

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Doktorvater: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

**Retrospektive Bewertung der Zusammenhänge zwischen Prolaktin, Östradiol,
Progesteron, β -HCG und postpartalen Blutdrücken bei Präeklampsie-Patientinnen
sowie prospektive Analyse dieser Faktoren in einer Kontrollgruppe**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität des Saarlandes*

2022

vorgelegt von: Jacob Dumé
geb. am: 20.10.1986 in Petit-Goâve (Haiti)

Für meinen Sohn Joshua

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	- 3 -
Abbildungsverzeichnis	- 5 -
Tabellenverzeichnis	- 6 -
Abkürzungsverzeichnis	- 7 -
1 Zusammenfassung	- 9 -
2 Einleitung	- 12 -
2.1 Arterielle Hypertonie	- 13 -
2.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	- 16 -
2.3 Präeklampsie	- 17 -
2.3.1 Epidemiologie	- 19 -
2.3.2 Ätiopathogenese	- 19 -
2.3.3 Plazentaaufbau und Plazentakreislauf	- 20 -
2.3.4 Risikofaktoren	- 21 -
2.3.5 Klinik	- 23 -
2.3.6 Diagnostik	- 23 -
2.4 Therapie	- 26 -
2.5 Komplikationen	- 27 -
2.6 Prognose und Prävention	- 29 -
2.7 Hormone und Blutdruckwerte	- 31 -
2.7.1 Prolaktin	- 31 -
2.7.2 Östradiol	- 31 -
2.7.3 Progesteron	- 32 -
2.7.4 HCG	- 33 -
2.8 Blutdruckwerte	- 35 -
2.9 Fragestellung der Arbeit	- 36 -
3 Patientenkollektiv, Material und Methodik	- 38 -
3.1 Patientenkollektiv	- 38 -
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	- 38 -
3.1.2 Datenauswertung	- 40 -
3.2 Material und Methoden	- 41 -
3.2.1 Materialien	- 41 -
3.2.2 Geräte	- 41 -
3.3 Methoden der Probeanalyse	- 43 -
3.3.1 Prolaktin Probenbestimmung	- 43 -

3.3.2 Östradiol Probenbestimmung	- 44 -
3.3.3 Progesteron Probenbestimmung	- 46 -
3.3.4 β -HCG Probenbestimmung.....	- 48 -
3.4 Statistische Methoden	- 50 -
4 Ergebnisse	- 52 -
5 Diskussion.....	- 64 -
5.1 Schlussbetrachtung der Ergebnisse	- 64 -
5.1.1 Betrachtung der Blutdruckwerte, BMI und Alter	- 64 -
5.1.2 Betrachtung der Hormonwerte zwischen den beiden Gruppen	- 65 -
5.1.3 Betrachtung der Hormonwerte innerhalb der PE-Gruppe	- 67 -
5.1.4 Betrachtung der Blutdruckwerte im Zusammenhang mit Hormonwerten	- 68 -
5.2 Schlussfolgerung und Stellenwert der Studie	- 69 -
5.3 Limitation der Studie.....	- 70 -
5.4 Konklusion.....	- 71 -
6 Literaturverzeichnis	- 74 -
7 Publikation / Danksagung.....	- 105 -
7.1 Publikation	- 105 -
7.2 Danksagung.....	- 106 -
.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Klassifikation des Blutdrucks und Definition der Hypertonie-Grade (4)	13 -
Abbildung 2: Manifestation von schweren Komplikationen bei der Präeklampsie (F. Kainer et al. 2021, 4. Auflage, Facharzt Geburtsgmedizin, Urban & Fischer Verlag, München, Elsevier GmbH) (36)	18 -
Abbildung 3: Eigenes Schema der Entstehung der Präeklampsier, nach A. Strauss et al., 2009, Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer Verlag, Heidelberg (48)	20 -
Abbildung 4: Vorgehen bei Prädiktion schwerer Verlaufsformen von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. Präeklampsie (F. Kainer, 4. Auflage, 2021, Facharztwissen Geburtsgmedizin, Urban und Fischer Verlag, Elsevier Verlag GmbH) (112)	30 -
Abbildung 5: Verlauf systolischer Blutdruckwerte	54 -
Abbildung 6: Verlauf diastolischer Blutdruckwerte	54 -
Abbildung 7: Verlauf β -HCG	56 -
Abbildung 8: Verlauf Östradiol	56 -
Abbildung 9: Verlauf Progesteron	56 -
Abbildung 10: Verlauf Prolaktin	57 -
Abbildung 11: Verlauf Progesteron und Östradiol im Vergleich	57 -
Abbildung 12: Korrelation zwischen β -HCG-Hormonspiegel und diastolischen Blutdruckwerten bei PE am Entbindungstag	58 -
Abbildung 13: Spearman´s Korrelation zwischen Hormonspiegel von Progesteron und Östradiol und ihr Verhältnis mit Schwangerschaftsalter bei Entbindung in 20 Kontrollgruppen-Fällen (A, B, C) und 30 PE-Fällen (D, E, F) (CC: Korrelationskoeffizient)	59 -
Abbildung 14: : Unterschiede zwischen Hormonspiegel und Blutdruckwerten. A: Reduktion der Hormonspiegel und Blutdrücke in 20 Kontrollgruppenfällen versus 25 PE-Fälle. B: Reduktion der Hormonspiegel und Blutdrücke bei 25 PE-Fällen an unterschiedlichen Tagen. C: Reduktion der Hormonspiegel und Blutdrücke in 20 Kontrollgruppenfällen an unterschiedlichen Tagen	60 -
Abbildung 15: Merkmale der PE-Fälle. A: PE-Schweregrad, B: PE onset, C: HELLP-Vorkommen, D: Proteinurie, E: Symptome, F: IUGR-Vorkommen (Ergebnisse als N: Fallzahl und % genannt)	61 -
Abbildung 16: Postpartale Spiegel von Progesteron und Östradiol bei PE. A, B: Postpartale Progesteron- und Östradiolspiegel bei early und late onset PE. C, D: Postpartale Progesteron- und Östradiolspiegel bei normalem Wachstum und IUGR. (Ergebnisse im Mittel (Range), <i>p</i> -Wert wurde ermittelt durch Mann-Whitney- <i>U</i> -Test, N: Zahl der Fälle)	63 -

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Mögliche Interferenzen bei Prolaktinbestimmung (179).....	- 44 -
Tabelle 2: Mögliche Kreuzreaktionen bei Östradiol (178).....	- 46 -
Tabelle 3: Mögliche Kreuzreaktionen bei Progesteron (183).....	- 48 -
Tabelle 4: Mögliche Kreuzreaktionen bei β -HCG (188).....	- 49 -
Tabelle 5: Klinische Charakteristik der Studienfälle.....	- 53 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
ABDM	ambulantes Blutdruckmonitoring
ACE-Hemmer	Inhibitor des Angiotensin Converting Enzyms
AT1-Antagonist	Angiotensin 1-Antagonist
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CTG	Kardiotokografie
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count
HES	hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUGR	intrauterine growth retardation
IVF	In-vitro-Fertilisation
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LH	luteinisierendes Hormon
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/mmol	Milligramm pro Millimol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
o.g.	oben genannt
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein A
PE	Präeklampsie
pg	Pikogramm
PIGF	Placental growth factor oder Plazenta-Wachstumsfaktor
pmol	Pikomol
RR	Riva Rocci

s.o.	siehe oben
sFlt-1	lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase
SGA	small for gestational age
β-HCG	Beta-Kette des humanen Choriongonadotropin
SSW	Schwangerschaftswoche
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U	Unit
u. g.	unten genannt
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
usw.	und so weiter
V.	Vene
Vv.	Venen
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
μl	Mikroliter

1 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund:

Präeklampsie als schwangerschaftsspezifische hypertensive Erkrankung geht prä- und postpartal mit erhöhten und zum Teil schwer beherrschbaren Blutdruckwerten sowie mit multiplen Organmanifestationen einher und die Kausalität der Pathogenese ist weiterhin noch nicht vollständig geklärt. Die folgende Arbeit untersuchte den Effekt von BMI und Alter auf die postpartale Konzentration bestimmter Hormon-Serumspiegel und deren Assoziation mit der postpartal bestehenden arteriellen Hypertonie.

Methoden:

Um den Einfluss der Serumspiegel von Prolaktin, Östradiol, Progesteron und β -HCG auf die postpartalen Blutdruckwerte zu analysieren, führten wir eine retrospektive Evaluierung von 30 Blutproben mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) von Präeklampsie-Patientinnen im Wochenbett sowie einen prospektiven Vergleich mit 20 gesunden Wöchnerinnen durch und zugleich erfolgten regelmäßige Blutdruckkontrollen. Die Blutentnahmen zur laborchemischen Bestimmung der Serumspiegel der Hormone erfolgten am Tag der Entbindung, am ersten und am dritten postpartalen Tag.

Ergebnisse:

Die Serumspiegel von Prolaktin, Östradiol und Progesteron bei Präeklampsie beeinflussen in keiner Weise die Blutdruckwerte in den ersten Postpartaltagen. Allerdings zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen β -HCG-Konzentration im Serum am Entbindungstag mit den diastolischen arteriellen Blutdruckwerten bei Präeklampsie (p -Wert: 0,037). Erhöhte Prolaktin-Werte im Blutserum wurde zudem bei schwerer Präeklampsie festgestellt. Bei Präeklampsie-Schwangeren mit IUGR-Feten sowie bei diagnostiziertem HELLP-Syndrom zeigte sich laborchemisch niedrigere und bei Late-Onset-Präeklampsie höhere Konzentrationen von Östradiol und Progesteron.

Schlussfolgerung:

Unsere Resultate zeigen, dass BMI und Alter die Konzentration der mitbestimmten hormonellen Werte weder positiv noch negativ verändern und die persistierende arterielle Hypertonie im Wochenbett bei Präeklampsie nicht von den weiblichen Hormonen und Prolaktin beeinflusst wird. Dennoch stehen Werte von β -HCG am Entbindungstag bei Präeklampsie-

Patientinnen in direkter Korrelation mit den diastolischen Blutdrücken. Zur definitiven Klärung dieses Zusammenhangs sind Studien im größeren Umfang notwendig.

Background:

Preeclampsia as a pregnancy-specific hypertensive disease is associated with increased and sometimes difficult to control blood pressure values pre- and postpartum as well as with multiple organ manifestations, and the causality of the pathogenesis is still not clarified completely. The following study examined the effect of BMI and age on the postpartum concentration of certain hormone serum levels and their association with postpartum persistent arterial hypertension.

Methods:

In order to analyze the influence of the serum levels of prolactin, estradiol, progesterone and β -HCG on the postpartum blood pressure values, we carried out a retrospective evaluation of 30 blood samples using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) from preeclampsia patients in the puerperium as well as a prospective comparison with 20 healthy ones Women who had recently given birth and at the same time had regular blood pressure checks. The blood samples for the laboratory determination of the serum levels of the hormones were carried out on the day of delivery, on the first and on the third postpartum day.

Results:

The serum levels of prolactin, estradiol and progesterone in preeclampsia influence the blood pressure values in no way in the first postpartum days. However, there was a statistical relationship between β -HCG concentration in the serum on the day of delivery and the diastolic arterial blood pressure values in preeclampsia (p -value: 0,037). Elevated levels of prolactin in the blood serum were also found in severe preeclampsia. Pregnant women with HELLP and IUGR diagnosis by preeclampsia showed lower and in late-onset-preeclampsia higher concentrations of estradiol and progesterone in the laboratory analysis.

Conclusion:

Our results show that BMI and age do not change the concentration of the co-determining hormonal values either positively or negatively and that persistent arterial hypertension in the puerperium in preeclampsia is not influenced by female hormones and prolactin. Nevertheless, values of β -HCG on the day of delivery in preeclampsia patients are in direct correlation with the diastolic blood pressures. And therefore larger-scale studies are necessary to definitively clarify this coherency.

2 EINLEITUNG

In dieser Dissertation wird eine Analyse von Prolaktin, Östradiol, Progesteron und β -HCG im Serum von Präeklampsie-Patientinnen am Entbindungstag, am ersten und am dritten postpartalen Tag und deren Effekt auf postpartale Blutdruckwerte in einer retrospektiven Gruppe beschrieben. Eine prospektive Gruppe mit gesunden Schwangeren mit unauffälligem Schwangerschafts- und Puerperiumsverlauf wird dieser gegenübergestellt.

Präeklampsie gehört noch im Jahr 2022 zu einer der meistgefürchteten Komplikationen bei Schwangeren und Wöchnerinnen und kann undiagnostiziert oder unbehandelt eine Gefahr für Mutter und Kind darstellen. Diese Erkrankung kann mild, schwer oder fulminant sowohl präpartal und in seltenen Fällen auch postpartal auftreten. Die Folgen sind für Mutter und Kind oft unübersehbar. Der Verlauf und die Schäden können lebenslang und dauerhaft das Leben von Mutter und Kind beeinträchtigen.

Die Präeklampsie gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und dementsprechend werden zunächst eine genaue Definition der arteriellen Hypertonie, die Wichtigkeit und das Verständnis dieser Diagnose sowie die Therapiemöglichkeiten erläutert. Nachfolgend werden eine detaillierte Darstellung und Kategorisierung der Präeklampsie sowie der derzeitige Kenntnisstand der Ätiopathogenese der Erkrankung geschildert, der klinische Verlauf, die Detektionsmethoden und präventiven Maßnahmen werden ebenso beschrieben. Schließlich wird die Rolle der bestimmten Hormone im menschlichen Organismus und im klinischen Alltag dargelegt. Im Anschluss dieser Ausführungen wird die Arbeit im Gesamten präsentiert.

2.1 ARTERIELLE HYPERTONIE

Arterielle Hypertonie ist eine der Hauptursache der Todesfälle weltweit (1), und betrifft mehr als eine Milliarde Menschen rund um den Globus (2). Das Verständnis der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen setzt die richtige Deutung und Interpretation des arteriellen Bluthochdrucks voraus. Man spricht von arterieller Hypertonie ab einer Blutdruckwerterhöhung, ab welcher eine medizinische Feststellung und Versorgung erfolgen sollte (3). Nach der Leitlinie von 2018 zur Feststellung und Therapie des arteriellen Bluthochdrucks der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck (ESH) und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird diese ab systolischem arteriellen Druck von ≥ 140 mmHg und diastolischem Wert von ≥ 90 mmHg definiert (siehe Abbildung 1) (4). Das Vorkommen der arteriellen Hypertonie in Deutschland wird auf 13% der Frauen und 18 % der Männer beziffert (5) und es zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz im hohen Alter, vor allem ab 70 Jahren (6). Trotz der Relevanz der Diagnose für die gesellschaftliche Gesundheit sowie die immense Forschung und Recherche der letzten Jahre bleiben die Genese der größten Zahl der arteriellen Hypertonie unerklärlich oder nicht vollständig erforscht (7). Die möglichen zugrundeliegenden Ursachen und Faktoren können genetisch, medikamentös oder ökologisch sein und nicht selten komplex und multifaktoriell (8).

Kategorie ^a	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie ^b	≥ 140	und	< 90

^a Die BP-Kategorie ist definiert gemäß klinischem BP im Sitzen und durch den jeweils höchsten Blutdruckwert, sei er systolisch oder diastolisch.

^b Die isolierte systolische Hypertonie wird in Grad 1, 2 oder 3 eingestuft, gemäß den SBP-Werten in den angegebenen Bereichen. Für alle Altersstufen ab 16 Jahren wird dieselbe Klassifikation genutzt.

ABBILDUNG 1: KLASSIFIKATION DES BLUTDRUCKS UND DEFINITION DER HYPERTONIE-GRADE (4)

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Formen der Hypertonie. Die Definition der zwei wichtigsten Arten des arteriellen Bluthochdrucks sind nachstehend beschrieben und gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie in der Schwangerschaft. Zudem wird die Definition des „Weißkittelhochdrucks“ erläutert.

Primäre Hypertonie:

Sie wird ebenso essentielle Hypertonie bei unbekannter Ätiologie genannt und macht die höchste Zahl der Hypertoniker der Menschheit aus (9). Weltweit ist die primäre Hypertonie in epidemischer Verbreitung eine der Hauptgründe für Herz-Kreislauf-Krankheiten (10). Aktuell gibt es unzählige Theorien zur Ursache einer primären Hypertonie. Wie schon Irvine Heinly Page die Mosaiktheorie des Blutdrucks bekannt gemacht hatte, aktualisierten Harrison et al. im Jahr 2021 diese. Dabei scheinen Natrium, Entzündungen, Stoffwechsellage, Mikrobiome mit Modifikation der renalen, neuronalen und vaskulären Funktion bei der Pathogenese der primären arteriellen Hypertonie als wichtigste Faktoren zu fungieren (11).

Sekundäre Hypertonie:

Sie ist die manifestierte Form der Hypertonie mit bekannten und potenziell behebbaren Ursachen (12). Die zugrunde liegende Genese kann endokrinen (Cushing-Syndrom), hormonellen (Hyperthyreose) (13) oder renalen Ursprungs sein und betrifft meisten jüngere Erwachsene (14).

„Weißkittelhochdruck“:

Unauffällige Blutdruckmessungen im ambulanten Bereich, nachweisbar pathologische Werte bei Arztkonsultation (15).

Die symptomatische Manifestation der arteriellen Hypertonie fehlt oft im klinischen Alltag. Das führt dazu, dass die Diagnose jahrelang unentdeckt bleibt und die dadurch verursachten Schäden für den Organismus verheerend sind (16).

Die Detektion, Identifizierung der beitragenden Konstellationen und Therapie der arteriellen Hypertonie mittels regelmäßigen Blutdruckkontrollen oder Langzeit-Blutdruckmessungen sind essenziell zur Komplikationsverhinderung. Gerade bei steigender Prävalenz von Fettleibigkeit ist mit einem Anstieg der Hypertoniezahlen zu rechnen (17).

Die pharmakologische Maßnahme sollte unabhängig des Schweregrads der arteriellen Hypertonie früh begonnen werden (18), um schwerwiegende Komplikationen wie Endorganschäden (zerebral, kardial, renal) vorzubeugen (19). Dafür können Lebensstiländerungen oder medikamentöse Therapien eingeleitet werden (20).

2.2 HYPERTENSIVE SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN

Hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HES) vereinigen alle gesundheitlichen Störungen in der Schwangerschaft, wodurch arterielle Hypertonie als Leitbild fungiert (21).

Bis zu 10 % der Schwangeren entwickeln eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung mit den Risiken die Schwangerschaft zu verkomplizieren, was die Morbidität und die Mortalität sowohl für das ungeborene Kind als auch für die Mütter erhöhen (22). Diese Krankheitsbilder bringen vermehrte Abruption placentae, Organbeeinträchtigung und vaskuläre Ereignisse mit sich (23) und werden wie folgt unterteilt:

A) Chronische Hypertonie:

Präkonzeptionell diagnostizierte arterielle Hypertonie (24)

B) Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH):

Festgestellte arterielle Hypertonie nach der 20. SSW ohne renale Beteiligung (25).

C) Präeklampsie (siehe Kapitel 2.3)

2.3 PRÄEKLAMPSIE

Man versteht unter dem Begriff Präeklampsie jeden (auch präkonzeptionell) erhöhten arteriellen Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu eintretenden Organbeteiligung ohne andere feststellbare Ursache (24). Mehrmals gemessene Werte $\geq 140/90$ mmHg mit minimalem Abstand von vier Stunden sichern die Diagnose (26). Die Organbeteiligung kann die Nieren betreffen und zeigt eine Proteinurie ≥ 300 mg/dl innerhalb von 24 Stunden im Sammelurin oder eine Niereninsuffizienz, eine Leberbeteiligung zeigt erhöhte Transaminasen (27). Eine uteroplazentare Dysfunktion äußert sich mit Wachstumseinschränkung des Fötus (SGA/IUGR), ein zerebrales Geschehen führt zu Cephalgien, visuellen Symptomen oder hämatologische Komplikationen manifestieren sich mit Thrombozytopenie (27). Eine Präeklampsie bedingt nicht in allen Fällen eine Proteinurie (28). Umso wichtiger ist es eine vollumfängliche Organdiagnostik bei fehlender Proteinurie bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen durchzuführen (29).

Die Präeklampsie kann in verschiedene Kategorien oder Formen klassifiziert werden. Man unterscheidet zwischen früher und später Präeklampsie sowie dem Schweregrad der Erkrankung. Frühe Präeklampsie gilt per Definition als das Auftreten der Krankheit vor der 34. SSW und ist mit viel höheren Risiken für kurz oder langfristige mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität assoziiert und hat eine schlechte Prognose, während eine spät einsetzende Präeklampsie in oder nach der 34. SSW auftritt (30) (31).

Eine leichte Präeklampsie ist definiert bei klinischer Manifestation der arteriellen Hypertonie bei Werten unter $170/110$ mmHg, bei Proteinausscheidung kleiner als $3\text{g/Liter}/24\text{-Stunden}$ sowie Abwesenheit von neurologischen Beschwerden (32). Man spricht von schwerer Präeklampsie bei Blutdruckwerten $\geq 160/110$ mmHg in Begleitung von Proteinausscheidung ≥ 300 mg/Tag oder Lungenödemen, zerebrovaskulären Funktionsstörungen und/oder schwerer Dysfunktion der Leber (33), Thrombozytopenie von <100.000 Thrombozyten/ μL (34), schwere anhaltende rechte Oberbauchbeschwerden und/oder akute Dysfunktion der Nieren mit einem Serumkreatininwert von >1 mg/dl ($97,2$ $\mu\text{mol/l}$) (35).

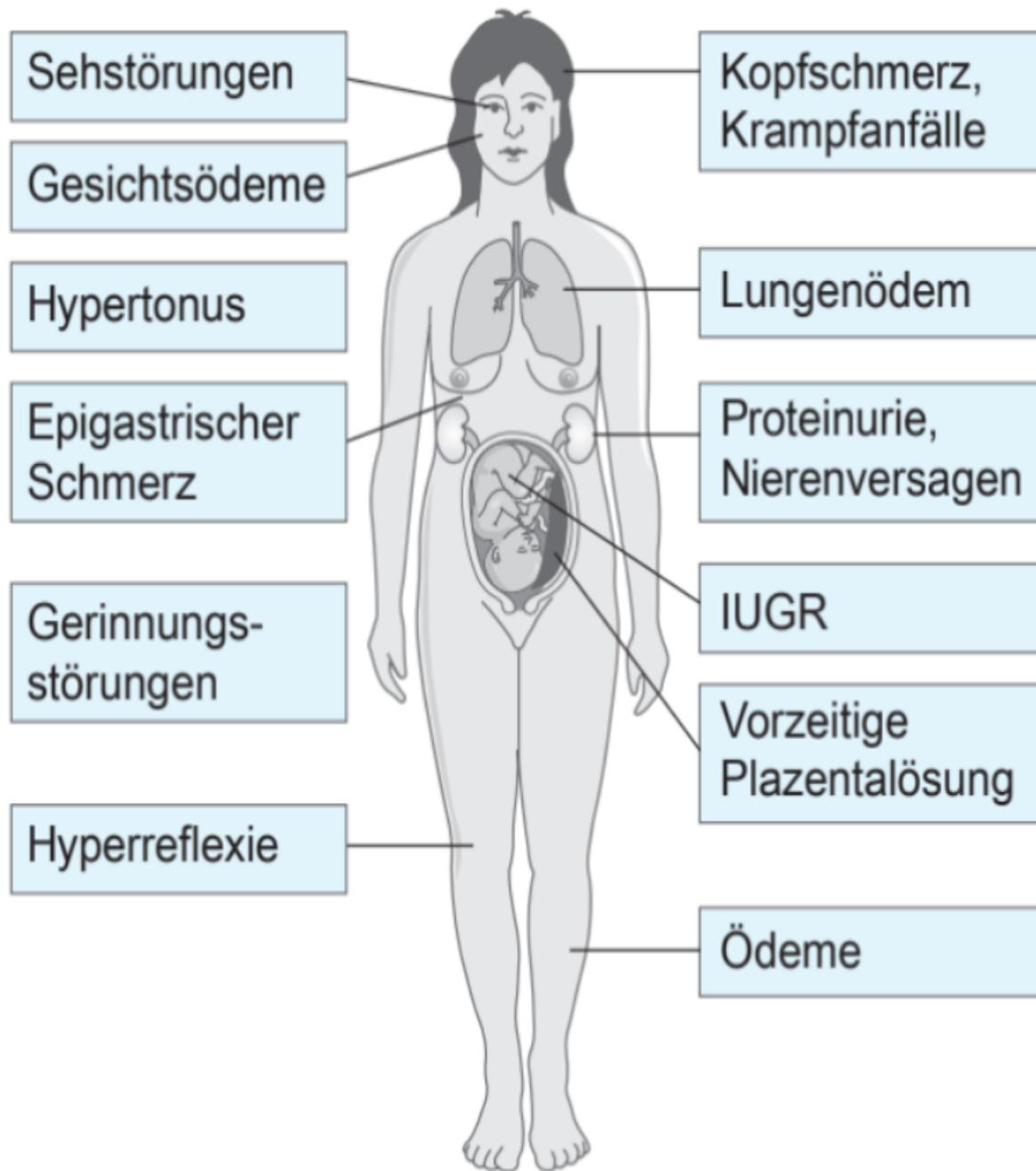


ABBILDUNG 2: MANIFESTATION VON SCHWEREN KOMPLIKATIONEN BEI DER PRÄEKLAMPSIE (F. KAINER ET AL. 2021, 4. AUFLAGE, FACHARZT GEBURTSMEDIZIN, URBAN & FISCHER VERLAG, MÜNCHEN, ELSEVIER GMBH) (36)

HELLP-Syndrom

Es wird als Hämolyse-Syndrom definiert (37). Der Begriff beschreibt das laborklinische Bild der Krankheit und zwar die Hämolyse, erhöhte Transaminasen und die verminderte Zahl der Thrombozyten im Serum. Laborchemisch zeigt sich die Hämolyse mit erhöhten LDH- und niedrigen Haptoglobin-Werten. Das Auftreten variiert zwischen 0,5-0,9% der

Schwangerschaften und wird vermehrt zwischen der 27. und 37. SSW diagnostiziert und tritt etwa in 30% der Fällen postpartum auf (38). Circa 70% des HELLP-Syndroms ereignen sich im dritten Trimenon, in rund 30% der Fälle tritt das Syndrom etwa 48 Stunden postpartal auf (39) und in den meisten Fällen zeigen sich normotone Blutdruckwerte (40). Die definitiv kausale Therapie des HELLP-Syndroms ist die schnell voranschreitende Entbindung; zwischen 24+0 und 33+6 Schwangerschaftswochen kann eine abwartende Behandlung versucht werden, allerdings unter stationärer Observation und stabilem Zustand des maternalen Wohlbefindens und laborchemischen Parameter sowie regelmäßige fetale Überwachung anhand Kardiotokographie und Bestimmung der fetalen Dopplerwerte (41). In den entwickelten Ländern liegt die Muttersterblichkeit bei HELLP-Syndrom bei 1 % und die perinatale Mortalitätsrate bei 7 bis 20% (41).

