

Eine Analyse über den Zusammenhang der uteroplazentaren Perfusion mit der
rechtsventrikulären Funktion der Mutter

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kubitzek, Laura

aus Neuss

Gießen (2023)

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinikum des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter/in: Prof. Dr. Roland Axt- Fliedner

Gutachter/in: Prof. Dr. Ismail Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 12.03.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Plazenta Perfusion.....	3
1.2.1 Physiologie der Plazenta Perfusion	3
1.2.2 Remodeling	5
1.2.3 Pathophysiologie Plazenta Perfusion	9
1.2.4 Krankheiten und Konsequenzen Präeklampsie	10
1.3 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation.....	13
1.3.1 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation Physiologie	13
1.3.2 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation in der Schwangerschaft.....	14
1.3.3 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation Pathophysiologie..	15
1.3.4 Krankheiten und Konsequenz	17
1.4 Der Zusammenhang zwischen der Plazentaren Perfusion und der rechtsventrikulären Funktion und pulmonalen Perfusion.....	18
1.4.1 Kardiovaskuläre Veränderung bei präeklampsieerkrankten Schwangeren....	18
1.4.2 Pathophysiologische Adaption des Herzens	19
1.4.3 Hämodynamik vor dem Eintritt der Präeklampsie	20
1.4.4 Kardiovaskuläre Prognose der Präeklampsie	21
1.4.5 Bezug zur Rechtsherzfunktion und Hinführung zur Fragestellung.....	22
1.5 Fragestellung.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Das Ethikstatement	24
2.3 Die Patientenpopulation	24
2.4 Die Intervention.....	25
2.5 Die klinischen Endpunkte.....	27
2.5.1 Primäre Endpunkte	27
2.5.2 Sekundäre Endpunkte.....	28
2.6 Statistische Analyse	29
3. Ergebnisteil	31
3.1 Studienpopulation	31
3.2 Die uteroplazentaren Widerstände.....	34
3.3 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit dem BMI.....	35
3.4 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der generellen Gesundheit der Mutter	37
3.5 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit den Erkrankungen der Mutter	40
3.6 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen der Mutter	44

3.7 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der Kindsgesundheit und dem Nikotinkonsum der Mutter	46
3.8 Der erhöhte uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der Rechtsherzfunktion	49
4 Diskussion	57
4.1 Wiederholung der Fragestellung	57
4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur.....	57
4.2.1 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit der Rechtherzfunktion	57
4.2.2 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit den verschiedenen Erkrankungen der Mutter.....	58
4.2.3 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit der kindlichen Gesundheit.....	60
4.2.4 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände als Folge einer unzureichenden Plazentation.....	61
4.3 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung.....	62
4.3.1 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse.....	62
4.3.2 Kritische Betrachtung der eigenen Methoden.....	64
4.4 Schlussfolgerung.....	64
5 Zusammenfassung.....	66
5.1 Die deutschsprachige Zusammenfassung.....	66
5.2 Die englischsprachige Zusammenfassung.....	67
6 Literaturverzeichnis.....	69
7 Tabellenverzeichnis.....	72
8 Abbildungsverzeichnis.....	75
9 Anhang	78
9.1 Aufklärung.....	78
10 Ehrenwörtliche Erklärung	86
11 Danksagung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriale natriuretische Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretische Peptid
cGMP	Cyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Kardialer Index
CO	Kohlenmonoxid
dNK Zellen	Deziduale Natürliche Killer Zellen
ECM	Extrazelluläre Matrix
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase
FasL	Fas Ligand
FLIP	Flice inhibitory Protein
HASMCs	humane aortale glatte Muskelzellen
HGF	Hepatozyten growth Faktor
HIF	Hypoxieinduzierter Faktor
ICAM 1	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
M	Masse
MHC	Myosin heavy chain
NADPH	Protoniertes Nicotinamid- Adenin- Dinukleotid- Phosphat
NIPT	Nicht invasiver Pränataltest
NK Zellen	Natürlichen Killer Zellen
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PARPs	Poly ADP ribose Polymerase
PDK	Pyruvatdehydrogenase Kinase
PE	Präeklampsie
PH	Pulmonale Hypertonie
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placental growth factor
RI	Resistance Index
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RV	Rechtsventrikulär
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVH	Rechtventrikuläre Hypertrophie
sFlt 1	Soluble Fms- like Tyrosinkinase 1
SGHPL-4	Saint Georges Hospital Plazenta Zelllinie 4
SMA	Smooth muscle actin
SMC	Glatte Muskelzellen
SMCs	Glatte Muskelzellen
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Schlagvolumen
T+ Event	Thromboembolisches Ereignis
TACE	TNF alpha converting Enzym

