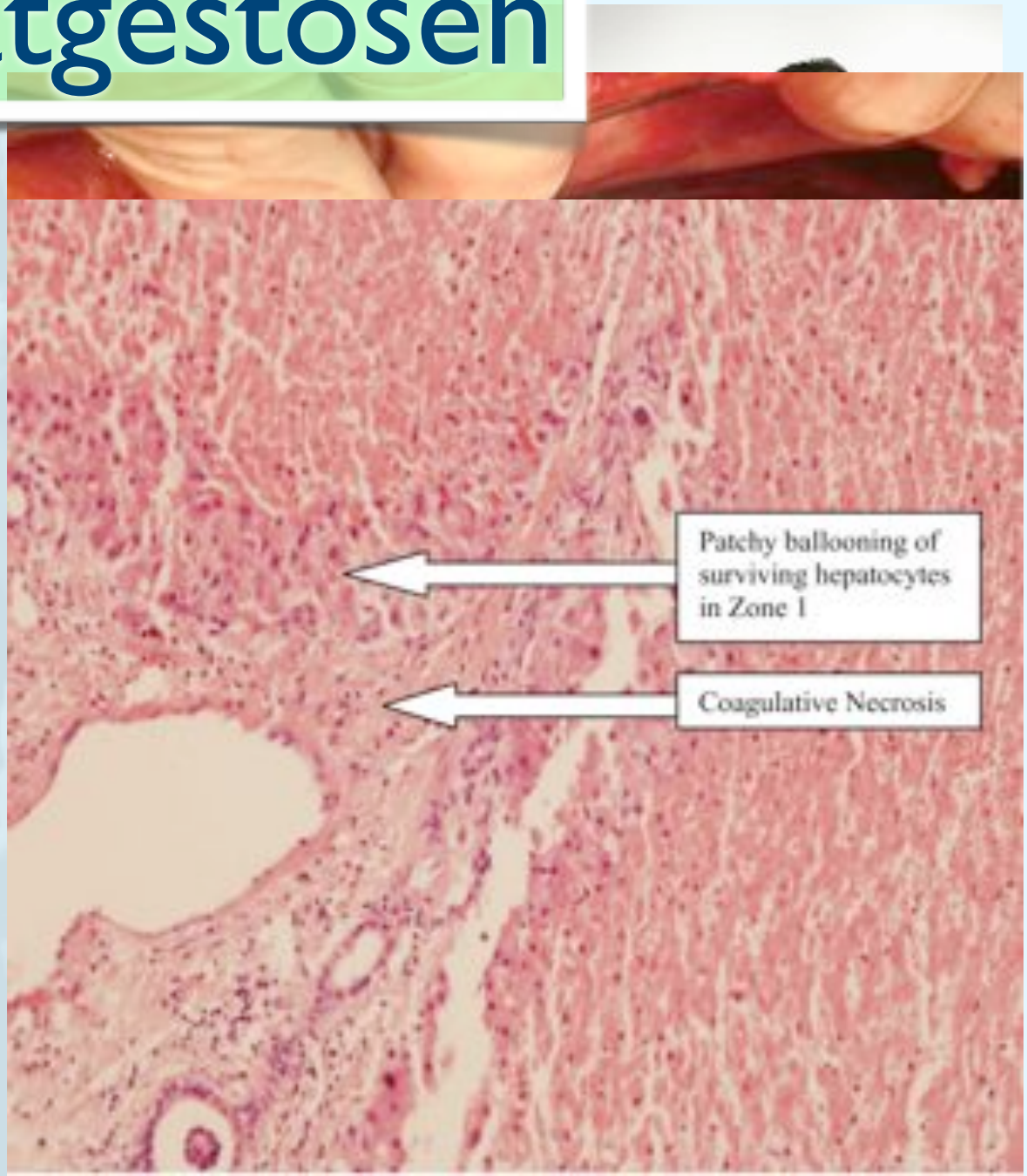
- vermehrten Speichelfluss, vor allem im 2. bis 4. Schwangerschaftsmonat
- Ursache: Verstärkte Parasympathikuswirkung
- Ähnlich wie Hyperemesis gravidarum häufig mit psychosomatischen Problemen assoziiert
- Therapie: Atropinsulfat-Tropfen 0,5 mg/ml, 15 bis 20 Tropfen morgens
- Augenmerk auf soziale oder psychische Probleme, gegebenenfalls Unterstützung anbieten
- Nur in seltenen Fällen Hospitalisation notwendig
- Dient in erster Linie einer kurzfristigen Distanzierung aus dem sozialen Umfeld



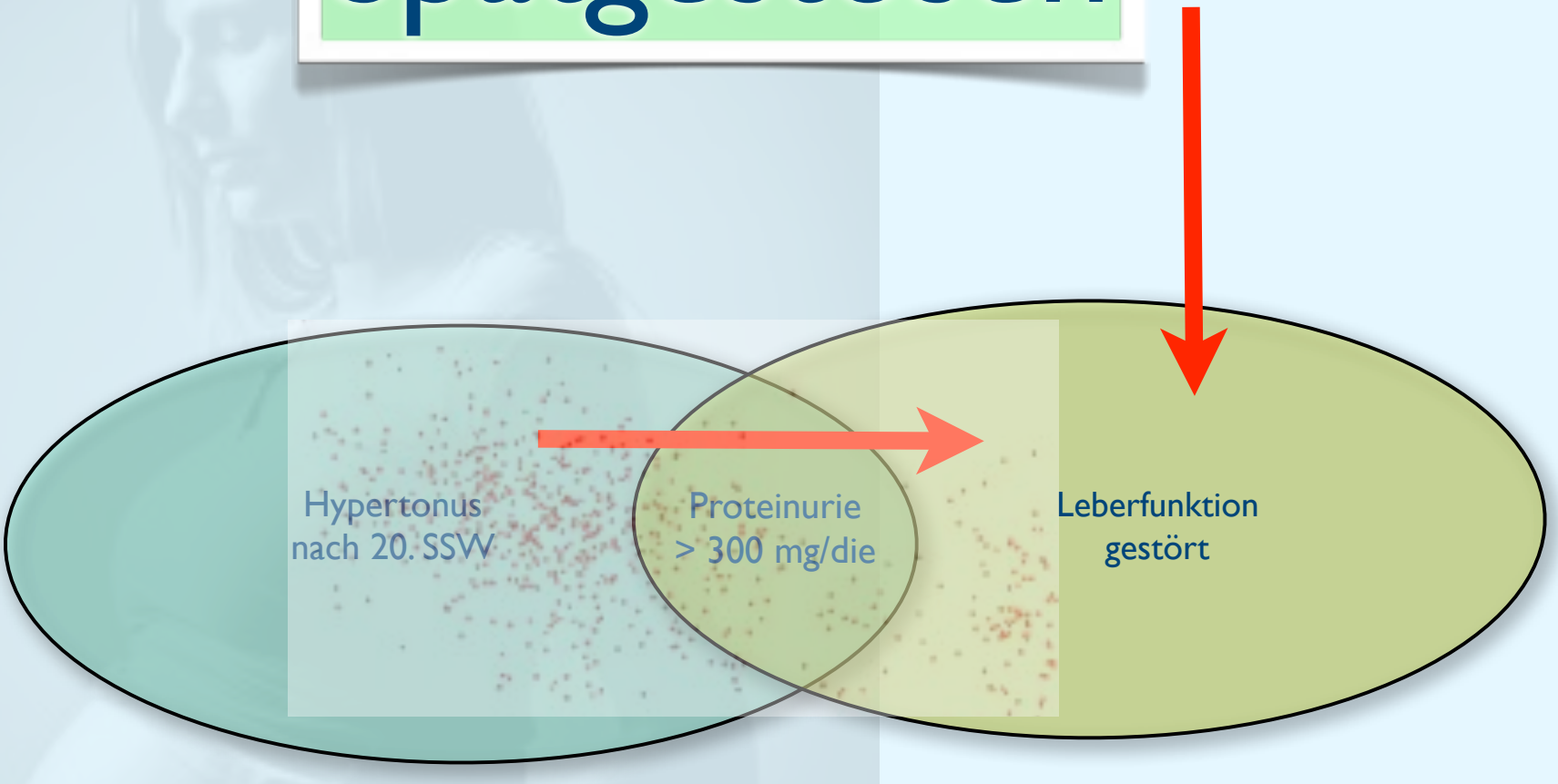
Spätgestosen

Spätgestosen

- Hypertensive Erkrankungen
  - Hauptvertreter: Präeklampsie
  - Leitsymptom: Hypertonie (+Proteinurie)
- HELLP-Syndrom
  - Leitsymptom: gestörte Leberfunktion