2.3.1 EPIDEMIOLOGIE

Präeklampsie ist eine Multisystemerkrankung, betrifft 2-5% der werdenden Mütter und ist eine der Hauptursachen für mütterliche und perinatale Mortalität (27). Weltweit sterben jedes Jahr rund 76 000 Frauen und 500 000 Babys daran (27). Präeklampsie wird international in direkter Verbindung von bis zu 15% der maternalen Sterblichkeit gebracht (42).

2.3.2 ÄTIOPATHOGENESE

Sowohl die ätiologische als auch die pathogenetische Klärung der Präeklampsie sind bis dato unvollständig. Obwohl die klinische Manifestierung der Präeklampsie nach der 20. SSW stattfindet, erfolgen bereits früher, nach der aktuellen These die verursachten Kaskaden. Es kommt am Ende der 12. SSW zu dem fehlerhaften Eindringen der Trophoblasten in das Myometrium, dieses führt zur einer Hypoperfusion der Plazenta durch ungenügenden Umbau der Spiralarterien (43). Daraus resultiert vermutlich in einer zweiten Phase eine endotheliale Störung mütterlicherseits, was ein Ungleichgewicht zwischen angiogenen und antiangiogenen Faktoren hervorruft (27) (siehe Abbildung 3). Durch die oben erläuterten Prozesse kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von antiangiogenen Faktoren (zum Beispiel lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase 1 (sFlt-1) und lösliches Endoglin) aus der Plazenta (44). Ferner kommt es zur dysfunktionalen Freisetzung von Gerinnungsfaktoren und vasokonstriktorisches Moleküle (45). Diese verursachen in vielen mütterlichen Organen endotheliale Schädigungen (44) und Entzündungen (46), indem sie im maternalen Kreislauf den vaskulären endothelialen

Wachstumsfaktor (VEGF) hemmt (46) und die Konzentration des Plazentawachstumsfaktors (PIGF) reduziert (47).

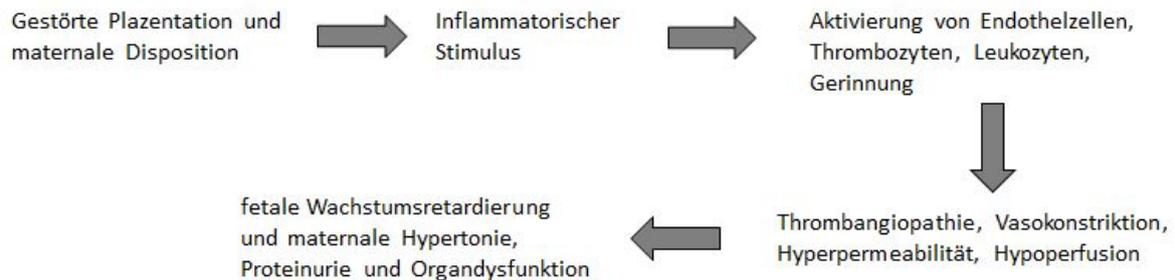


ABBILDUNG 3: EIGENES SCHEMA DER ENTSTEHUNG DER PRÄEKLAMPSIE, NACH A. STRAUSS ET AL., 2009, KLINIKMANUAL GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG (48)

2.3.3 PLAZENTAAUFBAU UND PLAZENTAKREISLAUF

Die physiologische Plazentation vollstreckt sich in zwei Etappen (226). Gegen Ende des ersten Quartals der Schwangerschaft findet eine Umstrukturierung der primitiven Plazenta statt (50) und die Trophoblasten gelangen in das mütterliche Endometrium und Myometrium (226). In der zweiten Etappe findet eine Transformation sowie eine Erweiterung der Spiralarterien durch die Trophoblasten statt, deren Endothelzellen sich morphologisch einer Veränderung unterziehen (51).

Eine unzureichende Gestaltung der Spiralarterienwände führt zu einer Störung der Plazentation, indem sich die Spiral-, Basal-, und Radialarterien verengen. Dies scheint in der Entwicklung der Präeklampsie eine wichtige Rolle zu spielen, wodurch es zur Minderperfusion und folglich Hypoperfusion des intervillösen Raumes kommt (49). Die Plazenta-Gefäße sind nicht zur Autoregulation fähig (52), sodass ein pathologischer andauernder Blutfluss durch die Plazenta zu einer Wachstumsbeeinträchtigung des Fetus führen kann und die Sekretion von mehreren Faktoren (s.o.) anregt, unter anderem entzündungsfördernde Zytokine und antiangiogene Faktoren (53).

2.3.4 RISIKOFAKTOREN

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen nehmen an Prävalenz in den Industrieländern zu, das liegt unter anderem an verschiedenen vorhandenen präkonzeptionellen Grunderkrankungen oder Faktoren. In Anbetracht der Wichtigkeit der Diagnostik im klinischen Alltag sowie mögliche bleibende fetale und/oder maternale Schäden ist das Studieren der Risikofaktoren der Krankheit unabwendbar. Schon ein maternales Alter ab ≥ 35 birgt bis zu einem dreifachen Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (54). Zudem ist die wachsende Zahl der Fettleibigkeit und somit das höhere Vorkommen von metabolischem Syndrom ein weiterer Faktor für die Entwicklung einer Präeklampsie (27). Mehrere wissenschaftliche Studien wie zum Beispiel Jackson et al. (55) haben zudem gezeigt, dass die assistierte Reproduktion die Zahl des Risikos der Entstehung einer Präeklampsie verdoppeln kann. Außerdem spielen die ethnische Zugehörigkeit (afrikanisch und asiatisch Stämmige erkranken öfter), Autoimmun-Erkrankungen, chronische renale Krankheiten, Nulliparität sowie Mehrlingsschwangerschaften, usw. eine Rolle (56). Laut Finkelstein et al. steigt die Inzidenz der o. g. Faktoren allmählich an, das könnte zu einer Zunahme der Prävalenz der Präeklampsie in ferner Zukunft führen (57).

Body-Mass-Index und Präeklampsie

Nach WHO ist der Body-Mass-Index eine Einheit zur Klassifizierung des Ernährungszustands eines Erwachsenen (58). Dabei wird die Körperlänge in Meter und das Gewicht in Kilogramm zur Berechnung des Index verwendet ($BMI = \text{Gewicht (in kg)} / \text{Körpergröße (in m}^2\text{)}$). Ein Normalgewicht wird definiert bei einem Index zwischen 18,5–24,9 kg/m^2 , Übergewicht ist bei BMI zwischen 25 bis 29,9 kg/m^2 , man spricht von Fettleibigkeit, wenn der BMI größer als 30 kg/m^2 liegt (59). Der BMI wird häufig in der Literatur kritisiert, da er keine Trennung zwischen Fettmasse- und Muskelmasseanteil liefert. Der Index ist dennoch in der gesamten westlichen Hochkultur die einheitliche Referenz bei der Berechnung des Ernährungszustands einer Person (60). Die Fettleibigkeit und die Übergewichtigkeit betreffen rund ein Drittel der Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland (61). Es liegt nicht selten eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse bei Frauen mit Fettleibigkeit vor, welche zu einer ovulatorischen Dysfunktion und dementsprechend zu Unfruchtbarkeit führen kann (62).

Die Erkenntnisse der großen epidemiologischen wissenschaftlich fundierten Studien der letzten Jahre zeigten deutliche Korrelationen zwischen Fettleibigkeit und Entwicklung eines Gestationsdiabetes, arterieller Hypertonie sowie Präeklampsie in der Schwangerschaft (61) (63). So ließ sich laut Belogolovkin et al. zufolge feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft bei werdenden Müttern mit einem BMI von 26,1 bis 29 kg/m² bei 6% lag, wogegen es bei Frauen mit einem BMI von 19,8 bis 26 kg/m² im Vergleich bei 3,2% (64) (65) lag. Vinturache et al. sowie Gaillard et al. fanden heraus, dass sowohl präkonzeptionelle Fettleibigkeit als auch Gewichtszunahme in der Schwangerschaft Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie darstellen (66) (63).

Diese Ergebnisse zeigen hohe Zahlen an intra- und postpartalen Komplikationen (67), sowie fetale und neonatale Risiken (68) (69). Somit ist ein hoher BMI ein ernstzunehmender Risikofaktor der hypertensiven Erkrankungen und das stärkste Merkmal für die Entwicklung einer Präeklampsie und zwar in allen Phasen der Schwangerschaft und vor allem bei der ersten Gravidität (70).

Alter und Präeklampsie

Das maternale Lebensalter bei Schwangerschaften in den hoch entwickelten Ländern verweist einen fortschreitenden Anstieg aufgrund sozioökonomischer Argumente in den letzten Jahren (71) (101). Ein Alter ab 35 Jahre gilt per Definition als Risikoschwangerschaft und die Risiken sind häufiger als bei jüngeren Frauen zu finden, es sind unter anderem Abort, Wachstumsrestriktion des Fötus, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Gestationsdiabetes, Frühgeburt und höhere Rate an Sectio caesarea (72). Dennoch gilt ein Alter unter 18 ebenfalls als eine Risiko-Konstellation. Cavazos-Rehg et al. publizierten eine Studie, in der sowohl jüngeres Alter der Schwangeren (Frauen unter 18 Jahre) als auch werdenden Mütter mit ≥ 35 Jahre prädestiniert für Schwangerschaftskomplikationen waren (73). Leichte Präeklampsie trat zwar häufiger in den jüngeren Jahren auf, jedoch hatten Frauen ab 35 Jahren eine deutlich größere Wahrscheinlichkeit schwere Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie zu entwickeln (73). Speziell bei Schwangeren ab 45 Jahren besteht ein extremes Risiko hypertensive Schwangerschaftserkrankungen zu erleiden (74).

2.3.5 KLINIK

Als komplex multisystemische, schwangerschaftsabhängige Krankheit ist die Entfaltung der Präeklampsie vielfältig und stellt das klinische Management oft vor schwierige Aufgaben. Die klassischen Beschwerden der Schwangeren mit Präeklampsie zeichnen sich mit hohen arteriellen Blutdruckwerten, Proteinurie und Ödemen nach der 20. SSW ab (75). Die Ausprägung der Ödeme variiert klinisch von Fall zu Fall. Grundsätzlich entwickeln sich leichte Ödeme in der Schwangerschaft. Bei Präeklampsie manifestieren sich diese schweren Ödeme vor allem im orofazialen Bereich, plötzlich starke Gewichtszunahme ist ein klassisches Merkmal der Erkrankung (76). Des Weiteren leiden Schwangere mit Präeklampsie an Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen. Zudem zeigt sich die Klinik einerseits maternal in besonderen Fällen mit visuellen Sehstörungen, Plazentalösung, fetal kann andererseits IUGR oder IUFT auftreten (77) (100). Laborchemisch zeigen sich nicht selten ein Nieren- und/oder Leberversagen, Thrombozytopenie oder eine Aktivierung des Blutgerinnungssystems (77) (100).

2.3.6 DIAGNOSTIK

Die Anamnese sowie die Blutdruckmessung sind essenziell bei der Detektion der Präeklampsie.

BLUTDRUCKMESSUNG

- Blutdruck sollte im Liegen oder Sitzen gemessen werden (möglichst 3-5 Minuten, vorher Ruhephase einhalten (78).
- Die mechanische Messung des Blutdrucks sollte im Abstand von vier Stunden unter Ruhebedingungen erfolgen (27).
- Unbekleideter Arm in Herzhöhe lagern (bei Extension des Armes kommt es zur Verfälschung der Messwerte (79).
- Die Manschetten-Breite muss dem Armumfang angepasst werden (79).
- Um eine Seitendifferenz (> 20 mmHg) zu verifizieren, sollte eine Bestimmung an beiden oberen Extremitäten erfolgen (80).

LABORCHEMISCHE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

Laborchemisch sind auf die Elevation der Hämatokrit-, Harnsäure- und Transaminasen-Werte sowie auf die Senkung der Thrombozyten-, Albumin- und Eiweiß-Werte zu achten, hinzu kommt die Proteinurie (Protein-Kreatinin-Quotient aus Spontanurin (Werte ≥ 30 mg/mmol sind auffällig) oder Sammelurin von 24-Stunden (Proteinausscheidung ≥ 300 mg/Tag gilt als pathologisch)) (80).

BIOCHEMISCHE MARKER

Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) / Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF)

Durch die wissenschaftliche Feststellung der möglichen Rolle von bestimmten biochemischen Markern vor ein paar Jahren gelangte ein entscheidender Schritt in der Diagnostik der Präeklampsie. Die Forschungsgruppe von Levine et al. beobachtete im Jahr 2004 den erhöhten sFlt-Spiegel bei Schwangeren mit Präeklampsie und die Vorhersagekraft des Serumspiegels des Proteins bei der Entwicklung der Erkrankung (81). sFlt-1 ist ein Protein, ein antiangiogener Parameter und Biomarker, ein Antagonist des Plazentawachstumsfaktors (PlGF) (82). Die Freisetzung des Moleküls von der Plazenta während der Schwangerschaft findet in großem Umfang statt (83).

Der Plazentawachstumsfaktor (PlGF) mit seinem pro-angiogenen Effekt wird größtenteils in der Plazenta produziert und ist an der Trophoblasten-Proliferation und die Angiogenese beteiligt (84). Bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), welche mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen assoziiert sein kann sowie Präeklampsie, ist die Konzentration des Moleküls im Serum in niedrigerem Bereich zu finden (84).

Der sFlt-1-PlGF-Quotient findet klinisch für die Feststellung oder den Ausschluss der Diagnose der Präeklampsie Verwendung (85) und wird von der aktuellsten Leitlinie empfohlen (86). Es ist dennoch zu erwähnen wie Dröge et al. im Jahr 2005 spezifizierten, dass weitere Faktoren, unter anderem die Mehrlingsschwangerschaften, den sFlt-1/PlGF-Quotient beeinflussen kann (87).

PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A)

PAPP-A ist ein hauptsächlich von der Plazenta sezernierendes, schwangerschaftsabhängiges Molekül und unter anderem für die Förderung der Entwicklung des Fetus verantwortlich (88). Die Metalloproteinase spielt eine große Rolle in der Schwangerschaft bei der Suche nach drohendem Abort, Extrauterin gravidität oder Präeklampsie (89) und gibt als unabhängiges Molekül bei niedrigem Wert im Serum und in Kombination mit β -HCG im ersten Drittel der Schwangerschaft Hinweise für mögliche Auftretung der Hypertonie, SGA, Trisomie 21 und Frühgeburt (90) (91).

SONOGRAPHIE

Man unterscheidet zwischen maternalen (Uterusarterien) und fetalen, arterieller und venöser Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Zur Früherkennung von IUGR, SGA, Flussänderung der Uterusgefäße oder bei der Überwachung des Fetus leisten sonographische Untersuchungen in der gesamten Schwangerschaft einen großen Beitrag (92). Es existieren unzählige Faktoren wie das Alter, die Herkunft oder Zustand nach durchgemachter Präeklampsie, die die Flussänderung bzw. den Widerstand der maternalen Arteria uterina verändern können wie Bale et al. feststellen konnten (93). Eine Erhöhung des Pulsatilityindex der Arteria uterina kann Hinweise auf eine mögliche Präeklampsie in der Schwangerschaft geben (94). Die Feststellung einer postsystolischen Einbuchtung, auch „Notch“ genannt, im Flussmuster der A. uterina gibt im zweiten Trimenon Hinweise mit hoher Spezifität auf eine pathologische Erhöhung des Widerstandes dieser Arterie und ist ein Risikofaktor für die Entstehung der Präeklampsie (95). Die maternalen und fetalen sonographischen Untersuchungen sowie Doppler-Messungen dienen einerseits zur Risikoevaluierung aber auch andererseits zur Beurteilung der Fruchtwassermenge der Plazenta sowie zur Einschätzung des fetalen Gewichts zur Detektion einer fetalen Retardierung (SGA/IUGR) (96).

2.4 THERAPIE

Die Behandlung der Präeklampsie erfordert fachübergreifende Zusammenarbeit und oft intensivmedizinische Therapie. Die Therapie sollte sich nach dem Schweregrad richten. Der ideale Blutdruckwert sowie die Geschwindigkeit der Senkung des Blutdruckes bei schwerer Präeklampsie ist in der Literatur nicht einheitlich, Werte kleiner als 160/100 mmHg sind jedoch klinisch relevant (97) (98). Eine zu starke Senkung des arteriellen Blutdruckes sollte verhindert werden, um eine uteroplazentare Minderdurchblutung vorzubeugen (99). Die Beendigung der Schwangerschaft stellt aber grundsätzlich bei der Präeklampsie die substanzielle und maßgebliche Therapie dar und sollte nach abgeschlossenen 37+0 SSW erfolgen (86). Bei mildem Verlauf sollte die erhöhte neonatale Morbidität (bis zur 37+0 SSW) berücksichtigt werden (86). Ein primäres konservatives Vorgehen kann in der 24+0 bis zur 33+6 SSW je nach Verlauf in Abstimmung mit den werdenden Eltern erwogen werden, aber nur unter dauerhafter Überwachung und bei klarem Vorteil für das ungeborene Kind (86). Eine medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertension ist stets erforderlich und unverzichtbar, um akuten oder langfristigen Schaden vorzubeugen. Das bevorzugte Antihypertonikum während der Schwangerschaft ist α -Methyldopa; Metoprolol kann ebenfalls verwendet werden und ist sowohl sicher als auch wirksam (102). Es gibt weitere zugelassene Antihypertensiva, die je nach Verlauf und Verträglichkeit oder bei akuten Fällen verwendet werden können (z. B. Nifedipin und Dihydralazin) (99). Als Eklampsie-Prophylaxe ist das bewährte intravenöse Präparat Magnesiumsulfat gut geeignet und ist das Pharmazeutikum der ersten Wahl (86).

2.5 KOMPLIKATIONEN

Präeklampsie, gleichwohl anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen sind ernsthafte Störungen in der Schwangerschaft, welche prä-, peri- und postpartale tiefgreifende und langfristige Komplikationen hervorrufen können. Da sich die Erkrankung multiorganisch manifestiert, können dementsprechend ganzkörperliche Pathologien bzw. diverse Beschwerden und Symptome auftreten. Dazu zählen die gefürchtete disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Abruptio placentae, Lungenödem vermehrte Hämorrhagie peripartal oder schwere fetale Wachstumsrestriktionen (103). Zudem ist mit Entgleisungen der maternalen Blutdrücke jederzeit zu rechnen, die Komplikationen solcher Entgleisungen können Apoplex, bleibende Nierenschädigungen, intraperitoneale Hämorrhagie sein (104).

Postpartal kommt es in der Regel zur normotonen Blutdruckwerten innerhalb von Wochen. Deshalb ist die Notwendigkeit der Überwachung der arteriellen Werte gegeben. Die in der Schwangerschaft benutzten pharmakologischen Präparate sind wirksam und bei einem möglichen Stillen unproblematisch (104). Die dauerhaften Folgen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen können bis zu 15 Jahre postpartal manifestieren (105). Selvaggi et al. konnten zeigen, dass 50% der Frauen mit vorangegangener Präeklampsie 10 Jahre nach der Geburt Hypertonikerinnen waren (106). Kaleta et al. bewiesen außerdem in einer Studie eine Aufrechterhaltung der Verringerung der GFR bis zu einem Jahr postpartal (107). Van Balen et al. fanden außerdem heraus, dass es einen Zusammenhang zwischen früher Präeklampsie und später auftretende chronische Niereninsuffizienz gab (108). Nach stattgehabter Präeklampsie erkranken solche Frauen später häufig an Insomnie (86). Das Vorkommen von degenerativen kognitiven Erkrankungen auf längere Sicht steht in Verbindung mit Präeklampsie (86). Die postpartale Empfehlung für langfristigen Verlauf ist eine fortdauernde präventive Maßnahme bzw. Screening (mindestens alle 5 Jahre) zur Frühdetektion anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (86).

Eklampsie:

Sie wird als Exazerbation der Präeklampsie definiert und äußert sich prä- oder postpartal mit generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen (109). Die Eklampsie kann mit Prodromi vorausgehen, das sind Zephalgien, Sehstörungen, epigastrische Beschwerden und/oder arterielle Blutdruckentgleisungen (110). Krampfanfälle können bis zu 15 Tage postpartal auftreten (111). Daher ist die Überwachung der postpartalen arteriellen Blutdrücke sowie eine geeignete eingeleitete Therapie essenziell, um eine Eklampsie im Wochenbett vorzubeugen. Denn das Risiko einer Eklampsie-Manifestation ist 48 Stunden nach der Geburt am höchsten (109).

2.6 PROGNOSE UND PRÄVENTION

Die Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen entspricht 10% der Schwangeren (109). Diese Zahl drückt die enorme Wichtigkeit der Prävention dieser Erkrankung aus. Die internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) brachte auf der Grundlage evidenzbasierter Studien Empfehlungen zur Detektion und Bewältigung dieser schweren Krankheit heraus. Für das erste Trimenon-Screening können folgende Maßnahmen durchgeführt werden: Evaluierung der maternalen Risikofaktoren, Kontrolle der arteriellen Blutdrücke, laborchemische Bestimmung des Serumplazentawachstumsfaktors (PLGF) und PAPP-A, Doppleruntersuchung zur Bestimmung der Impedanz der Uterusarterien (27) (siehe Abbildung 4). Das Screening in der 11. bis 13+6 SSW unter Abwägung der maternalen Risiken und Biomarkern bringt eine hohe Entdeckungsquote bei niedrig falsch-positiven Werten (113). Poon et al. stellten fest, dass die Kombination der Serummarker wie PAPP-A, Plasmaprotein 13 und PLGF sowie mütterliche Faktoren eine hohe Detektionsrate für early-onset-Präeklampsie ausweist (114). Ein gut eingesetztes Ersttrimesterscreening unter Verwendung von maternalen Anamnese, biophysikalische Serumwerte und Blutdruckwerte sind eine sichere Methode Präeklampsie vorzubeugen (115). Als weitere bewährte diagnostische Maßnahme hat sich der Quotient der produzierten löslichen fms-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und des Plazentawachstumsfaktors (PlGF) in den letzten Jahren etabliert. Ein kurzfristiges Auftreten der Präeklampsie kann mit einem Wert von 38 oder niedriger des sFlt-1-PlGF-Quotient ausgeschlossen werden (116). Chappell et al. zeigten beachtlicherweise, dass alleine ein niedriger PlGF-Wert vor der 35. SSW eine hohe Vorhersagekraft für Präeklampsie innerhalb von zwei Wochen hat (117).

