

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Natriumkonzentration auf präeklampsieassoziierte
Schwangerschaftskomplikationen

Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy
outcomes

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonathan Eidmann

aus Haan

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Droege LA, Eidmann J, Frank L, Henrich W, Verlohren S. Präpartale Hyponatriämie bei Schwangeren mit präeklampsie-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Stuttgart, Thieme; 10/2020.

Droege LA, Eidmann J, Aigner A, Frank L, Perschel F-H, Henrich W, Verlohren S. Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes. Pregnancy Hypertension. 05/2021.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Abbildungen	6
Tabellen	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
Einleitung	12
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	12
1.1.1 Chronische Hypertonie	12
1.1.2 Gestationshypertonie	13
1.1.3 Gestationsproteinurie	13
1.1.4 Präeklampsie	14
1.1.4.1 Epidemiologie	14
1.1.4.2 Definition	14
1.1.4.3 Einteilung	15
1.1.4.4 Pathophysiologie	15
1.1.4.5 Klinik	22
1.1.4.5.1 IUGR	25
1.1.4.6 Screening	25
1.1.4.7 Diagnostik	26
1.1.4.7.1 sFlt-1/PIGF	27
1.1.4.7.2 Dopplersonographische Untersuchung	29
1.1.4.8 Therapie und Prävention	29
1.1.5 HELLP-Syndrom	31
1.1.6 Eklampsie	32
1.2 Hyponatriämie	33
1.2.1 Definition und Pathophysiologie	33
1.2.2 Regulation des Wasserhaushaltes	34
1.2.2.1 Wasserhaushalt und Natrium	36
1.2.3 Hyponatriämieformen	38

1.2.3.1	Hypertonische Hyponatriämie	39
1.2.3.2	Isotonische Hyponatriämie	39
1.2.3.3	Hypotonische Hyponatriämie	39
1.2.3.3.1	Hypotone hypovolämische Hyponatriämie.....	41
1.2.3.3.2	Hypotone euvolämische Hyponatriämie	41
1.2.3.3.3	Hypotone hypervolämische Hyponatriämie.....	41
1.2.4	Klinik.....	42
1.2.5	Therapie	42
1.2.6	SIADH	43
1.2.7	Hyponatriämie und Schwangerschaft.....	44
1.2.8	Hyponatriämie und Präeklampsie.....	45
1.3	Herleitung der Fragestellung.....	46
2	Methodik	47
2.1	Studienpopulation	47
2.2	Studiendesign	48
2.3	Einschlusskriterien und klinische Endpunkte	48
2.4	Messungen der Laborparameter und Ultraschalluntersuchungen	49
2.5	Statistische Analyse.....	51
3	Ergebnisse.....	53
3.1	Studienpopulation	53
3.1.1	Basischarakteristika	53
3.1.2	Charakteristika und Symptome bei Klinikpräsentation	54
3.1.3	Schwangerschaftsausgang und präeklampsieassoziierte Komplikationen..	57
3.2	Laborparameter	62
3.3	Einfluss der Natriumkonzentration auf die Entwicklung präeklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen	65
3.4	Einfluss der Natriumkonzentration auf die verbleibende Schwangerschaftsdauer	67
3.5	Lineare Korrelation zwischen sFit-1/PIGF und Natrium	70

4	Diskussion	72
4.1	Zusammenfassung relevanter Ergebnisse.....	72
4.2	Basischarakteristika, Symptome und Schwangerschaftsausgang	73
4.3	Hyponatriämie und Präeklampsie	74
4.4	Einfluss der Natriumkonzentration auf die Entwicklung präeklampsieassoziierter Komplikationen und die verbleibende Schwangerschaftsdauer	76
4.4.1	Pathophysiologie des Wechselspiels zwischen Natriumkonzentration und präeklampsieassozierten Komplikationen	79
4.5	Angiogene Marker und Natriumkonzentration.....	81
4.6	Limitationen	81
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick	83
	Literaturverzeichnis	85
	Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	99
	Lebenslauf	103
	Publikationsliste	105
	Danksagung	106
	Bescheinigung Statistik	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Pathophysiologie der Präeklampsie	17
Abbildung 2: Spiralarterienentwicklung	19
Abbildung 3: Endotheliale Dysfunktion bei Präeklampsie.....	21
Abbildung 4: Auswirkungen der angiogenen Dysbalance	23
Abbildung 5: Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes	35
Abbildung 6: Wirkmechanismus von ADH.....	37
Abbildung 7: Einteilung der Hyponatriämie	38
Abbildung 8: Ursachen der hypotonen Hyponatriämie	40
Abbildung 9: Natriumkonzentration während der Schwangerschaft.....	45
Abbildung 10: Dopplersonographische Untersuchung der A. umbilicalis	51
Abbildung 11: Symptome bei Klinikpräsentation	55
Abbildung 12: Präeklampsieassoziierte Komplikationen	58
Abbildung 13: Natriumkonzentration und präeklampsiebedingte Komplikationen	62
Abbildung 14: Häufigkeit der unterschiedlichen Natriumkonzentrationen.....	64
Abbildung 15: sFlt-1/PlGF-Quotient und präeklampsiebedingte Komplikationen	65
Abbildung 16: Multiple logistische Regression	67
Abbildung 17: Multiple lineare Regression	70
Abbildung 18: Korrelation sFlt-1/PlGF-Quotient und Natriumkonzentration	71

Tabellen

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie	16
Tabelle 2: Klinik der Präeklampsie	24
Tabelle 3: Laborparameter hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen.....	27
Tabelle 4: Medikamentöse Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen...	30
Tabelle 5: Basischarakteristika.....	54
Tabelle 6: Charakteristika und Symptome.....	57
Tabelle 7: Schwangerschaftsausgang und präeklampsieassoziierte Komplikationen...	60
Tabelle 8: Angaben zu verstorbenen Kindern	61
Tabelle 9: Laborparameter	63
Tabelle 10: Multiple logistische Regression	66
Tabelle 11: Multiple lineare Regression	69
Tabelle 12: Korrelation sFlt-1/PIGF-Quotient und Natriumkonzentration	71

Zusammenfassung

Einleitung

Die Präeklampsie (PE) zählt zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und ist weltweit eine der Hauptursachen für kindliche und mütterliche Morbidität und Mortalität. Die frühzeitige Erkennung und engmaschige Kontrolle PE-assoziiierter Komplikationen besitzt daher höchste Relevanz für den klinischen Alltag. Ein Zusammenhang zwischen der maternalen Natriumserumkonzentration und PE wurde in Fallberichten beschrieben. Diese Studie soll eine Assoziation zwischen der Natriumkonzentration und PE-assoziierten Komplikationen evaluieren.

Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse einer 8-Jahres Kohorte von Frauen (07/2010 – 03/2018), die sich mit klinischen Symptomen einer PE in der geburtsmedizinischen Klinik der Charité vorstellten. Frauen, bei denen ein sFlt-1/PIGF-Quotient bestimmt wurde und deren Natriumserumkonzentration ≤ 14 Tage vor der Entbindung erhoben wurde, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten schwerer PE-assoziiierter Komplikationen (englisch adverse outcome (AO)). Zu den maternalen AOs zählten das Auftreten eines HELLP-Syndroms, Nierenversagens, Lungenödems, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, Hirnblutung, Eklampsie oder des mütterlichen Todes. Fetale und neonatale Komplikationen waren definiert durch das Auftreten eines Atemnotsyndroms, einer intraventrikulären Hirnblutung, nekrotisierenden Enterokolitis, Entbindung vor der 34. SSW aufgrund einer Präeklampsie, vorzeitigen Plazentalösung oder des intrauterinen/bis 7 Tage nach der Geburt eingetretenen kindlichen Todes.

Ergebnisse

Von insgesamt 198 Patientinnen entwickelten $n=88$ (44.4%) ein AO. Insgesamt konnte bei 2% der Patientinnen eine Hyponatriämie ≤ 130 mmol/l nachgewiesen werden und die Natriumkonzentration war in der Gruppe mit einem AO geringer als in der Gruppe ohne AO (136 mmol/l zu 137 mmol/l). Außerdem korrelierte die Natriumkonzentration negativ mit dem sFlt-1/PIGF-Quotienten ($r= -0.19$, 95% Konfidenzintervall (CI): $-0.31 - -0.05$). Unsere Analyse ergab eine signifikante Assoziation zwischen einer sinkenden

Natriumkonzentration und der Entwicklung eines AOs. Ein Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l reduzierte das Risiko ein AO zu entwickeln um 21% (Odds ratio: 0.79, 95% CI: 0.67 – 0.93, p=0.01). Zudem erwies sich ein Anstieg der Natriumkonzentration als protektiver Effekt auf die Zeit bis zur Entbindung.

Schlussfolgerung

Unsere Studie offenbart, dass die Hyponatriämie eine seltene Komplikation der PE darstellt. Es wurde erstmals eine negative Korrelation der Natriumkonzentration zum sFlt-1/PIGF-Quotienten dargelegt. Außerdem konnte erstmalig ein Zusammenhang der Natriumkonzentration sowohl zur Entwicklung eines AOs als auch zur verbleibenden Zeit bis zur Entbindung beobachtet werden.

Wir schlussfolgern, dass die Bestimmung der Natriumkonzentration und mögliche Integration in Vorhersagemodelle zur Risikostratifizierung PE-assoziiierter Komplikationen sinnvoll sein kann.

Abstract

Introduction

Preeclampsia (PE) is one of the leading causes for fetal and maternal morbidity and mortality worldwide. Therefore, early detection and close monitoring of patients with PE and PE-associated complications has an immense relevance for the clinical routine. An association of sodium concentration and PE has already been described in several case reports. This study thus investigated the impact of the sodium concentration has on the development of PE-associated complications in high-risk-patients with suspected PE.

Methods

This study is a retrospective real-world analysis of an 8-year cohort of women (07/2010 – 03/2018) who presented with clinical symptoms of PE. Women with available sFlt-1/PIGF ratio and with existing sodium level ≤ 14 days prior to delivery were included in the study.

The primary endpoint of the study was not the diagnosis of a PE, but the presence of severe PE-associated adverse maternal or fetal outcomes (AO). Maternal AOs comprise HELLP-syndrome, renal failure, pulmonary edema, disseminated intravascular coagulation, cerebral hemorrhage, eclampsia and maternal death. Fetal and neonatal complications were defined by the occurrence of a respiratory distress syndrome, intraventricular cerebral hemorrhage, necrotizing enterocolitis, delivery prior to 34 weeks of pregnancy due to PE, placental abruption and intrauterine death up to neonatal death 7 days postnatum.

Results

Of 198 patients in total, 88 patients (44.4%) developed an AO. Overall, 2% of patients had a hyponatremia ≤ 130 mmol/l and the median sodium concentration was lower in the group where an AO occurred than in the group without an AO (136 mmol/l vs. 137 mmol/l). Moreover, sodium concentration was negatively correlated to the sFlt-1/PIGF ratio ($r = -0.19$, 95% confidence interval (CI): $-0.31 - -0.05$). Our analysis showed a significant association between sodium concentration and the development of an AO. An increase in sodium concentration by 1 mmol/l reduced the risk of developing an AO by 21% (Odds ratio: 0.79, 95% CI: 0.67 – 0.93, $p = 0.01$). Furthermore, we found that an increase in sodium concentration had a protective effect on time to delivery.

Conclusion

Our study demonstrated that hyponatremia is a rare complication of PE. We were able to show a negative correlation between the sodium concentration and the sFlt-1/PlGF ratio. Secondly, we demonstrated an association between the sodium concentration and both, the development of an AO and the time remaining to delivery.

We therefore recommend to integrate the measurement of sodium concentration into multimarker prediction models, which can be useful for risk stratification of PE-associated complications.

Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen betreffen weltweit bis zu 10% aller schwangeren Frauen. Die resultierenden Komplikationen haben einen erheblichen Anteil an der mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität (1).

Nach der seit Mai 2019 gültigen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) werden die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wie folgt unterteilt: Chronische Hypertonie, Gestationshypertonie, Gestationsproteinurie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom und Eklampsie (2).

1.1.1 Chronische Hypertonie

Die deutsche Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen definiert die chronische Hypertonie als Erkrankung, die bereits vor der Schwangerschaft auftritt oder im ersten Trimester neu detektiert wird (2).

Ebenso definiert die international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP) die chronische Hypertonie als solche, wenn sie entweder bereits vor der Schwangerschaft bekannt ist oder vor Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche auftritt (3). Zu den bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Hypertonien zählt unter anderem die essenzielle Hypertonie.

Die arterielle Hypertonie kann in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden. Die essenzielle Hypertonie betrifft ungefähr 95% der Patienten, die unter einer arteriellen Hypertonie leiden und zählt zu der primären Form. Die renale oder die endokrine Hypertonie zählen beispielsweise zu den sekundären Formen, welche ungefähr 5% der Hypertoniepatienten betrifft (4). Die Weißkittelhypertonie ist eine besonders differentialdiagnostisch zu beachtende Form, die lediglich bei der Blutdruckmessung in der Klinik oder in der Arztpraxis auftritt. Eine weitere Form des Bluthochdrucks ist die maskierte Hypertonie, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass sie durch die Messung normaler Blutdruckwerte in der Praxis zunächst unauffällig erscheint. Aus diesem Grund ist sie häufig schwierig zu diagnostizieren und eine 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie

Blutdruckmessungen im privaten Umfeld können die Diagnose einer maskierten Hypertonie ermöglichen (4).

1.1.2 Gestationshypertonie

Eine Gestationshypertonie wird nach der Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen durch das Neuauftreten von Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg während der Schwangerschaft definiert. Bei den betroffenen Patientinnen müssen bis dahin normale Blutdruckwerte gemessen worden sein und es dürfen keine zusätzlichen Kriterien vorliegen, welche charakteristisch für eine Präeklampsie sind (2). Die ISSHP definiert die Gestationshypertonie, wenn eine Hypertonie nach vollendeter 20. Schwangerschaftswoche neu auftritt. Bei den betroffenen Patientinnen dürfen keine Proteinurie oder hämatologische Auffälligkeiten vorliegen. Ungefähr ein Viertel der schwangeren Frauen mit Gestationshypertonie entwickeln im Laufe der Schwangerschaft eine Präeklampsie (3).

1.1.3 Gestationsproteinurie

Eine Gestationsproteinurie wird durch eine neu aufgetretene Proteinurie ≥ 300 mg/d oder Protein/Kreatinin-Quotienten ≥ 30 mg/mmol ohne bekannte renale Erkrankung beschrieben (2).

1.1.4 Präeklampsie

1.1.4.1 Epidemiologie

Die Präeklampsie betrifft 3 – 5% aller Schwangeren und ist eine der Hauptgründe für mütterliche und kindliche Mortalität (5). Generell sind 10 – 15% der mütterlichen Tode in Ländern mit mittlerem bis niedrigem Einkommen mit einer Präeklampsie und einer Eklampsie assoziiert (6). In Entwicklungsländern sind Blutungen und Bluthochdruckerkrankungen die Haupttodesursache bei schwangeren Frauen (7).

1.1.4.2 Definition

Die alte Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen von 2013 definierte die Präeklampsie als Gestationshypertonus und zusätzlich dazu vorliegender Proteinurie. Voraussetzung war die erstmalige Diagnose nach Vollendung der 20. Schwangerschaftswoche. Ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus lag bei Blutdruckwerten von $\geq 140/90$ mmHg vor, wenn zuvor stets normale Blutdrücke gemessen wurden (8). Brown et al. beschrieben jedoch 2018, dass die Proteinurie nicht mehr obligatorisch für die Diagnose der Präeklampsie benötigt wird. Die ISSHP determinierte, dass die Diagnose einer Präeklampsie anhand des neu aufgetretenen Bluthochdrucks in Kombination mit einer Proteinurie und/oder einer akuten Nierenerkrankung der Mutter, einer Leberbeteiligung, neurologischer Auffälligkeiten, Hämolysezeichen oder Thrombozytopenie sowie einer kindlichen Wachstumsrestriktion gestellt werden kann (3). Im März 2019 kam es auch zu einer Anpassung der deutschen Leitlinie, die den Änderungen der amerikanischen Leitlinie (ISSHP) folgte.

Die neue Leitlinie der DGGG (März 2019) definiert die Präeklampsie durch einen erhöhten Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft. Dies ist unabhängig davon, ob dieser bereits vor der Schwangerschaft bekannt war oder neu aufgetreten ist. Zu der Hypertonie muss noch mindestens eine neu aufgetretene Organmanifestation hinzukommen, die durch keine andere Ätiologie erklärt werden kann. Häufig zeigt sich eine Organmanifestation an der Niere. Klinisch kann die Beteiligung durch eine Proteinurie von ≥ 300 mg/d oder durch einen Protein/Kreatinin-Quotienten ≥ 30 mg/mmol nachgewiesen werden. Eine Präeklampsie kann jedoch auch ohne das Vorliegen einer

Proteinurie auftreten. Hierfür müssen erhöhte Blutdruckwerte bestehen und es muss zusätzlich zu neu aufgetretenen pathologischen Veränderungen an mindestens einem der folgenden Organsysteme kommen. Zu diesen Organsystemen gehören die Leber, das respiratorische System, das hämatologische System, die Niere, die Plazenta oder das zentrale Nervensystem. Sollten zusätzlich zu der Hypertonie auffällige Befunde bei präeklampsiespezifischen Laborparametern festgestellt werden, gilt eine Präeklampsie ebenfalls als wahrscheinlich. Dies ist auch der Fall, wenn keine anderen Organmanifestationen nachgewiesen werden können (2).

Die Veränderung der Leitlinie verdeutlicht die Komplexität und Multikausalität des Krankheitsbildes der Präeklampsie.

1.1.4.3 Einteilung

Die Präeklampsie kann in eine frühe und eine späte Form eingeteilt werden. Die frühe Form (early-onset-Manifestation) liegt vor, wenn die Präeklampsie vor Erreichen der 34. Schwangerschaftswoche auftritt, während die späte Form (late-onset-Manifestation) als Auftreten ab der 34. Schwangerschaftswoche definiert ist (9).

Darüber hinaus konnte die Präeklampsie, nach der alten Leitlinie der DGGG von 2013, auch nach dem Schweregrad eingeteilt werden. Eine schwere Präeklampsie liegt vor, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: ein Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg, eine Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin ≥ 0.9 mg/dl oder Oligurie $< 500/24h$), eine Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, persistierende Oberbauchbeschwerden), respiratorische Störungen (Lungenödem), hämatologische Veränderungen (Thrombozytopenie $< 100.000/\mu l$, Hämolysezeichen), neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Sehstörungen) oder eine fetale Wachstumsrestriktion (8).

1.1.4.4 Pathophysiologie

Die Pathogenese der Präeklampsie ist multikausal, wobei wesentliche Schlüsselmechanismen in der Kausalkette einer zugrundeliegenden angiogenen Dysbalance in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend aufgeklärt wurden.

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie zählen das Alter der Mutter, eine Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft, Präeklampsie in der

Familienanamnese, Erstparität, Mehrlingsschwangerschaften, die Zeit zwischen den Schwangerschaften sowie bereits bestehende endotheliale Erkrankungen wie unter anderem die chronische Hypertonie, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Nierenfunktionseinschränkungen, Autoimmunerkrankungen und das Antiphospholipidsyndrom (10). Weitere Risikofaktoren sind ein mütterlicher BMI > 30, die künstliche Befruchtung sowie die afroamerikanische Ethnizität (siehe Tabelle 1) (3,8).

Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie	
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Präeklampsie • Familiäre Disposition für Präeklampsie • Ethnizität (afroamerikanisch) • Zeit zwischen den Schwangerschaften • Künstliche Befruchtung
Vorerkrankungen des endothelialen Systems	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Hypertonie • Übergewicht • Insulinabhängiger Diabetes Mellitus • Chronische Nierenerkrankungen • Alter der Mutter • Thrombophilie
Einfluss des Immunsystems	<ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipidsyndrom • Anzahl der bisherigen Geburten • Autoimmunerkrankungen • Eizellspende
Plazentaveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrlingsschwangerschaften • Aneuploidien

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer Präeklampsie. Die Tabelle wurde modifiziert nach Dröge et al. (11) und Duckitt et al. (10).

Aufgrund von Umwelteinflüssen, immunogenen und genetischen Faktoren sowie weiteren, teilweise unbekanntem internen und externen Faktoren, kommt es im ersten und frühen zweiten Trimenon zu einer gestörten Plazentaentwicklung. Diese wiederum verursacht im zweiten und dritten Trimenon eine generalisierte angiogene Dysbalance, welche sich in verschiedenen Organsystemen der Mutter und auch in der Versorgung des Fetus zeigt (12). Die Pathogenese wird in Abbildung 1 illustriert.

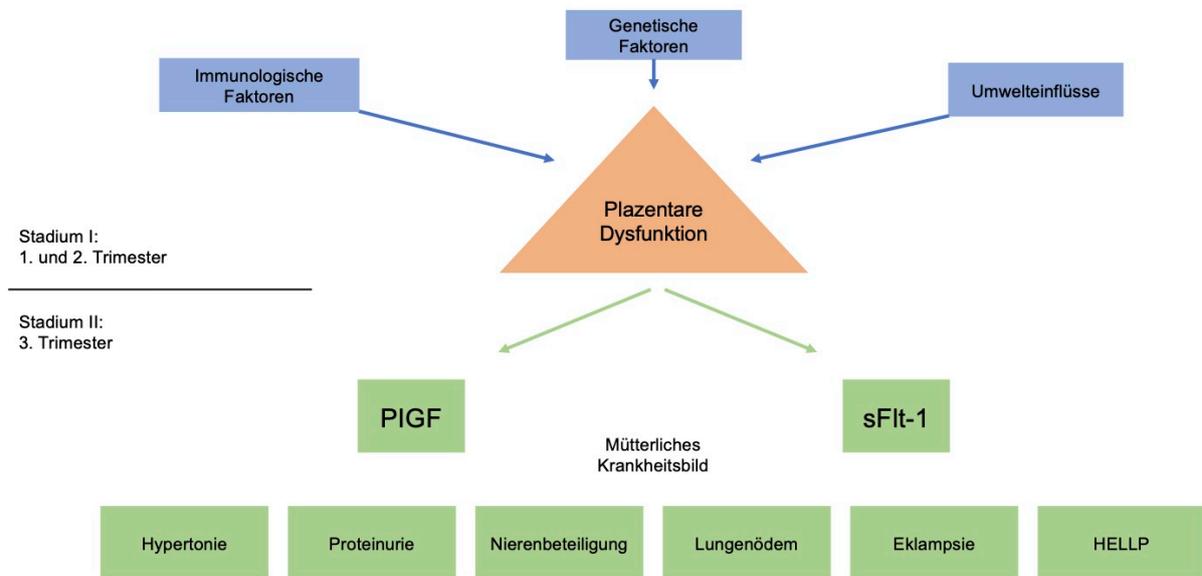
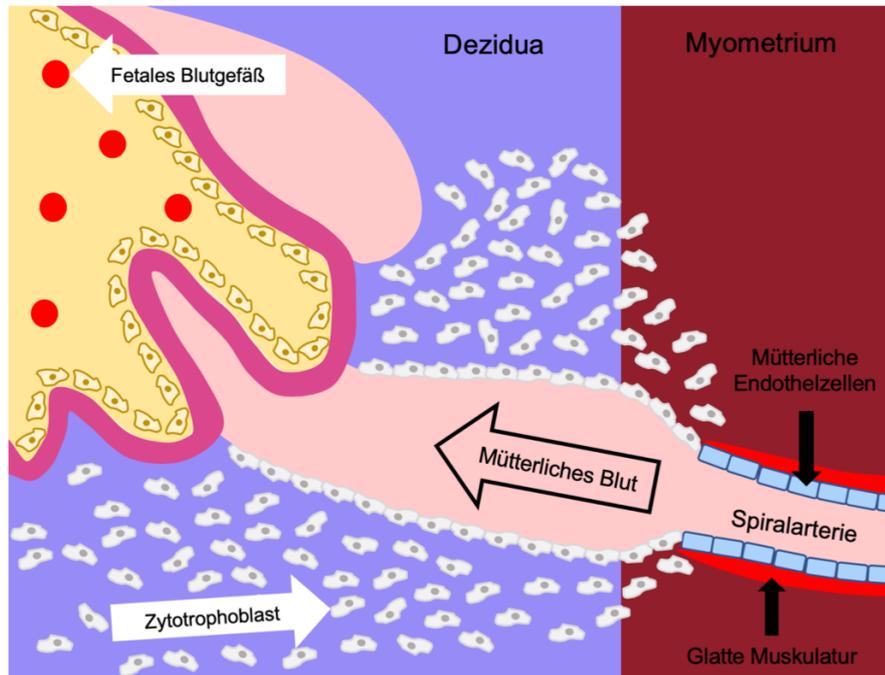


Abbildung 1: Pathophysiologie der Präeklampsie. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF). Die Abbildung wurde modifiziert nach Verloren et al. (12).