Spätgestosen



Hypertensive SS-Erkrankungen,
Präeklampsie

HELLP

Überlappungen,
pathophysiologisches
Kontinuum!

Spätgestosen

1. Hypertensive Erkrankungen

Klassifikation hypertensiver Erkrankungen in der SS
I. durch SS verursacht, nicht präexistent (70%)

- Gestational hypertension (pregnancy induced hypertension)
  - Hypertension detected for the first time
    - after 20 weeks' gestation,
    - in the absence of proteinuria
  - Hypertension defined as systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg
  - Resolves within three months after the birth

- Pre-eclampsia and eclampsia
  - Hypertension and proteinuria
    - detected for the first time after 20 weeks' gestation
  - Hypertension defined as above
  - Proteinuria defined as ≥ 300 mg/day or ≥ 30 mg/mmol in a single specimen or ≥ 1+ on dipstick
  - Eclampsia is the occurrence of seizures superimposed on the syndrome of pre-eclampsia

- Schwangerschafts-induzierter Hypertonus (SIH)

Überlappungen, pathophysiologisches Kontinuum!

- SIH + Proteinurie = Präeklampsie (PE)
- PE + Krämpfe = Eklampsie

Klassifikation hypertensiver Erkrankungen in der SS
II. präexistent, durch SS moduliert (30%)

- Chronic hypertension
  - Hypertension known to be present before pregnancy or detected before 20 weeks' gestation
  - "Essential" hypertension if there is no underlying cause
  - "Secondary" hypertension if associated with underlying disease

- Pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension
  - Onset of new signs or symptoms of pre-eclampsia after 20 weeks' gestation in a woman with chronic hypertension

Prognostische Bedeutung der arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft

- 10-fach erhöhtes Risiko für Entwicklung einer Präeklampsie
- 25% der Frauen mit chronischer Hypertonie entwickeln eine Präeklampsie
- 35% der Frauen mit Hypertoniedauer >4 J. entwickeln eine Präeklampsie
- je ausgeprägter der Schweregrad einer Hypertonie, desto höher die Präeklampsierate

Sibai BM et al., New Engl J Med 1998

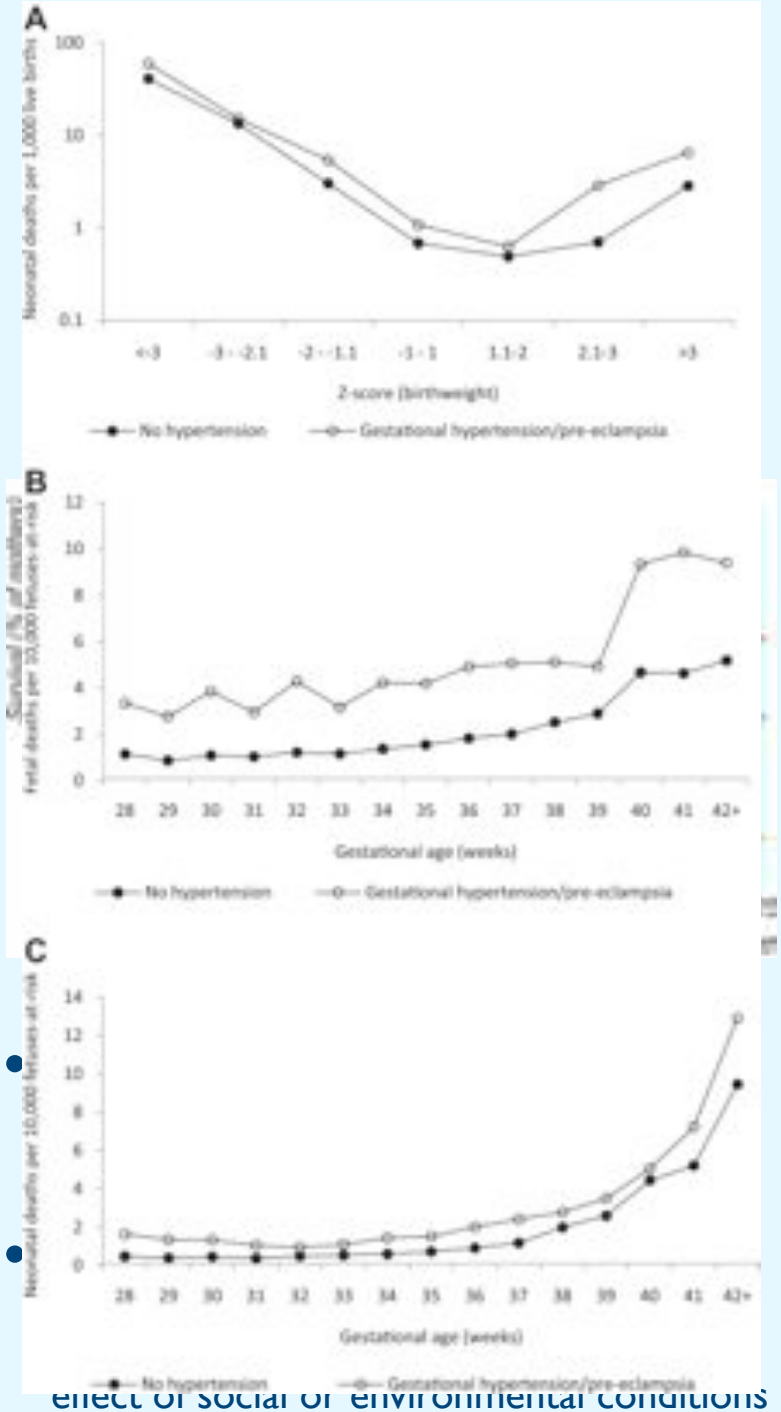
pathophysiologisches Kontinuum!

Prinzip: Proteinurie auf präexistenten Hypertonus

Präeklampsie

Epidemiologie

- Präeklampsie ist eine der gefährlichsten und gefürchtetsten Erkrankungen der SS
- ca. 5% (2%-8%) aller Schwangerschaften betroffen
- Erstgebärende und Schwangere > 35 Jahre häufiger betroffen
- Weitere Risikofaktoren:
  - PE in Vor-SS aufgetreten
  - Mehrlingsschwangerschaften
  - präexistentielle Hypertonie
  - Adipositas
  - Diabetes mellitus
  - Parodontits
- führende Ursache für maternale und fetale Morbidität und Mortalität
- Verantwortlich für bis zu 40% der maternalen Todesfälle
- Assoziiert mit 15% aller Frühgeburten



effect of social or environmental conditions

Präeklampsie

alte Terminologie

- EPH-Gestose (Edema, Proteinuria, Hypertension)

  Ödeme allein beeinflussen Prognose von Mutter und Kind NICHT -> Grund dafür, diesen Begriff zu verlassen

- Spät-Gestose i.e.S.

