

Schwangerschaftsspezifische Pathologie der Spätschwangerschaft.....	1
Präeklampsie	2
Definition und Klassifikation (1,2,3).....	2
Genetik und Pathophysiologie	3
Prädiktion und Prävention	4
Klinik und Komplikationen	6
Management	9
Prognose.....	18
Evidenz basierte Medizin bei Präeklampsie.....	18
Literatur	19
Internet	19

Erstellt von:

Prof. Dr. med. Ernst Beinder

UniversitätsSpital Zürich

Department Frauenheilkunde

Klinik für Geburtshilfe

Frauenklinikstr.10

CH-8091 Zürich

Schweiz

Modifiziert nach: Facharztleitfaden, Hrsg.: F. Kainer

Präeklampsie

Schwangerschaftshypertonien und die Präeklampsie treten in 3-5% aller Schwangerschaften auf. In der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich diese Erkrankungen am oder in der Nähe des Entbindungstermines und haben bei leichter Ausprägung nur eine geringe maternale und/oder neonatale Morbidität zur Folge. In 1-2% aller Schwangerschaften beginnt eine schwere Präeklampsie bereits vor der 35 Schwangerschaftswoche und weist dann eine Vielzahl von mütterlichen und kindlichen Komplikationen auf. Bei leichten Erkrankungen ist in der Regel eine engmaschige Überwachung von Mutter und Fet, bei schwerer Präeklampsie ist die stationäre Behandlung angezeigt. Die einzige kausale Therapie der Erkrankung ist die Entbindung, die meist zu einer prompten und folgenlosen Ausheilung bei der Mutter führt. Diese kann allerdings – in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter – zu erheblicher Frühgeburtlichkeit mit allen daraus resultierenden Folgen für das Neugeborene führen. In diesem Interessenkonflikt zwischen Mutter und Kind muss die Entscheidung zwischen konservativem und aktivem Vorgehen immer in Abhängigkeit von Schwangerschaftsalter, fetalem Zustand und mütterlicher Symptomatik erfolgen. Durch die Verwendung von Steroiden zur Induktion der Lungenreife des Feten, von Magnesium vor der Entbindung bis mindestens 24 Stunden danach zur Prophylaxe der Eklampsie bei schwerer Erkrankung und von Antihypertensiva bei schwerer Hypertonie können die Komplikationen bei Mutter und Kind vermindert werden.

Definition und Klassifikation (1,2,3)

Schwangerschaftshochdruck:

Systolischer Blutdruck von mehr als 140 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mm Hg, die bei mindestens zwei Messungen festgestellt wurden, wobei diese Messungen mindestens 6 Stunden auseinander liegen müssen. Zugleich müssen diese Blutdruckwerte bei einer Frau nach der 20. Schwangerschaftswoche gemessen worden sein, die vor der Schwangerschaft und vor der 20. Schwangerschaftswoche normotensiv war. Von einem schweren Schwangerschaftshochdruck spricht man, wenn der Blutdruck anhaltend mehr als 6 Stunden höher als 160 systolisch und/oder 110 mm Hg diastolisch beträgt.

Je früher in der Schwangerschaft eine Hypertonie auftritt, desto wahrscheinlicher ist die Progression zu einer Präeklampsie.

Präeklampsie:

Die Präeklampsie ist als das gemeinsame Auftreten eines Schwangerschaftshochdruckes mit einer Proteinurie (300 mg oder mehr pro 24 Stunden) definiert. Falls kein 24-Stunden-Sammelurin vorliegt, gilt ein Wert von 30 mg/dl („1+ - U-Stix“) als pathologisch. Falsch positive Werte können durch verstärkten Fluor oder eine Infektion vorgetäuscht werden. Da die Urin-Stix Bestimmungen nur schlecht mit dem Ausmass der wirklichen Proteinurie korrelieren, sollte immer eine Bestimmung im 24-Stunden-Sammelurin erfolgen.

Von einer **schweren Präeklampsie** spricht man, wenn die Proteinurie 5 g /24 h überschreiten oder die Proteinurie mit einem schweren Schwangerschaftshochdruck assoziiert ist.

Weitere Zeichen einer schweren Präeklampsie sind:

- Anhaltende zentralnervöse Symptome (Kopfschmerz, Augenflimmern, Wesensveränderung)
- Lungenödem
- Oligurie (< 500 ml Urin in 24 Stunden)
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/ μ l)
- Erhöhte Leberenzyme (LDH, GOT, GPT) in Verbindung mit Oberbauchschmerzen

Eine Präeklampsie ohne Zeichen einer schweren Präeklampsie wird häufig als **milde Präeklampsie** bezeichnet. Bisweilen werden von den beiden oben angeführten Formen der Schwangerschaftshypertonie und der Präeklampsie noch die „chronische Hypertonie in der Schwangerschaft“ und die „Propfpräeklampsie“ unterschieden.

Genetik und Pathophysiologie

Genetik

Eine positive Familienanamnese ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer Präeklampsie, weswegen eine genetische Komponente der Erkrankung vermutet wird. Wahrscheinlich wird die Erkrankung nicht monogen vererbt, da monochoriale Zwillinge nur eine geringe Konkordanz in der Entwicklung einer Präeklampsie aufweisen. Die meisten Untersuchungen wiesen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Präeklampsie und Genmutationen oder Genpolymorphismen nach, die zu Thrombophilien und/oder arterieller Hypertonie führen und somit die familiäre Häufung der Erkrankung erklären: Die Glu298Asp Variante im endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase-Gen (NOS3), ein 4G/5G Polymorphismus im PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)-Gen, die Faktor-V-Leiden-Mutation und die M235T Variante im Angiotensinogen-Gen erhöhen das Risiko für eine Präeklampsie in einigen, aber nicht in allen Untersuchungen. Mutationen im Methylentetrahydrofolatreductase-Gen, die G20210A Variante im Prothrombin-Gen und eine Variante des Gluthation-S-Transferase-Gens sind ebenso als Risikofaktoren identifiziert wie alle Mutationen, die zu einer verminderten Funktion von Protein C, Protein S und Antithrombin III führen (Tabelle 1). Allerdings sind alle diese Untersuchungen nicht unwidersprochen geblieben. Da bei Patientinnen mit einer Präeklampsie vermehrt familiäre Dyslipidämien, eine Insulinresistenz oder eine familiäre Adipositas gefunden werden, haben vermutlich auch Mutationen, die zu diesen Erkrankungen führen, eine Bedeutung in der Pathogenese der Präeklampsie. Wahrscheinlich spielt auch das fetale und damit das paternale Genom eine Rolle, da bei Blasenmolen (bei denen das paternale Genom doppelt vorliegt) besonders schwere und sich früh manifestierende Präeklampsien nachweisbar sind. Somit scheinen multiple Genmutationen oder Genpolymorphismen, die primär mit einer Thrombophilie, Hypertonie oder Arteriosklerose assoziiert sind, zum Phänotyp beizutragen. Die Prävalenz der oben angeführten Mutationen variiert in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und kann so die unterschiedliche Inzidenz der Präeklampsien erklären. Molekularbiologische Screeningverfahren von differenziell exprimierten Genen bei der Präeklampsie haben jedoch bisher keine konklusiven Ergebnisse erbracht, was darauf schließen lässt, dass die Ätiologie der Präeklampsie unter einer multifaktorellen Kontrolle steht.

Genmutationen oder Genpolymorphismen für folgende Proteine erhöhen das Risiko für eine Präeklampsie	Mögliche klinische Folge aufgrund der veränderten Proteinfunktion
Endotheliale NO-Synthase (NOS3) (Yoshimura et al, 2000),	Hypertonie, gesteigerte Plättchenadhäsion und -aggregation
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (Yamada et al, 2000),	unklar, evtl. Thrombophilie
Faktor-V-Leiden (Kupferminc et al, 2000)	Thrombophilie
Angiotensinogen (Kobashi et al., 2001)	Hypertonie
Methylentetrahydrofolatreductase (Powers	Endothelschädigung, evtl Arteriosklerose

et al, 1999)	
Gluthation-S-Transferase (Zusterzeel et al, 2000)	Endothelschädigung, evtl Arteriosklerose
Protein C, Protein S und Antithrombin III (Kupferminc et al, 2000)	Thrombophilie
Prothrombin (Kupferminc et al, 2000)	Thrombophilie