Eine wichtige Ursache in der Kausalkette der Entwicklung einer Präeklampsie ist die insuffiziente Entwicklung der mütterlichen Spiralarterien in der Plazenta. Die insuffiziente Umwandlung führt daraufhin zu einer persistierenden Hypoxie und Dysfunktion der Plazenta. Wie in Abbildung 2 zu erkennen ist, dringen bei einer normalen Entwicklung die invasiven Zytotrophoblasten des Fetus in die mütterlichen Spiralarterien ein und führen dadurch zu einer Veränderung der Gefäße. Aufgrund dieser Invasion wird die Kapazität der Gefäße vergrößert, wodurch es wiederum den Spiralarterien ermöglicht wird, eine adäquate Plazentaperfusion sicherzustellen. Während dieses Prozesses differenzieren sich die Zytotrophoblasten vom epithelialen Typen zum endothelialen Typen. Dieser Prozess wird auch als Pseudovaskulogenese bezeichnet (Abbildung 2, A). Bei Präeklampsiepatientinnen scheitern die Zytotrophoblasten daran, sich in den invasiven endothelialen Typen zu differenzieren, weshalb die Kapazität der Spiralarterien gering bleibt. Dadurch entsteht ein höherer Widerstand, welcher für eine ausreichende Plazentaperfusion überwunden werden muss (Abbildung 2, B) (13–16).

A Physiologische Entwicklung



B Pathophysiologie Präeklampsie

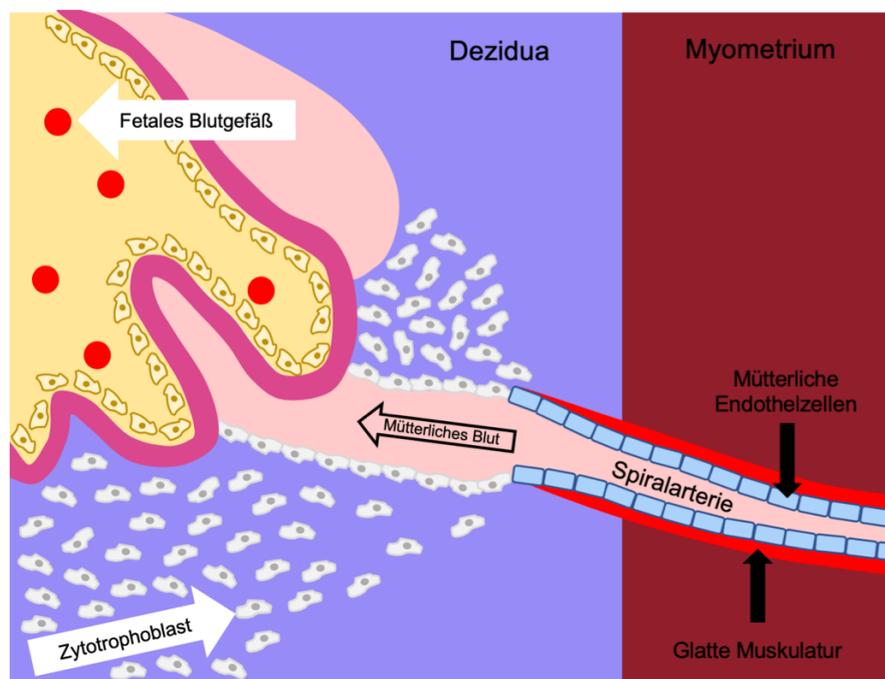


Abbildung 2: Spiralarterienentwicklung. Spiralarterien der Plazenta bei physiologischer Entwicklung (A) und bei Präeklampsie (B). Die Abbildung wurde modifiziert nach Lam et al. (16).

Im mütterlichen Serum wurden lösliche Faktoren, wie beispielsweise die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase), identifiziert, welche von der dysfunktionalen Plazenta vermehrt exprimiert werden und eine endotheliale Dysfunktion herbeiführen (17). sFlt-1 bindet und inhibiert die proangiogenen Vorgänge, welche durch den vaskulären Wachstumsfaktor (VEGF, vascular endothelial growth factor) und den plazentaren Wachstumsfaktor (PlGF, placental growth factor) ausgelöst werden (18). In der folgenden schematischen Darstellung (Abbildung 3) ist zu erkennen, dass die angiogene Balance in Richtung des antiangiogenen Faktors sFlt-1 verschoben ist (A). Dadurch wird sowohl vermehrt VEGF als auch vermehrt PlGF durch sFlt-1 gebunden (B). Dies hat zur Folge, dass die membranständige Flt-1 weniger aktiviert wird, was jedoch für die Endothelzellhomöostase entscheidend ist (C, a). Aus einer herabgesetzten Aktivierung der Flt-1 resultiert dann die endotheliale Dysfunktion (C, b) (12). Im Serum von Präeklampsiepatientinnen konnten erhöhte sFlt-1-Konzentrationen und erniedrigte PlGF-Konzentrationen nachgewiesen werden (19–21).

Maynard et al. konnten zeigen, dass die Überexpression von sFlt-1 bei Ratten unter anderem zu Hypertonie und Proteinurie führt. Der Tierversuch zeigte demnach das klassische Krankheitsmodell der Präeklampsie: Der Mangel an angiogenen Faktoren führt zu einer generalisierten endothelialen Dysfunktion, was die verschiedenen Symptome unterschiedlicher Ausprägung und Organbetroffenheit der Präeklampsie erklärt (12,19).

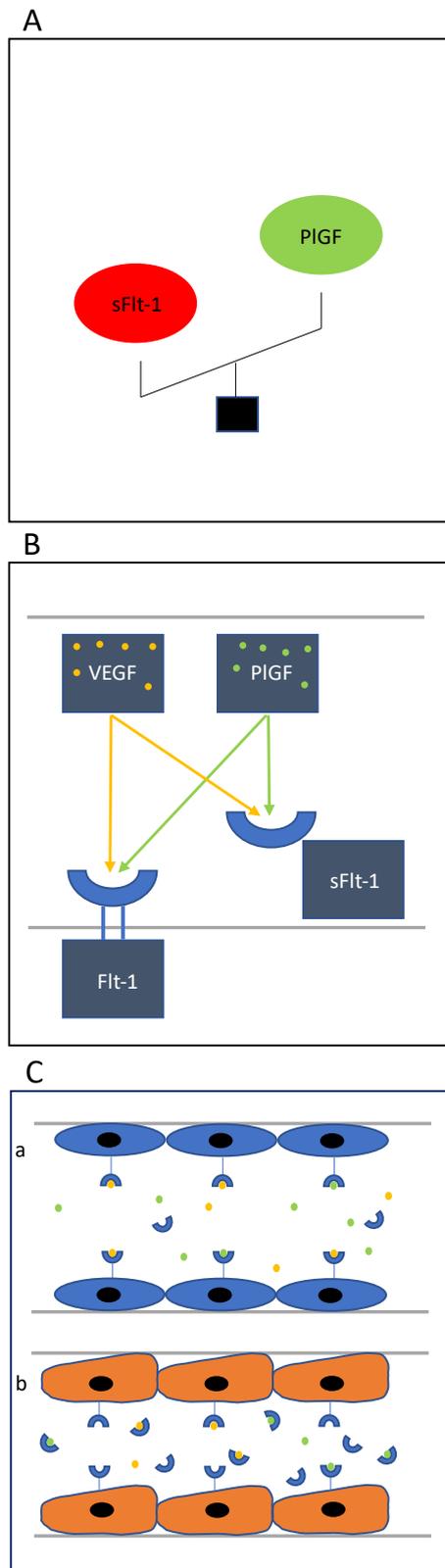


Abbildung 3: Endotheliale Dysfunktion durch angiogene Dysbalance bei Präeklampsie. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PlGF), vaskulären Wachstumsfaktor (VEGF). Die Abbildung wurde modifiziert nach Verlohren et al. (12).

1.1.4.5 Klinik

Die klinische Manifestation einer Präeklampsie kann sich sehr vielfältig präsentieren und multiple Organsysteme betreffen. Zu den möglichen betroffenen Organsystemen zählen unter anderem die Lunge, die Leber, das zentrale Nervensystem, die Nieren, das Gerinnungssystem und das Herz. Die Versorgung des Feten kann ebenfalls betroffen sein, sofern es präeklampsiebedingt zu einer Mangelversorgung, einem intrauterinem Fruchttod oder einer vorzeitigen Plazentalösung kommt (22).

Die mütterlichen Symptome können durch den in der Pathophysiologie beschriebenen Endothelschaden mit generalisierter Inflammation hergeleitet werden. Je nachdem, welches Organ vornehmlich betroffen ist, kann es bei einer Nierenbeteiligung neben einer Hypertonie zu einer Proteinurie und gegebenenfalls zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration kommen. Bei einer Schädigung des zentralen Nervensystems können Sehstörungen und Kopfschmerzen bis hin zum eklamptischen Anfall klinische Symptome sein. Bauchschmerzen und eine erhöhte Konzentration der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) weisen auf eine Schädigung der Leber hin, die zu der Entwicklung eines HELLP-Syndroms führen kann.

Nicht das Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung selbst beeinflusst maßgeblich den Schwangerschaftsausgang, sondern die daraus resultierenden möglichen Komplikationen (adverse outcomes, AO). Zu den maternalen präeklampsieassoziierten Komplikationen zählen die zerebrale Blutung, das HELLP-Syndrom (Kapitel 1.1.5), das Lungenödem, das Nierenversagen, die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), die Eklampsie (Kapitel 1.1.6) und der mütterliche Tod. Die iatrogene Frühgeburt, die vorzeitige Plazentalösung und der kindliche Tod umfassen die fetalen und neonatalen präeklampsieassoziierten Komplikationen (23).

Symptome und Komplikationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst und Abbildung 4 stellt das Zusammenspiel zwischen der Mutter, dem Fetus und der Plazenta graphisch dar.

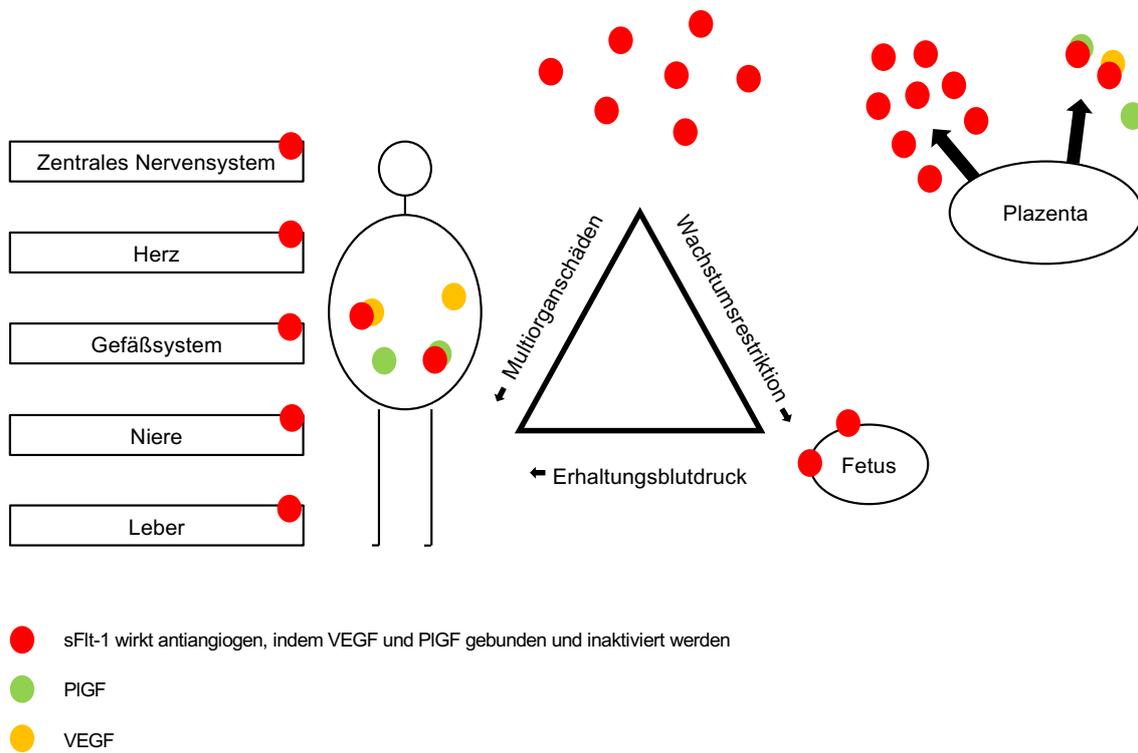


Abbildung 4: Auswirkungen der angiogenen Dysbalance auf verschiedene Organsysteme. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), vaskulären Wachstumsfaktor (VEGF).

Klinik der Präeklampsie

Symptome und Zeichen:

- Bluthochdruck und Proteinurie
- Dauerhafte starke Kopfschmerzen
- Dauerhafte neuaufgetretene Oberbauchschmerzen
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen und Diplopie)
- Übelkeit und Erbrechen
- Ödeme der Hände, der Füße oder des Gesichts
- Anstieg des Serumkreatinins ($> 1,2 \text{ mg/dl}$)
- Reduktion der Thrombozytenanzahl $< 100.000/\mu\text{l}$
- Anzeichen für eine mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Erhöhte Konzentration der Leberenzyme AST und/oder ALT

Komplikationen:

- Zentrales Nervensystem
 - Eklampsie
 - Intrazerebrale Blutungen
 - Hirnödem
- Niere
 - Nierenversagen
- Respiratorische System
 - Lungenödem
- Leber
 - HELLP-Syndrom
 - Leberhämatom
- Gerinnungssystem
 - Disseminierte intravasale Koagulopathie
 - Mikroangiopathische Hämolyse
- Fetus
 - Tod
 - Intrauterine Wachstumsrestriktion
 - Frühgeburt
 - Vorzeitige Plazentalösung

Tabelle 2: Klinik der Präeklampsie. AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase). Die Tabelle wurde modifiziert nach Duley (6).

1.1.4.5.1 IUGR

IUGR bedeutet intrauterine growth restriction (IUGR), also die intrauterine Wachstumsrestriktion und kann isoliert oder als Komplikation der Präeklampsie auftreten. Die Leitlinie der DGGG für IUGR definiert die Erkrankung durch ein in utero geschätztes Gewicht < der 10. Perzentile und/oder einem Wachstumsstillstand im Verlauf der Schwangerschaft. Zusätzlich dazu muss eine pathologische Dopplersonographie der Arteria (A.) umbilicalis oder der Arteriae (Aa.) uterinae oder ein Oligohydramnion vorliegen (24). Eine IUGR kann demnach auch vorliegen, wenn das Geburtsgewicht des Kindes oberhalb der 10. Perzentile liegt (25). Schätzungsweise sind 50 – 70% der geborenen Kinder, deren Geburtsgewicht sich unterhalb der 10. Perzentile befindet, unauffällig entwickelte Kinder, die ihr Wachstumspotential erfüllen (sogenannte SGA-Babys, small-for-gestational-age). Diese haben keine plazentare Dysfunktion (26).

1.1.4.6 Screening

Aufgrund der schwerwiegenden möglichen Komplikationen einer Präeklampsie für Mutter und Kind besteht ein großes klinisches Interesse darin, eine Präeklampsie und präeklampsieassoziierte Komplikationen möglichst frühzeitig zu detektieren.

Ein Test zur sensitiven und spezifischen Erkennung einer Präeklampsie ist aktuell im ersten Trimenon nicht vorhanden. Mithilfe eines Multimarkermodells unter Einbeziehung der Anamnese, der Risikofaktoren, des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie biochemischer Marker und dopplersonographischer Untersuchungen kann aber das Risiko eingeschätzt werden, an einer Präeklampsie zu erkranken. Dadurch kann, in etwa 75% der Fälle, eine frühzeitige Präeklampsie erkannt werden, bei einer falsch positiven Rate von 10% (27).

Während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft umfasst das Routinescreening in Deutschland bisher bei jeder Untersuchung regelmäßige Blutdruckmessungen und Bestimmungen der Proteinkonzentration im Urin. Dies erfolgt auf Grundlage der Mutterschaftsrichtlinien (28).

Auf die Prädiktion der Präeklampsie und präeklampsieassoziiierter Komplikationen durch die antiangiogenen und angiogenen Parameter sFlt-1 und PlGF und auf die Prädiktion mithilfe Multimarkermodelle wird in Kapitel 1.1.4.7 eingegangen. Als weitere prädiktive

angiogene Marker für die Vorhersage von präeklampsieassoziierten Komplikationen wurden lösliches Endoglin und die alleinige PlGF-Konzentration beschrieben (29–32). Nach der Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, werden laborparametrische Tests zur Früherkennung der Präeklampsie bei symptomfreien Patientinnen derzeit nicht empfohlen. Bei Krankheitsverdacht können sie jedoch unterstützend und ergänzend zur klinischen Untersuchung, zur Festigung oder zum Ausschluss der Diagnose verwendet werden (2).

Seit Oktober 2019 werden die Kosten für die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten bei Patientinnen mit Verdacht auf Präeklampsie ab der 24. Schwangerschaftswoche von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (33).

1.1.4.7 Diagnostik

Für die Blutdruckmessung wird die indirekte, sphygmomanometrische Methode nach Riva-Rocci mit der Auskultation der Korotkoff-Geräusche verwendet. Außerdem können automatische Handgelenkmessgeräte im privaten Umfeld verwendet werden, welche jedoch im Vergleich zu den Oberarmmessungen ungenauer sind (2).

Die Blutdruckmessung wird erst nach einer Ruhephase durchgeführt. Außerdem muss auf die richtige Blutdruckmanschettengröße geachtet werden. Es wird empfohlen, die Messung mindestens einmal an beiden Armen durchzuführen und mindestens einmal zu wiederholen (2,34).

Die Proteinurie kann mittels Urin-Streifentests begutachtet werden. Zur weiteren Abschätzung der Proteinurie sollte der Protein-Kreatinin-Quotient oder die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden (2,35–37). Eine Proteinurie, die vor der 20. Schwangerschaftswoche beschrieben wird, weist auf eine bereits bestehende Nierenerkrankung hin (38).

Die den möglicherweise beteiligten Organsystemen entsprechenden veränderten Laborparameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst und sollten bei Verdacht auf eine Präeklampsie bestimmt werden (39,40). Neben den klassischen Parametern wurde der sFlt-1/PlGF-Quotient bei Verdacht auf eine Präeklampsie in der Routinediagnostik etabliert (23).

Laborparameter:	
Hämoglobin in g/dl	> 13
Hämatokrit in %	> 38
Thrombozyten in Gpt/l	< 100
GPT (ALT)	≥ 2-fache des Referenzbereichs
GOT (AST)	≥ 2-fache des Referenzbereichs
Harnsäure in mg/dl	> 5.9
Kreatinin in mg/dl	≥ 0.9
Eiweiß im 24h-Urin in mg	≥ 300
sFlt-1/PIGF-Quotient	> 85

Tabelle 3: Laborparameter hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Lösliche fms-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Aspartat-Aminotransferase (AST). Die Tabelle wurde modifiziert nach der deutschen Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (2).

1.1.4.7.1 sFlt-1/PIGF

In zahlreichen Studien wurde bereits beschrieben, dass die Konzentration für sFlt-1 bei Präeklampsiepatientinnen erhöht und die PIGF-Konzentration erniedrigt ist (19,41–43). Der sFlt-1/PIGF-Quotient kann sowohl für die Diagnose als auch für die Prädiktion der Präeklampsie und präeklampsieassoziierten Komplikationen verwendet werden.

Aufgrund der variablen klinischen Manifestation ist es von großer Bedeutung, die Diagnose der Präeklampsie frühzeitig zu stellen. Neben der Messung des Blutdruckes und der Proteinurie konnte gezeigt werden, dass Abweichungen in der Serumkonzentration der angiogenen und antiangiogenen Faktoren ebenfalls für die

Diagnose der Präeklampsie eine wichtige Rolle spielen (44). So deutet eine erhöhte Konzentration von sFlt-1 und eine erniedrigte Konzentration von PIGF auf eine Präeklampsie hin (41,45,46). Es wurde gezeigt, dass die sFlt-1-Konzentration bereits 5 Wochen vor dem Beginn der Präeklampsie ansteigt. Gleichzeitig war eine Abnahme der PIGF Expression ab der 13. – 16. Schwangerschaftswoche zu verzeichnen (41,47,48). Dieser Zusammenhang zeigt, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient für die Diagnosestellung einer Präeklampsie hilfreich sein kann.

Die PROGNOSIS Studie (prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia) ist eine weltweite, prospektive, multizentrische Studie, die die Verwendung des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die kurzfristige Vorhersage einer Präeklampsie untersuchte. Es konnte gezeigt werden, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient die Entwicklung einer Präeklampsie bei bestehenden Verdachtssymptomen mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann. Ein cut-off-Wert von < 38 kann verwendet werden, um die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von einer Woche mit einem negativ prädiktiven Wert von 99.3% auszuschließen. Der positive prädiktive Wert für die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von 4 Wochen lag bei 36.7% (49).

Neben der Prädiktion der Diagnose einer Präeklampsie selbst besitzt die Prädiktion präeklampsieassoziierter Komplikationen einen hohen Stellenwert für klinische Entscheidungen. Die PROGNOSIS Studie zeigte zusätzlich, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient > 38 bei Frauen mit Verdacht auf eine Präeklampsie mit einer verkürzten verbleibenden Schwangerschaftsdauer assoziiert ist (50). Außerdem haben weitere Studien dargelegt, dass ein sFlt-1/PIGF-Quotient von > 85 in der Lage ist, eine Präeklampsie und auch klinische Komplikationen mit hoher Sensitivität und Spezifität vorherzusagen (39,44).

Mehrere Studien beschrieben außerdem, dass der sFlt-1/PIGF-Quotient das zirkulierende angiogene Gleichgewicht widerspiegelt und mit dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung korreliert (51–54).

Rana et al. evaluierten in ihrer Studie den Wert 85 des sFlt-1/PIGF-Quotienten für die Vorhersage von präeklampsieassozierten Komplikationen und konnten zeigen, dass dieser präeklampsieassoziierte Komplikationen innerhalb von 2 Wochen vorhersagen kann (39).

Demnach konnte gezeigt werden, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient eine klinische Aussagekraft sowohl für die Prädiktion einer Präeklampsie als auch für die Prädiktion präeklampsieassoziierter Komplikationen hat.

Der sFlt-1/PlGF-Quotient und die beiden Grenzwerte 38 und 85 gehören in Deutschland zu den klinischen Routineparametern bei Präeklampsiepatientinnen.

1.1.4.7.2 Dopplersonographische Untersuchung

Diagnostisch kann auch die Dopplersonographie der Aa. uterinae Hinweise für die Entwicklung einer Präeklampsie geben (3).

Die Messung des mittleren Pulsatilitäts-Index (PI) ist, mit einer Sensitivität von bis zu 93%, der beste Parameter, um im zweiten Trimenon eine Präeklampsie vorherzusagen (55–57). In einer Population von Patientinnen mit einem geringen Risikoprofil betrug die Sensitivität der Untersuchung der Aa. uterinae jedoch nur 43% (58).

1.1.4.8 Therapie und Prävention

Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie liegt in der Schwangerschaftsbeendigung (2).

Die prospektive Multicenterstudie ASPRE Trial (combined multimarker screening and randomized patient treatment with aspirin for evidence-based preeclampsia prevention) analysierte bei Frauen mit einem Risiko von $> 1:100$ für eine frühe Präeklampsie den präventiven Einfluss von Aspirin. Hierfür wurde zuerst eine Risikoevaluation durchgeführt, welche mütterliche Faktoren, den mittleren arteriellen Blutdruck, den Pulsatilitätsindex der A. uterina und die im mütterlichen Serum gemessenen Faktoren, Plasmaprotein-A und plazentarer Wachstumsfaktor, einbezog. Daraufhin erhielt eine Gruppe von der 11. – 14. bis zur 36. Schwangerschaftswoche 150 mg Aspirin pro Tag, während die andere Gruppe ein Placebo bekam. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung einer frühen, nicht aber einer späten Präeklampsie, durch die Einnahme von 150 mg/d Aspirin signifikant reduziert wurde (59).