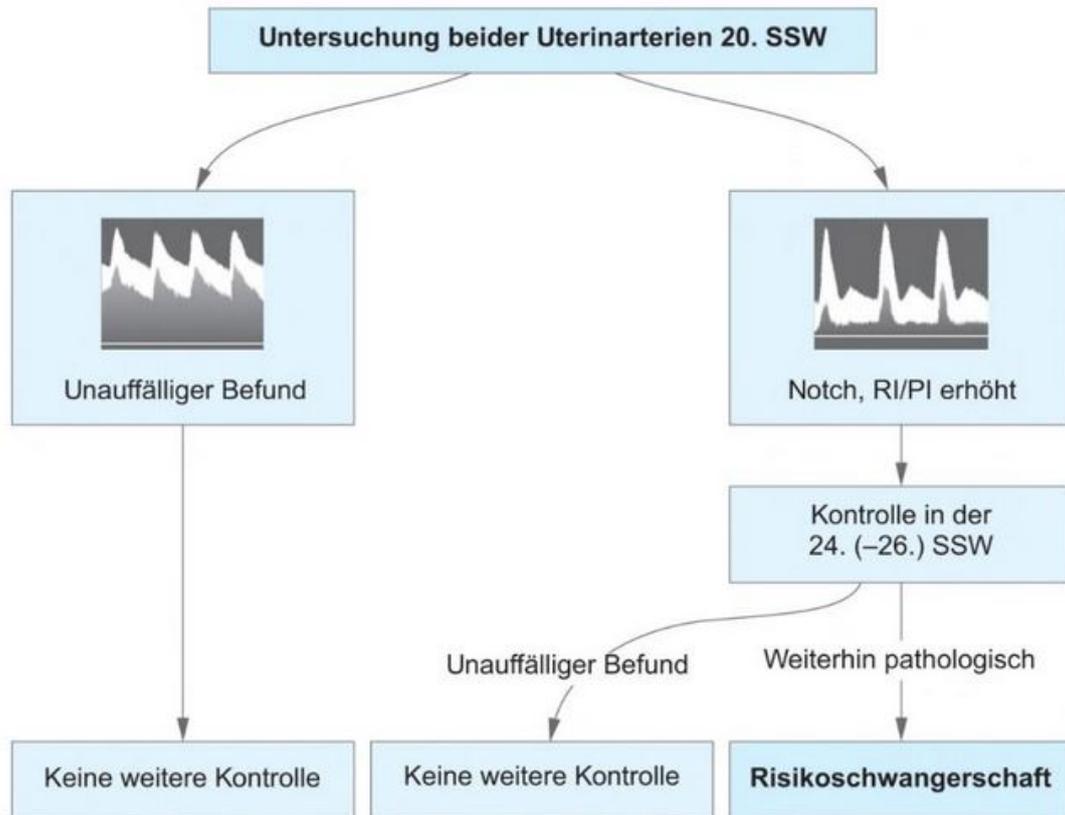


ABBILDUNG 4: VORGEHEN BEI PRÄDIKTION SCHWERER VERLAUFSFORMEN VON SCHWANGERSCHAFTSINDUZIERTER HYPERTONIE BZW. PRÄEKLAMPSIE (F. KAINER, 4. AUFLAGE, 2021, FACHARZTWISSEN GEBURTSMEDIZIN, URBAN UND FISCHER VERLAG, ELSEVIER VERLAG GMBH) (112)

Eine Sekundärprävention mit Acetylsalicylsäure zeigt eine gute Wirkung und kann bei Risikofaktoren oder auffälligem Ersttrimesterscreening eingesetzt werden (118). Nach dem Screening des ersten Trimesters sollte bei werdenden Müttern mit hohem Präeklampsierisiko eine medikamentöse Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure und vorzugsweise zur Nacht ab der 11. bis zur 36. SSW eingeleitet werden (27). Das Medikament senkt das Risiko einer Präeklampsie-Entwicklung von 10 bis 24% (119). Die Wirksamkeit und der Effekt sind am nutzbringendsten und höchsten, wenn die Dosierung mehr als 75 mg täglich ist und wenn der Therapiestart vor der 16. SSW erfolgt und verhindert vor allem die schwere Form der Erkrankung (119). Aktuell gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für eine niedrig dosierte Therapie mit Acetylsalicylsäure bei allen Schwangeren (27). Frauen mit stattgehabter Präeklampsie haben trotz postpartaler Normalisierung der Gefäßstörungen später im Leben ein erhöhtes Risiko an Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen zu erkranken und ein Rezidiv bei erneuter Schwangerschaft zu erleiden (120).

2.7 HORMONE UND BLUTDRUCKWERTE

2.7.1 PROLAKTIN

Prolaktin ist ein aus den laktotropen Zellen der Adenohypophyse gebildetes und pulsatil sekretierendes Proteinormon (121) und hat essentielle und elementare Funktionen im menschlichen Organismus; unter anderem die Entwicklung des Brustdrüsenepithels während der Schwangerschaft (122) sowie Aufrechterhaltung der Homöostase, usw. (123). Des Weiteren setzt das Hormon die Laktogenese in Gang und ist ebenfalls für die Aufrechterhaltung beziehungsweise Bewahrung dieser zuständig; die Prolaktin-Sekretion steht unter dem Einfluss des Dopamins, welches als Inhibitor fungiert; Thyrotropin-freisetzendes Hormon (TRH) fördert die Freisetzung als positiver Regulator (122) (123). Der Prolaktinspiegel bei Frauen liegt durchschnittlich bei 13 ng/ml im Serum (124). In der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit kommt es zum physiologischen vorübergehenden Anstieg der Prolaktinkonzentration im Serum (122) und kann während der Schwangerschaft durch die Östrogenwirkung (Östrogen und Progesteron fördern ebenfalls die Prolaktinausschüttung (125) auf das 10 bis 20-fache der Referenznorm) steigen (78). Einige andere Faktoren (Tumore im Bereich der Hypophyse, Stress, Trauma (126) sowie proteinreiche Nahrungsmittel, Hypoglykämie oder Koitus (127)) können zur vermehrten Freisetzung des Hormons führen. Die Bestimmung des Spiegels des Hormons sollte bevorzugt morgens und nüchtern erfolgen und zwar mindestens 2 Stunden nach dem Schlaf (128).

2.7.2 ÖSTRADIOL

Östradiol ist ein Steroidhormon, es entsteht aus der Synthese von Cholesterin und gehört zur Familie der Östrogene und gilt als das wirksamste der Familie und hat die höchste Affinität zu den Östrogenrezeptoren (129). Der Bildungsort des Moleküls sind die Ovarien, jedoch werden Östrogene in der postmenopausalen Zeit oder bei Männern oder während der Schwangerschaft (Plazenta) in extragonadales Gewebe wie Adipozyten, Nebennierenrinde produziert (130). Die primäre Rolle des Hormons ist die Regulation der Fortpflanzungsgewebe, sexuelle Differenzierung, Förderung der Bewahrung der Knochendichte, Neuroprotektion, usw. (131) (132).

Schwankungen der Serumkonzentration von Östradiol ist mit Herz-Kreislauf-Störungen, kognitive Dysfunktion, Osteoporose, Apoplex und Mammakarzinom vergesellschaftet (132) (133). Es gibt Hinweise, dass Frauen mit hohem BMI höhere Konzentrationen von Östradiol haben, diese ist vermutlich auf den hohen Fettgehalt ihres Organismus zurückzuführen (133). Cantanwine et al. legten nahe, dass die Östradiol-Konzentration im Körper in den frühen Schwangerschaftswochen bei Präeklampsie-Schwangeren höher war (134). Jedoch ist die Datenlage aktuell bezüglich der genauen Bedeutung und Konzentrationsverhältnisse des Hormons in der Schwangerschaft in der Literatur widersprüchlich, da viele andere Studien das Gegenteil bewiesen (135) (136) (137) (138) (139). Der Plasmaspiegel von Östradiol steigt stetig und kontinuierlich während der Schwangerschaft an und erreicht das Maximum am Ende dieser (140).

2.7.3 PROGESTERON

Progesteron ist ein Steroidhormon (141), das wichtigste Molekül der Gestagene (142). Produktionsort des Hormons sind das Corpus Luteum und die Nebennieren (143). Während der Schwangerschaft ist die Hauptquelle der Progesteron-Synthese ab circa der achten Schwangerschaftswoche die Plazenta (144). Die komplexe Hypothalamus-Hypophyse-Achse reguliert die Ausschüttung des Progesterons und Östrogens (143).

Progesteron ist zuständig für die Etablierung, Beibehaltung und Entwicklung der Schwangerschaft, unter anderem durch Inhibierung des Muskeltonus des Uterus (144) (145) (146). Es ist somit für die Fortpflanzung essentiell. Siew et al. zeigten in einer großen randomisierten kontrollierten Studie, dass das Auftreten von spontanen Aborten mit niedrigem Serumprogesteron-Wert zusammenhängt (147). Diese Erkenntnis konnte von vielen anderen Wissenschaftler bestätigt werden unter anderem Lek et al. (148), Arck et al. (149), Ku et al. (150). Einige Studien zeigten hohe Wirksamkeiten der Progesteron-Therapie bei Frauen mit habituellem oder drohendem Abort (151) (145). Es ist ebenso bekannt, dass vaginal appliziertes Progesteron das Risiko einer Frühgeburt bei Schwangeren mit Zervix-Insuffizienz im mittleren Trimester und die perinatalen Ergebnisse verbessert (152). Ferner sind die Bedeutung der schützenden Effekte auf das Zerebrum und die Stärkung der neuronalen Myelinisierung nachgewiesen (153).

Die Funktion des Progesterons geht jedoch über die Schwangerschaft hinaus, das Hormon ist an der Steuerung der Menstruation, Wachstum des Uterus, Entwicklung des Brustdrüsenepithels, Sexualverhalten, usw. zuständig (154) (155).

Es gibt Hinweise, dass sowohl Östradiol als auch Progesteron scheinbar blutdrucksenkende Einflüsse auf den Organismus sowie eine protektive Wirkung auf kardiovaskuläre und renale Erkrankungen haben (156) (157). Ebenso wurde eine mögliche oxidative Funktion der Östrogene während der Schwangerschaft beschrieben (158). Basierend auf der aktuellsten wissenschaftlichen Studie darf Progesteron nicht nur als Regulator des weiblichen Zyklus oder Hormonschwangerschaft gesehen werden (143). Die Aktivität des Hormons in verschiedenen Abläufen des Organismus mit teilweise noch nicht gänzlich geklärter Rolle macht das Hormon interessant für weitere Forschungen.

2.7.4 HCG

HCG ist ein von spezialisiertem Trophoblasten-Gewebe der Plazenta gebildetes Peptidhormon bestehend aus zwei Untereinheiten (alpha und beta) (159) (160). Die Funktionen des Hormons während der Schwangerschaft ist zu Beginn die Aufrechterhaltung des Corpus luteum (161), die Anregung der Progesteronproduktion zur Bewahrung der Gravidität sowie die Förderung von Uterus- und Nabelschnurwachstum (162), ebenso die regelrechte und adäquate Stimulation der Plazentaentwicklung (163). Das β -HCG kann laborchemisch ebenfalls als Schwangerschaftstest im Harn oder Serum, als Tumormarker (HCG beeinflusst die Tumorbildung und das Metastasenwachstum bei bestimmten gynäkologischen oder Keimdrüsen-Neoplasien) bestimmt werden; das Hormon kann zudem als Marker fungieren, um den Verlauf oder das Wachstum eines malignen Tumors zu kontrollieren (164). Die Konzentration des β -HCG erreicht zwischen der zehnten und zwölften Woche in der Schwangerschaft ihr Maximum und anschließend allmähliche Abfall des Serumspiegels (159).

Es gibt eine Fülle von Studien, die über die Rolle von HCG bei der Entstehung der Präeklampsie berichten unter anderem die Arbeit von Taché et al. (165). Dabei scheinen hohe Werte von HCG in Begleitung mit hohem Serumspiegel von Alpha-Fetoprotein (AFP) und Inhibin das Risiko von schwerer Präeklampsie vorherzusagen. Diese Ergebnisse scheinen mit Plazentastörungen zu korrelieren. Zhang et al. kamen ebenso im Jahr 2021 zu derselben Schlussfolgerung, dass erhöhter β -HCG-Konzentrationsindex im Serum im frühen zweiten

Trimenon höher waren als bei normalen Schwangeren (159). Oancea et al. legten nahe, dass hohe Konzentrationen im Blutspiegel von β -HGC-Werte im zweiten Trimenon in Begleitung von niedrigem Wert von PAPP-A-Spiegel ein höheres Risiko darstellt für Präeklampsie (166). Als weitere wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik kann zur Abschätzung fetaler Chromosomanomalien (Trisomie 21) die Konzentration im mütterlichen Serumspiegel von β -HCG und PAPP-A bei Screening-Untersuchungen in Kombination mit maternalem Alter, Messung der fetalen Nackentransparenz im ersten Trimenon untersucht werden (167). Das Feld der HCG-Biologie und HCG-Diagnostik sind wichtiger denn je bei möglichen Beteiligungen an verschiedenen Pathologien, Störungen und diagnostischen Maßnahmen in der Medizin. Weitere potenzielle bzw. Wirkungen auf den Organismus beschäftigen Forschern immer noch rund um den Globus.

2.8 BLUTDRUCKWERTE

Der arteriell gemessene Blutdruck in mmHg untersteht Beeinflussungen von Umwelt, äußeren Reizen, Erkrankungen, Organismus, usw. (168). Die indirekte mechanische oder manuelle Messung nach Riva-Rocci-Methode über die auskultatorischen Korotkoff-Geräusche ist der universelle Goldstandard und gibt Auskunft über systolische und diastolische Werte (168). Die Auswahl sowie die Position der Manschetten-Größe ist essentiell und maßgebend für genaue Messungen (168). Klinisch besteht ebenfalls die Möglichkeit zur invasiven Messmethode oder direkte Messung genannt (Methode mit Statham-Druckwandler); solche Verfahren werden jedoch aber für die intensivmedizinische Überwachung oder bei intraoperativen Erfassungen angewandt (78).

2.9 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Die Veränderung der Serumspiegel von bestimmten Hormonen postpartal im Verhältnis zu arteriellem Blutdruck, BMI und Alter bei Präeklampsie-Patientinnen und einer Kontrollgruppe mit Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften soll ermittelt werden. Die Ätiopathogenese der Präeklampsie gilt weiterhin als ungeklärt. Klar gibt es aktuell nach neuen Erkenntnissen viele Anhaltspunkte über die Entstehung der Erkrankung, dennoch ist der Verlauf der Erkrankung oft unübersehbar und schwer einschätzbar und das gilt ebenfalls für die postpartale Entwicklung. Die langfristigen Komplikationen auch nach Jahren stehen im Fokus und bedürfen weiteren wissenschaftlichen, evidenzbasierten Studien. Endokrine Erkrankungen verursachen eine große Zahl der sekundären Hypertonien (190). Die Entstehung und die Erhaltung der Schwangerschaft sowie die einsetzenden Wehen bei der Geburt unterstehen hormonellen Steuerungen. Das sind unter anderem Östrogene, Progesteron und HCG. Die Plazenta ist während der Schwangerschaft ein Bildungsort verschiedener Hormone (193) (140), die unterschiedliche und wichtige Aufgaben im Organismus der Schwangeren erfüllen. Ferner ist bekannt, dass das Alter oder der BMI als Risikofaktoren für die Entwicklung der Krankheit fungieren können und inwieweit diese die Produktion des Prolaktins oder den raschen postpartalen Abfall von Östradiol, Progesteron und β -HCG beeinträchtigen oder fördern, sollte genauer untersucht werden. Sind die Veränderungen des Serumspiegels der o. g. Hormone bei Präeklampsie-Patientinnen und bei gesunden Wöchnerinnen äquivalent? Sind Korrelationen feststellbar zwischen den postpartalen Serumspiegel von Östradiol, Progesteron und β -HCG mit arteriellen Blutdrücken, Alter und BMI? Es ist schon lange bekannt von Struman et al., dass Prolaktin die Angiogenese und die Vasokonstriktion fördern (169). Zhang et al. zeigten in einer groß angelegten Studie, dass ein hohes Risiko zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei hohem Prolaktinspiegel im Serum bei nicht schwangeren Frauen besteht (170). Leanos-Miranda et al. stellten erhöhte renale Elimination von Prolaktin bei Patientinnen mit Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie im Vergleich zur gesunden Schwangeren fest und zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen Serumspiegel von Prolaktin und Bluthochdruck in der Schwangerschaft (171). Inwiefern beeinflusst der Prolaktin-Serumspiegel postpartal die arteriellen Blutdrücke?

Es erfolgten Blutdruckmessungen (4 x täglich). Die unten genannten Hormone wurden im Serumblut der Probandinnen am Entbindungstag, am ersten und dritten postpartalen Tag bestimmt.

- Prolaktin
- Östradiol
- Progesteron
- β -HCG

3 PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL UND METHODIK

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

3.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Das Kollektiv des retrospektiven Teiles dieser Arbeit wurde aus der Blutbank der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes ausgesucht. In dem Zeitraum von Juli 2014 bis April 2016 rekrutierten die Abteilung 30 Schwangere mit Präeklampsie. Vor der Rekrutierung erfolgte eine Genehmigung von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kennnummer: 249/13). Die 30 Studienteilnehmerinnen wurden damals vor der Teilnahme vorschriftsgemäß aufgeklärt und eine schriftliche Zustimmung zur Partizipation an wissenschaftliche Arbeit wurde ebenso eingeholt. Die Diagnose der Präeklampsie-Patientinnen der retrospektiven Gruppe wurde durch eine arterielle Hypertonie mit systolischen Werten ≥ 140 mmHg und diastolischen Werten ≥ 90 mmHg festgestellt und ist mit mindestens einer Organmanifestation (z. B. eine Proteinurie ≥ 300 mg/24h) beteiligt (24).

Vor der Zusammenstellung der Kontrollgruppe wurde eine Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kennnummer: 127/21) erteilt. Diese Gruppe bestand aus 20 Frauen mit unauffälligen Schwangerschaften und Wochenbettverläufen. Diese wurde in dem Zeitabschnitt von April 2021 bis Juli 2021 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes selektiert. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der prospektiven Studie war nach umfassender Aufklärung der Schwangeren ihre handschriftlichen Zustimmung. Eine Kopie des Aufklärungsprotokolls wurde den Probandinnen ausgehändigt. Die Aufklärungsprotokolle wurden dokumentiert und aufbewahrt.

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe:

- Gesunde Schwangere ohne bekannte Vorerkrankungen
- Patientinnenalter ≥ 18
- Schriftliches Einverständnis
- Patientin mit Einlingsgravidität

Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe:

- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
- Essentielle Hypertonie
- Schwerwiegende Vorerkrankungen (z. B. Niere oder Leber)
- Schwangere mit erhöhten Leber- und Nierenwerten
- Patientinnenalter < 18

Einschlusskriterien der Präeklampsie-Gruppe:

- Schwangeren mit PE-Diagnose (Definition nach der DGGG-Leitlinie) (24)
- Patientinnenalter ≥ 18
- Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien der Präeklampsie-Gruppe:

- Schwangeren mit unauffälligen Schwangerschaft- und Wochenbett-Verlauf
- Patientinnenalter < 18

Es wurden folgende Kriterien für beide Gruppen erhoben:

- Schwangerschaftsentstehung (ICSI, IVF oder spontan)
- Maternaler BMI zum Zeitpunkt der Geburt
- Maternales Alter bei der Entbindung

- Zahl der Gravidität und Parität
- Gestationsalter bei der Entbindung
- Erkrankungen der Schilddrüse

3.1.2 DATENAUSWERTUNG

Die Aufzeichnung und Bearbeitung der Daten erfolgte über das Klinikinformationssystem (SAP R/3 IS-H/i.s.h.med) des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS). Die laborchemischen Ergebnisse der Untersuchungen und die gespeicherten elektronischen Akten konnten dadurch analysiert und bewertet werden. Ebenfalls erfolgten Bewertungen bzw. Datenentnahmen bei stationären Probandinnen aus den vorliegenden Akten. Anschließend wurden die Daten mit Hilfe von Microsoft® Excel® (Version 16.55 (21111400)) ausgewertet.

3.2 MATERIAL UND METHODEN

3.2.1 MATERIALEN

Die Serumblutproben der Präeklampsie-Gruppe wurde wie oben erwähnt aus der Blutbank der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes ausgesucht (Zeitraum: zwischen Juli 2014 bis April 2016) und sind nach der Entnahme (10 Minuten bei 4 °C und 2500 g) mit dem Gerät des Herstellers Hettich Zentrifuge, Typ Rotixa / RP-Modell® zentrifugiert worden und anschließend mit der Pipette der Marke Eppendorf Research® pipettiert und in die verschlossenen Reagenzgefäße (1,5 ml) der Firma SARSTEDT AG & Co. KG aufgefüllt und anschließend in den Ultratiefkühlschränken (-80 °C) der Firma Thermo Fischer Scientific Inc. (Model: 906) eingefroren. Zur Bestimmung der Hormonwerte wurden diese aus dem Tiefkühlschrank herausgenommen, auftauen gelassen und danach zum Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes zur Bearbeitung gesandt (Bearbeitung durch das Personal des Zentrallabors). Die laborchemischen Nieren- und Leberwerte wurden der elektronischen Akte entnommen. Die Blutdruckwerte der Probandinnen wurden prä- und postpartal über mehrere Tage gemessen und diese wurden in den jeweiligen Akten dokumentiert. Parallel wurden Schwangere im dritten Trimester ihrer Gravidität während der stationären Behandlung bei der Entbindung ihrer Kinder rekrutiert. Die venöse Blutprobengewinnung erfolgte unter sterilen Bedingungen am Entbindungstag (1 x Lithium-Heparin- und 1 x Serum-Gel-Monovette à 7,5 Milliliter, Hersteller SARSTEDT AG & Co. KG) unmittelbar nach der Geburt, am ersten und dritten postpartalen Tag jeweils zwischen 8-10 Uhr mit je einer Serum-Gel-Monovette à 7,5 Milliliter (Hersteller SARSTEDT AG & Co. KG). Anschließend wurden die Probe direkt zum Zentrallabor des UKS zur Analyse (durch das Zentrallaborpersonal) gesandt. Gleichzeitig wurde an allen genannten Tagen viermal täglich (morgens, mittags, nachmittags und abends) der Blutdruck durch das Personal der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes gemessen und in den stationären Akten protokolliert.

3.2.2 GERÄTE

Blutdruckmessgeräte

Die Geräte für die Messung der Blutdruckwerte sind von der Firma Erka®. Die Messungen wurden durch das pflegerische und ärztliche Personal der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes

durchgeführt. Die Geräte funktionieren nach dem pneumatischen Prinzip der Riva-Rocci. Für diese Arbeit erfolgten indirekte Messungen der postpartalen Blutdrücke unter der Berücksichtigung der empfohlenen Kriterien (siehe Kapitel 2.3.6).

Cobas® e 801 von Roche®

Zur Bestimmung der Hormonwerte wurde das Cobas® e 801 von Roche® durch das Personal des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes mit der Softwareversion 06-06 verwendet. Es handelt sich um immunologische Tests (In-Vitro), basierend auf Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA). Im Kapitel 3.3 wird die verwendete Methode zur Bestimmung der Hormone erläutert.

3.3 METHODEN DER PROBEANALYSE

3.3.1 PROLAKTIN PROBENBESTIMMUNG

Der Elecsys Prolactin II von Roche® wurde zur Analyse der Prolaktin-Werte im Blutplasma verwendet. Der Test dauerte 18 Minuten und unterlief zwei Inkubationsphasen, wobei ein monoklonaler Prolaktin-spezifischer Antikörper in der ersten Inkubationsphase zur Bildung eines ersten Komplexes verwendet wird; in der zweiten Inkubation wird ein Sandwichkomplex gebildet (Beipackzettel ROCHE Diagnostics 2017); zunächst wird ein monoklonaler Prolaktin-spezifischer Antikörper, welcher mit Ruthenium-Komplex markiert ist, appliziert und danach werden Mikropartikel, die mit Streptavidin beschichtet sind, hinzugegeben (Beipackzettel ROCHE Diagnostics 2017); der Sandwichkomplex wird durch die Biotin-Streptavidin-Interaktion an der festgebundenen Matrix fixiert (172). Das Reaktionsgemisch der Inkubationen wird in das Gerät zur Messung expediert (172). Anschließend wird eine Chemilumineszenzemission ausgelöst und mit dem Photomultiplier bestimmt (172). Durch eine Kalibrationskurve können die Ergebnisse ermittelt werden (172).