Pathophysiologie

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, die nur auftritt, wenn eine Plazenta vorhanden ist und die rasch ausheilt, wenn die Plazenta entfernt wird. Histopathologische Untersuchungen zeigen, daß eine mangelhafte endovaskuläre Invasion des Trophoblasten die früheste und eine regelmäßig nachweisbare Veränderung in der Pathophysiologie der Präeklampsie ist [4,5]. Die Folge davon ist eine inadäquate Adaptation und Veränderung von Spiralarterien im uteroplazentaren, mütterlichen Gefäßsystem. Ferner lässt sich bereits früh im Krankheitsverlauf eine Aktivierung von Blutplättchen und Hinweise auf eine endotheliale Aktivierung nachweisen. Glomeruläres Endothel ist – wie seit langem bekannt ist – bei der Präeklampsie morphologisch verändert. Es wird vermutet, daß die Minderperfusion im intervillösen Raum zu einer Hypoxie der Plazenta führt, die wiederum über noch unbekannte Mechanismen für die Endothelaktivierung verantwortlich ist. Viele wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass das Endothel im Mittelpunkt der Pathophysiologie der Präeklampsie steht. Die Hauptsymptome der Erkrankung, wie Hypertonie, periphere Vasokonstriktion, Proteinurie und Ödeme können allesamt mit einer Störung der vielfältigen Funktionen des Endothels erklärt werden. Neuere Forschungsergebnisse weisen darauf hin, daß das Endothel bei der Präeklampsie nicht toxisch verändert oder gestört wird, sondern durch zirkulierende Faktoren aktiviert wird. Die Natur dieser endothelaktivierenden Substanzen („Faktor X“) ist noch vollkommen unklar. Es wird diskutiert, dass diese Substanz oxidierende Eigenschaften aufweist, da oxidativer Stress ähnliche Endothelveränderungen hervorruft, wie sie bei der Präeklampsie gesehen werden.

Es ist aber auch offensichtlich, daß eine verminderte plazentare Durchblutung als alleiniger Grund für die Entwicklung einer Präeklampsie nicht ausreichend ist. Nur 30 bis 50% aller Feten von Frauen mit einer Präeklampsie weisen eine Wachstumsretardierung auf; nicht alle Patientinnen mit einer fetalen Wachstumsretardierung aufgrund einer uteroplazentaren Durchblutungsstörung entwickeln eine Präeklampsie. Dementsprechend müssen neben der mangelnden Trophoblastinvasion und der mangelnden Spiralarteriendilatation weitere, vermutlich mütterliche Faktoren für die Aktivierung von Endothelzellen bei der Präeklampsie und die sich daraus ergebenden klinischen Folgen verantwortlich sein.

Prädiktion und Prävention

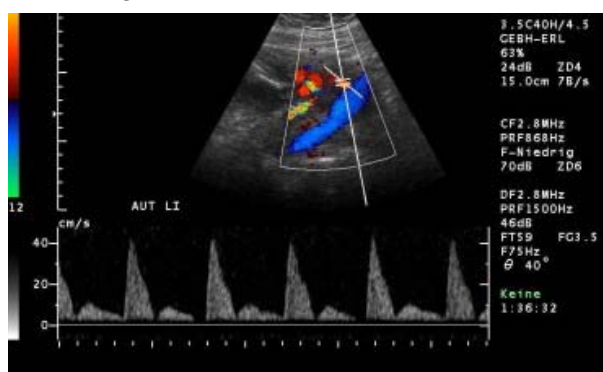
Prädiktion

Ein Test zur Prädiktion oder Früherkennung der Präeklampsie würde die Chance zur engmaschigeren Beobachtung der betreffenden Frauen und dadurch eine Vermeidung schwerer Komplikationen der Präeklampsie eröffnen. Dementsprechend konzentrieren sich zahlreiche Forschungsgruppen auf die Entwicklung eines entsprechenden prädiktiven Tests. Zahlreiche klinische, biophysikalische und biochemische Verfahren zur Prädiktion oder zur frühen Erkennung der Präeklampsie wurden vorgeschlagen, aber keiner dieser Teste erfüllt bisher die Anforderungen an einen Screeningtest in einer low-risk Population. Ein solcher

Test sollte einfach durchführbar, kostengünstig, reproduzierbar, nichtinvasiv sein und einen hohen positiven Vorhersagewert (PPV) besitzen. Hauptproblem aller bisher bekannten Tests ist, dass sie einen niedrigen PPV aufweisen.

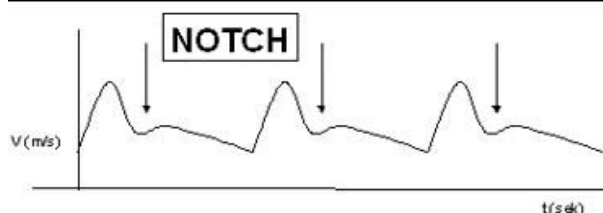
Während eine Prädiktion bei Frauen mit einem niedrigen Risiko für eine Präeklampsie bisher nicht sinnvoll erscheint, können bei Frauen mit einem erhöhten Risiko folgende Tests zur Anwendung kommen:

- Anamnestische und aktuelle Risikofaktoren: Durch die Anamneseerhebung gelingt es am besten, Frauen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie zu identifizieren. Eine erhöhte Inzidenz ist in folgenden Situationen zu finden (daneben Faktor der Erhöhung):
 - o Erstgraviden 2-3
 - o PE in vorangegangener SW hoch
 - o präexistenter Hypertonie 4-10
 - o präexistenten Nierenerkrankungen hoch
 - o erhöhten BMI 2-3
 - o jugendliche oder „ältere“ Erstgebärende 2-3
 - o Thrombophilien ?
 - o Mutter, Schwester hatte PE 4-6
 - o großer Trophoblastmenge 4
 - o SW mit neuem Partner ?
 - o Autoimmunerkrankungen 4-20
- Pathologische Dopplersonographie in der A. Uterina (Abb. 2). Ein systematischer Review von 27 Studien mit insgesamt fast 13.000 eingeschlossenen Patientinnen zeigte, dass ein pathologischer A. Uterina Blutfluss mit einer sechsfachen Erhöhung des Risikos in einem low risk und einer 2,8 fachen Erhöhung in einem high-risk Kollektiv für eine Präeklampsie assoziiert ist. Die Autoren schlussfolgerten dennoch, dass dieses Ergebnis nicht ausreicht, um die Dopplersonographie zum Screening für eine Präeklampsie einzusetzen (6). Wir setzen die Dopplersonographie zum Screening für die Präeklampsie in der 20. Schwangerschaftswoche nur bei Frauen mit einem hohen Risiko aufgrund anamnestischer



Daten ein, da bei Frauen mit beidseitigem Notch der A. uterina die Prophylaxe mit Aspirin einen geringen, aber nachweisbaren prophylaktischen Effekt auf die Präeklampsie aufweist (s.u.).

-
- Dopplerblutflusskurve mit Notch-Phänomen
-



- Vielversprechende biochemische Tests zur Früherkennung in der Zukunft sind: Nachweis syncytiotrophoblastärer Zellen im mütterlichen Blut: Es wurde gezeigt, dass bei Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln, bereits Wochen vor Erkrankungsbeginn die

Konzentration von fetalen Zellen und fetaler freier DNA im mütterlichen Blut erhöht ist. Die Methodik ist allerdings noch Speziallaboren vorbehalten (Zhong et al. AJOG 2001;184:414-9) VCAM und ICAM sind Zelladhäsionsmoleküle, die ebenfalls bereits vor dem Auftreten einer Präeklampsie in erhöhter Konzentration im Serum der Mutter nachweisbar sind (Krauss et al. AJOG 1997;177:443-449)

- ADMA, ein Hemmstoff der endothelialen Stickstoffsynthese, ist nach einer neuen Publikation ein hoffnungsvoller Kandidat für eine Früherkennung in der Zukunft (Savvidou et al. Lancet 2003;361:1511-1517).

Sowohl für VCAM, ICAM, wie auch für ADMA werden allerdings weitere Publikationen erwartet, die die hoffnungsvollen Erstergebnisse bestätigen.

