

Aus der Klinik für Nephrologie, Endokrinologie und Transplantationsmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Veränderung der Gefäßcompliance der kleineren Arterien durch  
Risikofaktoren und Schwangerschafts-typische Erkrankungen  
in Risiko-Schwangerschaften  
sowie die frühe Detektion der Veränderung des Letzteren im ersten Trimenon -  
Evaluation mit dem non-invasiven Applanations-Tonometer  
CV Profilor® - CR 2000**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorlegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lilly Linke

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	4
2. Abstrakt .....	6
3. Einleitung.....	10
<b>3.1 Einführung in die Thematik.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Risikoschwangerschaft - Definition .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Einteilung von Risikofaktoren von Risikoschwangerschaften und     Aufführung von möglichen Folgen, Komplikationen und Outcome .....</b>	<b>12</b>
3.3.1 Einteilung der Risikogruppen.....	12
3.3.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen .....	15
3.3.2.1 Klassifikation mit Definitionen, in tabellarischer Form .....	16
3.3.2.2 Pathophysiologie mit geburtshilflichen Folgen.....	16
3.3.3 Intrauterine Wachstumsrestriktion .....	19
3.3.3.1 Definition .....	19
3.3.3.2 Einteilung nach Ursache.....	20
3.3.3.3 Folgen / Outcome .....	20
3.3.4 Frühgeburt.....	20
3.3.4.1 Definition .....	20
3.3.4.2 Einteilung mit Ätiologie .....	21
3.3.4.3 Folgen / Outcome .....	21
3.3.5 Diabetische Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	21
<b>3.4 Früherkennung von Risikoschwangerschaften .....</b>	<b>23</b>
3.4.1 Schwangerschaftsvorsorge .....	23
3.4.2 Weiterführende sonographische Diagnostik und Ersttrimesterscreening.....	27
3.4.3 Erweiterte diagnostische Scores zur individuellen Risikobestimmung ....	27
<b>3.5 Limitationen der heutigen diagnostischen Tests .....</b>	<b>31</b>
<b>3.6 Gefäßparameter als mögliches Früherkennungs-Werkzeuge .....</b>	<b>33</b>
<b>3.7 Fragestellung und Zielsetzung .....</b>	<b>38</b>
4. Patienten und Methoden.....	39
<b>4.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....</b>	<b>39</b>
<b>4.2 Vorbereitung vor der Messung.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3 HDI / Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument .....</b>	<b>40</b>
4.3.1 Aufbau des Gerätes.....	40
4.3.2 Durchführung der Messung mittels CV Profilor® - CR 2000 System.....	41
<b>4.4. Erhobene Parameter .....</b>	<b>43</b>
4.4.1 Berechnungsprinzip der erhobenen hämodynamischen Parameter .....	43
4.4.2 Patientencharakteristika .....	47
<b>4.5 Befragung zum Outcome der Schwangerschaft .....</b>	<b>47</b>
<b>4.6 Datenvollständigkeit.....</b>	<b>48</b>
<b>4.7 Statistische Methoden und grafische Darstellung.....</b>	<b>48</b>
5. Ergebnisse.....	50

<b>5.1 Maternale Basisparameter .....</b>	<b>50</b>
5.1.1 Alter .....	50
5.1.2 Body Mass Index.....	51
5.1.3 Gefäßindices .....	52
<b>5.2 Analyse der Einflussfaktoren auf den Small Artery Elasticity Index.....</b>	<b>54</b>
5.2.1 Risikofaktoren.....	54
5.2.1.1 Alter.....	54
5.2.1.2 Adipositas.....	55
5.2.1.3 Nikotinkonsum .....	56
5.2.1.4 Komplikationen wie Gestationsdiabetes in vorausgegangenen Schwangerschaften .....	58
5.2.1.5 Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit in vorausgegangenen Schwangerschaften .....	59
5.2.1.6 Familiäre Erkrankungen.....	60
5.2.1.6.1 Familiäre arterielle Hypertonie.....	60
5.2.1.6.2 Familiärer Diabetes mellitus .....	61
5.2.1.6.3 Familiäre Aborte.....	62
5.2.2 Begleiterkrankungen.....	63
5.2.2.1 Vorbestehende arterielle Hypertonie.....	63
5.2.2.2 Diabetes mellitus .....	64
5.2.2.3 Fettstoffwechselstörung.....	65
5.2.3 Schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen.....	66
5.2.3.1 Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus .....	66
5.2.3.2 Gestationsdiabetes.....	67
5.2.3.3 Präeklampsie .....	68
<b>5.3 Lineare Regressionsanalyse .....</b>	<b>69</b>
<b>5.4 Korrelation von Small und Large Artery Elasticity Indices.....</b>	<b>70</b>
<b>5.5 Schwangerschaftsverlauf .....</b>	<b>71</b>
5.5.1 Entbindungszeitpunkt .....	71
5.5.2 Frühgeburt .....	71
5.5.3 Abort.....	72
5.5.4 Schwangerschaftskomplikationen.....	72
5.5.5 Fetales Outcome.....	73
5.5.5.1 Geburtsgewicht.....	73
5.5.5.2 Fetale Erkrankungen.....	74
 6. Diskussion .....	 75
 7. Literaturverzeichnis .....	 88
 8. Lebenslauf.....	 95
 9. Danksagung .....	 97
 10. Erklärung.....	 98

# 1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AIx	Augmentationsindex
BMI	body mass index
C 1/2-Index	Compliance-Index
CET	cardiac ejection time
DM	Diabetes mellitus
FPR	Falsch-positive-Rate
GDM	Gestationsdiabetes
HELLP	Hämolyse, elevated liver enzymes, low platelets
HF	Herzfrequenz
HsBG	high-sensitivity C-reactive protein
HZV	Herzzeitvolumen
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterin growth restriction
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Körperoberfläche
LAEI	large artery elasticity index
MAP	mittlerer arterieller Druck (pressure)
MoM	multiple of median
MSR	Mutterschaftsrichtlinien
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	pregnancy associated plasma protein-A
PE	Präeklampsie
PIGF	placental growth factor
PWA	Pulswellenanalyse
RI	Resistenz-Index
S	Arterielle Gefäßsteifigkeit
SAEI	small artery elasticity index
SHBG	sex hormone binding globulin
SIH	Schwangerschafts-induzierte-Hypertonie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Schlagvolumen

SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WT	Wehentätigkeit

## 2. Abstrakt

Hypertensive und diabetische Schwangerschaftserkrankungen können mit schwerwiegenden maternalen wie auch fetalen Akut- oder Spätfolgen einhergehen. Die heute immer noch häufig zu späte Erkennung im Schwangerschaftsverlauf macht die Notwendigkeit für alternative und vor allem frühe Prädiktionstests für diese Erkrankungen, bevor diese symptomatisch werden können, deutlich. Präeklampsie und Diabetes mellitus scheinen mit Endotheldysfunktion und folglich erhöhter arterielle Gefäßsteifigkeit einherzugehen. Durch Diagnoseverfahren, die eine nicht-invasive Messung der Gefäßsteifigkeit ermöglichen, könnten Risikopatientinnen für Schwangerschafts-komplikationen identifiziert werden. Ziel dieser Arbeit war es, die Zusammenhänge zwischen vorbestehende oder erworbene Risikofaktoren bzw. Erkrankungen und Gefäßdysfunktion nachzuweisen sowie die Gefäßbeeinträchtigung bereits zum frühen Zeitpunkt einer risikobehafteten Schwangerschaft zu erfassen.

Die Datenerhebung erfolgte bei einem Risikokollektiv mit 231 schwangeren Patientinnen, die sich zum Messzeitpunkt im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft zwischen der 11+0. und 13+6. SSW befanden. Dabei wurde pro Probandin einmalig nicht-invasiv mit einer tonometrischen Messmethode mit Hilfe des CV Profilor® CR-2000-Gerätes sowie mittels eines Computersoftware-Algorithmus der Gefäßsteifigkeitsindex der kleineren peripheren Arterien, C2, gemessen, um eine Aussage über die systemische arterielle Steifigkeit zu erhalten.

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen waren normalgewichtige Frühgravida im mittleren Alter von  $33,7 \pm 4,8$  Jahren. Die Mehrheit hatte Reifgeburten mit einer Verteilung des Entbindungstermins von  $38 \pm 5,1$  SSW sowie des kindlichen Geburtsgewichts von  $3391 \pm 548$  g auf der Sheffieldkurve im Normbereich. Die Frühgeburtenrate mit 7,9% lag im guten Durchschnitt und die Abortrate mit 2,6% niedrig. Zu den wichtigsten aufgetretenen maternalen Schwangerschafts-Komplikationen gehörten Blutungen (10,4%), chronisch arterielle Hypertonie (3%), hypertensive Schwangerschafts-Erkrankungen (0,9%), vorzeitige Wehentätigkeit (0,9%) und Gestationsdiabetes (0,9%). Mit 0,9% waren ventrikuläre Septumdefekte als kardiale Erkrankung bei den Kindern am häufigsten vertreten.

Die Analyse der Risikofaktoren und der Erkrankungen sowohl in der Eigen- als auch in der Familienanamnese als Einflussfaktoren auf Gefäßfunktion zeigte eine

unterschiedliche Verteilung, wobei die Mehrzahl der vorbestehenden Risikofaktoren sowie die Schwangerschaftserkrankungen niedrigere C2-Werte und somit höhere Gefäßsteifigkeit zeigten, allerdings mit unterschiedlicher Signifikanz. Dabei zeigten höheres Lebensalter, familiäre Belastung mit Gestationsdiabetes und Fettstoffwechselstörung in der Eigenanamnese signifikant niedrige small artery elasticity index-Werte. Risikofaktoren wie früherer Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes in dieser und früheren Schwangerschaften zeigten mit geringfügig niedrigeren small artery elasticity index-Werten allenfalls einen Trend. Patientinnen, die mit chronisch arterieller Hypertonie und schwangerschafts-induzierter Hypertonie belastet waren, zeigten zwar ebenfalls niedrigere C2-Werte, allerdings konnte bei niedrigerer Fallzahl keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass anhand der Daten dieser Studie eine Identifikation von Risikoschwangerschaften bzw. eine frühe Prädiktion hinsichtlich hypertensive und diabetische Schwangerschaftserkrankungen mit der tonometrischen Messmethode nicht sicher bewiesen werden konnte.

Hypertensive and diabetic disorders in pregnancies can result in severe maternal and neonatal consequences, early as well as in the long term. These disorders are often detected late in pregnancy, therefore making alternative or early detection methods necessary. Preeclampsia and diabetes seem to be associated with endothelial dysfunction and arterial stiffness. The non-invasive measurement of arterial stiffness could identify high-risk pregnancies. The objective of this study was firstly to demonstrate possible associations between preexisting or acquired risk factors and disorders respectively and arterial dysfunction, as well as to record these arterial changes early in high-risk pregnancies.

The small artery elasticity index, C2, of 231 high-risk pregnancies were measured and documented at 11 – 14 weeks' gestation with the help of an applanation tonometer, CV Profilor®-CR 2000 and subsequently a computer algorithm.

This study included subjects who were in early pregnancy, with normal body weight and at a middle age range of  $33,7 \pm 4,8$  years. The majority deliveries were at full term at  $38 \pm 5,1$  weeks of gestation with a normal fetal birth weight of  $3391 \pm 548$ g on the Sheffield curve. The preterm birth rate was at average with 7,9% and the abortion rate was low at 2,6%. The major maternal complications included bleeding with 10,4%, chronic arterial hypertension with 3%, gestational hypertension disorders, preterm labor and gestational diabetes each with 0,9% respectively. Ventricular septal defect was the most frequent fetal complication with 0,9%.

The analysis of the influence of risk factors on arterial function showed a diverging distribution. The majority of risk factors and pregnancy associated disorders correlated with lower levels of the C2 and therefore increased arterial stiffness, though differing in significance. Older individuals, subjects with a family history of gestational diabetes as well as subjects with dyslipidemia showed significant lower small artery elasticity index levels. Whereas subjects with risk factors as such past tobacco abuse, diabetes mellitus, gestational diabetes in recent and past pregnancies showed marginal depressed levels of the same index. C2 was reduced in individuals suffering under chronic hypertension or hypertensive pregnancy disorders, but the statistical significance was negligible due to the low sample size.

In summary, it can be stated that based on the data of this study, the applanation tonometry was not able to reliably identify high-risk pregnancies or provide early prediction of hypertensive and diabetic pregnancy disorders.

### 3. Einleitung

#### 3.1 Einführung in die Thematik

Risikoschwangerschaften bergen eine höhere Wahrscheinlichkeit, geburtshilfliche Komplikationen zu entwickeln, möglicherweise mit erheblichen Schäden für Mutter und/oder Kind als Resultat<sup>2, 20</sup>. Eine Schwangerschaft gilt als Risikoschwangerschaft, wenn bestimmte schwangerschaftstypische Erkrankungen auftreten. Die erstmalige Diagnose solcher schwerwiegenden schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen wie z.B. Gestationsdiabetes oder die späte Form der Präeklampsie erfolgt oft später in der Schwangerschaft, erst wenn sie symptomatisch werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann jedoch ein Schaden von Mutter und/oder Kind bereits erfolgt sein bzw. die Weichen für Langzeitschäden gelegt sein<sup>73</sup>. Somit gab es Bestrebungen in den vergangenen Jahren, das Erkennen von Risikoschwangerschaften früh möglich zu erreichen, um frühe prophylaktische Maßnahmen bzw. rechtzeitig zielgerichtete Therapien einzuleiten und somit mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität einzugrenzen oder gar abzuwenden<sup>118</sup>.

Zur Feststellung von Risiken hat die Schwangerenvorsorge einen bedeutenden Beitrag in Deutschland geleistet. Die Methoden der Schwangerenvorsorge sind vielfältig und umfassen sehr früh in der Schwangerschaft die Anamnese, Aufklärung und Beratung, Labor- und Ultraschalluntersuchungen, bei Bedarf spezielle diagnostische Verfahren bis hin zur invasiven Techniken. Ein großer Teil der Risikoschwangerschaften werden somit erfasst<sup>110</sup>. Die Art und Ausmaß der Versorgung in der Schwangerschaft werden durch die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland geregelt und werden ständig durch Fachgesellschaften erneuert und optimiert<sup>110</sup>. Somit werden allerdings zwei Drittel aller Schwangerschaften in Deutschland als Risikoschwangerschaft eingestuft, wobei viele als Hochrisikopatientinnen behandelte Frauen komplikationslos entbinden<sup>19</sup>. Da dieses pauschale Vorgehen eine extrem hohe falsch positive Rate in der Erkennung von tatsächlichen Risikoschwangerschaften beherbergt, geht der Trend der modernen Medizin in eine starke Individualisierung der Schwangerenvorsorge über<sup>30</sup>. So zeigen zunehmend Daten, dass zusätzlich zu den Methoden der Schwangerenvorsorge, multidimensionale Scores anhand von bestimmten

Untersuchungsbefunden das individuelle Risiko für Schwangerschafts-Erkrankungen wie z.B. die Präeklampsie (PE) oder Gestationsdiabetes (GDM) bereits im ersten Trimenon präziser abgeschätzt werden und entsprechend ein individualisiertes Vorsorgeschema festgelegt werden kann <sup>30</sup>.

Trotz des Fortschritts weisen die bislang bekannten Testverfahren im ersten Trimenon zur Risikoselektion für Schwangerschafts-Erkrankungen der – komplikationen wie z.B. PE, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR = intrauterin growth restriction) und Frühgeburtlichkeit allesamt Limitationen auf, wie z.B. immer noch eine hohe falsch positive Raten bis zu 10%. Dies bedeutet eine unnötige Verunsicherung 10% der Schwangeren <sup>118</sup>. Allerdings lassen sich so bis zu 90% teilweise schwerverlaufende Schwangerschafts- Komplikationen wie die frühe bzw. schwere Form der PE abschätzen <sup>30</sup>. Die Genauigkeit der Risikoabschätzung lässt sich möglicherweise erheblich steigern, wenn bekannte Parameter mit neueren Untersuchungsbefunden kombiniert werden <sup>30</sup>.

Ein komplett neuer und innovativer Ansatz könnte das Gefäßparameter „small artery elasticity index“ bieten, dessen frühe Veränderungen bereits im ersten Trimenon einer Schwangerschaft als Vorbote einer Schwangerschafts-Erkrankung registriert wird, bevor die verursachende Erkrankung symptomatisch wird <sup>22, 96, 105</sup>. Ob der non-invasiv gemessene Gefäßparameter als Kombinationsparameter zur Ergänzung und Verbesserung von bekannten Scores zur Risikoabschätzung von Schwangerschafts-Erkrankungen im ersten Trimenon eingesetzt werden kann und somit die Detektionsraten zu steigern, ist Gegenstand dieser Arbeit.

### 3.2 Risikoschwangerschaft - Definition

Definitionsgemäß ist eine Risikoschwangerschaft diejenige Schwangerschaft, die bedingt durch einen oder mehreren Risikofaktoren, entweder anhand der Anamnese oder wegen den erhobenen Befunden, mit einer Gefährdung von Mutter und Kind zu rechnen ist <sup>2</sup>. In Mitteleuropa sind Risikoschwangerschaften zu 30% vertreten. Obwohl ein Risikofaktor nicht unbedingt eine akute Gefährdung bedeuten muss, ist jedoch wegen der prospektiven Gefahr eine intensivierete Überwachung der Schwangeren durch den betreuenden Arzt während der gesamten Schwangerschaft erforderlich <sup>2</sup>.

3.3 Einteilung von Risikofaktoren von Risikoschwangerschaften und Aufführung von möglichen Folgen, Komplikationen und Outcome

#### 3.3.1 Einteilung der Risikogruppen

Nach den Mutterschaftsrichtlinien <sup>2</sup> sowie der deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin erfolgt die Einteilung in eine Risiko-Schwangerschaft entweder auf Grund von Kriterien nach Anamnese oder auf Grund eines pathologischen Befundes in dieser Schwangerschaft <sup>2, 20</sup>.

Tabelle 1 zeigt eine detaillierte Aufstellung der erhobenen Risikofaktoren nach Anamnese und deren möglichen Folgen.

<u>Kriterien nach Anamnese</u>	
Risikofaktoren:	Erhöhtes Risiko für:
Alter der Schwangeren: Erstgebärende <18 Jahren oder >35 Jahren Mehrgebärende >40 Jahren	Hypertensive SS-Erkrankungen wie PE, Aborte, Frühgeburt, Fehlbildungen <sup>20, 70, 115</sup> .
Vielgebärende mit >4 Kindern	Frühgeburt, atonische Blutung, Plazentainsuffizienz, genetische Defekte <sup>2, 20, 36</sup> .
Allgemeine Vorerkrankungen der Schwangeren z.B. schwerer Adipositas >15 Kg Übergewicht,  Erkrankungen der Niere, Erkrankungen des Herzens,  Erkrankungen der Schilddrüse Hypothyreose  Hyperthyreose	Hypertensive SS-Erkrankungen, GDM, Frühgeburt, Übertragung, frustrane Einleitungsversuche.  Hypertensive SS-Erkrankungen wie PE. Intensive Betreuung während der SS, Geburt und Wochenbett, erhöhte perinatale Mortalität.  Sterilität, Abort, Frühgeburt, geistige Retardierung des Kindes. Abort, Fehlbildungen, Frühgeburt, PE, IUGR, thyreotoxische Krise. <sup>20, 36, 47, 66, 113</sup>
Voroperationen am Uterus oder unteres Genitale wie z.B. Kaiserschnitt oder Myomentfernung, Uterusfehlbildung	Frühgeburt, Lageanomalien, abnormer Plazentasitz wie Plazenta praevia mit erhöhtem Gefahr der vorzeitigen Plazentalösung sowie starken Blutungen <sup>20, 36, 66</sup> .
Komplikationen bei früheren Entbindungen wie z.B. Plazenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, atonische Blutung, Gerinnungsstörung, Thromboembolien, PE, HELLP-Syndrom	Frühgeburt, erhöhte Blutungsgefahr, Erhöhtes Wiederholungsrisiko <sup>20, 46, 66, 83</sup> .
Zustand nach Totgeburt oder geschädigtes Kind	Je nach Ursache erhöhtes Wiederholungsrisiko, Frühgeburt <sup>20, 46</sup> .
Zustand nach wiederholten Aborten oder Frühgeburten, Zervixinsuffizienz,  Zustand nach Sterilitätsbehandlung	Erhöhtes Wiederholungsrisiko, Abort, Frühgeburt. Abort, Frühgeburt, PE, IUGR, IUFT, Fehlbildungen, Mehrlings-SS, Thromboembolien. <sup>20, 55, 59, 60, 65, 66</sup>
Hyper- oder hypotrophe Kinder in früheren SS, Z.n. Mehrlingen	Erhöhtes Wiederholungsrisiko <sup>46, 67</sup>

Tabelle 2 zeigt eine detaillierte Aufstellung der erhobenen Risikofaktoren nach Befund der aktuellen Schwangerschaft und deren möglichen Folgen.

Aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit, dass aus Risikoschwangerschaft sich Risikogeburten mit mütterlicher und kindlicher Morbidität bzw. Mortalität entwickeln können, sind häufigere Untersuchungen während einer Risikoschwangerschaft angezeigt<sup>2, 20, 64</sup>.

<b>Kriterien nach Befund der jetzigen SS (unabhängig vom SS-Zeitpunkt)</b>	
<b>Risikofaktor:</b>	<b>Erhöhtes Risiko Für:</b>
SS-Anämie mit Hämoglobinwert <8-10 g%	Kreislaufstörung der Patientin mit Schwindel und reduzierter körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Abort, Frühgeburt, IUGR, IUFT, Harnwegsinfektionen <sup>21, 46</sup> .
Diabetische Erkrankungen	Abort, Fehlbildung, Frühgeburt, IUFT, Hydramnion mit vorzeitigem Blasensprung, Makrosomie, PE, Fetopathia diabetica, Nabelschnurvorfal, Wehenschwäche, Lageanomalien, Spätfolgen für beide <sup>21, 46</sup>
Hypertensive SS-Erkrankungen	PE, Eklampsie, HELLP-Syndrom, vorzeitige Plazentalösung, IUGR, Frühgeburt, Spätfolgen <sup>15, 36, 66</sup> .
Uterine Blutungen z.B. bei Plazenta praevia, vorzeitiger Lösung usw.	Abort, IUFT, erhöhter mütterlicher Blutverlust bis hin zum Tod, erhöhte Sectorate, Hysterektomie, Gerinnungsstörung, hämorrhagischer Schock <sup>20, 36, 72</sup> .
Terminüberschreitung über sieben Tage	Abnehmende Plazentafunktion mit hoher perinataler Mortalität <sup>20</sup> .
Missverhältnis zwischen Uterus- und Kindgröße und Schwangerschaftsdauer z.B. bei Gemini, IUGR, Makrosomie, Polyhydramnion, Myom, Beckenanomalie	Höhere Sectorate, IUFT, Uterusruptur, Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, bei IUGR kindliche Spätfolgen wie z.B. geistige Entwicklungsstörung, KHK, DM <sup>20, 46</sup> .
Mehrlings-SS	Insg. 3-6 Fach erhöhtes Risiko der SS-Komplikationen wie z.B. Frühgeburt, vorzeitige WT, Sectio, Weichteilverletzungen der Patientin, IUGR, PE <sup>11, 20, 46, 55, 59</sup> .
Lageanomalie des Kindes wie z.B. Beckenend- oder Querlage	Sectio, Weichteilverletzungen der Patientin, erhöhte mütterliche und kindliche Mortalität, vorzeitiger Blasensprung, intrakranielle Blutung des Kindes als Folge von Geburtstraumen <sup>8, 21</sup> .
Drohende Frühgeburt mit vorzeitiger Wehentätigkeit und /oder Zervixinsuffizienz	Frühgeburt mit Adaptationsstörungen, Surfactantmangel, Atemnotsyndrom, IUGR, Amnioninfektionssyndrom <sup>20</sup> .
Blutgruppeninkompatibilität	Abort, IUFT, Morbus haemolyticus neonatorum, Anämie, Hydrops <sup>20</sup> .
Pyelonephritis der Mutter	Vorzeitige WT, Frühgeburt, PE, Plazentainsuffizienz, Schrumpfniere in 30 % der Fälle, fetale Komplikationen <sup>20</sup> .
Infektionserkrankungen wie z.B. HIV, Herpes, Toxoplasmose, Zytomegalie, Listeriose	Je nach Infektionszeitpunkt erhöhtes Risiko der pränatalen Infektionen mit Blasto-, Embryo- oder Fetopathien, Abort, Totgeburt, Frühgeburt, IUGR, Fehlbildung, Spätfolgen mit Wachstums- und Entwicklungsstörungen wie z.B. Minderwuchs, psychosomatische Retardierung, Hörschäden, DM, bösartige Neoplasien <sup>20, 46</sup> .

Einige Schwangerschaftsrisiken bzw. -erkrankungen gehen möglicherweise mit Veränderungen der Gefäßqualität einher<sup>17, 91, 96, 105</sup>, Somit nehmen sie eine bedeutsame Rolle für diese Studie ein und werden nachfolgend detaillierter beschrieben. Zu denen gehören die hypertensive SS-Erkrankungen besonders die Präeklampsie, die Eklampsie sowie das HELLP-Syndrom, aber auch die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), die Frühgeburt und die diabetischen Erkrankungen in der Schwangerschaft.

### 3.3.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Unabhängig vom Schwangerschaftszeitpunkt gilt eine Schwangerschaft als risikobehaftet, wenn eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung vorliegt<sup>2</sup>. Generell gibt es verschiedene schwangerschaftsinduzierte Hochdruckformen mit unterschiedlicher Ausprägung und Prognose, die eine individualisierte Behandlungsstrategie erfordern<sup>15, 20</sup>. Mit einer Prävalenz von bis zu 10% aller Schwangerschaften<sup>15, 24</sup> zeigen sie ein heterogenes Krankheitsbild mit dem gemeinsamen klinischen Symptom der arteriellen Hypertonie der Mutter, der ab einem Blutdruck von RR  $\geq$  140/90 mmHg besteht<sup>15</sup>. Entscheidend für die Diagnosestellung von Hypertonieformen in der Schwangerschaft ist der Zeitpunkt des Auftretens, Ausmaß des Hochdrucks sowie eine begleitende Proteinurie, assoziierte Laborveränderungen sowie die klinische Begleitsymptomatik und deren Prognose<sup>24</sup>.

### 3.3.2.1 Klassifikation mit Definitionen, in tabellarischer Form

Tabelle 3: Definitionen von Hochdruckformen in der Schwangerschaft

Hypertonieform	Definition
<b>Chronische Hypertonie</b>	Hypertonie mit RR $\geq$ 140/90 mmHg, vor Eintritt der SS präexistent bzw. tritt vor der 20. SSW auf und persistiert postpartal >12 Wochen
<b>Gestationshypertonie</b>	neu aufgetretene Hypertonie mit RR $\geq$ 140/90 mmHg ohne Proteinurie nach der 20. SSW mit Normalisierung des Blutdrucks bis 6 Wochen postpartal
<b>Pfropfpräeklampsie</b>	oder auch Pfropfgestose genannt, neu aufgetretene Proteinurie (Eiweiß $\geq$ 300mg/24h) zu einer bereits bestehenden chronischen Hypertonie
<b>Präeklampsie</b>	neu aufgetretene Hypertonie mit RR $\geq$ 140/90 mmHg und Proteinurie (Eiweiß $\geq$ 300mg/24h) nach der 20. SSW; Unterformen: frühe oder späte PE
<b>Schwere Präeklampsie</b>	PE mit additiv mindestens eines der folgenden Kriterien: Nierenfunktionseinschränkung, Leberbeteiligung, Lungenödem, neurologische Symptome wie Kopfschmerzen oder Sehstörungen, IUGR, RR $\geq$ 170/110 mmHg, Proteinurie $\geq$ 5g/24h
<b>Eklampsie</b>	schwere PE mit zusätzlich auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle ohne anderer Ursache
<b>HELLP-Syndrom</b>	Symptomtrias: H=Hämolyse, EL= elevated liver enzymes oder pathologisch erhöhte Transaminasen ggf. mit Oberbauchschmerzen, LP= low platelets oder erniedrigte Thrombozyten ( $<100$ Tsd/ $\mu$ l). <small>15, 20, 24, 39, 103</small>

### 3.3.2.2 Pathophysiologie mit geburtshilflichen Folgen

Die für Mutter und Kind prognostisch günstigere Hochdruckform ist die chronische Hypertonie, die bereits vor der Schwangerschaft bestehen oder sich jederzeit im Verlauf der Schwangerschaft manifestieren kann <sup>2, 20</sup>. Dennoch besteht bei der isoliert auftretende Hypertonie das erhöhte Risiko der IUGR und des IUFT <sup>15</sup>. Die Prognose kann sich deutlich verschlechtern, wenn sich zusätzlich zur Hypertonie eine Niereninsuffizienz in der SS entwickelt mit signifikant pathologische Proteinurie in Form einer Pfropfgestose oder je nach Entstehungszeitpunkt einer PE <sup>39</sup>.