Zur Kalibrierung des Testes wurde das Prolactin II CalSet® genutzt. Eine lyophilisierte, gepufferte Matrix des Pferdeserums und zusätzliches rekombinantes menschliches Prolaktin bilden das Prolactin II CalSet mit zwei Konzentrationsfeldern (173). Das CalSet® wird mit zwei einsatzbereiten Lösungen mitgeliefert (173).

Die Qualitätskontrolle der Tests wurde durch das Zentrallabor des UKS nach Herstellerangabe und unter Beachtung der Richtlinien durchgeführt.

Die eingesetzten monoklonalen Antikörper sind hochspezifisch gegen Prolaktin gerichtet, es sind allerdings einige Interferenzen aufgrund einer Konzentrationsabhängigkeit durchaus möglich (174) (siehe Tabelle 1). Kreuzreaktionen sind nicht bekannt.

Komponenten	Getestete Konzentration
Bilirubin	$\leq 513 \mu\text{mol/L}$ bzw. $\leq 30 \text{ mg/dL}$
Hämoglobin	$\leq 0.932 \text{ mmol/L}$ bzw. $\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotin	$\leq 164 \text{ nmol/L}$ bzw. $\leq 40 \text{ ng/mL}$
Rheumafaktoren	$\leq 1100 \text{ IU/mL}$

TABELLE 1: MÖGLICHE INTERFERENZEN BEI PROLAKTINBESTIMMUNG (179)

Der Messbereich für Prolaktin durch das o. g. Verfahren liegt zwischen 2-10.000 $\mu\text{IU/ml}$ (189).

Der Referenzbereich des Zentrallabors des UKS für Prolaktin liegt bei nichtschwangeren Frauen zwischen 102-496 $\mu\text{IU/ml}$ (175) (physiologisch ist mit hoher Konzentrierung der Werte während Schwangerschaft, Stillzeit oder postnatal zu rechnen).

3.3.2 ÖSTRADIOL PROBENBESTIMMUNG

Zur Feststellung der Östradiol-Konzentrationen im Blutserum wurde im Zentrallabor des UKS der Elecsys Estradiol III von Roche® benutzt. Wie für Prolaktin ist das Verfahren ein immunologischer In-vitro-Test und wird in dem Cobas® e 801 vorgenommen. Die dafür benötigte Methodik beinhaltet zwei nacheinander laufende Inkubationsphasen und beruht auf dem Wettbewerbsprinzip (176). Zwei Östradiol-spezifische biotinylierte Antikörper werden mit 15 μl der Probe nach Inkubation gemischt und es kommt zur Bildung von Immunkomplexen (Beipackzettel von Roche Diagnostics, 2020). In der zweiten Phase kommt es zur Formung eines Antikörper-Hapten-Komplexes durch das Hinzufügen von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln und einer mit Ruthenium-Komplex gekennzeichnete Variante des Östradiols (176). Die entstandene chemische Komposition wird zur Bestimmung in das Gerät expediert. Durch eine Kalibrationskurve können die Ergebnisse ermittelt werden, nachdem eine Chemilumineszenzemission durch Spannung hervorgerufen und mit dem Photomultiplier bestimmt wurde (176).

Das Estradiol III CalSet, welches zur Kalibrierung eingesetzt wird, ist ein lyophilisiertes menschliches Serum mit zugefügtem Östradiol in zwei Konzentrationsfeldern (176) (177). Die

Probematerialien enthalten 4 x 1.0 ml gebrauchsfertige Lösungen; Östradiol (künstlich hergestellt) in 2 Messzonen (73 Pikomol/Liter oder 20 Pikogramm/Milliliter und 7340 Pikomol/Liter oder 2000 Pikogramm/Milliliter) (177).

Die Qualitätskontrolle der Tests wurde durch das Zentrallaborpersonal nach Herstellerangabe und unter Beachtung der Richtlinien durchgeführt. Mögliche Restriktionen der Analyse sind bekannt und sind von der Konzentration bestimmter Stoffe abhängig: Bilirubin, Hämoglobin, Intralipid, Biotin, Rheumafaktoren, IgG, IgA, IgM, Albumin (178). Es sind mögliche Kreuzreaktivitäten mit anderen Steroidhormonen bei dem Test bekannt (178) (siehe Tabelle 2).

Substanz	Kreuzreaktivität (%)	Additive Konzentration ng/mL
6- α -Hydroxyestradiol	102	1
4-Hydroxyestradiol	3.073	10
Aldosteron	n. n. ^{d)}	100
Androstendion	0.005	100
Equilin	0.032	100
Estriol	0.325	100
Estron	0.761	100
Estron-3 β -glucuronid	0.001	100
Estron-3-sulfat	0.001	100
Ethisteron	0.006	100
Norethindronacetat	n. n.	100
Pregnenolon	n. n.	100
Progesteron	n. n.	100
2-Methoxyestradiol	0.028	100
17 β -Estradiol-3,17-sulfat	n. n.	100
17 β -Estradiol-3- β -D-glucuronid	0.007	100
17 β -Estradiol-17- β -D-glucuronid	n. n.	100
17 β -Estradiol-3-glucuronid-17-sulfat	0.002	100
17 β -Estradiol-3-sulfat-17-glucuronid	0.006	100
17 β -Estradiol-3-sulfat	0.014	100
17 β -Estradiol-17-valerat	0.059	100
17 β -Estradiol-17-sulfat	0.016	100
2-Hydroxyestradiol	0.053	100

Substanz	Kreuzreaktivität (%)	Additive Konzentration ng/mL
17-Hydroxyprogesteron	n. n.	100
17- α -Ethinylestradiol	0.279	200
Cortisol	0.004	200
Cortison	0.002	200
Tamoxifen	n. n.	200
Chlomiphen	n. n.	250
Prednisolon	n. n.	1000
Danazol	n. n.	10000
DHEA-S	n. n.	10000
Mesterolon	n. n.	10000
Testosteron	n. n.	10000
5- α -Dihydrotestosteron (DHT)	n. n.	10000
5-Androsten-3 β ,17 β -diol	n. n.	10000

d) n. n.: nicht nachweisbar

TABELLE 2: MÖGLICHE KREUZREAKTIONEN BEI ÖSTRADIOL (178)

Die Referenzbereiche des Zentrallabors des UKS für Östradiol Schwangeren sind wie folgt (180):

154 - 3243 Pikogramm/Milliliter (1. Schwangerschaftsdrittel)

1561 - 21280 Pikogramm/Milliliter (2. Schwangerschaftsdrittel)

8525 - >30000 Pikogramm/Milliliter (3. Schwangerschaftsdrittel)

3.3.3 PROGESTERON PROBENBESTIMMUNG

Progesteron wurde durch Elecsys Progesteron III im Blutplasma bestimmt. Das Verfahren beruht wie oben bereits erwähnt, auf der Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) und die Durchführung erfolgt an Cobas® e 801. Die Verfahrensweise basiert auf einem Kompetitionsprinzip mit einer Testzeit von 18 Minuten (181). Eine erste Durchmischung der Probe (12 μ l) mit einem Progesteron-spezifischen biotinylierten Antikörper wird vorgenommen, es kommt anschließend gemäß der Konzentration der Stoffprobe zur Bildung eines Immunkomplexes (181). Streptavidin wird anschließend hinzugegeben und es kommt zur Bildung eines Komplexes (181). Die weiteren Schritte laufen wie bei Östradiol (s. o.) ab.

Eine Ermittlung der Konzentration jeder Probe erfolgt je nach Modus in nmol/l, ng/ml oder μ g/l; 0.159-191 nmol/l bzw. 0.05-60 ng/ml (Beipackzettel Roche Diagnostics, 2020).

Die Referenzbereiche des Zentrallabors des UKS für Progesteron für Schwangere sind wie folgt (182):

11.0 - 44.3 Nanogramm/ Milliliter (1. Trimenon)

25.4 - 83.3 Nanogramm/ Milliliter (2. Trimenon)

58.7 - 214 Nanogramm/ Milliliter (3. Trimenon)

Restriktion der Analyse durch nachstehend genannte Moleküle bei bestimmten Konzentrationen sind bekannt: Bilirubin, Hämoglobin, Intralipid, Biotin, Rheumafaktoren, IgG, IgA, IgM. Für den Elecsys Progesterone III Test sind bestimmte Kreuzreaktionen bekannt, ermittelt bei Progesteron-Werten von etwa 0.3 Nanogramm/Milliliter und 5 Nanogramm/Milliliter (182) (siehe Tabelle 3).

Substanz	Additive Konzentration ng/mL	Kreuzreaktivität (%)
Androstendiol	4000	0.001
Androstendion	80	0.107
Aldosteron	1000	0.003
Allopregnanolone	2000	0.347
Corticosteron	200	0.921
Cortisol	20000	0.006
Danazol	100000	0.001
DHEA-S	16000	n. n. ^{o)}
Norgestrel	1000	0.011
Estradiol	400	n. n.
Ethisteron	1000	0.001
Ethinodiol-Diacetat	1000	n. n.
Medroxyprogesteron	5000	0.004
Norethindron	1000	0.004
Norethindronacetat	1000	0.008
Testosteron	2000	0.069
21-Desoxycortisol	2000	0.067
11-Desoxycorticosteron	600	3.92
11-Desoxycortisol	6000	0.015
5- α -Dihydrotestosteron	20	n. n.
5- β -Dihydroprogesteron	240	0.366
Pregnenolon	16000	0.410

Substanz	Additive Konzentration ng/mL	Kreuzreaktivität (%)
Pregnanolon	2000	0.145
Medroxyprogesteron-acetat	1000	0.003
6 α -Methylprednisolon	1000	0.003
17 α -Hydroxypregnenolon	2000	0.009
17 α -Hydroxyprogesteron	2000	0.066
20 α -Hydroxy-4-pregnen-3-on	250	0.86

d) n. n.: nicht nachweisbar

TABELLE 3: MÖGLICHE KREUZREAKTIONEN BEI PROGESTERON (183)

Das Progesterone III CalSet wird zur Adjustierung des Gerätes benötigt und ist ein lyophilisiertes Humanserum mit zugesetztem Progesteron (pflanzlich); zwei Lösungen und Kalibratoren sind dafür notwendig (182).

Die Qualitätskontrolle der Tests wurde durch das Zentrallabor nach Herstellerangabe und unter Beachtung der Richtlinien durchgeführt.

3.3.4 β -HCG PROBENBESTIMMUNG

Durch die Verwendung von Elecsys HCG+ β , bestehend aus einem Sandwichprinzip, konnten die β -HCG-Werte im Blutserum der Probandinnen bestimmt werden. Die Dauer des Testes beträgt 18 Minuten (Beipackzettel Roche Diagnostics, 2020). Eine Bildung eines Sandwich-Komplexes ist in den ersten Phasen des Testes erforderlich (184). Zur Bildung des Komplexes werden 6 μ l Probe, biotinylierte monoklonale HCG-spezifische Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex gekennzeichneter monoklonaler HCG-spezifischer Antikörper gemischt (Beipackzettel, Roche Diagnostics, 2020). Die weiteren Prozesse laufen wie bei Prolaktin ab (184).

Zur Kalibration wird das HCG+ β -CalSet, welches aus menschlichem Serum mit beigesetztem HCG besteht, benötigt (185).

Die Kontrolle der Qualität der Tests wurde durch das Personal des Zentrallabors nach Herstellerangabe und unter Beachtung der Richtlinien durchgeführt. Das Cobas® e 801 berechnet automatisch die Konzentration jeder Probe entweder in mIU/ml oder in IU/l (186).

Die über die zu messende Grenze steigenden HCG-Konzentrationen beziehen eine Dilution durch „Diluent Universal“ (186). Das Gerät berücksichtigt die Dilution und die erneute Kalkulation erfolgt selbstständig (186). Nicht messbare Ergebnisse sind als < 0.200 mIU/ml bzw. > 10000 mIU/ml gekennzeichnet (186).

Referenzwerte des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes sind wie folgt (187):

< 1 mIU/ml bei Nicht-Schwangeren

Mehrere Moleküle können bis auf eine errechnete Konzentration als Interferenzen fungieren (188). Das sind: Bilirubin, Hämoglobin, Intralipid, Biotin, Rheumafaktoren. Spezifität: drei Substanzen: LH, FSH und TSH (siehe Tabelle 4) lösen mögliche Kreuzreaktion aus.

Substanz	Additive Konzentration mIU/mL	Kreuzreaktivität %
LH	4000	n. n. ^{d)}
FSH	4000	0.1
TSH	2000	n. n.

d) n. n. = nicht nachweisbar

TABELLE 4: MÖGLICHE KREUZREAKTIONEN BEI β -HCG (188)

3.4 STATISTISCHE METHODEN

Das Studiendesign ist eine retrospektive Querschnittsstudie mit prospektiv erhobenen Daten in einer Kontrollgruppe.

Fallzahl

Die Anzahl von 30 Fällen ergab sich als die Anzahl, der im Zeitraum von Juli 2014 bis April 2016 an der Frauenklinik des UKS vorhandenen Fälle. Die Anzahl der 20 prospektiv erhobenen Kontrollen wurde gemäß der freien Kapazitäten der Frauenklinik gewählt.

Die selektierte Fallzahl von 30 Fällen in der retrospektiven Gruppe und 20 Fällen in der Kontrollgruppe war ausreichend um moderate Effektstärken $\delta \geq 0,8$ mittels eines zweiseitigen, zwei-Stichproben t-Tests unter der Annahme gleicher Varianzen zum Signifikanzniveau α von 5% zu testen. Die Testgüte $(1-\beta)$ betrug hier jeweils $\geq 80\%$.

Methoden

Dies war eine retrospektive Studie mit rein explorativer Fragestellung. Daher wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau α von 5% gewählt. Wie für explorative Studien angemessen, wurde das Signifikanzniveau nicht für die Multiplizität der statistischen Tests korrigiert. Gemäß dem Intention-to-Treat Prinzip wurden alle Patientinnen, für die Daten vorlagen, in die statistische Auswertung eingeschlossen.

Alle Variablen wurden mit beschreibender Statistik untersucht. Für stetige Variablen wurden die Anzahl der nicht fehlenden Werte, Mittelwert und Standardabweichung sowie der Median und das erste und dritte Quartil bestimmt. Kategorielle Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Korrelationen zweier stetiger Variablen wurden auch mittels der nichtparametrischen Korrelationskoeffizienten von Spearman beschrieben. Zusätzlich wurden einzelne Variablen mit Boxplots, Scatterplots und Verlaufskurven graphisch dargestellt.

Für die ausgewählte Variable wurde die Nullhypothese

H_0 : Es besteht Gleichheit zwischen den Gruppen gegen ihre Alternative

H_1 : Es besteht einen Unterschied zwischen den getesteten Gruppen.

Für annähernd normalverteilte stetige Variablen wurde ein zwei-Stichproben t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen verwendet. Für offensichtlich nicht normalverteilte stetige Variablen wurde stattdessen der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test verwendet. Für kategoriale Variablen wurde der χ^2 -Test angewandt.

Software

Die statistische Analyse wurde mit RStudio Version 1.2.5042 und R Version 4.0.3 unter dem Betriebssystem Ubuntu 20.04 LTS durchgeführt. Hierbei kamen die R Pakete gtsummary und tidyverse zum Einsatz.

4 ERGEBNISSE

Klinische Charakteristik zwischen PE- und Kontrollgruppe

30 Schwangere wurden in dem retrospektiven Teil und 20 Probandinnen in der Kontrollgruppe eingeschlossen. 32 ± 5 war der Mittelwert des Alters in der PE-Gruppe gegenüber 31 ± 7 in der Kontrollgruppe, es bestand keine statistische Korrelation. Der BMI in der PE-Gruppe war höher und statistisch signifikant ($p = 0,030$). In der Präeklampsie-Gruppe waren 70% in ihrer ersten Schwangerschaft, in der Kontrollgruppe 15% und hier zeigte sich ebenso eine hohe statistische Relevanz mit einem p -Wert $< 0,0001$. In der Kontrollgruppe hatten 75 % der Frauen mindestens ein Kind vorher geboren, gegenüber 17 % in der PE-Gruppe. 25 Schwangere bzw. 83 % der Schwangeren in der PE-Gruppe waren Nullipara. Die Nulliparität lag in der Kontrollgruppe bei 5 Frauen bzw. 25 %, der statistische Zusammenhang bemaß sich mit einem p -Wert von $< 0,0001$. Im Schnitt dauerten die Schwangerschaften in der Kontrollgruppe länger ($p < 0,0001$).

Als wichtige Laborparameter, welche eine Rolle bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen spielen, wurden Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), beide als Leberparameter bekannt, im Blutserum mitbestimmt. Höhe Leberwerte wurde definiert als Werte > 35 U/l. Kreatinin, das als eines der wichtigsten Nierenwerte im klinischen Alltag gilt und in der Diagnose der Präeklampsie zur Beurteilung des Nierenversagens essentiell ist, wurde mitbestimmt. Ein Kreatinin-Wert $> 0,9$ mg/dl wurde als höher Wert festgelegt. All diese Parameter waren statistisch relevant und lagen in der PE-Gruppe höher. Alle Daten sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Klinische Charakteristik der Studienfälle

Charakteristik	Kontrollfälle N=20	PE-Fälle N=30	p-Wert
*Alter (Jahre)	31±7	32±5	NS
*BMI (Kg/m ²)	32.3±5.7	36.9±8.7	0.030
*SSW (Wochen)	38.7 (26.1-41.9)	34.4 (26.6-40.1)	<0.0001
*Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.12	0.7±0.16	<0.0001
*Alanin-Aminotransferase (ALT) (U/l)	11.50 (8-28) ^Φ	20.5 (8-392)	0.003
*Aspartat-Aminotransferase (AST) (U/l)	20 (15-34) ^Φ	31.5 (7-242)	0.018
†Gravida [N (%)]			
Erstgravida	3 (15)	31 (70)	<0.0001
≥ 2 Gravida	17 (75)	9 (30)	
†Para [N (%)]			
0 Para	5 (25)	25 (83)	<0.0001
≥1 Para	15 (75)	6 (17)	
†Gemini [N (%)]			
Nein	20 (100)	27 (90)	NS
Ja	0 (0)	3 (10)	
†Gestationsdiabetes [N (%)]			
Nein	15 (75)	27 (90)	NS
Ja	5 (25)	3 (10)	
†Symptome [N (%)]			
Nein	20 (100)	24 (80)	NS
Ja	0 (0)	6 (20)	
†Essentielle Hypertonie [N (%)]			
Nein	20 (100)	27 (90)	NS
Ja	0 (0)	3 (10)	
†Autoimmunerkrankungen [N (%)]			
Nein	18 (90)	30 (100)	NS
Ja	2 (10)	0 (0)	
†Hypothyreose [N (%)]			
Nein	18 (90)	21 (70)	NS
Ja	2 (10)	9 (30)	

*Ergebnisse werden in [Durchschnitt ± Standardabweichung] und p-Wert mit t-student test ermittelt. †: Ergebnisse werden gezeigt als [Median (Bereich)] und p-Wert wurde mit Mann-Whitney-U- Test ermittelt ‡: Ergebnisse werden als Zahl (%) und p-Wert wurde mit Chi-squared Test ermittelt. †: Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden Anzeichen: Kopfschmerzen, starkes Ödem, Schmerzen im Oberbauch und Sehstörungen . Φ: verfügbare Daten von 14 Kontrollfällen. N: Fallzahl. NS: Nicht signifikant.

TABELLE 5: KLINISCHE CHARAKTERISTIK DER STUDIENFÄLLE

Postpartale Blutdruckwerte bei Patientinnen in der Präeklampsie- und Kontrollgruppe

Sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte waren in der PE-Gruppe höher (siehe Abbildungen 5 und 6). In beiden Gruppen kommt es sukzessiv zum Abfall der Werte von Tag zu Tag. Es zeigte sich zudem eine relevante statistische Korrelation zwischen beiden Gruppen; $p < 0,0001$ an allen drei Tagen sowohl bei systolischen als auch bei diastolischen Werten. Das Verhältnis der Blutdrücke in der PE-Gruppe zeigte zwischen

4 Ergebnisse

Entbindungstag und Tag 1 einen statistischen Zusammenhang mit p -Wert von 0,032 und zwischen Entbindungstag und Tag 3 ebenfalls eine statistische Signifikanz mit p -Wert von 0,029. Es gab keine statistische Relevanz zwischen Tag 1 und 3. In der Kontrollgruppe korrelierten weder die systolischen noch die diastolischen Blutdruckwerte zwischen den einzelnen Tagen.

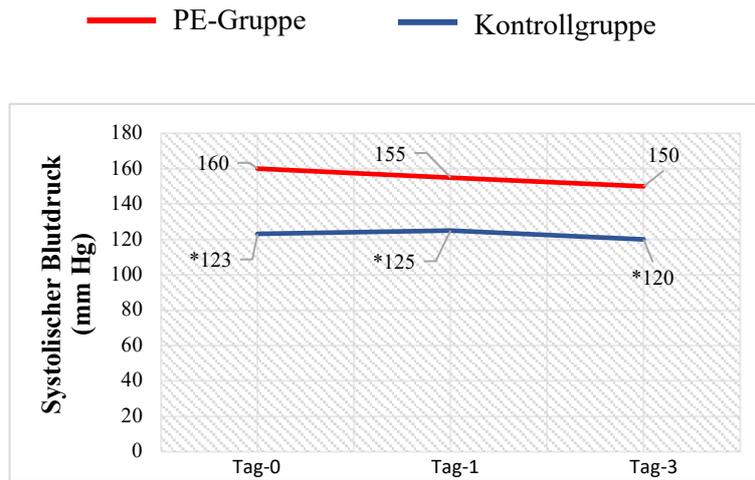


ABBILDUNG 5: VERLAUF SYSTOLISCHER BLUTDRUCKWERTE

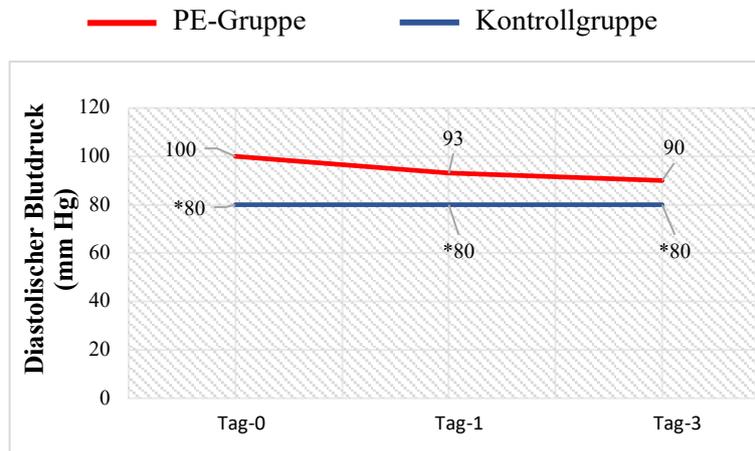


ABBILDUNG 6: VERLAUF DIASTOLISCHER BLUTDRUCKWERTE

Postpartale Hormonwerte bei Patientinnen in der Präeklampsie- und Kontrollgruppe

Das Verhalten der Hormonkonzentrationen von β -HCG, Östradiol und Progesteron im Serum zeigte ein ähnliches Muster in beiden Gruppen mit fallenden Werten von Tag zu Tag (siehe Abbildungen 7, 8, 9); dennoch wurden höhere Spiegel der o. g. Hormone an allen Tagen im Serum der Frauen mit Präeklampsie gemessen. Der Prolaktinspiegel lag im Schnitt höher in der PE-Gruppe mit leichter Abnahme am ersten Entbindungstag und blieb anschließend konstant. In der Kontrollgruppe konnte eine leichte Zunahme des Prolaktin-Spiegels am ersten Tag nach der Geburt beobachtet werden und am dritten postpartalen Tag eine leichte Abnahme der Werte (siehe Abbildung 10). Statistische Relevanz zwischen den Gruppen zeigte sich bei β -HCG am Entbindungstag mit p von 0,05, bei Progesteron am Entbindungstag und am ersten postpartalen Tag wurden p -Werte von 0,046 und 0,002 berechnet, bei Östradiol sind statistische Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe und PE-Gruppe ebenfalls zu entnehmen und zwar am ersten Tag nach der Entbindung mit p -Wert von 0,020 und p -Wert von 0,008 am dritten postpartalen Tag. Die dreimalige Bestimmung der Hormonwerte innerhalb der einzelnen Gruppen zeigte statistische Signifikanz für β -HCG, Progesteron und Östradiol. Für Prolaktin konnte keine statistische Relevanz sowohl in der PE-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe gezeigt werden. Bei Vergleich der zwei Gruppen korrelierte das Progesteron-Östradiol-Verhältnis an keinem Tag. Im Gegensatz dazu wurde eine hohe statistische Signifikanz innerhalb der Tage und Gruppen aufgezeigt. Zwischen Tag der Entbindung und erstem postpartalen Tag wurde p -Wert von $< 0,0001$ innerhalb der jeweiligen Gruppe gemessen. In der PE-Gruppe zeigte sich zwischen Entbindungstag und Tag 3 ein signifikanter p -Wert von 0,0001 und zwischen Tag 1 und 3 p -Wert von 0,046. In der Kontrollgruppe war ebenso eine statistische Signifikanz des Progesteron-Östradiol-Verhältnis am Tag der Entbindung und Tag 3 mit p von 0,012 zu erkennen. In der Abbildung 11 ist das Progesteron-Östradiol-Verhältnis innerhalb der Gruppen und der Verlauf während der drei Tage dargestellt. Das Vergleichen der weiblichen Hormonwerte in der PE-Gruppe am Entbindungstag zeigt hohe statistische Relevanz mit p -Wert 0,001 für Progesteron und $p = 0,000$ für Östradiol. In der Kontrollgruppe ist das Muster unterschiedlich, denn nur für Östradiol ist eine statistische Signifikanz festzustellen ($p=0,018$).