TAPSE.....Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion
TGF.....Transforming growth factor
Th T- Helferzellen
TIMP-3Metalloproteinase-3
TNF alpha..... Tumornekrosefaktor alpha
Tregs Regulatorische T Zellen
TVRI..... Total vascular resistance index
TWEAK tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis
U Heft.....Untersuchungsheft
V.....Volumen
VA Kopplung Ventrikulo Atriale Kupplung

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Thema der Dissertation wurde gewählt, da die Präeklampsie als eine der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen einen möglichen Einfluss auf das maternale Herz haben könnte. Studien konnten bereits eine Verknüpfung der Präeklampsie zur kardialen Dysfunktion darstellen. (6, 24) Zu erforschen bleibt in welchem chronologischen Zusammenhang die Präeklampsie und die Herzdysfunktion stehen und inwieweit sie sich gegenseitig bedingen. Die Datenlage hinsichtlich der Rechtsherzfunktion im Zusammenhang mit der placentaren Perfusion ist begrenzt, sodass die Untersuchung in Hinblick auf einen bestehenden Zusammenhang zwischen der placentaren Perfusion und Rechtsherzfunktion wichtig erschien. Die Studie „Acute Cardiac Effects of Severe Pre- Eclampsia“ konnte bereits einen Zusammenhang zwischen der Präeklampsie und dem rechten Herzen darstellen. Es konnte, wie in Abbildung 1 dargestellt wird, ein höherer rechtsventrikulärer systolischer Druck, eine Minderung des globalen longitudinalen rechtsventrikulären Strains, sowie höhere Raten eines peripartalen Lungenödems im Rahmen der Präeklampsie objektiviert werden. (38) Zu definieren bleibt die zeitliche Entwicklung der pathologischen echokardiographischen Auffälligkeiten. (38) Das Ziel unserer Studie war es daher den Zusammenhang zwischen einer unzureichenden uteroplazentaren Durchblutung und der Rechtsherzfunktion zu prüfen. Demnach befasst die Dissertation sich mit dem chronologischen Zusammenhang des in der Abbildung 1 rot hervorgehobenen Anteils. Der Fokus wurde nicht ausschließlich auf Patientinnen mit einer Präeklampsie gelegt, sondern auf alle Patientinnen mit einem erhöhten Widerstand in den uterinen Arterien ausgeweitet. Der Grund hierfür ist, dass wesentlich mehr Patientinnen von erhöhten uteroplazentaren Widerständen betroffen sind. Weiterhin stellen erhöhte Widerstände in den uterinen Arterien einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung einer Präeklampsie dar und geben somit einen möglichen Aufschluss über die Chronologie des Zusammenhangs. (9)

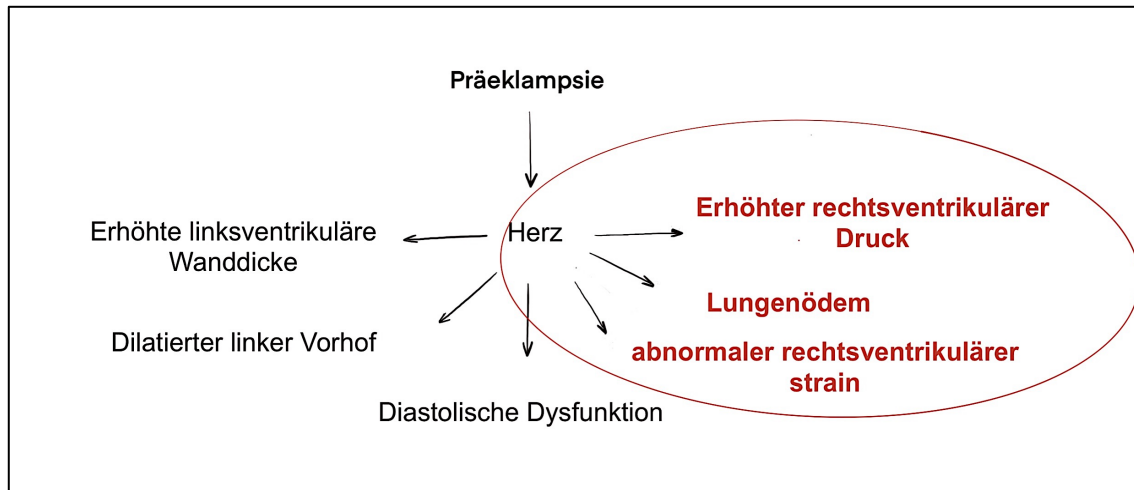


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt den groben Einfluss der Präeklampsie auf das Herz unterteilt in Auswirkungen auf das linke und rechte Herz modifiziert nach der Studie „Acute Cardiac Effects of Severe Pre- Eclampsia S.8