Präeklampsie (PE) ist für eine hohe perinatale Mortalität mit 100.000 Todesfällen pro Jahr verantwortlich <sup>94</sup>. Ebenso ist sie die Ursache für 15% aller Frühgeburten sowie für 28% der intrauterinen Wachstumsrestriktion. Darüber hinaus ist sie mit mütterlicher und kindlicher Langzeitmorbidity assoziiert. Im Volksmund auch „Schwangerschafts-vergiftung“ genannt, betrifft sie 2-8% aller SS weltweit <sup>94</sup>. Man unterscheidet zwei Formen der Präeklampsie: die frühe oder early-onset-PE und die

späte oder late-onset-PE. Bei der frühen Form treten die Symptome bereits vor der 34. SSW mit typischerweise kleiner Plazenta, pathologischen Dopplerwerten beider Aa. uterinae sowie der A. umbilicalis auf<sup>94</sup>. Besonders typisch für die frühe Form ist eine fetale intrauterine Wachstumsretardierung. Diese PE-Form macht bis zu 20% aller PE-Fälle aus und führt häufig zu einem ungünstigen Ausgang für Mutter und Kind. Die late-onset-PE tritt nach der 35. SSW auf und umfasst 80% aller PE-Fälle. Bei dieser Form sind die Folgen weniger gravierender mit größerer Plazenta, normalen Dopplerwerten und unbeeinträchtigtem Wachstum des Kindes<sup>94, 106</sup>.

Die Pathophysiologie der PE bildet die Grundlage für die hohe Rate an Komplikationen<sup>15</sup>. Im Rahmen einer normalen SS kommt es durch die Trophoblasteninvasion in die uterinen Spiralarterien zum Umbau des uterinen Gefäßbettes und somit zur vaskulären Adaptation mit einem Anstieg des Blutvolumens in den intervillösen Raum der Plazenta, zum Abfall des gesamten vaskulären Widerstandes ohne Blutdruckerhöhung, um die adäquate uteroplazentare Blutzirkulation zu gewährleisten. Diese physiologische Adaptation in der SS scheint bei einer PE massiv gestört zu sein<sup>103, 109</sup>.

Durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren kommt es bei einer PE zur fehlerhaften Trophoblasteninvasion und somit zur ungenügenden Umwandlung der maternalen Spiralarterien. Durch noch nicht im Detail geklärte Mechanismen kommt es zur veränderten Freisetzung von plazentaren Faktoren, die das Endothel der Mutter schädigen mit der Folge einer generalisierten endothelialen Dysfunktion und somit des maternalen Syndroms der PE im zweiten und dritten Trimester. Die Plazentainsuffizienz oder verminderte Durchblutung der Plazenta ist eine weitere Folge der inadäquaten Umwandlung der Spiralarterien mit dem Risiko einer fetalen intrauterinen Wachstumsretardierung<sup>109</sup>, vorzeitige Plazentalösung mit starken Blutungen und IUFT<sup>20</sup>.

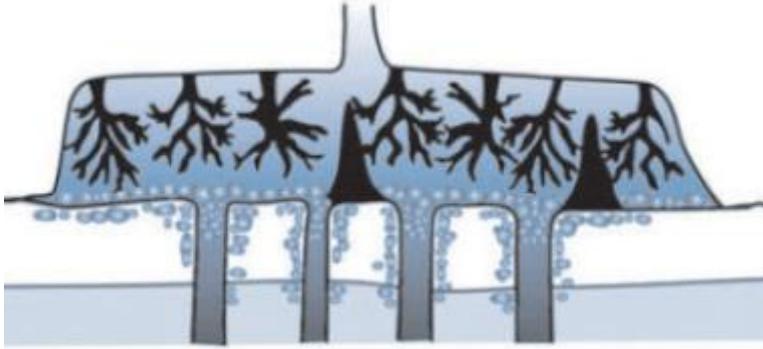


Abb. 1 zeigt die Plazentation einer normalen Schwangerschaft mit regelmäßig ausgebildeter Trophoblastenschale mit Pfropfen in den Lumen der Spiralarterien sowie interstitieller Wanderung des extravillösen Trophoblasten durch die Dezidua bis ins obere Muskelgewebe des Uterus <sup>97</sup>.

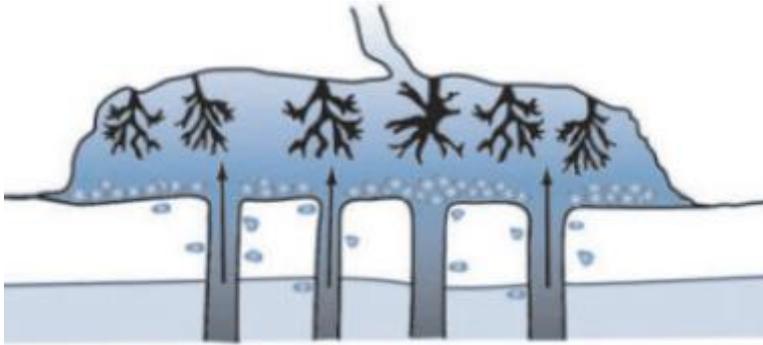


Abb. 2 zeigt dagegen die Plazentation einer gestörten Schwangerschaft. Dabei ist die unterbrochene Trophoblastenschale sichtbar mit den fehlenden Pfropfen sowie die verminderte Wanderung der extravillösen Trophoblastenzellen <sup>97</sup>.

PE ist eine Multiorganerkrankung mit genereller vaskulärer Schädigung. Dies zeigt sich deutlich an den Symptomen wie Ödeme, Nieren- oder Leberversagen sowie dem HELLP-Syndrom, welches den Krankheitsverlauf verschlechtert. Beim HELLP-Syndrom zeigen sich neben der Hypertonie einen eventuellen raschen Anstieg von Leberenzymen und Abfall von Thrombozyten als Zeichen der Leberbeteiligung <sup>4</sup>.

Bei 15% aller SS kann eine schwere PE sich zu einem HELLP-Syndrom entwickeln. Eine PE muss dem HELLP-Syndrom aber nicht vorausgehen, denn in 20% der Fälle tritt das letztere isoliert auf <sup>15</sup>. In 1% der Fälle endet die belastete SS letal <sup>15, 66</sup>.

Pathophysiologisch führen generalisierte Gefäßspasmen zur mikroangiopathischen Hämolyse, gefolgt von Thrombozytenaktivierung und –aggregation und somit

letztendlich zur Thrombozytopenie. Die generalisierte Vasokonstriktion, periportale hämorrhagische Nekrosen und somit folglich kleine subkapsuläre Leberhämatome führen außerdem zur eingeschränkten Perfusion und Anstieg der Transaminasen. Das ischämisch bedingte Ödem der Glissonschen Leberkapsel verursacht die rechtsseitigen Oberbauchschmerzen bis hin zur akuten Leberversagen beim HELLP-Syndrom <sup>15</sup>. Therapie der Wahl ist die zügige Schwangerschaftsbeendigung bei Persistenz der Leberwertveränderungen, wenn es sich um ein reifes Kind handelt. Alternativ wäre unter intensivierter Überwachung die konservative Therapie mit Induktion der fetalen Lungenreife beim unreifen Kind kurzzeitig vor Entbindung zu erwägen <sup>15</sup>.

Die Eklampsie zählt zu den schwersten Komplikationen einer SS-assoziierten Hochdruckerkrankung und geht mit einer hohen Letalität einher <sup>66, 103</sup>. Sie zeichnet sich im Rahmen einer PE mit tonisch-klonischen Krampfanfällen, bedingt durch zerebrale Gefäßspasmen, die keine andere Ursache zugeordnet werden können aus <sup>15, 103</sup>. Es können fakultativ Prodromalsymptome wie Kopfschmerzen, Augenflimmern, motorische Unruhe und Übelkeit vorrausgehen <sup>36</sup>. Sie kann in 14-34% bei fehlender Hypertonie und Proteinurie auftreten. Zwar ist sie mit 0,1% aller SS eher selten vertreten, birgt allerdings ein bis zu 25-fach erhöhtes Risiko für schwerste Komplikationen wie disseminierte intravasale Gerinnung oder vorzeitige Plazentalösung mit massiven Blutungen <sup>15</sup>, Hirnödem mit Hemi- oder Tetraplegie sowie reversible oder irreversible Amaurosis <sup>37</sup>. Die meisten Eklampsien treten mit 44% postpartal auf <sup>15</sup>. Therapie der Wahl bei der bis zu 38% präpartal auftretenden Eklampsien ist die sofortige Entbindung <sup>15</sup>.

Generell ist das Komplikationsrisiko umso höher, je ausgeprägter weitere Organbeteiligungen wie der Niere oder der Leber zusätzlich zur Hypertonie sind, mit Entstehung von PE, Eklampsie oder HELLP-Syndrom <sup>39</sup>.

### 3.3.3 Intrauterine Wachstumsrestriktion

#### 3.3.3.1 Definition

3-5% aller Feten haben intrauterin ihr genetisch determiniertes Wachstumspotential nicht ausgeschöpft und sind daher mangelentwickelt (IUGR: intrauterin growth retardation) <sup>20, 46</sup>.

### 3.3.3.2 Einteilung nach Ursache

Mit etwa 80% zeigt sich beim überwiegenden Anteil der IUFR-Feten eine dysproportionierte Mangelentwicklung, in dem das Abdomenwachstum hinter dem des Kopfes zurück bleibt. Dies macht sich erst im dritten Trimenon bemerkbar. Zu den ursächlichen extrinsischen Faktoren zählen gestationsspezifische Erkrankungen wie Schwangerschaftshypertonus, Präeklampsie und HELLP-Syndrom, die eine utero-plazentare Dysfunktion mit inadäquaten Metabolitenzufuhr zum Feten mit sich ziehen. Weitere äußere Faktoren sind exogene Noxen wie Nikotinabusus, Alkohol- und Drogenkonsum, Mehrlingsschwangerschaften sowie erhöhte psychosoziale Belastungen <sup>46</sup>.

20% der IUGR-Feten haben eine proportionierte Mangelentwicklung, in dem das Verhältnis zwischen Kopf und Thorax im Normbereich liegt <sup>46</sup>. Diese prognostisch ungünstige Form der IUGR zeigt sich bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte und wird vorwiegend durch intrinsische Faktoren wie chromosomale Störungen wie Trisomien oder maternale Infektionen wie z.B. Röteln oder Zytomegalieinfektionen <sup>46</sup>. Die anamnestischen Angaben zur Vorerkrankungen, Risikofaktoren, geburtshilfliche Vorgeschichte von vorrangegangenen Schwangerschaften zeigen die ersten Kriterien zur Einteilung der Patientin als Risiko-Schwangere mit höherer Wahrscheinlichkeit zur IUGF-Entstehung des Kindes <sup>46</sup>.

### 3.3.3.3 Folgen / Outcome

IUGR, speziell bedingt durch uteroplazentare Dysfunktion stellt einer der Hauptursachen nicht nur für eine hohe neonatale Morbidität, sondern auch für IUFT, für neonatale Todesfälle und für Frühgeburten <sup>46</sup>.

Generell zeigen IUGR-Kinder prognostisch eine höhere Inzidenz von Störungen der geistigen Entwicklung sowie neurologische Auffälligkeiten und zeigen ein hohes Risiko, KHK, Bluthochdruckerkrankungen und Diabetes im Erwachsenenalter zu entwickeln <sup>46</sup>.

## 3.3.4 Frühgeburt

### 3.3.4.1 Definition

Nach der WHO wird eine Frühgeburt als Geburt vor Vollendung der 37. SSW post menstruationem definiert <sup>55</sup>.

#### 3.3.4.2 Einteilung mit Ätiologie

Der Ausmaß der fetalen Morbidität und Mortalität und somit auch Ausmaß der notwendigen Folgetherapien stehen in Zusammenhang mit dem Gestationsalter bei der Geburt: als späte Frühgeborene zwischen der 32. und 37. SSW, als frühe Frühgeborene zwischen der 28. und 32. SSW oder als extrem frühe Frühgeborene vor der 28. SSW<sup>55</sup>, wobei die Inzidenz von kindlicher Morbidität und Mortalität mit sinkendem Gestationsalter steigt<sup>59</sup>.

Ursächlich scheinen multifaktorielle Prozesse eine Rolle zu spielen mit einem gemeinsamen Endpunkt: die drohende Frühgeburt. Dabei zählen ascendierende Infektionen, Fehlbildungen vom Fetus und Uterus, aber vor allem die Präeklampsie mit hypoxisch-ischämische Beeinträchtigungen der utero-plazentaren Einheit zu den Hautursachen<sup>59</sup>. Bekannte Risikofaktoren wie z.B. mütterliches Alter <18 Jahren und >35 Jahren, geburtshilfliche Vorbelastungen wie Spätaborte oder Frühgeburten in vorangegangenen Schwangerschaften und Mehrlingsschwangerschaften sowie ungünstige sozioökonomische Lebensbedingungen wie niedrige Schulbildung und Ausbildung wirken in der Entstehung einer Frühgeburt additiv<sup>55, 59</sup>. Zu der Vielzahl und Komplexität der pathophysiologischen Mechanismen, der demographische Wandel mit Verschiebung der Schwangerschaft im mittleren Lebensalter sowie das Fehlen einer kausalen Therapie scheinen die Hauptursachen für die hohe Inzidenz der Frühgeburten in Deutschland mit 9%, im Gegensatz zu den 6,2% in Europa zu sein<sup>59</sup>.

#### 3.3.4.3 Folgen / Outcome

Die Frühgeburtlichkeit gilt als führende Ursache für perinatale Morbidität und Mortalität, mit hohem Risiko der schwerwiegenden Langzeitfolgen für das Kind und deren Eltern. Frühgeborene Kinder leiden häufiger an Atemwegserkrankungen, infantiler Zerebralparese, sensorische Defizite und Lernschwächen als Reifgeborene<sup>59</sup>.

Psychisch sowie finanziell herrschen enorme Belastungen für die betroffenen Familien<sup>59</sup>.

#### 3.3.5 Diabetische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Tabelle 4: Übersicht zur Definition, Ätiologie bzw. Pathophysiologie, Folgen sowie Schwangerschaftsoutcome von diabetischen Erkrankungen in der Schwangerschaft in tabellarischer Form<sup>20</sup>.

Form	Definition	Ätiologie / Pathophysiologie	Folgen	Outcome für Mutter und Kind Allgemeingültig für alle Diabetesformen:
Diabetes allgemein	Kohlenhydratstoffwechsellage			Akutes Risiko für Mutter: Hypoglykämie im 1. Trimenon, Aborte,
Diabetes Typ I	Erblich bedingter absoluter Insulinmangel	$\beta$ -Zell-Störung, vermutlich durch immunologische Faktoren	Absoluter Insulinmangel -> lebenslange Insulingabe	Rezidivierende Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis, vorz. Blasensprung, SIH, erhöhtes Risiko zur
Diabetes Typ II	Erworbene Erkrankung mit relativem Insulinmangel	Rezeptorstörung der Insulinzielorgane, ursächlich z.B. durch Übergewicht, Fehlernährung, genetische Prädisposition	Normale oder erhöhte Insulinwerte mit mangelnder Ansprechbarkeit der Zielorgane -> orale Antidiabetika od. Insulin in der SS	Vaginal-operative Entbindungen, Schulterdystokie, gesteigerte Sectiorate.  Spätfolgen für die Mutter: Erhöhtes Risiko in Entwicklung von DM Typ II
Sekundärer Diabetes	Seltene Form	Pankreatitis oder Drogenabusus -> Pankreasschädigung		Akutes Risiko fürs Kind: Hyperinsulinismus des fetalen Pancreas -> Makrosomie, disproportionierter Abdomenumfang, Glykogeneinlagerung im Herzmuskel, diabetogene Fetopathie mit vermind. Fetaler Surfactantbildung -> Atemstörung bei der Geburt; Frühgeburtlichkeit, IUFT
Gestationsdiabetes	Glukoseintoleranzstörung, erstmalig in der SS erkannt, postpartal rückläufig			Spätfolgen fürs Kind: Erworbene Disposition für Adipositas, metabolischen Störungen, Fehlbildungen.

Schwangere Patientinnen mit bekanntem Typ I- oder Typ II-Diabetes gehören zur Hochrisikogruppe. So sollten die Möglichkeiten der ausführlichen Beratung der Patientin sowie Pränataldiagnostik wie z.B. Ersttrimester-Screening, Dopplersonographie oder Feindiagnostik voll ausgeschöpft werden. Außerdem besteht bei präexistentem Diabetes ein erhöhtes Risiko bezüglich einer SS-Erkrankung wie z.B. Präeklampsie. Eine entsprechende frühe und engmaschige Überwachung ist anzuraten <sup>14</sup>.

### 3.4 Früherkennung von Risikoschwangerschaften

Der Beginn einer Schwangerschaft leitet den Beginn einer umfangreichen ärztlichen Überwachung der Schwangeren ein <sup>2, 20</sup>. Je früher die Erstvorstellung in der Schwangerschaft ist, desto eher kann die frühzeitige Erstuntersuchung und –beratung durch den betreuenden Arzt erfolgen. Nach den Mutterschaftsrichtlinien durchläuft jede Schwangere in Deutschland standardisierte Routineuntersuchungen. Wird in Rahmen dieser Untersuchungen eine Risikoschwangerschaft festgestellt, sind dann häufigere bzw. weitere spezifische Untersuchungen wie z.B. das Ersttrimesterscreening oder erweiterte diagnostische Tests zur individuellen Risikobestimmung indiziert <sup>2</sup>.

#### 3.4.1 Schwangerschaftsvorsorge

Strukturiert durch die Mutterschaftsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sorgt die gesetzliche Schwangerenvorsorge für eine flächendeckende standardisierte und optimierte Schwangeren-betreuung <sup>2</sup>. Vorm ersten Trimenon bis zum Entbindungszeitpunkt durchläuft eine Frau mit einer normalen verlaufenden Schwangerschaft insgesamt 12 Untersuchungen bzw. Arztvorstellungen, bis zur 32. SSW alle vier Wochen, in den letzten acht Wochen alle 14 Tage <sup>2</sup>. Dabei werden allgemeine und geburtshilfliche Anamnese, Aufklärung und Beratung, klinische Befundung, Laboruntersuchungen inklusive Infektionsserologien und Blutgruppe, drei Ultraschalluntersuchungen, beginnend im ersten Trimenon sowie Kardiotokographien ab der 24 + 0. SSW durch den betreuenden Arzt erfasst und in dem durch ihn ausgestellten Mutterpass dokumentiert <sup>2, 20</sup>. Weisen die vielfältigen Methoden der SS-Vorsorge Risiken auf oder treten schwerwiegende

Auffälligkeiten im ersten Screening oder den Kontrolluntersuchungen auf, sind, je nach Auffälligkeitsschwere, erweiterte diagnostische Verfahren indiziert: z.B. bei dem Verdacht auf Fehlbildung folgt Fehlbildungs-Diagnostik oder invasive diagnostische Techniken wie die Amniozentese, die Intensivierung der Betreuung und ggf. zielgerichtete Therapien.<sup>2, 20</sup>

Geknüpft an definierte Indikationen ist die Dopplersonographie für Blutflussmessungen zur weiterführenden Diagnostiken ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge<sup>2</sup>.

Jedoch ist sie wegen der deutlich höheren Energieabgabe ins Gewebe nicht im ersten Trimenon vorgesehen und sollte dann nur bei entsprechender Indikation, bei zu erwartendem Erkenntnisgewinn sowie diagnostischer Konsequenz in Betracht gezogen werden<sup>106</sup>, z.B. im Rahmen der erweiterten Screening auf Präeklampsie<sup>60</sup>, wie im Abschnitt 3.4.3 später näher beschrieben wird.

Die nachfolgenden Auszüge aus einigen Seiten des aktuellen Mutterpasses verdeutlichen den Umfang von den erhobenen Befunden einer werdenden Mutter und des Kindes. Der Mutterpass trägt sämtliche Informationen für die Schwangerschaft und Geburt betreffend und sollte daher während der Schwangerschaft für Notfälle immer mitgeführt werden<sup>2</sup>.

Alter \_\_\_\_\_ Jahre    Gewicht vor SS-Beginn \_\_\_\_\_ kg    Größe \_\_\_\_\_ cm  
 Gravida \_\_\_\_\_    Para \_\_\_\_\_

**A. Anamnese und allgemeine Befunde/Erste Vorsorge-Untersuchung**

- |   | ja                       |     | nein                     |
|---|--------------------------|-----|--------------------------|
| 1. Familiäre Belastung (z.B. Diabetes, Hypertonie, Fehlbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten _____) | <input type="checkbox"/> | 1.  | <input type="checkbox"/> |
| 2. Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche) ggf. welche _____                 | <input type="checkbox"/> | 2.  | <input type="checkbox"/> |
| 3. Blutungs-/Thromboseneigung   | <input type="checkbox"/> | 3.  | <input type="checkbox"/> |
| 4. Allergie, z.B. gegen Medikamente _____   | <input type="checkbox"/> | 4.  | <input type="checkbox"/> |
| 5. Frühere Bluttransfusionen  | <input type="checkbox"/> | 5.  | <input type="checkbox"/> |
| 6. Besondere psychische Belastung (z.B. familiäre oder berufliche)  | <input type="checkbox"/> | 6.  | <input type="checkbox"/> |
| 7. Besondere soziale Belastung (Integrationsprobleme, wirtsch. Probleme)  | <input type="checkbox"/> | 7.  | <input type="checkbox"/> |
| 8. Rhesus-Inkompatibilität (bei vorangegangenen Schwangerschaften)  | <input type="checkbox"/> | 8.  | <input type="checkbox"/> |
| 9. Diabetes mellitus  | <input type="checkbox"/> | 9.  | <input type="checkbox"/> |
| 10. Adipositas  | <input type="checkbox"/> | 10. | <input type="checkbox"/> |
| 11. Kleinwuchs  | <input type="checkbox"/> | 11. | <input type="checkbox"/> |
| 12. Skelettanomalien  | <input type="checkbox"/> | 12. | <input type="checkbox"/> |
| 13. Schwangere unter 18 Jahren  | <input type="checkbox"/> | 13. | <input type="checkbox"/> |
| 14. Schwangere über 35 Jahren   | <input type="checkbox"/> | 14. | <input type="checkbox"/> |
| 15. Vielgebärende (mehr als 4 Kinder)   | <input type="checkbox"/> | 15. | <input type="checkbox"/> |
| 16. Zustand nach Sterilitätsbehandlung  | <input type="checkbox"/> | 16. | <input type="checkbox"/> |
| 17. Zustand nach Frühgeburt (vor Ende der 37. SSW)  | <input type="checkbox"/> | 17. | <input type="checkbox"/> |
| 18. Zustand nach Mangelgeburt   | <input type="checkbox"/> | 18. | <input type="checkbox"/> |
| 19. Zustand nach 2 oder mehr Fehlgeburten/Abbrüchen   | <input type="checkbox"/> | 19. | <input type="checkbox"/> |
| 20. Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese   | <input type="checkbox"/> | 20. | <input type="checkbox"/> |
| 21. Komplikationen bei vorausgegangenen Entbindungen ggf. welche _____  | <input type="checkbox"/> | 21. | <input type="checkbox"/> |
| 22. Komplikationen post partum ggf. welche _____  | <input type="checkbox"/> | 22. | <input type="checkbox"/> |
| 23. Zustand nach Sectio   | <input type="checkbox"/> | 23. | <input type="checkbox"/> |
| 24. Zustand nach anderen Uterusoperationen ggf. welche _____  | <input type="checkbox"/> | 24. | <input type="checkbox"/> |
| 25. Rasche Schwangerschaftsfolge (weniger als 1 Jahr)   | <input type="checkbox"/> | 25. | <input type="checkbox"/> |
| 26. Andere Besonderheiten ggf. welche _____   | <input type="checkbox"/> | 26. | <input type="checkbox"/> |

Nach ärztlicher Bewertung des Kataloges A liegt bei der Erstuntersuchung ein Schwangerschaftsrisiko vor

- Beratung der Schwangeren**
- a) Ernährung (u.a. Jodzufuhr), Medikamente, Genussmittel   
(Alkohol, Tabak und andere Drogen)
  - b) Tätigkeit/Beruf, Sport, Reisen
  - c) Risikoberatung
  - d) Geburtsvorbereitung/Schwangerschaftsgymnastik
  - e) Krebsfrüherkennungsuntersuchung
  - f) Zum HIV-Antikörpertest
  - g) Zur Zahngesundheit

5

Abb. 3: Auszüge aus dem aktuellen Mutterpass. Seite 5 zeigt die Auflistung der speziellen anamnestischen Fragen sowie Beratungsinhalte <sup>56</sup>.

**B. Besondere Befunde im Schwangerschaftsverlauf**

27. Behandlungsbedürftige Allgemeinerkrankungen, ggf. welche \_\_\_\_\_

28. Dauermedikation	43. Harnwegsinfektion
29. Abusus	44. Indirekter Coombsstest positiv
30. Besondere psychische Belastung	45. Risiko aus anderen serologischen Befunden
31. Besondere soziale Belastung	46. Hypertonie (Blutdruck über 140/90)
32. Blutungen vor der 28. SSW	47. Eiweißausscheidung 1% (entsprechend 1000 mg/l) oder mehr
33. Blutungen nach der 28. SSW	48. Mäßiggradige – schwere Ödeme
34. Placenta praevia	49. Hypotonie
35. Mehrlingsschwangerschaft	50. Gestationsdiabetes
36. Hydramnion	• Vortest durchgeführt: ja/nein auffällig: ja/nein
37. Oligohydramnie	• Diagnostest durchgeführt: ja/nein auffällig: ja/nein
38. Terminunklarheit	51. Einstellungsanomalie
39. Placenta-Insuffizienz	52. Andere Besonderheiten
40. Isthmozervikale Insuffizienz	ggf. welche _____
41. Vorzeitige Wehentätigkeit	
42. Anämie	

Abb. 4: Besondere Befunde, die weitergehende Diagnostik und/oder Therapien benötigen werden auf Seite 6 im Mutterpass dokumentiert <sup>56</sup>.

Gravidogramm		Zweiter Ak-Suchtest (24.-27. SSW) am: _____	Untersuchung auf Hepatitis B (32.-40. SSW) am: _____															
		Anti-D-Prophylaxe (28.-30. SSW) am: _____	In der Entbindungsklinik vorgestellt am: _____															
	Datum	Schwanger- charakterische SSW (ggf. Kort.)	Fundament Sympt. Fundament	Kinderlage	Herztöne	Körperbewegung	Ödeme	Wekes	Gewicht	syst./ diast.	RR	Hb (Eryl)	Eiwass Zucker	Sediment ggf. Bakteriolog. Bef.	(Neig (Blut)	Vaginale Unter- suchung	Risiko: nach Klasse 9	Sonstiges/Therapie/Maßnahmen
1.																		
2.																		
3.																		
4.																		

Abb. 5: Bei jeder Arztvisite erfolgen sonographische und laborchemische Untersuchungen sowie Vitalzeichenkontrollen. Die Eintragung dieser Befunde finden auf den Seite 7 und 8 des aktuellen Mutterpass eintrag <sup>56</sup>.

ULTRASCHALL- UNTERSUCHUNGEN											
Bemerkungen:			(z.B. Ergebnisse aus vorausgegangener Ultraschalluntersuchung)								
Datum	SSW (LR)	SSW korrigiert	I. Screening 8 + 0 bis 11 + 6 SSW					FS	SSL	BPD	Biometrie I
			Intrauteriner Sitz:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Zeitgerechte	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			
			Embryo darstellbar:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Entwicklung:	<input type="radio"/> Kontrolle				
			Herzaktion:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein						
			Mehrlinge:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein						
			monochorial:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Konsiliaruntersuchung					
			Auffälligkeiten:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	veranlasst:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein			Bemerkungen:

Abb. 6: Eintragung von Befunden der drei empfohlenen Ultraschalluntersuchungen in einer normalen Schwangerschaft finden auf Seite 11 im Mutterpass statt, hier ausgeführt das erste Ultraschall-Screening <sup>56</sup>.

### 3.4.2 Weiterführende sonographische Diagnostik und Ersttrimesterscreening

Die weiterführende sonographische Diagnostik im ersten Trimenon der Schwangerschaft dient der frühzeitigen Abklärung und Überwachung pathologischer Befunde, die im Rahmen der SS-Vorsorge sichtbar wurden<sup>106</sup>. Zu den Indikationen, die diese diagnostische Untersuchungen erfordern, gehören Auffälligkeiten, die in den vorherigen sonographischen Screenings aufgetreten sind wie z.B. Cervixinsuffizienz oder drohende Frühgeburtlichkeit, Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung, rezidivierende oder persistierende Blutungen und gestörte intrauterine Frühgravidität<sup>2, 20, 106</sup>. Bei Nackentransparenzerhöhung oder Hinweisen auf Fehlbildungen wird die Schwangere zum Spezialisten zum Ersttrimesterscreening überwiesen. Hier wird zwischen der 12. und 14. SSW eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt mit Beurteilung der fetalen Anatomie sowie Messen der fetalen Nackentransparenz (NT), um Risiken für chromosomale Veränderungen, Herzfehler oder weitere Erkrankungen abzuschätzen<sup>99</sup>.