Prävention

Randomisierte Studien zur Prävention der Präeklampsie wurden mit folgenden Substanzen durchgeführt:

- Magnesium, Zink oder Fischöl: Diese Untersuchungen hatten nur einen geringen Patientinnenumfang. Die Ergebnisse zeigten geringe bis fehlende Effekte in der Prävention der Präeklampsie.
- Calciumsupplementation: Es liegen mindestens neun randomisierte Untersuchungen vor, die widersprüchliche Ergebnisse hatten. Eine der grossen Untersuchungen, die vom National Institute of Child Health and Human Development gesponsert wurde (Levine et al.; N Engl J Med 1997;337:69-76) schloss 4589 gesunde Primiparae ein und zeigte keinen Effekt auf die Präeklampsiefrequenz.
- Low-dose Aspiringabe: Die meisten Untersuchungen zur Prophylaxe der Präeklampsie liegen für Aspirin in einer Dosierung zwischen 60 und 100 mg/die vor: Die Single-Center Studien wiesen dabei günstige Effekte nach. Grosse multizentrische Untersuchungen, wie der CLASP Trial („Collaborative Low-dose Aspirin Study in pregnancy“) mit 9364 Frauen (Lancet 1994;343:619-629) und die vom National Institute of Child Health and Human Development (Caritis et al.; N Engl J Med 1998;338:701-705) unterstützte Untersuchung bei 2539 Frauen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Ein neuer systematischer Review (Coomaramy et al.: Obstet Gynecol 2003;101:1319-1324) setzte den vorläufigen Schlusspunkt unter die Diskussion um Aspirin in der Prävention der Präeklampsie und wies nach, dass Aspirin bei Hochrisikopatientinnen für eine Präeklampsie zu einer moderaten, aber signifikanten Abnahme der Inzidenz der Erkrankung führt. Bei pathologischem Doppler der A. uterina zwischen der 17. und 24. Schwangerschaftswoche ist dieser günstige Effekt von Aspirin besonders ausgeprägt (Coomarasamy et al.: Obstet Gynecol 2001;98:861-866)
- Antioxidative Vitamine: Eine Untersuchung von Chappell et al (Lancet 354:810-816) erbrachte vielversprechende Ergebnisse mit der prophylaktischen Verabreichung von 400 IU Vitamin E und 1000 mg Vitamin C bei Frauen mit einem hohen Risiko für eine Präeklampsie. Mehrere multizentrische Untersuchungen konnten die Ergebnisse der Pilotstudie allerdings nicht bestätigen (8,9) und erbrachten bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie (8) sogar Hinweise auf eine erhöhte Rate von fetaler Wachstumsrestriktion in der Therapiegruppe.

Empfehlung: Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann weder die Verabreichung von Magnesium, Zink, Fischöl, antioxidativen Vitaminen, low-dose Aspirin oder Calcium an Frauen mit einem niedrigen Risiko für eine Präeklampsie empfohlen werden. Bei Frauen mit einem anamnestisch sehr hohen Risiko kann ab der 12. bis ggfs. zur 36.

Schwangerschaftswoche low dose Aspirin gegeben werden. Dies gilt besonders für Frauen, die ein hohes Risiko für eine Präeklampsie haben und gleichzeitig zwischen der 17. und 24. Schwangerschaftswoche einen pathologischen Blutfluss in der A. uterina aufweisen.

Klinik und Komplikationen

Die Mehrzahl der Fälle von milder Schwangerschaftshypertonie tritt nach der 36. Schwangerschaftswoche auf. Bei diesen Schwangerschaften ist die Prognose für Mutter und Kind auch genauso gut wie bei Frauen mit normotensiven Schwangerschaften. Lediglich die Rate an medikamentösen Geburtseinleitungen und an Kaiserschnittentbindungen ist höher. Diese höhere Rate an Kaiserschnittentbindungen ist vor allem auf frustrane Einleitungen und/oder Wehendystokien zurückzuführen.

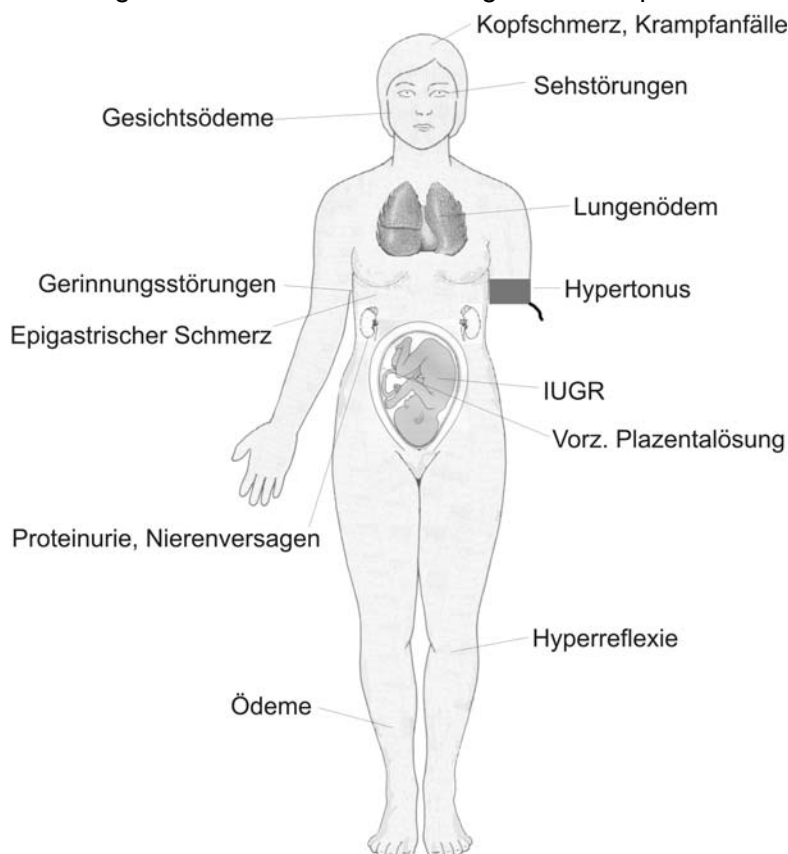
Die Bedeutung von Ödemen in der Diagnose einer Präeklampsie wird kontrovers diskutiert: In der normalen Schwangerschaft treten bei ca. 85% aller Frauen Unterschenkelödeme und bei 15% generalisierte Ödeme auf. Ödeme sind somit als physiologische Erscheinung in der normalen Schwangerschaft anzusehen. Allein sind sie ein uncharakteristisches Symptom, das nur dann von Bedeutung und als Warnsymptom anzusehen ist, wenn die Ödeme rasch auftreten, d.h. wenn eine deutliche Gewichtszunahme innerhalb von Tagen (≥ 2 kg/Woche) festgestellt wird oder ein ausgeprägtes Gesichtswater besteht. Bei fehlender Hypertonie kann sich auch aus einer raschen Gewichtszunahme und ausgeprägten Ödemen in Verbindung mit einer Proteinurie eine schwere Präeklampsie/Eklampsie entwickeln. Bei jeder Vorsorgeuntersuchung sollte dementsprechend grundsätzlich auf Ödeme untersucht sowie das Körpergewicht gemessen und dokumentiert werden.

Bei Frauen mit schwerer Schwangerschaftshypertonie und mit Präeklampsie hängt das Outcome vom Schwangerschaftsalter bei erstmaligem Auftreten der Symptome, der Schwere der Erkrankung, dem Vorhandensein einer Mehrlingsschwangerschaft und von mütterlichen Erkrankungen, wie einem Diabetes mellitus oder von Thrombophilien, ab.

Die schwersten Formen von Präeklampsien treten in der Regel auf, wenn sich die Präeklampsie vor der 32. Schwangerschaftswoche manifestiert. In diesen Fällen kann die maternale Morbidität durch das Auftreten von eklamptischen Anfällen, Lungenödem, akutem Leber- und/oder Nierenversagen, disseminierter intravasaler Gerinnung und Blutungen massiv erhöhen (Abb. 3)

Grundsätzlich sind Oberbauchschmerzen und „zentrale Symptome“, wie starke, therapierefraktäre Kopfschmerzen, Doppelsehen und Augenflimmern als Warnhinweise auf eine drohende Eklampsie zu werten. Kopfschmerzen werden bei 40% der Präeklampsien und bei 80% der Eklampsien angegeben. Begleitende Symptome können Übelkeit und Erbrechen sein. Als weiteres Zeichen einer „zentralen Symptomatik“ gilt eine Hyperreflexie mit gesteigerten und verbreiterten Reflexen. Treten Prodromalsymptome in Verbindung mit einer Proteinurie auf, ist das Risiko für die Entwicklung einer Eklampsie erhöht.

Das Auftreten von Prodromalsymptomen sollte eine umgehende stationäre Einweisung der Schwangeren zur weiteren Abklärung und Therapie nach sich ziehen.



Manifestationen von schweren Komplikationen bei der Präeklampsie (nach 1)

Die Frühgeburtenrate vor der 35. Schwangerschaftswoche beträgt bei schweren Präeklampsien zwischen 18.5 und 35.6% mit einem hohen Anteil retardierter Feten, wobei nicht sicher ist, ob diese hohe Frühgeburtenrate auf die Intervention zur Therapie der Mutter oder auf die Notwendigkeit der Entbindung aus fetaler Indikation zurückgeführt werden kann.