Einen Zusammenhang zwischen einer frühen Präeklampsie und einer subklinischen Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion bestätigte auch die Studie „Noninvasive Assessment of Right Ventricle Function and Pulmonary Artery Pressure Using Transthoracic Echocardiography in Women With Pre-Eclampsia: An Exploratory Study“. (39) In Hinblick darauf, dass die Rechtsherzfunktion maßgeblich von der Funktion des linken Herzens beeinflusst wird, wie die Studie „Right Ventricular Function and Failure“ (35) bereits zeigte, erscheint es umso wichtiger bestehende Zusammenhänge zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Die rechtsventrikuläre Beeinträchtigung kann beispielsweise durch eine erhöhte Nachlast bei einer Linksherzinsuffizienz oder einen verminderten systolischen Druck durch eine linksventrikuläre Dysfunktion und damit einhergehender Minderdurchblutung des rechten Herzens bedingt sein. (35) Bei einem bestehenden Zusammenhang der Rechtsherzfunktion und der plazentaren Durchblutung könnte man möglicherweise bereits im Vorfeld eine Aussage bezüglich einer bevorstehenden kardialen Rechtsherzfunktionsstörung treffen. Aus den genannten Aspekten handelt es sich daher um eine vielversprechende Studie, welche das Potential für neue Erkenntnisse mit sich bringt.

1.2 Plazenta Perfusion

1.2.1 Physiologie der Plazenta Perfusion

In der frühen Phase der Plazentation infiltrieren Trophoblastzellen das Endometrium und formen die villösen Strukturen der Plazenta. Die extravillösen Trophoblastzellen wandern aus den Villi in die Peripherie und stellen eine Verbindung zu den dezidualen Stromazellen her. Der interstitielle Teil der Trophoblastzellen wandert in das Myometrium, während der endotheliale Anteil in die Spiralarterien einwandert. (28) Die Infiltration der extravillösen Trophoblastzellen in die Dezidua führt zu einer Transformation der Gefäße, welche einen zehnfach höheren Blutfluss in den intervillösen Raum erlaubt. (10) Auf der fetalen Seite wird die Bildung von hämangioblastischen Clustern durch die Stimulation mit Wachstumsfaktoren der Cytotrophoblastzellen hervorgerufen. (15) Die Vaskulogenese beginnt in der dritten Woche nach der Fertilisation. (15) Es entsteht ein Netzwerk an endothelialen Zellen, welche durch Tight Junctions miteinander verbunden sind und ein Lumen bilden. (15) Das villöse kapilläre Netzwerk wird im Verlauf der Schwangerschaft durch angioproliferative Faktoren, Sauerstoffsättigungsveränderungen, mechanische Stimuli, Scherkräfte und zyklischen Belastungen vergrößert und umgebaut. Die Abwesenheit des autonomen Nervensystems führt zu einer lokalen Regulierung, durch regional freigesetzte Botenstoffe, der plazentaren Perfusion. (15)