### 3.4.3 Erweiterte diagnostische Scores zur individuellen Risikobestimmung

Ein besonderes Augenmerk liegt in der Früherkennung der Präeklampsie, besonders die frühe Form, die zwar nur in 0,5% aller SS und somit selten auftritt, jedoch mit höchsten maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität einhergeht<sup>57</sup>. Laut den Empfehlungen von National Institute of Health and Clinical Excellence im Vereinigten Königreich sollte eine Screening-Untersuchung eine Detektionsrate von mindestens 90% aufweisen bei einer Falsch-positiven-Rate (FPR) von 5% und weniger, um in der breiten klinischen Praxis eingesetzt zu werden. Somit ist die Wertigkeit einzelner biochemischer, dopplersonographischer und biophysikalischer Marker oder Anamnese wegen des niedrigen Vorhersagewertes und der hohen FPR als alleinige Screening-parameter eher gering und nicht empfehlenswert<sup>57</sup>.

Bislang basierte die Früherkennung der Präeklampsie auf maternale Charakteristika wie Anamneseerhebung mit Feststellung von Risikofaktoren wie z.B. Präeklampsie in

vorausgegangen Schwangerschaften, Vorerkrankungen wie chronische Nierenerkrankungen, Adipositas, chronische Hypertonie, Antiphospholipidsyndrom<sup>4, 20</sup>, Blutdruckerhöhung von >140/90 mmHg bereits im ersten Trimenon bei Patientinnen, die später PE entwickelten, sowie pathologische Dopplersonographiebefunde beider uterinen Arterien mit Auftreten einer postsystolischen Incisur auch „notch“ genannt, allerdings gemessen im zweiten Trimenon<sup>80, 97, 109</sup>.

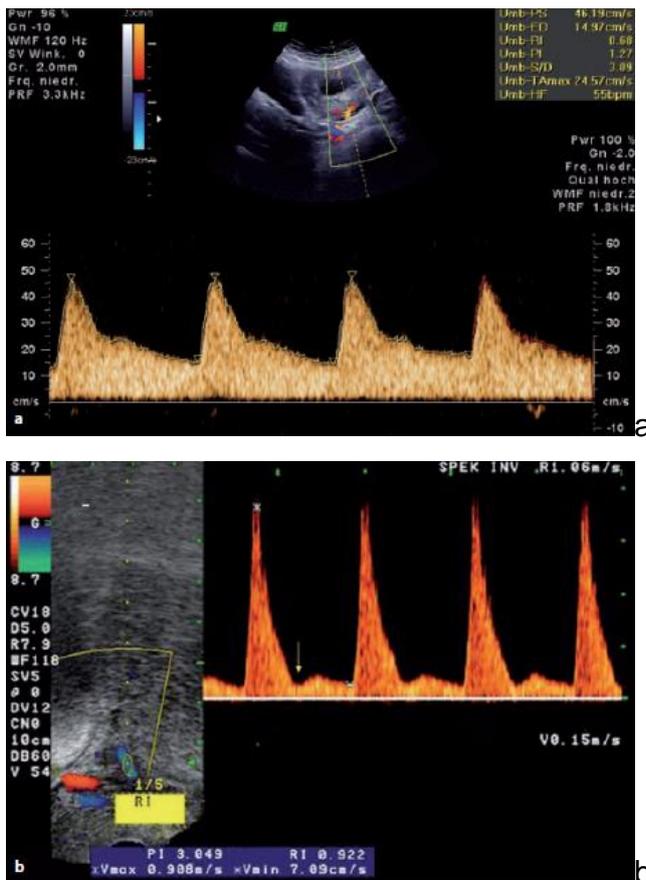


Abb. 7: **a** zeigt die Dopplerkurve der Arteria uterina gemessen in der 12. SSW. Mit einem Widerstand (Resistenzindex =RI) im mittleren Bereich entspricht es einen normalen Wert. **b** zeigt einen pathologischen Doppler der A. uterina mit hohem Widerstand und Notch<sup>97</sup>.

Die alleinigen Tests wie z.B. Dopplersonographie oder biochemische Tests sind allein für sich wegen der eingeschränkten Aussagekraft mit fehlender Signifikanz der Forschungsergebnisse bislang nicht zielführend gewesen<sup>109</sup>. Die Kombination der o.a. Parameter zusammen mit regionaler Herkunft, Gestationsalter, maternales

Körpergewicht und diabetische Vorerkrankungen erhöht die Detektionsrate von 36% (für Anamnese allein) auf 59% kombiniert, mit der falsch-positiven-Rate von 5%<sup>78, 79</sup>. Zahlreiche unabhängige Arbeitsgruppen erprobten in neuester Zeit verschiedene Kombinationen von Parametern, um die PE-Vorhersage so genau wie möglich zu gestalten<sup>78-80</sup>. Basierend auf einer prospektiven Studie von K. Nicolaidis aus London mit mehr als 9000 Schwangeren existiert seit 2010 ein Screening auf PE, umsetzbar in der klinischen Praxis. Zertifizierte Untersucher können im Rahmen des Ersttrimester-Screenings nicht nur das individuelle Risiko für Chromosomstörungen berechnen, sondern mit einem hoch effizienten Screeningtest besonders für die frühe „early-onset-PE“ kombinieren. Mit einer Häufigkeit von 0,5% ist die frühe PE-Form zwar seltener, allerdings geht sie mit der höchsten maternalen und perinatalen Morbidität und Mortalität einher. Durch Einbeziehen von maternalen Charakteristika (Anamnese, BMI, Ethnizität), biophysikale Faktoren (nach MoM adjustierte Pulsatilitätsindex beider uterinen Arterien und mittlerer arterieller Blutdruck) und biochemische Parameter (wie z.B. PAPP-A und PIGF=placental growth factor) wird ein Algorithmus durch die Kombination von a-priori-Risiko und „likelihood-ratio“ berechnet, mit hoher Detektionsrate von 96,3% bei einer Falsch-positiven-Rate von 10%<sup>3, 12, 57, 58</sup>. Der Algorithmus zeigt allerdings deutlich niedrigere Detektionsraten für die späte Form der PE mit 53,6%<sup>12, 57, 58</sup>.

Trotz der signifikant hohen Detektionsraten ist beispielsweise der Nicolaidis-Algorithmus in der breiten Praxis noch nicht etabliert worden. Bei Positivität des PE-Screenings fehlt heute noch der diagnostische Bestätigungstest als letztendlichen Beweis. Außerdem existiert keine verlässliche präventive oder therapeutische Option<sup>57, 109</sup>.

Die Expertenmeinungen zur PE-Prophylaxe mit früher Einnahme von low-dose Aspirin gehen auseinander. Auch wenn ein allgemein gültiger Screeningtest zur frühen Detektion von PE bis heute fehlt, ist generell der Fortschritt zur frühen Risikoselektion zu begrüßen. Der betreuende Frauenarzt wäre nun in der Lage, die Patientin mit hohem Risiko vor der 16. SSW zu identifizieren und so sie im weiteren SS-Verlauf intensiv zu überwachen. Allerdings sollte die Patientin über die Diagnosestellung, dessen Stellenwert sowie die limitierte Möglichkeit der Testbestätigung sowie der eingeschränkten frühen Therapie optimal beraten werden, um Verunsicherung zu vermeiden<sup>12, 109</sup>.

Es gibt zahlreiche Überlegungen, um IUGR präziser im ersten Trimenon vorherzusagen. Die anamnestischen Angaben zur Vorerkrankungen, Risikofaktoren, geburtshilfliche Vorgeschichte von vorangegangenen Schwangerschaften zeigen die ersten Kriterien zur Einteilung der Patientin als Risiko-Schwangere mit höherer Wahrscheinlichkeit zur IUGR-Entstehung des Kindes.

Sind Hinweise für IUGR bereits in der frühen Schwangerschaft so lassen sich oft chromosomale Abberationen finden, die sich mit sonomorphologischen Auffälligkeiten im Rahmen des Ersttrimester-Screenings bemerkbar machen <sup>46</sup>.

Hypertensive Schwangerschafts-Erkrankungen wie SIH oder Präeklampsie können u.a. zu einer IUGR führen. Dabei spielt im Pathomechanismus die utero-plazentare Dysfunktion als gemeinsame Ursache in der Entstehung der Störungen eine wesentliche Rolle <sup>46</sup>.

Die vielversprechendste prädiktive Ergebnisse in der Früherkennung einer IUGR erzielten multiparametrische Tests <sup>49</sup>. Es lassen sich 56% der Patientinnen identifizieren, deren Kinder später eine IUGR entwickeln, wenn der selbe Screening-Test für PE mit den gleichen Einflussfaktoren kombiniert wird <sup>57</sup>. Ergänzt man zu den maternalen Risikofaktoren eine Vielzahl von Biomarkern, mittlerer arterieller Druck sowie Pulsationsindex der A. uterina auch die fetale Nackentransparenz dazu, so konnte einen positiven Prädiktionswert von 73% erzielt werden <sup>49, 50</sup>. Trotz der zahlreichen wegweisenden Studien haben sich bislang noch keine der Maßnahmen im letzten Abschnitt als Routinescreening etabliert. Die verschiedenen Ursachen, die zur IUGR führen, machen ein einheitliches Screening in der frühen Schwangerschaft schwierig <sup>49</sup>.

Für eine Frühgeburtsprädiktion bereits im ersten Trimenon einer Schwangerschaft existiert bislang noch kein effizientes Screening <sup>54, 55</sup>. Es fehlen noch prospektive Studien zu den zahlreichen vielversprechenden Überlegungen, die im Rahmen eines etablierten Screenings angewandt werden könnten <sup>60</sup>.

Zur Erkennung eines Hochrisikokollektivs ist die Erhebung einer geburtshilflichen Anamnese unerlässlich. Denn das Risiko bei Z.n. Frühgeburt vor der 35. SSW steigt um das 4,6-Fache in der Folgeschwangerschaft. Somit besteht ein hohes Wiederholungsrisiko <sup>45, 60</sup>. Ähnlich wie das etablierte Screening auf Chromosomenabberationen im Rahmen des Ersttrimester-Screenings wird durch eine Kombination von multiplen Faktoren ein adjustiertes Risiko für Frühgeburten

berechnet. Dabei fließen Informationen über maternale Charakteristika wie Anamnese, BMI, Ethnizität, biophysikalische Faktoren wie transvaginal gemessene Cervixlänge sowie biochemische Marker wie  $\alpha$ -Fetoproteine ein, um durch Kombination von „a-priori-Risiko“ und „likelihood-ratios“ zu einem Screeningtest zu kombinieren. Die bisherige Detektionsrate lag bei 65% mit einer falschpositiven Rate von 10%. Auch wenn dies weit unter den Ergebnissen der Detektionsraten von Chromosomstörungen und Präeklampsie mit jeweils mehr als 90% und 5% falsch positive Rate liegt<sup>57, 60</sup>, so sind die Grundlagen für die richtige Richtung gelegt.

### 3.5 Limitationen der heutigen diagnostischen Tests

In dem Bestreben der medizinischen Fachgesellschaft, rechtzeitig Pathologien in der SS zu entdecken um entsprechende Konsequenzen frühzeitig einzuleiten, ist das Vorgehen zur Zeit mit breitgefächerten Maßnahmen zu sehr auf die Risiko-SS konzentriert. Dabei erhalten fast zwei Drittel aller schwangeren Frauen in Deutschland mehr als zehn pränatale Untersuchungen und noch mehr als die drei offiziell empfohlenen sonographischen Untersuchungen. Somit sind die Frauen mit immer größer werdenden Zahl von klärungswürdigen Befunden konfrontiert. Die Folge davon ist die Unsicherheit und Angst von zahlreichen Frauen bei letztendlich komplikationslosen Schwangerschaftsverläufen. Zahlreiche Autoren weisen auf die Grenzen des Konzepts der zum Teil noch unspezifischen Screeningmethoden der Schwangerenvorsorge hin, in dem normale Schwangerschaften nicht normal sein können<sup>19</sup>.

Aufbauend auf den multiplen Methoden der Schwangerschaftsvorsorge und deren empfohlene Erweiterungen strebt die moderne Geburtshilfe nach weiteren nicht-invasiven und effizienten Methoden für die Prädiktion von Schwangerschafts-Erkrankungen<sup>2, 59, 110</sup>.

Ähnlich wie beim Detektionstest für Chromosomstörungen zeigt ein erweitertes Algorithmus aus kombinierten Parametern eine hohe Detektionsrate von >90% und einer falsch-positiven Rate zwischen 5-10%, allerdings nur für die frühe PE-Form. Die Werte für die späte Form fiel wesentlich niedriger aus<sup>57</sup>.

Berechnet über einen ähnlichen Algorithmus mit Ergänzung von weiteren Parametern fiel die Performance der Screeningtest bislang mit 65% Detektionsrate

bei falsch-positiver Rate von 10% für die Frühgeburtlichkeit wesentlich niedriger aus<sup>59, 118</sup>. Mit denselben Screeningverfahren wie für PE konnten Detektionsraten von 56% für IUGR erzielt werden<sup>57</sup>. Nach den Meinungen von manchen Autoren sollten daher weitere Ursprünge und kausale Zusammenhänge zwischen PE und IUGR in Betracht gezogen werden<sup>40</sup>.

Das Screening auf GDM nach den geänderten Mutterschaftsrichtlinien von 2012 erfolgt erst ab der 24. SSW, also ab dem zweiten Trimester. Das hohe Risiko einer nicht erkannten Diabetes mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von diabetogener Embryopathie mit Fehlbildungen bleibt bestehen<sup>20, 48, 87</sup>. Zahlreiche Forschungsteams haben daher in den letzten Jahren die Ergebnisse zur ihren Modellen als frühe Risikoprädiktion für GDM vorgestellt. Einige der vorgestellten Methoden beinhalten Kombinations-Screenings aus vier Parametern (Ethnizität, BMI, familiäre Diabetesbelastung und GDM in der Vorgeschichte) mit hoher Spezifität von 81% für die frühe Identifikation von Schwangerschaften, die GDM entwickeln<sup>104</sup>. Andere Autoren zeigten, dass der weite präkonzeptionelle Taillenumfang als Früherkennungsmaßnahme für die Glukoseintoleranz in der SS Verwendung finden könne<sup>13, 32</sup>. Zu den Biomarker, die sich bislang in Studien als GDM-Prädiktoren im Ersttrimester bewährten, zählen glykolysiertes Fibronektin<sup>82</sup>, löslicher Pro-Renin-Rezeptor<sup>112</sup>, Adiponektin<sup>100</sup>, ebenso auch der Neutrophil-zu-Lymphozyten-Ratio<sup>121</sup>. Kombinationen von manchen Biomarkern wie z.B. SHBG und Hs-CRP erzielten eine verbesserte Spezifität<sup>66</sup>. Dennoch fehlt bis heute der internationale Konsens, wie auf GDM in der Früh-SS gescreent werden sollte<sup>57</sup>.

In den letzten Jahren ist es deutlich geworden, dass individualisierte SS-Betreuung durch hoch spezifische Ersttrimesterdiagnostik zunehmend das Verfahren der ersten Wahl ist, im das breite Spektrum von Schwangerschafts-Erkrankungen bzw. – Komplikationen gezielt und effizient zu erkennen.

### 3.6 Gefäßparameter als mögliches Früherkennungs-Werkzeuge

Die Reduktion der arteriellen Elastizität bedingt durch verschiedene Risikofaktoren spiegelt entweder die funktionelle oder die strukturelle Veränderungen der Arterien wider. Während sich in den großen Arterien vorrangig die Struktur verändert, erhöht sich in den kleineren Arterien und Arteriolen überwiegend der Tonus, was durch altersabhängige Endotheldysfunktion verursacht wird <sup>102</sup>.

Einige Erkrankungen weisen lange bevor sie symptomatisch werden eine erhöhte Gefäßsteifigkeit auf <sup>91, 96, 105</sup>. Diese Gegebenheit zum Anlass genommen streben zahlreiche Arbeitsgruppen an, diese frühen Gefäßveränderungen vor Symptomeintritt einer Erkrankung bestimmen zu können.

Denn sämtliche Arterien im Organismus unterlaufen strukturelle bzw. funktionelle <sup>16</sup> Veränderungen durch die ausgesetzten Risikofaktoren wie z.B. Alter <sup>1, 52, 71, 102</sup>, arterielle Hypertonie <sup>5, 105</sup>, Nikotinkonsum <sup>107</sup>, Diabetes mellitus <sup>61, 111</sup>, Dyslipidämie <sup>86, 117</sup>, aber eben auch schwangerschaftsspezifische Erkrankungen wie Gestationsdiabetes <sup>17, 91</sup> und Präeklampsie <sup>96, 105</sup>, die diese vaskulären Veränderungen begünstigen. Letztere lassen sich z.B. durch non-invasive Techniken messen und über die erhobenen Gefäßsteifigkeitsparameter quantifizieren <sup>16, 61</sup>.

In diesem Abschnitt wird besonderen Wert auf Gefäßveränderungen durch Gestationsdiabetes, aber vor allem schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen wie Präeklampsie gelegt, die weltweit wichtige Gründe sowohl für maternale als auch fetale Morbidität und Mortalität stellen können <sup>22</sup>.

Im Gegensatz zu einer normalen Schwangerschaft, in der es zur vaskulären Adaptation mit einem Abfall des gesamten vaskulären Widerstands ohne Blutdruckerhöhung kommt, um die adäquate uteroplazentare Blutzirkulation zu gewährleisten, scheinen Endothelfunktion, Vasokonstriktion und somit Störungen in der arteriellen Compliance bzw. Erhöhung der Gefäßsteifigkeit z.B. bei hypertensiven Schwangerschafts-erkrankungen eine wesentliche Rolle zu spielen <sup>105</sup>. Die Steifigkeit des gesamten arteriellen Gefäßsystems wirkt als Summe der aktiven und passiven Steifigkeit. Sie wird durch den erhöhten aktiven Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und der passiven Steifigkeit, bedingt durch die strukturellen Komponenten wie Elastin und Kollagen in der Media verursacht <sup>61</sup>. Die herznahe Aorta sowie die proximalen Arterien gehören zum elastischen Arterientyp mit viel Elastin in der Media

Kollagenfasern als Bestandteil der Tunica adventitia. Mit Hilfe der elastischen Fasern kann die Aorta den immensen Druckanstieg, bedingt durch die linksventrikuläre Ejektion, durch ihre reversible Dehnbarkeit puffern und wandelt den zyklisch-pulsatilen Blutfluss in eine kontinuierlich-phasische Strömung um, was als Windkesselfunktion bezeichnet wird <sup>76</sup>.

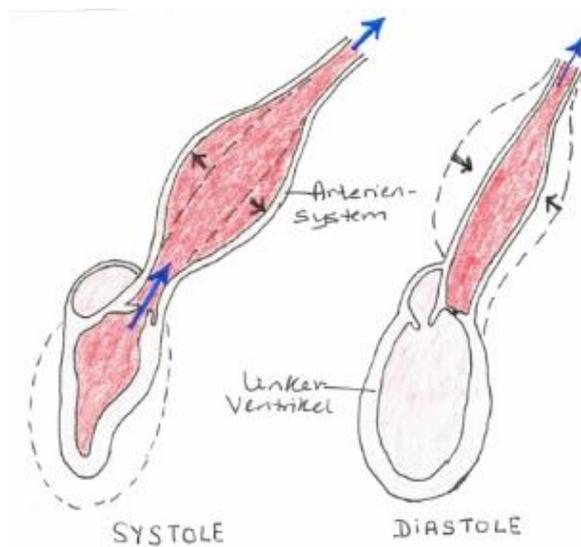


Abb. 8: Windkesselleffekt: Während der Systole wird ein Teil des Schlagvolumens in der elastischen Aorta zwischengespeichert und dämpft somit den Druckanstieg während des Herzschlags (Windkesselleffekt). Sie gibt das aufgefangene Blut während der Diastole in die Peripherie weiter. Diese Dehnbarkeit des Windkessels ist herznah am größten. Bei Versteifung der Aortenwand nimmt dieser dämpfende Effekt ab und die Blutdruckamplitude zu <sup>1, 93</sup>.

Die herzfernen Widerstandsarterien sind vom muskulären Typ mit viel glatter Muskulatur als Bestandteil der Media. Zu den morphologischen Veränderungen und somit strukturelle Degeneration der großen elastischen Arterien gehören die Fragmentation der elastischen Lamellen der Tunica media sowie die Zunahme von Kollagenfasern in der Adventitia. Dagegen scheint die strukturelle Beeinträchtigung im Bereich der muskelstarken kleineren peripheren Arterien auf Endothelebene zu sein <sup>76</sup>.

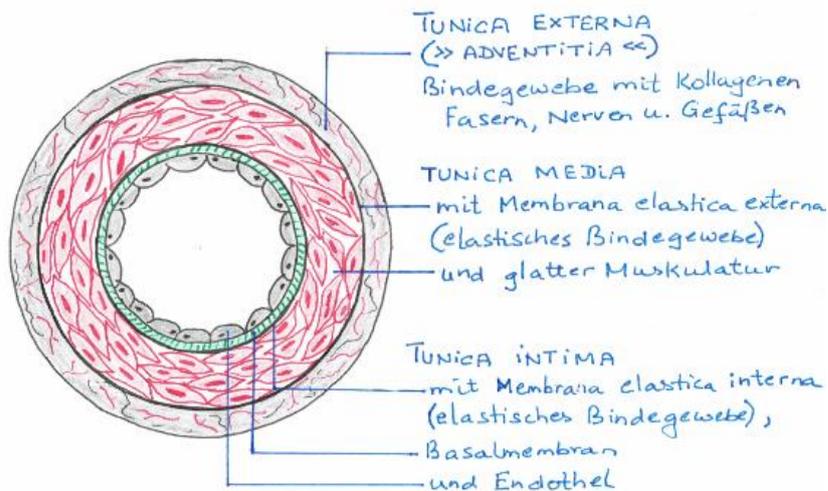


Abb. 9: zeigt den Aufbau einer Arterie, wobei die Tunica media der Arterien vom elastischen Typ durch eine Vielzahl von elastischen Membranen ausgezeichnet sind mit verzweigten glatten Muskelzellen dazwischen. Wohingegen die Media der Arterien vom muskulären Typ aus Schichten zirkulär oder flach-schraubenförmig angeordneter glatter Muskelzellen besteht <sup>92</sup>.

Das Endothel, was die Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur über das L-Arginin-NO-System vermittelt, beeinträchtigt bei der Dysfunktion den Gefäßtonus <sup>76</sup>. Im Rahmen des Remodelling der Muskularis kommt es zur Lumeneinengung und somit zur Erhöhung des peripheren Widerstandes <sup>88</sup>. Die morphologischen Gefäßveränderungen, die zur arteriellen Steifigkeit führen, spiegeln sich in sehr unterschiedlichen Parametern wider <sup>108</sup>. Direkte Messungen sind invasiv durchzuführen, sind aber sehr aufwändig, risikobehaftet und mit eingeschränkter Compliance <sup>7, 43, 81</sup>. Invasive Vergleichsstudien zeigten zwar nur eine Korrelation von ca. 0,7 zu den non-invasiven Geräten, so ist die klinische Bedeutung ihrer Messwerte sehr hoch, belegt durch harte prognostische Daten im Sinne klinischer Validierung. So lassen sich durch die einfach durchzuführende, kostengünstige, gut reproduzierbare und gut validierte non-invasive tonometrische Messmethode verschiedene Gefäßsteifigkeitsparameter (Indices) quantifizieren, je nach Fragestellung einer Studie <sup>76, 77, 90</sup>.

Die arterielle Steifigkeit beschreibt die Compliance, Dehnungsfähigkeit und elastische Fähigkeit des kollektiven arteriellen Gefäßsystems. Diese Eigenschaften sind im arteriellen System ungleich verteilt, je nachdem, ob die Arterien zum elastischen oder zum muskulären Typ gehören. Die Pulswellenanalyse ermöglicht wichtige

Datenerhebungen im Bezug sowohl auf die mechanischen arteriellen Eigenschaften im Organismus als auch die Endotheldysfunktion. Somit lässt sich die systemische arterielle Steifigkeit mit Hilfe der Pulswellenanalyse messen<sup>62, 98</sup>.

Von den vielen kommerziell betriebenen Geräten für die automatisierte Pulswellenanalyse (PWA) hat sich die Applanationstonometrie als Goldstandard etabliert<sup>98</sup>.

Anhand dieser Technik werden Blutdruckmessungen und arterielle Pulswellenformen mit Hilfe eines oszillometrischen Blutdruckmoduls und einem arteriellen Pulsdrucksensors ermittelt. Das modifizierte Windkesselmodell, analog zum Stromkreis, wird zur Erzeugung von systemischer arterieller Compliance genutzt.

Dabei berechnet das Modell die Kapazitäts-Compliance, C1, was die Compliance der großen Arterien repräsentiert, sowie ein oszillatorisches oder reflektives Element, C2, die für die Compliance von kleineren Arterien stehen. Mehrere Koeffizienten für die Windkesselmodellformel werden von diastolischem Abschnitt der Pulswellenkurve ermittelt. Durch die Multiplikation von diesen Koeffizienten mit dem geschätzten systemischen vaskulären Widerstand lassen sich die Compliance der proximalen Aorta, C1, sowie die oszillatorische Compliance von kleineren distalen Arterien, C2 ermitteln<sup>116</sup>. Die genauen Berechnungen werden in Abschnitt 3.4.1 detaillierter dargelegt.

Wie zuvor beschrieben, lassen sich die Gefäßsteifigkeitsparameter, SAEI (C2) und LAEI (C1) non-invasiv mittels Applanations-Tonometrie, gemessen an der A. radialis, die durch das darunter liegende Knochengewebe gut gestützt wird<sup>62</sup>, über periphere arterielle Pulswellenanalyse berechnen. Messungen mit dem HDI/CV Profiler® - CR 2000 System sind schmerzlos, kostengünstig, einfach in der Handhabung und reproduzierbar<sup>122</sup>. Diverse Studien konnten verminderte und somit schlechtere SAEI- und LAEI-Werte im Zusammenhang mit verschiedenen Risikofaktoren belegen<sup>5, 25, 85, 102, 107, 122</sup>. Besonders der SAEI, ein mögliches biophysikalisches Äquivalent des modifizierten Windkesselmodells, das signifikant umgekehrt mit dem Alx korreliert<sup>85</sup> und direkt mit der flow mediated dilatation (FMD) der A. brachialis korreliert, hat sich in den vergangenen Jahren als non-invasive Messparameter für die klinische Evaluation der Endothelfunktion und folglich der Gefäßsteifigkeit etabliert<sup>1, 16, 31, 102</sup>.

Zur graphischen Veranschaulichung siehe Abbildung 12.

C2 ist ein Messparameter der kleineren Arterien und Arteriolen <sup>85</sup> und somit für die Mikrozirkulation, wo die Wellenreflektion erzeugt wird <sup>16</sup>. Diese kleineren arteriellen Gefäße sind besonders sensitiv u.a. für arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus <sup>31, 116</sup>. Das Pendant dazu in der Schwangerschaft wären hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sowie Gestationsdiabetes. Die komplexen ätiologischen Mechanismen einer Präeklampsie führen in den mütterlichen Gefäßen zu einer endothelialen Gefäßschädigung, wodurch es folglich zur Vasokonstriktion, Gerinnungsstörungen und Zunahme von endothelialer Permeabilität mit Volumenverschiebung ins interstitielle Gewebe führt. Entsprechend dessen erscheinen die typischen Symptomen einer PE: arterielle Hypertonie, Proteinurie und Ödeme <sup>10, 34</sup>. Komplexe Mechanismen wie subklinische Inflammation führen zur frühen vaskulären Dysfunktion in Patientinnen belastet mit Gestationsdiabetes <sup>35, 91</sup>.

Diese Veränderungen lassen sich sowohl während einer aktuellen Schwangerschaft <sup>91</sup> wie auch bei früheren Schwangerschaften, die durch GDM kompliziert wurden <sup>35</sup>, durch tonometrische Methoden messen und quantifizieren. Dabei zeigen die belasteten Patientinnen erhöhte periphere vaskuläre Widerstände <sup>35</sup> wie auch gesteigerte Gefäßsteifigkeit <sup>91</sup>.

In dieser Studie erhoben wir SAEI als Messparameter der Endothelfunktion von Probandinnen, die später u.a. an GDM sowie hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen litten, um mögliche frühzeitige Veränderungen der Gefäßqualität und –funktion bereits in der Frühschwangerschaft zu dokumentieren.

### 3.7 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, durch nicht-invasive tonometrische Messungen an Risikoschwangeren, die sich zum Messzeitpunkt im ersten Trimenon befanden, folgende Fragestellungen zu beantworten:

- 1) Wie ist die Häufigkeitsverteilung von maternalen Schwangerschaftskomplikationen und kindlichem Outcome bei Risikoschwangerschaften?
- 2) Besteht eine Assoziation zwischen Risikofaktoren und schlechteren arteriellen Elastizitätsindex-Werten?
- 3) Besteht ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftstypischen-Erkrankungen und schlechteren arteriellen Elastizitätsindex-Werten?
- 4) Besteht der Ansatz zur Früherkennungs-Screening in der Frühschwangerschaft mittel Applanationstonometrie mit dem HDI-CR 2000 für einige schwangerschaftstypische Erkrankungen?