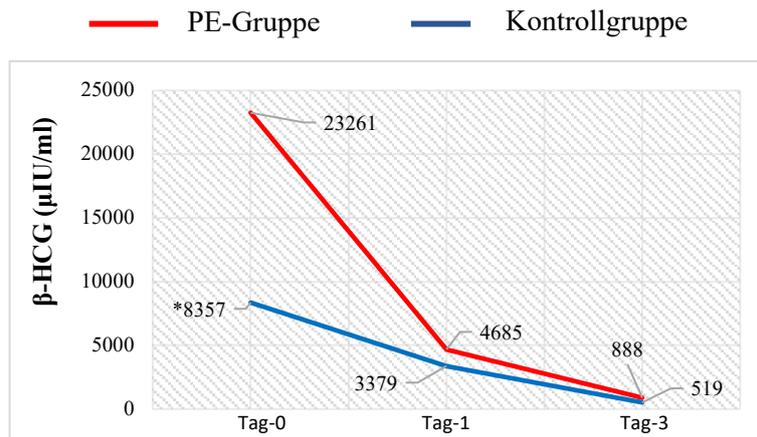


ABBILDUNG 7: VERLAUF β -HCG

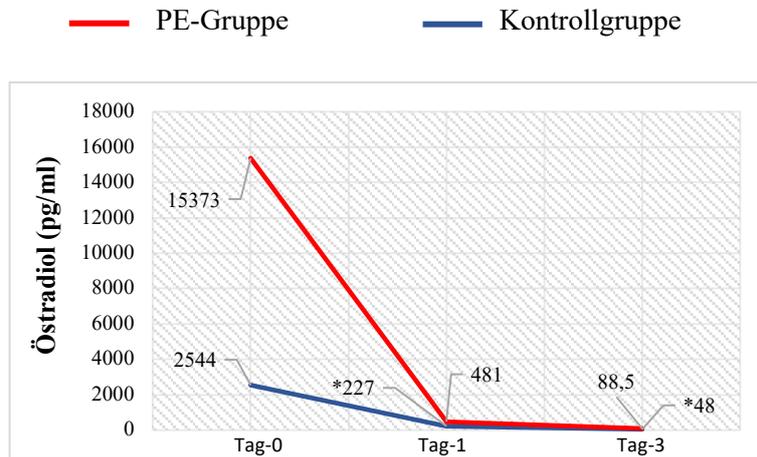


ABBILDUNG 8: VERLAUF ÖSTRADIOL

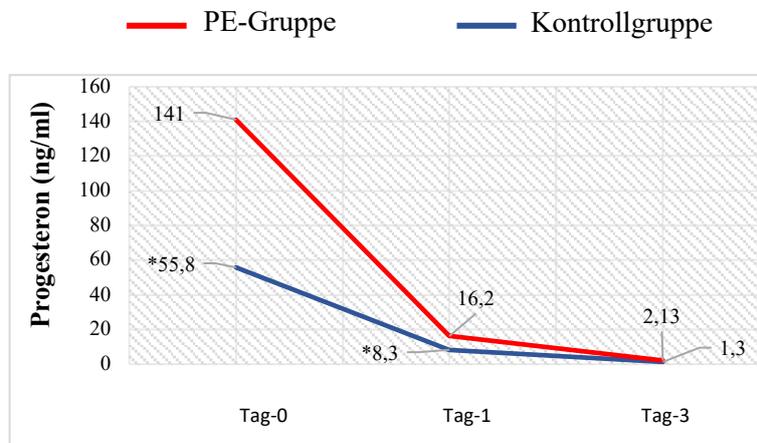


ABBILDUNG 9: VERLAUF PROGESTERON

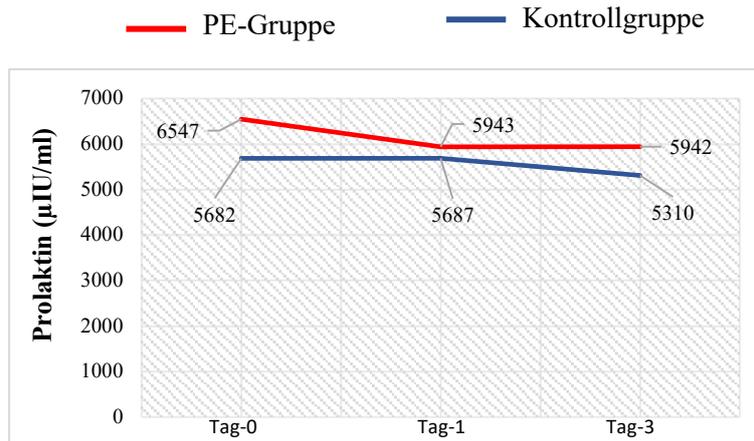


ABBILDUNG 10: VERLAUF PROLAKTIN

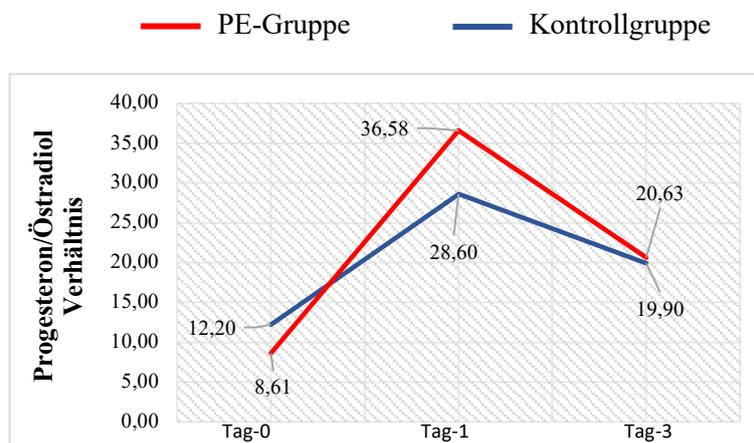


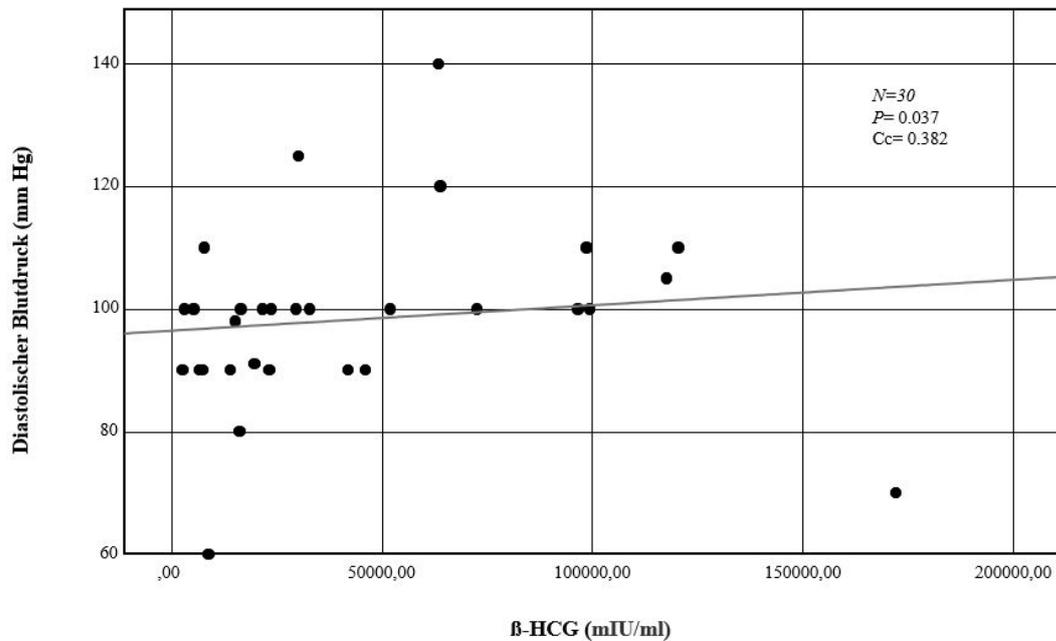
ABBILDUNG 11: VERLAUF PROGESTERON UND ÖSTRADIOL IM VERGLEICH

Korrelation zwischen Hormonspiegel und Alter, BMI, Schwangerschaftsalter am Entbindungstag und Blutdruckwerten bei PE- und Kontroll-Gruppe

Es zeigte in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen den zu bestimmenden Hormonen im Serum der Schwangeren mit oder ohne Präeklampsie und arteriellen Blutdrücken und zwar an allen drei Tagen. Eine Ausnahme galt für β -HCG im Verhältnis zu diastolischen Werten am Entbindungstag. Hier war ein relevanter Zusammenhang festzustellen mit p 0,037 (siehe Abbildung 12), je größer die Konzentration des β -HCG-Werts lag, desto höher wurden die diastolischen Blutdrücke gemessen. Das Alter der Schwangeren korrelierte statistisch nur in der Kontrollgruppe und nur bei Prolaktin-Werten am Entbindungstag. Es zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsalter und Hormonwerten von

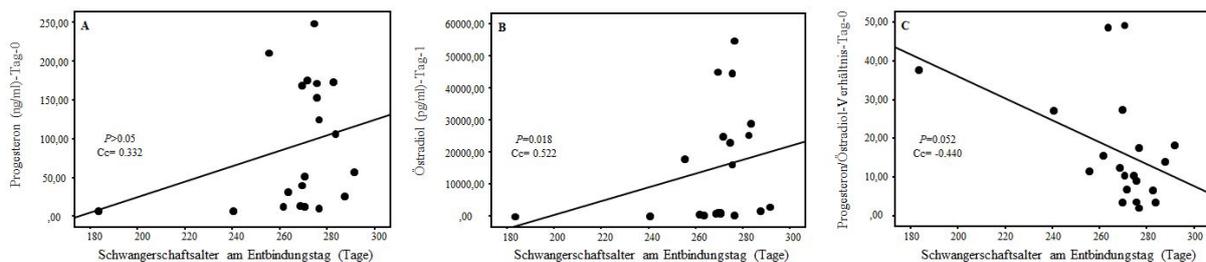
4 Ergebnisse

Östradiol am Tag der Entbindung sowohl in der Kontroll- als auch in der Präeklampsie-Gruppe (siehe Abbildung 13). Die Werte von Progesteron waren nur in der PE-Gruppe am Entbindungstag statistisch signifikant. Das Progesteron-Östradiol-Verhältnis korrelierte weder mit Alter, BMI, Schwangerschaftsdauer noch mit arteriellen Blutdrücken. Der BMI-Index stand mit den Hormonwerten ebenfalls weder in der Kontroll- noch in der PE-Gruppe in Verbindung.



Korrelation zwischen β -HCG-Hormonspiegel und diastolischen Blutdruckwerten bei PE am Entbindungstag
Cc: Korrelationskoeffizient, N: Fallzahl.

ABBILDUNG 12: KORRELATION ZWISCHEN β -HCG-HORMONSPiegel UND DIASTOLISCHEN BLUTDRUCKWERTEN BEI PE AM ENTBINDUNGSTAG



4 Ergebnisse

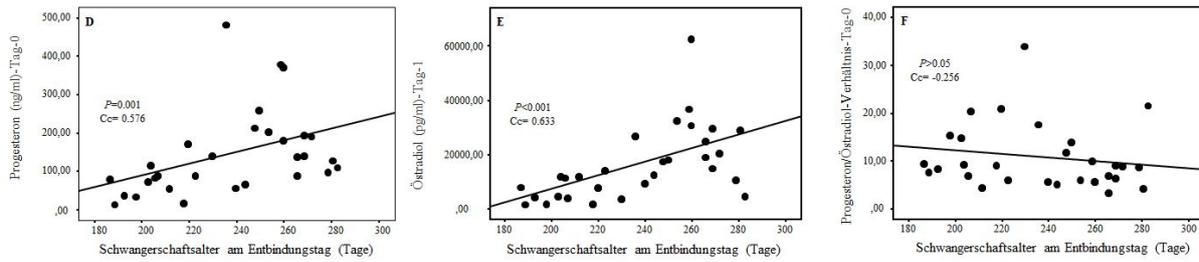
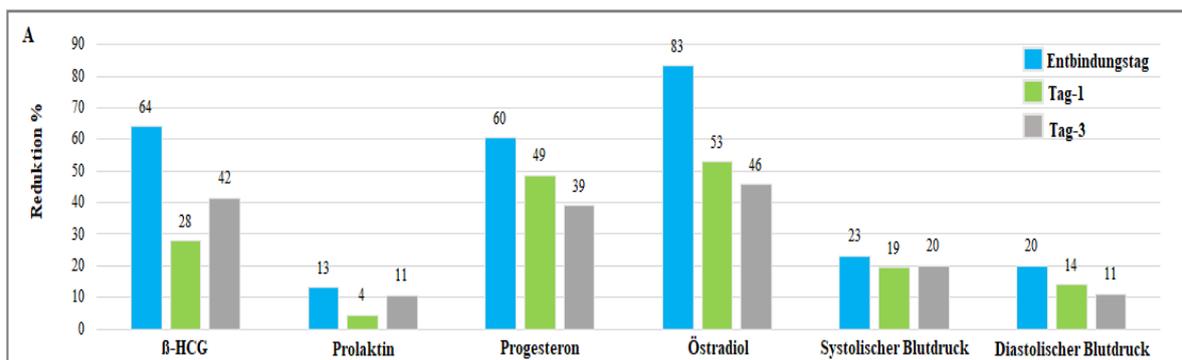


ABBILDUNG 13: SPEARMAN'N KORRELATION ZWISCHEN HORMONSPIEGEL VON PROGESTERON UND ÖSTRADIOL UND IHR VERHÄLTNIS MIT SCHWANGERSCHAFTSALTER BEI ENTBINDUNG IN 20 KONTROLLGRUPPEN-FÄLLEN (A, B, C) UND 30 PE-FÄLLEN (D, E, F) (CC: KORRELATIONSKOEFFIZIENT)

Wie oben erwähnt wurde, zeigten sich die Werte der vier genannten Hormone sowie der Blutdrücke in der PE-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die dargestellten Reduktionen sind in der Abbildung 14 zu finden. Hierbei zeigte sich die größte Reduktion bei den Hormonen am Entbindungstag bei Östradiol (80%). Unabhängig davon wurden am Entbindungstag die größten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen sowohl bei Hormonwerten als auch bei arteriellen Blutdruckwerten erhoben. Der Vergleich der einzelnen Tage miteinander in der PE-Gruppe zeigte die größte Reduktion zwischen Tag 3 und Entbindungstag und zwar bei allen Werten. In der Kontrollgruppe war ebenso die größte Reduktion zwischen Tag 3 und Entbindungstag, allerdings nur bei den Hormonwerten, bei den Blutdrücken zeigte sich ein anderes Verhalten (siehe Abbildung 14).



4 Ergebnisse

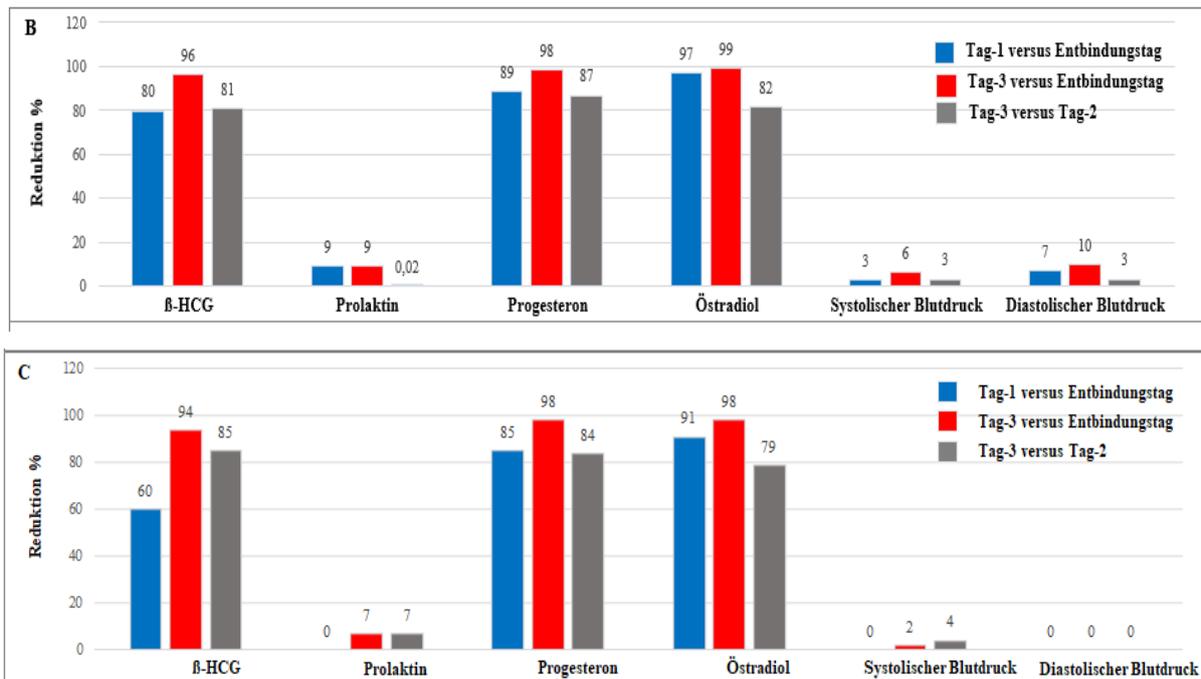


ABBILDUNG 14: : UNTERSCHIEDE ZWISCHEN HORMONSPIEGEL UND BLUTDRUCKWERTEN. A: REDUKTION DER HORMONSPIEGEL UND BLUTDRÜCKE IN 20 KONTROLLGRUPPENFÄLLEN VERSUS 25 PE-FÄLLE. B: REDUKTION DER HORMONSPIEGEL UND BLUTDRÜCKE BEI 25 PE-FÄLLEN AN UNTERSCHIEDLICHEN TAGEN. C: REDUKTION DER HORMONSPIEGEL UND BLUTDRÜCKE IN 20 KONTROLLGRUPPENFÄLLEN AN UNTERSCHIEDLICHEN TAGEN.

Vergleich Hormonwerte mit relevanter Diagnose innerhalb der Präeklampsie-Gruppe:

Wie oben bereits beschrieben wurde, kann Präeklampsie je nach Verlauf bzw. Schweregrad in verschiedene Kategorien unterteilt und bestimmte Diagnosen können festgestellt werden. Die statistische Bewertung innerhalb der PE-Gruppe mit 30 Frauen im Wochenbett lässt sich so darstellen: 64% der Probandinnen hatten einen schweren Verlauf, gegenüber 36% mit mildem Verlauf. 53% hatten IUGR-Feten, 23% entwickelten ein HELLP-Syndrom, 57% hatten eine späte Manifestation der Erkrankung, 43% eine frühe Manifestation. 17 Schwangere mit präeklampsischer Diagnose hatten eine unauffällige laborchemische Urindiagnostik gegenüber 8 Schwangeren mit relevanter Proteinurie vereinbart mit einer Nierenbeteiligung, bei 5 präeklampsischen Probandinnen wurde aufgrund der fulminanten Verläufe keine Proteinurie mitbestimmt. 20% der Schwangeren in der Präeklampsie-Gruppe entwickelten Symptome (Abbildung 15).

4 Ergebnisse

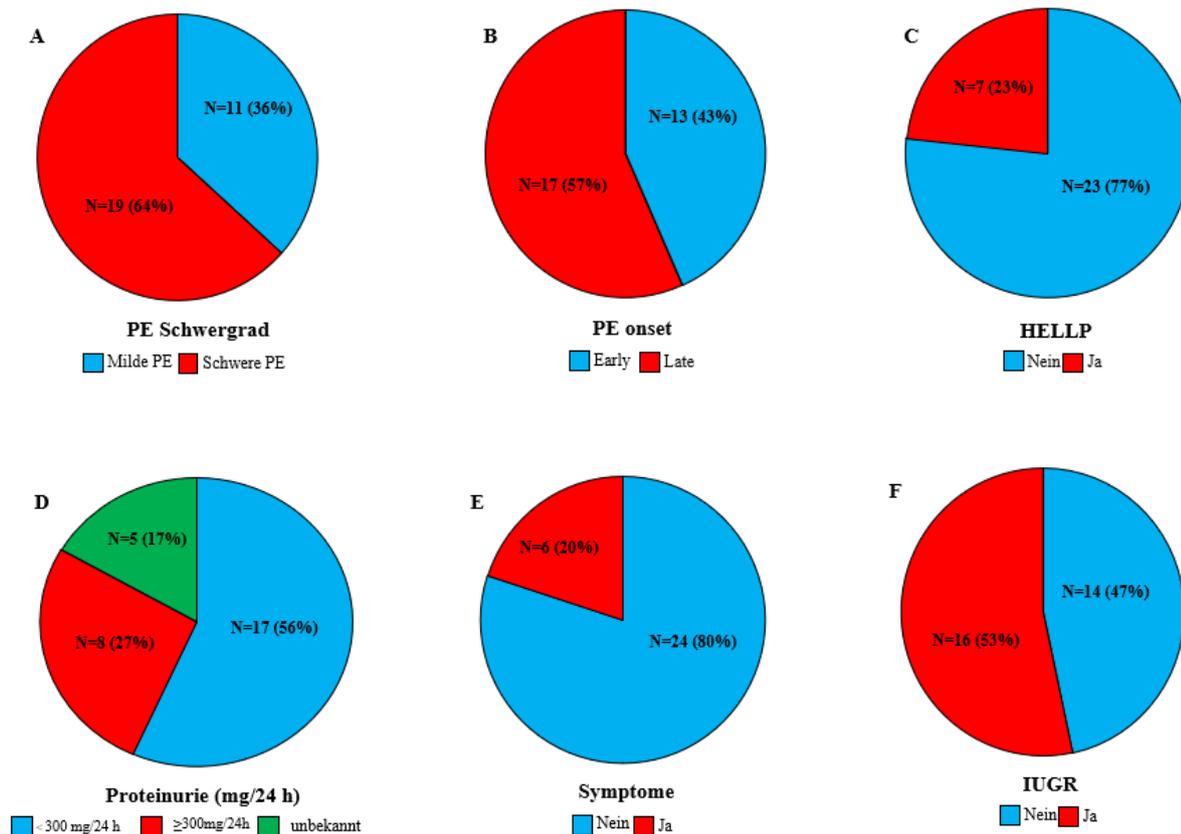


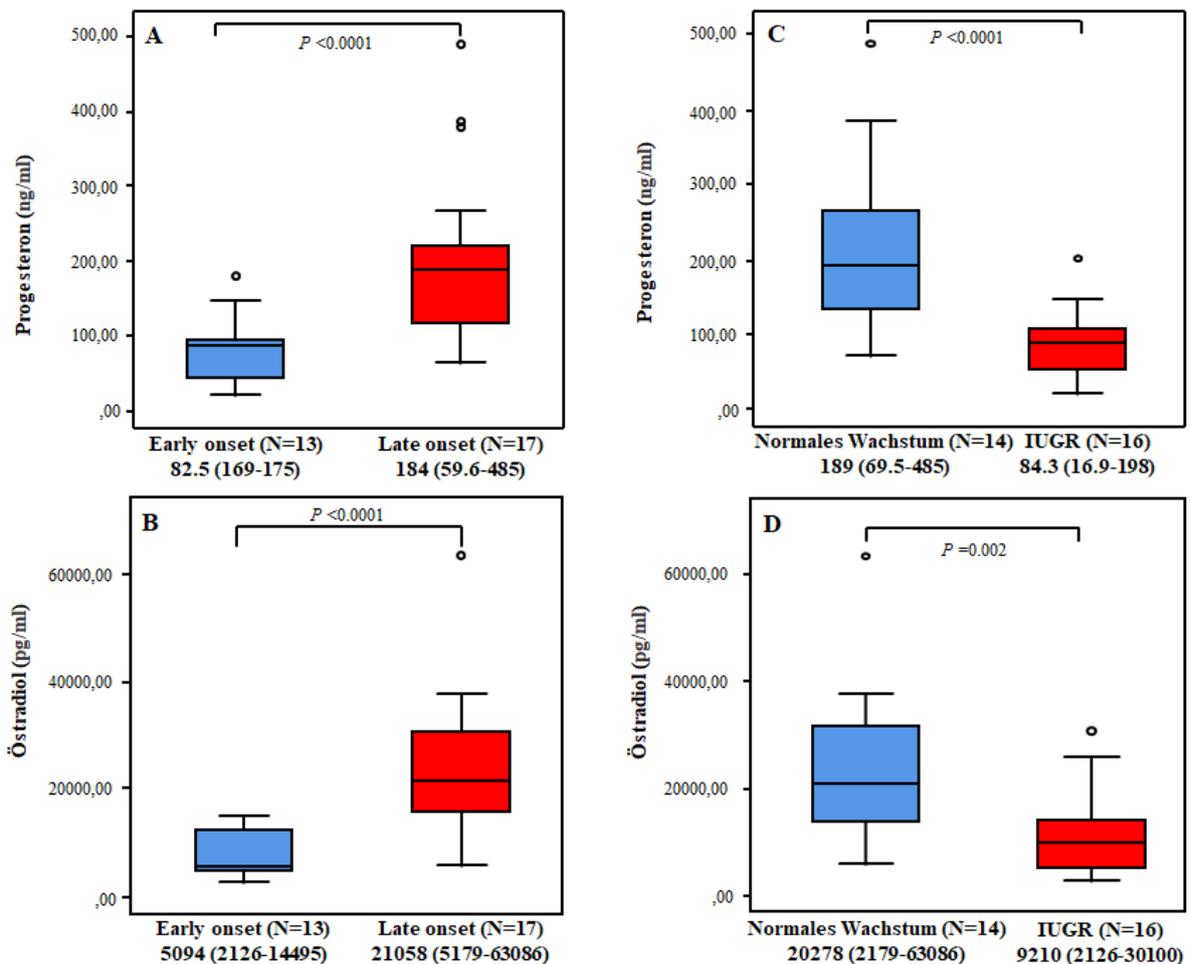
ABBILDUNG 15: MERKMALE DER PE-FÄLLE. A: PE-SCHWEREGRAD, B: PE ONSET, C: HELLP-VORKOMMEN, D: PROTEINURIE, E: SYMPTOME, F: IUGR-VORKOMMEN (ERGEBNISSE ALS N: FALLZAHL UND % GENANNT)