Einleitung

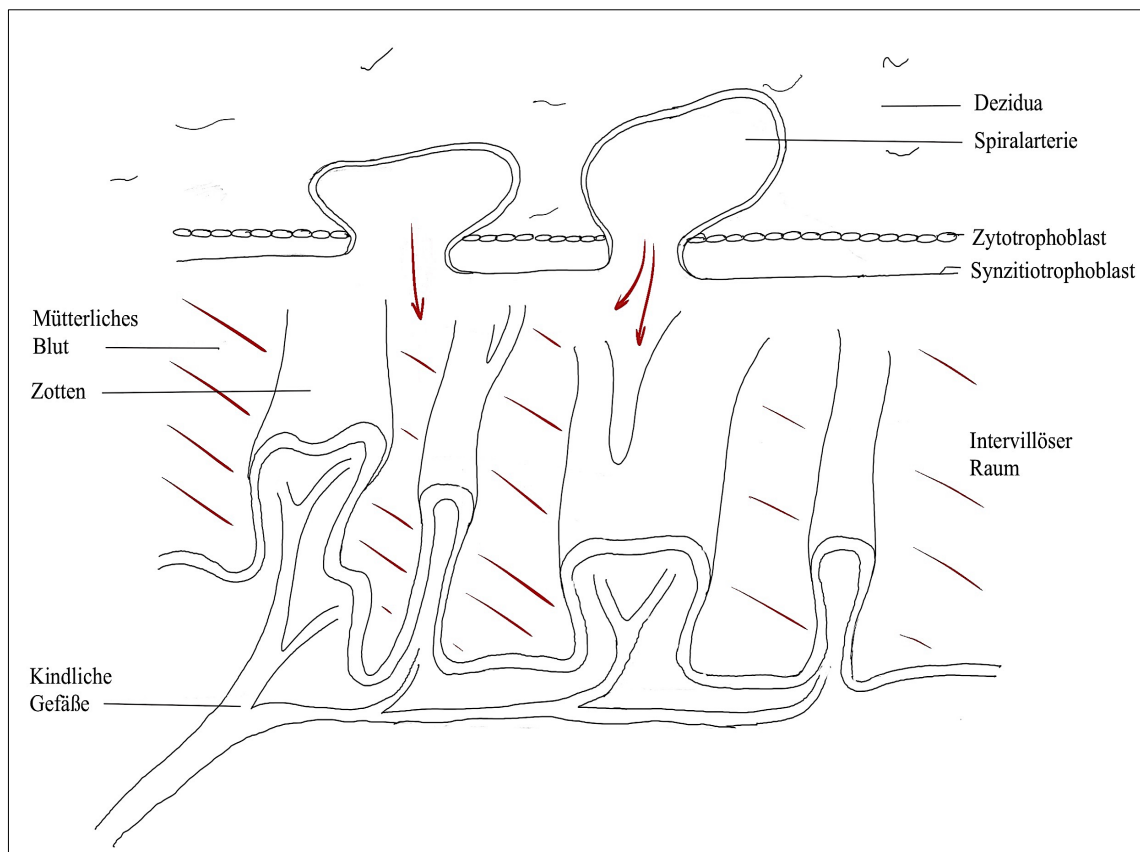


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Plazenta modifiziert nach dem Kurzlehrbuch Embryologie von Norbert Ulfig, 2. Auflage Abbildung 2.24.

Die maternale fetale Interaktion, welche durch die Plazenta geschaffen wird, stellt eine hämodynamische Herausforderung dar. Insbesondere die hohen Drücke in den uterinen Arterien erfordern eine gute Anpassungsfähigkeit des Trophoblasten. (15) Um einen besseren Austausch zu gewährleisten, wird die zelluläre Schicht, welche die fetalen Villi und das mütterliche Blut voneinander trennt, dünner. Dies führt zu einer optimalen Versorgung der funktionellen Einheiten. (18) Die Oxygenierung ist direkt durch den uterinen Blutfluss limitiert. Die Spiralarterien, welche den intervillösen Raum mit Blut versorgen, durchlaufen morphologische Veränderungen, um dem größer werdenden Bedarf der fetoplazentaren Einheit nachzukommen. (28) Die Kontaktzeit und -fläche wird durch das Remodeling maximiert. (18)

1.2.2 Remodeling

Das arterielle Remodeling erfordert eine Veränderung der extrazellulären Matrix, den Verlust der glatten vaskulären Muskulatur, sowie den Verlust der Endothelzellschicht. Für die beschriebenen Ereignisse sind sowohl die maternalen Immunzellen, wie auch die fetalen Trophoblastzellen entscheidend. (11) Der Durchmesser der Spiralarterien beträgt 0,5 mm am Myometrium. An den offenen Enden, an der Basalplatte, vergrößert sich der Durchmesser durch das Remodeling auf 2,4 mm. Dadurch wird der Blutfluss von ursprünglich 2-3 m/s auf 10 cm/s herabgesetzt. (15) Im ersten Stadium kommt es zu einer Aktivierung und Vakuolisierung der endothelialen Zellen, die glatten Muskelzellen hingegen, werden durch fibrinoide Ablagerungen umstrukturiert.