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

An der Charité – Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin und am Zentrum für Pränataldiagnostik, Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin wurden zwischen Januar bis September 2003 alle Patientinnen, die sich zu pränataldiagnostischen Untersuchungen vorgestellt hatten, konsekutiv erfasst.

Die Patientinnen wurden überwiegend aufgrund bestehender Risikofaktoren (Alter des Erstgravida >30 Jahre, schwangerschaftsinduzierte Komplikationen bei der vorherigen Geburt bzw. Schwangerschaft, sonographische Auffälligkeiten) von gynäkologischen Fachärzten zur spezialisierten Untersuchungen überwiesen. Die Studie umfasste somit ein Risikokollektiv für Schwangerschaftskomplikationen und Missbildungen, wo man eine vermehrte Inzidenz von Pathologika erwarten würde.

Es wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, die zur frühen Organdiagnostik mittels Ultraschalluntersuchung „Ersttrimesterscreening“ zwischen der 11 + 0. SSW und der 13 + 6. SSW überwiesen wurden.

Die Studie wurde prospektiv angelegt, so dass alle Patientinnen bei Erstvorstellung in die Studie aufgenommen und die Schwangerschaftsverläufe inklusive der aufgetretenen Komplikationen erhoben und dokumentiert wurden.

Bei allen Patientinnen erfolgten eine Dokumentation der routinemäßig untersuchten Parameter wie epidemiologische und klinische Daten sowie anamnestische Faktoren (Risikofaktoren und Vorerkrankungen z.B. vorbestehender arterieller Hypertonus, vorbestehender Diabetes mellitus, schwangerschaftstypische Erkrankungen in vorherigen Schwangerschaften etc.). Weiterhin wurden hämodynamische Parameter, die durch die nicht-invasive Pulswellenmessungen mittels eines Applanationstonometers des HDI/Pulsewave research cardiovascular profiling instrument gemessen wurden, systematisch erhoben.

Alle Patientinnen wurden vor Einschluss in das Register ausführlich aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis für die Datenerhebung.

Die Datenerhebung und statistische Analyse erfolgten mit anonymisierten Daten unter Berücksichtigung des Datenschutzes, sodass ein Rückschluss auf die persönlichen Daten der Patientinnen ausgeschlossen war.

## **4.2 Vorbereitung vor der Messung**

Vor den Messungen erfolgte die Anamneseerhebung. Anschließend legten sich alle Patientinnen auf eine vorgesehene Liege bequem für 20 Minuten hin zur Gewährleistung einer einheitlichen körperlichen Ruhephase.

## **4.3 HDI / Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (CV Profilor® - CR 2000 System)**

Die Analyse der nicht-invasiven Gefäßcompliance erfolgte mit einem HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR 2000), wobei den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) entsprochen wurde.

Verglichen zu den etablierten Mess- und Untersuchungsmethoden, die zur Detektion und Progression von bereits eingetretenen Erkrankungen eingesetzt werden, wurde das HDI / CardioVascular Profiling System zur Erkennung von frühen Gefäßveränderungen vor der Entstehung der Folgeerkrankung entwickelt <sup>1</sup>.

Das CV Profilor® - CR 2000 System, im Gegensatz zum Model des CV Profilor® - DO 2020 System, was im Klinikalltag in den USA in Gebrauch ist, ist nur zur Forschungszwecken zugelassen und findet bei Forschern und Naturwissenschaftlern in verschiedenen medizinischen Bereichen Anwendung wie z.B. in der pharmazeutischen Industrie, in Forschungen über arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Ernährung, Nierenfunktion sowie Endothelfunktion.

Mit dieser - in der Handhabung einfachen - schmerzlosen und nicht-invasiven Messmethode mit dem CV Profilor® - CR 2000 ist es möglich, verschiedene kardiovaskuläre Parameter zu erheben, insbesondere den C2-Wert, der als Marker für die Steifigkeit der kleinen peripheren Arterien (Gefäß-Compliance) dient <sup>1</sup>.

### **4.3.1 Aufbau des Gerätes**

Neben dem Gerät des CV Profilor® - CR 2000 Systems gehören ein 8,1 Zoll Touch-Screen Bildschirm sowie oszillometrische Blutdruckmanschetten in 3 Oberarmgrößen, die Blutdrücke zwischen 0 und 300 mmHg und Pulsfrequenzen zwischen 30 und 240 Schläge pro Minute messen können.

Zum weiteren Zubehör gehören das Applanationstonometer, welches am Handgelenk anzubringen ist, der Handgelenksstabilisator, der externe Tintenstrahldrucker mit Strom- und Verbindungskabel sowie ein Benutzerhandbuch <sup>1</sup>.



Abb. 10: Zubehör des CV Profilor® – CR 2000 <sup>1</sup>

### **4.3.2 Durchführung der Messung mittels CV Profilor® - CR 2000 System**

Die Messung der nicht-invasiven Gefäßcompliance erfolgte im Liegen mit einem kalibrierten HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR 2000), wobei die Empfehlungen des Herstellers (HDI Hypertension Diagnostics, Inc., Eagen Minnesota, USA) eingehalten wurden.

Dabei erfolgten Pulswellenmessungen mittels eines akustischen Sensors, dem Applanationstonometer, der senkrecht auf die Haut über die Arteria radialis an der Stelle der stärksten tastbaren Pulsation - stets auf das rechte Handgelenk - aufgesetzt wurde. Das Applanationstonometer lässt sich aus einem Edelstahlzylinder mit einem Durchmesser von 1,27 cm Durchmesser zusammenstellen, dessen unteres Ende durch ein 0,15 mm dickes Edelstahlplättchen abgeschlossen wird.

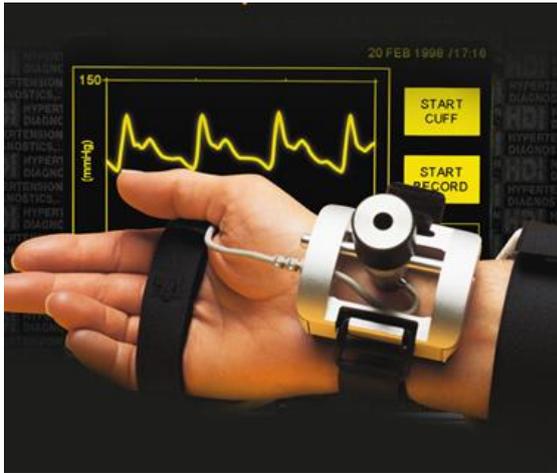


Abb. 11: Ausschnitt vom rechten Handgelenk mit dem angebrachten Tonometer über der A. radialis. Im Hintergrund ist die Pulswellenkurve am Monitor zu erkennen <sup>1</sup>.

Um möglichst engen Kontakt zur Arteria radialis zu haben und somit optimale Signalqualität zu erhalten, wurde der Sensor mit mäßigem Druck auf diese Stelle aufgesetzt. Die mitgelieferte angewinkelte Handgelenksschiene, die am rechten Unterarm angebracht wurde, sorgte während der Messung für zusätzliche Stabilität. Das Applanationstonometer enthielt ein piezoelektrisches Element und einen Stromkreis, welche das Pulswellensignal verstärken konnten.

Herzfrequenz- und Blutdruck-Messungen erfolgten über die Blutdruckmanchette, die am kontralateralen Oberarm angebracht war.

Vor Aufzeichnung der Messung erfolgte eine einheitliche Eichung der Pulswellenkurve. Eine Skala von 1 (=schwaches Signal) bis 25 (=bestes Signal) wurde verwendet, um die Qualität der Pulswellendetektion an der Arteria radialis zu verifizieren. Erst ab einer Signalstärke über 22 sowie eine unmittelbar vorausgegangene oszillometrische systolische und diastolische Blutdruckmessung an Oberarm begann die Aufzeichnung der geeichten Pulswellenmessung für einen Zeitraum von 30 Sekunden.

Über diese Methode erhielt ein Software-Algorithmus die Werte von systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruck, die Herzfrequenz sowie Pulswellenmessungen

85, 119, 122

## 4.4. Erhobene Parameter

### 4.4.1 Berechnungsprinzip der erhobenen hämodynamischen Parameter

Die oben beschriebene Methode basiert auf den Erkenntnissen des Windkesselmodells, welches in modifizierter Form die Compliance der großen arteriellen Blutgefäße ( $C_1$ ), die Compliance der kleinen arteriellen Blutgefäße ( $C_2$ ), die Trägheit des Blutes (Inertance  $L$ ) sowie den systemisch vaskulären Widerstand (SVR) beinhaltet<sup>85, 122</sup>.

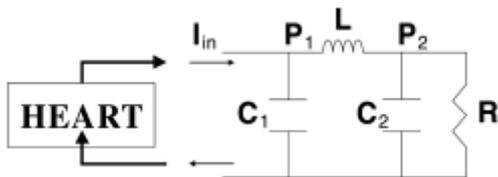


Abb. 12: Das modifizierte Windkesselmodell repräsentiert das arterielle Gefäßsystem, welches, während des Abfalls der Diastole eines Herzzyklus aus folgenden Elementen besteht: ein kapazitäts Compliance Element (large artery elasticity index,  $C_1$ ), ein oszillatorisches oder reflektives Compliance Element (small artery elasticity index,  $C_2$ ), die Induktion sowie der Widerstand<sup>1</sup>.

Mittels Hilfe eines Computersoftware-Algorithmus wurde der Abfall des diastolischen Druckes der tonometrisch gemessenen Pulswelle durch eine Schätzung des Schlagvolumens (SV) gemessen.

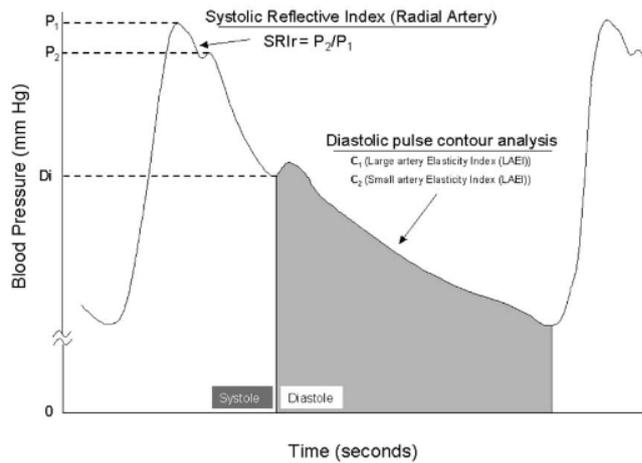


Abb. 13: zeigt eine normale Blutdruck-Wellenkurve mit dem diastolischen Abfall eines Herzzyklus <sup>1</sup>.

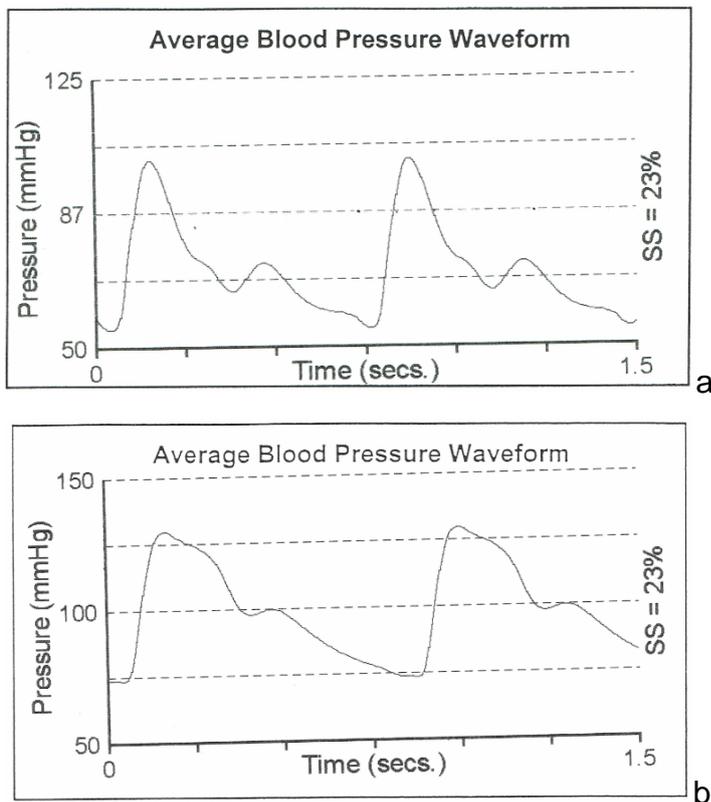


Abb. 14: Beide Blutdruckwellenkurven wurden im Rahmen dieser Arbeit an schwangeren Patientinnen im ersten Trimenon mit dem CV-Profilier® HDI-2000 gemessen. Dabei zeigt die obere Kurve (a) einer 28 jährigen normgewichtigen Patientin einen normalen C2-Wert von 9,0 ml/mmHg $\times$ 100 im Gegensatz zur verminderten und somit schlechteren C2-Wert von 5,5 ml/mmHg $\times$ 100 einer ebenfalls normgewichtigen 33 Jährigen.

Die Compliance als Eigenschaft des Volumenfassungsvermögens der großen Arterien wurde berechnet durch <sup>1, 85, 122</sup>:

$$C1 \text{ in } \frac{\text{ml}}{\text{mmHg} \times 10}$$

Als weitere Eigenschaft der Compliance wurden die Reflexionen oder Oszillationen in den distalen arteriellen Gefäßkompartimenten ermittelt durch:

$$C2 \text{ in } \frac{\text{ml}}{\text{mmHg} \times 100} \text{ }^{85}$$

Zur präzisen Ermittlung wurden Korrekturverfahren verwendet, wobei für die kleinen Gefäße eine Multiplikation mit 100 und für die Großen mit 10 erfolgten <sup>85, 122</sup>.

Während der Messperiode von 30 Sekunden wurden die Werte von C1, C2 und SVR aus den Mittelwerten aller Pulswellen berechnet. Die arterielle Steifigkeit der großen (S1) arteriellen Gefäße wurde als reziproker Wert der Compliance (C1) der gleichen Gefäße definiert. Dasselbe erfolgte mit den kleinen arteriellen Gefäßen, wobei S2 als reziproker Wert von C2 definiert wurde.

2005 wurden Normwerte für die vaskuläre Compliance der großen und der kleinen arteriellen Gefäße von Zimlichman und Kollegen bestimmt, wobei gesunde Frauen und Männer im Alter zwischen 15 und über 70 Jahren eingeschlossen wurden <sup>122</sup>.

Dabei wurden Werte oberhalb der 5. Perzentile bei vorgegebenen Alter und Geschlecht als normal angesehen. Signifikante Unterschiede der Ergebnisse beim Alter und Geschlecht ließen sich nachweisen. Laut Angaben des Herstellers (HDI Hypertension Diagnostics, Inc., Eagen Minnesota, USA) sind die Normalwerte für die arterielle Compliance der kleinen Gefäße (C2) (in ml/mmHg x 100) bei Frauen zwischen 15 und über 70 Jahren in Tabelle 5 aufgeführt <sup>1</sup>.

Aufgelistet sind ausschließlich Werte von Frauen für den in dieser Doktorarbeit relevanten C2-Wertes.

Tab. 5: Normalwerte der arteriellen Compliance (in ml/mmHg x 100) laut Hersteller (HDI Hypertension Diagnostics, Inc., Eagen Minnesota, USA) <sup>1, 122</sup>,

Die Berechnung von Schlagvolumen (SV, in ml) erfolgte anhand des Alters (in Jahren), der Herzfrequenz (HF, Schläge pro Minute), der Körperoberfläche (KÖF, in m<sup>2</sup>) sowie der Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET, in ms, aus der Radialispulswelle bestimmt) nach folgender Formel:

<b>C2 – Arterielle Compliance der kleinen Gefäße bei Frauen</b>			
Alter	Pathologisch	Grenzbereich	Normal
15–19	<6	6-8	>8
20–29	<5	5-7	>7
30–39	<4	4-6	>6
40–49	<4	4-6	>
50-59	<3	3-5	>5
60-69	<3	3-5	>5
>70	<2	2-4	>4

$$SV = 6,6 + 0,25 \times (CET-3,5) - 0,62 \times (HF) + 40,4 \times (KÖF) - 0,51 \times (Alter) \text{ }^{85}.$$

Die Körperoberfläche (KÖF in m<sup>2</sup>) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425} \text{ }^{85}.$$

Der Schlagvolumen-Index berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) dividiert durch KÖF.

Das Herzzeitvolumen (HZV) ließ sich nach folgender Formel berechnen:

$$HZV \text{ (l/min)} = SV \text{ (ml)} \times HF \text{ (/min)} \times 1000 \text{ }^{85}.$$

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) wurden nach folgender Formel ermittelt:

$$S1 = 10/C1 \text{ und } S2 = 100/C2 \text{ }^{85}.$$

Der totale periphere Widerstand (SVR) errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck geteilt durch HZV.

$$\text{SVR (mmHg/l/min)} = \text{MAP (mmHg)} / \text{HZV (l/min)}^{85}.$$

Durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses ließen sich der Index der Elastizität der großen arteriellen Gefäße (C1), der kleinen arteriellen Gefäße (C2) sowie der induktive Widerstand (inductance, L) errechnen.

Die Berechnung der Gefäß-Compliance anhand der gemessenen Parametern erfolgte mit dem HDI / Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (CV Profilor® - Model CR 2000) automatisch<sup>68, 84, 85, 119, 122</sup>.

#### **4.4.2 Patientencharakteristika**

Es erfolgte eine Erhebung der anamnestischen Daten wie Alter, Gewicht und Körpergröße, Anzahl, Verlauf und Outcome früherer Schwangerschaften. Weiterhin wurden Fakten zur Vorerkrankungen (vorbestehende sowie schwangerschaftsinduzierte Vorerkrankungen) und Risikofaktoren (wie z.B. Nikotinkonsum, Adipositas, familiäre Vorerkrankungen) erhoben.

#### **4.5. Befragung zum Outcome der Schwangerschaft**

Fakten über den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft wurden schriftlich nach der Entbindung erhoben. Dies bezüglich erhielt jede Patientin einen Fragebogen beim Termin zur Messung der Gefäßcompliance, den sie nach der Entbindung ausgefüllt zurück schickte. Somit konnten folgende Daten ergänzt werden: Datum und Schwangerschaftswoche der Entbindung, Outcome des Kindes mit Gesundheit und Gewicht dessen, Entbindungsart, aufgetretene Besonderheiten der Schwangerschaft, der Geburt sowie beim Kind.

## 4.6. Datenvollständigkeit

Bezüglich aller erhobenen Daten bestand eine Datenvollständigkeit von 100 %.

## 4.7 Statistische Methoden und grafische Darstellung

Die Computersoftware SPSS für Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., U.S.A.) wurde für die statistische Auswertung verwendet. Dabei wurden die kontinuierlichen Variablen als Mittelwerte und die Streumaße als Standardabweichung dargestellt. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde die Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen überprüft. Eine Normalverteilung ließ sich bei den überwiegenden getesteten Stichproben nicht aufweisen (Shapiro-Wilk-Test:  $p < 0,05$ ). Daher wurden zum Vergleich der Stichproben durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben verwendet.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde als nicht parametrisches Verfahren bei den nicht normalverteilten Stichproben durchgeführt.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zur Darstellung der Korrelation zwischen 2 Parametern erfolgte nach Spearman-Rho. Anschließend wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung beurteilt:

$r < 0,2$  → sehr geringe Korrelation

$r = 0,2 - 0,5$  → geringe Korrelation

$r = 0,5 - 0,7$  → mittlere Korrelation

$r = 0,7 - 0,9$  → hohe Korrelation

$r = > 0,9$  → sehr hohe Korrelation

Bei einer zweiseitigen Signifikanzüberprüfung aller durchgeführten statistischen Tests wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

Als multivariates Verfahren wurde die binäre logistische Regression mit Vorwärtseinschluß herangezogen, wobei hierbei das Likelihood-Ratio-Kriterium (Einschluss p-Wert  $\leq 0,05$ ; Ausschluss p-Wert  $> 0,1$ ) Anwendung fand.

In den ebenfalls mit SPSS erstellten grafischen Darstellungen wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots verwendet. Der Median und die 25.-75. Perzentilen wurden in den Boxen aufgetragen. Sofern sie keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind repräsentieren der kleinste und der größte Wert die T-Balken. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen  $1\frac{1}{2}$  - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und in den Grafiken als Kreise dargestellt sind. Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, sind als Sternchen aufgetragen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Maternale Basisparameter

#### 5.1.1 Alter

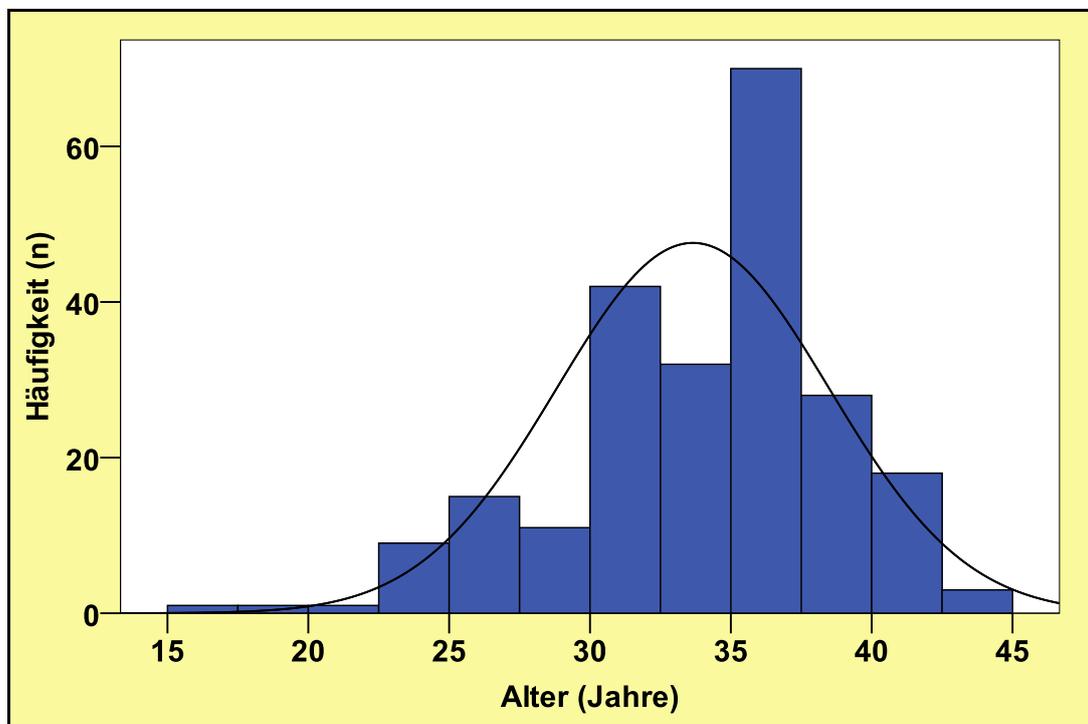


Abb. 15: Altersverteilung

Tab. 6: Alter (Jahre)

n=231	
Mittelwert±SD	33,7±4,8
Median	35,00
Minimum	15
Maximum	44
25	31,00
Perzentile 50	35,00
75	37,00

Das vorliegende Kollektiv wies ein Alter zwischen 15 und 44 Jahren auf, wobei das mittlere Alter bei 33,7±4,8 (Median 35,0) Jahren lag.

Wie in Abbildung 15 ersichtlich, war ein deutlicher Häufigkeitsgipfel zwischen dem 35. und 37,5. Lebensjahr zu verzeichnen.

## 5.1.2 Body Mass Index

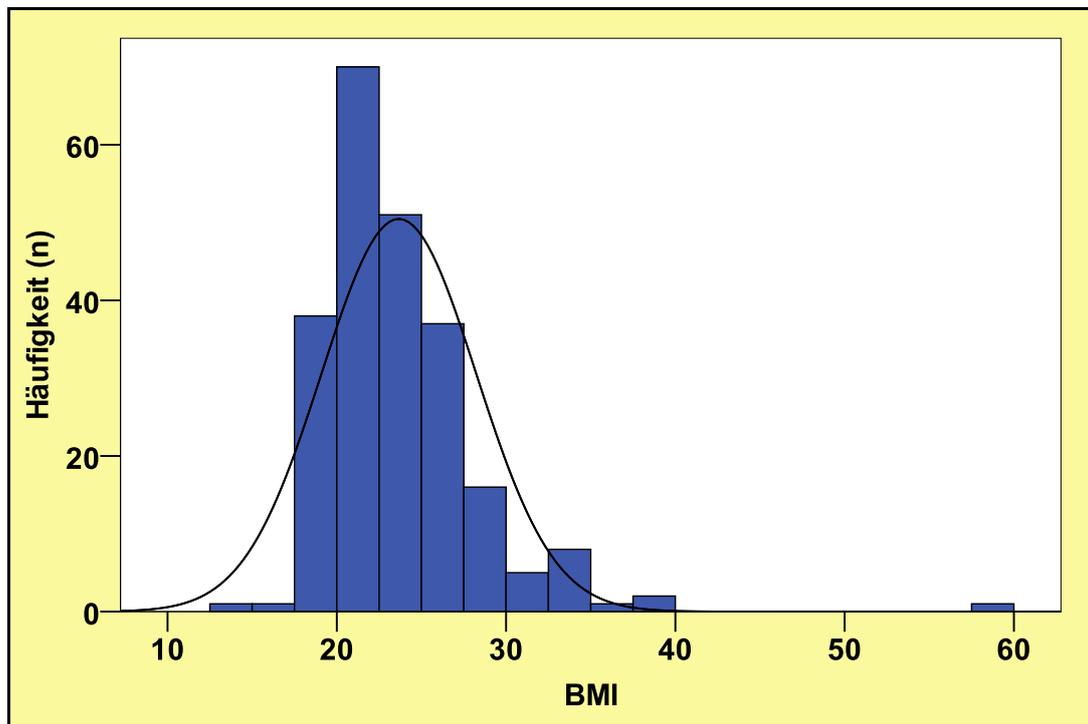


Abb. 16: Verteilung des BMI

Tab. 7: BMI

n=231	
Mittelwert±SD	23,7±4,6
Median	22,700
Minimum	14,5
Maximum	59,8
25	20,900
Perzentile 50	22,700
75	25,400

Abbildung 16 veranschaulicht die Verteilung des BMI der Mütter. Hierbei wurde eine weite Spanne von 14,5 bis 59,8 bei einem mittleren BMI von 23,7±4,6 (Median 22,7) dokumentiert.

Wie in Abbildung 16 dargestellt, lag der Häufigkeitsgipfel des BMI zwischen 20 und 22,5. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen war somit normgewichtig.

### 5.1.3 Gefäßindices

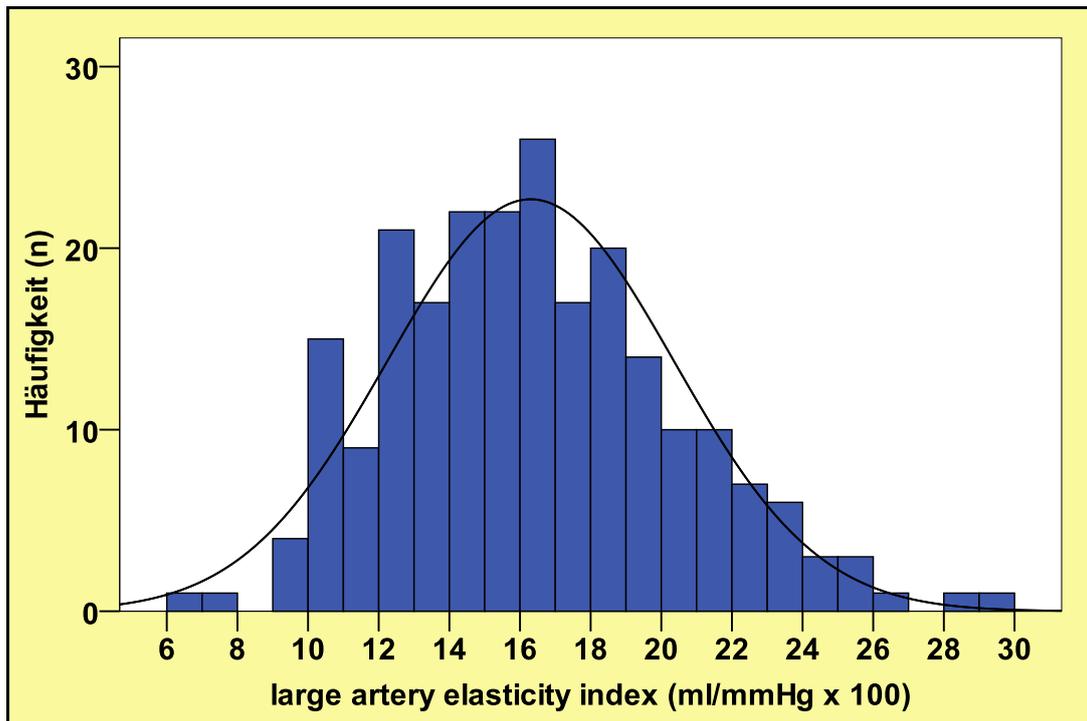


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung des large artery elasticity index (ml/mmHg)

Tab. 8: Large artery elasticity index (ml/mmHg)

n=231	
Mittelwert±SD	16,3±4,1
Mittelwert	16,300
Median	16,100
Standardabweichung	4,0607
Minimum	6,3
Maximum	29,5
25	13,200
Perzentile 50	16,100
75	18,600

Das vorliegende Patientenkollektiv wies einen large artery elasticity index (LAEI) zwischen 6,3 und 29,5 ml/mmHg mit einem mittleren LAEI von 16,3±4,1 (Median 16,1) ml/mmHg auf.