Besondere Verlaufsformen der schweren Präeklampsie sind:

HELLP-Syndrom:

Das Akronym „HELLP“-Syndrom ist durch die Laborveränderungen **H**ämolyse, „**E**levated **L**iver Enzymes“ und „**L**ow **P**latelets“ charakterisiert (Tabelle). Für das HELLP-Syndrom ist der (rechtsseitige) Oberbauchschmerz richtungsweisend. Er geht in ca. 20-40% der Fälle den laborchemischen Veränderungen beim HELLP-Syndrom um Tage bis Wochen voraus. Durch den gestörten Blutfluss in den Lebersinusoiden kommt es zu einer Dehnung der Glisson'schen Kapsel und dadurch zu Oberbauchschmerzen. Leberzellnekrosen bedingen den Anstieg der Transaminasen. In bis zu 20% der Fälle fehlen die klassischen Symptome der Präeklampsie (Hypertonie und Proteinurie). Der spontane Verlauf des HELLP-Syndroms ist schwer vorhersagbar: in bis zu 43% der Fälle kommt es zu (meist kurzfristigen) Regressionen der klinischen und laborchemischen Symptomatik. Unabhängig davon treten schwere Komplikationen in über 50% der Frauen auf.

In einer grossen Untersuchung von Sibai sind dies (Sibai et al.: Am J Obstet Gynecol 1993;169:1000):

- | | |
|--|-----|
| - Disseminierten intravasale Gerinnung | 21% |
| - Vorzeitige Plazentalösung | 16% |
| - Akutes Nierenversagen | 8% |
| - Lungenödem | 6% |
| - Leberhämatome, Hirnödem, Netzhautablösung je | 1% |

Differentialdiagnosen des HELLP-Syndroms sind:

- Akute Schwangerschafts-Fettleber
- Virushepatitis
- Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Differentialdiagnostisch ist Folgendes bedeutsam: Bei der Schwangerschafts-Fettleber, der Virushepatitis und der Schwangerschaftscholestase besteht im gegensatz zum HELLP-Syndrom in der Regel weder eine Hämolyse, noch eine Thrombopenie oder eine Präeklampsiesymptomatik. Beim HUS steht die Niereninsuffizienz ganz im Vordergrund, und bei HUS und TTP besteht in der Regel keine Hypertonie und keine Erhöhung der Lebertransaminasen.

Diagnostische Kriterien des HELLP-Syndroms	
Hämolyse	Haptoglobin erniedrigt (sensitiv) LDH erhöht (wenig spezifisch) Fragmentozyten vorhanden
Erhöhte Leberwerte	SGOT erhöht SGPT erhöht LDH erhöht
Thrombozytopenie	≤ 100.000/μl

Eklampsie:

In den westlichen Industrieländern sind eklamptische Anfälle im Gegensatz zu den Entwicklungsländern selten. In diesen sind eklamptische Anfälle für einen Großteil der maternalen Mortalität verantwortlich. Eklamptische Anfälle treten meist im letzten Trimenon, aber auch in den ersten postpartalen Tagen auf. Die Ätiologie der Krampfanfälle ist bisher unbekannt, ursächlich werden jedoch hypertensive Enzephalopathien, Blutungen, Ischämien und zerebrale Ödeme diskutiert.

Augenflimmern, Kopfschmerzen, Doppelsehen oder auch Wesenveränderungen sind Warnhinweise für eine drohende Eklampsie. Es besteht häufig keine direkte Korrelation zum Schweregrad der Hypertonie. Etwa 2/3 der Eklampsien treten pränatal, 1/3 in den ersten 2 Tagen (selten auch später) nach der Entbindung auf. Charakteristisch sind tonisch-klonische Krämpfe, die meist an den Extremitäten beginnen und sich dann auf den Stamm ausbreiten und von einem epileptischen Anfall kaum zu unterscheiden sind. Die Eklampsie ist immer ein lebensbedrohlicher Zustand für Mutter und den Feten (Letalität bei der Mutter bis zu 2-5%, beim Feten bis zu 20%) und muss deshalb immer therapiert werden.

Differentialdiagnose der Eklampsie:

- Epilepsie
- Zerebrovaskuläre Veränderungen (Hirnfarkt, Hirnblutung, Hirnvenenthrombose, Hirnödem)
- Intracranielle Raumforderung
- Meningitis/Enzephalitis
- Toxische, metabolische Störungen (Cocainabusus, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie und Hypocalcämie)

Management

Die kausale Therapie der Präeklampsie besteht in der sofortigen Entbindung nach Diagnosestellung. Dadurch kann eine rasche und vollständige Ausheilung der Erkrankung erreicht werden. Die Entbindung führt allerdings bei früher Schwangerschaftswoche zur Frühgeburt des Kindes mit allen daraus resultierenden ungünstigen Folgen. Das Abwarten einer weiteren Reifung des Feten in utero setzt die Mutter allerdings der Gefahr der Verschlechterung der Präeklampsie mit schwerwiegenden Komplikationen aus. Dementsprechend besteht das Management der Präeklampsie aus einem ständigen „Balancing of risks“ deren wichtigste Entscheidungsdeterminanten der Schweregrad der Erkrankung bei der Mutter und das Schwangerschaftsalter sind.

Behandlung der Hypertonie

Die Höhe des Blutdrucks korreliert mit dem maternalen und/oder fetalen outcome. Bei der Blutdruckmessung sollten mögliche Fehlerquellen ausgeschlossen werden:

- Die Blutdruckmanschette sollte nicht schmaler sein als 40% des Oberarmumfangs. Bei Verwendung zu schmaler oder nicht richtig anliegender Manschetten werden zu hohe Werte gemessen
- Die Manschette sollte auf Herzhöhe liegen, um Einflüsse des hydrostatischen Drucks zu vermeiden. Bei herabhängendem Arm werden zu hohe Werte gemessen
- Der Druck wird langsam (2 – 3 mmHg/Sekunde) abgelassen
- Nach den neuesten Empfehlungen der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ (ISSHP) wird die Korotkoff-Phase I (erstmaliges Hörbarwerden der Töne) zur Bestimmung des systolischen Blutdruckes und die Korotkoff-Phase V (völliges Verschwinden der Töne) zur Bestimmung des diastolischen Blutdruckwertes benutzt.
- Erste Messung nach einer Ruhephase (mindestens 10 Minuten)

- Messung im Sitzen
- Bei Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg Wiederholung der Messung nach 10 – 30 Minuten
- Verschiedene andere Faktoren können die manuelle Blutdruckmessung beeinflussen
- white coat hypertension („Weißkittelhochdruck“): bei ca. 20 – 25% der Patientinnen mit milder Hypertonie
- Tageszeitliche Schwankungen: morgens evtl. zu niedrige Werte
- Durch die Einführung der 24-Stunden-Blutdruckmessung mit vollautomatischen, oszillometrischen Geräten ist eine wesentliche Verbesserung der Überwachung der Schwangeren möglich geworden, da die genannten Fehlerquellen weitestgehend ausgeschaltet werden können. Mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung kann daneben auch der Blutdruckverlauf beurteilt werden. Diese Methode stellt somit eine relevante Methode zur Messung des Blutdrucks dar, die bei Verdacht auf eine hypertensive Problematik zur Überwachung der Schwangeren (ambulant oder stationär) oder zur Überprüfung der therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden kann.

Das Ziel der Blutdruckbehandlung bei der Präeklampsie ist die Verhinderung von cerebrovaskulären und kardiovaskulären Komplikationen bei der Mutter. Durch die medikamentöse Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes bei der Mutter kommt es gehäuft zu einer Wachstumsretardierung und zu pathologischen Kardiogrammen des Feten. Die Behandlung einer leichten bis mittelschweren Hypertonie in der Schwangerschaft führt zwar zu einer Verminderung der Progression in eine schwere Hypertonie, dieser Vorteil wiegt aber die nachteiligen Folgen für den Feten nach verbreiteter Meinung nicht auf. Dementsprechend erfolgt eine medikamentöse Behandlung der Schwangerschaftshypertonie nur, wenn der Blutdruck der Mutter anhaltend über 160 mm Hg systolisch und/oder 110 mm Hg diastolisch beträgt.

Eine antihypertensive Behandlung ist in den folgenden beiden Situationen indiziert:

- langsamer und kontinuierlicher Anstieg des Blutdruckes in der Schwangerschaft bei vorbestehender Hypertonie. Mittel der ersten Wahl zur voraussichtlichen Langzeitbehandlung sind orale Antihypertensiva:

Substanzklasse	Pharmakon	Anfangsdosis	Maximaldosis
Zentraler α -2 Agonist	Methyldopa	3 X 250 mg	3g/die
Calciumantagonist	Retardiertes Nifedipin	2 X 30 mg	150mg/die
β -antagonist	Metoprolol	1 X 50 mg	100mg/die

- bei schwerer und akut aufgetretener Hypertonie, bei der ein schneller Wirkungseintritt gewünscht wird:

Substanzklasse	Pharmakon	Dosis
Peripherer Vasodilatator	Dihydralazin	5 mg i.v.; danach 3,0-4,5 mg/h als Dauerinfusion
Calciumantagonist	Nifedipin	5-10 mg per os/sublingual, evtl nach 30 min wiederholen, danach 30 mg retardiertes Nifedipin alle 8 Std.