- Schwangerschaftsintoxikation

Präeklampsie

Definition

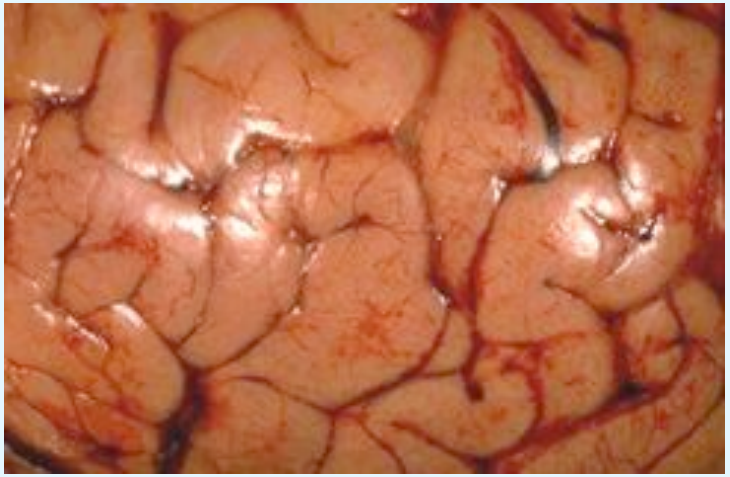
- Hypertonie (>140 / 90 mmHg)
- Proteinurie (>300mg / Tag)

- Bei Fehlen von Proteinurie zusätzlich eines der folgenden Kriterien:
  - Fetale Wachstumsrestriktion/IUGR
  - Leberbeteiligung
  - Lungenödem
  - Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Kreatininerhöhung)
  - Neurolog. Störungen
  - Hämatolog. Störungen (DIC, Thrombopenie, Hämolyse)

Präeklampsie
Leitsymptome

- art. Hypertonie
- Proteinurie
- Ödeme
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Benommenheit
- Sehstörungen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Hyperreflexie

ZNS-Symptome:
Hirnödem

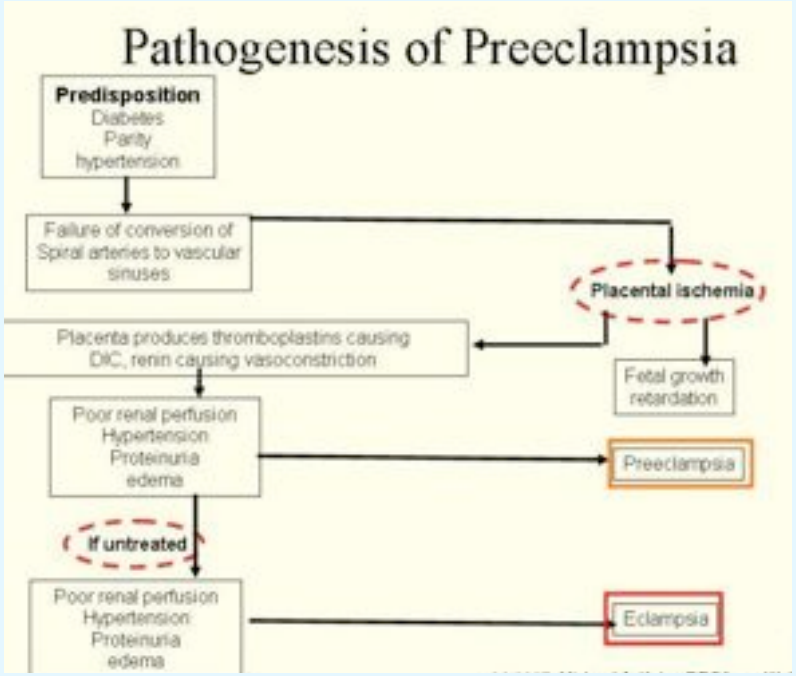


- In 20% Leberbeteiligung:
- Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen, AP, Bilirubin)

Präeklampsie

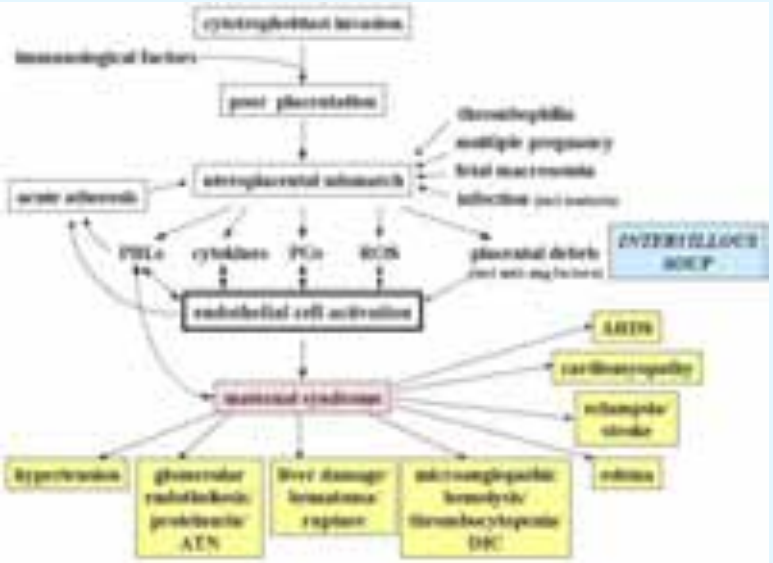
Formale Pathogenese

- multifaktoriell
- Prädispostion
- Mangelnde Trophoblastinvasion
  → endotheliale Zellaktivierung
- → DIC, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)-Pathomechanismus
- → Generalisierter Gefäßspasmus



Präeklampsie

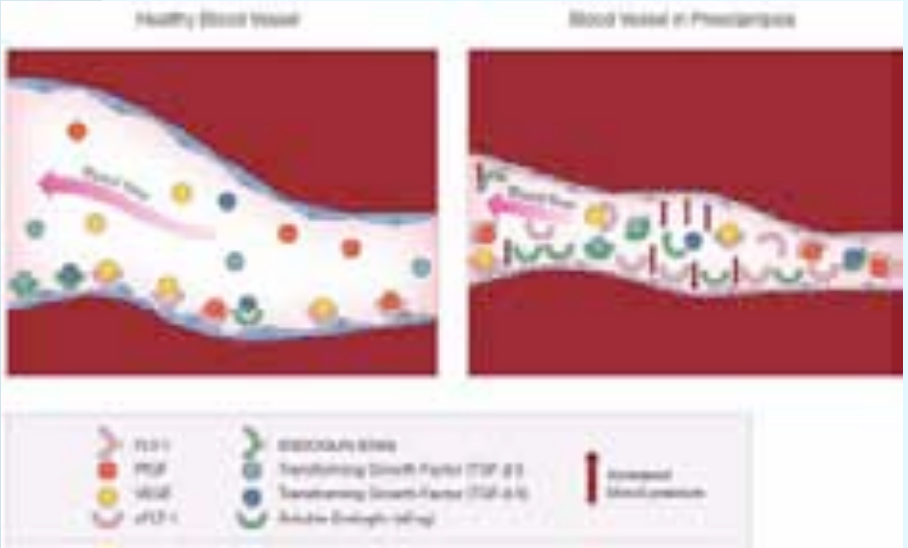
Endotheliale Zellaktivierung - zentraler Pathomechanismus



soluble-Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase) ⬆

PlGF ⬇

sENG ⬆



Präeklampsie
Angiogenetische Faktoren

- Soluble Flt-1 (sFlt-1) is a splice variant of VEGF receptor 1 (Flt-1) which is produced by a variety of tissues