Einfluss des Trophoblasten während des Remodelings auf die Endothel- und glatten Muskelzellen

Teilweise kann der Prozess unabhängig vom Trophoblasten, unter Anwesenheit der Leukozyten auftreten. Der Ersatz oder das Entfernen der Endothelzellen ist allerdings trophoblastenabhängig. (10)

Auch für die Apoptose der glatten Muskelzellen ist die Präsenz der Trophoblastzellen entscheidend. Ein Medium, in welchem Cytotrophoblastzellen und die von ihnen exprimierten Faktoren enthalten sind, erreichen eine höhere Apoptoserate, wie eine Suspension der Cytotrophoblastzellen. Somit sezernieren die Trophoblastzellen zusätzlich lösliche apoptotische Signale. (16) Fas wird sowohl in den glatten Muskelzellen (SMC) der Spiralarterien, wie auch in den humanen aortalen glatten Muskelzellen (HASMCs) exprimiert. Die Untersuchung der HASMCs mit einem Fas Antikörper führte zu einem Anstieg des Poly ADP Ribose Polymerase (PARPs) und zu einer erhöhten Apoptoserate. (16) Sowohl in den primären Cytotrophoblastzellen, wie auch im extravillösen Trophoblasten wird Fas Ligand (FasL) produziert, welches die Apoptose in der glatten Muskulatur indiziert. (16) Eine Analyse ergab, dass die Apoptose in den Spiralarterien asynchron verläuft. Es wäre denkbar, dass die Expression der benachbarten glatten Muskelzellen von FasL durch den Trophoblasten getriggert wird und somit parakrin geregelt sein könnte. (16) Die Proliferation der glatten Muskulatur ist ebenfalls ein asynchroner Prozess, welcher durch die unterschiedliche Zusammensetzung der proliferativen und nicht proliferativen glatten

Muskelzellen zustande kommt. Es ist denkbar, dass die glatten Muskelzellen unterschiedliche Phänotypen bilden. (16) Die unterschiedlichen Variationen der Gefäßstruktur können sich im Verlauf eines Gefäßes verändern und so eine Erklärung für eine asynchrone Apoptose im Remodeling Prozess liefern. (16) Der Peak der Apoptose der glatten Muskelzellen, nach der Perfusion der Arterien mit Cytotrophoblastzellen wird nach 24 Stunden erreicht. Es wäre weiterhin denkbar, dass es Phänotypen von den SMCs gibt, welche sensitiver oder weniger sensitiv auf den Fas Liganden reagieren. (16)

Makrophagen, welche 20% der Immunzellen im placentaren Bett ausmachen, sind ebenfalls in der Lage FasL zu produzieren. Ihre Häufigkeit korreliert negativ mit dem erfolgreichen Remodeling, somit kann der Einfluss auf die Apoptose der glatten Muskulatur nur minimal sein. (16) Die Inhibierung mittels eines FasL Antikörpers führt zu einer verminderten Trophoblasten induzierten SMC Apoptose. Verschiedene andere Faktoren, wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNF alpha), Tumor Necrosis Factor Like Weak Inducer Of Apoptosis (TWEAK), Matrix Metalloproteinasen und Lymphotoxin Alpha werden im primären Cytotrophoblasten exprimiert und wären mögliche Ansätze, um die nur inkomplette Inhibierung durch den FasL Antikörper zu erklären. (16)

Auch bei der Induktion des extravillösen Trophoblasten zur endothelialen Apoptose ist die Fas/ FasL Interaktion ein wichtiger Mechanismus. (2) Trophoblasten induzieren die Apoptose der Endothelzellen in den Spiralarterien. Dieser Effekt konnte sowohl bei den primären, wie auch bei der Saint Georges Hospital Plazenta Zelllinie 4 (SGHPL-4) extravillösen Trophoblastzellen beobachtet werden. (2) Das apoptotische Vorgehen konnte durch den Einsatz des Caspase Inhibitor zVAD-fmk, welcher zu einer signifikanten Abnahme der Apoptose in den Endothelzellen führte, bestätigt werden. (2) Zusätzlich wurde herausgefunden, dass der Trophoblast keine Wirkung auf das antiapoptotisch wirkende Protein Flice inhibitory Protein (FLIP) hat. (2) Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Remodeling in Abwesenheit des Trophoblasten signifikant reduziert ist. (2)

Einfluss der dezidualen Natürlichen Killer Zellen während des Remodelings auf die Endothel- und glatten Muskelzellen