Die beschriebene Prophylaxe ist assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz einer Präeklampsie, einer schweren Präeklampsie sowie einer kindlichen Wachstumsrestriktion und einer Frühgeburtlichkeit (60).

Die deutsche Leitlinie empfiehlt als Risikopatientinnen identifizierte Frauen ab spätestens der 16. Schwangerschaftswoche die Einnahme von 150 mg Acetylsalicylsäure pro Tag per os bis zur vollendeten 34. – 36. Schwangerschaftswoche (2,60).

Alle weiteren medikamentösen Maßnahmen dienen der Symptomkontrolle und sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Medikamentöse Therapie
<p>Antihypertensive Langzeitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none">- Alpha-Methyldopa- Nifedipin retard- Metoprolol
<p>Antihypertensive Notfalltherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">- Urapidil- Nifedipin- Dihydralazin
<p>Antikonvulsive Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">- Magnesiumsulfat

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Die Tabelle wurde modifiziert nach der deutschen Leitlinie der DGGG für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (2).

Demnach müssen die maternalen und fetalen Komplikationen gegeneinander abgewogen werden, wobei letztendlich die Beherrschung maternaler Komplikationen durch iatrogen bedingte Frühgeburten gelingt.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt die Beendigung der Schwangerschaft bei Präeklampsiepatientinnen nach der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche. Bei einer schweren Präeklampsie wird die Schwangerschaftsbeendigung auch zwischen der vollendeten 34. und 37. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bis zur vollendeten 34. Schwangerschaftswoche ist ein konservatives Vorgehen indiziert, wenn es nach Risikoevaluation vertretbar ist (2).

Außerdem kann bei klinisch stabilem mütterlichen und kindlichen Zustand eine vaginale Geburt durchgeführt werden (61).

1.1.5 HELLP-Syndrom

Die Abkürzung HELLP-Syndrom steht für haemolysis (Hämolyse), elevated liver enzymes (erhöhte Leberenzyme) und low platelet count (geringe Thrombozytenzahl) und wird von der Leitlinie der DGGG ebenfalls in die Gruppe der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit aufgefasst (2). Die Inzidenz des HELLP-Syndroms beträgt 0,5 – 0,9% aller Schwangeren und 10 – 20% bei Schwangeren, die an einer schweren Präeklampsie erkrankt sind. Es tritt besonders häufig zwischen der 27. und 37. Schwangerschaftswoche auf (62). In ungefähr 70% der Fälle entwickelt sich das HELLP-Syndrom vor der Entbindung und bei 30% ist eine Entwicklung nach der Geburt beobachtet worden (63).

Frauen, die an einem HELLP-Syndrom erkrankt sind, haben ein bis zu 20% erhöhtes Risiko, in einer folgenden Schwangerschaft erneut an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung zu erkranken. Das Risiko, bei einer weiteren Schwangerschaft erneut ein HELLP-Syndrom zu entwickeln, beträgt 2 – 19% (64).

1.1.6 Eklampsie

Schließlich nimmt die Leitlinie der DGGG noch die Eklampsie zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit auf. Die Eklampsie ist als Komplikation der Präeklampsie definiert. Sie zeichnet sich durch das Auftreten von tonisch-klonischen Krampfanfällen aus, für die keine kausale neurologische Ursache eruierbar ist (2). Nach einer Studie aus dem Vereinigten Königreich wiesen die meisten Patientinnen in der Woche vor dem eklamptischen Ereignis unter anderem Symptome wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, Hypertonie und Proteinurie auf. 21% der Frauen zeigten jedoch in der Woche vor dem Ereignis keine klinischen Symptome (65). In Europa tritt eine Eklampsie jedoch selten auf. In der Literatur sind 2 – 3 Fälle/10.000 Geburten beschrieben (6).

1.2 Hyponatriämie

1.2.1 Definition und Pathophysiologie

Die Hyponatriämie zählt zu den häufigsten Elektrolytentgleisungen (66). Bei nicht schwangeren Frauen liegt der Referenzbereich zwischen 136 – 146 mmol/l.

Die Einteilung einer Hyponatriämie erfolgt unter anderem nach dem Schweregrad und dem zeitlichen Auftreten. So wird sie zum einen in eine milde (130 – 135 mmol/l), eine mäßige (< 130 mmol/l) und eine schwere Form (< 120 mmol/l) eingeteilt (67). Zum anderen kann sie in eine akute (< 48 Stunden) und eine chronische Hyponatriämie (> 48 Stunden) gegliedert werden. Grundlage der zeitlichen Einteilung ist, dass das Gehirn beim Auftreten einer Hyponatriämie versucht, die Anzahl osmotisch aktiver Partikel zu verringern, um das normale Hirnvolumen wiederherzustellen. Dieser Prozess dauert in der Regel 24 – 48 Stunden, weshalb bei einer Dauer von > 48 Stunden von einer chronischen Hyponatriämie gesprochen wird (68).

Hadlow et al. und Abbassi-Ghanavati et al. beschrieben, dass die Natriumkonzentration während der Schwangerschaft ungefähr 2 – 5 mmol/l geringer ist (69,70). Aufgrund einer erhöhten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH), kann ein Absinken der Natriumkonzentration von circa 5 mmol/l während der Schwangerschaft physiologisch sein (71). Die aktuelle Studienlage zur Natriumkonzentration während der Schwangerschaft ist jedoch spärlich.

Pathophysiologisch ist zu beachten, dass bei einer Hyponatriämie meistens keine Veränderung der Natriumkonzentration im Körper vorliegt, sondern eine Störung im Wasserhaushalt, die eine Hyponatriämie bedingt (66). Die Entstehung einer Hyponatriämie kann viele unterschiedliche Genesen haben (Kapitel 1.2.3). Die physiologischen Regulationsmechanismen der Wasserhomöostase werden in Kapitel 1.2.2 erläutert.

1.2.2 Regulation des Wasserhaushaltes

Physiologischerweise ist die Plasmaosmolalität durch das Zusammenspiel von Sekretion und Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) und dem Durstgefühl reguliert. ADH vermittelt eine vermehrte Rückresorption von Wasser aus dem Urin, während das Durstgefühl eine Wasseraufnahme fördert. Sobald sich die Plasmaosmolalität ändert, wird dies von speziellen Rezeptoren im Hypothalamus wahrgenommen. Steigt die Osmolalität, wird die Synthese des ADHs stimuliert (1.2.2.1). Gleichzeitig wird im zerebralen Cortex das Durstzentrum stimuliert, wodurch es zu einer Förderung der Wasseraufnahme kommt. Diese beiden Mechanismen führen zu einem Anstieg des Wassergehaltes und einer Normalisierung der Plasmaosmolalität (72). Abbildung 5 veranschaulicht die Wasserhomöostase.

Wasserhomöostase

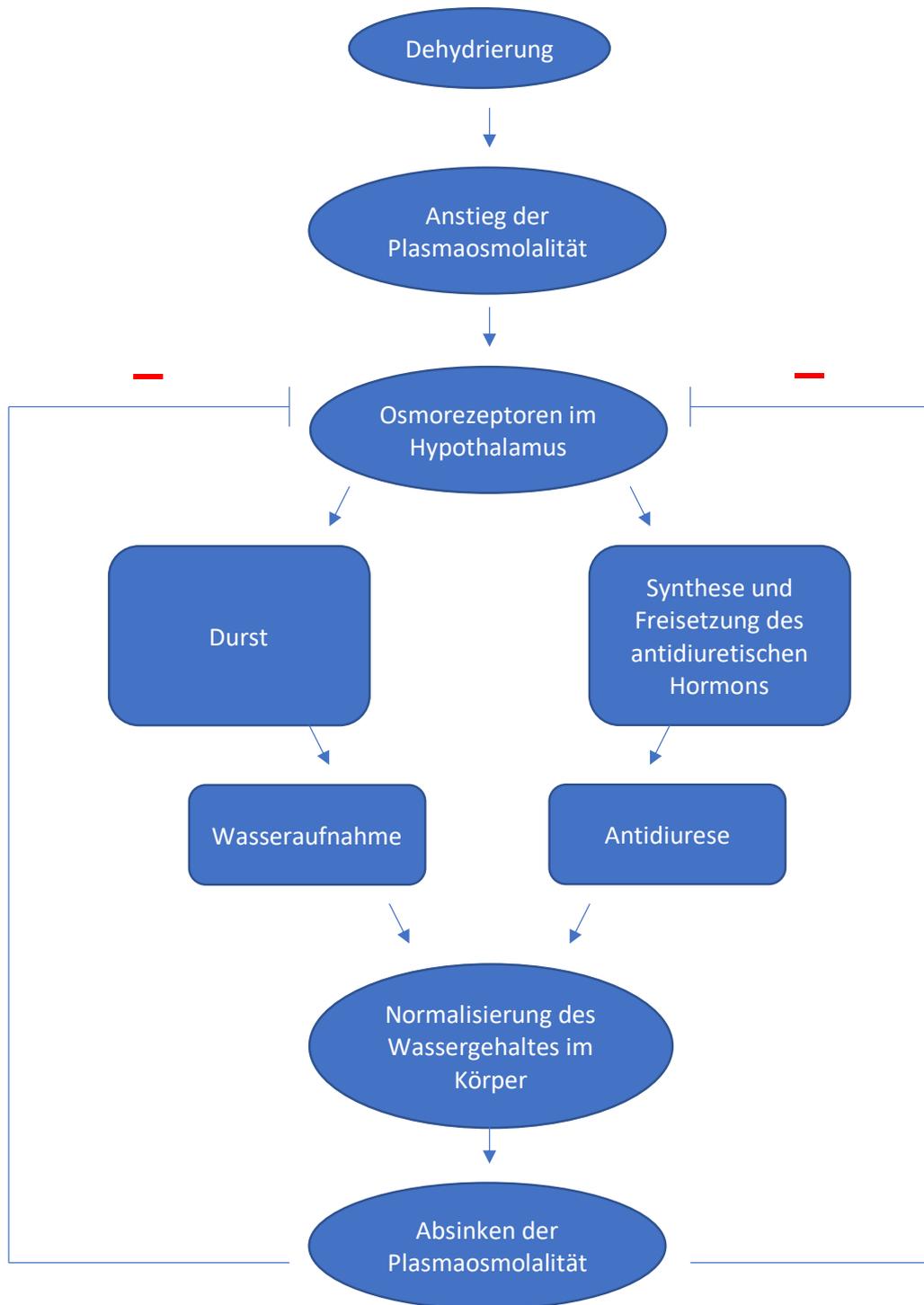


Abbildung 5: Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes. Die Abbildung wurde modifiziert nach Hannon et al. (72).

1.2.2.1 Wasserhaushalt und Natrium

Natrium ist das wichtigste Kation im Extrazellulärraum und hat einen starken Einfluss auf die Osmolalität und das Extrazellulärvolumen. Eine Änderung der Serumosmolalität ist in der Regel assoziiert mit einer Änderung der Natriumkonzentration (68). Um eine normale Natriumkonzentration zu gewährleisten, spielen zwei regulatorische Stellgrößen eine wichtige Rolle: die Wasserzufuhr und das ADH. Mithilfe des ADHs wird vermehrt Wasser aus dem distalen Tubulus der Niere rückresorbiert. Eine ADH-Ausschüttung kann osmotisch und nicht-osmotisch bedingt sein. Eine osmotische Freisetzung wird veranlasst, wenn die Serum-Osmolalität ansteigt, während eine nicht-osmotische Ausschüttung unter anderem durch ein vermindertes Plasmavolumen oder eine Hypotonie verursacht werden kann (66,73).

Abbildung 6 veranschaulicht die Wirkung des ADHs. Wenn es zu einem Anstieg der Natriumkonzentration und dadurch zu einer Steigerung der Serum-Osmolalität kommt, folgt die ADH-Freisetzung. ADH bewirkt nun über verschiedene Schritte, dass die in Vesikeln gespeicherten Aquaporine 2 in die apikale Membran des Sammelrohrepithels eingebaut werden. Hierdurch kommt es zu einer gesteigerten Rückresorption von Wasser aus dem Urin (72).

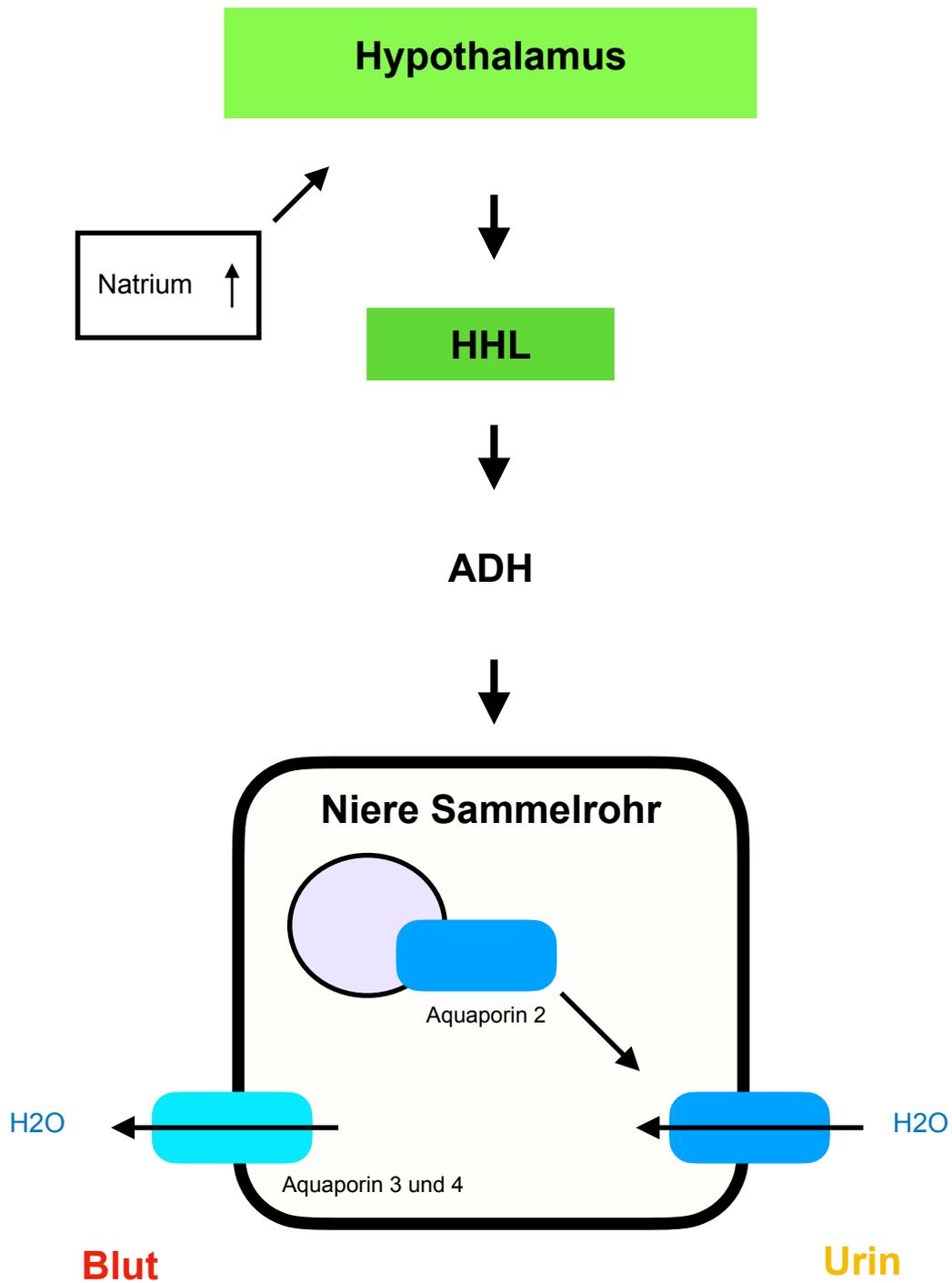


Abbildung 6: Wirkmechanismus von ADH. Hypophysenhinterlappen (HHL), Antidiuretisches Hormon (ADH). Die Abbildung wurde modifiziert nach Püschel (74).

1.2.3 Hyponatriämieformen

Eine Einteilung der Hyponatriämie kann anhand der Serumsmolalität und der Flüssigkeitsvolumina erfolgen.

Wie in Abbildung 7 veranschaulicht, kann die Hyponatriämie in eine hypotonische, eine isotonische und eine hypertontische Hyponatriämie eingeteilt werden.

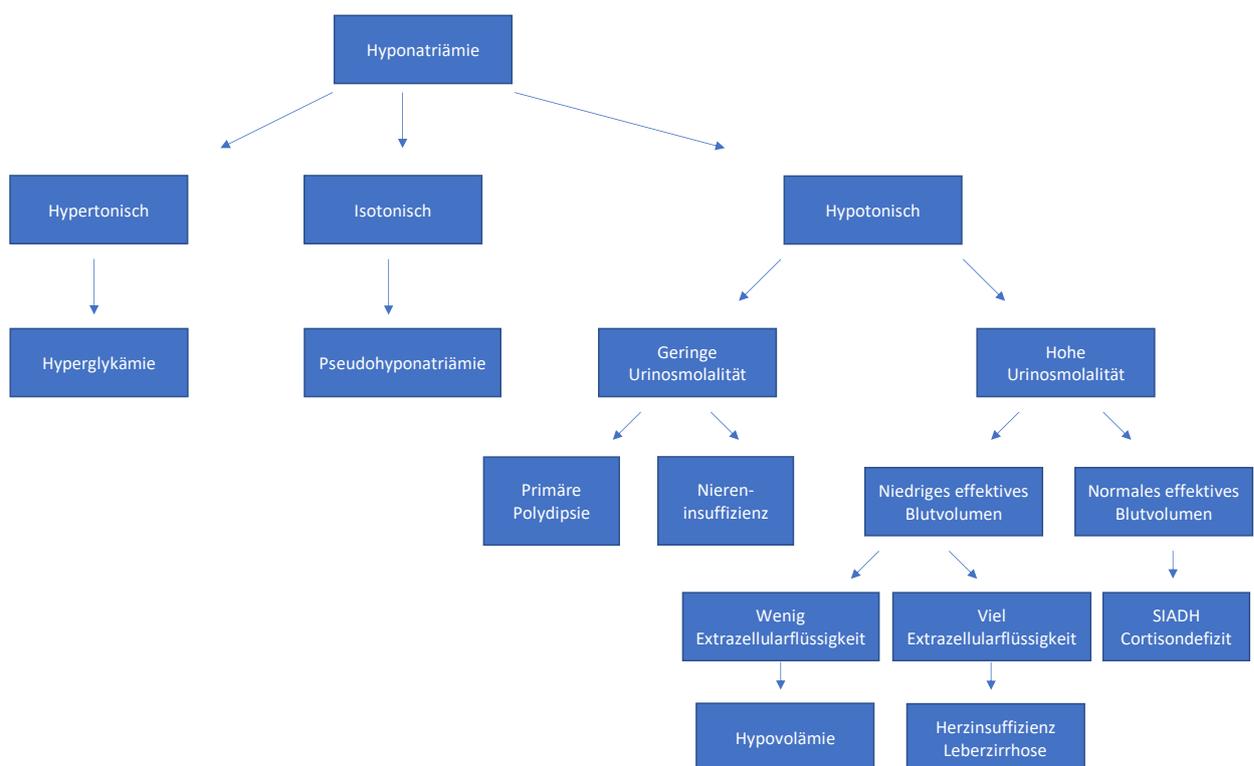


Abbildung 7: Einteilung der Hyponatriämie anhand der Serumsmolalität. Die Abbildung wurde modifiziert nach Rondon-Berrios et al. (75).

1.2.3.1 Hypertonische Hyponatriämie

Die Hyperglykämie kann als klassisches Beispiel für die Entstehung einer hypertonen Hyponatriämie angesehen werden. Aufgrund der Hyperosmolalität kommt es zu einem vermehrten Austritt von Flüssigkeit von intrazellulär nach extrazellulär. Die Flüssigkeit verdünnt die extrazelluläre Natriumkonzentration und führt zu einer Hyponatriämie (66,75).

1.2.3.2 Isotonische Hyponatriämie

Bei der isotonischen Hyponatriämie ist die Serumosmolalität normal. Sie kann beispielsweise durch eine Pseudohyponatriämie verursacht sein. Hierbei handelt es sich um ein Laborartefakt. Dieser kann unter Umständen im Labor auftreten, wenn die indirekte Methode des Prinzips der Ionen-selektive Elektrode angewendet wird (66,75).

1.2.3.3 Hypotonische Hyponatriämie

Die hypotone Hyponatriämie kann nun weiter anhand der Flüssigkeitsvolumina unterteilt werden. Dineen et al. unterteilen die hypotonische Hyponatriämie in eine hypovolämische, hypervolämische und euvolämische Hyponatriämie (66). Die Unterteilung der hypotonen Hyponatriämie kann bereits Abbildung 7 entnommen werden. Abbildung 8 veranschaulicht ebenfalls die Einteilung der hypotonen Hyponatriämie anhand der Flüssigkeitsvolumina und legt mögliche Ursachen dar. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der einzelnen Ursachen für die Entstehung von Hyponatriämien können sehr vielfältig und komplex sein. Auf diese wird im Verlauf der vorliegenden Arbeit nicht genauer eingegangen.

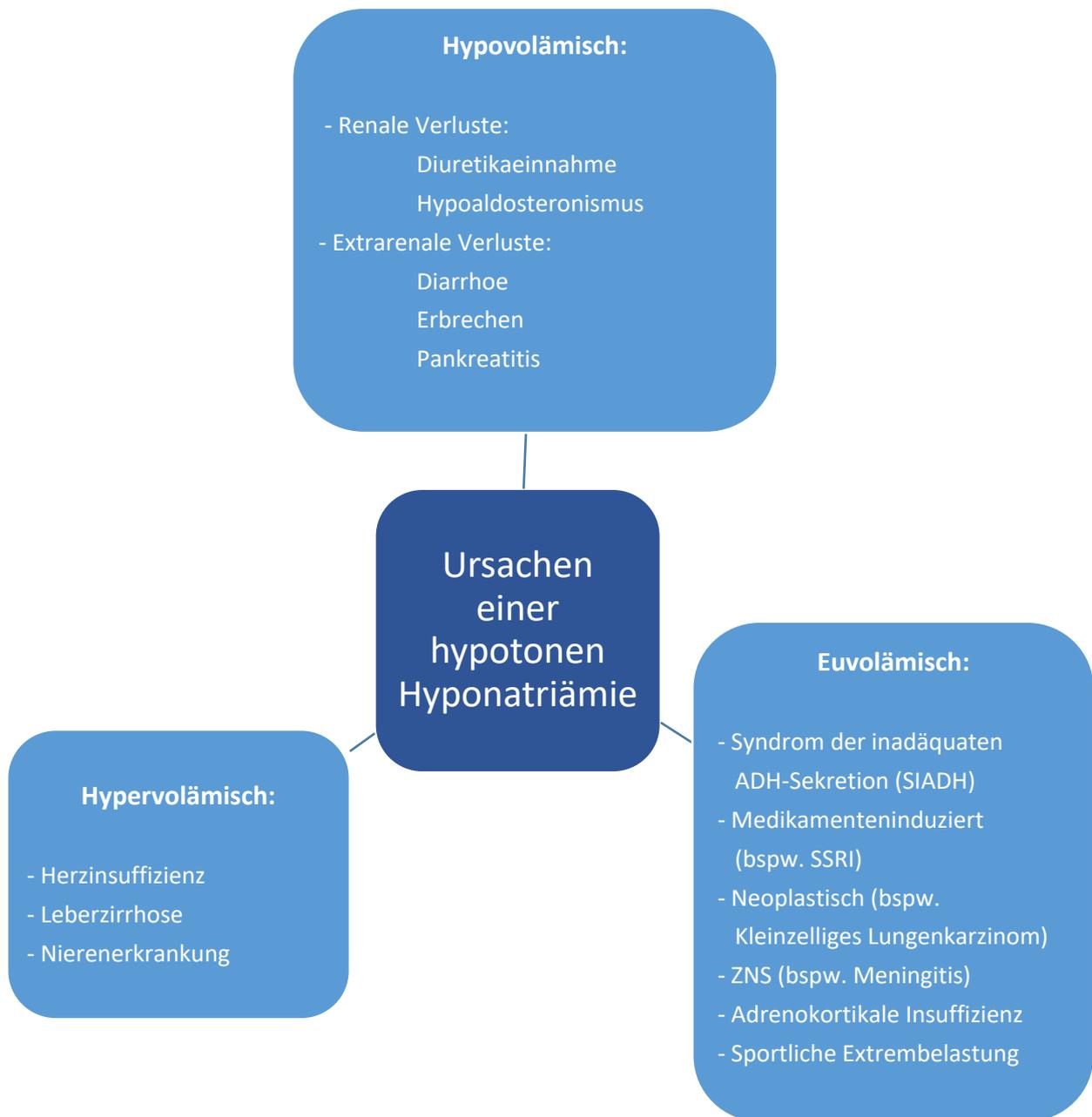


Abbildung 8: Ursachen der hypotonen Hyponatriämie. Beispielsweise (bspw.), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Zentrales Nervensystem (ZNS). Die Abbildung wurde modifiziert nach Wakil et al. (76).