  A cleaved form of soluble-Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase, disables proteins that cause blood vessel growth) increases during third trimester in women who will develop PE within five weeks and at the time of the disease

  binds and reduces free circulating levels of the proangiogenic factors VEGF (vascular endothelial growth factor) and PlGF (placental growth factor)

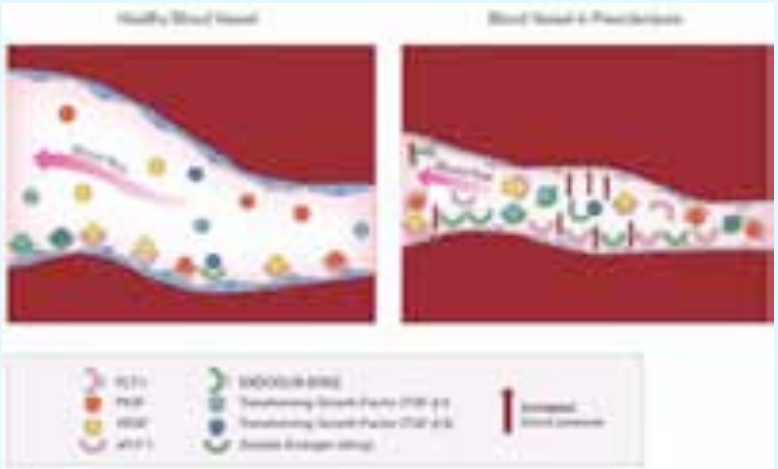
  sFlt-1 thereby blunts the beneficial effects of these proangiogenic factors on maternal endothelium, with consequent maternal hypertension and proteinuria

- PlGF: produced in large amounts by villous and extravillous cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast
  PE associated with decreased serum PlGF in the early onset

- Soluble endoglin (sENG) observed to increase in PE

- Thus, alterations in sFlt, PlGF and sENG are more pronounced in early onset PE compared with late onset PE

- Angiogenic markers: Not specific for PE, since similar changes in angiogenic marker profiles are observed in cases of fetal growth restriction not associated with PE

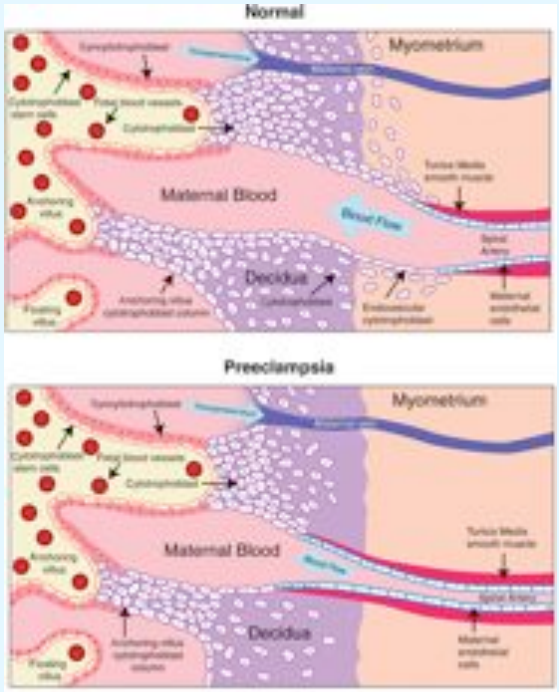


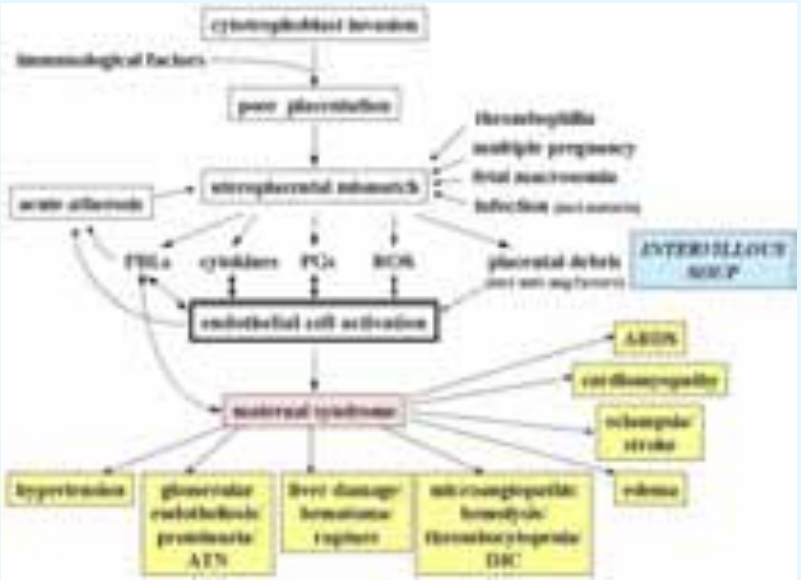
Präeklampsie

Organ-Pathogenese - Folge des gen. Gefäßspasmus

- Placenta: IUGR, PLI
- Nieren: ANV
- Leber: ALV
- Hirn: Hypoxische Hirnschädigung
- u.a.m. (Lunge, GIT, Herz)

- Common ground: Hypoxisches Organversagen
- LS: Zellödem → Organödem





Präeklampsie
Diagnostik

- Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge:
  - Blutdruck-Messung > 140/90 mmHg
  - oder Steigerung > 30/15 mmHg
  - Protein-Streifentest
- Weiterführende Diagnostik:
  - 24h-Sammelurin
  - Gestose-Labor“ (Leber, Niere, Thrombozyten)
  - A. uterina-Doppler

Gestoselabor:

- Quick
- PTT
- Fibrinogen
- Blutbild
- Leberwerte

mit Glutamatoxalacetattransaminase (GOT)
mit Glutamatpyruvattransaminase (GPT)
mit Bilirubin- und Laktatdehydrogenase (LDH) - Konzentration

Präeklampsie

Diagnostik - pathologische Laborbefunde

Tabelle 4 : Laborbasisuntersuchungen bei Schwangerschaftshypertonie

Untersuchung	Kommentar
Hb, Hämatokrit	↑: Hämokonzentration bei Schwangerschaftshypertonie ↓: bei schwerer Hämolyse
Thrombozyten	↓ im Rahmen mikroangiopathischer Prozesse, Verlaufsparameter bei HELLP
GOT, GPT	Leberbeteiligung, Prognosemarker
LDH	im Rahmen von HELLP Hämolyse, Leberbeteiligung
Kreatinin	Normalerweise ↓ bei Schwangeren, ggf. Kreatininclearance
Harnsäure	↑ bei Schwangerschaftshypertonie, Hinweis auf Schweregrad
Urin-Teststreifen	Falsch positive und falsch negative Befunde möglich, ggf. Quantifizierung im 24-Urin
Proteinurie/24h	> 2g/d engmaschige Überwachung, > 3g/d u.U. Entbindung sinnvoll

Parameter	pathologisch	
Hämoglobin	> 13 g/dl	
Hämatokrit	> 38%	
Thrombozyten	< 100.000/µl	
- ein Abfall der Thrombozyten muss innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (Cave: HELLP-Syndrom)		
SGPT	Anstieg	}3-fache
SGOT	Anstieg	}Standard-
LDH	Anstieg	} abweichung
Bilirubin (indirekt)	>1,2 mg/dl	
Harnsäure	> 6 mg/dl	
Kreatinin	> 1,2 mg/dl	
Eiweiß im Urin	> 0,3 g/24 h	
Haptoglobin	Abfall	
Andere Blutgerinnungsteste		
(z.B. Antithrombin	< 70%	
Fibrinogenabfall	< 150 mg/dl	
D-Dimer Anstieg oder vergleichbare Tests wie TAT (Thrombin-Antithrombin-Komplex) oder FP 1+2 (Prothrombin-Fragmente))		