Man nimmt an, dass das Remodeling nicht ausschließlich auf die extravillösen Trophoblastzellen zurückzuführen ist, sondern auch mit den maternalen Immunzellen, welche sich in der Dezidua befinden, assoziiert ist. Die dezidualen, kaum zytotoxischen Natürlichen Killer Zellen (NK Zellen) machen 70% der Leukozyten aus. (10) Die NK Zellen sind während des arteriellen Remodelings und der Trophoblasteninvasion in der Dezidua vorzufinden. Den Invasionsprozess können die NK Zellen mittels der Freisetzung proinvasiver Faktoren unterstützen. (11) Die dezidualen NK Zellen (dNK Zellen) induzieren eine Endothelzellaktivierung, wie anhand der interzellulären Zelladhäsionsmolekül 1 (ICAM 1) Expression, einem Marker für die Endothelaktivität festgestellt werden konnte. (10) Die maternalen dezidualen NK Zellen führen zu einer Destabilisierung der Endothelzellen, welche sich daraufhin zu Clustern anordnen. (10) Die TNF Alpha Produktion in den Endothelzellen wird durch die dezidualen natürlichen Killer Zellen induziert, über diesen Mechanismus kann eine endotheliale Barrierefunktion hervorgerufen werden, welche zu undichten Gefäßen führt. (10) Für die Induktion der TNF Alpha Produktion in den Endothelzellen, kommt unter anderem die Interleukin (IL) 1 Beta Expression der dNK Zellen in Betracht. Auch andere Faktoren wie IL 6, IL 8 und IFN Gamma haben einen Einfluss auf die endotheliale Integrität und können eine endotheliale Dysfunktion und eine erhöhte Permeabilität hervorrufen. (10) Des Weiteren waren die dNK Zellen in der Lage apoptotische Vorgänge in den Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Arterien hervorzurufen. (11) Die dNK Zellen führen sowohl in den Endothel-, wie auch in den glatten Muskelzellen der Gefäßwände zu einem signifikanten Anstieg der Apoptose. (11) Das Ergebnis des vaskulären Remodelings hängt entscheidend von der Balance zwischen den apoptotischen und proliferativen Signalen ab. Diese werden durch verschiedene Faktoren, wie Cytokine, Wachstumsfaktoren und den mechanischen Stress beeinflusst. Die muralen Veränderungen während der Schwangerschaft, sind sowohl auf maternale, wie auch fetale Faktoren zurückzuführen. (16)