Postpartale Werte von β -HCG, Progesteron, Östradiol und Prolaktin innerhalb der Präeklampsie-Gruppe (IUGR, HELLP, Early- und Late-Onset-Präeklampsie und Schweregrad der Präeklampsie)

In der statistischen Bewertung dieser Arbeit zeigten sich unterschiedliche Verhalten der Hormonspiegel bei IUGR, HELLP-Syndrom und Schweregrad der Präeklampsie. Es ist zu beobachten, dass niedrige Progesteron- und Östradiolspiegel bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom und IUGR-Feten vorkommen. Das Verhalten von Progesteron und Östradiol nimmt einen ähnlichen Verlauf ebenso bei Schwangeren mit milder und Late-Onset-Präeklampsie, hier zeigten sich höhere Werte im Vergleich zur schweren Form und zur Early-Onset-PE (siehe Abbildung 16). Ein ähnliches Muster lässt sich ebenso bei relevanter Proteinurie beobachten, es zeigten sich nämlich niedrigere Östradiol- und Progesteron-Werte im Serum der Patientinnen mit Präeklampsie. Bei dem Vergleich zwischen früher (Early-Onset) und später (Late-Onset) Entwicklung der Präeklampsie charakterisierte sich eine statistisch hohe

4 Ergebnisse

Relevanz für die beiden letztgenannten Hormone mit jeweils $p < 0,0001$. Statistisch relevant waren ebenso die Progesteron- ($p < 0,0001$) und Östradiol-Werte ($p = 0,002$) zwischen Vorkommen von IUGR und normalem Wachstum (siehe Abbildung 16). Die Prolaktinwerte zeigten statistische Korrelationen bei dem Schweregrad der PE mit p -Wert von 0,030 und bei Auftreten von Proteinurie mit $p = 0,043$. Bei der Untergliederung der Präeklampsie oder bei Proteinurie gab es keine Korrelation mit den Werten des β -HCG. Das Progesteron-Östradiol-Verhältnis innerhalb der PE-Gruppe zeigte ebenfalls in keinem der genannten Symptome oder Diagnosen eine signifikante Korrelation. Die Prolaktinspiegel-Differenz zwischen Entbindungstag und erstem postpartalem Tag zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fällen mit und ohne HELLP sowie bei milder/schwerer Präeklampsie mit p -Wert von 0,025 und 0,001.



A, B: Postpartale Progesteron- und Östradiolspiegel bei Fällen mit early und late onset PE

C, D: Postpartale Progesteron- und Östradiolspiegel bei normalem Wachstum und IUGR

Ergebnisse dargestellt im Mittelwert p -Wert wurde mit Mann-Whitney- U -Test ermittelt.

N: Fallzahl

ABBILDUNG 16: POSTPARTALE SPIEGEL VON PROGESTERON UND ÖSTRADIOL BEI PE. A, B: POSTPARTALE PROGESTERON- UND ÖSTRADIOLSPIEGEL BEI EARLY UND LATE ONSET PE. C, D: POSTPARTALE PROGESTERON- UND ÖSTRADIOLSPIEGEL BEI NORMALEM WACHSTUM UND IUGR. (ERGEBNISSE IM MITTEL (RANGE), P-WERT WURDE ERMITTELT DURCH MANN-WHITNEY-U-TEST, N: ZAHL DER FÄLLE)

5 DISKUSSION

5.1 SCHLUSSBETRACHTUNG DER ERGEBNISSE

5.1.1 BETRACHTUNG DER BLUTDRUCKWERTE, BMI UND ALTER

Eine der essentiellen Beobachtungen dieser Arbeit zeigte die anhaltende Entgleisung der arteriellen Blutdrücke bei PE in den ersten drei postpartalen Tagen, die allmählich abnimmt, jedoch in unzureichendem Maß. Die sukzessive Abnahme der Blutdrücke in den frühen nachgeburtlichen Tagen (stärkste Reduktion zwischen Entbindungstag und drittem postpartalem Tag) bekräftigt jedoch erneut, dass ausschließlich die Geburt des Kindes und der Plazenta das Fortschreiten bzw. die Verschlimmerung der Erkrankung unterbrechen können (194) (195). Andererseits affirmiert diese Studie ebenfalls wie in der Literatur sowie im klinischen Alltag mehrfach beschrieben und beobachtet wird, dass BMI und somit Fettleibigkeit (bereits von Merviel et al. herausgefunden (196)) und Nulligravidität (von Phipps et al. 2019 festgestellt (197)) ebenso wie beschrieben als Risikofaktoren für die Entstehung der PE gelten (198). Ähnliche Ergebnisse und Beobachtungen sind vielfach publiziert, schon ein BMI > 30 erhöht das Risiko eine Präeklampsie zu erleiden um das Dreifache, so ermittelten E. Bartsch et al. im Jahr 2016 (199). Der BMI stand jedoch laut unseren Beobachtungen in keiner Weise mit den zu bestimmenden Hormonwerten in Verbindung und zwar in keiner der beiden Gruppen. Entgegen dem in der Literatur unter anderem von Tomimatsu et al., 2017 (200), Lei et al., 2021 (201) und Phipps et al., 2019 (197) mehrfach beschriebenen und festgestellten fortgeschrittenen maternalen Lebensalter als Risikofaktor für das Entstehen der Präeklampsie, konnte unsere Arbeit diesen Standpunkt nicht mit statistischer Aussagekraft bestätigen. Dazu lag keine statistische Signifikanz des Alters zwischen den beiden Gruppen vor. Dennoch war die Tendenz klar, denn das mittlere Alter in der PE-Gruppe lag knapp ein Jahr höher. Diese Divergenz zwischen unseren Resultaten und den bereits publizierten Literaturen lag wahrscheinlich an der zu geringen Probandenzahl.

Präeklampsie provoziert oft, wie in der Fachliteratur mehrfach zitiert wird, eine vorzeitige Entbindung und gilt als eine der Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit, dies stellten Ferrero et al. im Jahr 2016 fest (202). In einer Veröffentlichung von Steer im Jahr 2006 stand Präeklampsie mit mehr als 30 % der Frühgeburten in den reichen Ländern in Verbindung (203). Berger et al. zeigten außerdem im Jahr 2019 in einer Publikation, dass sich die Zahl der Frühgeburtenrate in Deutschland in den letzten Jahren nicht verändert hat und bei knapp 9%

lag (204). Unsere Ergebnisse zeigten eine deutliche Differenz der Schwangerschaftsdauer mit statistischer Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe und stimmt mit den o. g. Darstellungen der Fachliteraturen überein und untermauert zugleich das Vorkommen der frühen Entbindungen in der PE-Gruppe. Zudem ist aufgefallen wie vorbekannt, dass die Niere- sowie die Leber-Funktion (Feststellung im Jahr 2017 von Tomimatsu et al. (200)) bei Präeklampsie oft in Mitleidenschaft gezogen werden können. Unsere Beobachtungen zeigten statistische Korrelation zwischen Nieren- und Leberwerten bei Schwangeren mit Präeklampsie und der Kontrollgruppe. Laut Moulin et al. tritt bei 5-10% der schweren Präeklampsie ein akutes Nierenversagen auf und gilt als schlechtes Outcome-Zeichen (205). Jedoch ist der Schweregrad der Krankheit keine unbedingte Voraussetzung eines akuten Nierenschadens, denn die pathologischen Nierenwerte wurden bei der Mehrzahl der PE-Schwangeren in dieser Arbeit beobachtet ohne mehrheitlich eklatant schlechtem Outcome.

Aufgrund der limitierten Kollektiven und kürzeren Beobachtungszeiten lässt sich keine definitive Aussage über die Begünstigung der Entwicklung der Präeklampsie durch Autoimmunerkrankungen, essentielle Hypertonie (laut Bartsch et al. eine der höchsten relativen Risiko-Rate für die Entstehung einer Präeklampsie (206)) oder Gestationsdiabetes usw. treffen oder bekräftigen.

5.1.2 BETRACHTUNG DER HORMONWERTE ZWISCHEN DEN BEIDEN GRUPPEN

Der stetige Anstieg der Konzentration von Progesteron und Östrogenen (Östradiol) bei unauffälligen Schwangerschaften konnte aufgrund des Studiendesigns nicht verifiziert werden, allerdings zeigte sich postpartal sowohl in der PE- als auch in der Kontrollgruppe ein deutlicher progredienter Abfall der Spiegel o. g. beider Hormone von Tag zu Tag, wie bereits in der Fachliteratur mehrfach zitiert wurde (140). Wir observierten zudem, dass die Serumspiegel der letzten zwei genannten Hormone nach der Entbindung höher in der PE-Gruppe lagen, obwohl die Schwangerschaftsdauer in der Kontrollgruppe länger dauerte. Die Mediane sind wie folgt: [38.7 (26.1 - 41.9) für die Kontrollgruppe, 34.4 (26.6 - 40.1) für die PE-Gruppe]. Die im Jahr 2020 durchgeführte Studie von Kuo-Chung Lan et al. (139) zeigten einen niedrigeren Spiegel von Östrogen bei PE-Patientinnen während der Schwangerschaft. Salas et al. (207) konnten ebenso einen niedrigeren Spiegel von Östradiol nach der 34. SSW bei Schwangeren mit PE feststellen, der Serumspiegel von Östradiol war bei PE- und Kontrollgruppe bis 34. SSW jedoch ähnlich. Salas et al. konnten außerdem eine Senkung des Progesteron-Östradiol-Verhältnis von 18. bis 21. SSW bei PE-Schwangeren und Schwangeren mit normaler

Schwangerschaft beobachten (207). Unsere Arbeit zeigte keine Senkung des Progesteron-Östradiol-Verhältnis während den drei Tagen. Es wurde des Weiteren keine Korrelation zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Progesteron-Östradiol-Verhältnis festgestellt. Wir fanden weiterhin keinen niedrigeren Spiegel von Östradiol bei Präeklampsie-Schwangeren weder am Entbindungstag, noch an Tag 1 und 3. Gleichwohl ist zu bemerken, dass die Bestimmung der Werte für diese Arbeit am Entbindungstag und im Wochenbett stattfand.

Andere Wissenschaftler unter anderem Berkane et al. konnten bereits höhere Progesteronwerte bei PE-Schwangeren nachweisen (208); diese These ist, dass eine Dysregulation der Steroidogenese bestünde (208). Salas et al. (207) wiesen schon 2006 ab der 18. bis 21. SSW höhere Spiegelwerte von Progesteron im Serum von PE-Schwangeren als bei Schwangeren mit unauffälliger normaler Schwangerschaft nach. Diese Arbeit zeigte ebenso in der PE-Gruppe höhere Konzentrationen von Progesteron im Serumspiegel der PE-Probandinnen am Entbindungstag sowie an Tag 1 und 3. Die hohen gemessenen Werte von Progesteron und Östradiol bei Late-Onset-Präeklampsie in dieser Arbeit resultierten mit hoher Wahrscheinlichkeit daraus, dass die Schwangerschaften bei Late-Onset-PE fortgeschrittener sind. Es ist allerdings zu mutmaßen, dass bei Präeklampsie im Laufe der Schwangerschaft eine kontinuierlich vermehrte Freisetzung der weiblichen Hormone stattfindet, sodass bei Vorkommen von Präeklampsie ab der 34. SSW die Spiegel von Östradiol und Progesteron höher liegen, obwohl andere Feststellungen in früheren Veröffentlichungen das Gegenteil erwiesen. Mit einem großen Kollektiv ließe es sich definitiv klären. Es ist durch diese Arbeit außerdem festzustellen, dass sich bei normalem Wachstum der Feten innerhalb der PE-Gruppe höhere Werte von Progesteron und Östradiol zeigten als bei IUGR. Das erklärt sich dadurch, dass es bei IUGR eine Unterentwicklung sowie eine funktionelle Plazentastörung gibt (209). Es ist durch die wissenschaftliche Publikation von G. B. N. Chainy (2020) bekannt, dass Progesteron und Östrogene antioxidative Eigenschaften beinhalten (210). Dieses Wissen konnte die hohen Werte bei PE im Vergleich zur Kontrollgruppe erklären. Denn Infolge eines oxidativen Stresses kommt es laut Guerby et al. zur Implantationsstörung und der dadurch entwickelten Minderperfusion der Plazenta und infolgedessen die Freisetzung aktiver Stoffe im Blutkreislauf der PE-Patientinnen, welche eine systemische entzündliche Reaktion des Körpers auslöst (211). Zur Kompensierung dieses oxidativen Stresses kommt es möglicherweise zu einer positiven Antwort der Plazenta bei Präeklampsie, indem das protektive, antioxidative Progesteron und Östradiol verstärkt während der Schwangerschaft gebildet werden. Unsere Ergebnisse deuten auf eine Störung des Hormonstoffwechsels der Plazenta bei Präeklampsie hin. Wir schlussfolgern, dass die Plazentaimplantationsstörung bei Präeklampsie möglicherweise eine kompensatorische Elevation mit verstärkter Freisetzung

der weiblichen Hormone zur Bekämpfung des durch die Präeklampsie vorliegenden oxidativen Stresses induziert.

Der β -HCG und der Prolaktin-Spiegel zeigten ebenso höhere Werte in der PE-Gruppe und innerhalb der Gruppe der Präeklampsie-Schwangeren waren die Spiegel von β -HCG bei schwerer Präeklampsie deutlich höher als bei mildem Verlauf der Krankheit. Es ist davon auszugehen, dass die höhere Konzentration des β -HCG bei Präeklampsie und bei schwerem Verlauf der PE als Immuntoleranz zur Bekämpfung der Krankheit fungiert, denn das Involvieren des HCG-Moleküls als Regulierung des Immunsystems ist bekannt (Veröffentlichung im Jahr 2011 von Norris et al. (160)). Das Vorkommen von höheren β -HCG-Spiegeln bei PE-Schwangeren konnte schon von Basirat et al. nachgewiesen werden (212) und eine Erhöhung des Serumspiegels von HCG während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft steht laut Belovic et al. mit dem Auftreten von Präeklampsie in Verbindung (213). Ein unzureichender Umbau der Spiralarterien durch die Trophoblasten (produzieren HCG) führt zur Verengung der Gefäße in der Tunica mucosa und muscularis des Uterus und letztlich zur Entwicklung einer Präeklampsie (214), was zur Trophoblastenschädigung führt (160). Trotz der Trophoblastenschädigung sind die HCG-Werte bei Präeklampsie-Schwangeren in höherer Konzentration zu finden. Wir mutmaßen, dass diese Störung eine Rolle bei der vermehrten β -HCG-Freisetzung spielen muss. Weitere insbesondere molekulare Studien sind zur definitiven Klärung erforderlich.

5.1.3 BETRACHTUNG DER HORMONWERTE INNERHALB DER PE-GRUPPE

β -HCG und Prolaktin zeigten bei unserer Analyse keine statistische Evidenz mit dem frühen oder späteren Auftreten der Präeklampsie. Ebenfalls wurde keine statistische Korrelation von β -HCG und Prolaktin mit HELLP oder IUGR gekennzeichnet. Obgleich wir eine statistisch signifikante Korrelation bei Vergleich der Werte zwischen Entbindungstag und Tag 1 bei HELLP-Syndrom und Schweregrad der Erkrankung beobachteten. Der Prolaktinspiegel kommt bei schwerer PE in höherer Konzentration als bei milder vor, bei diagnostizierter Proteinurie innerhalb der PE ebenfalls. Leañós-Miranda und Kollegen (2008) haben eine Verbindung mit erhöhter Ausscheidung von Prolaktin im Urin und schwerer Präeklampsie festgestellt (171). Unsere Arbeit zeigte bei schwerer PE ebenso ein ähnliches Muster und wir stellten zudem eine geringere Abnahme der Prolaktinkonzentration bei schwerer Präeklampsie und HELLP vom Entbindungstag auf Tag 1 im Vergleich zur milden Präeklampsie und Fälle ohne HELLP-Syndrom-Entwicklung fest. Das hohe

Konzentrationsvorkommen des Prolaktins bei schwerer PE deutet auf eine vermehrte Freisetzung von Prolaktin aus der Adenohypophyse hin. Ob diese Vermehrung der Freisetzung von Prolaktin durch die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase 1 (sFlt-1) und die damit hervorgerufene Entzündungsreaktion der Endothelzellen im Zusammenhang steht oder ob durch die hohe Konzentration von weiblichen Hormonen und somit die Stimulation der Prolaktinfreisetzung in Verbindung stehen (laut Stauber et al. fördern Östrogen und Progesteron die Ausschüttung von Prolaktin (49)), sollte durch weitere Studien analysiert werden. Es ist gut möglich, dass Prolaktin als Marker zur Unterscheidung der Schweregrade der PE fungieren kann. Daher gelten diese Feststellungen als Richtung für weitere wissenschaftliche Studien im gesamten Verlauf der Schwangerschaft und im Wochenbett.

β -HCG ist in höherer Konzentration in der PE-Gruppe als bei Schwangeren mit unauffälligem Verlauf vorhanden, aber beeinflusst den Schweregrad der Präeklampsie in keiner Weise und hat wie vorhin erwähnt nur auf die diastolischen Blutdrücke und lediglich am Entbindungstag eine Auswirkung. Ein hoher β -HCG-Wert im zweiten Trimester der Schwangerschaft steht in Verbindung mit pathologischen Dopplerwerten der Uterusarterien und erweist sich als Risikofaktor für die Entwicklung einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie und IUGR (A. Gagnon und R. D. Wilson, 2008) (215). Diese Arbeit bestätigte das Vorkommen von höheren Werten von β -HCG bei IUGR, ohne eine statistische Korrelation zu zeigen.

5.1.4 BETRACHTUNG DER BLUTDRUCKWERTE IM ZUSAMMENHANG MIT HORMONWERTEN

Alleinig die β -HCG-Werte als Kernaussage dieser Arbeit korrelierten mit den diastolischen Werten am Entbindungstag, allerdings zeigte sich in dieser wissenschaftlichen Arbeit keine eindeutige Korrelation von den Werten des β -HCG mit der bleibenden Erhöhung der arteriellen Drücke in den weiteren postpartalen Tagen. Dass durch eine Östradioltherapie in der Schwangerschaft bei Präeklampsie eine Senkung des arteriellen Druckes zu erreichen ist, wurde von Babic et al. (216) sowie von Djordjevic et al. (217) nachgewiesen. Doch obwohl in dieser Arbeit erhöhte Östradiolspiegel bei Präeklampsie festgestellt werden konnten, konnte kein Effekt auf die arteriellen Drücke gezeigt werden. Statistisch relevant erhöhte Serumspiegel von Progesteron wurden in einer Studie im Jahr 2008 durch Berkane et al. (208) bei Präeklampsie-Schwangeren nachgewiesen. Zudem ist in der Literatur beschrieben, dass Progesteron eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie positiv beeinflussen kann (Sammour et al. (218) und Rashid et al. (219)). Außerdem sind mehrere evidenzbasierte Studien in der Fachliteratur über die protektive Wirkung bzw. das reduzierte Auftreten der

Präeklampsie durch den Einsatz von Progesteron als Prophylaxe vorhanden, unter anderem durch Tskhay et al. (220) und Ali et al. (221) nachgewiesen. Allerdings waren die Resultate dieser Arbeit nicht im Einklang mit den o. g. Veröffentlichungen, denn die höhere Konzentration der Progesteronspiegel in der Präeklampsie-Gruppe hatte keinen Einfluss auf die arteriellen Blutdrücke. Hormonelle Beeinflussung der arteriellen Hypertonie bei Präeklampsie zumindest nach der Entbindung scheinen außer β -HCG keine große Rolle zu spielen. Gleichwohl muss vermerkt werden, dass lediglich vier Hormone für die Studie untersucht wurden. Der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) steht zum anderen mit der Erhöhung des systolischen Blutdrucks (Feststellung durch Hamza et al. 2019) in den postpartalen Phasen in Verbindung (222) und diese Erkenntnis untermauert die weitere Genese der Erhaltung der postpartalen arteriellen Hypertonie bei Präeklampsie.

Die vorkommenden höheren Werte der o. g. Hormone bei Präeklampsie sind ein Beweis eines gestörten Hormonstoffwechsels der Plazenta. Diese Störung des Plazentastoffwechsels verursacht möglicherweise die damit verbundene erhöhte Freisetzung von β -HCG, Progesteron und Östradiol. Die Beeinflussung des diastolischen Blutdrucks durch die β -HCG-Konzentration am Entbindungstag zeigte sich durch eine handfeste statistische Korrelation und bedarf nachfolgender Studien sowohl präpartal als auch postpartal mit hohem Kollektiv und längerer Laufzeit zur definitiven Klärung.

5.2 SCHLUSSFOLGERUNG UND STELLENWERT DER STUDIE

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen gehören zu den wichtigsten Pathologien der Schwangerschaft und Präeklampsie zu den schwerwiegendste. In der Forschung der Ätiologie, Pathogenese, Verlauf und Therapie der Präeklampsie sind Fortschritten den letzten Jahren umfangreich, wertvoll und immens wichtig. Die Forschungsschwerpunkten bezüglich der postpartalen Aggravation der Symptome durch hormonelle Ursache sind jedoch wenig erforscht. Daher war die Leitidee dieser Studie den Wissenstand der Präeklampsie zu erweitern, inwieweit bestimmten Hormonen, Body-Mass-Index und mütterliches Alter die Verschlimmerung oder die Beeinflussung der nachgeburtlichen arteriellen Blutdrücke eine Rolle spielen. Diese vorliegende Arbeit mit der retrospektiven Analyse klinischen und laborchemischen Werten und der beobachtenden prospektiven Kontrollgruppe veranschaulicht zwei wichtige Erkenntnisse bezüglich des Verlaufs der postpartalen Blutdrücke und der Präeklampsie. Ersten, postpartum sind der Body-Mass-Index und das maternale Alter nicht an den anhaltenden erhöhten Blutdrücke beteiligt. Zweitens, ließ sich an

den zweiten und dritten postpartalen Tag keine statistische Feststellung zwischen β -HCG-Werten und diastolische Hypertension ermitteln, obwohl am Entbindungstag diese statistisch korrelieren ließ. Daraus folgt: die anhaltenden erhöhten postpartalen Blutdrücke wurden nicht von den bestimmenden Hormonen beeinflusst und somit hat die persistierende Puerperium-Hypertension höchstwahrscheinlich kein hormonelles Stimulans. Insofern lässt sich konkludieren, dass die festgestellte Korrelation zwischen β -HCG-Konzentration im Blutserum der Präeklampsie-Probandinnen und postpartale erhöhte diastolische Blutdrücke am Entbindungstag zwar spannend ist, dennoch reicht es nicht aus, um dadurch erhöhte arterielle Hypertonie postpartal im Verlauf vorhersagen zu können.