Präeklampsie

Spezielle biochemische Markersubstanzen

Prädiktoren

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - PAPP-A

- Pregnancy-associated placental protein A
  - large and highly glycosylated protein
  - produced by developing trophoblast
  - modulates activity of insulin-like growth factors by cleaving insulin-like growth factor binding proteins
  - plays role in implantation
  - used as a biomarker for Downs syndrome
  - in chromosomally normal pregnancies, low maternal serum PAPP-A is associated with an increased risk of subsequently developing PE
  - measurement of PAPP-A is not an effective stand alone screening tool for PE (less than 20% of affected cases present serum levels below the fifth centile)

PAPP-A ⬇

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - PP 13

- Placental protein 13
  - member of the galectin family
  - 32-kDa dimer protein
  - highly expressed in placenta, specifically by syncytiotrophoblast
  - low concentrations of maternal serum PP13 in first trimester predict PE
  - low PP13 in the first trimester: better predictor of early onset and severe PE than mild PE at term

PP 13 ⬇

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - Cystatin C

- Maternal serum cystatin C is another independent marker of PE
- Inhibitor of cysteine proteases, which are thought to play an important role in matrix degradation during normal trophoblast invasion
- Cystatin C: increased in PE and also elevated in first trimester in women destined to have PE

Cystatin C ⬆

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - Inhibin A und Activin A (2nd Trimester)

- Glycoprotein hormones and members of the transforming growth factor (TGF)-b family
- Placenta: Primary source of these circulating proteins during pregnancy
- Concentrations increase in third trimester of uncomplicated pregnancies
- Increased serum inhibin A and activin A from second trimester: Poor predictor of PE (predictive sensitivity from 16 to 59%)
- However, early-onset disease was better predicted than the term-onset one
- Elevated second trimester serum inhibin A: Poor sensitivity in predicting PE in a high-risk group of women.

Inhibin A ↑↑

Activin A ↑↑

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - Fetale Zellen

- PE is associated with an underlying placental lesion that facilitates the increased trafficking of fetal cells and the release of cell-free fetal DNA
- This placental defect occurs early in pregnancy, long before the onset of any clinical symptoms
- Sensitivity and specificity of cell-based methods were not satisfactory for PE-Screening

Fetale Zellen ∅

Präeklampsie

Biomarker aus Placenta - zellfreie fetale DNA (cffDNA)

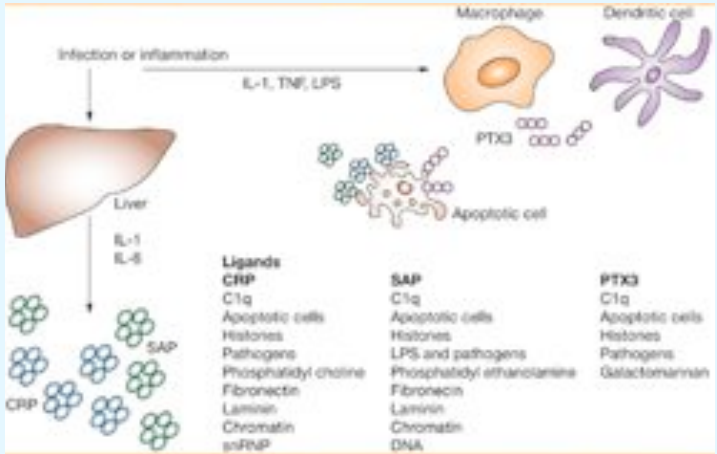
- Cell free fetal DNA (cffDNA) detection has been widely developed for use in noninvasive prenatal diagnosis.
- Most of the studies so far have demonstrated a significant difference in cffDNA levels in second trimester samples of patients that subsequently develop PE versus controls
- Studying placental and fetal gene expression by analyzing circulating fetal mRNA has recently shown promising results. Fetal RNA molecules in maternal plasma are associated with subcellular particles, including apoptotic bodies and syncytiotrophoblast microparticles
- cffDNA and placental specific mRNA (i.e. corticotropin releasing hormone mRNA) in second trimester: both increased in early onset PE.

cffDNA ⬆

Präeklampsie

Moleküle maternalen Ursprungs - PTX3

- Pentraxin 3 (PTX3): Inflammatory molecule, belongs to PTX family such as C-reactive protein
- Expressed in response to inflammatory stimuli by endothelial cells, macrophages, and monocytes
- PTX3 levels in early pregnancy are associated with subsequent development of early onset PE, but not fetal growth restriction
- A combination of PTX3 and PlGF with other information, such as maternal health history, biophysical markers like mid-arterial pressure and Doppler ultrasound measurements, performs better for PE prediction in patients at 11 to 13 weeks pregnancy



PTX3 ⬆

Präeklampsie
Angiogenetische Faktoren

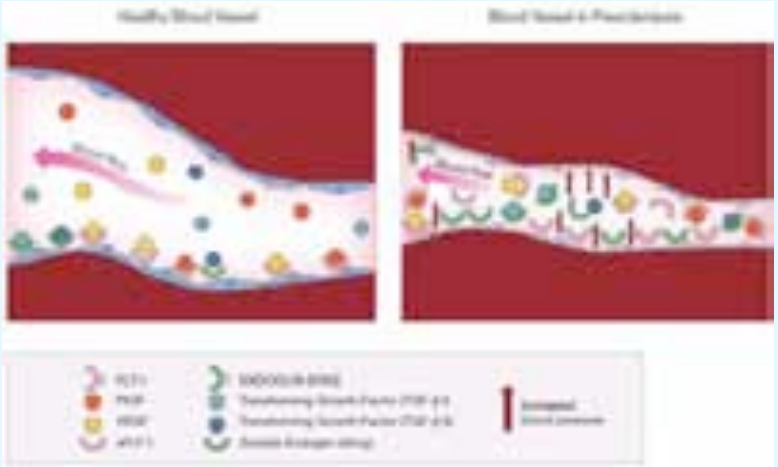
- Soluble Flt-1 (sFlt-1) is a splice variant of VEGF receptor 1 (Flt-1) which is produced by a variety of tissues

  binds and reduces free circulating levels of the proangiogenic factors VEGF (vascular endothelial growth factor) and PlGF (placental growth factor)

  sFlt-1 thereby blunts the beneficial effects of these proangiogenic factors on maternal endothelium, with consequent maternal hypertension and proteinuria

- PlGF: produced in large amounts by villous and extravillous cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast PE associated with decreased serum PlGF in the early onset

- Soluble endoglin (sENG) observed to increase in PE



soluble-Flt-1 ⬆

PlGF ⬇

sENG ⬆

Präeklampsie

Diagnostik - multimodale prädiktive Testverfahren

Table 1. Summary of potential biomarkers for the prediction or detection of PE in maternal peripheral blood (adapted from Grill et al.[19])

Biomarker	1st trimester	2nd trimester	Manifested PE	Reported combinations for prediction	Altered levels correlated with
PAPP-A	↓	↓	↓		Birth-weight
PP-13	↓	↑	↑	Ultrasound	IUGR Preterm delivery
Cell-free fetal DNA	↑	↑	↑	Inhibin A	IUGR Polyhydramnios Trisomy 21 Trisomy 18 Preterm labor
Cell-free DNA	–	–	↑	–	–
sFlt-1	–	↑	↑	sENG, PlGF, VEGF, Ultrasound	–
PlGF	↓	↓	↓	sENG, sFlt-1	SGA
sENG	–	↑	↑	sFlt-1, PlGF, Ultrasound	IUGR HELLP SGA
P-selectin	↑	↑	↑	Activin A, sFlt-1, Other adhesion molecules	–
PTX3	↑	↑	↑	–	IUGR