Es ist weiterhin in Abb. 17 ersichtlich, dass die überwiegende Mehrheit des Kollektivs einen LAEI zwischen 12-18 ml/mmHg aufwies, wobei die häufigsten Vorkommen zwischen 16 und 17 ml/mmHg lagen.

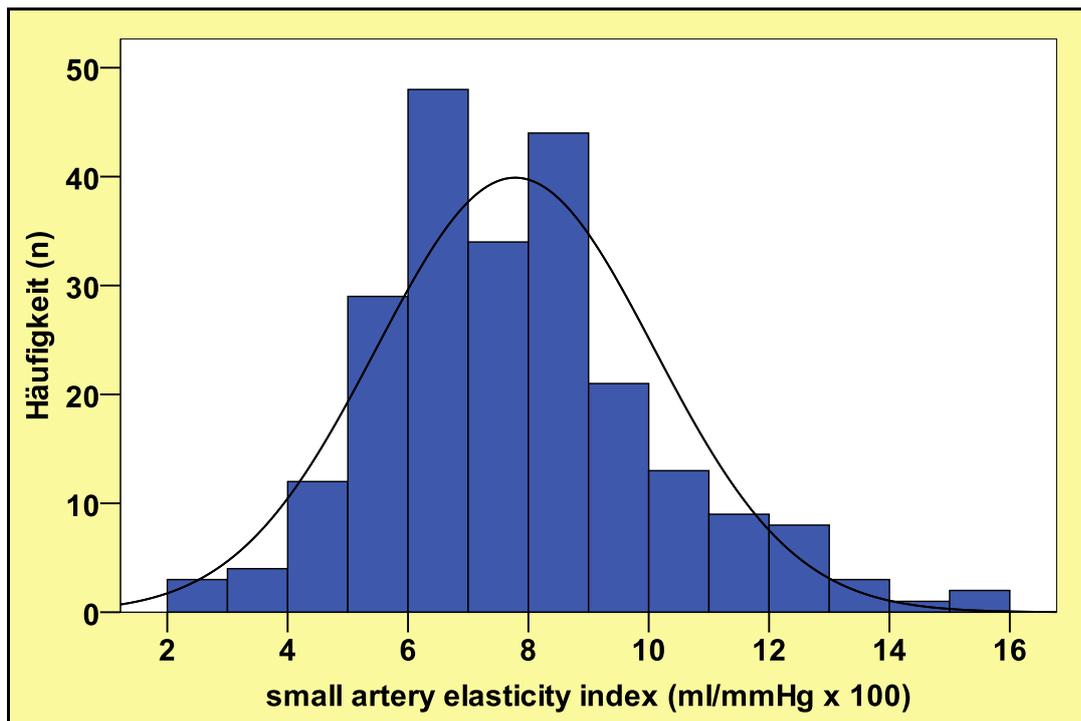


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung des small artery elasticity index (ml/mmHg)

Tab. 9: Small artery elasticity index (ml/mmHg)

n=231	
Mittelwert±SD	7,8±2,3
Mittelwert	7,781
Median	7,600
Minimum	2,5
Maximum	15,6
25	6,200
Perzentile 50	7,600
75	8,900

In Abb. 18 und Tab. 9 sind die Lagemaße bzw. Verteilungsmuster des small artery elasticity index (SAEI) aufgeführt. Hierbei erstreckte sich die Spanne von 2,5 bis 15,6 ml/mmHg mit einem mittleren SAEI von  $7,8 \pm 2,3$  (Median 7,6) ml/mmHg. Wie der Abb. 18 zu entnehmen, war dabei ein Häufigkeitsgipfel des SAEI zwischen 6 – 7 ml/mmHg zu verzeichnen.

## 5.2 Analyse der Einflussfaktoren auf den Small Artery Elasticity Index

### 5.2.1 Risikofaktoren

#### 5.2.1.1 Alter

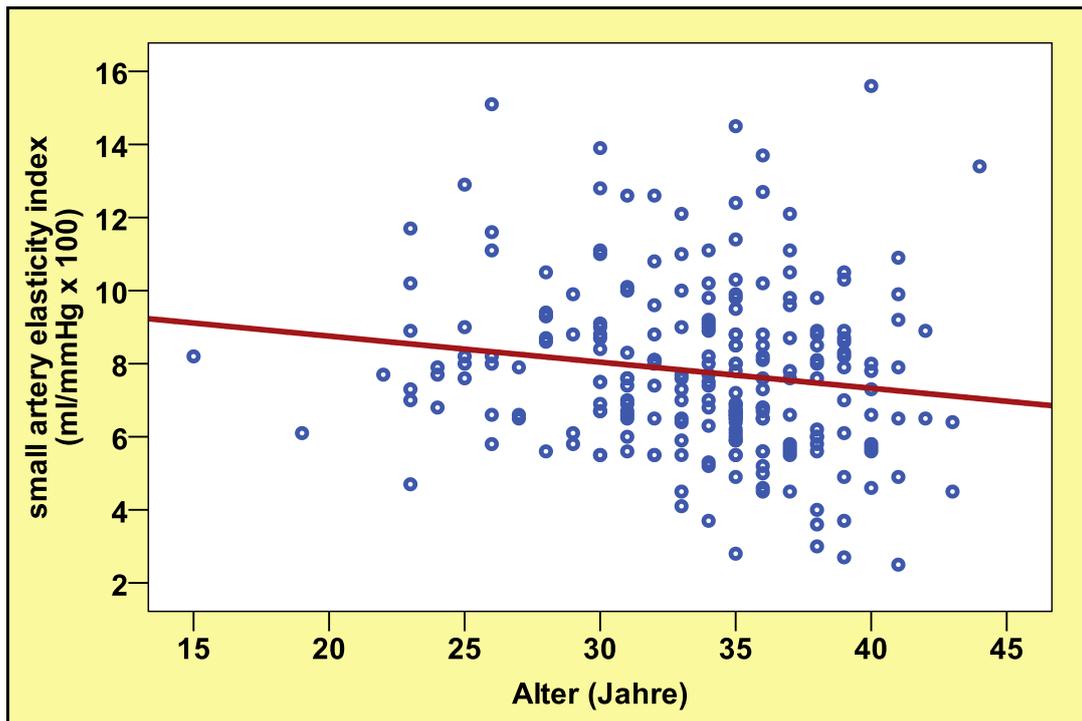


Abb. 19: Alter und small artery elasticity index

Abbildung 19 veranschaulicht die Korrelation zwischen dem small artery elasticity index und dem Alter. Hier wird ersichtlich, dass mit zunehmendem Alter der Mutter der small artery elasticity index etwas niedriger wurde, wobei sich diesbezüglich eine signifikante, jedoch sehr schwache Korrelation ( $r=-0,176$ ,  $p=0,007$ ) berechnen ließ. In der Abbildung 19 ist eine sehr weite Streuung um die Regressionsgrade verdeutlicht, so dass ein Rückschluss von einem bestimmten Alter auf dem small artery elasticity index somit nicht möglich ist.

### 5.2.1.2 Adipositas

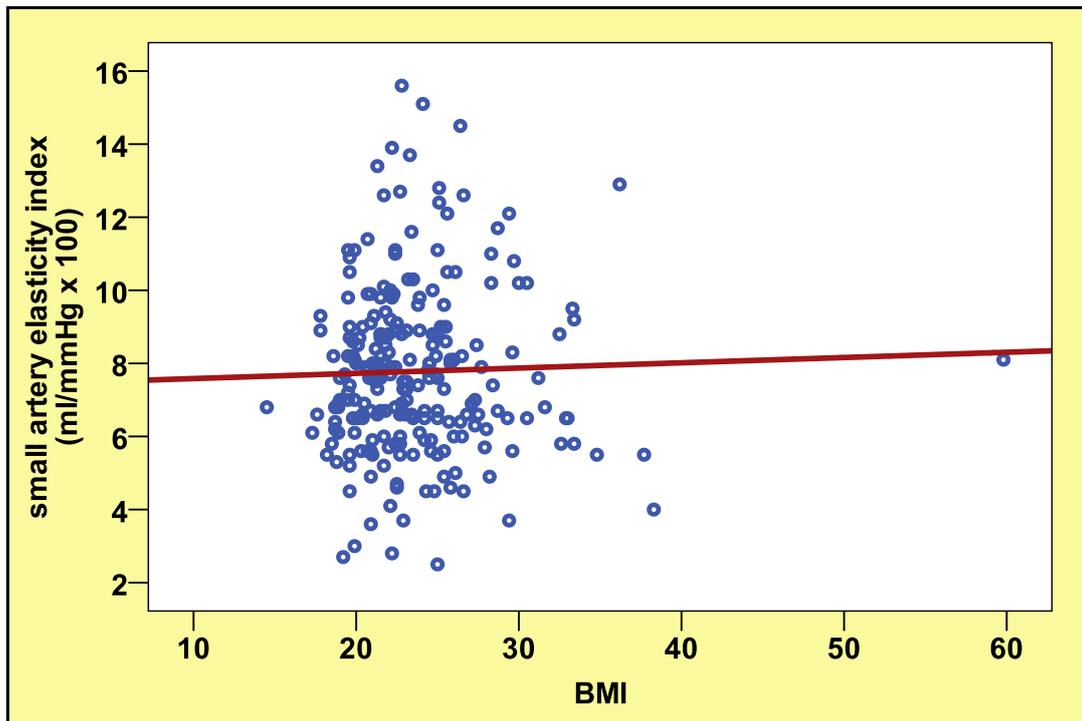


Abb. 20: BMI und small artery elasticity index

Die Korrelation zwischen dem small artery elasticity index und dem body mass index wird in Abbildung 20 dargestellt. Dabei zeigt die Regressionsgrade kaum eine Steigerung an. Wie in der Abb. ersichtlich, zeigt sich annähernd eine Punktwolke um die Regressionsgrade. So wurde in der Korrelationsberechnung nach Spearman-Rho ein Korrelationskoeffizienten von 0,033 ohne Signifikanz ( $p=0,620$ ) berechnet, so dass sich insgesamt gesehen kein Hinweis für eine Korrelation zwischen den beiden Parametern ergibt.

### 5.2.1.3 Nikotinkonsum

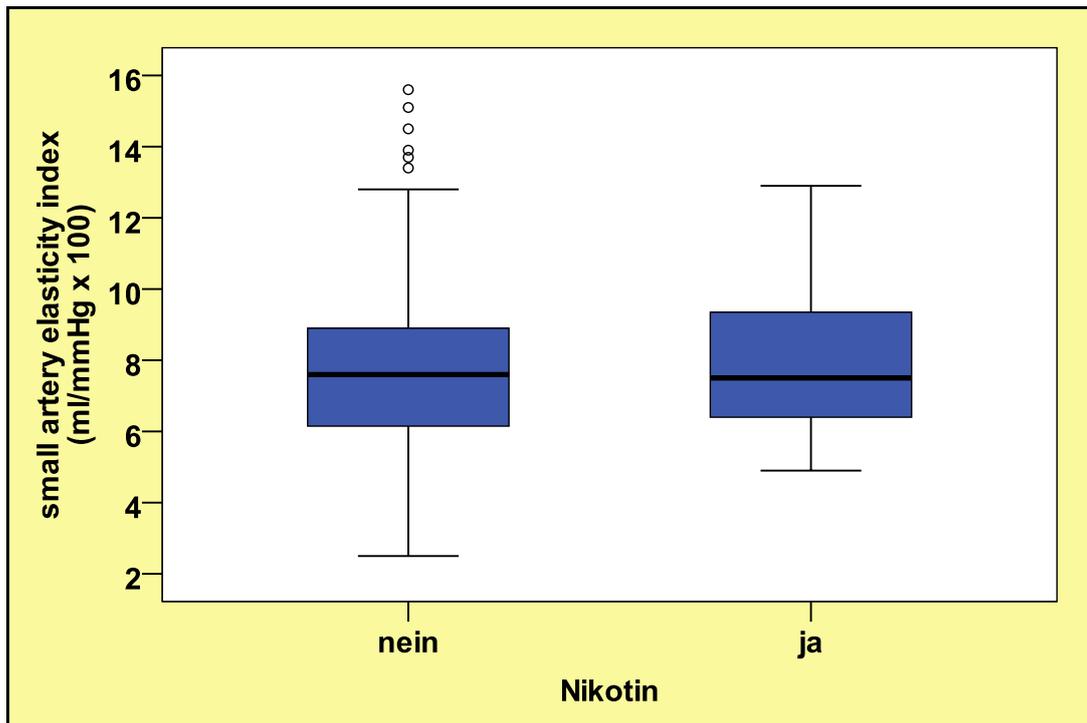


Abb. 21: small artery elasticity index mit vs. ohne Nikotin

Tab. 10: small artery elasticity index mit vs. ohne Nikotin

Nikotin	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,759	2,3120	2,5	15,6	7,600	208
ja	7,969	2,2600	4,9	12,9	7,500	16
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Abbildung 21 veranschaulicht den Vergleich des small artery elasticity index zwischen den Nichtraucherinnen und den Patientinnen, die während der Schwangerschaft geraucht hatten. Dabei zeigt sich ein sehr geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Vergleich des small artery elasticity index mit vs. ohne Nikotinkonsum:  $7,97 \pm 2,26$  vs.  $7,76 \pm 2,31$  ml/mmHg; Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,851$ ), wobei von insgesamt 224 Patientinnen eine Minderheit von 16 geraucht hatten.

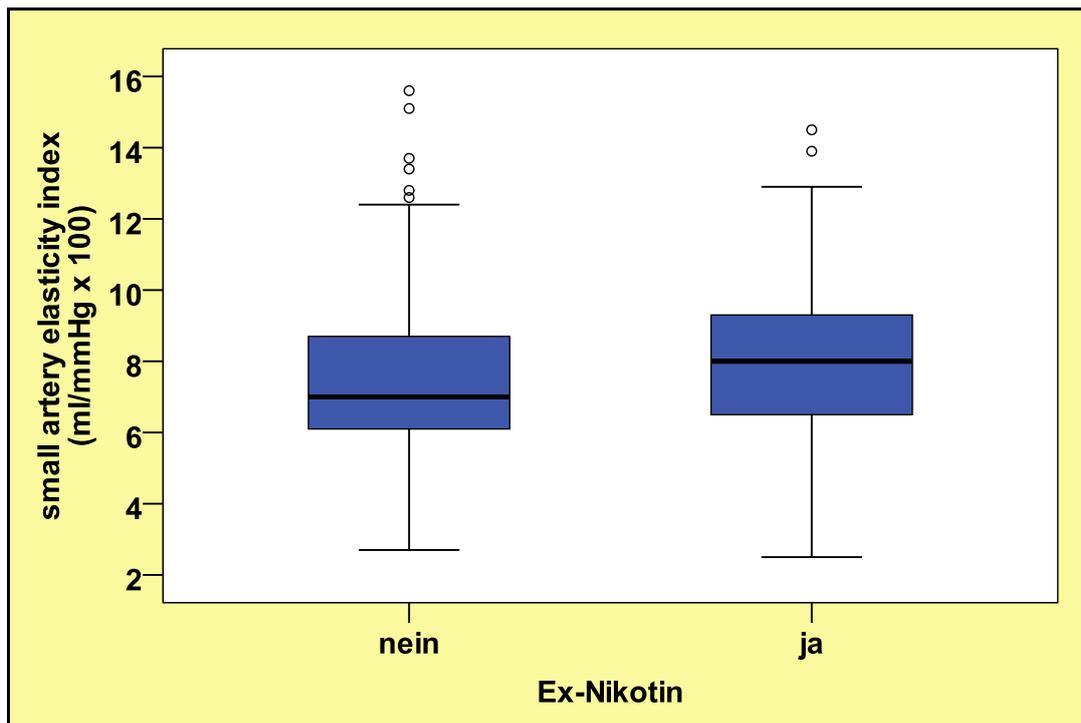


Abb. 22: small artery elasticity index mit vs. ohne Ex-Nikotin

Tab. 11: small artery elasticity index mit vs. ohne Ex-Nikotin

Ex-Nikotin	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,626	2,3220	2,7	15,6	7,000	114
ja	7,927	2,2855	2,5	14,5	8,000	110
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Beim Vergleich des small artery elasticity index zwischen den Nichtraucherinnen und den Patientinnen, die bis vor der Schwangerschaft geraucht hatten, zeigt in Abbildung 22 ein ähnliches Bild wie bei aktiven Raucherinnen. Bei einer größeren Fallzahl (n=110) ließ sich diesbezüglich allenfalls ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen (p=0,087).

### 5.2.1.4 Gestationsdiabetes in vorausgegangenen Schwangerschaften

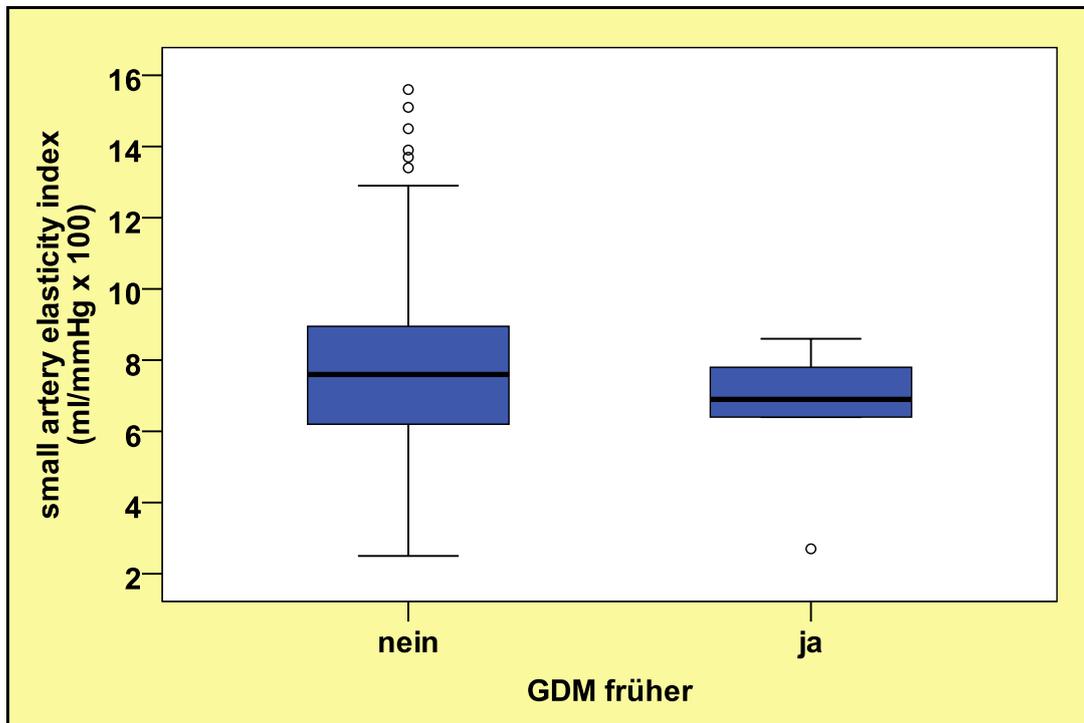


Abb. 23: small artery elasticity index mit vs. ohne GDM früher

Tab. 12: small artery elasticity index mit vs. ohne GDM früher

GDM früher	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,804	2,3012	2,5	15,6	7,600	219
ja	6,480	2,2753	2,7	8,6	6,900	5
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Im Vergleich des small artery elasticity index von Patientinnen mit vs. ohne eine Vorbelastung bezüglich Gestationsdiabetes in vorausgegangenen Schwangerschaften ist, wie in Abbildung 23 ersichtlich, ein deutlicher Trend zur niedrigen small artery elasticity Index-Werten ( $6,49 \pm 2,27$ ) bei den Patientinnen mit einer GDM früher zu verzeichnen (Mann-Whitney-U-Test;  $p=0,344$ ). Allerdings waren von insgesamt 224 Patientinnen eine deutliche Minderheit von 5 betroffen ( $n=5$ ).

### 5.2.1.5 Frühgeburtlichkeit in vorausgegangenen Schwangerschaften

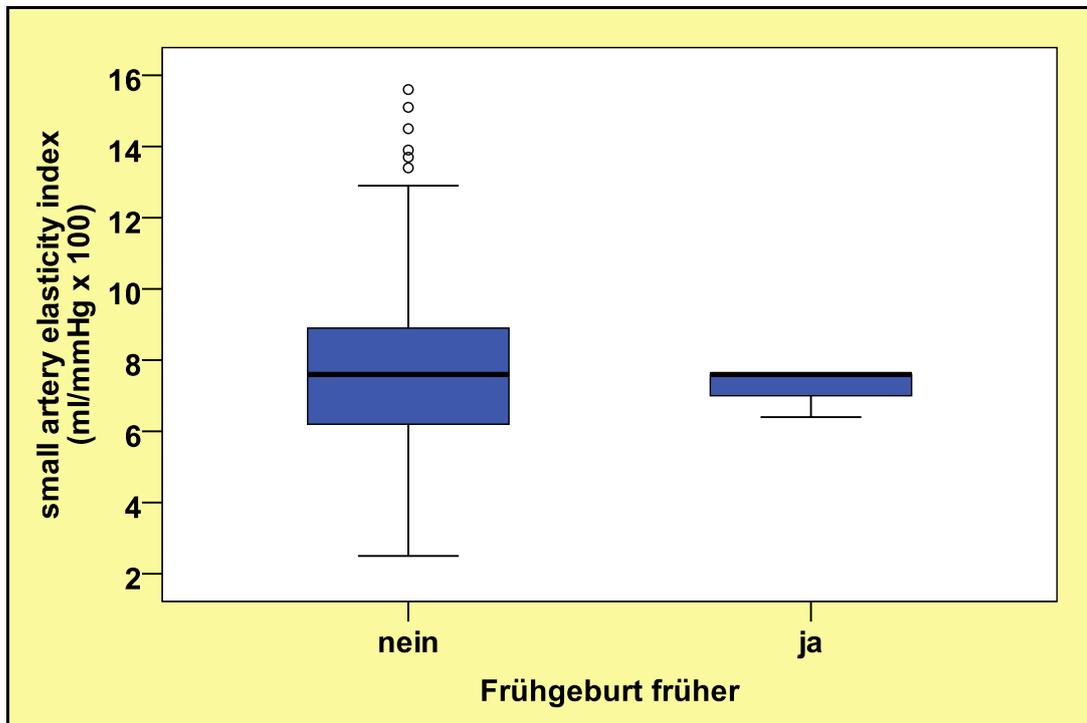


Abb. 24: small artery elasticity index mit vs. ohne Frühgeburt früher

In Abbildung 24 ist der Vergleich des small artery elasticity index von Patientinnen mit normal verlaufenden Schwangerschaften und Patientinnen mit einer Vorbelastung von Frühgeburten in vorausgegangenen Schwangerschaften dargestellt. Dabei ist der mittlere small artery elasticity index mit  $7,2 \pm 0,69$  ml/mmHg bei den Patientinnen mit Frühgeburtlichkeit niedriger als bei den Patientinnen, die zeitgerecht entbunden hatten ( $7,78 \pm 2,31$  ml/mmHg). Bezüglich dieses Unterschiedes ließ sich jedoch - bei einer geringen Fallzahl ( $n=3$ ) - im Mann-Whitney-U-Test keine statistische Signifikanz erheben ( $p=0,631$ ).

## 5.2.1.6 Familiäre Erkrankungen

### 5.2.1.6.1 Familiäre arterielle Hypertonie

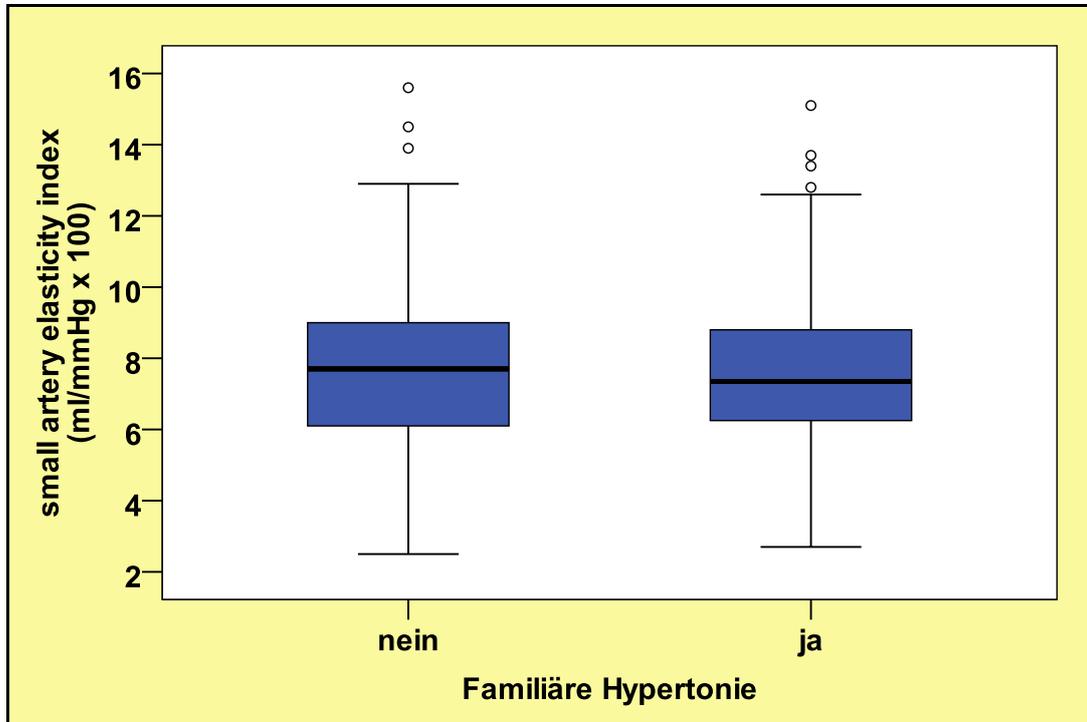


Abb. 25: small artery elasticity index mit vs. ohne familiärer Hypertonie

Tab. 13: small artery elasticity index mit vs. ohne familiärer Hypertonie

Familiäre Hypertonie	small artery elasticity index [ml/mmHg]	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,8±2,3	2,5	15,6	7,700	118
ja	7,7±2,3	2,7	15,1	7,350	104
Insgesamt	7,8±2,3	2,5	15,6	7,600	222

Wie in Abbildung 25 ersichtlich, sind beim Vergleich des small artery elasticity index von Patientinnen mit und ohne einer familiären Vorbelastung mit arterieller Hypertonie keine wesentlichen Unterschiede zu verzeichnen ( Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,618$ ).

## 5.2.1.6.2 Familiärer Diabetes mellitus

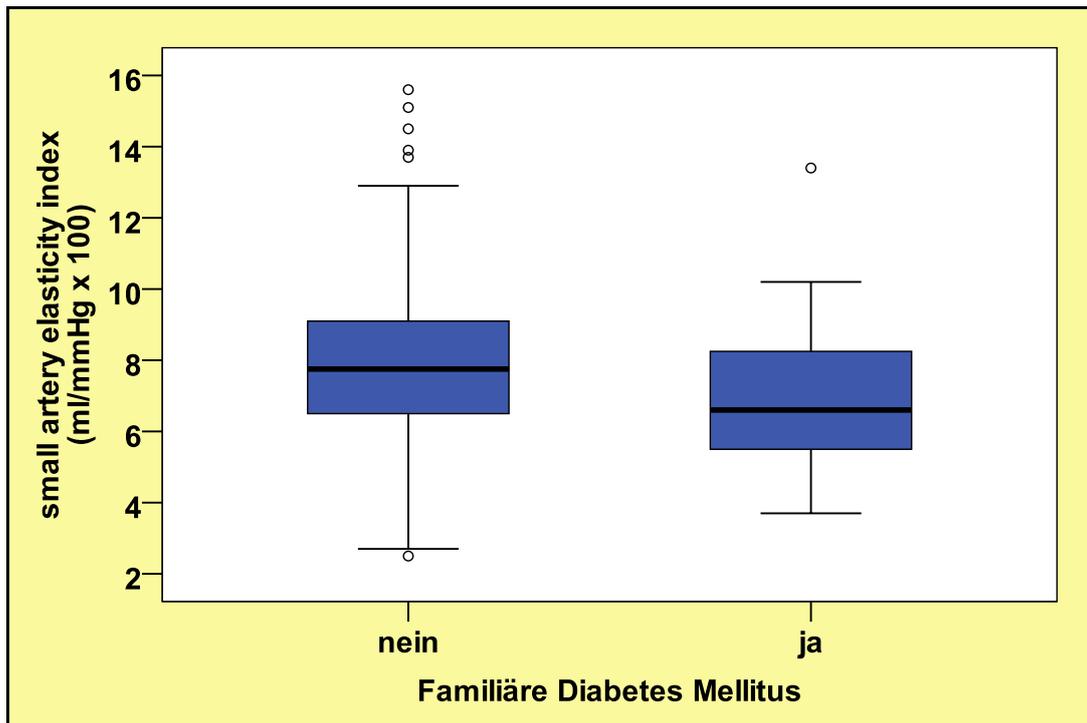


Abb. 26: small artery elasticity index mit vs. ohne familiären Diabetes Mellitus

Tab. 14: small artery elasticity index mit vs. ohne familiären Diabetes Mellitus

Familiärer Diabetes Mellitus	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,961	2,3417	2,5	15,6	7,750	184
ja	6,915	1,9471	3,7	13,4	6,600	39
Insgesamt	7,778	2,3082	2,5	15,6	7,600	223

Abbildung 26 veranschaulicht den Vergleich des small artery elasticity index von Patientinnen mit und ohne familiäre Vorbelastung mit Diabetes mellitus. Mit  $6,91 \pm 1,95$  ml/mmHg war der small artery elasticity index-Wert bei den mit Diabetes mellitus vorbelasteten Patientinnen deutlich geringer als bei den Patientinnen ohne Diabetes mellitus. Im Mann-Whitney-U-Test wurde bezüglich dieses Unterschiedes eine statistische Signifikanz erhoben ( $p=0,004$ ).