5.3 LIMITATION DER STUDIE

Die Grenze dieser Arbeit besteht erstens in der begrenzten Zahl der Probandinnen, zweitens in dem beobachteten Zeitrahmen. Eine fortführende Observierung der Werte jenseits der ersten postnatalen Woche brächte mit hoher Wahrscheinlichkeit zusätzliche wissenschaftliche Erkenntnisse. Mit größeren Kollektiven bestünde ebenso die Möglichkeit Störfaktoren zu reduzieren, z. B. in Bezug auf das Alter der Probandinnen. Die Risikofaktoren der Erkrankung waren aufgrund der limitierten Patientenzahl ebenfalls nicht eindeutig zu identifizieren. Eine weitere Limitation besteht darin, dass Makroprolaktin und die Hormone der Hypothalamus-hypophysären Achse nicht mitbestimmt wurden. Dies hätte mit großer Wahrscheinlichkeit Einflussfaktoren eliminieren können und zusätzliche Informationen gezeigt. Aufgrund des unvorhersehbaren Geburtstages sowie schwierige Planbarkeit einer Geburt erfolgte die Analyse der Prolaktin-Werte am Entbindungstag ohne Befolgung der Tag-Nacht-Rhythmik. Diese bringt möglicherweise eine Einschränkung der Aussage der laborchemischen Ergebnisse. Schließlich muss noch erwähnt werden, dass die Beobachtung der Präeklampsie-Gruppe retrospektiv erfolgte und dadurch auf vorhandene Werte und vorliegende Daten basierte. Eine prospektive Beobachtung hätte die Vorteile zur Intervention bzw. Therapie angeboten.

5.4 KONKLUSION

Präeklampsie ist wie oben beschrieben ein multiorganisches Syndrom und weltweit von besonderer Bedeutung. Die Manifestation stellt für das medizinische Personal eine große Herausforderung dar. Die mütterliche Sterberate macht 15% in den Entwicklungsländern und bis zu 1,8 % in der industrialisierten Welt (223) aus und verursacht jährlich bedeutsame hohe Kosten der gesundheitlichen Systeme. Bei klinisch vielseitiger Manifestation ist die Wichtigkeit der Identifikation sowie eine prompte Behandlung maßgeblich. Die Risikofaktoren sollten als primäres Ziel festgestellt werden. Daher ist die Befolgung der Mutterschaft-Richtlinie von dem gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft von essenzieller Bedeutung (224). Die drei bedeutsamsten diagnostischen Maßnahmen der Richtlinie sollte zur Detektion der Präeklampsie (Messung der Blutdrücke, Körpergewicht und die Kontrolle des Urinstatus) verwendet werden. Durch diese einfache aber essenzielle Maßnahmen können die Risiken eingeschätzt und präventive Maßnahmen ergriffen werden.

Die größten Risiken der Erkrankung besteht einerseits in der Gefahr für das Kind und vor allem bei Frühgeburtlichkeit. Andererseits entstehen die maternale Komplikationen wie zerebralen Komplikationen und Herzkreislauf-Erkrankungen durch die endotheliale Läsion Infolge der fehlerhaften Plazentaimplantation und das dadurch auftretende Aberration der im Serumspiegel zirkulierende angiogene Faktoren und damit verursachte arterielle Hypertonie (35). Die einzige definitive Therapie der Präeklampsie ist die Geburt (225). Dennoch manifestiert sich postpartal in vielen Fälle der arterielle Blutdruck weiterhin und nicht selten über das Wochenbett hinaus. Die zugrundeliegenden Faktoren sind aktuell noch nicht definitiv geklärt, vor allem ob hormonelle Auslöser eine Rolle spielen könnten, ist weiterhin unklar. Vor diesem Hintergrund führten wir postpartal an mehreren Tagen die Analyse der Konzentration von β -HCG, Prolaktin, Östradiol und Progesteron im Blutserumspiegel von gesunden Wöchnerinnen in einer prospektiven Gruppe zwischen April 2021 bis Juli 2021 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durch und gleichzeitig erfolgte die mehrfache tägliche Messung der arteriellen Blutdrücke. Demgegenüber stellten wir Werten einer retrospektiven Studie, bei der Blutentnahme und Blutdruckdaten in dem Zeitraum von Juli 2014 bis April 2016 stattgefunden haben.

Diese Studie ist eine der ersten, die die Wirkung von Hormonen auf den postpartalen Blutdruckverlauf untersuchte. Die statistische Analyse der Daten zeigte bezüglich der zwei

wichtigen Risikofaktoren der Präeklampsie klare Ergebnisse. Der Body-Mass-Index beeinflusst in keiner Weise die postpartalen Blutdrücke und stand in keiner Korrelation mit den Hormonwerten, obwohl bei Vergleich der Präeklampsie- und Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz bei klarem höheren BMI in der PE-Gruppe festgestellt werden konnte (p -Wert: 0,030). Ein als stark geltendes Risiko der Erkrankung ist das maternale Alter. Diese Arbeit konnte keinen relevanten statistischen Zusammenhang beim Vergleich des maternalen Alter der zwei Gruppe präsentieren. Das mütterliche Alter ist zudem kein abhängiger Faktor für die Höhe der Blutdrücke bei Präeklampsie-Wöchnerinnen in dem frühen Puerperium-Stadium und ist somit statistisch irrelevant für die anhaltende postpartale arterielle Hypertonie.

Die beobachtete anhaltende postpartale arterielle Hypertonie bei Präeklampsie-Patientinnen und die starke statistische Korrelation im Vergleich zu der prospektiven Gruppe zeigt deutlich die Herausforderung dieser Erkrankung. Die Reduktion der arteriellen Drücke nahmen zwar im Verlauf ab, dennoch in insuffizientem Level. Keines der bestimmenden Hormone außer der β -HCG in Korrelation mit den diastolischen Werten am Tag der Entbindung wurde in einem Zusammenhang mit den Blutdruckwerten in Verbindung gebracht. Je höher der HCG-Konzentration am Tag der Geburt lagen, desto höher waren die diastolischen Werten. Dieses Resultat war in dem zweiten und dritten postpartalen Tag jedoch nicht wieder festzustellen. Die analytische Betrachtung der Prolaktinwerte innerhalb der Präeklampsie-Gruppe zeigte hohe Werte bei schwerer PE im Vergleich zu milder PE mit p -Wert von 0,030 und bei Auftreten von Proteinurie mit p -Wert von 0,043. Dieses Ergebnis kann als Ansatz gesehen werden, in dieser Richtung weiter zu forschen. Das Verhalten der beiden weiblichen Hormone Progesteron und Östradiol ähneln sich bei mehreren Faktoren in der Präeklampsie-Gruppe. Es zeigten sich nämlich geringeren Serumkonzentrationen der letztgenannten Hormone bei Präeklampsie-Schwangeren mit IUGR-Feten und HELLP-Syndrom, im Gegensatz wurde höhere Serumkonzentrationen beim Auftreten der Erkrankung in oder nach der 34. SSW (Late-Onset Präeklampsie) festgestellt.

Durch das retrospektive Studiendesign der Präeklampsie-Gruppe sowie der geringen Teilnehmerzahl sind die Aussagekraft der erfassten Daten von geringer Qualität. Die Relevanz der Zahlen in der Kontrollgruppe ist trotz des prospektiven Formats ebenso durch die kleine Probandenzahl eingeschränkt, außerdem schränkte der beobachtende Zeitraum in beiden Gruppen die Überprüfung der Arbeitshypothese ein. Die Gesamtheit der Vorgehensweise führte zum Beispiel dazu, dass viele bekannte Risikofaktoren, welche seit Jahren und in vielen Studien nachgewiesen wurde, nicht statistisch relevant erfasst werden konnte. Jedoch zeigte die Hypothese des möglichen hormonellen Einflusses der vier bestimmenden Moleküle auf

der im Wochenbett andauernde arterielle Hypertonie, welches wenig erforscht ist, eine klare Richtung.

Um den Kenntnisstand über die Präeklampsie zu erweitern und die Gründe für die postpartum mögliche fortschreitende Exazerbation der arteriellen Hypertonie definitiv zu klären beziehungsweise einen endgültigen Ausschluss eines hormonellen Ursprungs festzustellen, sind weitere Forschungen notwendig.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sigmund CD, Carey RM, Appel LJ, Arnett DK, Bosworth HB, Cushman WC, Galis ZS, Green Parker M, Hall JE, Harrison DG, McDonough AA, Nicasastro HL, Oparil S, Osborn JW, Raizada MK, Wright JD, Oh YS. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Hypertension: Barriers to Translation. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):902-917. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13887. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063061; PMCID: PMC7067675
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912. PMID: 27502908; PMCID: PMC4979614.
3. Leitlinien der European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2007 und der Deutschen Hochdruckliga 2008
4. Williams B, Mancia G, et al. ESC/ESH-Richtlinien 2018 zu Bluthochdruck. *J Hypertens*. 2018
5. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 20;115(33-34):557-568. doi: 10.3238/arztebl.2018.0557. PMID: 30189978; PMCID: PMC6156553
6. Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014; 119:161-7. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00012-6. PMID: 24365295
7. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol*. 2022 May;19(5):561-576. doi: 10.1038/s41423-022-00851-8. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35354938; PMCID: PMC9061754.

8. Sukor N. Secondary hypertension: a condition not to be missed. *Postgrad Med J*. 2011 Oct;87(1032):706-13. doi: 10.1136/pgmj.2011.118661. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21746730
9. Azam AB, Azizan EAB. Brief Overview of a Decade of Genome-Wide Association Studies on Primary Hypertension. *Int J Endocrinol*. 2018 Jan 30;2018:7259704. doi: 10.1155/2018/7259704. PMID: 29666641; PMCID: PMC5831899.
10. Chakraborty S, Mandal J, Yang T, Cheng X, Yeo JY, McCarthy CG, Wenceslau CF, Koch LG, Hill JW, Vijay-Kumar M, Joe B. Metabolites and Hypertension: Insights into Hypertension as a Metabolic Disorder: 2019 Harriet Dustan Award. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1386-1396. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.13896. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32336227; PMCID: PMC7225070
11. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):847-863. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793328; PMCID: PMC8023760.
12. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):453-461. PMID: 29094913.) und macht 10 % der Fällen Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar;32(2):112-125. doi: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.
13. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Dec;27(6):547-560. doi: 10.1007/s40292-020-00415-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33159664; PMCID: PMC7661394.
14. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):453-461. PMID: 29094913.

15. Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Barroso WS, Barbosa E, Villar R, Cobos L, Hernández Hernández R, Lopez J, Octavio JA, Parra Carrillo JZ, Ramírez AJ, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper-accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Apr;22(4):527-543. doi: 10.1111/jch.13816. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32049441; PMCID: PMC8030035.
16. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 22;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14. PMID: 29565029; PMCID: PMC6477925.
17. Carey RM, Wright JT Jr, Taler SJ, Whelton PK. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):827-846. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318083. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793326; PMCID: PMC8034801.
18. Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Townsend R, Parati G, Fisher NDL, Lobo MD, Bloch M, Böhm M, Sharp ASP, Schmieder RE, Azizi M, Schlaich MP, Papademetriou V, Kirtane AJ, Daemen J, Pathak A, Ukena C, Lurz P, Grassi G, Myers M, Finn AV, Morice MC, Mehran R, Jüni P, Stone GW, Krucoff MW, Whelton PK, Tsioufis K, Cutlip DE, Spitzer E. Clinical Trial Design Principles and Outcomes Definitions for Device-Based Therapies for Hypertension: A Consensus Document From the Hypertension Academic Research Consortium. *Circulation*. 2022 Mar 15;145(11):847-863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057687. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286164; PMCID: PMC8912966
19. Wenzel UO, Kemper C, Bode M. The role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Br J Pharmacol*. 2021 Jul;178(14):2849-2862. doi: 10.1111/bph.15171. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32585035.
20. Carey RM, Wright JT Jr, Taler SJ, Whelton PK. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):827-846. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318083. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793326; PMCID: PMC8034801.

21. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med.* 2019 Apr 10;7:2050312119843700. doi: 10.1177/2050312119843700. PMID: 31007914; PMCID: PMC6458675.
22. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Thilaganathan B, Boyd HA. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ.* 2017 Jul 12;358:j3078. doi: 10.1136/bmj.j3078. PMID: 28701333; PMCID: PMC5506851
23. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens).* 2015 Apr-Jun;14(2):211-23. doi: 10.14310/horm.2002.1582. PMID: 26158653.
24. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AW MF-Registry No. 015/018, March 2019). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II015-018.html>
25. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):229-39. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.014. PMID: 23928387; PMCID: PMC3925675.
26. Sharma KJ, Kilpatrick SJ. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Apr;72(4):248-252. doi: 10.1097/OGX.0000000000000424. PMID: 28426127
27. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaidis KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283

28. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal*. 2018 Dec 6;2018:6268276. doi: 10.1155/2018/6268276. PMID: 30622442; PMCID: PMC6304478
29. Braun M. A., Magee L. A., Kenny L. C., Karumanchi S. A., McCarthy F. P., Saito S. Die hypertensiven Störungen der Schwangerschaft: ISSHP-Klassifizierung, Diagnose- und Managementempfehlungen für die internationale Praxis. *Schwangerschaft Hypertonie: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2018
30. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028. PMID: 22018452
31. Li Y, Sun L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Lv Y. The clinical value of platelet parameters combined with sFlt-1/PIGF in predicting preeclampsia. *Ann Palliat Med*. 2021 Jul;10(7):7619-7626. doi: 10.21037/apm-21-1244. PMID: 34353049.
32. E. Steiner et al. 2014, *Geburtshilfe akut, ein Leitfaden für Kreißsaal und Station*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
33. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864. PMID: 33013837; PMCID: PMC7462000
34. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249616; PMCID: PMC7311709
35. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jun;15(6):386. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952.

36. F. Kainer et al. 2021, 4. Auflage, Facharzt Geburtsmedizin, Elsevier GmbH, München
37. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedinţu C, Şandru F, Petca RC, Rotar IC. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 21;58(2):326. doi: 10.3390/medicina58020326. PMID: 35208649; PMCID: PMC8875732
38. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7;451(Pt B):117-20. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.024. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26525965
39. Khalid F, Tonismae T. HELLP Syndrome. 2022 May 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 32809450.
40. J. Wacker et al, 2. Auflage, 2013, Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
41. Rath W, Tsikouras P, Stelzl P. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge: Common Features and Differences. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 May;80(5):499-507. doi: 10.1055/a-1091-8630. Epub 2020 May 18. PMID: 32435066; PMCID: PMC7234826
42. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010. PMID: 19464502.
43. James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010 Aug;221(4):363-78. doi: 10.1002/path.2719. PMID: 20593492
44. Lorquet S, Pequeux C, Munaut C, Foidart JM. Aetiology and physiopathology of preeclampsia and related forms. *Acta Clin Belg*. 2010 Jul-Aug;65(4):237-41. doi: 10.1179/acb.2010.051. PMID: 20954461

45. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem*. 2003 Apr 11;278(15):12605-8. doi: 10.1074/jbc.C300012200. Epub 2003 Jan 21. PMID: 12538598.
46. Verdonk K, Visser W, Steegers EA, Kappers M, Danser AH, van den Meiracker AH. Nieuwe inzichten in pathogenese van pre-eclampsie. De rol van angiogeneseremmende factoren [New insights into the pathogenesis of pre-eclampsia: the role of angiogenesis-inhibiting factors]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155:A2946. Dutch. PMID: 21486506
47. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009 Nov;82(2):106-11. doi: 10.1016/j.jri.2009.09.001. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19853925
48. A. Strauss et al., 2009, *Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer Verlag, Heidelberg
49. M. Stauber et al., 3. Auflage, 2007, *Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
50. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S6.e1, S6-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.050. PMID: 26428504
51. B. Huppertz, 2017, *Die Plazenta*, Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg
52. S. Silbernagl et al., 6. Auflage, 2009, *Physiologie Taschenbuch*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
53. Paauw ND, Lely AT. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1065:455-470. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_28. PMID: 30051401

54. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019 Mar 29;32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946794.
55. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004 Mar;103(3):551-63. doi: 10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51. PMID: 14990421.
56. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, Rana S, Vermunt JV, August P; American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2022 Feb;79(2):e21-e41. doi: 10.1161/HYP.000000000000208. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Hypertension.* 2022 Mar;79(3):e70. PMID: 34905954; PMCID: PMC9031058
57. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, Dietz W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012 Jun;42(6):563-70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026. PMID: 22608371.
58. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (am 22.07.2022/ 12:15 Uhr)

59. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082114
60. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092. Epub 2015 Apr 7. PMID: 27340299; PMCID: PMC4890841.
61. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The Risks Associated With Obesity in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Apr 20;115(16):276-283. doi: 10.3238/arztebl.2018.0276. PMID: 29739495; PMCID: PMC5954173.
62. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28292619.
63. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):1046-55. doi: 10.1002/oby.20088. PMID: 23784909.
64. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Carter S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Jul;20(7):509-13. doi: 10.1080/14767050701420027. PMID: 17674263
65. Motedayen M, Rafiei M, Rezaei Tavirani M, Sayehmiri K, Dousti M. The relationship between body mass index and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2019 Jul 31;17(7):463-472. doi: 10.18502/ijrm.v17i7.4857. PMID: 31508571; PMCID: PMC6718883.

66. Vinturache A, Moledina N, McDonald S, Slater D, Tough S. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Dec 20;14:422. doi: 10.1186/s12884-014-0422-y. PMID: 25528667; PMCID: PMC4300169
67. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, Lim KI. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA*. 2017 Nov 14;318(18):1777-1786. doi: 10.1001/jama.2017.16191. PMID: 29136442; PMCID: PMC5820710.
68. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22161463
69. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Dec;95(3):242-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.06.021. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17007857
70. Sole KB, Staff AC, Laine K. Maternal diseases and risk of hypertensive disorders of pregnancy across gestational age groups. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:25-33. doi: 10.1016/j.preghy.2021.05.004. Epub 2021 May 14. PMID: 34022624.
71. Sobotka T. POST-TRANSITIONAL FERTILITY: THE ROLE OF CHILDBEARING POSTPONEMENT IN FUELLING THE SHIFT TO LOW AND UNSTABLE FERTILITY LEVELS. *J Biosoc Sci*. 2017 Nov;49(S1):S20-S45. doi: 10.1017/S0021932017000323. PMID: 29160188.
72. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):634-43. doi: 10.1002/uog.12494. PMID: 23630102.
73. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, Subramaniam H, Peipert JF, Bierut LJ. Maternal age and risk of labor and delivery complications. *Matern Child Health J*. 2015 Jun;19(6):1202-11. doi: 10.1007/s10995-014-1624-7. PMID: 25366100; PMCID: PMC4418963.

74. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, Morisaki N. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Oct 10;17(1):349. doi: 10.1186/s12884-017-1540-0. PMID: 29017467; PMCID: PMC5635576
75. Karatza AA, Dimitriou G. Preeclampsia Emerging as a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Offspring. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(3):194-199. doi: 10.2174/1573396316666191224092405. PMID: 31884930; PMCID: PMC8193805
76. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, Stepan H, Vatish M, Zeisler H, Rana S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34915395.
77. Ray A, Ray S. Epidural therapy for the treatment of severe pre-eclampsia in non labouring women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11(11):CD009540. doi: 10.1002/14651858.CD009540.pub2. PMID: 29181841; PMCID: PMC6486199.
78. Herold et al., 2014 Innere Medizin, Köln
79. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, Green BB, Jones DW, Juraschek SP, Margolis KL, Miller ER 3rd, Navar AM, Ostchega Y, Rakotz MK, Rosner B, Schwartz JE, Shimbo D, Stergiou GS, Townsend RR, Williamson JD, Wright JT Jr, Appel LJ; 2017 National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan 29;73(3):317-335. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.069. PMID: 30678763; PMCID: PMC6573014.
80. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AW MF-Registry No. 015/018, March 2019).

81. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.

82. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189. PMID: 12618519; PMCID: PMC151901

83. Li Y, Sun L, Zheng X, Liu J, Zheng R, Lv Y. The clinical value of platelet parameters combined with sFlt-1/PIGF in predicting preeclampsia. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul;10(7):7619-7626. doi: 10.21037/apm-21-1244. PMID: 34353049.

84. K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017 Dec;31(12):782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29115294; PMCID: PMC5680413

85. Karge A, Desing L, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Kuschel B, Graupner O. Performance of sFlt-1/PIGF Ratio for the Prediction of Perinatal Outcome in Obese Pre-Eclamptic Women. *J Clin Med.* 2022 May 27;11(11):3023. doi: 10.3390/jcm11113023. PMID: 35683415; PMCID: PMC9181651.

86. Hypertensive Schwangerschaftsstörungen: Diagnose und Therapie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (S2k-Level, AMWF-Register Nr. 015/018, März 2019) [(abgerufen am 21.07 2022)]. Online verfügbar:<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html> [Referenzliste]

87. Dröge L, Herraiz I, Zeisler H, Schlembach D, Stepan H, Küssel L, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):286-93. doi: 10.1002/uog.14760. PMID: 25491901.

88. Heitzeneder S, Sotillo E, Shern JF, Sindiri S, Xu P, Jones R, Pollak M, Noer PR, Lorette J, Fazli L, Alag A, Meltzer P, Lau C, Conover CA, Oxvig C, Sorensen PH, Maris JM, Khan J, Mackall CL. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) in Ewing Sarcoma: Role in Tumor Growth and Immune Evasion. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Sep 1;111(9):970-982. doi: 10.1093/jnci/djy209. PMID: 30698726; PMCID: PMC6748813
89. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(6):194-205. PMID: 12448565.
90. Kaijomaa M, Rahkonen L, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, Stefanovic V. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jan;136(1):76-82. doi: 10.1002/ijgo.12002. Epub 2016 Nov 3. PMID: 28099695.
91. Honarjoo M, Zarean E, Tarrahi MJ, Kohan S. Role of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human-derived chorionic gonadotrophic hormone (free β -hCG) serum levels as a marker in predicting of Small for gestational age (SGA): A cohort study. *J Res Med Sci.* 2021 Nov 29;26:104. doi: 10.4103/jrms.JRMS_560_20. PMID: 35126567; PMCID: PMC8765518.
92. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020 Apr;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32063058; PMCID: PMC7098437.
93. Bale LK, Chakraborty S, Conover CA. Inducible reduction in pregnancy-associated plasma protein-A gene expression inhibits established atherosclerotic plaque progression in mice. *Endocrinology.* 2014 Apr;155(4):1184-7. doi: 10.1210/en.2013-2110. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24506074; PMCID: PMC3959602.
94. O'Gorman N, Nicolaidis KH, Poon LC. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens Health (Lond).* 2016;12(2):199-207. doi: 10.2217/whe.15.95. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26900911; PMCID: PMC5375054.

95. Shahid N, Masood M, Bano Z, Naz U, Hussain SF, Anwar A, Hashmi AA. Role of Uterine Artery Doppler Ultrasound in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women. *Cureus*. 2021 Jul 9;13(7):e16276. doi: 10.7759/cureus.16276. PMID: 34377610; PMCID: PMC8349469.
96. Zhou P, Sun Y, Tan Y, An Y, Wang X, Wang L. Fetal and Neonatal Middle Cerebral Artery Hemodynamic Changes and Significance under Ultrasound Detection in Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy Patients with Different Severities. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jun 28;2022:6110228. doi: 10.1155/2022/6110228. PMID: 35799667; PMCID: PMC9256346.
97. Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016 Jan 15;93(2):121-7. PMID: 26926408.
98. Wiles K, Damodaram M, Frise C. Severe hypertension in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e451-e456. doi: 10.7861/clinmed.2021-0508. PMID: 34507929; PMCID: PMC8439512.
99. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive medikamentöse Therapie bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie während der Schwangerschaft. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002252.
100. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S., Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135
101. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2015 Dec;64(12):1-64. PMID: 26727629.
102. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens)*. 2015 Apr-Jun;14(2):211-23. doi: 10.14310/horm.2002.1582. PMID: 26158653
103. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*.