Die antihypertensive Behandlung sollte erst begonnen werden, wenn vorher eine Hypovolämie ausgeglichen wurde. Gerade zu Beginn einer antihypertensiven Therapie muss der Fet cardiotokographisch überwacht werden, da Herztonabfälle vor allem bei retardierten Feten auftreten können. Es sollte beachtet werden, dass Nifedipin – trotz breiter und guter Erfahrungen – nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen ist.

Antikonvulsive Behandlung

Die meisten Eklampsien treten unvorhergesehen und ohne die typischen Prodromalsymptome auf. Nach dem ersten Anfall können bei ausbleibender Sedierung in

schneller Folge weitere Anfälle folgen. Die prophylaktische Wirkung von Magnesiumsulfat wurde jetzt auch in einer großen Multicenterstudie gezeigt [7].

Bei schwerer Präeklampsie ist deshalb die prophylaktische Magnesiumgabe indiziert. Üblicherweise wird dabei zunächst ein Bolus von 3-4 g Magnesiumsulfat über 20 Minuten und danach 1-2 g Magnesiumsulfat pro Stunde bis 24 (oder 48 h) nach der Entbindung verabreicht.

Die Anwendung von intravenösem Magnesiumsulfat sollte unter Intensivüberwachung stattfinden. Folgende Parameter werden kontrolliert

- Urinausscheidung (≥ 50 ml/std)
- Auslösbarkeit der Patellarsehnenreflexe
- Atemfrequenz (≥ 14 /min) oder kontinuierliche Sauerstoffsättigungsmessung ($\geq 95\%$)
- Evtl: Serum-Magnesiumspiegel (≤ 8 mg/dl)

Kalzium sollte zur evtl. sofortigen intravenösen Injektion als Antidot bereitliegen (1 Amp. = 10 ml Calciumgluconat 10% langsam i.v. über 3 min.)

Therapie der Eklampsie

Von einer Eklampsie ist auszugehen, wenn bei einer Schwangeren mit präeklampsischen Zeichen ein oder mehrere Krampfanfälle auftreten, ohne dass eine neurologische Erkrankung bei dieser Patientin bekannt ist. Somit ist die Eklampsie eine Ausschlussdiagnose. Die Inzidenz beträgt in entwickelten Ländern etwa 4-5/10.000 Entbindungen und ist in Entwicklungsländern mit schlechterer Schwangerschaftsvorsorge wesentlich höher.

Wichtigste Massnahmen bei der Eklampsie sind:

- Behandlung des Anfalles und Prophylaxe weiterer Konvulsionen: Magnesiumsulfat ist auch das Mittel der Wahl in der Therapie der Eklampsie. Dazu werden 3-4 g $MgSO_4$ in etwa 5 Minuten über eine intravenöse Verweilkanüle verabreicht. Anschliessend wird eine Dauerinfusion mit einer Dosis von 1-3g $MgSO_4$ /Std verabreicht. Mit diesem Vorgehen wird ein eklamptischer Anfall in der Regel rasch durchbrochen. Nebenwirkungen sind: Wärmegefühl, Flush, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Palpitationen. $MgSO_4$ passiert die Plazenta und es zeigt sich häufig eine geringe Verringerung der fetalen Basalfrequenz und eine Einengung der fetalen Oszillationsamplitude. Auch mit Diazepam in einer Dosierung von 0.1 bis 0.3 mg/kg lässt sich der eklamptische Anfall in den meisten Fällen unterbrechen, allerdings ist die Kombination von Magnesium und Diazepam bezüglich möglicher Nebenwirkungen (vor allem auf die maternale und - falls die Entbindung erfolgt - neonatale Atmung) schwer zu beurteilen.
- Senkung des Blutdruckes (bevorzugt mit Dihydralazin), falls dieser über 160/110 mm Hg beträgt
- Erhalt der mütterlichen vitalen Funktionen: Neben der Überwachung der möglichen Nebenwirkungen von Magnesium (s. o.) sollte eine Intensivüberwachung mit kontinuierlicher Messung der Sauerstoffsättigung und des Blutdruckes stattfinden
- Nach Stabilisierung der Mutter in der Regel Entbindung: Da nach einem eklamptischen Anfall weitere Anfälle auftreten können und erneut eine vitale Gefahr für die Mutter darstellen, wird nach Durchbrechung des eklamptischen Anfalles und Stabilisierung der maternalen Vitalfunktionen die Entbindung durchgeführt.

Maternale Überwachung und weitere Maßnahmen bei der Mutter

Das Auftreten einer Präeklampsie bedeutet unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung ein erhöhtes maternales und fetales Risiko. Aus einer Präeklampsie kann sich jederzeit ohne obligate Vorwarnzeichen eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom mit den daraus resultierenden lebensbedrohlichen Komplikationen für Mutter und Kind entwickeln.

Ziel der Überwachung der Schwangeren (sei es ambulant oder stationär) ist die Verringerung von perinataler und maternaler Morbidität und Mortalität durch:

- exakte Erfassung und Bewertung der typischen Symptome und
- frühzeitige Erfassung von lebensbedrohlichen Situationen für Mutter und Kind
- und somit der Möglichkeit einer rechtzeitigen therapeutischen Intervention

Die Untersuchungsintervalle sollten im Einzelfall individualisiert werden, jedoch ist eine engmaschige Überwachung mit Verlaufskontrollen zur rechtzeitigen Erfassung einer Verschlechterung von maternalen oder fetalen Parametern erforderlich.

Die zur Diagnose oder Therapie des Schwangerschaftshochdrucks empfohlenen Laboruntersuchungen dienen in erster Linie der differentialdiagnostischen Unterscheidung der Präeklampsie und der chronischen Hypertonie. Daneben können –vor allem bei der Präeklampsie, die gewöhnlich mit Laborveränderungen einhergeht - diese die Schwere der Erkrankung anzeigen. Bei schwerer Präeklampsie sollten die Laboruntersuchungen alle 24 Stunden (und in Einzelfällen häufiger), bei milden Präeklampsien zweimal in der Woche erfolgen. Es ist obligat, die klinischen Zeichen einer Verschlechterung der Präeklampsie (Kopfschmerz, Übelkeit, Verschwommensehen, Oberbauchschmerz, Kurzatmigkeit und verminderte Urinausscheidung) mehrmals am Tag abzufragen bzw zu überprüfen.

Folgende Laboruntersuchungen sind indiziert (Tab.):

Gerinnung

Neben der Thrombozytopenie liegen bei der Präeklampsie und vor allem beim HELLP-Syndrom Störungen im Gerinnungssystem vor. Die Präeklampsie ist eine Erkrankung mit einer chronischen intravasalen Gerinnungsstörung – bei gleichzeitig verminderter Fibrinolyse

Renale Funktion

Zu überwachen sind: Serum-Kreatinin, Harnsäure, Kreatinin-Clearance, Proteinurie und Diurese. Bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie sollte eine Flüssigkeitsbilanzierung erfolgen, wobei, die stündliche Urinausscheidung möglichst > 50 ml/h betragen sollte. Steigt das Serum-Kreatinin über 1 mg/dl oder fällt die Clearancerate für Kreatinin < 115 ml/min, steigt das Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens. Bei einer gleichzeitigen Magnesiumtherapie ist die Gefahr der Magnesiumintoxikation gegeben.

Thrombozyten

In 4–8% aller Schwangerschaften werden leichte bis milde Thrombozytopenien gefunden, die jedoch ohne klinische Konsequenzen für Mutter und Kind sind. Unter den verbleibenden Schwangeren mit Thrombozytopenie und vor allem im späteren Schwangerschaftsalter kommen vor allem die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (Präeklampsie/HELLP-Syndrom) ursächlich in Frage. Hier sollten zur Abklärung der Differentialdiagnose laborchemisch die Leberwerte (Transaminasen und LDH) sowie der Blutdruck und eine eventuelle Proteinurie abgeklärt werden.

Ein Thrombozytenwert < 150.000/ μ l und besonders dynamisch abfallende Thrombozytenwerte sollten, vor allem wenn eine zusätzliche Wachstumsretardierung besteht, als Warnsymptom angesehen werden.

Hämatokrit und Hämoglobin

Eine Verminderung des Plasmavolumens tritt oft in Verbindung mit Schwangerschaftshochdruck und intrauteriner fetaler Wachstumsretardierung auf. Vor allem bei schweren Präeklampsien fällt das Plasmavolumen stark ab. Es kommt zu einer Hämokonzentration (Hämatokrit > 38%, Hämoglobin > 13 g/dl).