Einleitung

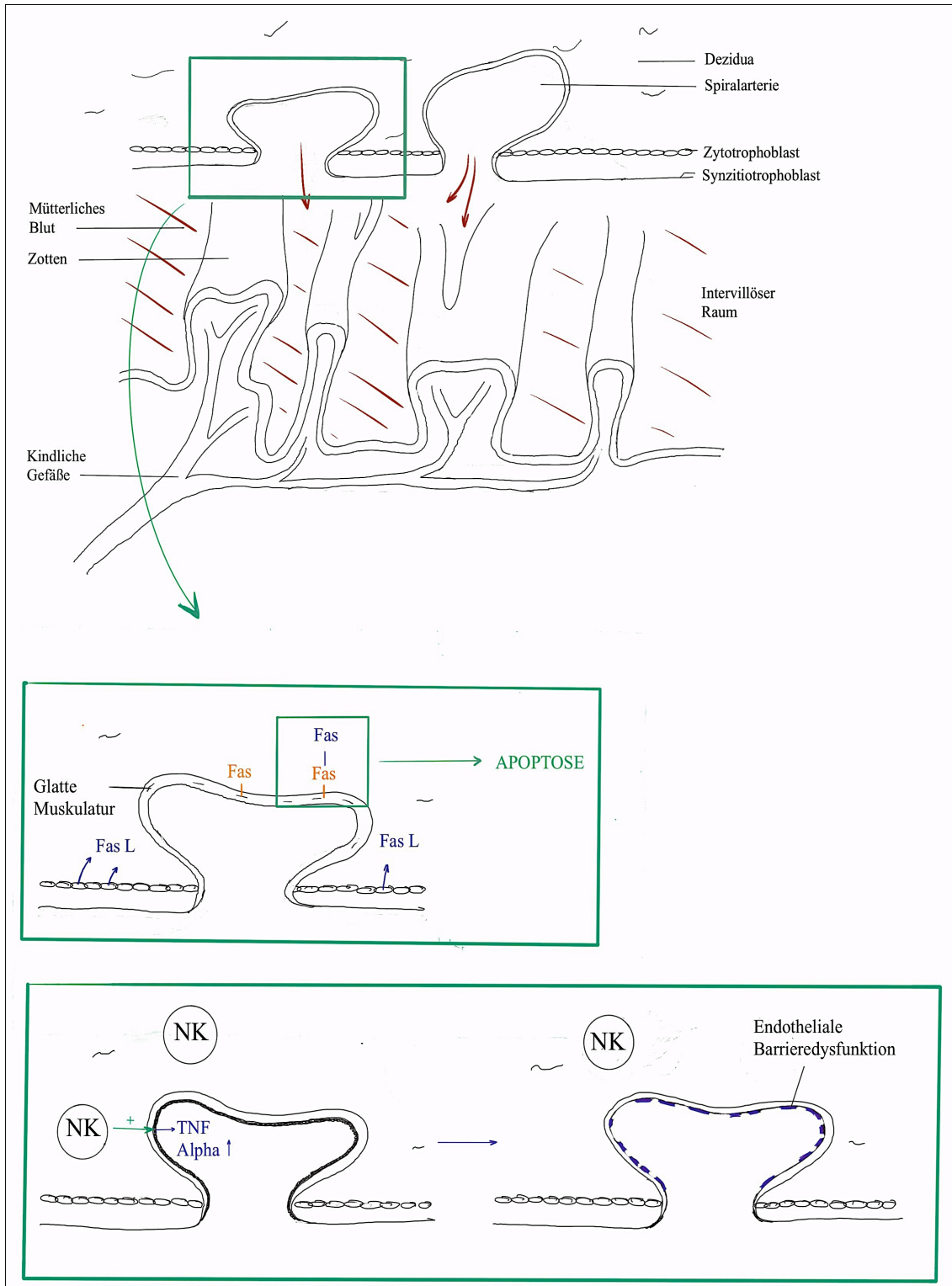


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Plazenta, sowie den Einfluss der Trophoblastzellen und der NK Zellen auf das Remodeling modifiziert nach dem Kurzlehrbuch Embryologie von Norbert Ulfig, 2. Auflage Abbildung 2.24.

1.2.3 Pathophysiologie Plazenta Perfusion

Pathologische deziduale NK Zell Funktion

Es konnte kein Unterschied in der Anzahl der dNK Zellen bei hohen und normwertigen Resistance Index (RI) Schwangerschaften festgestellt werden, somit beruht die Pathophysiologie nicht auf der Anzahl der dNK Zellen, sondern auf der Funktionalität dieser. (11)

Deziduale NK Zellen von Schwangeren mit einem unzureichenden Remodeling besitzen eine niedrigere Fähigkeit zur Aktivierung und Destabilisierung der Endothelzellen, wie die einer Schwangeren mit einem physiologischen Remodeling. Dies könnte einen Grund für die nur unzureichenden vaskulären Veränderungen bei Schwangeren mit einem erhöhten Pustilitätsindex (PI) darstellen. (10) Des Weiteren führen die dezidualen NK Zellen von erhöhten PI Schwangeren zu einer verminderten TNF Alpha Produktion, welches zu der endothelialen Barriervedysfunktion im Rahmen des Remodelings führt und somit bei Schwangeren mit einem erhöhten PI unzureichend erfolgt. (10)

Eine weitere Funktion der dNK Zellen ist die Unterstützung der Invasion des Trophoblasten.

Zellen, welche bei Schwangeren mit erhöhten uteroplazentaren Widerständen isoliert wurden, konnten weniger pro invasive Faktoren zur Unterstützung des Trophoblasten freisetzen. (11) In dem Zusammenhang ist die zelluläre Motilität des Trophoblasten von entscheidender Bedeutung, diese ist bei der Stimulation durch erhöhte RI dNK Zellen vermindert. Es konnte herausgestellt werden, dass neben verschiedenen anderen Faktoren auch der Hepatozyten Growth Faktor (HGF), zur Stimulierung der Trophoblasteninvasion bedeutend ist, welches von den erhöhten RI dNK Zellen in einem geringeren Maße sezerniert wird. (11) Zusätzlich konnte ein signifikanter Unterschied in der Fähigkeit der normalen und erhöhten RI dNK Zellen die vaskuläre Zellapoptose, bezogen auf die Endothel- und glatten Muskelzellen, zu indizieren nachgewiesen werden. Erhöhte RI dNK Zellen haben keinen Effekt auf die vaskulären glatten Muskel- und die Endothelzellen. (11)