### 5.2.1.6.3 Familiäre Aborte

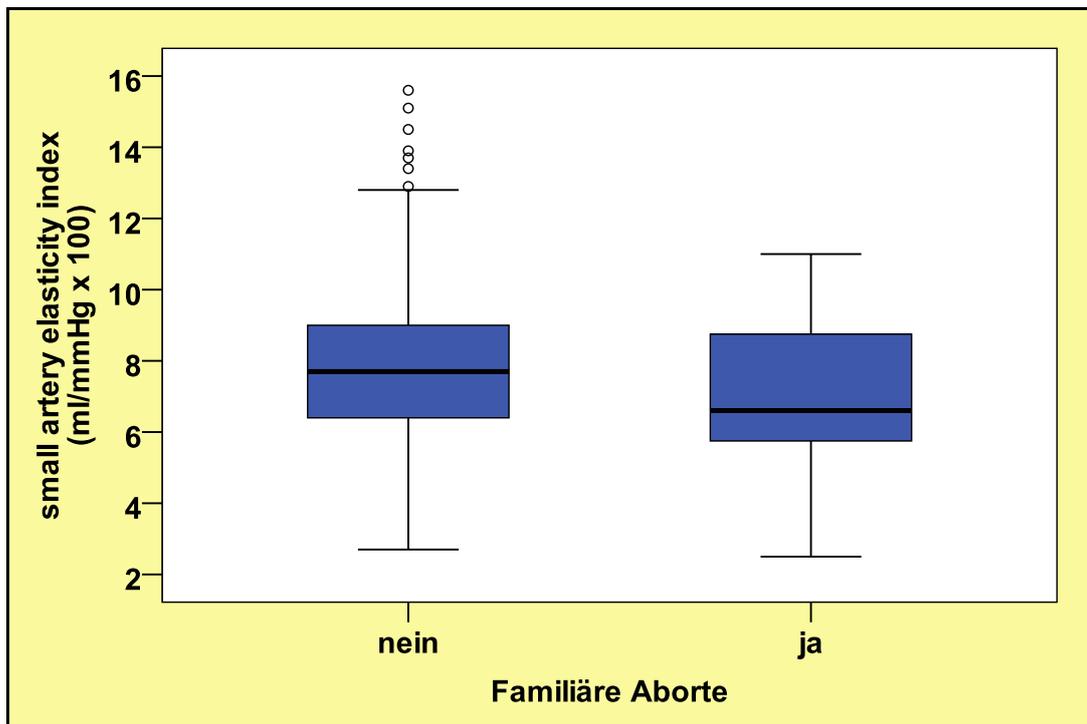


Abb. 27: small artery elasticity index mit vs. ohne familiäre Aborte

Tab. 15: small artery elasticity index mit vs. ohne familiäre Aborte

Familiäre Aborte	Mittelwert [ml/mmHg]	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,868	2,3435	2,7	15,6	7,700	195
ja	7,154	1,9702	2,5	11,0	6,600	28
Insgesamt	7,778	2,3082	2,5	15,6	7,600	223

In Abbildung 27 ist der Vergleich des small artery elasticity index bei Patientinnen ohne und mit einer Vorgeschichte von Fehlgeburten bei Familienmitglieder ersten Grades aufgeführt. Auffällig war der deutlich geringere Median (Median=6,60) der 28 vorbelasteten Patientinnen (7,15±1,97 ml/mmHg). Bezüglich dieses Unterschiedes wurde jedoch keine statistisch Signifikanz erhoben (Mann-Whitney-U-Test; p=0,314).

## 5.2.2 Begleiterkrankungen

### 5.2.2.1 Vorbestehende arterielle Hypertonie

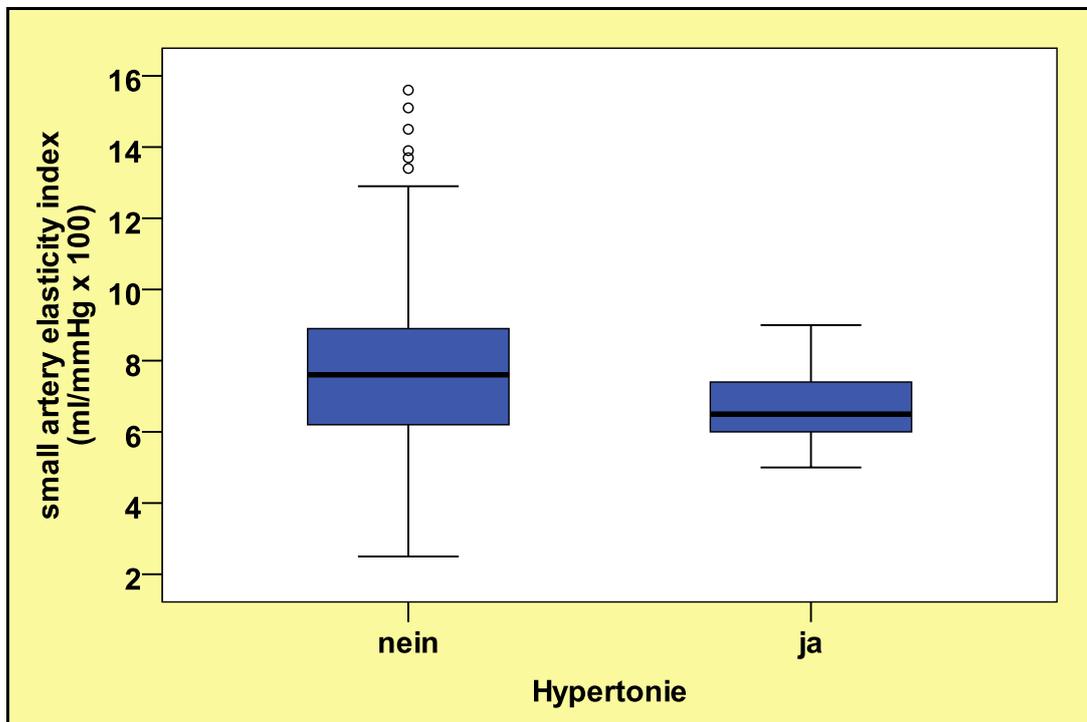


Abb. 28: small artery elasticity index mit vs. ohne Hypertonie

Tab. 16: small artery elasticity index mit vs. ohne Hypertonie

Hypertonie	Mittelwert [ml/mmHg]	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,807	2,3217	2,5	15,6	7,600	217
ja	6,757	1,4105	5,0	9,0	6,500	7
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Der Vergleich des SAEI zwischen Patientinnen mit und Patientinnen ohne einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie ist in Abb. 28 und Tab. 16 dargestellt. Der Mittelwert von  $6,75 \pm 1,41$  ml/mmHg war bei den Patientinnen mit Hypertonie als deutlich geringer als bei den Patientinnen ohne diese Erkrankung ( $7,8 \pm 2,32$  ml/mmHg), wie Tab. 16 dargestellt ist. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht erheben (Mann-Whitney-U-Test;  $p=0,186$ ), wobei auf Grund der niedrigeren Fallzahl ( $n=7$ ) eine nur eingeschränkte Validität zu konstatieren ist.

## 5.2.2.2 Diabetes mellitus

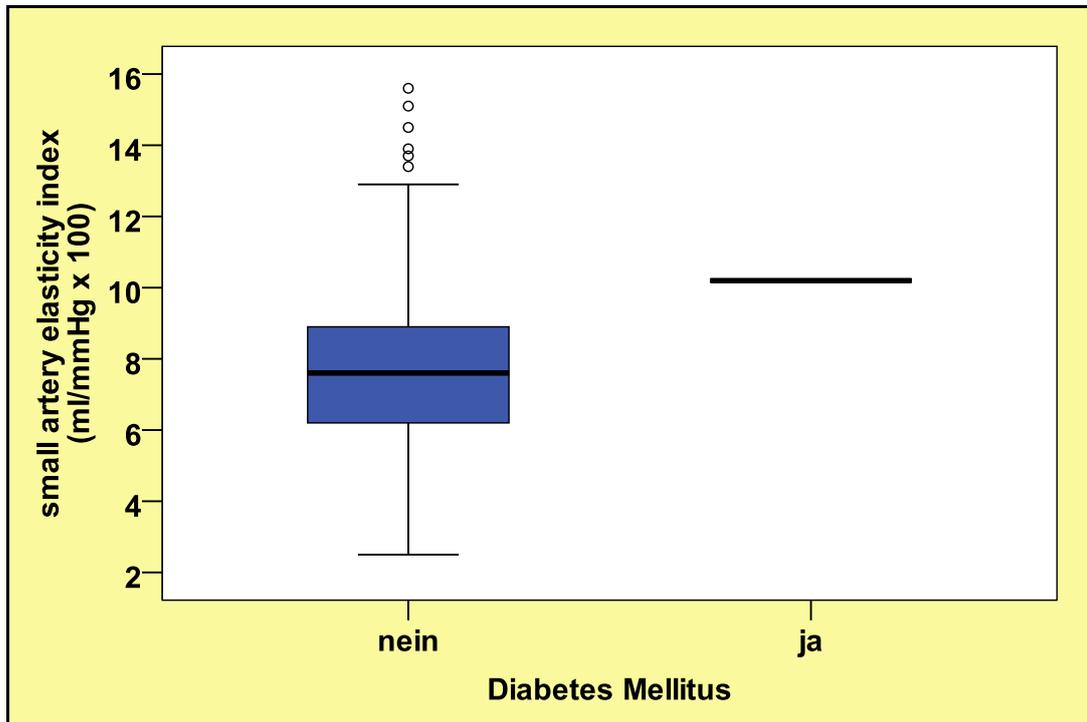


Abb. 29: small artery elasticity index mit vs. ohne Diabetes Mellitus

Tab. 17: small artery elasticity index mit vs. ohne Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus	Mittelwert [ml/mmHg]	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,763	2,3034	2,5	15,6	7,600	223
ja	10,200		10,2	10,2	10,200	1
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Der Vergleich des SAEI von schwangeren Patientinnen mit zu denen ohne einen vorbestehenden Diabetes mellitus ist in Abb. 29 und Tab. 16 aufgeführt. Daraus wird ersichtlich, dass ein wesentlich höherer Mittelwert ( $10,2 \pm 0$  ml/mmHg) des SAEI bei Diabetikern vorlag als bei den Nicht-Diabetikern ( $7,76 \pm 2,3$  ml/mmHg). Bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 224 litt nur eine Patientin an Diabetes mellitus, so dass eine statistische Testung nicht sinnvoll ist.

### 5.2.2.3 Fettstoffwechselstörung

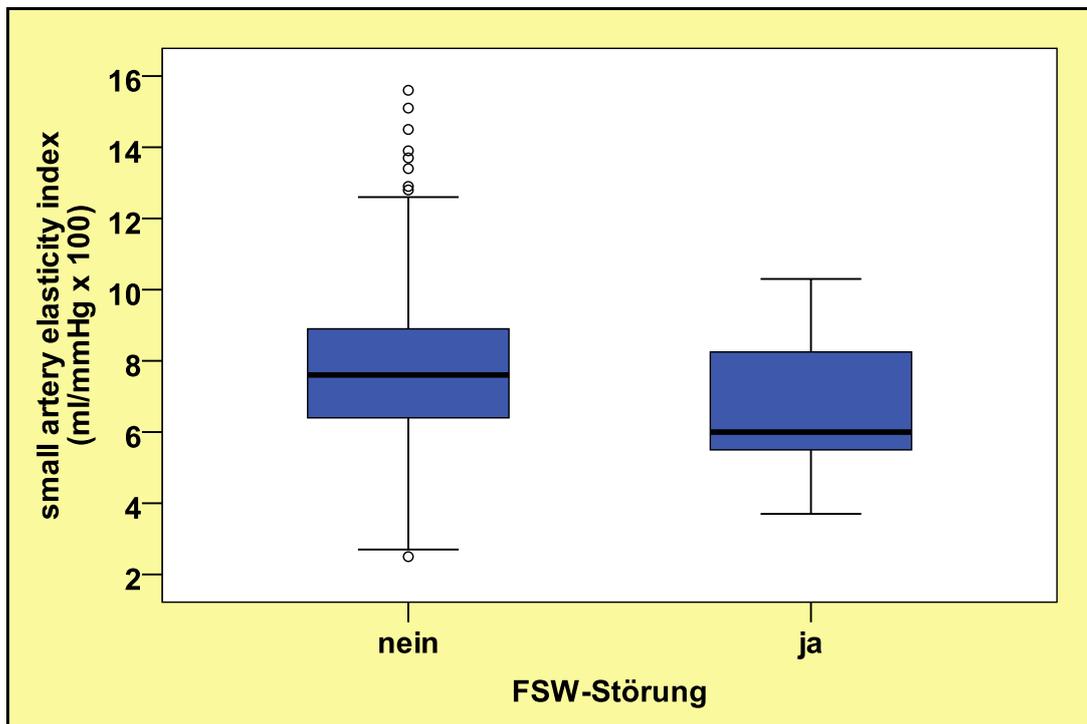


Abb. 30: small artery elasticity index mit vs. ohne Fettstoffwechselstörung

Tab. 18: small artery elasticity index mit vs. ohne Fettstoffwechselstörung

FSW-Störung	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,852	2,3106	2,5	15,6	7,600	209
ja	6,693	1,9728	3,7	10,3	6,000	15
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Abb. 30 und Tab. 18 fassen den Vergleich des SAEI von schwangeren Patientinnen mit und ohne eine vorbestehende Fettstoffwechselstörung zusammen. Auffällig war der niedrige Mittelwert ( $6,7 \pm 1,97$  ml/mmHg) und Median (6,0) des SAEI von Patientinnen im Vergleich zu denen ohne diese Störung ( $7,8 \pm 2,31$  ml/mmHg, Median=7,6 ml/mmHg). Im Mann-Whitney-U-Test wurde bezüglich dieses Unterschiedes eine statistische Signifikanz erhoben ( $p=0,043$ ).

## 5.2.3 Schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen

### 5.2.3.1 Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus

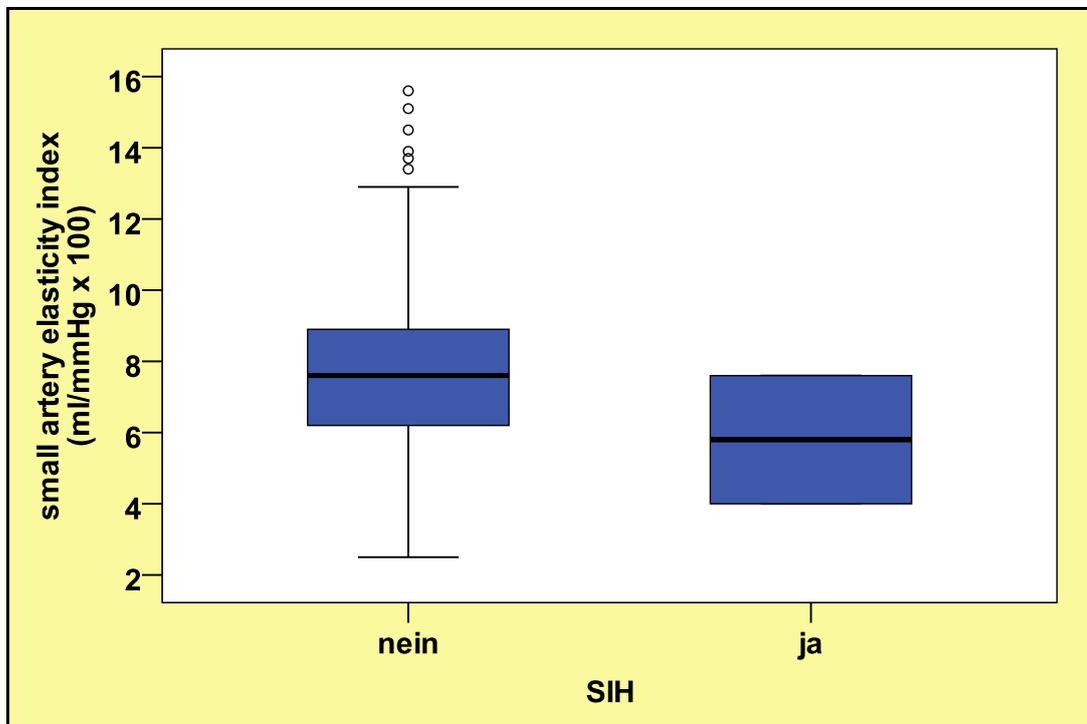


Abb. 31: small artery elasticity index mit vs. ohne SIH

Tab. 19: small artery elasticity index mit vs. ohne SIH

SIH	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,792	2,3003	2,5	15,6	7,600	222
ja	5,800	2,5456	4,0	7,6	5,800	2
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Aus Abb. 31 ist der SAEI-Vergleich von Patientinnen mit und ohne einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie zu entnehmen. Der Mittelwert ( $5,8 \pm 2,55$  ml/mmHg) des SAEI mit SIH, wie in Tab. 18 ersichtlich, war wesentlich geringer als bei den übrigen Patientinnen ( $7,8 \pm 2,30$  ml/mmHg). Zu berücksichtigen ist allerdings die geringe Fallzahl von 2, so dass für diese beschriebene Differenz keine Allgemeingültigkeit abgeleitet werden kann und auf eine Signifikanzberechnung verzichtet wird.

### 5.2.3.2 Gestationsdiabetes

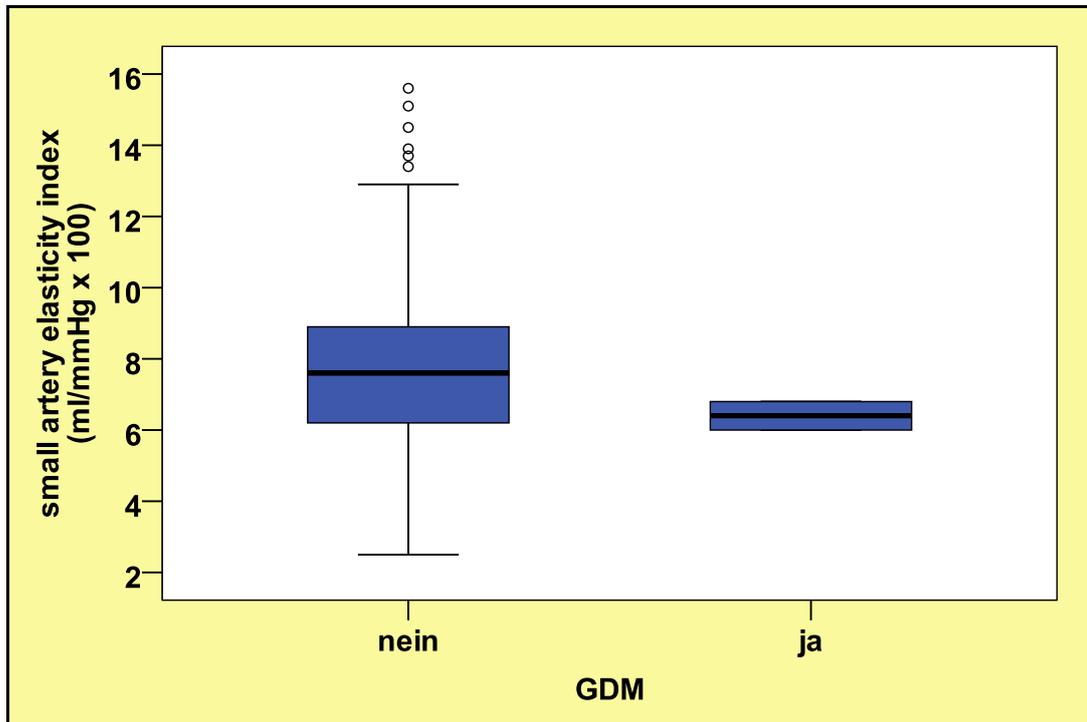


Abb. 32: small artery elasticity index mit vs. ohne GDM

Tab. 20: small artery elasticity index mit vs. ohne GDM

GDM	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,786	2,3103	2,5	15,6	7,600	222
ja	6,400	,5657	6,0	6,8	6,400	2
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

In Abb. 32 und Tab. 20 ist der Vergleich des SAEI der Patientinnen mit und ohne eines Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft aufgeführt. Wie ersichtlich, waren geringere Mittelwerte bei GDM ( $6,4 \pm 0,57$  ml/mmHg) im Vergleich zur Gruppe ohne GDM ( $7,8 \pm 2,31$  ml/mmHg) zu verzeichnen. Allerdings ist die geringe Fallzahl ( $n=2$ ) zu berücksichtigen, so dass für diese beschriebene Differenz keine Allgemeingültigkeit abgeleitet werden kann und auf eine Signifikanzberechnung verzichtet wird.

### 5.2.3.3 Präeklampsie

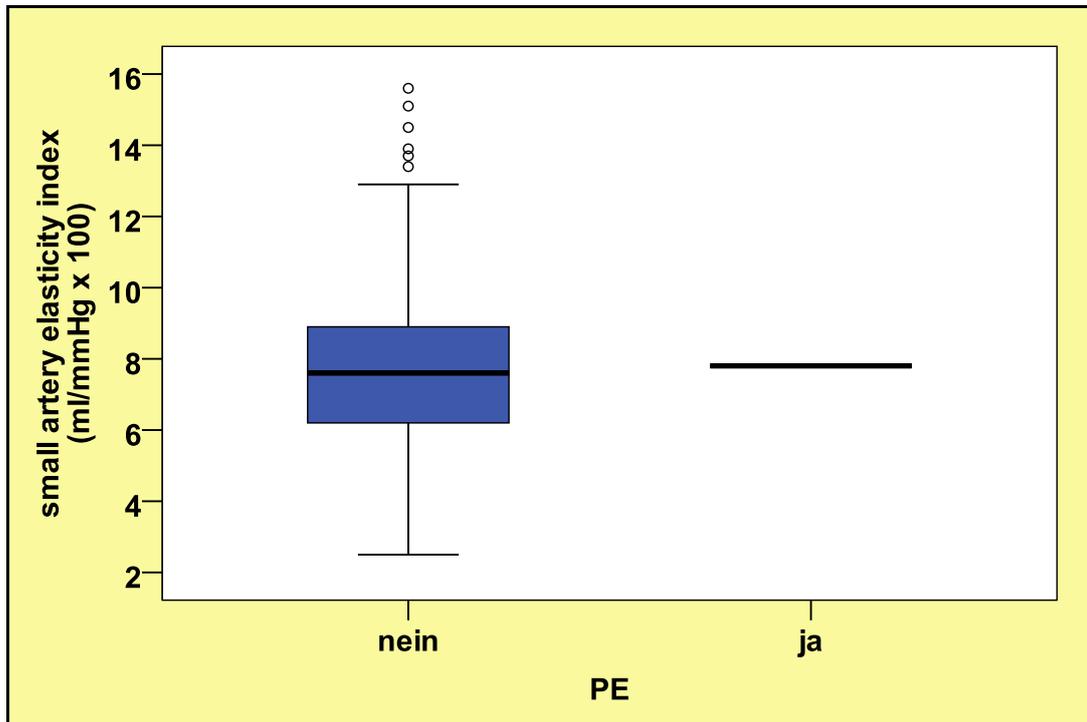


Abb. 33: small artery elasticity index mit vs. ohne PE

Tab. 21: small artery elasticity index mit vs. ohne PE

PE	Mittelwert [ml/mmHg]	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median	N
nein	7,774	2,3091	2,5	15,6	7,600	223
ja	7,800	.	7,8	7,8	7,800	1
Insgesamt	7,774	2,3040	2,5	15,6	7,600	224

Abbildung 33 und Tab. 21 veranschaulichen den Vergleich des SAEI bei Patientinnen mit einer Präeklampsie zu denen ohne diese schwangerschaftsinduzierte Erkrankung. Dabei fällt ein unwesentlicher Unterschied der beiden Mediane auf. Genauere Werte sind der Tab. 21 zu entnehmen. Bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 224 war bei einer Patientin diese Erkrankung aufgetreten, so dass auf eine statistisch Signifikanzberechnung verzichtet wurde.

### 5.3 Lineare Regressionsanalyse

Tab. 22: Abhängige Variable: small artery elasticity index (ml/mmHg)

Koeffizienten

Modell	Standardisierte Koeffizienten	T	Sign.
	Beta		
(Konstante)		1,604	<b>,110</b>
large artery elasticity index [ml/mmHg]	,586	9,456	<b>,000</b>
Alter (Jahre)	-,051	-,974	<b>,331</b>
Ex-Nikotin	,024	,464	<b>,643</b>
Systolisch RR (mmHG)	,434	3,429	<b>,001</b>
Diastolisch RR (mmHG)	-,701	-7,108	<b>,000</b>
Mittlerer RR (mmHG)	,129	1,105	<b>,271</b>
FSW-Störung	-,128	-2,511	<b>,013</b>
Familiärer Diabetes Mellitus	-,097	-1,903	<b>,058</b>

Zur Untersuchung von unabhängigen Einflussgrößen auf den small artery elasticity index wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden insbesondere die Parameter berücksichtigt, die in der univariaten Analyse signifikant waren oder zumindest einen deutlichen Trend aufwiesen. Dies wurde für folgende Faktoren angenommen:

- Large artery elasticity index (ml/mmHg x 10)
- Alter (Jahre)
- Ex-Nikotin (Nikotinkonsum vor der Schwangerschaft)
- Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck (mmHg)
- Fettstoffwechselstörung
- Familiäre Belastung bezüglich Diabetes mellitus

In der Tabelle 22 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse aufgeführt. Hierbei wurden der large artery elasticity index, die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die Fettstoffwechselstörung als unabhängige Determinanten des small artery elasticity index identifiziert, während für den familiären Diabetes mellitus eine grenzwertige Signifikanz mit  $p=0,058$  ermittelt wurde.

## 5.4 Korrelation von Small und Large Artery Elasticity Indices

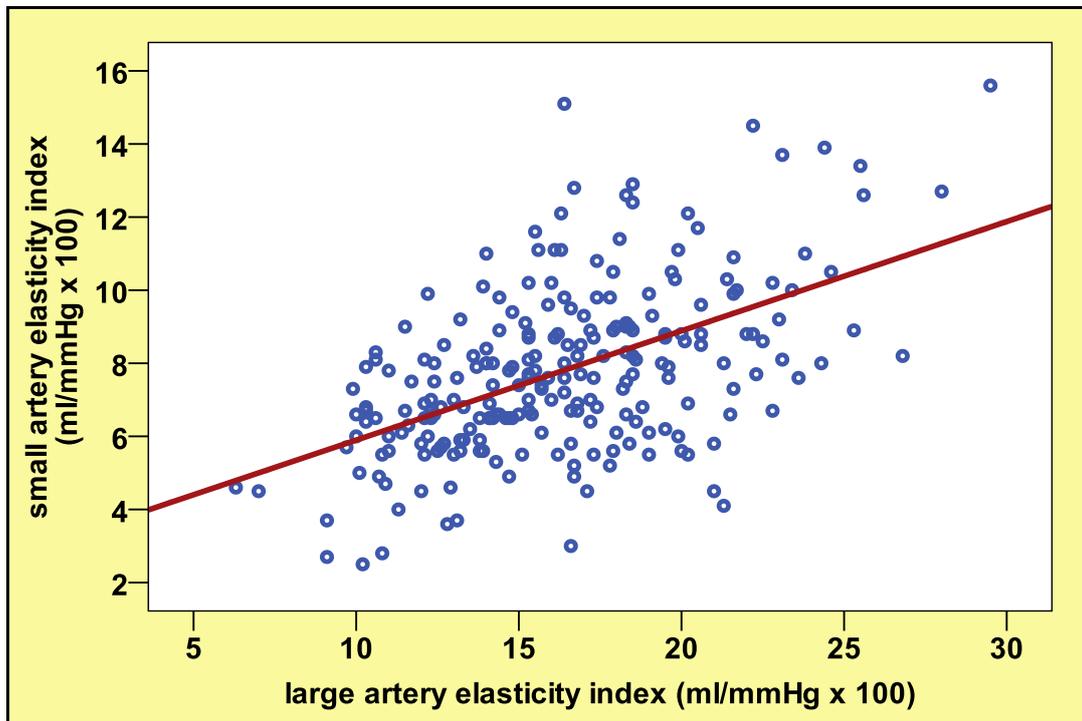


Abb. 34: large artery elasticity index vs. small artery elasticity index

Abb. 5.4 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen SAEI und LAEI. Hierbei wird ersichtlich, dass sich die Messwerte vermehrt im Bereich der Regressionsgraden wiederfinden, wobei jedoch in der Abb. 34 eine deutliche Streuung ersichtlich ist. Insgesamt gesehen wurde in der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho eine signifikante, jedoch mäßige Korrelation ermittelt ( $r=0,485$ ,  $p<0,001$ ).