Tab.: wichtige Laborparameter für die Überwachung der Präeklampsie (In Anlehnung an die Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy 2000)	pathologisch
Überprüfung der Nierenfunktion	

Kreatinin-Clearance	< 60-80 ml/min
Kreatinin im Serum	> 1.2 mg/dl
Harnsäure im Serum	> 5 mg/dl
Gesamteiweiß	erniedrigt/abfallend
Proteinurie	> 0.3 g/24 h
Überwachung der Leberfunktion und Gerinnung	
SGPT	Anstieg
SGOT	Anstieg
LDH	Anstieg
Bilirubin	> 1.2 mg/dl
Thrombozyten	< 100.000/ μ l oder Abfall
Hämoglobin	> 13 g/dl
Hämatokrit	\geq 38 %
Antithrombin III	< 70%
Fibrinogen	erniedrigt/abfallend
Haptoglobin	auf < 70% abfallend

Jede Patientin mit einer schweren Präeklampsie muss stationär behandelt werden. Die stationäre Einrichtung sollte über die Möglichkeit der Intensivmedizin und der schnellen operativen Intervention (Sectio caesarea) verfügen. Falls die Schwangerschaft weniger als 35 Wochen alt ist, ist die Überweisung in ein Perinatalzentrum notwendig, falls nicht eine akute Gefährdung von Mutter und/oder Kind eine unmittelbare Therapie erfordern.

Das Einhalten von Bettruhe wurde bei Frauen mit Präeklampsie oft empfohlen, aber es gibt keine randomisierten Untersuchungen, die den Nutzen dieser Maßnahme nachgewiesen hätten. Da Bettruhe andererseits die Gefahr von Thrombosen erhöht, sollte Frauen mit einer Präeklampsie nicht vollständig immobilisiert werden.

Auf die Gabe von niedermolekularen Heparinen sollte bei schwerer Präeklampsie oder HELLP-Syndrom verzichtet werden, solange es blutet oder eine erhöhte Blutungsgefahr besteht. Nach Konsolidierung der Gerinnungsparameter (Thrombozyten > 100.000/ μ l und Fibrinogen > 200 mg%) ist eine Gabe von niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe indiziert.

Bei jeder hypertensiven Schwangeren sollte regelmäßig nach Prodromalsymptomen einer drohenden Eklampsie bzw. eines HELLP-Syndroms gefragt werden. Darüber hinaus sollten die Schwangeren ausführlich über die Art und die Bedeutung dieser Symptome aufgeklärt werden.

Die Proteinurie sollte durch Bestimmungen im 24-h-Urin erfolgen. Zur Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz bei milder Präeklampsie reicht die tägliche Gewichtskontrolle aus.

Die AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose der DGGG hat in ihren Leitlinien zur ambulante oder stationären Betreuung folgende Kriterien formuliert:

Voraussetzungen für ambulante Betreuung:

- Blutdruckwerte < 160/100 mmHg
- keine Proteinurie
- keine zentralen Symptome
- unauffälliges CTG (1-2/Woche) und unauffällige Dopplersonographie
- Laborparameter im Normbereich (1/Woche)
- normales fetales Wachstum
(sonographische Kontrollen alle 10-14 Tage →SGA(IUGR ?))

- Bei leichten Verlaufsformen stehen die körperliche Schonung, Ruhepausen und die Ausschaltung von Stressfaktoren und Arbeitsunfähigkeit im Vordergrund.

Die Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte ausschließlich Aufgabe der Klinik sein.

Indikationen zur Klinikeinweisung:

- Hypertonie > 160 mmHg systolisch bzw. > 100 (90) mmHg diastolisch
- Hypertonie (> 140/90 mmHg) und Proteinurie (> 0,3 g/l)
- Proteinurie und rasche Ödementwicklung oder Gewichtszunahme (> 1 kg/Woche)
- Hinweise für eine fetale Bedrohung
- Suspektes/pathologisches CTG und/oder suspektes/pathologisches Dopplerprofil
- Prodromalsymptome unabhängig vom Schweregrad der Hypertonie/Proteinurie
- zentrale Symptome → drohende Eklampsie
- Oberbauchschmerzen → v. a. HELLP-Syndrom
- Hypertonie und/oder Proteinurie und Risikofaktoren (z.B. vorbestehende mütterliche Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Mehrlingsgravidität, fetale Wachstumsretardierung, frühes Gestationsalter (< 34. SSW), mangelnde Kooperation der Mutter)

Fetale Überwachung

Die engmaschige Überwachung des Feten bei einer Präeklampsie der Mutter ist obligat, da vermehrt fetale Retardierungen, fetale Asphyxien und intrauterine Fruchttode auftreten. Die angewandten Methoden hierbei sind:

- Non-stress Tests (NST), die bei schwerer Präeklampsie ein bis mehrmals täglich angewandt werden. Bei milder Präeklampsie und milder Schwangerschaftshypertonie, die ambulant beobachtet wird, ist die Durchführung eines NST 1-2 mal in der Woche angezeigt.
- Fetometrie durch Ultraschall alle 14 Tage, um eine Wachstumsretardierung des Feten erkennen zu können. Das in den angloamerikanischen Ländern übliche Biophysikalische Profil wird in Europa selten durchgeführt.
- Dopplersonographie und Beurteilung der Fruchtwassermenge: Die Frequenz der Durchführung dieser Untersuchungen hängt von dem Schweregrad der Präeklampsie, den Befunden der Fetometrie und dem Schwangerschaftsalter ab. Üblich ist die Durchführung zwischen jedem 2. Tag und allen 2 Wochen.

Mit diesen Untersuchungen soll festgestellt werden, wie die Vitalfunktionen des Feten einzuschätzen sind und ob plazentare Reserven für eine Spontangeburt oder ein abwartendes Vorgehen vorhanden sind.

Geburtsmodus und intrapartales Management

Es gibt keine prospektiv-randomisierten Untersuchungen zur Frage des besten Geburtsmodus bei Frauen mit einer Präeklampsie. Eine vaginale Geburt kann angestrebt werden, wenn die Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie mild ist, wenn der Bishop-Score günstig und der fetale Zustand unbeeinträchtigt ist. Auch bei schweren Präeklampsien kann eine vaginale Geburt angestrebt werden, wenn die geburtshilflichen Befunde günstig sind und das Schwangerschaftsalter über der 32. Schwangerschaftswoche liegt.

Allgemein muss bei einer Schwangerschaft mit einer Präeklampsie mit einem erhöhten Risiko des Auftretens eines pathologischen CTG und der vorzeitigen Plazentalösung gerechnet werden. Dementsprechend müssen alle Schwangeren mit einer Präeklampsie unter der Geburt kontinuierlich mit CTG überwacht und bezüglich des Auftretens von Schmerzen und/oder Blutungen beobachtet werden. Nach den Symptomen einer schweren Präeklampsie sollte regelmässig gefragt und der Blutdruck in kurzen Abständen überwacht werden.

Eine Periduralanalgesie (PDA) zur Schmerzerleichterung wird als Methode der Wahl bei leichter Präeklampsie angesehen. Bei schwerer Präeklampsie bestehen unterschiedliche

Meinungen, ob eine Periduralanalgesie durchgeführt werden sollte. Neuere Arbeiten zeigen, dass auch bei schwerer Präeklampsie eine PDA angewandt werden kann, sofern keine Koagulopathie oder eine Thrombozytopenie von weniger als 50.000 bis 100.000 Thrombozyten/ μ l vorliegen (1)