1.2.3.3.1 Hypotone hypovolämische Hyponatriämie

Eine hypotone hypovolämische Hyponatriämie tritt auf, wenn sowohl der Wassergehalt als auch die Natriumkonzentration im Körper erniedrigt sind, wobei ein relativer Überschuss an Natriumverlust besteht. Bei der hypovolämischen Hyponatriämie kann zwischen einem renalen und einem extrarenalen Natriumverlust unterschieden werden. Der renale Salzverlust kann beispielsweise durch die Einnahme von Diuretika oder durch einen Hypoaldosteronismus verursacht sein. Thiaziddiuretika sind dabei generell der häufigste Grund für eine medikamenteninduzierte Hyponatriämie, die eine Krankenhauseinweisung erfordert. Bei extrarenalen Verlusten können unter anderem Diarrhoe, Erbrechen oder eine Pankreatitis ursächlich sein (66,77). Wenn eine Natriumkonzentration von < 20 mmol/l im Urin gemessen wird, ist dies eher ein Indiz für eine extrarenale Ursache der hypovolämischen Hyponatriämie. Sollte die Natriumkonzentration im Urin jedoch > 20 mmol/l sein, ist eine renale Ursache wahrscheinlicher (77).

1.2.3.3.2 Hypotone euvolämische Hyponatriämie

Die hypotone euvolämische Hyponatriämie wird durch eine relative Zunahme des Wassergehalts im Körper verursacht. Sie ist häufig eine Folge der ADH-vermittelten Wasserretention. Die häufigste Ursache einer hypotonen euvolämischen Hyponatriämie ist das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Differentialdiagnostisch kann beispielsweise auch eine Glukokortikoiddefizienz aufgrund einer sekundären Nebenniereninsuffizienz zu einer euvolämischen Hyponatriämie führen (66,77,78). Das SIADH ist zusätzlich gekennzeichnet durch eine Natriumkonzentration im Urin von > 30 mmol/l und einer Urinosmolalität > 100 mOsm/kg (66,68).

1.2.3.3.3 Hypotone hypervolämische Hyponatriämie

Bei der hypotonen hypervolämischen Hyponatriämie kommt es sowohl zu einem Anstieg des Wassergehaltes als auch zu einem Anstieg der Natriumkonzentration im Körper. Hierbei liegt ein Überschuss des Wassergehaltes vor, was zu einer Verdünnungshyponatriämie führen kann (66). Beispielsweise können eine Leberzirrhose

oder eine Herzinsuffizienz über unterschiedliche Pathomechanismen zu einer erhöhten Aktivität von ADH führen und dadurch eine hypotone hypervolämische Hyponatriämie verursachen (66,79,80).

1.2.4 Klinik

Die Symptome einer Hyponatriämie können von einer milden, nicht spezifischen bis hin zu einer schweren oder sogar lebensbedrohlichen Ausprägung variieren. Die schwerwiegenden Symptome werden bedingt durch ein Hirnödem und den dadurch resultierenden steigenden intrakraniellen Druck. Die Schwellung der Hirnzellen wird aufgrund des osmotischen Gradienten durch die vermehrte Diffusion von Flüssigkeit aus dem Extrazellularraum in den Intrazellularraum verursacht. Dies tritt besonders auf, wenn es sich um eine akute Hyponatriämie handelt, da die zerebralen Regulationsmechanismen nicht so schnell greifen. Zu den mäßigen Symptomen zählen unter anderem Übelkeit und Kopfschmerzen, während bei schwerer Symptomatik zusätzlich noch Erbrechen, kardiorespiratorische Störungen, Somnolenz bis hin zum Koma und Krampfanfälle auftreten können (68).

Die chronische Hyponatriämie ist häufig asymptomatisch, kann jedoch durch eine Sturzneigung aufgrund von Gangstörungen und Aufmerksamkeitsstörungen gekennzeichnet sein (81).

1.2.5 Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Ätiologie der Hyponatriämie, da unterschiedliche Pathomechanismen für die Entstehung einer Hyponatriämie verantwortlich sein können. Bei schwerer Symptomatik sollten die Patienten, unabhängig davon, ob sie unter einer akuten oder chronischen Hyponatriämie leiden, intravenös mit einer 150 ml hypertonen Natriumchloridinfusion 3% behandelt werden. Daraufhin sollte nach 20 Minuten eine laborchemische Kontrolle der Natriumkonzentrationen stattfinden. Abhängig vom jeweiligen Ergebnis ist eine Wiederholung der Infusion indiziert. Eine Flüssigkeitsrestriktion wird therapeutisch empfohlen, wenn die Patienten unter einer chronischen Hyponatriämie leiden, die durch ein erhöhtes extrazelluläres Volumen verursacht wird (68). Außerdem ist es besonders wichtig zu beachten, dass beim

Vorliegen einer chronischen Hyponatriämie die Serumnatriumkonzentration nicht über 6mmol/l/24Stunden ansteigen sollte. Bei einer zu schnellen Steigerung der Natriumkonzentration, besteht die Gefahr der Entwicklung eines osmotisch demyelinisierenden Syndroms, welches zu einer pontinen Myelinolyse führen kann (77).

1.2.6 SIADH

Normalerweise ist die Ausschüttung des ADHs abhängig von der Serumosmolalität und dem zirkulierenden Plasmavolumen. Beim SIADH jedoch kommt es unabhängig von diesen beiden Stellgrößen zu einer Ausschüttung des ADHs. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Wasser aus dem distalen Tubulussystem rückresorbiert wird, was wiederum aufgrund des Einbaus von Aquaporin-2-Kanälen in die apikale Membran des distalen Tubulus geschieht (Abbildung 6).

Für die gesteigerte Freisetzung von ADH können verschiedene Ursachen vorliegen. Einerseits kann eine gesteigerte Ausschüttung aus der Hypophyse ursächlich sein. Andererseits kann die ADH-Ausschüttung durch ektope Produktion hervorgerufen werden. Die vermehrte Freisetzung kann unter anderem tumorbedingt, durch Lungenerkrankungen, das zentrale Nervensystem sowie medikamentenassoziiert verursacht werden (82). Folgende Kriterien müssen für die Diagnosestellung erfüllt sein: Serumosmolalität < 275 mOsm/kg, Urinosmolalität > 100 mOsm/kg, klinische Normovolämie, eine Natriumkonzentration im Urin von > 30mmol/l bei normaler Salz- und Wasseraufnahme sowie der Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz, einer Hypothyreose und einer Niereninsuffizienz (68).

Das SIADH wird durch eine Trinkmengenbeschränkung und die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache therapiert. Die Flüssigkeitszufuhr sollte auf 500 ml/d unterhalb des durchschnittlichen täglichen Urinvolumens liegen. Eine akut symptomatische Hyponatriämie wird vorzugsweise mit einer hypertonen Kochsalzlösung behandelt (68,83).

1.2.7 Hyponatriämie und Schwangerschaft

Physiologischerweise nimmt die Serumsmolalität am Anfang der Schwangerschaft ab und bleibt bis zur Geburt erniedrigt (69,70,84). Hadlow et al. zeigten in ihrer Studie, dass im Verlauf der Schwangerschaft keine signifikanten Veränderungen der Natriumkonzentration auftreten (Abbildung 9) (69). Jedoch ist die Studienlage dazu sehr gering.

Außerdem haben Davison et al. gezeigt, dass die ADH-Konzentration während der Schwangerschaft erhöht ist (85). Aufgrund der veränderten Serumsmolalität und Wasserzusammensetzung während der Schwangerschaft können Natriumwerte bis zu 130 mmol/l physiologisch sein (86).

Beim Vorliegen einer schwerwiegenden Hyponatriämie besteht jedoch sowohl für das Kind als auch für die Mutter das Risiko, Komplikationen zu entwickeln. Da sich die Wasserkonzentrationen schnell über die Plazenta ausgleichen, führt eine mütterliche Hyponatriämie auch zu einer kindlichen Hyponatriämie, wobei die Schwere mit dem mütterlichen Defizit korreliert. Bei dem Fetus kann eine schwere Hyponatriämie zu einem Hirnödem, einer respiratorischen Störung oder einer Hyperbilirubinämie führen (87).

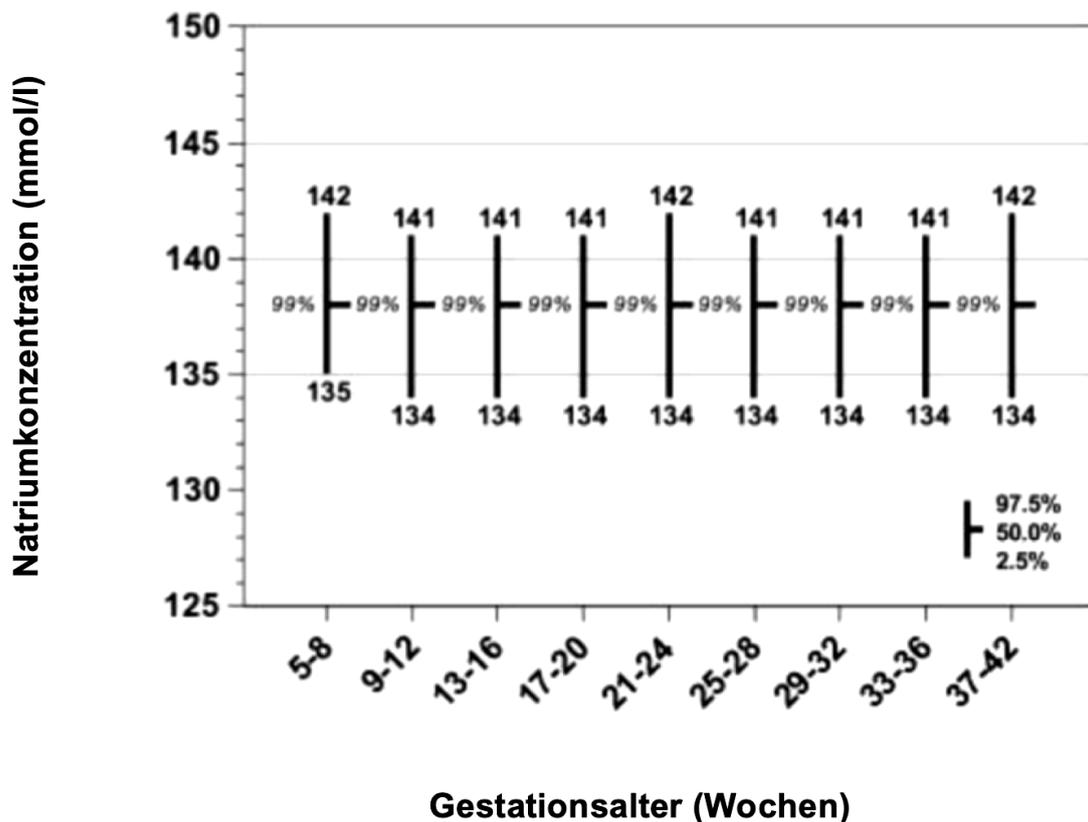


Abbildung 9: Natriumkonzentration während der Schwangerschaft. Mit freundlicher Genehmigung der AACB wurde die Abbildung modifiziert nach Hadlow et al. (69).

1.2.8 Hyponatriämie und Präeklampsie

Ein Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und Präeklampsie wurde in der Literatur bisher nur in Fallberichten und wenigen retrospektiven Studien beschrieben. Pu et al. fassten in einem Zeitraum zwischen 1987 und 2019 22 beschriebene Fälle zusammen, ebenso wie Grimmet et al. 2019 (88,89). Powel et al. berichteten in ihrer Studie von insgesamt 18 Veröffentlichungen und darin beschriebenen 55 Fallberichten von Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen (90).

Razavi et al. schlussfolgerten, dass besonders bei Patientinnen mit dem Verdacht auf schwerwiegenden Komplikationen die Bestimmung der maternalen Serumnatriumkonzentration klinisch bedeutsam sein kann (91). In den internationalen

Leitlinien ist die Hyponatriämie in Bezug mit der Präeklampsie bisher jedoch nicht mitaufgefasst worden (40,92).

1.3 Herleitung der Fragestellung

Aufgrund der schwerwiegenden möglichen Komplikationen einer Präeklampsie ist es von großer Bedeutung, sowohl eine Präeklampsie als auch mögliche präeklampsieassoziierte Komplikationen frühzeitig zu detektieren und zu behandeln.

Für den sFlt-1/PIGF-Quotienten konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass er für die Erkrankung Präeklampsie einen hohen prognostischen Wert besitzt (39,41, 44–46,49,50,93,94). In Deutschland hat sich der sFlt-1/PIGF-Quotient als Routineparameter zur Vorhersage und Diagnose einer Präeklampsie bereits etabliert.

Das gemeinsame Auftreten einer Hyponatriämie und Präeklampsie in Fallberichten führte schließlich zu der vorliegenden Studie, welche eine mögliche Korrelation beider Erkrankungen untersuchte (89,91,95–105).

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Assoziation zwischen der mütterlichen Serumnatriumkonzentration vor der Geburt und der Entwicklung präeklampsieassoziiierter Komplikationen zu untersuchen (106).

Unsere Haupthypothese besagt, dass eine Assoziation zwischen einer erniedrigten Natriumkonzentration und Patientinnen vorliegt, die innerhalb von 14 Tagen schwere präeklampsiebedingte maternale oder fetale Komplikationen entwickeln (106).

Als Nebenhypothesen analysieren wir zum einen, ob die Natriumkonzentration bei Präeklampsiepatientinnen einen Einfluss auf die verbleibende Schwangerschaftsdauer besitzt. Zum anderen untersuchen wir, angesichts des prädiktiven Wertes des sFlt-1/PIGF-Quotienten für präeklampsiebedingte AOs, ob eine inverse Korrelation zwischen dem sFlt-1/PIGF-Quotienten und der Natriumkonzentration besteht (106).

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

Die Untersuchung erfolgte als retrospektive Subanalyse einer Studie, welche ursprünglich den Einfluss des sFlt-1/PIGF-Quotienten auf die Entwicklung von präeklampsieassoziierten Komplikationen erforschte (23). In dieser Untersuchung wurden alle schwangeren Frauen ≥ 18 Jahre ab 20+0 Schwangerschaftswochen mit der Erstdiagnose einer Präeklampsie oder mit Anzeichen und Symptomen einer Präeklampsie eingeschlossen, die sich von Juli 2010 bis März 2018 in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité im Campus Virchow-Klinikum und im Campus Charité Mitte vorgestellt haben. Hierbei wurden insgesamt 2629 Messungen des sFlt-1/PIGF-Quotienten von insgesamt 930 Patientinnen analysiert.

Die zusätzlichen Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren die vollständige Dokumentation des Schwangerschaftsausgangs, das Vorliegen von mindestens einer Natriumkonzentrationsmessung innerhalb von 14 Tagen zwischen Vorstellung und Entbindung sowie die gleichzeitige Erhebung des sFlt-1/PIGF-Quotienten innerhalb von 14 Tagen zur Natriumkonzentrationsbestimmung. Dadurch verblieb ein Studienkollektiv von 198 Patientinnen.

Klinische Zeichen einer Präeklampsie waren mütterliche Symptome wie ein neu manifestierter Bluthochdruck, eine neu aufgetretene Proteinurie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen, zunehmende Ödeme oder eine Gewichtszunahme (≥ 1 kg/Woche). Zusätzliche Einschlusskriterien waren der Verdacht auf Kinder, die zu klein für ihr Gestationsalter waren (SGA, small for gestational age), eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), auffällige Ergebnisse in der dopplersonographischen Untersuchung oder das Vorhandensein eines Oligohydramnions. Ausschlusskriterien waren sonomorphologische Auffälligkeiten, bekannte genetische Abnormalitäten des Fetus, bekannte HIV-Infektionen sowie ein geplanter Schwangerschaftsabbruch. Der Antrag der Studie (EA 1/252/19) wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (106).

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive real-world Studie, weshalb es kein festgelegtes Studienprotokoll gab. Demnach fand auch kein a priori Matching der Patientinnen statt und alle Patientinnen erhielten unabhängig von der Teilnahme an der Studie eine Standardbehandlung.

Die Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten mit den Datensystemen SAP (Walldorf, Deutschland) sowie Viewpoint 6 (GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland) oder aus Papierakten erhoben.

Sowohl den Patientinnen als auch den behandelnden Ärzten waren die Natriumkonzentrationen und die sFlt-1/PlGF-Quotienten bekannt. Dadurch wurden diese Parameter möglicherweise für klinische Entscheidungsfindungen miteinbezogen und könnten dadurch auch einen Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse gehabt haben (106).

2.3 Einschlusskriterien und klinische Endpunkte

Die Definition der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen richteten sich nach den ISSHP-Definitionen von 2012 (107). Eine Präeklampsie wurde durch einen neu aufgetretenen Bluthochdruck bei zuvor normotensiven Frauen definiert. Dieser konnte diagnostiziert werden, wenn jeweils mindestens zwei Messungen des diastolischen Blutdruckes ≥ 90 mmHg und des systolischen Blutdruckes ≥ 140 mmHg ergaben. Zwischen den Messungen mussten mindestens 4 Stunden liegen. Eine Proteinurie wurde diagnostiziert, wenn das Ergebnis des Urin-Messstabes in zwei Proben 2+ ergab und mindestens 6 Stunden zwischen den beiden Messungen lag. Alternativ konnte eine Proteinurie diagnostiziert werden, wenn im 24h-Urin eine Proteinkonzentration ≥ 300 mg gemessen wurde (108). Eine IUGR wurde definiert durch ein fetales Gewicht $< 10.$ Perzentile und/oder ein nicht perzentilengerechtes fetales Wachstum während der Schwangerschaft. Zusätzlich dazu musste entweder ein pathologisches Ergebnis in der dopplersonographischen Untersuchung der A. umbilicalis, der Aa. uterinae oder ein Oligohydramnion vorliegen (109).

Der Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration und einer Präeklampsie wurde durch das Vorliegen von schweren maternalen und kindlichen/neonatalen präeklampsieassoziierten Komplikationen (adverse outcome, AO) untersucht. Hierzu

zählten auf maternalen Seite das Auftreten eines HELLP-Syndroms, eines mütterlichen Nierenversagens, eines Lungenödems, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), einer Hirnblutung, einer Eklampsie oder das Versterben der Patientin. Auf fetaler/neonataler Seite wurde das Auftreten einer intraventrikulären Hirnblutung (IVH), eines Atemnotsyndroms (respiratory distress syndrom, RDS), einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), einer IUGR-/präeklampsiebedingten Entbindung vor der 34. Schwangerschaftswoche, einer vorzeitigen Plazentalösung oder des kindlichen Todes intrauterin und bis zu sieben Tage postnatal als schwere kindliche Komplikation definiert (23,106).

2.4 Messungen der Laborparameter und Ultraschalluntersuchungen

Das mütterliche Blut wurde mittels einer Venenpunktion gewonnen und zum Testen in das Routinelabor der Krankenhäuser der Charité geschickt. Für die Bestimmung der Laborparameter wurden EDTA-, Citrat-, Heparin- und Serumröhrchen verwendet.

Mithilfe des Heparinröhrchens wurde die Natrium- und die Kaliumkonzentration bestimmt. Die Messung erfolgte mit der Methode der ionenselektiven Elektrode (ISE) und wurde in mmol/l angegeben (106,110).

Das Serumröhrchen wurde für die Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen sowie die Leberenzyme AST (=ASAT=Aspartat-Aminotransferase) und ALT (=ALAT=Alanin-Aminotransferase) verwendet. Die Harnstoffkonzentration wurde photometrisch in mg/dl bestimmt und die Kreatininkonzentration wurde durch die Jaffé-Reaktion mittels eines Farbtests ermittelt und ebenfalls in mg/dl angegeben. Die Leberenzyme AST und ALT wurden mithilfe eines enzymatischen Farbtests in U/l gemessen (110).

Für die Messung der Gerinnung wurde das Citratröhrchen genutzt, womit die aPTT-Zeit und die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) ermittelt wurde. Beide Zeiten wurden durch die Methode der Kugelkoagulometrie gewonnen. Während die aPTT-Zeit in Sekunden angegeben wurde, handelte es sich bei dem Quickwert um einen Prozentwert. Gemessen wurde die Thromboplastinzeit in Sekunden, welche nun jedoch anhand einer Eichkurve in Prozent angegeben wurde (110).

Das EDTA-Röhrchen war mit dem Chelatbildner Ethylendiamintetraacetat versehen, damit das Blut nicht gerann. Hiermit konnten unter anderem die Hämoglobinkonzentration, der Hämatokritwert und die Thrombozytenanzahl bestimmt

werden. Die Ermittlung der Hämoglobinkonzentration erfolgte mittels einer photometrischen Bestimmung in g/dl, während hingegen der Hämatokritwert berechnet und in Prozent angegeben wurde. Die Thrombozytenanzahl wurde anhand einer Impedanzmessung analysiert und pro nl angegeben (110).

Aufnahmevoraussetzung für die verschiedenen Laborparameter war das Vorhandensein einer gemessenen Natriumkonzentration in derselben Blutabnahme.

Für die Bestimmung der sFlt-1- und PlGF-Konzentrationen wurde ein Serumröhrchen ohne Antikoagulanzen verwendet. Die Konzentrationen wurden durch kommerziell erhältliche Tests auf der Cobas-Plattform (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) im Labor Berlin analysiert (106). Die Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten fand bei der Erstvorstellung der Patientinnen mit Symptomen und Zeichen einer Präeklampsie und innerhalb von 14 Tagen zur Erhebung der Natriumkonzentrationen statt.

Die Blutdruckmessungen erfolgten durch die indirekte, sphygmomanometrische Methode nach Riva-Rocci.

Die dopplersonographischen Messungen der Aa. uterinae, der A. umbilicalis und der mittleren fetalen Hirnarterien erfolgten im Zeitraum von ± 2 Tagen zu der Bestimmung des sFlt-1/PlGF-Quotienten.

Die Untersuchung erfolgte mithilfe eines Ultraschallgeräts und der gepulsten Dopplersonographie. Hierbei wird die gemessene Frequenzverschiebung abgebildet, welche entweder als Frequenz (Hz) oder als Geschwindigkeit (cm/s) angegeben wird und das Dopplersignal widerspiegelt. Für die Auswertung der Dopplersonographie wird die Form und die Pulsatilität der Kurven beurteilt (111). Die Formkurve kann unter anderem durch das Fehlen (absent end-diastolic, AED) oder durch einen rückläufigen enddiastolischen Blutfluss (reversed end-diastolic, RED) charakterisiert sein. Für die A. umbilicalis wird dies in Abbildung 10 veranschaulicht.

Bei der Interpretation der Pulsatilität spielte besonders der Pulsatilitätsindex (PI) eine entscheidende Rolle, da er detaillierte Aussagen zum Blutfluss geben kann. Bei der Aa. uterinae wurde der Mittelwert der beiden gemessenen PI angegeben (111).