- Kombiniertes biochemisches und dopplersonogaphisches Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge:
  - Serummarker: 2-3 Monate vor Klinik erhöht:
    - soluble Endoglin (sENG)
    - PlGF (plac Growth Factor)
    - sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 = VEGF-Rezepor 1)
  - Combination of PTX3 and PlGF with other information, such as maternal health history, biophysical markers like mid-arterial pressure and Doppler ultrasound measurements, performs better for PE prediction in patients at 11 to 13 weeks pregnancy

Table 2. First trimester multiparametric model detection rates for early-onset PE

DR at 5% FPR	History	MAP	uA-PI	PAPP-A	PlGF	Reference
33	X					Yu et al.[44] Akolekar et al.[47]
38			X			Poon et al.[48]
47	X			X		Akolekar et al.[47]
54	X				X	Akolekar et al.[47]
60	X		X	X		Foidart et al.[49]
78	X		X		X	Foidart et al.[49]
79	X	X	X	X	X	Akolekar et al.[47]
84	X	X	X	X		Poon et al.[48]
89	X	X	X		X	Poon et al.[75]
93	X	X	X	X	X	Poon et al.[76]

History: body mass index, family history of PE, previous PE, ethnicity, smoking; MAP, mean arterial blood pressure; uA-PI, uterine artery pulsatility index.

Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009;53(5):812-8

Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(6):662-70

Präeklampsie
Komplikationen

- Eklampsie
- Hirnödem, Hirnblutung
- HELLP-Syndrom
- Akutes Nierenversagen
- Multiorganversagen
- Exitus letalis

- Placentainsuffizienz
- Fetale Wachstumsretardierung
- Frühgeburtlichkeit

- **Central nervous system**
  - Eclampsia (seizures)
  - Cerebral haemorrhage (stroke)
  - Cerebral oedema
  - Cortical blindness
  - Retinal oedema
  - Retinal blindness
- **Renal system**
  - Renal cortical necrosis
  - Renal tubular necrosis
- **Respiratory system**
  - Pulmonary oedema
  - Laryngeal oedema
- **Liver**
  - Jaundice
  - HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, and lowered platelets)
  - Hepatic rupture
- **Coagulation system**
  - Disseminated intravascular coagulation
  - Microangiopathic haemolysis
- **Placenta**
  - Placental infarction
  - Placental abruption
- **Baby**
  - Death
  - Preterm birth
  - Intrauterine growth restriction

Präeklampsie

Behandlungskette-Logistik bei schweren Fällen und Komplikationen

Präeklampsie

Therapie

Präeklampsie
Therapiekonzepte - Prinzipien

- Ursache der Erkrankung bisher unklar → Vorsicht mit Behandlung der Symptome!
- → Versuch, Ödeme mit salzarmer Kost oder gar Entwässerungskuren zu bekämpfen, führt in der Regel zur Verschlechterung des Gesundheitszustands der Schwangeren und zu einem bedrohlichen Zustand des Fötus → mündet oft in Notsectio!
- Unkontrollierte medikamentöse Senkung des Blutdrucks → Unterversorgung des Fötus → erst – zum Schutz der Schwangeren – bei ständigen Werten über 170/110 mmHg
- RR nicht unter 140/90 senken, um „Erfordernishochdruck" des Kindes nicht zu stark zu senken und Kind nicht zu gefährden

Voraussetzungen für eine ambulante Betreuung

- Druckbegrenzung < 160 mmHg systolisch
- Abgeschlossene Abklärungskaskade
- Compliance der Mutter (Blutdruckprotokoll)
- Möglichkeit der körperlichen Schonung
- Soziales Umfeld (Arbeitsunfähigkeit)
- Möglichkeit der individualisierten Kontrolle

Konzept der ambulanten Betreuung

- Erfassung und Reduktion von hypertensiven Krisen
- Lifestyleberatung (Stressvermeidung, Nikotinvermeidung)
- genügend Ruhephasen (auch Begrenzung der Hausarbeit oder Betreuung älterer Kinder)
- Reduktion der diagnostischen Interventionen

Präeklampsie

Therapie ambulant: Antihypertensiva

Tabelle 3: Langzeitbehandlung mit oralen Antihypertensiva.

	Medikament	Anmerkungen
Geeignet	Alpha-Methyldopa	Mittel der 1. Wahl
Einge-schränkt geeignet	Nifedipin	nicht indiziert im 1. Trimenon aufgrund teratogener Effekte im Tierversuch
	selektive β-1-Rezeptorblocker	erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktion (Metoprolol als Mittel der Wahl)
	Dihydralazin	Reflextachykardie, Kopfschmerzen; Tachyphylaxie
Nicht geeig-net	Diuretika	potentielle Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion. Ausnahme: Gabe möglich bei Frauen mit einer mittelschweren und schweren Hypertonie, die bereits eine ausreichende Zeit vor Eintritt einer Schwangerschaft (> drei Monate) in einer Kombinationsthera-pie effektiv mit einem Thiaziddiuretikum eingestellt waren
	ACE-Hemmer	akutes Nierenversagen bei Neugeborenen; Oligohydramnion, Schädelkalottendefekte, teratogene Effekte (1. Trimenon) (14)
	Angiotensin-AT1-Antagonisten	Oligohydramnion, Schädelknochenhypoplasie. Im Analogie-schluss zu ACE-Hemmern potentiell teratogen und nephroto-xisch für das Neugeborene
	alle anderen Antihy-pertensiva	ungenügende Informationen über Anwendung in der Schwan-gerschaft

Präeklampsie
Therapiekonzepte - Prinzipien

- Weitstellung der uterinen Gefäße mit spez. Medikamenten → effektive, für die Mutter notwendige Blutdrucksenkung und gleichzeitig kindliche Versorgung sichergestellt
- Aufgrund Proteinurie muss durch Ernährung genügend Eiweiß zugeführt werden
- In schweren Fällen → Auftreten von Krampfanfällen (→ Eklampsie).
- Obligatorisch:
  - regelmäßige Kontrolle CTG)
  - regelmäßige Wachstums- und gegebenenfalls Dopplerkontrollen des Feten (Ausschluß und rechtszeitige Diagnose chronische Plazentainsuffizienz)
  - Im Extremfall vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft unumgänglich, um Eklampsie zu verhindern → für Kind als auch Mutter lebensgefährlich

Krankenhaus-einweisung

- Hypertonie > 160 syst >100 diast
- Manifeste Präeklampsie
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im dritten Trimenon > 1kg/Woche
- Suspekter/pathologischer Doppler
- IUGR < 10. Perzentile
- Hypertonie oder Proteinurie und weitere Risikofaktoren
  – vorbestehende mütterliche Erkrankungen (Diabetes)
  – Mehrlingsgravidität
  – < 34.SSW
- An-/Oligohydramnion

Sofortiger Transport in die Klinik (mit Arztbegleitung)

- „Hypertone Krise“
  – BP > 170 mmHg > 110 mmHg
- Persistierende Oberbauchschmerzen
- Neurologische Prodrome