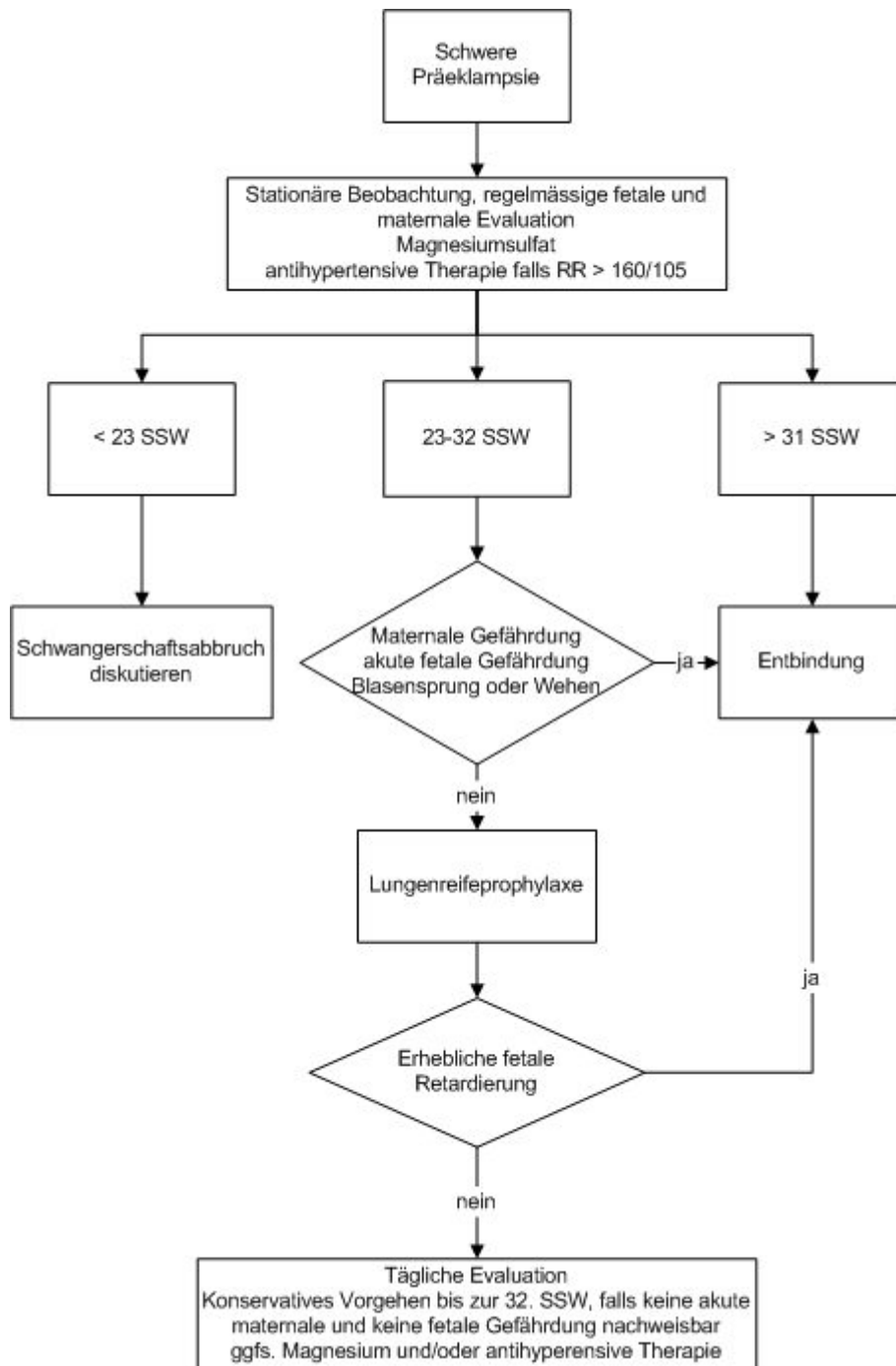
Vorgehen in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter

Das klinische Vorgehen bei der Präeklampsie ist immer ein „Balancing of risks“ für Mutter und Kind. Dabei müssen folgende Grundsätze immer im Auge behalten werden:

- Die Präeklampsie ist in den meisten Fällen eine progrediente Erkrankung mit Gefahren für Mutter und Kind
- Die einzige kausale Therapie ist die Entbindung
- Die Entbindung ist immer der optimale Weg für die Mutter
- Die Entbindung ist u.U. nachteilig für das Kind, da sie erheblicher Frühgeburtlichkeit zur Folge haben kann
- Bei imminenter Gefahr für die Mutter hat das mütterliche Interesse Vorrang, zumal sich der fetale Zustand bei lebensbedrohlichem mütterlichen Zustand in der Regel ebenso rasch verschlechtert.

Aufgrund dieser Überlegungen besteht Konsens, dass bei **schwerer Präeklampsie** nach der 31. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche die Entbindung angestrebt werden sollte (Abb.). Ebenso sollte unabhängig vom Schwangerschaftsalter die Entbindung durchgeführt werden, wenn

- persistierende zentrale Symptome auf eine imminente Eklampsie hindeuten,
- bei Plazentalösungszeichen und
- bei maternaler Multiorgandysfunktion.
- Bei Zeichen für eine drohende fetale Asphyxie, wie pathologischem CTG und/oder hochpathologischen fetoplazentaren und fetalen Dopplerbefunden.
- Falls eine schwere fetale Retardierung besteht, ist nicht damit zu rechnen, dass die Schwangerschaft wesentlich prolongiert werden kann und auch in diesen Fällen sollte die Entbindung nach Durchführung der fetalen Lungenreife durchgeführt werden. Da Feten präeklampsischer Mütter – entgegen der landläufigen Meinung – in Fall-Kontrollstudien keine akzelerierte Lungen- oder neurologische Reifung zeigen, sollte die Corticosteroidgabe mit 2 x 12 mg Betamethason vor der 34. Schwangerschaftswoche immer durchgeführt werden, wenn dazu Zeit ist.
- Ob auch das Vorliegen eines HELLP-Syndroms zur sofortigen Entbindung unabhängig vom Schwangerschaftsalter führen sollte, ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Diskussionen. Da eine wesentliche Schwangerschaftsverlängerung v.a. aus fetalen Gründen bei Vorliegen eines HELLP-Syndroms nicht möglich ist, wird nach der 32. Schwangerschaftswoche in der Regel sofort und zu früheren Zeitpunkten nach Durchführung der fetalen Lungenreife entbunden.



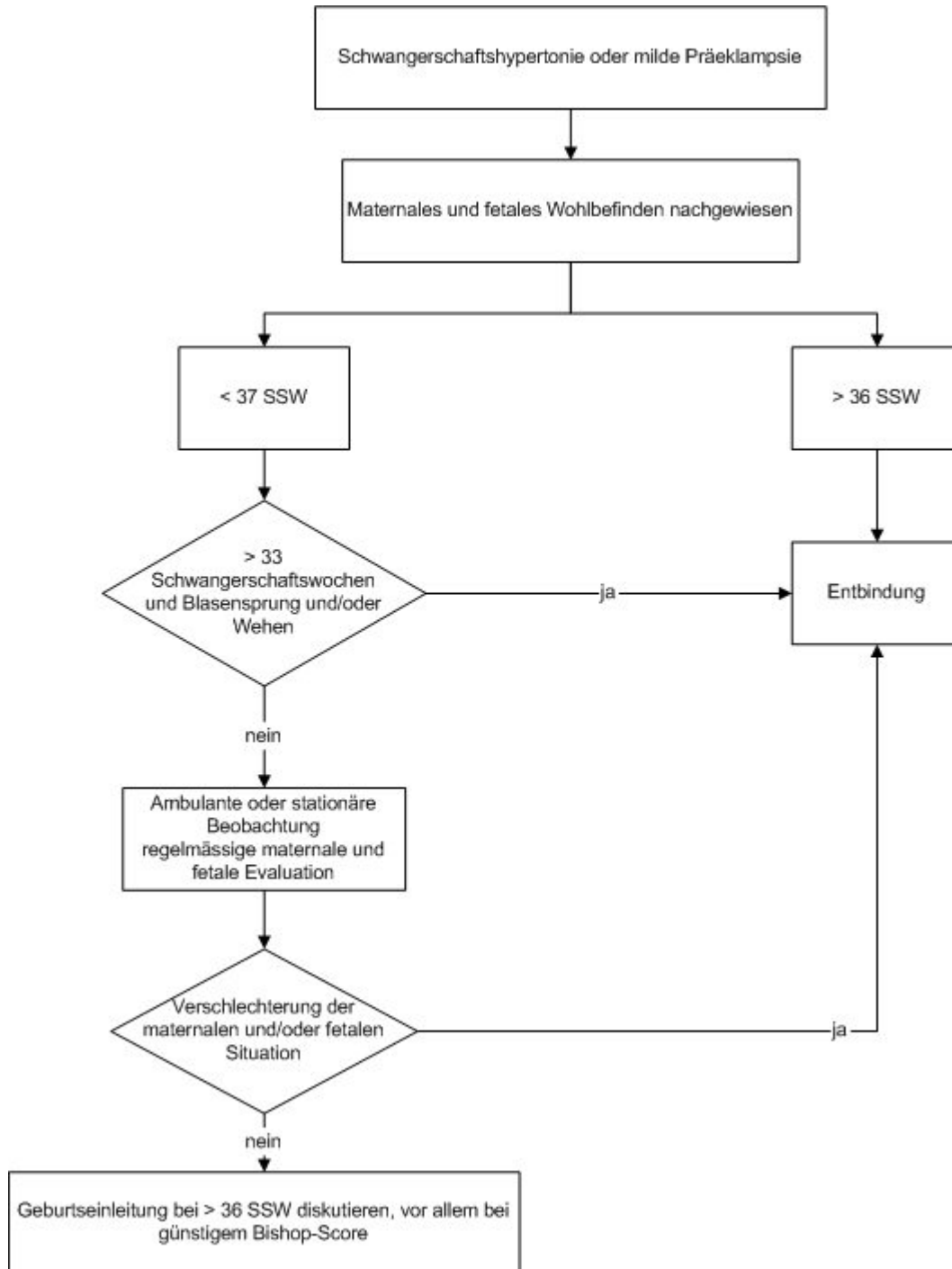
Vorgehen bei schwerer Präeklampsie am Perinatalzentrum UniversitätsSpital Zürich (modifiziert nach SIBAI (3))

Ein konservatives Vorgehen bei schwerer Präeklampsie zwischen der 23 und 32. Schwangerschaftswoche ist nur möglich, wenn die Überwachung in einem Perinatalzentrum mit der Möglichkeit einer neonatologischen und maternalen Intensivbehandlung stattfindet, eine engmaschige Beobachtung von Mutter und Kind möglich ist (s.o.) und die Symptomatik der schweren Präeklampsie keine Progredienz aufweist. Auf diese Weise kommt es zwar in den meisten Fällen zur Entbindung in den nächsten zwei Wochen, aber in einzelnen Fällen lassen sich mehrere Wochen Schwangerschaftszeit für den Feten gewinnen.