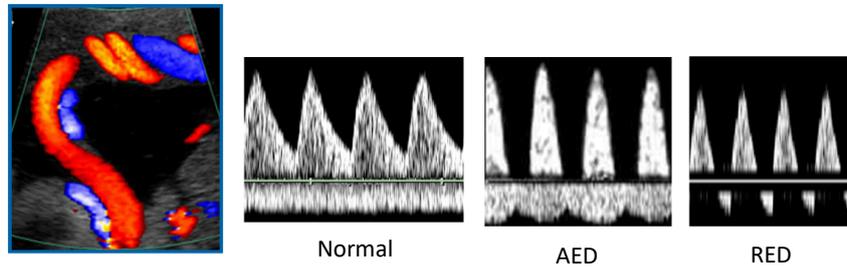


Abbildung 10: Dopplersonographische Untersuchung der A. umbilicalis. Wellenform der Strömungsgeschwindigkeit mit normalem, fehlendem und rückläufigem enddiastolischem Blutfluss. AED (absent end-diastolic), RED (reversed end-diastolic). Mit freundlicher Genehmigung der Fetal Medicine Foundation wurde die Abbildung modifiziert nach Nicolaides et al. (112).

2.5 Statistische Analyse

Die Datenerfassung erfolgte zunächst mit Microsoft Excel (Version 16.16.27, Redmond, Washington, USA). Die weiteren Analysen wurden mit SPSS (Version 24.0, Chicago, IL, USA) und dem Programm R sowie mit zusätzlichen R-Paketen (Version 3.6.1 (05.07.2019) R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich (URL: <https://www.R-project.org/>)) durchgeführt (113,114).

Zunächst erfolgte die deskriptive Analyse der Charakteristika und des Schwangerschaftsausgangs. Die Gruppenunterteilung richtete sich nach dem Vorhandensein der beschriebenen präeklampsiebedingten Komplikationen. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für ordinale und kontinuierliche Variablen verwendeten wir Medianwerte zusammen mit Interquartilsabständen (IQA).

Für jede Patientin lag mindestens eine gemessene Natriumkonzentration vor, es konnten jedoch auch mehrere Messungen innerhalb der 14 Tage bis zur Entbindung erfasst

worden sein. Für die Analysen wurde bei jeder Patientin die letzte gemessene Natriumkonzentration vor der Geburt verwendet.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration und dem sFlt-1/PIGF-Quotienten zu untersuchen, wurde die Assoziation der beiden Variablen mithilfe der Spearman-Korrelation analysiert. Der Spearman-Korrelationskoeffizient kann zwischen +1 und -1 liegen. Dabei entspricht ein Wert von +1 einer perfekt positiven monotonen Assoziation und ein Wert von -1 einer perfekt negativen monotonen Assoziation. Wenn die Korrelation einen Wert von 0 hat, liegt kein monotoner Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vor (115).

Der Zusammenhang zwischen Natriumkonzentration und verbleibender Schwangerschaftsdauer sowie Natriumkonzentration und dem Auftreten präeklampsiebedingter Komplikationen wurde im Regressionsmodell untersucht.

Mithilfe der multiplen Regression wird der Zusammenhang zwischen abhängigen Variablen und unabhängigen Variablen berechnet. Das Ergebnis der Analysen sind Regressionskoeffizienten, die die Stärke des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Variablen angeben (116).

Das Auftreten präeklampsiebedingter Komplikationen untersuchten wir durch ein multiples logistisches Regressionsmodell. Zu den unabhängigen Variablen zählten die Natriumkonzentration, der sFlt-1-/PIGF-Quotient, der Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis, die Präsenz eines Oligohydramnions, das Alter der Mutter, der mittlere arterielle Blutdruck, der Body-Mass-Index und das Rauchen (106). Wir beschränkten uns bei den unabhängigen Variablen auf die relevanten Faktoren. Für das multiple logistische Regressionsmodell wurde die Odds Ratio angegeben.

Die verbleibende Schwangerschaftsdauer wurde mithilfe eines linearen Regressionsmodells untersucht. Die unabhängigen Variablen entsprachen denen des logistischen Regressionsmodells und wurden noch durch das Gestationsalter bei der Präsentation in der Klinik ergänzt (106). Für das lineare Regressionsmodell wurde der Regressionskoeffizient angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt und das Konfidenzintervall auf 95% festgelegt. Da die Berechnung der p-Werte bei den bivariaten Assoziationen unserer Untersuchung nicht sinnvoll ist, wurden diese nur für die Regressionsmodelle angegeben (117).

Die statistische Analyse wurde mit Unterstützung von Frau Ph.D. Annette Aigner vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 198 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Hiervon entwickelten 88 Patientinnen (44.4%) präeklampsieassoziierte maternale und/oder fetale/neonatale Schwangerschaftskomplikationen (AO). Bei 72 dieser Patientinnen (81.8%) lag ein fetales/neonatales AO vor und bei 28 Patientinnen (31.8%) ein maternales AO. Unabhängig von dem Vorliegen eines AOs lag bei 41 Schwangeren (20.7%) eine IUGR vor, 89 Patientinnen (45%) entwickelten bis zur Geburt eine Präeklampsie und 22 Patientinnen (11.1%) entwickelten sowohl eine Präeklampsie als auch einen Fetus mit IUGR.

3.1.1 Basischarakteristika

Frauen mit oder ohne AO unterschieden sich hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie wie dem Alter der Mutter, der Ethnizität, dem Rauchen sowie dem Vorliegen einer chronischen Hypertonie, eines Antiphospholipidsyndroms, einer vorbestehenden Nierenerkrankung oder dem Bestehen eines familiären Risikos nicht wesentlich voneinander. Die zugrundeliegenden Daten können Tabelle 5 entnommen werden (106).

Variablen	Kein AO (n=110)	AO (n=88)
Alter der Mutter (Jahre)	32 (27 - 36)	33 (29 - 36.25)
Body mass index (kg/m ²)	24.91 (21.26 - 29.90)	24.43 (21.32 - 28.43)
Nullipara	42 (38.2%)	43 (48.9%)
Ethnizität		
Kaukasisch	100 (92.6%)	84 (95.5%)
Afrikanisch/ Afroamerikanisch	1 (0.9%)	2 (2.3%)
Asiatisch	5 (4.6%)	2 (2.3%)
Andere	2 (1.9%)	-
Fehlend	2 (1.8%)	-
Rauchen	6 (5.7%)	2 (2.3%)
Vorangegangene Präeklampsie	17 (15.5%)	11 (12.5%)
Chronische Hypertonie	5 (4.5%)	8 (9.1%)
Antiphospholipidsyndrom	4 (3.6%)	4 (4.5%)
Vorbestehende Nierenerkrankung	3 (2.7%)	2 (2.3%)
Alter der Mutter >40 Jahre	2 (1.8%)	2 (2.3%)
Familiäres Risiko	7 (6.4%)	2 (2.3%)

Tabelle 5: Basischarakteristika in den Gruppen mit und ohne adverse outcome (AO). Für kontinuierliche Variablen wurden Medianwerte (25. – 75. Perzentil) angegeben. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Die Tabelle wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

3.1.2 Charakteristika und Symptome bei Klinikpräsentation

Bei der retrospektiven, deskriptiven Betrachtung zeigte sich, dass sich Frauen, die im Verlauf ein AO entwickelten, in einem früheren Gestationsalter in die Klinik vorstellten (Patientinnen mit AO mit 30+5 Wochen (IQA 26+6 – 34+4 Wochen), Patientinnen ohne AO mit 37+2 Wochen (IQA 35+6 – 38+3 Wochen)).

Symptome wie eine neu aufgetretene Proteinurie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Thrombozytopenie und eine vermutete IUGR wiesen in den unterschiedlichen Gruppen

geringe Unterschiede auf. Während ein neuauftretener Bluthochdruck in der Gruppe ohne AO häufiger auftrat als in der Gruppe mit AO (8.2% ohne AO, 4.5% mit AO), wurden zunehmende Ödeme nur bei 3.6% der Patientinnen in der Gruppe ohne AO beschrieben. Dagegen wurden Oberbauchschmerzen häufiger in der AO-Gruppe aufgefasst (4.5% mit AO, 1.8% ohne AO) und erhöhte Leberenzyme wurden ausschließlich bei 3.4% der Schwangeren in der AO-Gruppe angegeben.

Auffällig war, dass ein Oligohydramnion in der Gruppe mit AO bei 15 Patientinnen (18.8%) auftrat, während es in der Gruppe ohne AO bei 5 Patientinnen (4.9%) vorlag. Zusätzlich waren die medianen mittleren arteriellen Blutdruckwerte in der Gruppe mit AO höher als in der Gruppe ohne AO (110 mmHg ohne AO, 120 mmHg mit AO). Das Auftreten der Symptome wird in Abbildung 11 veranschaulicht und in Tabelle 6 sind die Ergebnisse zusammengefasst (106).

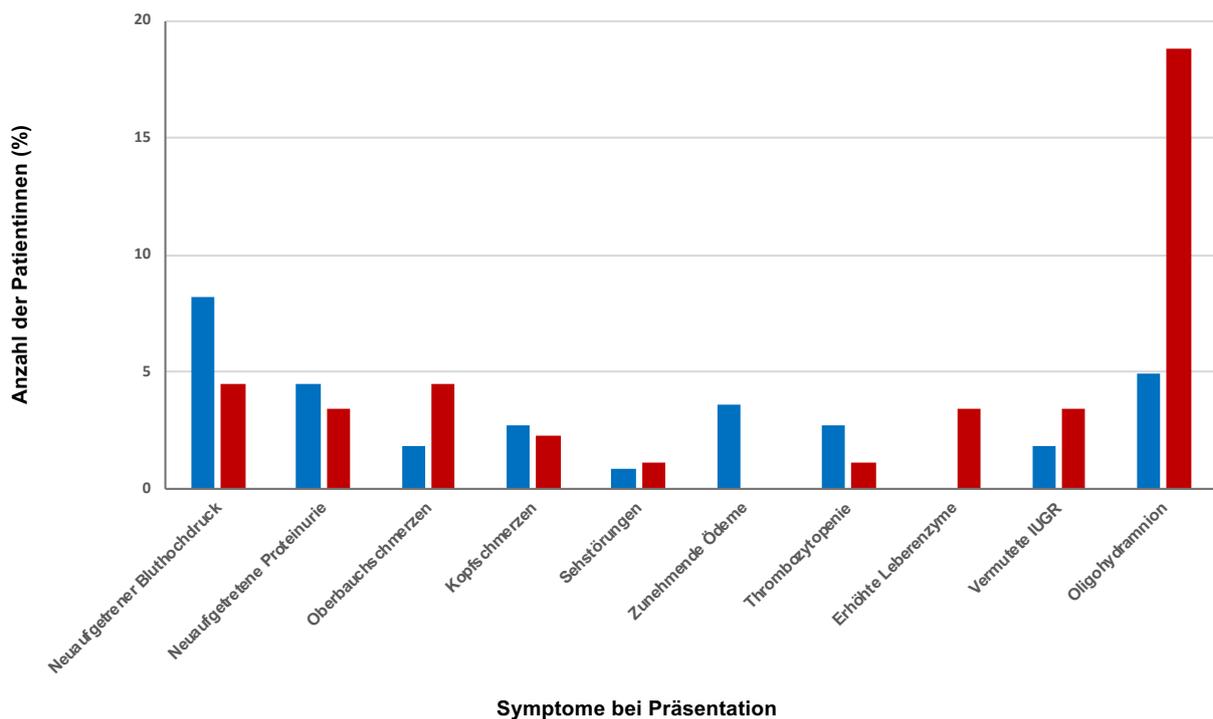


Abbildung 11: Symptome bei Klinikpräsentation. Blaue Säulen Patientinnen ohne AO (adverse outcome), rote Säulen Patientinnen mit AO.

Variablen	Kein AO (n=110)	AO (n=88)
Gestationsalter bei Präsentation (Wochen)	37+2 (35+6 - 38+3)	30+5 (26+6 - 34+4)
Gestationsalter bei der ersten Natriumkonzentrationsmessung	37+3 (36+2 - 38+3)	30+6 (26+6 - 34+5)
Gestationsalter bei der letzten Natriumkonzentrationsmessung	37+3 (36+2 - 38+3)	30+6 (26+6 - 34+6)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	136 (120 - 150)	140 (121.25 - 160)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85 (72.25 - 95)	90 (80 - 100)
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	110 (97.75 - 121.5)	120 (100 - 130)
Mittlerer PI der Aa. uterinae	1.04 (0.77 - 1.33)	1.57 (1.08 - 1.88)
PI der A. umbilicalis	0.89 (0.73 - 1.04)	1.27 (0.92 - 1.63)
PI der A. cerebri media	1.49 (1.32 - 1.73)	1.48 (1.30 - 1.75)
Urinteststreifen für Proteinurie		
Negativ	59 (64.8%)	37 (52.1%)
Spuren	3 (3.3%)	5 (7%)
+	7 (7.7%)	4 (5.6%)
++	14 (15.4%)	8 (11.3%)
+++	8 (8.8%)	17 (23.9%)
Fehlend	19 (17.3%)	17 (19.3%)
Neuaufgetretener Bluthochdruck	9 (8.2%)	4 (4.5%)
Neuaufgetretene Proteinurie	5 (4.5%)	3 (3.4%)
Oberbauchschmerzen	2 (1.8%)	4 (4.5%)
Kopfschmerzen	3 (2.7%)	2 (2.3%)
Sehstörungen	1 (0.9%)	1 (1.1%)
Zunehmende Ödeme	4 (3.6%)	-
Gewichtszunahme \geq 1kg /Woche	-	-
Thrombozytenanzahl < 150/nl	3 (2.7%)	1 (1.1%)
Erhöhte Leberenzyme	-	3 (3.4%)
Vermutete IUGR	2 (1.8%)	3 (3.4%)
Aszites oder Pleuraerguss	-	-
Oligohydramnion	5 (4.9%)	15 (18.8%)

Tabelle 6: Charakteristika und Symptome bei Klinikpräsentation in den Gruppen mit und ohne adverse outcome (AO). Für kontinuierliche Variablen wurde der Median (25. – 75. Perzentil) angegeben. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Pulsatilitätsindex (PI), intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR). Die Tabelle wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

3.1.3 Schwangerschaftsausgang und präeklampsieassoziierte Komplikationen

Entsprechend des Gestationsalters bei Vorstellung mit Symptomen und des in der vorliegenden Studie festgelegten zeitlichen Zusammenhanges zwischen Vorstellung und Entbindung, gebären die Patientinnen der AO-Gruppe ihre Kinder nach 31+4 (IQA 27+2 – 34+6) Schwangerschaftswochen. So gebären die Patientinnen der AO-Gruppe ihre Kinder deutlich früher als die Patientinnen ohne AO (38+0 (IQA 36+5 – 39+0) Schwangerschaftswochen).

Zusätzlich unterschieden sich die Patientinnen der beiden Gruppen auch hinsichtlich des kindlichen Geburtsgewichts, beim Auftreten einer IUGR und der Kaiserschnitttrate. Das Geburtsgewicht war in der AO-Gruppe geringer (1292.50 g (IQA 725 – 1970 g) im Gegensatz zu 2945 g (IQA 2552 – 3328.75 g)) und die Inzidenz für das Auftreten einer IUGR war im Vergleich zu den Patientinnen, die kein AO entwickelten, erhöht (Patientinnen mit AO 28 (31.8%), Patientinnen ohne AO 13 (11.8%)).

Insgesamt 7 Frauen (8%) der AO-Gruppe hatten weder eine Präeklampsie noch eine IUGR. Demgegenüber entwickelten 35.5% der Schwangeren ohne AO keine Präeklampsie und auch keine IUGR.

Die Verteilung der präeklampsiebedingten kindlichen und mütterlichen Komplikationen sind in Abbildung 12 veranschaulicht. Von den insgesamt 88 Patientinnen (44.4%) die ein AO entwickelten, waren 28 der Patientinnen (31.8%) selbst und 72 der Kinder (81.8%) von einem AO betroffen.

Die häufigste mütterliche präeklampsiebedingte Komplikation war das HELLP-Syndrom mit 28.4%. Bei einer Patientin (1.1%) kam es zu einem Nierenversagen und bei zwei Patientinnen (2.3%) trat eine Eklampsie auf.

Die häufigsten kindlichen Komplikationen waren die prägeklampsiebedingte Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche (65.9%) und das Atemnotsyndrom (45.5%). Außerdem entwickelten 2 Kinder (2.2%) eine intraventrikuläre Hirnblutung und bei 3 Frauen (3.4%) kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung.

Weiterhin war die Kaiserschnitttrate bei den Frauen der AO-Gruppe mit 75 Patientinnen (86.2%) höher als bei den Frauen, die kein AO entwickelten (54 Patientinnen (49.1%)).

Die Daten zum Schwangerschaftsausgang können Tabelle 7 entnommen werden (106).

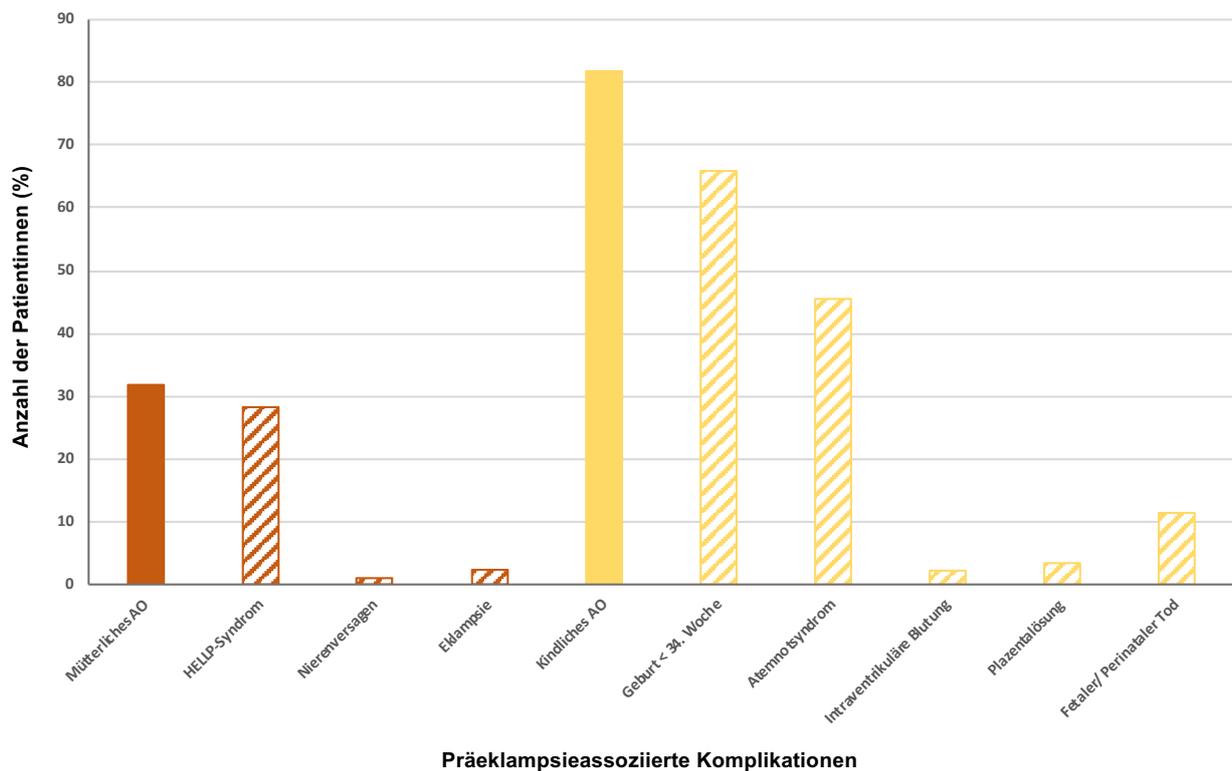


Abbildung 12: Präeklampsieassoziierte Komplikationen (AO, adverse outcome), mütterliche AOs (rot), kindliche AOs (gelb).

Insgesamt verstarben 10 Kinder (11.4%). 8 Kinder verstarben bereits pränatal, während 2 Kinder postpartal verstarben. In 6 Fällen wurde ein intrauteriner Fruchttod diagnostiziert und bei 3 Frauen lag ein HELLP-Syndrom vor. Die detaillierten Angaben können Tabelle 8 entnommen werden.

Variablen	Kein AO (n=110)	AO (n=88)
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	38+0 (36+5 - 39+0)	31+4 (27+2 - 34+6)
Kindliches Geburtsgewicht (g)	2945 (2552 - 3328.75)	1292.50 (725 - 1970)
Geburtsmodus		
Spontan	52 (47.3%)	10 (11.5%)
Kaiserschnitt	54 (49.1%)	75 (86.2%)
Vaginal-operativ	4 (3.6%)	2 (2.3%)
Fehlend	-	1 (1.1%)
Präeklampsie oder IUGR		
IUGR	13 (11.8%)	28 (31.8%)
Präeklampsie	55 (50%)	34 (38.6%)
Präeklampsie und IUGR	3 (2.7%)	19 (21.6%)
Keine Präeklampsie oder IUGR	39 (35.5%)	7 (8%)
Mütterliches AO	-	28 (31.8%)
HELLP-Syndrom	-	25 (28.4%)
Nierenversagen	-	1 (1.1%)
Lungenödem	-	-
Eklampsie	-	2 (2.3%)
Hirnblutung	-	-
Tod der Mutter	-	-
DIC	-	-
Kindliches AO	-	72 (81.8%)
PE/IUGR-bedingte Geburt vor der 34. Woche	-	58 (65.9%)
Atemnotsyndrom (RDS)	-	40 (45.5%)
Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	-	-
Intraventrikuläre Blutung (IVH)	-	2 (2.3%)
Plazentalösung	-	3 (3.4%)
Fetaler/Perinataler Tod	-	10 (11.4%)

Tabelle 7: Schwangerschaftsausgang und präeklampsieassoziierte Komplikationen in den Gruppen mit und ohne adverse outcome (AO). Für kontinuierliche Variablen wurde der Median (25. – 75. Perzentil) angegeben. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), disseminierten intravasale Koagulopathie (DIC), Präeklampsie (PE). Die Tabelle wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

	Diagnose	Verlauf	Gestationsalter in SSW	Gewicht in g	Lebensdauer in Tagen
1	Intrauteriner Fruchttod	Spontanpartus bei V.a. vorzeitige Plazentalösung	30+6	1340	-
2	HELLP-Syndrom	Sectio parva bei HELLP-Syndrom	22+0	360	0
3	Intrauteriner Fruchttod	Spontanpartus bei schwerer IUGR und V.a. HELLP-Syndrom	24+4	265	-
4	HELLP-Syndrom	Sectio parva bei HELLP- Syndrom	21+3	265	-
5	HELLP-Syndrom	Sectio caesarea bei IUGR, pathologischem Dopplerbefund, HELLP-Syndrom, vorzeitiger Plazentalösung. Kind verstarb am 3. Lebenstag an Sepsis	24+2	440	3
6	Intrauteriner Fruchttod	Spontanpartus bei intrauterinen Fruchttod	36+2	2000	-
7	Intrauteriner Fruchttod	Spätabort bei schwerem IUGR, Oligohydramnion	22+6	305	-
8	Intrauteriner Fruchttod	Spontanpartus bei intrauterinen Fruchttod	22+0	370	-
9	Totgeburt	Sectio caesarea bei schwerer Präeklampsie und zunehmender klinischer Verschlechterung	21+1	220	-
10	Intrauteriner Fruchttod	Intrauteriner Fruchttod bei schwerer IUGR	24+0	330	-

Tabelle 8: Angaben zu verstorbenen Kindern. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR).

3.2 Laborparameter

Insgesamt wurden 699 Natriummessungen von 198 Patientinnen innerhalb des Intervalls von 14 Tagen vor der Geburt erfasst. Schlussendlich ergaben sich daraus durchschnittlich 1.9 Messungen pro Patientin (Minimum eine Messung, Maximum acht Messungen). Die mediane Natriumkonzentration der zuletzt vor der Entbindung erhobenen Messung lag in der Gruppe mit AO bei 136 mmol/l (IQA 133 – 137 mmol/l) und in der Gruppe ohne AO bei 137 mmol/l (IQA 135 – 138 mmol/l). Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 veranschaulicht und können der Tabelle 9 entnommen werden (106).