## 5.5 Schwangerschaftsverlauf

### 5.5.1 Entbindungszeitpunkt

Tab. 23: Schwangerschaftswoche

n=222	
Mittelwert±SD	38,0±5,1
Median	39,00
Minimum	13
Maximum	42
Perzentile 25	38,00
Perzentile 50	39,00
Perzentile 75	40,00

Wie in Tabelle 23 ersichtlich, wurde die Schwangerschaft im Mittel nach 38,0±5,1 (Median 39,0) Schwangerschaftswochen beendet, wobei diesbezüglich eine weite Spanne zwischen der 13. und der 42. SSW aufgetreten ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein entbundener Fet vor der 24. Schwangerschaftswoche kaum lebensfähig ist und der Schwangerschaftsausgang in diesem Fall als Abort gilt.

### 5.5.2 Frühgeburt

Tab. 24: Frühgeburt

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	197	85,3	92,1
ja	17	7,4	7,9
Gesamt	214	92,6	100,0
Fehlend	17	7,4	
Gesamt	231	100,0	

Die Häufigkeit der Frühgeburtlichkeit bei diesem Patientenkollektiv betrug 7,9% (n=17). Von 231 untersuchten Patientinnen fehlten bei 17 Angaben zur Schwangerschaftsausgang wegen mangelnder Compliance bzw. mangelnder Rückmeldung. Wie in Tab. 24 zu entnehmen, konnten somit nur die übrigen 214 Patientinnen in die Bewertung mit einbezogen werden.

### 5.5.3 Abort

Bei den insgesamt 231 Patientinnen endeten vorzeitig drei Schwangerschaften in Früh- und drei in Spätaborte.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass aus medizinischer Indikation zwei Schwangerschaften vorzeitig beendet worden sind.

### 5.5.4 Schwangerschaftskomplikationen

Tab. 25: Schwangerschaftskomplikation Details

	Häufigkeit	Prozent
keine Komplikationen	183	79,2
Blutungen	24	10,4
Hypertonie etc.	7	3
vorzeitige Wehentätigkeit	2	,9
Gestationshypertonie	2	,9
Gestationsdiabetes	2	,9
Präeklampsie	1	,4
Diabetes mellitus	1	,4
Proteinurie	1	,4
Vorzeitige Plazentalösung	1	,4
Plazentainsuffizienz	1	,4
Krämpfe	1	,4
Lumbalgie	1	,4
Schmerzen	1	,4
Ureterstenose	1	,4
Uterusruptur	1	,4
Gelbkörperschwäche	1	,4
Gesamt	231	100,0

Tab. 25 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen. Mit 10,4% war die häufigste Komplikation Blutungen, gefolgt von vorbestehende arterielle Hypertonie mit knapp 3%, sowie gefolgt mit jeweils 0,9% von vorzeitiger Wehentätigkeit, Gestationshypertonie und -diabetes. Die übrigen schwangerschaftstypischen Komplikationen (wie z.B. Präeklampsie, DM, vorzeitige

Plazentalösung etc.) sowie die selteneren Komplikationen (beispielsweise Lumbalgie, Ureterstenose, Uterusruptur etc.) traten gleichmäßig mit jeweils 0,4% (n=1) auf.

## 5.5.5 Fetales Outcome

### 5.5.5.1 Geburtsgewicht

Tab. 26: Geburtsgewicht (Gramm)

n=215	
Mittelwert±SD	3391±547,9
Median	3440,00
Minimum	600
Maximum	4920
Perzentile 25	3100,00
Perzentile 50	3440,00
Perzentile 75	3720,00

In Tab. 26 ist die Verteilung des Geburtsgewichtes von 215 lebendgeborenen Säuglingen aufgeführt. Die Spanne erstreckte sich hierbei von 600 bis 4920 Gramm mit dem mittleren Gewicht von 3391 ± 547,9 (Median 3440) Gramm.

### 5.5.5.2 Fetale Erkrankungen

Tab. 27: Fetale Erkrankung Details

	Häufigkeit	Prozent
keine	204	94,4
Genetische Fehlbildungen (z.B. Mukoviszidose etc.)	3	1,4
Kardiale Erkrankungen (z.B. Ventrikelseptumdefekte etc.)	4	1,8
Sonstige Erkrankungen (z.B. Zehanhängsel)	1	,5
Mekoniumileus	1	,5
Neuroblastom	1	,5
Fet. Gehirnblutung	1	,5
Pyelektasie	1	,5
Gesamt	216	100,0

Tab. 27 veranschaulicht das Verteilungsmuster der fetalen Erkrankungen. Von insgesamt 216 Feten sind bei 12 fetale Erkrankungen aufgetreten. Die häufigste Erkrankung mit 1,8% waren kardiale Erkrankungen wie der Ventrikelseptumdefekt gefolgt von genetischen Erkrankungen mit 1,4%. Alle übrigen fetalen Erkrankungen waren gleichermaßen mit 0,5% (n=1) verteilt.

## 6. Diskussion

In dieser deskriptiven Studie erfolgten non-invasive tonometrische Messungen bestimmter Gefäßparameter bei 231 Frauen, die sich im ersten Trimenon der Schwangerschaft befanden. Zusätzlich zu den erhobenen Daten wie die Altersverteilung, Body Mass Index (BMI) und den gemessenen Gefäßincides der Probandinnen wurden ebenfalls der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf ein Gefäßparameter analysiert sowie die lineare Regressionsanalyse, die Korrelation zweier Gefäßindices zueinander und mütterliches und fetales Outcome erhoben. Nun gilt es, den Standpunkt der Ergebnisse dieser Studie mit denen der vorliegender Literatur gegenüber zu stellen.

Zu den erhobenen maternalen Basisparametern dieser Studie zählt die Altersverteilung der Patientinnen. Bei der Literaturrecherche war eine weite Streuung der Altersverteilung der Probanden auffällig. Waren in der arteriellen Hypertonie-Studie von Darnellis und Panareton<sup>18</sup> Jugendliche im Alter zwischen 11 und 15 Jahren eingeschlossen, so wiesen die Probanden einer Nikotinabususstudie<sup>42</sup> ein höheres Durchschnittsalter von 47,8 Jahren auf. Einige Studien machten keine Angaben zum Alter ihres Kollektivs<sup>53, 96</sup>. In der vorliegenden Studie wies das Kollektiv ein mittleres Alter von 33,7±4,8 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 25. und 37. Lebensjahr auf.

Somit lässt sich festhalten, dass Charakteristika wie das Alter eines Kollektivs in der recherchierten Literatur eine sehr große Bandbreite aufwiesen, wobei die Auswirkungen von jeweils unterschiedlichen Faktoren auf die Gefäßfunktion in den Studien untersucht wurden. Außerdem wurde das Alter der Probanden passend zu der Fragestellung der Studien angepasst. Mit 33,7 Jahren lag das mittlere Alter in der vorliegenden Studie vergleichsweise im mittleren Bereich, wobei sich hier die Fragestellung nur auf schwangere Probandinnen bezieht mit einer zwangsläufig limitierten Altersgrenze.

Zu den erhobenen maternalen Basisparametern gehörte die Verteilung des BMI der Probandinnen. Im Gegensatz zu dieser Studie, in der sich sowohl normalgewichtige als auch stark adipöse Patientinnen befanden, waren in den Adipositasstudien der recherchierten Literatur ausschließlich Probanden mit höherem BMI bis 30,4 kg/m<sup>2</sup> vertreten<sup>25, 75</sup>. Zum Vergleich wiesen die Patientinnen dieser Studie ein mittleres BMI

von  $23,7 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 22,5 kg/m<sup>2</sup> auf. Somit lag der BMI-Wert der schwangeren Probandinnen in dieser Studie weit unter den Kollektiven der der recherchierten Literatur.

In einer zusammenfassenden Wertung lässt sich somit festhalten, dass zielgerichtete Fragestellungen der Studien zur Auswirkungen von Adipositas bzw. dessen Schweregrad auf die Gefäßfunktion nur Probanden mit entsprechend hohem BMI eingeschlossen hatten, wohingegen Probandinnen der vorliegenden Studie, beziehend auf eine komplett andere Fragestellung, nur eingeschlossen wurden, wenn sie schwanger waren. Adipositas war somit eher ein Nebenfaktor. Mit einem mittleren BMI von 23,7 kg/m<sup>2</sup> lag der normwertige BMI des Kollektivs weit unter dem der recherchierten Literatur.

Im Vergleich zu dieser Studie fehlten in den meisten Studien der recherchierten Literatur Angaben zur Verteilung der Durchschnittswerte von Gefäßindices des gesamten Kollektivs, ein weiterer Basisparameter dieser Studie. Stattdessen wurden Daten von getrennten Gruppierungen wie z.B. Gefäßindices der Kontrollgruppe versus die der zu vergleichenden Gruppe angegeben. Die einigen wenigen Studien, die Mittelwerte von large (LAEI) und small artery elasticity indices (SAEI) des gesamten Kollektivs angeben, zeigten eine weite Streuung der Werte. So lagen beispielsweise die mittleren LAEI- und SAEI-Werte eines gemischten Kollektivs der Adipositasstudie von Goldberg et al.<sup>29</sup> mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren bei 12 ml/mmHg x 10 bzw. 4,3 ml/mmHg x 100. Dagegen wiesen jüngere Probanden im mittleren Alter von 43 Jahren in der Altersstudie von Fjedlstad und Bemben<sup>26</sup> höhere und somit bessere LAEI- und SAEI-Werte bei 14,7 ml/mmHg x 10 bzw. 6,1 ml/mmHg x 100 auf. Stark abweichende Werte eines gemischten Kollektivs verzeichnete die CARDIA-Studie<sup>107</sup>.

Dabei waren die mittleren Gefäßindiceswerte von männlichen Rauchern mit 25,1 ml/mmHg x 10 und 8,3 ml/mmHg x 100 weit höher, wobei die etwas niedrigeren Werte der Frauen der gleichen Studie mit 23,7 ml/mmHg x 10 und 7,6 ml/mmHg x 100 immer noch höher waren als die der anderen Studien.

Im Vergleich zur Literatur waren die mittleren LAEI- und SAEI-Werte der 231 Probandinnen dieser vorliegenden Studie mit 16,3 ml/mmHg x 10 und 7,8 ml/mmHg x 100 im mittleren Bereich.

Zusammenfassend, je nach Einschlusskriterium der recherchierten Studien, sind parallel zum jeweiligen Kollektiv-Alter die Werte der mittleren LAEI und SAEI weit gestreut. So war in der ersten o.a. Studie die Gefäßindices, entsprechend des höheren Lebensalters (z.B. 55 Jahre) niedrig. Vergleichsweise sind die Indices des jüngeren Kollektivs (mittleres Alter von 33,7 Jahren) der vorliegenden Studie zwar höher, allerdings weisen die Probanden ähnlichen Alters der CARDIA-Studie weit höhere Werte auf. Möglicherweise könnte der große Unterschied der Werte der Gefäßindices durch Messungen aus dem Jahr 1995 mit einem Gerät vom anderen Hersteller erklärt werden.

Somit lässt sich ergänzen, dass die Basisparameter Alter und Gefäßindices in dieser Studie eine Verteilung im mittleren Bereich im Vergleich zur Literatur aufwiesen, wobei die Werte der Literatur eine weite Streuung darlegten. Die BMI-Verteilung lag im Gegensatz zu den anderen beiden Parametern eher weit unter den Literaturergebnissen. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch die komplett andere Fragestellung einer Studie erklären.

Verschiedene Gegebenheiten wie vorherrschende Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese scheinen einzeln oder kumulativ einen Einfluss auf die Beschaffenheit und Funktion der Blutgefäße auszuüben. In den vergangenen Jahren wurden diese Auswirkungen auf Arterien in vielen wissenschaftlichen Studien, auch non-invasiv gemessen, demonstriert.

Das steigende Lebensalter ist eines von den Risikofaktoren, die in dieser Studie analysiert und eingeschlossen worden war. Kleinere periphere<sup>52</sup> als auch die größere zentrale Arterie wie die Aorta<sup>71</sup> zeigten ungünstige Veränderungen wie steigende arterielle Steifigkeit bzw. abnehmende arterielle Compliance bei älteren Probandengruppen im Gegensatz zu den jüngeren Gruppen, wobei manche Studien eine weitere Streuung in der Altersverteilung zwischen zwei und 91 Jahren aufwiesen<sup>52</sup>. Diese Ergebnisse waren bei gemischten Kollektiven<sup>52, 71</sup> als auch bei geschlechtlich getrennten Kollektiven<sup>26, 102</sup> zu verzeichnen.

Ähnlich wie bei den aufgeführten Studien war in dieser Studie ebenfalls ein Abfall des SAEI mit zunehmendem Alter ersichtlich, wobei die Korrelation zwischen Lebensalter und SAEI schwach, aber signifikant war.

Zusammenfassend ist zu verzeichnen, dass eine Abnahme bzw. Zunahme der gemessenen unterschiedlichen Gefäßparameter wie z.B. Abnahme des SAEI<sup>102</sup> und LAEI<sup>26, 102</sup> oder die Zunahme von Pulsamplitude, Pulswellengeschwindigkeit und frühe Wellenreflektion<sup>52, 71</sup> als Zeichen der abnehmenden Gefäßcompliance, geschlechtsunabhängig<sup>71</sup>, mit steigendem Lebensalter ist.

Um den Einfluss von Adipositas, ein weiterer Risikofaktor, auf die arterielle Elastizität zu demonstrieren, verglichen Fjeldstad et al.<sup>25</sup> die LAEI und SAEI mit einem Body mass index über 30 mit dem von Probanden mit einem BMI unter 30. Dabei waren die LAEI-Werte der Gruppe mit einem höheren BMI signifikant niedriger und somit schlechter als die der anderen Gruppe. Die Werte des SAEI beider Gruppen zeigten keinen wesentlichen Unterschied.

Ernährungsumstellung und Zunahme der körperlichen Aktivität trägt zur Verbesserung sowohl vom SAEI als auch vom LAEI bei adipösen Patienten bei<sup>29</sup>. In der Studie von Goldberg et al.<sup>29</sup> wurde demonstriert, dass die Probanden, die am meisten Gewicht innerhalb der 6-Monatsstudienphase verloren, signifikant höhere und somit bessere Werte beider Gefäßindices zeigten als die mit stabilem Körpergewicht. Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass ein höheres BMI sich negativ auf Blutgefäße auswirkt und eine Verbesserung dieser durch Gewichtsreduktion erzielt werden kann.

Ähnlich wie in der Studie von Fjeldstad et al.<sup>25</sup> gab es in dieser Studie keinen Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem BMI und SAEI. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass im Gegensatz zum Referenzkollektiv die Probanden in dieser Studie junge Frauen im mittleren Alter von 33,7 Jahren eine hormonbedingte Gefäßprotektion aufwiesen. Zudem waren sie normgewichtig mit einem mittleren BMI von  $23,7 \pm 4,6$ , was zusätzlich für eine günstigere Ausgangslage für die Gefäßmorphologie und -funktion sprechen würde.

Nikotinkonsum ist bekannterweise ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>42</sup>. Diese schädlichen Auswirkungen werden u.a. durch ungünstige Veränderungen der Endothelfunktion und dynamischen Eigenschaften der Arterienwand verursacht. Ob von kurzer oder langer Abususdauer, Rauchen verringert die Gefäßcompliance – wohl in unterschiedlichem Ausmaße. Die CARDIA-Studie<sup>107</sup> sowie die Bogalusa-Heart-Studie<sup>63</sup> demonstrierten, dass Raucher und Ex-Raucher ein signifikant

niedrigeres und somit schlechteres SAEI als Nichtraucher haben. Beide Studien registrierten signifikant schlechtere LAEI- und SAEI-Werte bei Rauchern als bei Nichtrauchern; zudem sanken die SAEI-Werte nochmals signifikant mit steigender Dauer des Rauchverhaltens<sup>63,107</sup>. Umgekehrt verbessern sich die Parameter der Gefäßsteifigkeit linear mit Dauer der Raucherentwöhnung<sup>41,89</sup>.

In dieser Studie war die oben beschriebene Signifikanz des Unterschieds beim SAEI im Vergleich von Raucherinnen und Nichtraucherinnen nicht zu verzeichnen, wobei von insgesamt 224 Patientinnen eine Minderheit von 16 geraucht hatte. Auch mit einer größeren Fallzahl von 110 Ex-Raucherinnen ließ sich kein signifikanter Unterschied dokumentieren, allenfalls ein Trend der Nichtraucherinnen zur schlechteren SAEI.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen somit nicht mit denen der recherchierten Literatur überein. Neben der niedrigen Fallzahl der Raucherinnen als Vergleichskollektiv wurden hier ausschließlich schwangere Frauen mit einer schwangerschaftsbedingten physiologisch herabgesetzten arteriellen Steifigkeit eingeschlossen. Im Gegensatz zu dieser Studie war in der oben angegebenen Literatur das Kollektiv stets geschlechtlich gemischt und Raucher vs. Nichtraucher überwiegend gleich verteilt. Außerdem zeigten die schwangeren Probandinnen dieser Studie, die vor der Schwangerschaft geraucht hatten, sogar einen Trend zur höheren und besseren SAEI-Werten. Dieses unerwartete Ergebnis lässt sich folgendermaßen erklären: Die veränderte Physiologie durch Schwangerschaft, nicht vergleichbare Geschlechtsverteilung der Studienprobanden, die unterschiedliche Altersverteilung, die unterschiedliche Verteilung von Raucher vs. Nichtraucher, Kollektive ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren<sup>63</sup> versus Kollektive mit nichtbehandelten arteriellen Hypertonie<sup>42</sup> sowie die zusätzlichen Vorerkrankungen, die bei drei von 16 Patientinnen nachweisbar waren, bedingten sehr unterschiedliche Ausgangsbedingungen. Aufgrund dieser sehr heterogenen Kollektive und mit sehr unterschiedlichen Parametern ist ein direkter Vergleich der Studienpopulationen nicht zulässig.

Um Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf veränderte Gefäßfunktion zu demonstrieren, wurden in dieser Studie der SAEI von Patientinnen mit Frühgeburt in der Anamnese mit denjenigen, die zeitgerecht entbunden hatten, verglichen. Es zeichnete sich ein niedriger und somit schlechterer Wert bei den Patientinnen ab, die zu früh entbunden hatten. Trotz intensiver Recherche ließ sich zu dieser Thematik

keine passende Literatur finden und somit kann diesbezüglich keine valide Aussage getroffen werden.

Diabetes mellitus (DM) ist ein Risikofaktor, der unabhängig vom Alter <sup>111</sup>, Geschlecht <sup>91, 95, 111</sup>, Gravidität <sup>17, 91</sup>, familiäre Vorbelastung mit DM <sup>28, 95</sup>, erheblich ungünstige Auswirkungen auf Arterien zeigt. Wenn eine Bel mit DM Typ I oder II wiesen junge Männer und Frauen in der Studie von Walwa et al. <sup>111</sup>, im Vergleich zum unbelasteten Kollektiv, schlechtere Werte zur arteriellen Steifigkeit auf, wobei die Werte von Probanden mit DM Typ II am ungünstigsten waren. Schwangere Patientinnen, vorbelastet mit DM Typ II, zeigten ebenfalls wesentlich höhere arterielle Steifigkeit als die normoglykämische Kontrollgruppe <sup>91</sup>.

In dieser Studie fehlte diese Übereinstimmung zu schlechteren Werten der arteriellen Steifigkeit bei Vorbelastung mit DM. Aufgrund der Prädisposition einer Patientin mit DM konnte diese Fragestellung nicht beantwortet werden.

Ebenso ungünstige Werte wie bei den DM-Patienten wurden auch bei gesunden Probanden mit DM in der Familienanamnese dokumentiert <sup>28, 95</sup>, die im Vergleich zur Kontrollgruppe wesentlich schlechtere Werte zur Gefäßsteifigkeit bzw. Gefäßdehnbarkeit aufwiesen. Die schwangeren Patientinnen mit DM in der Familienanamnese wiesen in dieser Studie ähnlich signifikant schlechtere SAEI-Werte im Gegensatz zur unbelasteten Gruppe auf. Allerdings sind die Vergleichskollektive dieser Studie im Vergleich zur oben erwähnten Literatur sehr heterogen – schwanger versus nicht schwangere Probandinnen, nur Frauen versus gemischte Kollektive sowie fehlende Angaben zur glykämischer Lage der Patienten selbst. Obwohl die Ergebnisse der o.a. Studien übereinstimmen, ist eine endgültige Stellungnahme wegen der Heterogenität zu dieser Thematik nicht möglich und eine Ausweitung der Studienlage erforderlich.

Der erstmalig in der Schwangerschaft auftretende Gestationsdiabetes (GDM) scheint ebenfalls negative Auswirkungen auf Blutgefäße auszuüben. Konform zu dieser Studie wiesen die Studienergebnisse vorbelasteter Patienten der Literatur gesteigerte Gefäßsteifigkeit <sup>91</sup> bzw. verminderte Gefäßdehnbarkeit <sup>17</sup> auf. Verschiedene Studien konnten, invasiv als auch non-invasiv <sup>17, 35</sup>, die Persistenz der gestörten Gefäßveränderung zwei Monate <sup>17</sup>, ein Jahr <sup>35</sup> oder zwei Jahre <sup>6</sup> nach Entbindung aufzeigen. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass die eingeschlossenen Studien eine sehr begrenzte Fallzahl untersucht hatten und somit

die Ergebnisse zwar wegweisend, aber ohne Anspruch auf Allgemeingültigkeit sein könnten.

Auch in dieser Studie verzeichneten Probandinnen mit GDM in dieser Schwangerschaft bzw. GDM in vorausgegangenen Schwangerschaften geringe und somit schlechtere SAEI-Werte als die Vergleichsgruppe. Trotz Diskrepanzen hinsichtlich der Fallzahlen, Schwangerschaft versus keine Schwangerschaft sowie fehlenden Angaben zur aktuellen glykämischen Lage lässt sich insgesamt gesehen festhalten, dass, ob nun als signifikante Veränderung in der Literatur oder nur als Trend in dieser Studie, Patienten mit DM in der Eigen- oder Familienanamnese oder GDM in der aktuellen Schwangerschaft, eine deutlich signifikant gestörte Gefäßfunktion aufweisen als die Vergleichsgruppen und eine Persistenz dieser Störung noch Jahre nach der Erkrankung mit GDM aufzuweisen war.

Auch hypertensive Erkrankungen gehören zu den Risikofaktoren mit negativen Auswirkungen auf Arterien<sup>18, 25, 69, 96, 105</sup>. Dazu gehören sowohl die chronische arterielle Hypertonie in der Eigen- und Familienanamnese sowie auch die schwangerschafts-spezifischen hypertensiven Erkrankungen wie die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und die Präeklampsie. Fjeldstad et al.<sup>25</sup> konnten in ihrer Studie non-invasiv an Probanden gemischten Geschlechtes zeigen, dass sowohl größere wie auch kleinere Arterien deutlich geringere „elasticity indices“ und somit höhere Gefäßsteifigkeit bei hypertensiven Patienten aufweisen. Ähnliche Ergebnisse konnten Tihtonen et al.<sup>105</sup> in ihrer Studie bei Schwangeren mit chronischer arterieller Hypertonie erzielen.

Auch in dieser Studie waren ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen. So war der small artery elasticity index bei den schwangeren Patientinnen mit vorbestehender arterieller Hypertonie deutlich geringer als bei den unvorbelasteten Patientinnen. Unabhängig vom Lebensalter, Gestation oder Fallzahl zeigten alle aufgeführten Studien im unterschiedlichen Ausmaß die negativen Auswirkungen von chronischer arterieller Hypertonie auf Arterien.

Die erhöhte Gefäßsteifigkeit bei gesunden Kindern<sup>18</sup>, Jugendlichen und Erwachsenen<sup>69</sup> mit einer familiären Disposition von arterieller Hypertonie konnte in dieser Studie nicht verzeichnet werden, allerdings zeigten die zu vergleichenden Kollektiven zwischen Kindern versus erwachsene Schwangere bereits in der Grundvoraussetzung eine große Diskrepanz. So zeigten sich Gefäßveränderung

durch familiäre Vorbelastungen bei Kindern erheblich deutlicher, zumal sie im Gegensatz zu den Erwachsenen noch keine altersbedingten Veränderungen wie z.B. Gefäßwandablagerungen sowie Alterung generell ausgesetzt waren. Studien mit Vergleichskollektiven zu dieser speziellen Thematik waren trotz extensiver Recherche nicht aufzufinden. Aufgrund der Heterogenität der Kollektive ist eine endgültige Stellungnahme nicht möglich und somit eine Ausweitung der Studienlage notwendig.

Die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zur Literatur bei der Frage nach Gefäßveränderungen bei neu aufgetretenen schwangerschaftsinduzierten hypertensiven Erkrankungen (SIH) stimmten überein. So zeigten schwangere Patientinnen erkrankt an SIH höhere Augmentationsindex-Werte als Zeichen für Vasokonstriktion<sup>96</sup> bzw. schlechtere SAEI-Werte in dieser Studie. In der Literatur fielen die Werte bei der Gruppe, die an Präeklampsie erkrankt waren, deutlich schlechter aus als bei SIH<sup>96</sup>. Eine Persistenz der veränderten Gefäßeigenschaften bei Präeklampsie über sechs Monate bis hin zu drei Jahre postpartal konnte ebenfalls verzeichnet werden<sup>23</sup>. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Werte bei Präeklampsie zwischen der belasteten zu den unbelasteten Patientinnen in dieser Studie kaum. Zu berücksichtigen war allerdings die geringe Fallzahl mit einer Patientin bei Präeklampsie, so dass für diese Differenz der Ergebnisse keine Allgemeingültigkeit abgeleitet werden kann. Die heute optimierte Diagnostik, zeitlich engen Kontrollen und frühzeitig eingeleitete Therapien bei Präeklampsie könnte hier Grund für das singuläre Auftreten von einer mit Präeklampsie erkrankten Patientin von insgesamt 224 sein.

Ähnlich wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus gehören auch Hypercholesterinämie und erhöhte Plasmatriglyceride als Subtypen der Hyperlipidämie zu den kardiovaskulären Risikofaktoren, die die Gefäßfunktion beeinträchtigen<sup>86</sup>. Wilkinson et al. konnten in ihrer non-invasiv durchgeführten Studie zeigen, dass Probanden mit Hypercholesterinämie ohne weiteren Vorerkrankungen einen signifikant höheren zentralen Pulsdruck und Augmentationsindex und somit steifere Blutgefäße aufweisen als die Kontrollgruppe<sup>117</sup>. Valappil et al. berichteten in der CARDIA-Studie, dass Triglyceride im umgekehrten Verhältnis zur LAEI standen und somit für verschlechterten Gefäßelastizität sorgten<sup>107</sup>. Dass das erhöhte Lipidprofil bereits im Kindesalter für gesteigerte arterielle Steifigkeit verantwortlich

sein kann, zeigten Riggio et al.<sup>86</sup>. Dabei zeigten die mit Hypercholesterin belasteten Kinder verminderte und somit schlechtere arterielle Compliance.

Signifikant niedrigere und deutlich schlechtere SAEI-Werte konnten in dieser Studie bei Patientinnen mit Fettstoffwechselstörung im Vergleich zu den Patientinnen ohne diese Störung verzeichnet werden. In allen aufgeführten Studien herrschte Einigkeit darüber, dass erhöhte Blutfette mit gestörter Gefäßcompliance einhergehen.

In der linearen Regressionsanalyse in dieser Studie wurden die vier Parameter - LAEI, ebenso wie der systolische und diastolische Blutdruck und die Fettstoffwechselstörung - als unabhängige Determinanten des SAEI identifiziert. Dies unterstreicht eine besondere Bedeutung dieser Parameter, während das Alter, Nikotinkonsum vor der Schwangerschaft, mittlerer Blutdruck sowie familiäre Belastung mit DM lediglich in der univariaten Analyse grenzwertig signifikant waren. Um den Zusammenhang zwischen SAEI und LAEI zu veranschaulichen, erfolgte die Korrelationsanalyse der beiden Gefäßparameter. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten zeigte eine signifikante, jedoch mäßige Korrelation zwischen C1 und C2 mit einer deutlichen Streuung.