- 2020 Aug 18;11:1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864. PMID: 33013837; PMCID: PMC7462000.
104. Beech A, Mangos G. Management of hypertension in pregnancy. *Aust Prescr*. 2021 Oct;44(5):148-152. doi: 10.18773/austprescr.2021.039. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34728879; PMCID: PMC8542489.
105. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249616; PMCID: PMC7311709.
106. Selvaggi L, Loverro G, Schena FP, Manno C, Cagnazzo G. Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1988 Aug;27(1):45-9. doi: 10.1016/0020-7292(88)90086-0. PMID: 2905297
107. Kaleta T, Stock A, Panayotopoulos D, Vonend O, Niederacher D, Neumann M, Fehm T, Kaisers W, Fleisch M. Predictors of Impaired Postpartum Renal Function in Women after Preeclampsia: Results of a Prospective Single Center Study. *Dis Markers*. 2016;2016:7861919. doi: 10.1155/2016/7861919. Epub 2016 Jul 31. PMID: 27563165; PMCID: PMC4983400.
108. Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *J Nephrol*. 2017 Jun;30(3):403-409. doi: 10.1007/s40620-016-0342-1. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27491315; PMCID: PMC5437128.
109. Magley M, Hinson MR. Eclampsia. 2022 Feb 16. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119279
110. Larsen R. Präeklampsie-Eklampsie und HELLP-Syndrom. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 2016 Jun 14:971–7. German. doi: 10.1007/978-3-662-50444-4_68. PMCID: PMC7531486.
111. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T; Collège national des gynécologues et obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie et de réanimation.

- Eclampsie [Eclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Apr;29(4):e75-82. French. doi: 10.1016/j.annfar.2010.02.021. Epub 2010 Mar 27. PMID: 20347562.
112. F. Kainer et al. 2021, 4. Auflage, Facharzt Geburtsmedizin, Elsevier GmbH, München
113. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, Ho S, Hallahan T, Kliman HJ, McKenna D. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jan;218(1):126.e1-126.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.024. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29097177
114. 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 Jun;35(6):662-70. doi: 10.1002/uog.7628. PMID: 20232288
115. Bhorat I. Pre-eclampsia and the foetus: a cardiovascular perspective. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Nov/Dec;29(6):387-393. doi: 10.5830/CVJA-2017-039. PMID: 31199427; PMCID: PMC9048241
116. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990
117. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CW, Shennan AH. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013 Nov 5;128(19):2121-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215. PMID: 24190934.
118. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirine et prééclampsie [Aspirin and preeclampsia]. *Presse Med.* 2019 Jan;48(1 Pt 1):34-45. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665790

119. Ghesquière L, Clouqueur E, Garabedian C, Tsatsaris V, Houfflin-Debargé V. Peut-on prévenir la pré-éclampsie ? [Can we prevent preeclampsia?]. *Presse Med.* 2016 Apr;45(4 Pt 1):403-13. French. doi: 10.1016/j.lpm.2016.02.007. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27013262
120. Paauw ND, Lely AT. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:455-470. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_28. PMID: 30051401
121. Riddle, O., Bates R. W., and Dykshorn S. W.. . 1933. The preparation, identification and assay of prolactin—a hormone of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol. Leg. Cont.* 105:191–216. doi: 10.1152/ajplegacy.1933.105.1.191
122. Sadiq NM, Tadi P. Physiology, Pituitary Hormones. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32491488.
123. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. Physiology, Prolactin. 2021 Jul 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29939606.
124. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30726016
125. M. Stauber et al., 3. Auflage, 2007, Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
126. Kamel A, Halim AA, Shehata M, AlFarra S, El-Faissal Y, Ramadan W, Hussein AM. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 May 9;18(1):141. doi: 10.1186/s12884-018-1783-4. PMID: 29739353; PMCID: PMC5941656
127. Karasek M, Pawlikowski M. Hyperprolactinemia – the Essentials. *European Endocrinology.* 2006;1:53–7
128. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400. PMID: 24347930; PMCID: PMC3853872

129. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008. Epub 2020 May 11. PMID: 32450447; PMCID: PMC7341440.
130. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008. Epub 2020 May 11. PMID: 32450447; PMCID: PMC7341440.
131. Yoest KE, Cummings JA, Becker JB. Estradiol, dopamine and motivation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2014;14(2):83-9. doi: 10.2174/1871524914666141226103135. PMID: 25540977; PMCID: PMC4793919.
132. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1376-87. doi: 10.1210/jc.2012-3780. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463657; PMCID: PMC3615207.
133. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Rollison DE, Dorgan JF, Brinton LA, Overvad K, Kaaks R, Trichopoulou A, Clavel-Chapelon F, Panico S, Duell EJ, Peeters PH, Rinaldi S, Fentiman IS, Dowsett M, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Baglietto L, English DR, Giles GG, Hopper JL, Severi G, Morris HA, Hankinson SE, Tworoger SS, Koenig K, Zeleniuch-Jacquotte A, Arslan AA, Toniolo P, Shore RE, Krogh V, Micheli A, Berrino F, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Lui LY, Cummings SR, Gunter MJ, Rohan TE, Strickler HD. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011 Aug 23;105(5):709-22. doi: 10.1038/bjc.2011.254. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21772329; PMCID: PMC3188939
134. Cantonwine DE, McElrath TF, Trabert B, Xu X, Sampson J, Roberts JM, Hoover RN, Troisi R. Estrogen metabolism pathways in preeclampsia and normal pregnancy. *Steroids.* 2019 Apr;144:8-14. doi: 10.1016/j.steroids.2019.01.005. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685337; PMCID: PMC6681456

135. Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, Siiteri P, Hoover RN. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol.* 2003 Jun;32(3):455-60. doi: 10.1093/ije/dyg094. PMID: 12777436
136. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*2000;182: 589–94
137. Klopper A, Jandial V, Wilson G. Plasma steroid assay in the assessment of foetoplacental function. *J Steroid Biochem* 1975;6 : 651–56
138. Ranta T, Stenman U-H, Unnérus H-A, Rossi J, Seppälä M. Maternal plasma prolactin levels in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1980;55 : 428–30
139. Lan KC, Lai YJ, Cheng HH, Tsai NC, Su YT, Tsai CC, Hsu TY. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Feb 18;18(1):12. doi: 10.1186/s12958-020-0569-5. PMID: 32070380; PMCID: PMC7027096
140. G. Thews, 5. Auflage, 2005, *Vegetative Physiologie*, Springer Verlag, Heidelberg
141. Deng Y, Chen C, Chen S, Mai G, Liao X, Tian H, Liu W, Ji S, Liu Y, Gao J, Luo S. Baseline Levels of Serum Progesterone and the First Trimester Pregnancy Outcome in Women with Threatened Abortion: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2020 Mar 2;2020:8780253. doi: 10.1155/2020/8780253. PMID: 32190685; PMCID: PMC7072098
142. Coombes Z, Yadav V, McCoubrey LE, Freire C, Basit AW, Conlan RS, Gonzalez D. Progestogens Are Metabolized by the Gut Microbiota: Implications for Colonic Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2020 Aug 12;12(8):760. doi: 10.3390/pharmaceutics12080760. PMID: 32806503; PMCID: PMC7464400
143. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Nov;94 Suppl 161:8-16. doi: 10.1111/aogs.12771. PMID: 26358238.

144. Arrowsmith S, Kendrick A, Wray S. Drugs acting on the pregnant uterus. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2010 Aug;20(8):241-247. doi: 10.1016/j.ogrm.2010.05.001. PMID: 24443652; PMCID: PMC3892726
145. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Di Renzo GC, Hinshaw K, Mol BW, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, Bennett P, Bourne T, Rai R, Regan L, Gallos ID. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32008730; PMCID: PMC7408486
146. Schindler AE. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2010 Dec 1;3(3):453-60. doi: 10.1515/HMBCI.2010.069. PMID: 25961219
147. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, Ku CW, Malhotra R, Østbye T, Tan TC. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:319-324. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.028. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30077119
148. Lek SM, Ku CW, Allen JC Jr, Malhotra R, Tan NS, Østbye T, Tan TC. Validation of serum progesterone <35nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Mar 6;17(1):78. doi: 10.1186/s12884-017-1261-4. PMID: 28264669; PMCID: PMC5340043
149. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM, Pincus MK, Bärenstrauch N, Dudenhausen JW, Nakamura K, Sheps S, Klapp BF. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online.* 2008 Jul;17(1):101-13. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60300-8. PMID: 18616898

150. Ku CW, Allen JC Jr, Lek SM, Chia ML, Tan NS, Tan TC. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Sep 5;18(1):360. doi: 10.1186/s12884-018-2002-z. PMID: 30185145; PMCID: PMC6126027
151. Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, Meczekalski B. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Jun;33(6):421-424. doi: 10.1080/09513590.2017.1291615. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28277122
152. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):308-314. doi: 10.1080/13697137.2018.1462792. Epub 2018 May 28. PMID: 29806794
153. Coombes Z, Yadav V, McCoubrey LE, Freire C, Basit AW, Conlan RS, Gonzalez D. Progesterone Are Metabolized by the Gut Microbiota: Implications for Colonic Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 12;12(8):760. doi: 10.3390/pharmaceutics12080760. PMID: 32806503; PMCID: PMC7464400
154. MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022 Feb 13;11(4):647. doi: 10.3390/cells11040647. PMID: 35203298; PMCID: PMC8870180.
155. Raghupathy R, Szekeres-Bartho J. Progesterone: A Unique Hormone with Immunomodulatory Roles in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 25;23(3):1333. doi: 10.3390/ijms23031333. PMID: 35163255; PMCID: PMC8835837.
156. Schulman IH, Aranda P, Raj L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6):1168-74. doi: 10.1161/01.HYP.0000218857.67880.75. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16618835.
157. Gohar EY, Pollock DM. Sex-Specific Contributions of Endothelin to Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Jun 8;20(7):58. doi: 10.1007/s11906-018-0856-0. PMID: 29884912; PMCID: PMC6921242

158. Reyes MR, Sifuentes-Alvarez A, Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1090-3. doi: 10.1080/00016340500453685. PMID: 16929413.
159. Zhang X, Huangfu Z, Shi F, Xiao Z. Predictive Performance of Serum β -hCG MoM Levels for Preeclampsia Screening: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 10;12:619530. doi: 10.3389/fendo.2021.619530. PMID: 34177797; PMCID: PMC8223748
160. Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S. Review: hCG, preeclampsia and regulatory T cells. *Placenta.* 2011 Mar;32 Suppl 2(Suppl 2):S182-5. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.009. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21295851; PMCID: PMC3061407
161. Eskild A, Fedorcsak P, Mørkrid L, Tanbo TG. Maternal body mass index and serum concentrations of human chorionic gonadotropin in very early pregnancy. *Fertil Steril.* 2012 Oct;98(4):905-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.011. Epub 2012 Jul 4. PMID: 22769733
162. Ogino MH, Tadi P. Physiology, Chorionic Gonadotropin. 2020 Nov 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310578
163. Evans J. Hyperglycosylated hCG: a Unique Human Implantation and Invasion Factor. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Mar;75(3):333-40. doi: 10.1111/aji.12459. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26676718
164. Kölbl AC, Schlenk K, Behrendt N, Andergassen U. The importance of hCG in human endometrial adenocarcinoma and breast cancer. *Int J Biol Markers.* 2018 Jan;33(1):33-39. doi: 10.5301/ijbm.5000290. PMID: 28967068
165. Taché V, Baer RJ, Currier RJ, Li CS, Towner D, Waetjen LE, Jelliffe-Pawlowski LL. Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct;211(4):377.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.026. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24631701; PMCID: PMC4393821.

166. Oancea MD, Costin N, Pop DM, Ciortea R, Miha D. Evaluation of serum β -hCG and PAPP-A levels in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Clujul Med.* 2013;86(4):347-51. Epub 2013 Nov 6. PMID: 26527976; PMCID: PMC4462458.
167. Kestlerová A, Krofta L, Žufić A, Hamplová Běhánková K, Račko J, Beneš J, Feyereisl J. Laboratory options for risk assessment of pregnancy pathologies. *Physiol Res.* 2019 Dec 30;68(Suppl 4):S415-S425. doi: 10.33549/physiolres.934376. PMID: 32118472
168. James GD, Gerber LM. Measuring arterial blood pressure in humans: Auscultatory and automatic measurement techniques for human biological field studies. *Am J Hum Biol.* 2018 Jan;30(1). doi: 10.1002/ajhb.23063. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940503
169. Struman I, Bentzien F, Lee H, Mainfroid V, D'Angelo G, Goffin V, Weiner RI, Martial JA. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Feb 16;96(4):1246-51. doi: 10.1073/pnas.96.4.1246. PMID: 9990009; PMCID: PMC15448
170. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens.* 2010 Jul;28(7):1400-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283339f254. PMID: 20453663; PMCID: PMC3139424
171. Leaños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leaños R, Bermejo-Huerta S, Romero-Arauz JF, Alvarez-Jiménez G, Ramos-León JC, Ulloa-Aguirre A. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2492-9. doi: 10.1210/jc.2008-0305. Epub 2008 May 6. PMID: 18460570.
172. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRLS1/8Prolactin_II_202009.pdf; ROCHE Diagnostics 2017, 06.10.2021, 13 Uhr

173. Beipackzettel von ROCHE Diagnostics, 2016 aus der Seite:
https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRLS1/Kal_Prolactin_II.pdf, 06.10.2021, 13 Uhr
174. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRLS1/8Prolactin_II_202009.pdf; Roche Diagnostics, 2017, 06.10.2021, 14 Uhr
175. http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analytenspektrum_und_referenzwerte/ 29.12.2021, 21 Uhr
176. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/OESS1/8Estradiol_III_202009.pdf; von Roche Diagnostics, 2020, 06.10.2021, 15:30 Uhr
177. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/OESS1/Estradiol_III_CalSet_2017-01,_V_3.0.pdf; Roche Diagnostics 2016; 06.10.2021, 16 Uhr
178. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/OESS1/8Estradiol_III_202009.pdf, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 20.11.2021, 21.00 Uhr
179. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRLS1/8Prolactin_II_202009.pdf, Roche Diagnostics, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 20.11.2021, 21.00 Uhr
180. http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analytenspektrum_und_referenzwerte/ 29.12.2021, 21 Uhr

181. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRGS1/8Progesterone_III_202009.pdf;
Roche Diagnostics 2020, 06.10.2021, 18 Uhr
182. http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analytenspektrum_und_referenzwerte/ 29.12.2021, 21 Uhr
183. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRGS1/8Progesterone_III_202009.pdf,
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 20.11.2021,
21.00 Uhr
184. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/HCGBS1/8HCG+beta_202009.pdf;Roche Diagnostics, 2020; 07.10.2021, 13 Uhr
185. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/HCGBS1/HCG+B_CalSet_2016-12,_V_11.0.pdf, , 2016, Roche Diagnostics; 07.10.2021, 13 Uhr
186. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/HCGBS1/8HCG+beta_202009.pdf,
07.10.2021, 13 Uhr
187. http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analytenspektrum_und_referenzwerte/ 29.12.2021, 21 Uhr
188. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/HCGBS1/8HCG+beta_202009.pdf,
Roche Diagnostics, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 20.11.2021, 21.00 Uhr

189. https://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/PRLS1/8Prolactin_II_202009.pdf; Roche Diagnostics, 2017, 06.10.2021, 14 Uhr
190. Grasso M, Boscaro M, Scaroni C, Ceccato F. Secondary Arterial Hypertension: From Routine Clinical Practice to Evidence in Patients with Adrenal Tumor. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Dec;25(4):345-354. doi: 10.1007/s40292-018-0288-6. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415425
191. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Dec;18(6):409-16. doi: 10.1097/MED.0b013e32834c800d. PMID: 21986512
192. S. Silbernagl et al., 6. Auflage, 2009, Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
193. Petraglia F, de Micheroux AA, Florio P, Salvatori M, Gallinelli A, Cela V, Palumbo MA, Genazzani AR. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):227-31. doi: 10.1016/0960-0760(95)00052-2. PMID: 7626460
194. Pauli JM, Repke JT. Präeklampsie: Kurz- und langfristige Auswirkungen. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Jun;42(2):299-313. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.007. PMID: 26002168
195. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 30;20(17):4246. doi: 10.3390/ijms20174246. PMID: 31480243; PMCID: PMC6747625

196. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique [Risk factors of preeclampsia in single pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Sep;37(5):477-82. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2008.04.001. Epub 2008 May 23. PMID: 18501532
197. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jun;15(6):386. PMID: 30792480; PMCID: PMC6472952
198. Nobakht M Gh BF. Application of metabolomics to preeclampsia diagnosis. *Syst Biol Reprod Med*. 2018 Oct;64(5):324-339. doi: 10.1080/19396368.2018.1482968. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29965778
199. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230
200. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4246. doi: 10.3390/ijms20174246. PMID: 31480243; PMCID: PMC6747625
201. Lei T, Qiu T, Liao W, Li K, Lai X, Huang H, Yuan R, Chen L. Proteinuria may be an indicator of adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 May 14;19(1):71. doi: 10.1186/s12958-021-00751-y. PMID: 33990220; PMCID: PMC8120921
202. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN Jr, D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL.

- Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One*. 2016 Sep 13;11(9):e0162506. doi: 10.1371/journal.pone.0162506. PMID: 27622562; PMCID: PMC5021369
203. Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:1-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01116.x. Erratum in: *BJOG*. 2008 Apr;115(5):674-5. PMID: 17206958
204. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon RJ, Maul H. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Dec 13;116(50):858-864. doi: 10.3238/arztebl.2019.0858. PMID: 31931955; PMCID: PMC6970314
205. Moulin B, Hertig A, Rondeau E; National Collège de gynécologues and obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie und de reanimation. Rein et prééclampsie [Niere und Präeklampsie]. *Ann Fr. Anesth Reanim*. 2010 Apr;29(4):e83-90. Französisch. doi: 10.1016/j.annfar.2010.02.022. Epub 2010 30. März. PMID: 20356704
206. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230
207. Salas SP, Marshall G, Gutiérrez BL, Rosso P. Time course of maternal plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension*. 2006 Feb;47(2):203-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000200042.64517.19. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380519

208. Berkane N, Liere P, Lefevre G, Alfaidy N, Nahed RA, Vincent J, Oudinet JP, Pianos A, Cambourg A, Rozenberg P, Galichon P, Rousseau A, Simon T, Schumacher M, Chabbert-Buffet N, Hertig A. Abnormal steroidogenesis and aromatase activity in preeclampsia. *Placenta*. 2018 Sep;69:40-49. doi: 10.1016/j.placenta.2018.07.004. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30213483
209. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 2020 Jul;96:10-18. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32421528
210. Chainy GBN, Sahoo DK. Hormones and oxidative stress: an overview. *Free Radic Res*. 2020 Jan;54(1):1-26. doi: 10.1080/10715762.2019.1702656. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31868060.
211. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, Negre-Salvayre A. Implikation des Stressoxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie: mise au point [Oxidativer Stress und Präeklampsie: Eine Überprüfung]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015 Nov; 43(11):751-6. Französisch. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.011. Epub 2015 21. Oktober. PMID: 26476891
212. Basirat Z, Barat S, Hajiahmadi M. Serum beta human chorionic gonadotropin levels and preeclampsia. *Saudi Med J*. 2006 Jul;27(7):1001-4. PMID: 16830019
213. Belovic DK, Plešinac S, Dotlić J, Radojević AS, Akšam S, Cvjetičanin MM, Kocijančić A. Biochemical Markers for Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Med Biochem*. 2019 Mar 1;38(1):71-82. doi: 10.2478/jomb-2018-0001. PMID: 30820186; PMCID: PMC6298456
214. Weyerstahl et al. 4. Auflage, 2013, Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe Georg Thieme Verlag, Stuttgart

215. Gagnon A, Wilson RD; SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA GENETICS COMMITTEE. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Oct;30(10):918-932. English, French. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32973-5. PMID: 19038077
216. Babic GM, Markovic SD, Varjagic M, Djordjevic NZ, Nikolic T, Stojic I, Jakovljevic V. Estradiol decreases blood pressure in association with redox regulation in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(3):281-286. doi: 10.1080/10641963.2017.1368538. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28920713
217. Djordjević NZ, Babić GM, Marković SD, Ognjanović BI, Stajn AS, Saicić ZS. The antioxidative effect of estradiol therapy on erythrocytes in women with preeclampsia. *Reprod Toxicol.* 2010 Apr;29(2):231-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.11.004. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903522
218. Sammour MB, el-Kabarity H, Fawzy MM, Schindler AE. Prevention and treatment of pregnancy-induced hypertension (preeclampsia) with progestogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):439-40. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.014. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16236493
219. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rangkyu HS, Mohamad Nor NA, Tamil A, Shah SA, Tham SW, Schindler AE. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Mar;30(3):217-20. doi: 10.3109/09513590.2013.860960. PMID: 24552449
220. Tskhay V, Schindler A, Shestakova M, Klimova O, Narkevich A. The role of progestogen supplementation (dydrogesterone) in the prevention of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Aug;36(8):698-701. doi: 10.1080/09513590.2019.1706085. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876197

221. Ali AB, Ahmad MF, Kwang NB, Shan LP, Shafie NM, Omar MH. Dydrogesterone support following assisted reproductive technique (ART) reduces the risk of pre-eclampsia. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Sep 1;27(3):93-6. doi: 10.1515/hmbci-2015-0063. PMID: 26910749
222. Hamza A, Gerlinger C, Radosa J, Solomayer EF, Hagmann J, Sester U, Bohle R, Stroeder R, Takacs Z, Meyberg-Solomayer G, Juhasz-Boess I, Kasoha M. Pilot study: placental biomarker predictive capability (sFlt-1, PIGF and their ratio) of postpartum maternal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jun;299(6):1557-1566. doi: 10.1007/s00404-019-05128-6. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953183
223. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011. PMID: 22280867
224. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL_2021-09-16_iK-2022-01-01.pdf. (26.07.2022/21:32 Uhr).
225. Costantine MM, Cleary K; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric--Fetal Pharmacology Research Units Network*. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):349-353. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827d8ad5. PMID: 23344286; PMCID: PMC3880675.
226. Kojima J, Ono M, Kuji N, Nishi H. Human Chorionic Villous Differentiation and Placental Development. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 20;23(14):8003. doi: 10.3390/ijms23148003. PMID: 35887349; PMCID: PMC9325306.

7 PUBLIKATION / DANKSAGUNG

7.1 PUBLIKATION

Mariz Kasoha, Zoltan Takacs, Jacob Dumé, Sebastian Findekle, Christoph Gerlinger, Romina-Marina Sima, Liana Ples, Erich-Franz Solomayer und Bashar Haj Hamoud

“Postpartum Assessment of the Correlation between Serum Hormone Levels of Estradiol, Progesterone, Prolactin and β -HCG and Blood Pressure Measurements in Pre-Eclampsia Patients”.

Publiziert in MDPI-Journal: Juli/2022

Diagnostics 2022, 12, 1700. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071700>

7.2 DANKSAGUNG

Zuallererst geht mein größter Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer für die musterhafte, beachtliche und ausgezeichnete Betreuung. Als Mentor und Doktorvater wurde ich während des gesamten Verlaufs dieser Arbeit von ihm inspiriert. Danke für die Unterstützung bei der Suche des Themas.

Besten Dank an meine Betreuerin Frau Dr. rer. nat. M. Kasoha für ihre unermüdliche Unterstützung, ihr Verständnis, ihre Geduld, ihre wertvollen Ratschläge sowie die Hilfe bei der Planung und Korrektur dieser Arbeit.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. med. B. H. Hamoud für seine Mitwirkung, seine Energie, seine Entschiedenheit an dieser Arbeit, was mich im Verlauf dieser Zusammenarbeit erfreut hat. Die Mitarbeit von Dr. Hamoud bei der Auswahl der Patientinnen hat diese Arbeit möglich gemacht.

Mein Dank geht außerdem an Herr Prof. Dr. C. Gerlinger für seinen Beitrag an dieser wissenschaftlichen Studie in Form von Erstellung des statistischen Plans und Hilfe bei der Ergebnisbewertung.

Ebenso geht ein Dankeschön an das Team der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Unterstützung bei der Blutentnahme und Messung der Blutdruckwerten.

Meine Dankbarkeit geht außerdem an meine Mutter M. Dumé, die mich stets unermüdlich und bedingungslos ermuntert und vor allem bestärkt hat, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich.

8 LEBENSLAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 09.03.2023
Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer
Univ. Prof. Dr. med. T. Volk
Univ. Prof. Dr. Wagenpfeil