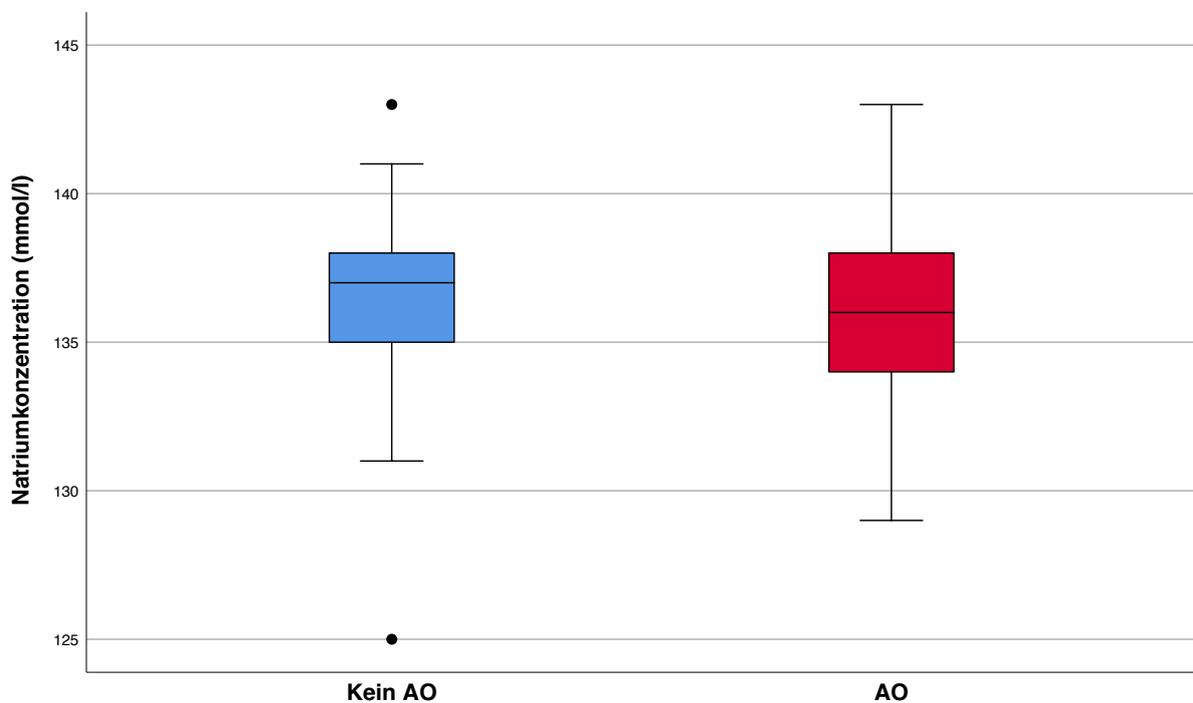


Abbildung 13: Natriumkonzentration und präeklampsiebedingte Komplikationen (AO).

Laborparameter	Kein AO (n=110)	AO (n=88)
sFlt-1 in pg/ml	6004.00 (3559.0 - 7975.25)	9612.00 (6533.25 - 13644.25)
PIGF in pg/ml	106.25 (64.90 - 199.15)	36.65 (21.00 - 63.80)
sFlt-1/PIGF-Quotient	55.50 (21.5 - 110.50)	261.50 (141 - 578.25)
Natrium in mmol/l	137 (135 - 138)	136 (133 - 137)
Kalium in mmol/l	4.1 (3.8 - 4.3)	4.2 (3.9 - 4.5)
Kreatinin in mg/dl	0.62 (0.54 - 0.69)	0.64 (0.55 - 0.74)
Harnstoff in mg/dl	18.5 (15 - 26)	21 (17 - 29)

Tabelle 9: Laborparameter. Für die kontinuierlichen Variablen wurde der Median (25. – 75. Perzentil) angegeben. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF). Die Tabelle wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

Insgesamt zeigten drei Patientinnen (3.4%) mit einem AO und eine Patientin (0.9%) ohne ein AO eine Natriumkonzentration von ≤ 130 mmol/l. Eine Natriumkonzentration von ≤ 135 mmol/l wurde bei 35 Patientinnen (39.8%) mit einem AO und 30 Frauen (27.3%) ohne ein AO bestimmt (106). Dieses Verhältnis wird in Abbildung 14 veranschaulicht.

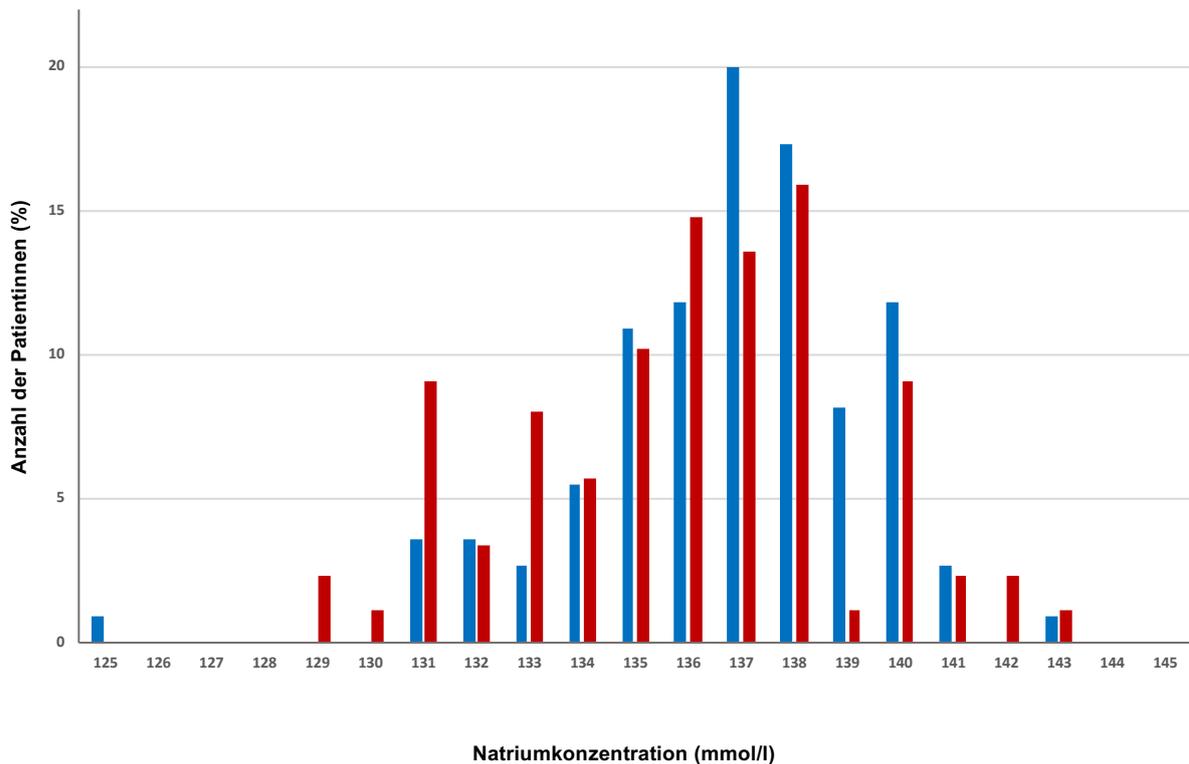


Abbildung 14: Häufigkeit der unterschiedlichen Natriumkonzentrationen mit und ohne präeklampsiebedingte Komplikationen. Blaue Säulen Patientinnen ohne AO (adverse outcome), rote Säulen Patientinnen mit AO. Die Abbildung wurde modifiziert nach Dröge et al. (118).

Der in Abbildung 15 dargestellte mediane sFlt-1/PIGF-Quotient lag in der Gruppe mit AO bei 261.5 (IQA 141 – 578.25) und war damit höher als in der Gruppe ohne AO (55.5, IQA 21.25 – 110.5).

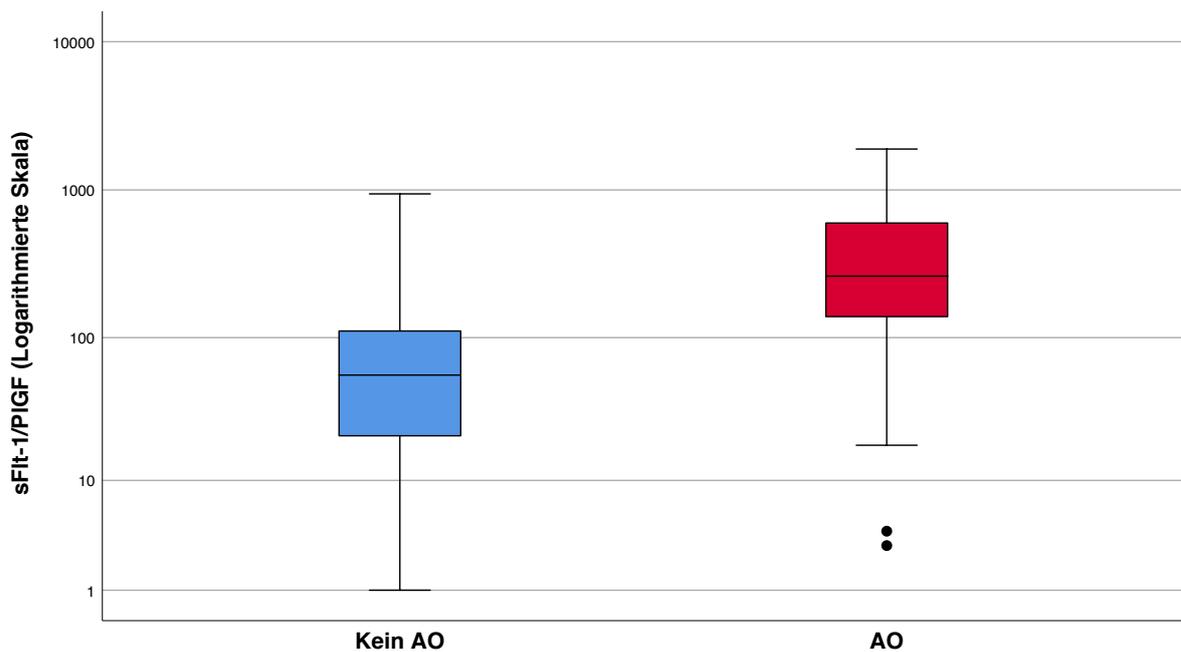


Abbildung 15: sFlt-1/PIGF-Quotient und präeklampsiebedingte Komplikationen (AO). Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF).

Die unterschiedlichen Kalium-, Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen in den Gruppen mit und ohne AO sind Tabelle 9 zu entnehmen.

3.3 Einfluss der Natriumkonzentration auf die Entwicklung preklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen

Der Einfluss der Natriumkonzentration auf die Entwicklung preklampsieassoziierter Schwangerschaftskomplikationen wurde mithilfe eines multiplen logistischen Regressionsmodells errechnet. Zu den unabhängigen Faktoren des Modells zählten die Natriumkonzentration, der sFlt-1/PIGF-Quotient, der Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis, ein Oligohydramnion, das Alter der Mutter, der mittlere arterielle Blutdruck, der BMI und Rauchen.

Das Modell zeigte, dass ein Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l das Risiko ein AO zu entwickeln um 21% (95% CI: 0.67 – 0.93, p= 0.001) reduzierte. Im Vergleich dazu stellten der sFlt-1/PIGF-Quotient, der Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis und ein

Oligohydramnion Risikofaktoren dar. Ein Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten um 10 Einheiten erhöhte das Risiko für die Entwicklung eines AOs um 5% (95% CI: 1.02 – 1.08, $p < 0.001$). Bei einem Anstieg des Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis um 0.1 Einheiten erhöhte sich das Risiko um 21% (95% CI: 1.07 – 1.40, $p = 0.01$). Auch das Vorliegen eines Oligohydramnions vervielfachte das Risiko, ein AO zu entwickeln um mehr als das Fünffache (OR 5.34, 95% CI: 1.20 – 27.15, $p = 0.03$). Die anderen Variablen wie das Alter der Mutter, der mittlere arterielle Blutdruck, der BMI oder das Rauchen zeigten keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse können Tabelle 10 entnommen werden und werden in Abbildung 16 veranschaulicht (106).

Unabhängige Variable	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Natrium (mmol/l)	0.79	0.67; 0.93	0.01
sFlt-1/PIGF (10 Einheiten)	1.05	1.02; 1.08	0.00
PI der A. umbilicalis (0.1 Einheiten)	1.21	1.07; 1.40	0.01
Oligohydramnion	5.34	1.20; 27.15	0.03
Alter der Mutter (10 Jahre)	1.25	0.56; 2.84	0.59
Mittlerer arterieller Blutdruck (10 Einheiten)	0.94	0.74; 1.20	0.63
BMI (kg/m ²)	0.97	0.90; 1.05	0.50
Rauchen	0.28	0.01; 2.32	0.30

Tabelle 10: Multiple logistische Regression mit abhängiger Variable AO (adverse outcome). Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), Pulsatilitätsindex (PI), Body-Mass-Index (BMI).

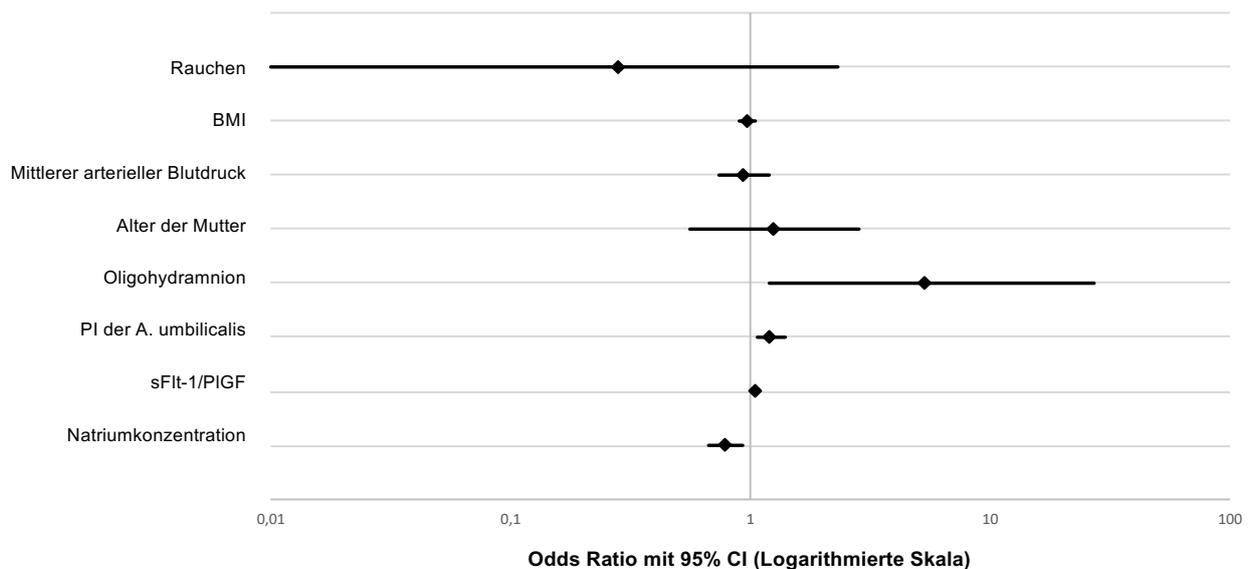


Abbildung 16: Multiple logistische Regression mit abhängiger Variable AO (adverse outcome). Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), Pulsatilitätsindex (PI), Body-Mass-Index (BMI), Konfidenzintervall (CI). Die Abbildung wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

3.4 Einfluss der Natriumkonzentration auf die verbleibende Schwangerschaftsdauer

Der Einfluss der Natriumkonzentration auf die verbleibende Schwangerschaftsdauer wurde durch ein multiples lineares Regressionsmodell analysiert. In diesem Modell zählten die Natriumkonzentration, der sFlt-1/PIGF-Quotient, der Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis, das Vorhandensein eines Oligohydramnions, das Gestationsalter bei Vorstellung mit Symptomen, das Alter der Mutter, der mittlere arterielle Blutdruck, der BMI und Rauchen zu den unabhängigen Variablen.

Ein Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l ergab eine Zunahme der Zeit bis zur Entbindung um 0.22 Tage (95% CI: 0.062 – 0.378, $p=0.007$). Eine Reduktion der Zeit bis zur Entbindung um 0.034 Tage (95% CI: -0.059 – -0.009, $p=0.009$) wurde durch einen Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten um 10 Einheiten bedingt. Bei einer Erhöhung des Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis um 0.1 Einheiten konnte kein signifikanter Effekt festgestellt werden (Koeffizient: 0.195, 95% CI: -0.398 – 0.008, $p=0.061$). Im Gegensatz dazu zeigten der mittlere arterielle Blutdruck und das Gestationsalter statistisch

signifikante Ergebnisse. In dem Modell korrelierte der Anstieg des Gestationsalters bei Vorstellung mit Symptomen um eine Woche mit einer Verringerung der Zeit bis zur Entbindung um 0.45 Tage (95% CI: -0.660 – -0.241, $p < 0.001$). Ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 Einheiten war ebenfalls assoziiert mit einer Reduktion der Zeit bis zur Entbindung um 0.553 Tage (95% CI: -0.883 – -0.224, $p = 0.001$). Das Vorhandensein eines Oligohydramnions und der Body-Mass-Index hatten statistisch keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Entbindung. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 11 abgebildet und in Abbildung 17 illustriert (106).

Unabhängige Variable	Koeffizient	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Na (mmol/l)	0.220	0.062; 0.378	0.007
sFlt-1/PIGF (10 Einheiten)	-0.034	-0.059; -0.009	0.009
PI der A. umbilicalis (0.1 Einheiten)	-0.195	-0.398; 0.008	0.061
Oligohydramnion	-0.740	-2.771; 1.291	0.476
Gestationsalter (Wochen)	-0.450	-0.660; -0.241	0.000
Alter der Mutter (10 Jahre)	0.258	-0.799; 1.316	0.633
Mittlerer arterieller Blutdruck (10 Einheiten)	-0.553	-0.883; -0.224	0.001
BMI (kg/m ²)	0.012	-0.086; 0.110	0.811
Rauchen	-0.445	-3.011; 2.122	0.735

Tabelle 11: Multiple lineare Regression mit abhängiger Variable Zeit bis zur Entbindung. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), Pulsatilitätsindex (PI), Body-Mass-Index (BMI).

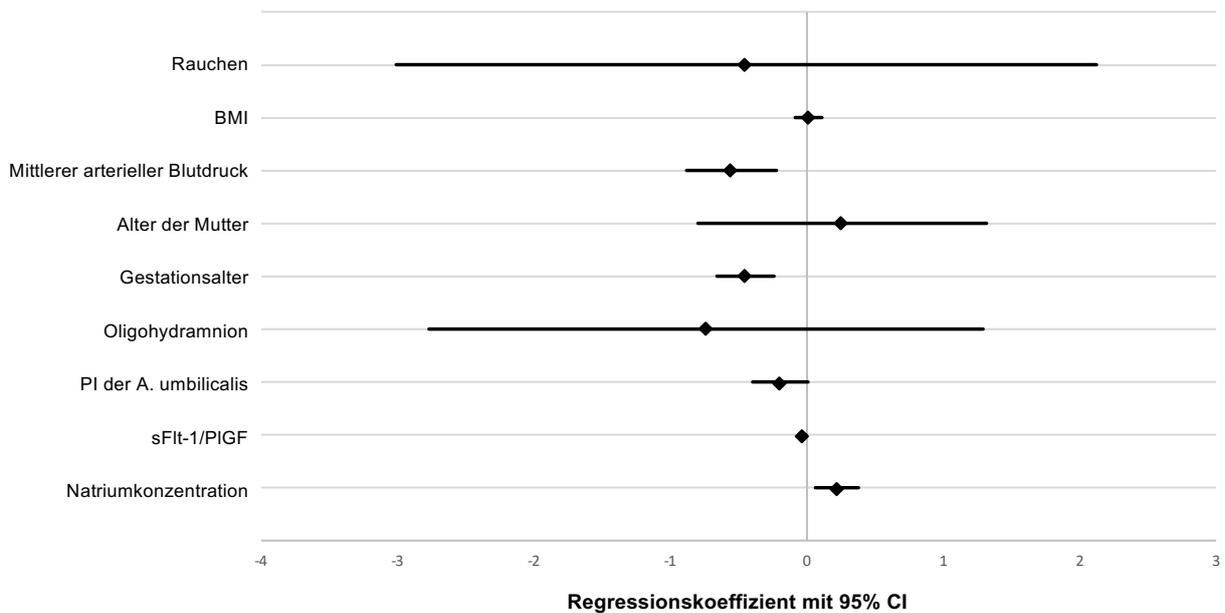


Abbildung 17: Multiple lineare Regression mit abhängiger Variablen Zeit bis zur Entbindung. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PIGF), Pulsatilitätsindex (PI), Body-Mass-Index (BMI), Konfidenzintervall (CI). Die Abbildung wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

3.5 Lineare Korrelation zwischen sFlt-1/PIGF und Natrium

Den Zusammenhang zwischen der maternalen Serum-sFlt-1/PIGF-Konzentration und der zuletzt vor der Entbindung gemessenen Natriumkonzentrationen wurde mittels des linearen Korrelationskoeffizienten Rho nach Spearman untersucht. Bei Betrachtung der Gesamtkohorte zeigte sich eine schwache negative Korrelation von $r = -0.19$ (95% CI: $-0.31 - -0.05$). Abbildung 18 veranschaulicht diesen Zusammenhang. In der Gruppe mit einem AO ergab sich ebenfalls eine schwache negative Korrelation mit $r = -0.13$ (95% CI: $-0.31 - 0.06$) und auch die Gruppe ohne ein AO zeigte eine negative Korrelation von $r = -0.15$ (95% CI: $-0.33 - 0.03$) (106). Die Ergebnisse können der Tabelle 12 entnommen werden.

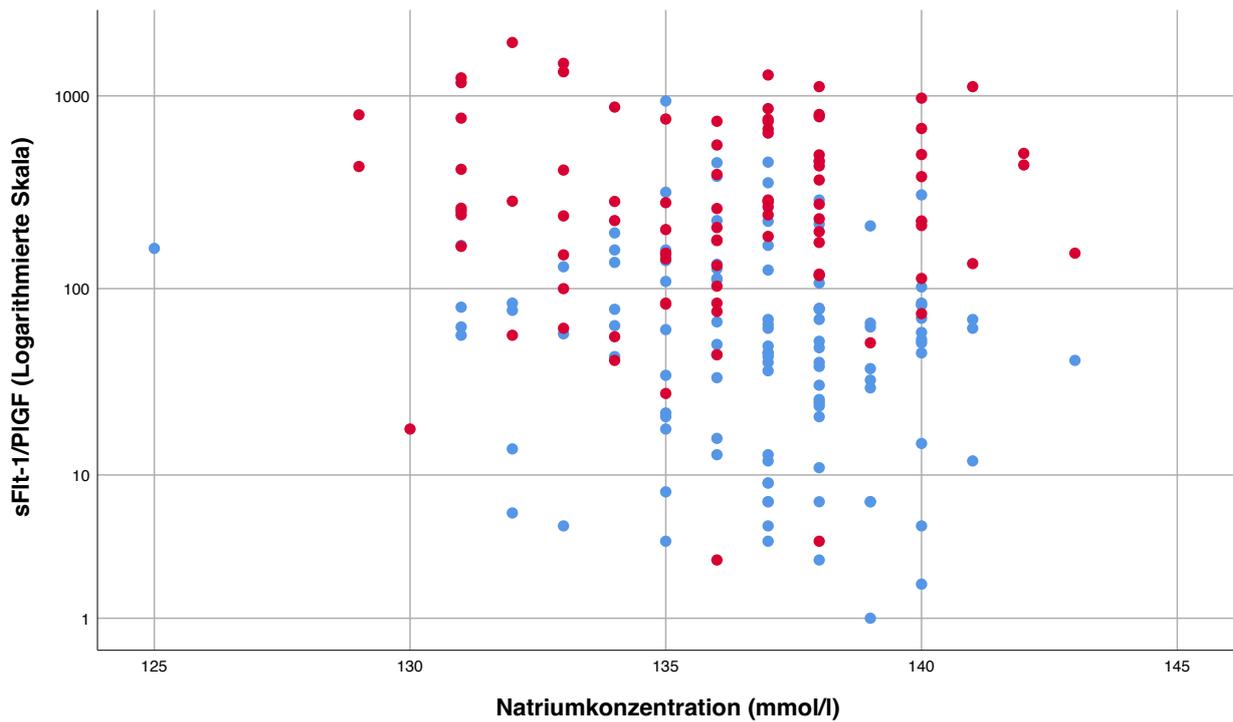


Abbildung 18: Korrelation zwischen sFlt-1/PlGF-Quotient und Natriumkonzentration bei Patientinnen mit und ohne AO (adverse outcome; mit AO rote Punkte, ohne AO blaue Punkte). Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PlGF). Die Abbildung wurde modifiziert nach Dröge et al. (106).