Präeklampsie

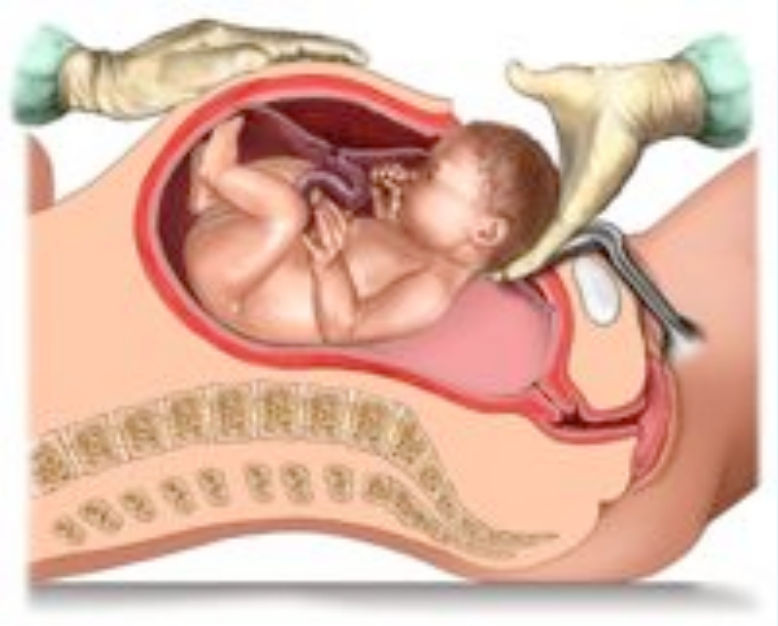
Therapie stationär - i.v.

Tabelle 4: Medikamentöse Akuttherapie: Substanzen und Dosierung.

Antihypertensive Therapie	Nifedipin: initial 5 mg oral, ggf. Wiederholung nach 20 min oder Urapidil: initial 6,25–12,5 mg i.v. als Bolus über 2 min, danach 3–24 mg/h (Perfusor) alternativ Dihydralazin: 5 mg i.v. alle 20 min oder 5 mg i.v. als Bolus und anschl. 2–20 mg/h (Perfusor)
Antikonvulsive Therapie	Magnesiumsulfat: 4–6 g i.v. über 15–20 min, Erhaltungsdosis 1–2 g/h bis 24–48 h post partum Mittel der 2. Wahl: Phenytoin 250 mg i.v.
Bei Lungenödem/Herzinsuffizienz	Furosemid: 10–20 mg i.v., ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis

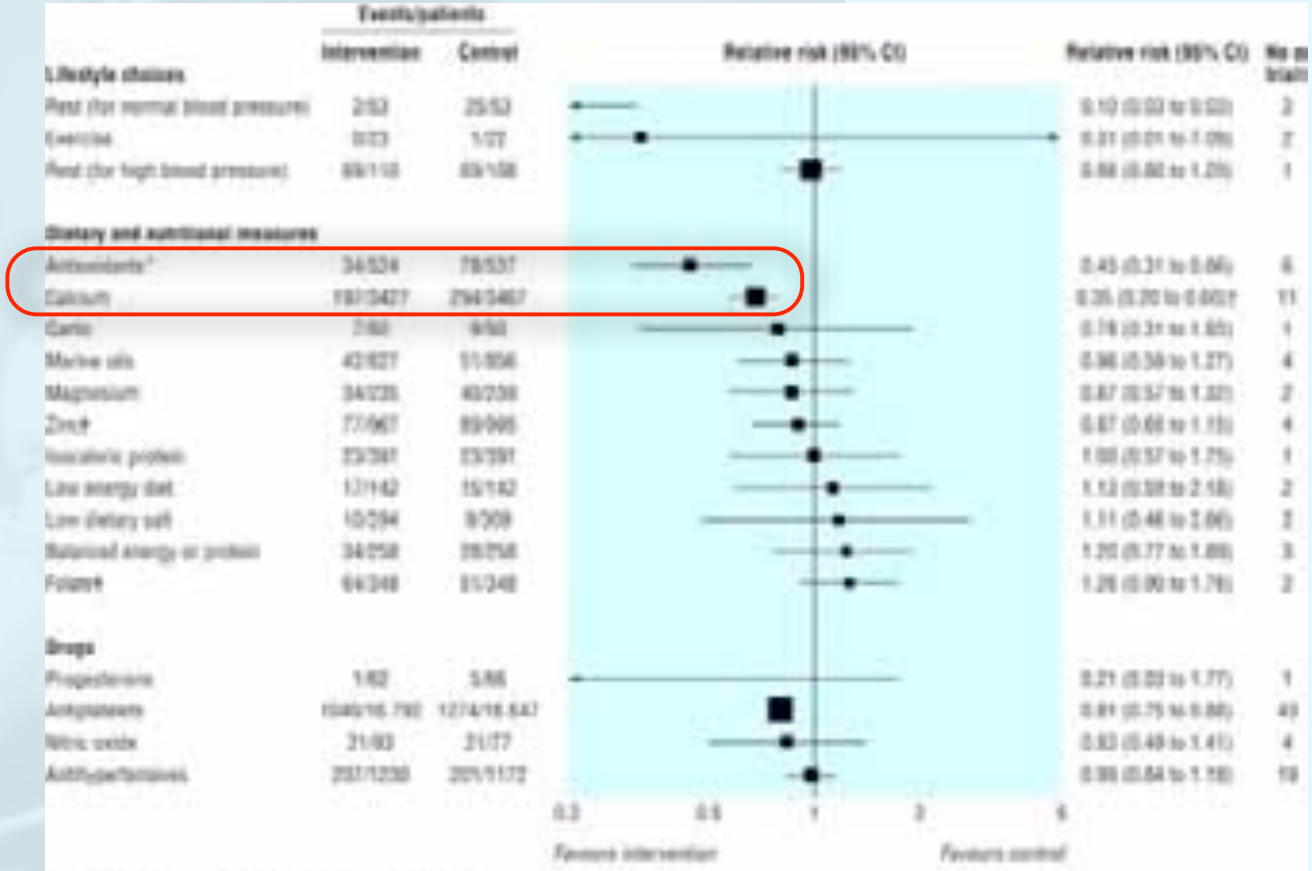
Präeklampsie
Indikation zur Entbindung

- Entbindung: Einzige kurative Behandlungsform der PE
- Milde PE > 37. SSW: Weheneinleitung, sofern keine IUGR oder auff. Doppler
- Schwere PE/HELLP ≥34 SSW: Unmittelbare Entbindung nach maternaler Stabilisierung
- Schwere PE/HELLP 24-33 SSW: Exspektativ in Perinatalzentrum Level 1 (Engl.: Tertiary perinatal center), situativ von mütterl. u/o fet. Zustandsbild abhängig
- Entbindungsmodus: Vaginal nur, wenn Mutter und Fet stabil, ansonsten SECTIO



Präeklampsie

Management - Wirksamkeitsevidenz



Duley L et al.: Management of pre-eclampsia, BMJ 2006; 332: 463

Präeklampsie

Weitere Lebensführung - Weitere SS

Aufklärung über erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: >90% der Patientinnen entwickeln nach 20-25 Jahren eine chronische Hypertonie

Aufklärung über das Wiederholungsrisiko einer Präeklampsie / HELLP-Syndroms: dieses liegt bei 2-19%

Diagnostik und ggf. Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin, Blutfette, Diabetes, metabolisches Syndrom, Lebensstiländerung)

Beratungsgespräch (Internist / Frauenarzt) vor geplanter Schwangerschaft

Spätgestosen

2. HELLP-Syndrom

HELLP-Syndrom
Definition

- Schwerwiegende Erkrankung während der Schwangerschaft, die zu den Hypertensiven Störungen gehört
- HELLP: Akronym für englische Begriffe der wichtigsten Symptome:
  - Haemolysis (hämolytische Anämie)
  - Elevated Liver enzyme levels (erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, GLDH, LDH, AP, GGT, Bilirubin))
  - Low Platelet count (Verminderung der Thrombozyten (Blutplättchen) = Thrombozytopenie)
- Prävalenz: 1:150 bis 300 Schwangerschaften vor, etwa 4 bis 12 % der Schwangeren mit schwerer Präeklampsie bilden ein HELLP-Syndrom aus

HELLP-Syndrom

Symptome

- Neben den Symptomen der Präeklampsie (Ödeme, Bluthochdruck, Eiweiß im Harn) eine Leberfunktionsstörung mit massiven, meist ausstrahlenden Schmerzen vor allem im rechten Oberbauch (Leberkapselspannung)
- Begleitend auch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- Auch Kopfschmerzen, Sehstörungen (dadurch evtl. Verwechslung mit drohender Eklampsie!)
- Eventuell schnelle Entwicklung eines Schocksyndroms als Folge von DIC, akutem Nierenversagen, Lungenödem, Hirnblutung oder der Ruptur eines subkapsulären Leberhämatoms mit intraabdominaler Blutung

→ alte Terminologie:
Eclampsia sine Eclampsia!