Falls eine schwere Präeklampsie vor der 23. Schwangerschaftswoche auftritt und noch dazu bereits eine fetale Retardierung vorliegt, sind die Chancen für eine Prolongation der

Schwangerschaft bis zu einem Schwangerschaftsalter, in dem die Prognose für ein gesundes Überleben des Feten deutlich ansteigen, sehr gering. Um in diesen Fällen eine maternale Gefährdung auszuschliessen, sollte individuell zusammen mit den Neonatologen und den Eltern die Frage der Schwangerschaftsbeendigung vor Erreichen der Lebensfähigkeit des Feten beraten werden.

Bei alleiniger Schwangerschaftshypertonie oder milder Präeklampsie ist die Prognose gut, wenn die Symptomatik nach der 36. Schwangerschaftswoche auftritt. Bei günstigem Bishop-Score und nachgewiesenem unbeeinträchtigtem mütterlicher und fetaler Situation wird in der Regel die Geburt eingeleitet (Abb.).



Falls das Schwangerschaftsalter unter der 37. Woche liegt ist das weitere Vorgehen meist expektativ unter engmaschiger Kontrolle von Mutter und Fet. Es muss individuell entschieden werden, ob diese Beobachtung ambulant oder stationär erfolgt. Die fetale Evaluation sollte dabei mit CTG, Fetometrie, Dopplersonographie und Beurteilung der Fruchtwassermenge erfolgen. Die maternale Evaluation umfasst die Beurteilung der Proteinurie (am besten quantitativ im 24h Urin), Messung des Blutdruckes und der oben angeführten Laborwerte. Daneben werden die Symptome der schweren Präeklampsie abgefragt. Bei Verschlechterung der Symptomatik und/oder maternaler oder fetaler Gefährdung erfolgt die stationäre Aufnahme. Antihypertensiva sollten bei milder Präeklampsie zurückhaltend gebraucht werden. Die Frauen werden auf die Symptome der schweren Präeklampsie aufmerksam gemacht und sollte diese zum sofortigen Aufsuchen der Entbindungsklinik zum Anlass nehmen

Postpartales Vorgehen

Da in den ersten 48 Stunden nach der Entbindung (selten noch später) bei Präeklampsie schwere Rückfälle (Eklampsie, HELLP-Syndrom, Multiorganversagen) auftreten können, ist eine engmaschige Beobachtung in dieser Zeit notwendig. Dabei sollten die Symptome der schweren Präeklampsie abgefragt, häufige Blutdruckmessungen durchgeführt und eine Bilanzierung der Flüssigkeitsaufnahme und –ausscheidung erfolgen. Da durch die Mobilisierung von extravasaler Flüssigkeit in Kombination mit einem „capillary leakage“ die Gefahr des Lungenödems ansteigt, sollte im Verdachtsfall eine kontinuierliche Beobachtung der Sauerstoffsättigung in Kombination mit der Auskultation der Lungen erfolgen.

Eine präpartal begonnene Anfallsprophylaxe mit Magnesiumsulfat wird für mindestens 24 Stunden post partum fortgeführt.

Der erhöhte Blutdruck normalisiert sich meist in der ersten Woche post partum. Bei längerer Persistenz oder einem Blutdruck von mehr als 160/110 mm Hg beginnen wir eine antihypertensive Therapie entweder mit retardiertem Nifedipin (z.B. Adalat CR 30 mg morgens und abends) oder mit einem β -Blocker (z.B. Tenormin 50 mg morgens). Die Patientin wird nach Hause entlassen, wenn unter dieser Medikation der Blutdruck gut eingestellt ist und sollte angehalten werden, zu Hause den Blutdruck weiter zu messen. Die Medikation kann beendet werden, wenn der Blutdruck über mehrere Tage normoton ist.

Prognose

Die Prognose der Präeklampsie hängt vor allem vom Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung in der Schwangerschaft ab. Die Mehrheit der Schwangerschaftshypertonien und milden Präeklampsien treten nach der 36. Schwangerschaftswoche auf und haben nur eine geringe maternale und fetale Morbidität. Im Gegensatz dazu sind Präeklampsien vor der 35. Schwangerschaftswoche mit erheblichen Folgen für Mutter und Kind versehen: Der Fet wird iatrogen durch die (aufgrund der maternalen Symptome indizierten) frühe Entbindung und andererseits durch die bei der Präeklampsie häufig beobachtete Plazentainsuffizienz gefährdet. Bei der Mutter besteht das Risiko des Auftretens schwerer Komplikationen, die rasch und unvorhersehbar eintreten können. Die schwersten Formen der Präeklampsie treten meist vor der 32. Schwangerschaftswoche auf.

Langzeituntersuchungen zeigten bei Frauen mit schwangerschaftsinduziertem Hypertonus ein deutlich gesteigertes Risiko für eine chronische Hypertonie (Marin R et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2000; 19: 199-209). Es ist aber bisher nicht möglich, diejenigen Frauen sicher zu identifizieren, die später tatsächlich eine Hypertonie entwickeln.

Evidenz basierte Medizin bei Präeklampsie

Derzeit gibt es wenige randomisierte und multizentrische Untersuchungen, die den Nutzen der fetalen Überwachungstechniken und der mütterlichen medikamentösen Therapie bei der Präeklampsie mit einer hohen Evidenz belegen.

Es besteht eine hohe wissenschaftliche Evidenz und klinische Übereinstimmung, dass

- eine medikamentöse antihypertensive Behandlung der schweren Hypertonie (>160/110 mm Hg) der Mutter,
- eine Lungenreifeprophylaxe mit Corticosteroiden bei absehbarer Entbindung vor der 34. Schwangerschaftswoche
- eine Eklampsieprophylaxe mit Magnesiumsulfat bei schwerer Präeklampsie und,
- die Therapie des eklamptischen Anfalles mit Magnesiumsulfat erfolgen sollte.
- die milde Präeklampsie, die lange vor dem Geburtstermin auftritt, unter engmaschiger Beobachtung von Mutter und Fet konservativ behandelt werden kann.
- Eine Prädiktion und medikamentöse Prophylaxe der Präeklampsie in einem low-risik-Kollektiv für eine Präeklampsie nicht möglich ist

Unklar ist der Nutzen

der medikamentösen antihypertensiven Behandlung und der Magnesiumsulfatgabe bei milder Präeklampsie, da hierbei ein Vorteil (geringeres Auftreten der schweren Präeklampsie) und ein Nachteil (höhere Rate an fetaler Retardierung) gemeinsam auftreten.

Der Prophylaxe

Literatur

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-22
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and Management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001;98:159-167.
3. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181-192
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and Genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:53-56
5. Reister F, Kaufmann. Die gestörte Trophoblastinvasion. In: Schwangerschaftshochdruck. Hrsg. Heilmann, Rath. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 2002; 48-55.
6. Chien PF, et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. Br J Obstet Gynaecol 107:196-208
7. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trail: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 259: 1877-90
8. Poston L, et al.:Vitamin C and Vitamin E in women at risk for preeclampsia (VIP trial):randomised, placebo controlled trial. Lancet 2006;367;1145
9. Rumbold et al.: Vitamins C and E and the risk of preeclampsia and perinatal complications. N Engl J Med 2006;354:1796

Internet

www.awmf-online.de (Leitlinie 015/018). Leitlinie der AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose der DGGG zum „Bluthochdruck in der Schwangerschaft“

www.gestose-frauen.de sehr aktive Selbsthilfegruppe mit interessanten Informationen

www.preeclampsia-gestose.de Homepage der AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose der DGGG