	Rho	95% Konfidenzintervall
Korrelation sFlt-1/PlGF - Natrium	-0.19	-0.31; -0.05
Gruppe mit AO: Korrelation sFlt-1/PlGF - Natrium	-0.13	-0.31; 0.06
Gruppe ohne AO: Korrelation sFlt-1/PlGF - Natrium	-0.15	-0.33; 0.03

Tabelle 12: Korrelation zwischen sFlt-1/PlGF-Quotient und Natriumkonzentration nach Spearman Rho. Gesamt und für die Gruppen mit AO (adverse outcome) und ohne AO. Lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt-1), plazentarer Wachstumsfaktor (PlGF).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung relevanter Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration und dem Auftreten schwerer präeklampsieassoziierter maternaler und kindlicher/neonataler Schwangerschaftskomplikationen untersucht. Die Analyse erfolgte retrospektiv anhand einer Kohorte von Frauen, die sich mit der Erstdiagnose oder dem Verdacht auf eine Präeklampsie in der Klinik vorstellten.

Von insgesamt 198 Patientinnen entwickelten 88 Frauen (44.4%) präeklampsieassoziierte maternale und/oder fetale Schwangerschaftskomplikationen (AO). Von diesen Patientinnen zeigten 28 (31.8%) mütterliche und 72 (81.8%) kindliche/neonatale AOs.

Insgesamt konnte bei 2% der Patientinnen eine Hyponatriämie ≤ 130 mmol/l nachgewiesen werden. Bei 32.8% der Patientinnen wurde eine Natriumkonzentration von ≤ 135 mmol/l gemessen. Die mediane Natriumkonzentration lag in der Gruppe mit AO bei 136 mmol/l und in der Gruppe ohne AO bei 137 mmol/l. Der sFlt-1/PIGF-Quotient war in der AO-Gruppe um das Fünffache höher als in der Gruppe ohne AO (106).

Bei einem Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l reduzierte sich das Risiko ein AO zu entwickeln um 21%. Hiermit konnten wir die Haupthypothese unserer Studie bestätigen, dass eine Assoziation zwischen einer erniedrigten Natriumkonzentration und Patientinnen, die innerhalb von 14 Tagen präeklampsiebedingte Komplikationen entwickeln, vorliegt.

Zusätzlich dazu führte ein Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l zu einer Verlängerung der Zeit bis zur Entbindung um 0.22 Tage. Darüber hinaus konnte eine lineare negative Korrelation zwischen dem sFlt-1/PIGF-Quotienten und der Natriumkonzentration festgestellt werden, wodurch wir auch unsere beiden Nebenhypothesen bestätigen konnten.

4.2 Basischarakteristika, Symptome und Schwangerschaftsausgang

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie fand kein a priori Matching der Patientinnen bezüglich der Charakteristika statt. In der vorliegenden Studie handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv an Patientinnen, da bei allen Patientinnen bei Einschluss in die Studie die Erstdiagnose oder der Verdacht auf eine Präeklampsie vorlag. Dadurch wurden bei insgesamt 64.6% der Patientinnen der Gruppe ohne AO entweder eine Präeklampsie und/oder eine IUGR diagnostiziert. Wiederum bei 52.7% der Frauen, die kein AO entwickelten, wurde entweder eine Präeklampsie oder eine Präeklampsie und eine IUGR diagnostiziert. Die Patientinnen waren hinsichtlich des Alters, des BMIs, der Verteilung der Ethnizität und der Symptome in den beiden Gruppen vergleichbar.

Das Gestationsalter bei der Vorstellung der Patientinnen in der Klinik unterschied sich in den Gruppen mit AO und ohne AO (30+5 Wochen mit AO im Gegensatz zu 37+2 Wochen ohne AO). Da unsere Studie einer real-world Untersuchung mit der klinischen Vorstellung bei Symptombeginn entspricht, war zu erwarten, dass sich Frauen mit präeklampsieassoziierten Komplikationen früher vorstellen und früher entbinden. Der Abstand zwischen der Laborbestimmung und der Entbindung wurde auf höchstens 2 Wochen determiniert. Hierdurch wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Laborparametern und Schwangerschaftsausgang garantiert. Die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten fand bei der Vorstellung der Patientinnen mit Symptomen einer Präeklampsie statt und musste innerhalb von 14 Tagen zur Erhebung der Natriumkonzentration liegen. Damit bestand auch ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Vorstellung der Patientinnen und der Entbindung. Andererseits kann dadurch ein Selektionsbias entstanden sein, da Patientinnen, die früh Symptome entwickelt haben und dann jedoch nicht entbunden haben, in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden sind.

Frauen der AO-Gruppe haben ihre Kinder früher geboren. 65.9% der Frauen der AO-Gruppe gebären ihre Kinder vor der 34. Schwangerschaftswoche. Per definitionem stellte die IUGR- oder präeklampsiebedingte Entbindung vor der 34. Schwangerschaftswoche ein AO dar. Gründe für die Frühgeburten sind vor allem iatrogene Interventionen aufgrund einer Zustandsverschlechterung von Mutter oder Kind. Außerdem wurde eine IUGR in der AO-Gruppe mehr als dreimal so häufig diagnostiziert (53.4% mit AO im Gegensatz

zu 14.6% ohne AO). Zusätzlich wurde die Assoziation zwischen einer IUGR und dem Auftreten von kindlichen AOs in der Literatur bereits zahlreich beschrieben (8,119–123). Demnach war das vermehrte Aufkommen der IUGR-Diagnose in der AO-Gruppe zu erwarten.

4.3 Hyponatriämie und Präeklampsie

Die Natriumkonzentration kann während der Schwangerschaft physiologischerweise um 2 – 5 mmol/l absinken (69,70). Es liegen jedoch nur wenige Studien zur Natriumkonzentration während der Schwangerschaft vor. Da Natriumkonzentrationen ≤ 130 mmol/l in früheren Studien als Grenzwerte für eine Hyponatriämie in der Schwangerschaft verwendet wurden, haben wir uns bei dem festgelegten Grenzwert an der bisher veröffentlichten Literatur orientiert (88,89,91).

Die mediane Natriumkonzentration lag bei Frauen mit präeklampsiebedingten Komplikationen 1 mmol/l unter der Natriumkonzentration der Frauen ohne AO (136 mmol/l mit AO im Gegensatz zu 137 mmol/l ohne AO). Bei 35 Patientinnen (39.8%) mit und 30 Frauen (27.3%) ohne ein AO wurde eine Natriumkonzentration ≤ 135 mmol/l bestimmt. Bei drei Patientinnen (3.4%) mit und einer Patientin (0.9%) ohne ein AO wurde eine Natriumkonzentration von ≤ 130 mmol/l gemessen. Demnach lag die Inzidenz für die Entwicklung einer Hyponatriämie mit einer Natriumkonzentration von ≤ 130 mmol/l in dem Hochrisikokollektiv unserer Studie bei 2%. In der Literatur wurden bisher lediglich wenige Fälle von Frauen mit Präeklampsie und Hyponatriämie beschrieben (106).

Hinkson et al. berichteten von insgesamt 1508 Geburten in einem Jahr, wovon 5 Patientinnen eine präeklampsiebedingte Hyponatriämie entwickelt haben. Dies entsprach einer Inzidenz von 0.33%, welche deutlich unter unserer Inzidenz liegt (99). Razavi et al. beschrieben, dass in ihrer Studie 9.7% der Patientinnen mit einer Präeklampsie eine Hyponatriämie aufwiesen (32/332). Bei den 32 betroffenen Frauen betrug die mediane Natriumkonzentration 129 mmol/l (IQA 128 – 130 mmol/l). In der Untersuchung von Razavi et al. waren jedoch 55 (16,57%) Zwillingsschwangerschaften miteingeschlossen, welche in unserer Studie nicht mitaufgenommen wurden. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Inzidenzwerte sein, da Razavi et al. ein vermehrtes Auftreten einer Hyponatriämie bei Zwillingsschwangerschaften beschrieben haben (91).

Pu et al. fassten von 1987 bis 2019 22 Fallberichte mit präeklampsieassoziierte Hyponatriämie zusammen (88). In ihrem 2020 erschienenen systematischen Review zählten Powel et al. jedoch 55 veröffentlichte Fallberichte von präeklampsieassoziierte Hyponatriämie zusammen (90). Die unterschiedlichen Inzidenzen und bisher wenig beschriebenen Fallberichte unterstreichen, dass die tatsächliche Inzidenz einer Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen noch schwer einzuschätzen ist.

In unserer Studie könnte die geringe Inzidenz für eine präeklampsieassoziierte Hyponatriämie durch mehrere Faktoren beeinflusst worden sein. Zum einen betreffen die AOs in unserer Studie hauptsächlich kindliche/neonatale AOs (bei 81.8% der Patientinnen entwickelte sich ein kindliches AO). Dem gegenüber entwickelten nur 31.8% der Frauen ein mütterliches AO. Die niedrigere Rate an mütterlichen Komplikationen erklärt sich am ehesten durch die iatrogene Schwangerschaftsbeendigung, die im Falle einer maternalen Zustandsverschlechterung durchgeführt wurde. Eine höhere Hyponatriämieinzidenz könnte somit in einem Patientinnenkollektiv auftreten, bei denen vermehrt maternale Komplikationen (Verdacht auf Nierenversagen, HELLP-Syndrom, drohende Eklampsie, hypertensive Krise) aufgetreten sind.

Die mediane Zeit zwischen der Natriumkonzentrationsbestimmung und der Entbindung lag bei einem Tag (IQA 0 – 5 Tage). Die Natriumkonzentrationen hätten sich auch kurzfristig verändern können, wurden dann jedoch nicht erhoben.

Außerdem waren die Laborparameter in unserer real-world Analyse nicht verblindet, so dass Abweichungen von der Norm in klinische Entscheidungen miteinbezogen wurden. Therapeutische Maßnahmen, wie Flüssigkeitstherapien oder medikamentöse Therapien, wurden nicht mit aufgefasst. Die möglichen Therapien könnten sich ebenfalls auf die Natriumkonzentrationen ausgewirkt haben. Es ist also denkbar, dass die vorliegende Studie den Zusammenhang von sinkenden Natriumkonzentrationen und der Entwicklung von präeklampsieassoziierten Komplikationen der Mutter unterschätzt.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte, gilt es diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen.

Die aufgefassten Natriumkonzentrationen wurden bis einschließlich 14 Tage vor der Geburt bestimmt und hatten dadurch einen zeitlichen Zusammenhang zu der Geburt. Zusätzlich präsentierten sich die Patientinnen mit oder ohne AO in einem unterschiedlichen Gestationsalter. Frauen der AO-Gruppe gebaren ihre Kinder früher und stellten sich in einem früheren Gestationsalter in der Klinik vor. Daraus resultiert die

Fragestellung, ob die geringfügig niedrigere Natriumkonzentration durch das frühere Gestationsalter bedingt sein könnte und demnach nicht in Zusammenhang mit dem AO stehen würde. Hadlow et al. beschrieben jedoch, dass sich die Natriumkonzentration mit dem Gestationsalter nicht verändert (69). Aufgrund dessen sollte das unterschiedliche Gestationsalter keinen Einfluss auf die gemessenen Natriumkonzentrationen haben.

4.4 Einfluss der Natriumkonzentration auf die Entwicklung präeklampsieassoziierter Komplikationen und die verbleibende Schwangerschaftsdauer

Unsere Studie beschreibt erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer sinkenden Natriumkonzentration und der Entwicklung von präeklampsieassozierten Komplikationen. Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab, dass ein Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l das Risiko, ein AO zu entwickeln, um 21% reduzierte. Zusätzlich ergab unsere Analyse, dass ein Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten um 10 Einheiten das Risiko für die Entwicklung eines AOs um 5% erhöhte. Der Anstieg des Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis um 0.1 Einheiten erhöhte das Risiko für die Entwicklung eines AOs um 21%, während das Vorliegen eines Oligohydramnions das Risiko mehr als verfünffachte.

Für den s-Flt1/PIGF-Quotienten, die Präsenz eines Oligohydramnions und den Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis konnte eine Assoziation zur Entstehung eines AOs bereits gezeigt werden (23,39,124–126). Diese Marker haben sich in vorangegangenen Studien bereits zur Vorhersage präeklampsieassoziierter Komplikationen etabliert. Trotz des insgesamt seltenen Vorkommens einer Hyponatriämie unterstreichen unsere Ergebnisse wiederum die mögliche Relevanz der sinkenden Natriumkonzentration als Prädiktor für präeklampsieassoziierte Komplikationen (106).

Für das Rauchen konnten wir keinen statistisch signifikanten Effekt beobachten. Frühere Studien zeigten jedoch, dass Rauchen einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Präeklampsie haben kann. So zeigten England et al., dass Rauchen das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, um bis zu 50% reduzieren kann (127). Außerdem berichteten Jeyabalan et al., dass Rauchen in ihrer Studie mit niedrigeren sFlt-1-Konzentrationen assoziiert war (128). Dabei scheinen die Verbrennungsprodukte des Tabaks der entscheidende Faktor zu sein sowie die Rauchgewohnheiten. Rauchen in der Mitte und zum Ende der Schwangerschaft, scheint das Risiko der Entwicklung einer

Präeklampsie zu reduzieren (129). Hieraus sollte jedoch aufgrund der negativen Effekte des Rauchens keine Handlungsempfehlung abgeleitet werden.

Obwohl die chronische Hypertonie in der vorangegangenen Studie unserer Forschungsgruppe ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines AOs darstellte, hatte der mittlere arterielle Blutdruck in unserer Subanalyse keinen Einfluss auf die Entwicklung eines AOs (23). Ein möglicher Erklärungsansatz könnte die insgesamt hohe Präeklampsieinzidenz in unserer Studie sein. Dadurch könnte sich der erhöhte Blutdruck (mittlerer arterieller Blutdruck 120 mmHg mit AO und 110 mmHg ohne AO) in unserer Subanalyse weniger zur Vorhersage präeklampsieassoziierter Komplikationen eignen. In beiden Gruppen war die Anzahl der Patientinnen, bei denen entweder eine Präeklampsie oder eine Präeklampsie und IUGR diagnostiziert wurde, relativ hoch (60.2% mit AO und 52.7% ohne AO). Wahrscheinlich würde ein Vergleich zwischen gesunden Frauen und Frauen mit dem Verdacht auf eine Präeklampsie, erhöhte Blutdruckwerte als Prädiktor zur Vorhersage von präeklampsieassozierten Komplikationen identifizieren.

Zur besseren Prädiktion präeklampsieassoziierter Komplikationen erfolgten zahlreiche Untersuchungen zu Multimarkermodellen, welche das Vorhandensein verschiedener Parameter vereinen. Dafür wurden unter anderem anamnestische Angaben, Symptome, Laborparameter und der sFlt-1/PIGF-Quotient in die Modelle integriert.

Von Dadelszen et al. zeigten in ihrer prospektiven Multicenterstudie, dass ihr FullPIERS Modell (preeclampsia integrated estimate of risk) mütterliche AOs bei Präeklampsiepatientinnen innerhalb von 48h mit einer AUC (area under the curve) von 88% vorhersagte. Schlussendlich basierte das Modell auf folgenden gemessenen Parametern: dem Gestationsalter bei Präsentation, den Symptomen Brustschmerz oder Luftnot, der Thrombozytenanzahl, der Serumkreatininkonzentration, der Konzentration der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Sauerstoffsättigung (130). Die Natriumkonzentration wurde nicht mit in das Modell eingeschlossen.

Auch Rana et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass die Vorhersage präeklampsiebedingter Komplikationen für die Kombination der Parameter sFlt-1/PIGF-Quotient, Proteinurie und Hypertonie bessere Ergebnisse erreichte, als nur die alleinige Kombination von Hypertonie und Proteinurie (AUC 93% im Gegensatz zu 84%) (39).

Salahuddin et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass die Vorhersagekraft für ein AO durch die Kombination des sFlt-1/PIGF-Quotienten, der Hypertonie und der Proteinurie

im Gegensatz zu der Hypertonie alleine verbessert wurde (AUC von 89% im Gegensatz zu 75%) (131).

Unsere Forschungsgruppe konnte kürzlich ebenfalls belegen, dass die Verwendung von Multimarkermodellen der Verwendung von einzelnen Prädiktionsmarkern überlegen ist. Dabei entwickelten wir ein Modell zur Vorhersage präeklampsieassoziierter AOs, welches eine AUC von 88.7%, einen positiven prädiktiven Wert von 75% und einen negativen prädiktiven Wert von 90.2% ergab (23).

Aus der Regressionsanalyse der vorliegenden Studie mit kleiner Fallzahl und insgesamt niedrigen Hyponatriämieprävalenz gehen nur hypothetische Schlussfolgerungen hervor (Anstieg der Natriumkonzentration um 1 mmol/l führt zu einer Reduktion des Risikos ein AO zu entwickeln um 21% und zu einer Verlängerung der verbleibenden Schwangerschaftsdauer um 0.22 Tage). Allerdings geben die Ergebnisse Anlass dazu, die Bestimmung der maternalen Serumnatriumkonzentration in Multimarkermodelle etablierter Parameter zu integrieren und in zukünftigen Studien weiter zu evaluieren.

Des Weiteren ergab das multiple lineare Regressionsmodell, dass steigende Natriumkonzentrationen mit einer verlängerten Schwangerschaftsdauer assoziiert waren. Nach unserem Modell führt die Annahme eines Sinkens der Natriumkonzentration um 1 mmol/l zu einer Verkürzung der Schwangerschaft um 0.22 Tage. Auch wenn dieses Ergebnis aufgrund des engen Referenzbereichs der Natriumkonzentration nur eine hypothetische Aussagekraft besitzt (eine gravierende Hyper- oder Hyponatriämie wäre mit dem Leben nicht vereinbar), konnten wir hier erstmals den Zusammenhang zwischen verkürzter Schwangerschaftsdauer bei Frauen mit Verdacht auf eine Präeklampsie bei sinkender Natriumkonzentration aufzeigen (106).

Der Anstieg des sFlt-1/PIGF-Quotienten um 10 Einheiten reduzierte die Zeit bis zur Entbindung um 0.034 Tage. Der Zusammenhang zwischen verkürzter Schwangerschaftsdauer und steigendem sFlt-1/PIGF-Quotienten entspricht der bisher beschriebenen Literatur, die die Assoziation zwischen erhöhten sFlt-1/PIGF-Quotienten und Frühgeburtlichkeit aufzeigt (50). Außerdem konnte unsere Forschungsgruppe darlegen, dass die verbleibende Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit einem sFlt-1/PIGF-Quotienten > 85 kürzer war, als bei Patientinnen, die einen sFlt-1/PIGF-Quotienten ≤ 85 aufwiesen (23). Ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 Einheiten verkürzte in unserer Studie die Zeit bis zur Entbindung um 0.55 Tage.

Ciobanu et al. beschrieben, dass die Kombination mehrerer Parameter bei Schwangeren zwischen der 36. und 37. Schwangerschaftswoche für die Vorhersage einer bevorstehenden Geburt bei Präeklampsiepatientinnen genauere Ergebnisse lieferte, als einzelne Prädiktionsmarker. In ihrem Modell verwendeten sie ausgewählte mütterliche Faktoren, PIGF, sFlt-1 und den mittleren arteriellen Druck (132).

Perry et al. untersuchten in ihrer Studie die Vorhersage für präeklampsiebedingte Entbindungen innerhalb von einer und zwei Wochen nach Vorstellung in der Klinik. Für Patientinnen < 35. Schwangerschaftswoche konnten sie zeigen, dass die Integration des sFlt-1/PIGF-Quotienten zu dem Basismodell die beste Vorhersagekraft ergab. Das Basismodell schloss den BMI > 25, den mittleren arteriellen Blutdruck und die klinische Diagnose zum Zeitpunkt der Vorstellung mit ein (133).

Auch wenn aus dem Regressionsmodell für den Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration und einer drohenden Entbindung nun noch keine konkreten Handlungsempfehlungen abgeleitet werden können, sind dies erste vielversprechende Ergebnisse. Hieraus folgt, dass der Zusammenhang der Natriumkonzentration bei Frauen mit einer Präeklampsie und drohender Entbindung weiter evaluiert werden sollte. Unsere Ergebnisse belegen auch hier, dass eine Integration der Natriumkonzentration in Vorhersagemodelle zu einer drohenden Geburt bei Präeklampsiepatientinnen vorteilhaft sein kann.

4.4.1 Pathophysiologie des Wechselspiels zwischen Natriumkonzentration und präeklampsieassoziierten Komplikationen

Mithilfe der Regressionsmodelle testeten wir in unserem Patientinnenkollektiv den Einfluss einer sinkenden maternalen Serumnatriumkonzentration sowohl auf eine drohende Entbindung als auch auf die Entwicklung präeklampsieassoziiierter AOs.

Letztendlich können wir kausal aber nicht klären, ob ein Wechselspiel zwischen niedriger Natriumkonzentration und präeklampsieassoziierten Komplikationen besteht. Aus klinischer Sicht könnten sich vor allem die neurologischen Symptome der Präeklampsie und die Hyponatriämie gegenseitig beeinflussen und verstärken. Dies wiederum unterstreicht die Relevanz der Natriumkonzentrationsbestimmung bei Präeklampsiepatientinnen.

Die Hyponatriämie selbst kann auch neurologische Beeinträchtigungen wie ein Hirnödem mit Ansteigen des intrakraniellen Drucks verursachen (68).

Bei der Suche nach dem Ursache- und Wirkungsprinzip der präeklampsieassoziierten Hyponatriämie wird in der Literatur als ein möglicher zugrundeliegender Mechanismus das Auftreten eines SIADHs bei Präeklampsie genannt.

Pu et al. berichteten von 9/22 Patientinnen mit Präeklampsie und Hyponatriämie, die ein SIADH aufwiesen, während Powel et al. dies bei 7/55 Fällen beschrieben (88,90). Sutton et al. veröffentlichten bereits 1993 einen Erklärungsansatz dafür, dass eine verminderte Expression der Vasopressinase durch die Plazenta ursächlich für das SIADH und die daraus folgende Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen sein könnte, da die Vasopressinase physiologischerweise das ADH inaktiviert (134). Jedoch wurde dieser Mechanismus seitdem nicht weiter untersucht. In unserer Studie haben wir allerdings keine Urinanalyse bei den Patientinnen durchgeführt, weshalb wir keine konkrete Aussage zu der Pathogenese der Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen treffen können.

Eine weitere mögliche Ursache für das gemeinsame Auftreten einer Hyponatriämie und Präeklampsie stellt die gleichzeitig auftretende Proteinurie dar. Diese kann konsekutiv zu einem verringerten Plasmavolumen führen, woraus eine nicht-osmotisch bedingte ADH-Ausschüttung resultieren kann. Dieser Mechanismus ist wiederum vergleichbar mit der Entstehung einer hypervolämischen Hyponatriämie, wie sie bei einer Herzinsuffizienz und einer Leberzirrhose auftreten kann (84,87). Powel et al. legten in ihrer Studie dar, dass bei 10/55 Präeklampsiepatientinnen mit einer Hyponatriämie eine hypervolämische Hyponatriämie diagnostiziert wurde (90).

Zukünftige Studien sollten sich also der Fragestellung des Pathomechanismus einer präeklampsieassoziierten Hyponatriämie widmen, um den Zusammenhang besser zu verstehen. Dies betrifft, bezüglich der Proteinurie, besonders die weitere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem pathologischen Proteinverlust und dem häufigeren Auftreten einer Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen.

4.5 Angiogene Marker und Natriumkonzentration

Der sFlt-1/PIGF-Quotient besitzt einen hohen prognostischen Wert für die Entwicklung einer Präeklampsie und präeklampsieassoziierten Komplikationen und ist ein klinisch etablierter Routineparameter (39,41,44–46,49,50,93,94).

Als Schlüsselfaktoren für die Schwere der Erkrankung spiegelt der erhöhte sFlt-1/PIGF-Quotient die vorliegende angiogene Dysbalance und damit den Schweregrad der plazentaren Dysfunktion bei Präeklampsie wieder (51–54).

Neben dem erwartungsgemäß deutlich erhöhten medianen sFlt-1/PIGF-Quotienten (261.5 mit AO im Gegensatz zu 55.5 ohne AO), wiesen wir nun auch erstmals eine negative Korrelation zwischen der Natriumkonzentration und dem sFlt-1/PIGF-Quotienten nach ($r = -0.19$, 95% CI: $-0.31 - -0.05$) (106).