HELLP-Syndrom

Diagnostik - Labor

- Entscheidend für Diagnose: "laborchemische Trias" aus Hämolyse (erniedrigtes Haptoglobin), Transaminasenanstieg (ASAT, ALAT) und Thrombozytopenie

- Hämolysezeichen (Hb, Bilirubin, LDH, Haptoglobin), Hämatokritwerte
- Thrombozytenabfall
- Verminderung der Gerinnungsfaktoren
- Anstieg von GOT, GPT, LDH und Bilirubin

- Kreatininanstieg (Niereninsuffizienz), Proteinurie

HELLP-Syndrom

Diagnostik - Fetus

- Intrauterin: bis zu 50% Wachstumsretardierung
- Asphyxie mit CTG-Veränderungen infolge der Plazentainsuffizienz

HELLP-Syndrom

Prognose

- Materne Letalität 3-5%
- fetale perinatale Letalität 10-40%
- Keine Korrelation mit der Schwere der Präeklampsie, insbesondere der Höhe des Blutdrucks

HELLP-Syndrom
Verlauf

- Hämolyse kann bis zur massiven Anämie mit deren Symptomen
- Thrombopenie: Innere Blutungen oftmals nicht auszuschließen
- Mit zunehmender Dauer des HELLP-Syndroms nimmt Leberzellschädigung konstant zu → bis zu Hämatomen unter der Leberkapsel und Leberrupturen
- Weitere schwere Komplikation: akutes Nierenversagen und die plötzliche Ablösung der Plazenta

HELLP-Syndrom

Ätiologie

- noch nicht eindeutig geklärt
- Hypothese: Schädigung des Endothels placentarer → DIC
- Hierdurch sinkt Zahl der Thrombozyten gefährlich ab
- Ablagerung des überschüssigen Fibrins führt zur zunehmenden Schädigung der Leber

HELLP-Syndrom
Therapie

- Dynamik des HELLP-Syndroms: Sehr schwer abzuschätzen → in den meisten Fällen Sectio
- Intensivmedizinischen Überwachung
- In der akuten Situation kommen Antihypertensiva zur Blutdruckkontrolle und Antikonvulsiva zum Einsatz
- Eine konservative Therapie mit ASS, Immunglobulinen, Plasmapherese gelten als Sonderfälle und werden bei sehr frühen Schwangerschaften und sehr langsamen Krankheitsverlauf eingesetzt. Der Grund ist die schon erwähnte unvorhersehbare Dynamik
- Eine terminale Leberruptur kann innerhalb kurzer Zeit zum Tod der Schwangeren führen

Spätgestosen

3. Eklampsie

Eklampsie
Definition

- ἐκλάμπειν (eklámpein) 'hervorleuchten, hervorstrahlen', hier im Sinne von 'plötzlich auftreten')
- Plötzlich auftretende, schwere Erkrankung vor allem im letzten Drittel der Schwangerschaft, die mit Krämpfen einhergeht
- Kann auch kurz nach der Geburt oder im Wochenbett auftreten
- Vorstufe: Präeklampsie

- Schwangerschafts-induzierter Hypertonus (SIH)
- SIH + Proteinurie = Präeklampsie (PE)
- PE + Krämpfe = Eklampsie

Eklampsie

Prävalenz und Risikofaktoren

- 1 von 2000-3500 Schwangeren
- 80% aller Eklampsiefälle betreffen Erstgebärende
- Mehrlingsschwangerschaften (RR x 6 i.V. zu Einlings-SS)
- Diabetes und vor allem Adipositas sind weitere Risikofaktoren

Eklampsie
Symptome

- Nicht ohne entsprechende Vorgeschichte
- meist zuvor Präeklampsie
- Vor diesem Hintergrund kommt es bei der Eklampsie zum Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen mit oder ohne Bewusstseinsverlust (postpartal 44%, antepartal 38%, intrapartal 18%)

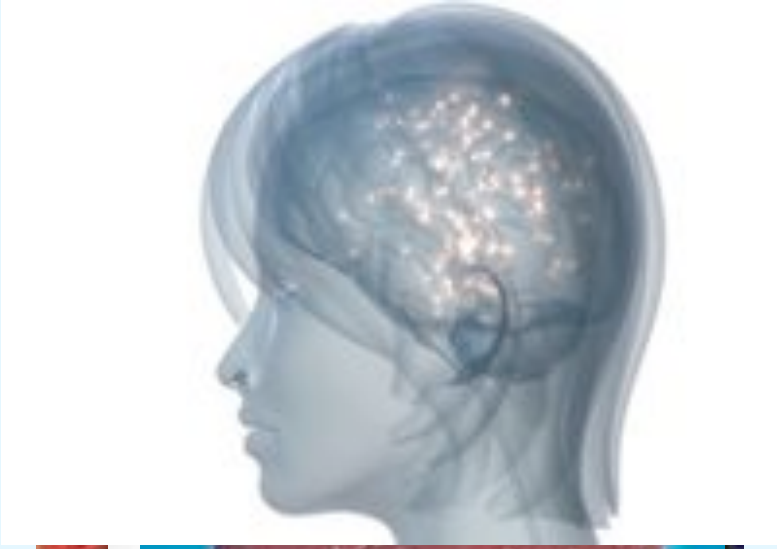
- Prodromi:
  rascher Blutdruckanstieg mit starken (meist frontalen) Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, neblig doppeltes oder verschwommenes Sehen, neurologische Beschwerden: Verwirrtheit, ev. Blindheit, Koma, fokale motorische Defizite, Leber- und Nierenversagen und eventuell Übelkeit und Erbrechen

Eklampsie
Pathogenese

- Vasoaktive, a-adrenerge Substanzen → Gefäßspasmen
- Fibrinthromben
- Leberzellnekrosen
- Mütterliche Letalität: 3-5%
- kindliche Letalität: 30-50%

Eklampsie
Komplikationen

- Nierenversagen
- intraabdominelle oder intrakranielle Blutungen
- akute Schwangerschaftsfettleber
- Lungenödem
- vorzeitige Plazentalösung
- intrauterine Asphyxie
- intrauteriner Fruchttod



Eklampsie
Therapie

- Antikonvulsive Therapie bei Eklampsie:
  - akuter Krampfanfall
    - Diazepam (5-20 mg i.v.)
    - Lorazepam (1-2 mg i.v.)
  - Intubation, Beatmung, SECTIO
  - Intensivstation postoperativ!
- prophylaktisch
  - Magnesiumsulfat Mittel der Wahl

  Wirkung: Blockade des NMDA-Rezeptors
  verbesserte zerebrale Perfusion
  Senkung des peripheren Widerstandes
  Steigerung des Herzindex