Nach der Entbindung der Patientinnen dieser Studie erfolgte die Dokumentation und Analyse des Schwangerschaftsverlaufs mit Entbindungszeitpunkt, Geburtsgewicht, Aborten, Abruptiones und Frühgeburten. Dabei war ersichtlich, dass der Mittelwert des Entbindungszeitpunktes in dieser Studie mit  $38,0 \pm 5,1$  Schwangerschaftswochen zwar zwei Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin lag, aber, wie bei 90% der Geburten in Deutschland, befand er sich zwischen der 37+0. und 42+0. SSW und galt somit als Termin- oder Reifgeburt<sup>114</sup>. Wenn man die weite Spanne zwischen der 13. und der 42. SSW, die in dieser Studie aufgetreten ist, berücksichtigt, so gelten die Geburten vor der 24+0. SSW als frühe oder Spätaborte, abhängig von der Schwangerschaftswoche. So waren von insgesamt 231 Schwangerschaften sechs Aborte zu verzeichnen, drei frühe und drei Spätaborte. Damit lag die Aborthäufigkeit mit knapp 2,6% weit unter dem Durchschnitt der Literatur von 10 bis 15%<sup>20</sup>. Zwei Schwangerschaften endeten vorzeitig als medizinisch indizierte Abruptiones. Die 231 Patientinnen, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, befanden sich in der Frühschwangerschaft und wurden vom niedergelassenen Frauenarzt ihres Vertrauens in diese spezialisierte Praxis für Pränataldiagnostik überwiesen, da sie

entweder Auffälligkeiten bei der Vorsorge aufwiesen oder grundsätzlich zur Risikogruppe wie Schwangere im Alter über 35 Jahren gehörten. Überraschenderweise fiel die Abortrate bei Risikopatientinnen überdurchschnittlich niedrig aus.

Zusätzlich zur geringem Fallzahl könnte eine weitere Erklärung die übermäßige körperliche Schonung der Risikopatientinnen sein, denn bei der Mehrheit der Patientinnen verlief die Schwangerschaft unauffällig mit gutem Ausgang.

Als Frühgeburt gilt die Geburt eines lebenden Kindes vor der vollendeten 37. SSW berechnet nach der letzten Menstruation ohne Berücksichtigung des Geburtsgewichtes<sup>20</sup>. Die Häufigkeit der Frühgeburten lag in dieser Studie insgesamt bei 7,9% und somit prozentual genau im Durchschnitt der Häufigkeit des deutschsprachigen Raumes<sup>9, 20</sup>. Davon fanden sieben Entbindungen vor der 35. SSW statt und lagen ebenfalls mit 3,3% im Durchschnitt der Literatur zwischen 2-4%<sup>45</sup>. Drei Frühchen wogen < 1500 g. Somit lagen sie mit 1,4% deutlich über den Prozentangaben der Literatur von 1%<sup>20</sup>. Zwei Drittel der frühgeborenen Kinder hatten Geburtsgewichten zwischen 500 und 999 g, eine ebenfalls deutliche Steigerung im Vergleich zu den Angaben von ein Drittel in der Literatur<sup>20</sup>. Die Fallzahl von drei Frühgeburten in dieser Studie ist statistisch als nicht relevant zu betrachten.

Zusammenfassend hatten mit einer Mehrheit von 197 von insgesamt 214 einbezogenen Patientinnen Reifgeburten. Dies spiegelt sich auch in der Verteilung des Entbindungszeitpunktes und des Geburtsgewichtes wider. Wenn man den Mittelwert von 38,0±5,1 SSW des Entbindungszeitpunktes mit dem Mittelwert von 3391±548 g als Geburtsgewicht - trotz der weiten Spanne zwischen 600 und 4920 g - gegenüberstellt, so ist die Verteilung auf der Sheffieldkurve im Normbereich. Zudem lag die Häufigkeitsverteilung der Frühgeburtenrate im guten Durchschnitt und die Abortrate überraschend niedrig im Vergleich zur Literatur.

Zu den wichtigsten aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen in dieser Studie gehörten Blutungen, vorbestehende arterielle Hypertonie, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, vorzeitige Wehentätigkeit und GDM.

Die häufigsten Komplikationen in dieser Studie waren mit 10,4% Blutungen in der Schwangerschaft. Ausgeblieben sind präzise Angaben zum Zeitpunkt der

Blutungsereignisse, z.B. ob in der frühen oder späten Schwangerschaft, ob prä-, intra- oder postpartal. Außerdem fehlen Angaben zur Ätiologie und somit zur Blutungsstärke und somit auch die Schwere der Komplikation. Die eher leichte und verhältnismäßig harmlose Variante wie z.B. Kontaktblutung nach Geschlechtsverkehr oder Blutungen bei Infektionen steht zum relativ geringen Verhältnis wie Blutungsereignissen wegen vorzeitiger Plazentalösung oder atonische Blutung. Eine allgemeine Prozentangabe zur Blutung in der Schwangerschaft ließ sich verständlicherweise in der Literatur nicht nachweisen, obwohl Blutungen neben Schwangerschaftshypertonie zu den häufigsten Komplikationen der Schwangerschaft gehören und ab einer gewissen Blutungsstärke, z.B. bei Atonie dritten Grades mit über 2 Litern Blutverlust, mit 24% als Haupttodesursache aufgeführt wird <sup>37</sup>.

Die Verteilung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen beim Kollektiv dieser Studie, im Gegensatz zur Literaturangaben, fiel sehr verschieden aus. Mit 3% lag die Häufigkeit der chronischen Hypertonie in der Schwangerschaft in dieser Studie im Durchschnitt im Vergleich zu den Angaben der Literatur zwischen 1-5% <sup>74</sup>. Die Häufigkeit von SIH lag bei 0,9%. Ein Literaturvergleich war wegen fehlenden Angaben nicht möglich <sup>15, 74</sup>. Die Häufigkeit von Präeklampsie lag mit 0,4% weit unter dem Literaturdurchschnitt zwischen 3-5% <sup>27</sup>. Allerdings beruhen diese Daten auf den Aussagen von Patientinnen und nicht den behandelnden Geburtshelfer. Man könnte postulieren, dass die Dunkelziffer höher ist.

Die Häufigkeit von vorzeitiger Wehentätigkeit (WT) in dieser Studie lag bei 0,9%. Die Suche nach einer Häufigkeitsangabe zur vorzeitigen Wehentätigkeit in der Literatur blieb frustan. Es ist gesichert, dass ca. 10% aller Schwangerschaften eine wehenhemmende Behandlung erhalten <sup>120</sup>, wobei in nur 30% der Fälle mit vorzeitiger WT die Tokolyse angezeigt ist <sup>11</sup>. Da die vorzeitige Wehentätigkeit als Ursache von Frühgeburten gilt, belegt sie als Komplikation einen hohen Stellenwert in der Geburtsmedizin.

Die Komplikation der vorzeitigen Plazentalösung tritt in 0,4-1% der Schwangerschaften auf <sup>36, 46, 47</sup>. Mit 0,4% in dieser Studie ist die Häufigkeit im Vergleich zur Literatur gleichwertig.

Mit 0,9% war die Häufigkeit von Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes in dieser Studie erstaunlich niedrig. So lag laut Literatur die Prävalenz in Deutschland im Jahr 2010 bei 3,7% <sup>101</sup>, wobei die Zahlen höchst wahrscheinlich eher noch höher sind, da in Deutschland die Erkrankung nur bei jeder zehnten Patientin erkannt wird <sup>14</sup>. Somit

ist sie die häufigste Form des Diabetes in der Schwangerschaft und tritt als Glukosetoleranzstörung, erkannt durch einen oralen Glukosetoleranztest, erstmals in der Schwangerschaft auf, üblicherweise erst nach der 20. SSW <sup>101</sup>.

Mit 0,4% gehört der Diabetes mellitus in dieser Studie zu den selteneren Komplikationen der Schwangerschaft, wobei zwischen Typ I und Typ II nicht unterschieden wurde. Ähnliche Häufigkeitsangaben waren für Typ I in der Literatur vertreten. Prävalenzzahlen zur DM Typ II fehlten dagegen gänzlich, da die Erfahrung zeigt, dass es sich um ein wachsendes Problem handelt, was präkonzeptionell und auch während der Schwangerschaft sowohl von Patientinnen als auch von Ärzten häufig weniger Bedeutung zugemessen wird <sup>46</sup>. Auch hier ist die Dunkelziffer vermutlich viel höher als angenommen.

Bei der Häufigkeitszusammenstellung weiterer Schwangerschaftskomplikationen dieser Studie kommen mit 0,4% Häufigkeit einige seltene, allerdings unspezifische Symptome wie Schmerzen und Krämpfe zum Tragen. So ist nicht ersichtlich, ob diese Symptome vorzeitige Wehentätigkeit, Hydronephrose, gastrointestinale Ursachen oder Beschwerden des Bewegungsapparates zu Grunde liegen, denn die verschiedenen Ursachen sind unterschiedlich häufig verteilt.

Ebenfalls mit 0,4% Häufigkeit war die Uterusruptur als selten einzustufen, wobei sie in der Literatur mit 0,1% noch seltener auftrat <sup>46</sup>. Angaben zur Prävalenz der Plazentainsuffizienz fehlten in der recherchierten Literatur gänzlich <sup>51</sup>, ebenso bei der Gelbkörperschwäche und Ureterstenose <sup>44</sup>. Da die Proteinurie bis  $\leq 300\text{mg}/24\text{h}$  in der Schwangerschaft physiologisch ist <sup>46</sup> und Angaben zur Schwere der Proteinurie fehlten, ist eine Aussage zu dieser Symptomatik nicht zulässig.

In der Statistik zur Veranschaulichung der Häufigkeit von fetalen Erkrankungen bei lebensfähig geborenen Kindern wurden insgesamt 216 Kinder berücksichtigt, denn neben den Aborten und Abruptiones fehlten bei sieben Patientinnen die Rückmeldungen zum Schwangerschaftsausgang.

Von den 216 Kindern waren mit 1,8% die kardialen Erkrankungen am häufigsten vertreten, zwei Ventrikelseptumdefekte (VSD) und eine mit transienten Tachykardien. Angeborene Herzfehler stellen die größte Gruppe angeborener Fehlbildungen dar <sup>33</sup>, wovon VSDs mit 30% am häufigsten vertreten ist. Mit zwei Betroffenen von 216 Kindern dieser Studie lag die Häufigkeit von 0,9% um das dreifach höher als Angaben der Literatur von 0,3% <sup>38</sup>.

Abgesehen von Fehlbildungen waren alle weiteren fetalen Erkrankungen mit 0,5% (n=1) gleichermaßen selten vertreten.

Erklärend für die im Vergleich zur Literatur ungewöhnlich hohe Häufigkeit von fetalen Erkrankungen in dieser Studie wären die hier geringe Fallzahl sowie das grundsätzlich höhere Risiko dieses Kollektivs, das in der spezialisierten Praxis für Pränataldiagnostik vorstellig war.

In einer zusammenfassenden Bewertung lässt sich feststellen, dass eine deskriptive Gegenüberstellung der Daten dieser Studie zu den Literaturdaten keine generelle Übereinstimmung aller Daten aufweist. So liegen die Basisparameter, Altersverteilung und Gefäßindices im mittleren Bereich verteilt, die Verteilung des BMI liegt eher unter dem der Literatur. Die Analyse der Risikofaktoren und Erkrankungen sowohl in der Eigen- als auch in der Familienanamnese als Einflussfaktoren auf Gefäßfunktion zeigen eine ebenso ungleiche Verteilung. Dabei sind die diabetischen, Fettstoffwechsel- und hypertensiven Erkrankungen in dieser Studie und in der Literatur zum größten Teil ähnlich verteilt. Anders lagen die Werteverteilungen bei den Risikofaktoren, BMI und Nikotinkonsum.

Lagen die Ergebnisse zum Entbindungszeitpunkt und Geburtsgewicht im Normbereich, gab es sehr unterschiedliche Werte bei den Schwangerschaftskomplikationen sowie fetalen Erkrankungen.

Insgesamt gesehen lag die Fallzahl von 231 dieser Studie im Vergleich zu den größeren Studien oft im unteren Bereich. Zudem waren die Probanden unigeschlechtlich, schwanger und somit mit veränderter Physiologie, im jüngeren Alter, mit normwertigen BMI und gehörende zum Kollektiv mit höherem Risikoprofil. Den Vergleich zu Kollektiven der Literatur mit grundsätzlich komplett anderen Fragestellungen wie im Fall z.B. „Auswirkungen von Adipositas auf die Gefäßfunktion“ zeigte die Schwierigkeit des Vergleichs der Ergebnisse. Zudem erfolgten Messungen in der Literatur, wenn auch zum größten Teil non-invasiv, mit teilweise unterschiedlichen tonometrischen Geräten und mit unterschiedlichen Gefäßparametern. Häufig waren die Kollektive nicht geschlechtlich getrennt gemessen worden. Somit war ersichtlich, dass aufgrund der Heterogenität der Kollektive die unterschiedlichen Gegebenheiten und Gefäßparameter, eine weite Streuung der Ergebnisse vorlag.

## 7. Literaturverzeichnis

1. . Available at: <http://www.hypertensiondiagnostics.com/research.htm>.
2. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschaftsrichtlinien"). 2013
3. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH: Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal diagnosis and therapy* 2013;33(1):8-15
4. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H: A Brief Overview of Preeclampsia. *Journal of clinical medicine research* 2014;6(1):1-7
5. Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finklestein S, Donahue R, et al.: Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study. *American journal of hypertension* 2001;14(3):200-5
6. Banerjee M, Anderson SG, Malik RA, Austin CE, Cruickshank JK: Small artery function 2 years postpartum in women with altered glycaemic distributions in their preceding pregnancy. *Clinical science* 2012;122(2):53-61
7. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al.: A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *Journal of hypertension* 2008;26(3):523-8
8. Beilecke K TR: Dammrisse: Frühzeitig intervenieren, langfristig kontrollieren. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2009;14(11):30-4
9. Beinder E: Vorzeitige Wehen: Diagnostik und leitlinienbasierte Therapie. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2005;1/2006:26-35
10. Beinder E FW: Die Präeklampsie: Eine Endothelerkrankung? *Deutsches Ärzteblatt* 2001;Heft 8:A471-A3
11. Beinder EV, K.: Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Der Gynäkologe* 2007;4(40):279-89
12. Birdir C, Aktas, B., Kimmig, R., Köninger, A.: Präeklampsiescreening im ersten Trimenon. *Der Gynäkologe* 2015
13. Brisson D, Perron P, Kahn HS, Gaudet D, Bouchard L: The lipid accumulation product for the early prediction of gestational insulin resistance and glucose dysregulation. *Journal of women's health* 2013;22(4):362-7
14. Bühling KJ: Diabetes und Schwangerschaft. *Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2008;4(3):226-39
15. Chen F: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2008;4(1):24-34
16. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA: Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension* 2005;46(1):217-20
17. Davenport MH, Goswami R, Shoemaker JK, Mottola MF: Influence of hyperglycemia during and after pregnancy on postpartum vascular function. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2012;302(6):R768-75
18. Dernellis J, Panaretou M: Aortic stiffness in children of parents with hypertension. *Journal of human hypertension* 2006;20(3):225-6
19. Dückelmann A, Dudenhausen, J.W., Kalache, K.D.: Effiziente Schwangerenvorsorge durch korrekte Diagnose von "Befundrisiken". *Der Gynäkologe* 2009;42(2):93-101
20. Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe*; 2008.
21. Dudenhausen JW BU: Beckenendlage. *Der Gynäkologe* 2006;39(7):545-55

22. Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology* 2009;33(3):130-7
23. Estensen ME, Remme EW, Grindheim G, Smiseth OA, Segers P, Henriksen T, et al.: Increased arterial stiffness in pre-eclamptic pregnancy at term and early and late postpartum: a combined echocardiographic and tonometric study. *American journal of hypertension* 2013;26(4):549-56
24. Fischer T: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Gynäkologe* 2009;42(2):121-32
25. Fjeldstad AS, Fjeldstad C, Acree LS, Nickel KJ, Montgomery PS, Comp PC, et al.: The relationship between arterial elasticity and metabolic syndrome features. *Angiology* 2007;58(1):5-10
26. Fjeldstad ASaB, D.: Large and small artery elasticity in healthy active and sedentary premenopausal women. *Journal of Sports Science and Medicine* 2007;6:250-3
27. Franz MBH, P.W.; Zeisler, H.: Neue Methoden zur Früherkennung der Präeklampsie. *Der Gynäkologe* 2009;11(42):872-6
28. Giannattasio C, Failla M, Capra A, Scanziani E, Amigoni M, Boffi L, et al.: Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. *Hypertension* 2008;51(2):182-7
29. Goldberg Y, Boaz M, Matas Z, Goldberg I, Shargorodsky M: Weight loss induced by nutritional and exercise intervention decreases arterial stiffness in obese subjects. *Clinical nutrition* 2009;28(1):21-5
30. Grätzel von Grätz P: Ruf nach flexibler Schwangerenvorsorge. *Ärzte Zeitung* 2011
31. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, et al.: Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *American journal of hypertension* 2003;16(4):265-9
32. Gunderson EP, Quesenberry CP, Jr., Jacobs DR, Jr., Feng J, Lewis CE, Sidney S: Longitudinal study of prepregnancy cardiometabolic risk factors and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: The CARDIA study. *American journal of epidemiology* 2010;172(10):1131-43
33. Hackelöer B-JH, K.: Ultraschallscreening im 2. Trimenon. *Der Gynäkologe* 2002;7:628-36
34. Haller H: Schwangerschaftshochdruck und Präeklampsie. *Der Nephrologe* 2007;6(2):432-40
35. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW: Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90(7):3983-8
36. Heyl W: Peripartale Notfälle. *Notfall und Rettungsmedizin* 2012;2(15):161-75
37. Hofer SS, R.; Heindl, B.; Görlinger, K.; Lier, H.; Maul, H.; Martin, E.; Weigand, M.A.: Blutungen während der Schwangerschaft. *Der Anaesthetist* 2007;10(56):1075-90
38. Hoffmann B. *Crashkurs Pädiatrie*; 2003.
39. Homuth V, ; Dechend, R.: Hypertonie in der Schwangerschaft - Eine Therapie für zwei. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2010;15(2):32-4
40. Huppertz B, Schneider, H.: Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. *Der Gynäkologe* 2012;45(7):514-9
41. Husse SG, A.; Schrey, S.; Stephan, H.; Hoffmann, J.: Wertigkeit des sFlt-1/PIGF-Quotienten als Prädiktionsparameter bei Schwangeren mit erhöhtem Präeklampsierisiko. *Z Geburtsh Neonatol* 2014;218:34-41
42. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A: Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):981-5

43. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J: Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Journal of hypertension* 2009;27(11):2186-91
44. John HV, K.; Sulser, T.; Lauper, U.; Huch, A.; Hauri, D.: Die retrograde Ureterschienung bei Schwangerschaftshydronephrose. *Der Urologe* 1999;5:486-9
45. Kagan KOH, M.; Abele, H.; Wallwiener, D.: Zukünftige Entwicklung der Geburtsmedizin. *Der Gynäkologe* 2012;9(45):684-9
46. Kainer F. *Facharzt Geburtsmedizin*; 2006.
47. Kainer F: Vorgehen bei placentaren Blutungen. *Der Gynäkologe* 2013;11(46):803-7
48. Kane SC, Costa Fda S, Brennecke S: First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *BioMed research international* 2014;2014:807196
49. Kane SC, Costa Fda S, Brennecke S: First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *BioMed research international* 2014;2014:807196
50. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH: Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal diagnosis and therapy* 2011;29(2):148-54
51. Kaufmann PK, S.; Frank, H.-G.: Morphologische und zellbiologische Grundlagen der sog. Plazentainsuffizienz. *Reproduktionsmedizin* 2000;6:405-19
52. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80(6):1652-9
53. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF: Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG* 2009;116(2):268-76; discussion 76-7
54. König MM, H.: Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *CME Prakt Fortbild Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol* 2013;9(3):238-49
55. König MM, H.: Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2013;9(3):238-49
56. Krankenkassen BdÄu. Mutterpass. 2004.
57. Lachmann R: Das Konzept "Turning the pyramid of care". *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2014;19(5):29-32
58. Lachmann R, Schlembach, D.: Präeklampsiescreening - Prädiktion und Prävention im 1., 2. und 3. Trimenon. *Frauenarzt* 2013;54(4):326-31
59. Lachmann R, Schleussner, E.: Frühgeburt - Prädiktion, Prävention und Diagnostik. *Gynäkologe und Geburtshilfe* 2013;18(4):32-5
60. Lachmann R, Schleussner, E.: Prädiktion, Prävention und Diagnostik. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2013;18(4):32-8
61. Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V: Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular research* 2009;81(4):637-48
62. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006;27(21):2588-605
63. Li H, Srinivasan SR, Chen W, Xu JH, Li S, Berenson GS: Vascular abnormalities in asymptomatic, healthy young adult smokers without other major cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *American journal of hypertension* 2005;18(3):319-24
64. Li L, Feng Y, Huang G: [GFAAS determination of trace Cr(III) and Cr(VI) after its separation by coprecipitation-floatation with aluminium hydroxide]. *Guang pu xue yu guang pu fen xi = Guang pu* 1998;18(3):354-8
65. Ludwig AK, Ludwig, M.: Risikofaktor Subfertilität - Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung der Kinder. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2012;17(5):24-31

66. Ludwig H HI: Notfälle in der Geburtshilfe, Teil I - Blutungen vor Geburt - Eklampsie - HELLP-Syndrom. *Der Gynäkologe* 2000;33(07):517-36
67. Ludwig H, Hösli, I.: Notfälle in der Geburtshilfe, Teil II - Postpartale Blutungen. *Gynäkologe* 2000;33(08):614-22
68. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al.: Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999;33(6):1392-8
69. Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, et al.: Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatric cardiology* 1999;20(3):203-5
70. Merz EE, B.: Ersttrimesterscreening. *Der Gynäkologe* 2006;39:847-53
71. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al.: Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45
72. Mörtl M, Fries D, Schlembach D: Die postpartale Blutung. *Der Gynäkologe* 2012;45(3):178-83
73. Nicolaides KH: Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal diagnosis and therapy* 2011;29(3):183-96
74. Niesert S: Verlaufsform der Hypertonie in der Schwangerschaft. *Zeitschrift für Kardiologie* 2001;90(Supplement 4):IV/10-IV5
75. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofso D, Roislien J, Saltvedt E, et al.: The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC cardiovascular disorders* 2011;11:7
76. Nurnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R: [Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis]. *Herz* 2007;32(5):379-86
77. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K: Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *American journal of hypertension* 2002;15(8):743-53
78. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;35(6):662-70
79. Poon LC, Nicolaides KH: Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology international* 2014;2014:297397
80. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH: Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal diagnosis and therapy* 2013;33(1):16-27
81. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K: Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *Journal of hypertension* 2008;26(10):2001-7
82. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, Mihalache R, Heinonen S, Gravett MG, et al.: Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology* 2013;122(3):586-94
83. Rath W, Fischer T: The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(45):733-8
84. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL, et al.: Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *American journal of hypertension* 2000;13(12):1243-9

85. Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL: A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension* 2001;37(6):E15-22
86. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al.: Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *European journal of clinical investigation* 2010;40(3):250-7
87. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R: First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010;152(2):163-7
88. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E: Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Internal and emergency medicine* 2012;7(3):205-12
89. Roux A, Motreff P, Perriot J, Pereira B, Lusson JR, Duale C, et al.: Early improvement in peripheral vascular tone following smoking cessation using nicotine replacement therapy: aortic wave reflection analysis. *Cardiology* 2010;117(1):37-43
90. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A: Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *Journal of hypertension* 2004;22(12):2285-93
91. Savvidou MD, Anderson JM, Kaihura C, Nicolaidis KH: Maternal arterial stiffness in pregnancies complicated by gestational and type 2 diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203(3):274 e1-7
92. Schiebler T, H. *Anatomie*: Springer; 2005.
93. Schmidt R, F. *Physiologie Kompakt*; 1999.
94. Schneider HB, M.: Präeklampsie, Pathogenese und Vorhersage. *Gynäkologe* 2013;46(3):193-8
95. Scuteri A, Tesaro M, Rizza S, Iantorno M, Federici M, Lauro D, et al.: Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2008;18(5):349-56
96. Spasojevic M, Smith SA, Morris JM, Gallery ED: Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005;112(11):1475-8
97. Steiner H, Schneider, K.-T.M. *Dopplersonographie in der Geburtshilfe und Gynäkologie*: Springer Verlag; 2012.
98. Stoner L, Young JM, Fryer S: Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *International journal of vascular medicine* 2012;2012:903107
99. Stumm ME, M.: Pränataldiagnostik. *Bundesgesundheitsblatt* 2013;56:1662-9
100. Stupin JH: Adiponectin-Spiegel niedrig - Risiko für Gestationsdiabetes hoch. *InFo Diabetologie* 2013/4:25-7
101. Stupin JHK, C.; Henrich, W.: Gestationsdiabetes. *Gynäkologe, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2013;9(1):60-75
102. Tao J, Jin YF, Yang Z, Wang LC, Gao XR, Lui L, et al.: Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age: comparative study of noninvasive pulse wave analysis and laser Doppler blood flow measurement. *American journal of hypertension* 2004;17(8):654-9
103. Thäle VS, A.: Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Internist* 2008;7(49):811-6

104. Theriault S, Forest JC, Masse J, Giguere Y: Validation of early risk-prediction models for gestational diabetes based on clinical characteristics. *Diabetes research and clinical practice* 2014;103(3):419-25
105. Tihtonen KM, Koobi T, Uotila JT: Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2006;128(1-2):180-6
106. Tutschek B: Vorgeburtliche Diagnostik - Die Bedeutung des Ultraschalls im ersten Trimenon. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2013;18(2):38-43
107. Valappil NI, Jacobs DR, Duprez DA, Gross MD, Arnett DK, Glasser S: Association between Endothelial Biomarkers and Arterial Elasticity in Young Adults - The CARDIA Study. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2008;2(2):70-9
108. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al.: Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension* 2002;15(5):445-52
109. Verlohren S: Früherkennung der Präeklampsie. *Gynäkologie, Geburtshilfe und Gynäkologische Endokrinologie* 2013;9(2)
110. Vetter K, Goeckenjan, M.: Schwangerenvorsorge in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56:1679-85
111. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al.: Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes care* 2010;33(4):881-6
112. Watanabe N, Morimoto S, Fujiwara T, Suzuki T, Taniguchi K, Mori F, et al.: Prediction of gestational diabetes mellitus by soluble (pro)renin receptor during the first trimester. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98(6):2528-35
113. Weichert J, Eckmann-Scholz, C.: Pränataldiagnostik - Erweiterung durch genetische Erkenntnisse. *Gynäkologie* 2012;45(1):35-40
114. Weiss E: Schwangerschaft am Termin. *Der Gynäkologe* 2010;7(43):601-11
115. Wieacker PS, J.: Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2010;Heft 48:857-62
116. Wilkins JT, McDermott MM, Liu K, Chan C, Criqui MH, Lloyd-Jones DM: Associations of noninvasive measures of arterial compliance and ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American journal of hypertension* 2012;25(5):535-41
117. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al.: Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39(6):1005-11
118. Wisser J: Schwangerenvorsorge - was im ersten Trimenon wichtig ist. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2013;18(5):50-2
119. Wittrock M. *Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens und verschiedener vaskuläre Parameter im Vergleich zu invasiv erhobenen Parametern bei intensivpflichtigen Patienten*. Berlin: Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charité; 2010.
120. Wolff F: Prävention der Frühgeburt. *Der Gynäkologe* 2004;8(37):737-48
121. Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, Inan O, Onaran Y, Karakurt F, et al.: Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2014;122(1):39-43

- 122.** Zimlichman R, Shargorodsky M, Boaz M, Duprez D, Rahn KH, Rizzoni D, et al.: Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: Reliability, repeatability, and establishment of normal values for healthy European population--the seven European sites study (SESS). *American journal of hypertension* 2005;18(1):65-71

## 8. Lebenslauf



## 9. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Professor Dr. med. Markus van der Giet für das Überlassen des Themas dieser Arbeit, für die zuverlässige, kompetente und freundliche Betreuung, für seine Hinweise und seine Unterstützung bei der Organisation und Gestaltung der Arbeit herzlich bedanken.

Mein Dank gilt das Team der Praxis Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik am Kudamm 199 in Berlin, für die Kooperationsbereitschaft und für die außerordentliche Arbeitsbedingung in der Praxis.

Ein weiteres Dankeschön gilt an Frau Dr. med. Tanja Kottmann für die fachmännische Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Meiner Freundin, Mutlu Istemi danke ich fürs stetige Mutmachen.

Ganz besonders großer Dank geht an Henry Linke, meinem Rückgrat, Freund und geliebten Ehemann, für seine unermüdliche Unterstützung und den diese Arbeit gewidmet ist.

## 10. Erklärung

„Ich, Lilly Linke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Veränderung der Gefäßcompliance der kleineren Arterien durch Risikofaktoren und Schwangerschaftstypische Erkrankungen in Risiko-Schwangerschaften sowie die frühe Detektion der Veränderung des Letzteren im ersten Trimenon - Evaluation mit dem non-invasiven Applanations-Tonometer CV Profilor® - CR 2000“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Wobbenbüll, den 26.10.2015