Die Inzidenz für eine Hyponatriämie lag in unserem Hochrisikokollektiv von Patientinnen nur bei 2% und ist aufgrund der schwachen Datenlage als unklar anzusehen. Allerdings kann aufgrund der von uns beschriebenen negativen Korrelation vermutet werden, dass die Natriumkonzentration analog zur angiogenen, plazentar bedingten Dysbalance mit der Schwere der Erkrankung korreliert (106).

Der sFlt-1/PIGF-Quotient wurde bereits in mehrere Vorhersagemodelle für die Prädiktion einer Präeklampsie, präeklampsieassoziierte Komplikationen und drohende Entbindungen bei Präeklampsie integriert (23,39,131–133,135). Die zusätzliche Berücksichtigung der Natriumkonzentration, neben der Bestimmung des Quotienten und den in den Leitlinien angegebenen typischen veränderten Laborparametern, könnte also bei der prognostischen Einschätzung potentieller Komplikationen der Präeklampsie eine klinische Relevanz besitzen.

4.6 Limitationen

Das untersuchte Patientinnenkollektiv entstammte einer retrospektiven real-world Studie, bei der sich schwangere Frauen mit Präeklampsiesymptomen oder der Erstdiagnose einer Präeklampsie in der Klinik vorgestellt haben. Der Studiencharakter bedeutete für das Gestationsalter, dass sich Patientinnen entsprechend ihres Symptombeginns in der Klinik vorstellten und dass die Patientinnen mit und ohne AO deswegen im Schwangerschaftsausgang eingeschränkt vergleichbar sind. Diese Heterogenität

spiegelt wiederum auch die klinische Realität wieder und ist damit gleichzeitig ein Vorteil einer real-world Studie.

Andererseits ergeben sich durch den Studiencharakter auch Limitationen. Die Datenerhebung und die Bestimmung der Natriumkonzentration erfolgte retrospektiv, so dass es für die Untersuchung kein festes Studienprotokoll mit definierten Zeitintervallen für die Blutentnahmen gab. Zukünftige Studien könnten die Natriumkonzentration beim Auftreten präeklampsiebedingter Komplikationen bestimmen, um kurzfristige Änderungen mitaufzufassen (106).

Die Messung der Natriumkonzentration fand bei der Erstvorstellung der Patientinnen statt. Zukünftige Studien könnten die Bestimmung der Natriumkonzentration nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Präeklampsie begutachten, sondern auch beim Auftreten neuer Symptome und im Verlauf, um dadurch die Vorhersagekraft für präeklampsieassoziierte Komplikationen genauer zu definieren.

Um einen zeitlichen Zusammenhang zur Entbindung zu gewährleisten, wurde ein 14 Tage Intervall gewählt. Aufgrund dessen wurden Patientinnen, die erst später entbunden haben, nicht mit in die Studie einbezogen. Hierdurch könnte ein Selektionsbias entstanden sein.

Da die aktuelle Datenlage zu Normwerten der Natriumkonzentration während der Schwangerschaft gering ist, sollten zukünftige prospektive Studien den Verlauf der Natriumkonzentration bei gesunden Schwangeren und Präeklampsiepatientinnen während der Schwangerschaft untersuchen.

Eine weitere Limitation der Untersuchung stellen therapeutische Interventionen dar, die die Natriumkonzentration beeinflusst haben können. So wurden Faktoren, wie die Trinkmenge pro Tag, Flüssigkeitsrestriktion oder intravenöse Flüssigkeitstherapie ebenso wenig erfasst wie medikamentöse Therapien, die die Laborparameter beeinflusst haben könnten.

Letztlich kann über die Ursache der Entstehung einer Hyponatriämie bei Präeklampsiepatientinnen und ein gegebenenfalls auftretendes SIADH unter anderem aufgrund der fehlenden Urinanalyse und Osmolalitätsbestimmung des Urins keine Aussage getroffen werden. Zukünftige prospektive Studien sollten sowohl die therapeutischen Interventionen als auch die Urinanalyse mitauffassen und evaluieren (106).

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie weist erstmals einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Serumnatriumkonzentration und der Entwicklung von präeklampsiebedingten maternalen und fetalen/neonatalen Schwangerschaftskomplikationen sowie der verbleibenden Schwangerschaftsdauer nach.

Der sFlt-1/PIGF-Quotient wird bereits zur Prädiktion präeklampsiebedingter Komplikationen verwendet. Die inverse Korrelation der Natriumkonzentration zur Höhe des sFlt-1/PIGF-Quotienten, deutet demnach darauf hin, dass die Natriumkonzentration einerseits mit dem Schweregrad der plazentaren Dysfunktion zusammenhängt und andererseits auch für klinische Prädiktionsmodelle evaluiert werden sollte.

Auch wenn der kausale Zusammenhang zwischen einer niedrigen Natriumkonzentration und präeklampsiebedingter Komplikationen nicht geklärt ist und die Hyponatriämie bei bisher unklarer Inzidenz eine seltene Erkrankung ist, scheint eine Bestimmung der Natriumkonzentration während der Schwangerschaft alleine wegen der möglichen Komplikationen einer Hyponatriämie sinnvoll. Bei Vorliegen einer Hyponatriämie bei symptomatischen Präeklampsiepatientinnen, könnten therapeutische Maßnahmen und eine klinische Überwachung initiiert werden.

In der Vergangenheit wurde mehrfach beschrieben, dass Multimarkermodelle einzelnen Prädiktionsmarkern in der Vorhersage von präeklampsieassoziierten Komplikationen und der verbleibenden Schwangerschaftsdauer überlegen sind. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse und unserer Studienergebnisse scheint es sinnvoll, die Natriumkonzentration in solche Vorhersagemodelle zu integrieren, um die Vorhersage präeklampsiebedingter Komplikationen und der verbleibenden Schwangerschaftsdauer weiter zu verbessern (106). Zur weiteren Evaluation würden sich besonders prospektive Studien eignen, die neben der Natriumkonzentration etablierte Parameter wie den sFlt-1/PIGF-Quotienten, ausgewählte Labor- und Untersuchungsergebnisse sowie anamnestische Angaben der Mutter verwenden.

Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentation und der möglichen schwerwiegenden Komplikationen, benötigen Frauen mit dem Verdacht auf eine Präeklampsie häufig eine intensive medizinische Überwachung. Vorhersagemodelle könnten klinische Entscheidungen unterstützen, eine Grundlage bilden, ab wann eine stationäre Überwachung sinnvoll ist und dabei helfen, das individuelle Risiko der jeweiligen Patientin

besser einzuschätzen. Auch die Gabe einer antenataler Steroidprophylaxe könnte bei besserer Einschätzung der verbleibenden Schwangerschaftsdauer maßgeblich unterstützt werden.

In Zukunft sollte die Vorhersage präeklampsiebedingter Komplikationen und der verbleibenden Schwangerschaftsdauer mithilfe solcher Multimarkermodelle verbessert werden. Diese Modelle könnten die Grundlage für eine engmaschige Kontrolle der betroffenen Frauen bilden und präeklampsiebedingte Komplikationen reduzieren. Schlussendlich ist das vorrangige Ziel, die Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind zu senken.

Literaturverzeichnis

1. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens*. 2007; 9(7):560–6.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>. Accessed Oktober 15, 2020.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018; 72(1):24–43.
4. Wermelt JA, Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie. *Herz*. 2017; 42(5):515–26.
5. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016; 387(10022):999–1011.
6. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009; 33(3):130–7.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516):1066–74.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2013. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>. Accessed Juni 08, 2019.
9. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22(2):143–8.
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005; 330(7491):565.
11. Dröge LA, Verlohren S. Präeklampsie, Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe*. 2017; 50(3):213–21.

12. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci*. 2012; 122(2):43–52.
13. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997; 99(9):2152–64.
14. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest*. 1997; 99(9):2139–51.
15. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Obstetrics and gynecology annual*. 1972; 1:177-91.
16. Lam C, Lim K-H, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005; 46(5):1077–85.
17. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia and Related Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(11):a006585.
18. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim K-H, Yuan H-T, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006; 12(6):642–9.
19. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003; 111(5):649–58.
20. Kupferminc MJ, Daniel Y, Englender T, Baram A, Many A, Jaffa AJ, Gull I, Lessing JB. Vascular endothelial growth factor is increased in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1997; 38(4):302–6.
21. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(6 Pt 1):1539–44.
22. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741):631–44.

23. Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, Henrich W, Verlohren S. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension*. 2021; 77(2):461-471.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Intrauterine Wachstumsrestriktion. 2017. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>. Accessed Juni 08, 2019.
25. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(24):3977–87.
26. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(1):F62-67.
27. O’Gorman N, Nicolaidis KH, Poon LCY. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens Health (Lond)*. 2016; 12(2):199–207.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mutterschafts-Richtlinien. 2020. <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/>. Accessed Februar 13, 2021.
29. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC, PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10183):1807–18.
30. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, Wieloch P, Semus B, Meloth T, Dröge LA, Verlohren S. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PIGF ratio versus PIGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35(3):295–305.
31. Parchem JG, Brock CO, Chen H-Y, Kalluri R, Barton JR, Sibai BM, Preeclampsia Triage by Rapid Assay Trial (PETRA) Investigators. Placental Growth Factor and the Risk of Adverse Neonatal and Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2020; 135(3):665–73.
32. Leañós-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, Ramírez-Valenzuela KL, Isordia-Salas I, Jiménez-Trejo LM. Soluble Endoglin As a Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Outcomes. *Hypertension*. 2019; 74(4):991–7.

33. Infozentrum für Prävention und Früherkennung. Präeklampsie-Test ab Oktober 2019 Kassenleistung. 2021. <https://www.vorsorge-online.de/magazin/aktuelles/details/praeeklampsie-test-ab-oktober-2019-kassenleistung>. Accessed Dezember 22, 2021.
34. Arterielle Hypertonie. In: Herold G, Innere Medizin: Köln, Herold; 2015. p. 300-316.
35. Côté A-M, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008; 336(7651):1003–6.
36. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16(5):275–9.
37. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160(1):6–12.
38. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62(2):117–24.
39. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim K-H, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012; 125(7):911–9.
40. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(1):e1-25.
41. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355(10):992–1005.
42. Karumanchi SA, Stillman IE. In vivo rat model of preeclampsia. *Methods Mol Med*. 2006; 122:393–9.
43. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(1):33–46.

44. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(2):161.e1-161.e11.
45. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350(7):672–83.
46. Verlohren S, Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; S0002-9378(20)31169-8.
47. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Goncalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17(1):3–18.
48. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21(1):9–23.
49. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):13–22.
50. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dinkel C, Schoedl M, Dilba P, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(2):261–9.
51. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PIGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; 77(2):97–100.

52. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(3):293–8.
53. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(1):58.e1-8.
54. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S, Perschel FH, Arany Z, Lim K-H, Thadhani R, Karumanchi SA. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy.* 2013; 32(2):189–201.
55. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJE, Kleinjnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008; 178(6):701–11.
56. Yu CKH, Smith GCS, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(2):429–36.
57. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19(2):103–9.
58. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Thorp JM, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Iams JD, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(6):1234–42.
59. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(4):492–5.

60. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest J-C, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1):402–14.
61. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(5):1210–3.
62. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9:8.
63. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4):1000–6.
64. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(5 Pt 1):981–91.
65. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG.* 2007; 114(9):1072–8.
66. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond).* 2017; 17(3):263–9.
67. Bullmann C. Hyponatriämie. 2016. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201604/188h/index.php>. Accessed Juni 05, 2019.
68. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E, Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(3):G1–47.
69. Hadlow N, Sikaris K. Aspects to Consider in Adopting Pregnancy-Specific Reference Intervals. *Clin Biochem Rev.* 2015; 36(4):127–32.
70. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6):1326–31.

71. Borchering KE, Ruchala PL. Maternal Hyponatremia. AWHONN Lifelines. 2002; 6(6):514–9.
72. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A, Thompson CJ. Clinical review: Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5):1423–33.
73. Gill G, Leese G. Hyponatraemia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J.* 1998; 74(875):516–23.
74. Hormonelle Regulation des Mineral- und Wasserhaushalts. In: Püschel G, Kühn H, Kietzmann T, Höhne W, Christ B, Doenecke D, Koolman J, Taschenlehrbuch Biochemie: 2nd ed. Stuttgart, Thieme; 2018. p. 614-626.
75. Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46(11):2153–65.
76. Wakil A, Ng JM, Atkin SL. Investigating hyponatraemia. *BMJ.* 2011; 342:d1118.
77. Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Herold G, Innere Medizin: Köln, Herold; 2015. p. 570-589.
78. Garrahy A, Thompson CJ. Hyponatremia and Glucocorticoid Deficiency. *Front Horm Res.* 2019; 52:80–92.
79. Rosner MH. Hyponatremia in heart failure: the role of arginine vasopressin and diuretics. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23(4):307–15.
80. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(11):3197–205.
81. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006; 119(1):71.e1-8.
82. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356(20):2064–72.
83. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013; 126(10 Suppl 1):S1-42.

84. Sandhu G, Ramaiyah S, Chan G, Meisels I. Pathophysiology and Management of Preeclampsia-Associated Severe Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(3):599–603.
85. Davison JM, Gilmore EA, Dürr J, Robertson GL, Lindheimer MD. Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1984; 246(1 Pt 2):F105-109.
86. Pazhayattil GS, Rastegar A, Brewster UC. Approach to the Diagnosis and Treatment of Hyponatremia in Pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(4):623–7.
87. Solomon N, Many A, Orbach R, Mandel D, Shinar S. Maternal and neonatal hyponatremia during labor: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(16):2711–5.
88. Pu Y, Wang X, Bu H, Zhang W, Lu R, Zhang S. Severe hyponatremia in preeclampsia: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(4):925-931.
89. Grimmett W, Lee J, Doherty J, Cheung B, Chinthamunedi M. A Case Report of Preeclampsia Causing Severe Hyponatremia: Rare or Rarely Reported? *A A Pract.* 2019; 12(8):261–3.
90. Powel JE, Rosenthal E, Roman A, Chasen ST, Berghella V. Preeclampsia and low sodium (PALS): A case and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 249:14–20.
91. Razavi AS, Chasen ST, Gyawali R, Kalish RB. Hyponatremia associated with preeclampsia. *J Perinat Med.* 2017; 45(4):467–70.
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pre-eclampsia. 2021. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension-in-pregnancy/pre-eclampsia#content=view-node%3Anodes-helping-to-diagnose-pre-eclampsia>. Accessed Juli 06, 2021.
93. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Schoedl M, Grill S, Hund M, Verlohren S. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3):367–75.

94. Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, Tan KH, Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(1):5–12.
95. Jhaveri KD, Aelion A, Wanchoo R. Pre-eclampsia presenting as hyponatremia: an uncommon presentation of pre-eclampsia in a twin pregnancy - a case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2009; 72(6):492–6.
96. Ravid D, Massarwa L-E, Biron-Shental T, Fejgin MD. Hyponatremia and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18(1):77–9.
97. Camara-Lemarroy CR, de Leon-Cruz A, Rodriguez-Gutierrez R, Galarza-Delgado DA. Severe hyponatremia associated with pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(8):801–3.
98. Anglim B, Levins K, Bussmann N, Imcha M. Severe hyponatraemia associated with pre-eclampsia. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016:bcr2016215036.
99. Hinkson L, Armbrust R, Möller A, Henrich W. Case report of severe maternal hyponatremia complicating preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14):1948–9.
100. Linton A, Gale A. Severe hyponatraemia associated with pre-eclampsia. *J Obstet and Gynaecol.* 2009; 29(2):143–4.
101. Ray CD, Shenoy JV, Hare AA. Pre-eclampsia and hyponatraemia. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 26(7):695–6.
102. Strand KM, Heimstad R, Iversen A-C, Austgulen R, Lydersen S, Andersen GL, Irgens LM, Vik T. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ.* 2013; 347:f4089.
103. Magriples U, Laifer S, Hayslett JP. Dilutional hyponatremia in preeclampsia with and without nephrotic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(2):231–2.
104. Tarik A, Ward E. Severe hyponatraemia in pregnancy associated with pre-eclampsia. 2011. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0025/ea0025p39>. Accessed Mai 26,2019.

105. Darkwa EO, Djagbletey R, Antwi-Boasiako C, Aryee G, Sottie D, Akowuah A., Schumacher U (Reviewing Editor). Serum sodium and potassium levels in preeclampsia: A case-control study in a large tertiary hospital in Ghana. *Cogent Medicine*. 2017; 4:1.
106. Dröge LA, Eidmann J, Aigner A, Frank L, Perschel FH, Henrich W, Verlohren S. Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2021; 25:110–5.
107. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014; 4(2):97–104.
108. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(1):S1–22.
109. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017; 77(11):1157–73.
110. Labor Berlin. Leistungsverzeichnis. 2021. <http://www.laborberlin.com/service/leistungsverzeichnis.html>. Accessed August 20, 2019.
111. Faber R, Heling K-S, Steiner H, Gembruch U. [Doppler Sonography during Pregnancy - DEGUM Quality Standards and Clinical Applications]. *Ultraschall Med*. 2019; 40(3):319–25.
112. Nicolaides K, Rizzo G. Doppler studies in fetal hypoxemic hypoxia Based on Doppler in Obstetrics. 2017. <https://www.semanticscholar.org/paper/Doppler-studies-in-fetal-hypoxemic-hypoxia-Based-on-Nicolaides-Rizzo/3db794961ec3088b2e66852d000a18bc4f64e7b5>. Accessed Oktober 10, 2020.
113. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, Golemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, Kuhn M, Pedersen TL, Miller E, Bache SM, Müller K, Ooms J, Robinson D, Seidel DP, Spinu V, Takahashi K, Vaughan D, Wilke C, Woo K, Yutani H. Welcome to the Tidyverse. *Journal of open source software*. 2019; 4(43):1686.

114. Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw.* 2015; 67(1):1–48.
115. Korrelationsstudie. In: Hussy W, Schreier M, Echterhoff G, *Forschungsmethoden in Psychologie und Sozialwissenschaften*: Berlin, Heidelberg, Springer; 2010. p. 148-151.
116. Multivariate Deskriptivstatistik. In: Hussy W, Schreier M, Echterhoff G, *Forschungsmethoden in Psychologie und Sozialwissenschaften*: Berlin, Heidelberg, Springer; 2010. p. 168-172.
117. Palesch YY. Some common misperceptions about P values. *Stroke.* 2014; 45(12):e244-246.
118. Droege LA, Eidmann J, Frank L, Henrich W, Verloren S. Präpartale Hyponatriämie bei Schwangeren mit präeklampsie-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* Stuttgart, Thieme; 2020; 80(10): e118. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1717910>. Accessed Oktober 23, 2021.
119. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77(1):67–75.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(2):e97–109.
121. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, Israel Neonatal Network. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003; 143(2):186–91.
122. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340(16):1234–8.
123. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(24):4037–48.
124. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, Magee LA, Hutcheon JA, Brown H, Ansermino JM, Lee T, von Dadelszen P. Prediction of adverse maternal outcomes from preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 11:115–23.

125. Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arström K, Marsál K. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet*. 1992; 340(8825):936–40.
126. Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146(3):271–8.
127. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci*. 2007; 12:2471–83.
128. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2008; 21(8):943–7.
129. Wikström A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*. 2010;55(5):1254–9.
130. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin J-M, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA, PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011; 377(9761):219–27.
131. Salahuddin S, Wenger JB, Zhang D, Thadhani R, Karumanchi SA, Rana S. KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35(3):330–45.
132. Ciobanu A, Wright A, Panaitescu A, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of imminent preeclampsia at 35-37 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(6):584.e1-584.e11.
133. Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic Marker Prognostic Models in Pregnant Women With Hypertension. *Hypertension*. 2020; 75(3):755–61.
134. Sutton RA, Schonholzer K, Kassen BO. Transient syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion during pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21(4):444–5.

135. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, Sarabia MD, Laíz B, Duque M, Navarro M, Calmarza P, Hund M, Álvarez FV, STEPS investigators. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(3):373–82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonathan Eidmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss der Natriumkonzentration auf präeklampsieassoziierte Schwangerschaftskomplikationen / Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Jonathan Eidmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Poster:

Droege LA, Eidmann J, Frank L, Henrich W, Verlohren S. Präpartale Hyponatriämie bei Schwangeren mit präeklampsie-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Stuttgart, Thieme; 2020; 80(10): e118. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1717910>. Accessed Oktober 23, 2021.

Beitrag im Einzelnen:

- Retrospektive Datenerfassung der Natriumkonzentrationen auf Grundlage der elektronischen Patientenakten mit den Datensystemen SAP und Papierakten
- Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche bezüglich Hyponatriämie und Präeklampsie, Sichtung der bisher veröffentlichten Fallberichte für die Konzeptionierung
- Entwicklung der Fragestellung und Formulierung der konkreten Hypothesen in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Stefan Verlohren und Dr. med. Lisa Lorenz-Meyer
- Aufbereitung der Daten zur weiteren statistischen Analyse und dadurch Grundlage für Abbildungen 1,2 und 3
- Interpretation der Ergebnisse und Begutachtung des Posters

Publikation:

Droege LA, Eidmann J, Aigner A, Frank L, Perschel F-H, Henrich W, Verlohren S, Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes, Pregnancy Hypertension, 2021; 25:110–5.

Beitrag im Einzelnen:

- Retrospektive Datenerfassung der Natrium-, Kalium-, Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen sowie der Proteinurie und Ermittlung des Gestationsalters bei der Natriumkonzentrationsmessung. Bei identischem Datum der Geburt und der Natriumkonzentrationsbestimmung retrospektive Erhebung der genauen Geburtsuhrzeit. Ermittlung auf Grundlage der elektronischen Patientenakten mit den Datensystemen SAP sowie Viewpoint und Papierakten
- Durchführung einer umfassenden Literaturrecherche bezüglich Hyponatriämie und Präeklampsie, Sichtung der bisher veröffentlichten Fallberichte für die Konzeptionierung
- Entwicklung der Fragestellung und Formulierung der konkreten Hypothesen in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Stefan Verlohren und Dr. med. Lisa Lorenz-Meyer
- Aufbereitung der Daten zur weiteren statistischen Analyse und dadurch Grundlage für Tabelle 2 sowie Abbildungen 1,2 und 3
- Interpretation der Ergebnisse und Begutachtung des Manuskripts des Artikels

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Poster:

Droege LA, Eidmann J, Frank L, Henrich W, Verlohren S. Präpartale Hyponatriämie bei Schwangeren mit präeklampsie-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Stuttgart, Thieme; 2020; 80(10): e118. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1717910>. Accessed Oktober 23, 2021.

Publikation:

Droege LA, Eidmann J, Aigner A, Frank L, Perschel F-H, Henrich W, Verlohren S, Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes, Pregnancy Hypertension, 2021; 25:110–5.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Prof. Dr. Stefan Verlohren und Dr. Lisa Lorenz-Meyer für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung meines Promotionsvorhabens bedanken. Außerdem möchte ich Ph.D. Annette Aigner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité für die Hilfestellung und Mithilfe der statistischen Auswertung danken. Jan-Luca Simmler und Julian Klein danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Ein großer Dank gilt ebenfalls meiner Frau Sophie, die mir immer beistand und mich immer wieder motiviert und unterstützt hat. Besonders möchte ich auch meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung, Motivation und Ratschläge danken, wie auch meinen Geschwistern und Großeltern. Ohne eure Unterstützung wäre meine Dissertation nicht möglich gewesen.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Eidmann, Jonathan
Emailadresse: jonathan.eidmann@charite.de
Matrikelnummer: 218207
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Stefan Verlohren
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Geburtsmedizin CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Jonathan Eidmann innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 26.08.2019
- Termin 2: 12.02.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskription der Daten, separat für Gruppen mit / ohne präeklampsiebedingter Komplikationen
- Spearman Korrelation für Zusammenhang zwischen Natriumkonzentration und sFlt-1/PIGF
- Multivariable lineare Regression kann verwendet werden um verbleibende Schwangerschaftsdauer zu erklären, sodass für potenzielle Confounder adjustiert werden kann, wenn Annahmen einer solchen Regression gegeben sind, eine logistische Regression kann verwendet werden um das Auftreten präeklampsiebedingter Komplikationen zu erklären.

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 27.7.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner, PhD

Digital unterschrieben von
Annette Aigner
Datum: 2021.07.27 17:52:11
+02'00'

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