Pathophysiologischer Einfluss des NO Defizits auf die Plazentare Perfusion

Bei einigen Schwangeren, die an einer Präeklampsie erkrankten konnte ein Stickstoffmonoxid (NO) Defizit festgestellt werden. Erkrankte bei denen kein NO Defizit vorhanden war, wiesen eine herabgesetzte Bioaktivität des Stickstoffmonoxids auf, welches durch die niedrigen Level an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) nachgewiesen werden konnte. (22) Die verminderte Bioaktivität ist auf die erhöhte Inaktivierung durch den oxidativen Stress zurückzuführen. Der oxidative Stress ist assoziiert mit verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Insulinresistenz, einer subklinischen Infektion oder einer abnormalen Plazentation. (22) Es konnte festgestellt werden, dass NO durch das freie Radikal, Superoxid, inaktiviert wird. Freie Radikale entstehen durch subklinische Infekte oder unterschwellige Entzündungen. (22) Die Fettleibigkeit wirkt ebenfalls auf den NO Stoffwechsel und reduziert die endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase (eNOS) Protein Expression, sowie die endotheliale NO Produktion. (22) Leptin, ein Adipokin, welches bei übergewichtigen Personen erhöht ist, führt zu einer erhöhten Aktivität der protonierten Nicotinamid-Adenin- Dinukleotid- Phosphat (NADPH) Oxidase und somit ebenfalls zu einer verminderten Vasodilatation. Die Mechanismen führen zu einem Mangel an NO. (22) Erhöhte Leptinspiegel in der Schwangerschaft führen zu einem erhöhten Blutdruck, und zu erhöhten plazentären Faktoren, beispielsweise TNF Alpha, welche eine Präeklampsie begünstigen. (22)

1.2.4 Krankheiten und Konsequenzen

Präeklampsie

In der Leitlinie wird die Präeklampsie als eine schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankung mit einem Blutdruck von $>140/90$ mmHg, sowie mindestens einer weiteren Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zuzuordnen ist, beschrieben. (9) Die Manifestation findet typischerweise nach der 20. Schwangerschaftswoche statt und geht häufig mit einer Proteinurie einher. (22) Typischerweise zeigte sich eine Proteinurie > 300 mg/d oder ein Protein/ Kreatinin Quotient >30 mg/mmol. Das Fehlen einer Proteinurie schließt die Präeklampsie allerdings nicht aus. (9) Es sind verschiedene Körpersysteme, angefangen von der Gerinnung, der Niere, der Lunge bis hin zum zentralen Nervensystem betroffen. Klinisch präsentiert sich die Präeklampsie zu den oben bereits angeführten Symptomen mit weiteren Symptomen

wie Extremitätenödemen, schweren Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Schwellungen der Hände und Füße, sowie einer Hyperreflexibilität. (22) Es kann zu einer vorzeitigen Geburt, zu perinatalen Krankheiten oder auch zum Tod von Fetus und Mutter führen. (8) Des Weiteren ist die fetale Wachstumsbeeinträchtigung eine zu erwartende Konsequenz der Präeklampsie. Bei 80% der Präeklampsien handelt es sich um eine term Präeklampsie, somit sind die meisten Feten zu diesem Zeitpunkt ausreichend entwickelt. (3) Wie auch in der Leitlinie wird zwischen einer [late onset, oder auch term] Präeklampsie ab der 34 + 0 SSW und einer [early onset, oder auch pre term] Präeklampsie vor der 34. SSW unterschieden. (9) Der APGAR Score ist standardisiertes Instrument zur Beurteilung des Neugeborenen. Es werden fünf Komponenten, das Hautkolorit, die Herzfrequenz, der Muskeltonus, Reflexe und die Atmung mit einem Wert von 0,1 oder 2 bewertet. Die Summe der Werte ergibt anschließend den APGAR Score. (21) Der Wert wird eine Minute, fünf Minuten und anschließend bei einem Wert <7 im 5 Minuten Intervall bis 20 Minuten postpartal erhoben. (21)

Die Präeklampsie (PE) ist eine Erkrankung, die durch die Freisetzung verschiedener Faktoren zu einer erhöhten immunologischen Aktivität, zu einer Entzündung im mütterlichen Kreislauf und in der uteroplazentaren Einheit führt. (8) Diese wird durch die hohen Level an proinflammatorischen Zytokinen und die niedrigen Level an immunregulatorischen Faktoren verursacht. Es kommt zu einer chronischen Immunaktivität. (8) Zu den proinflammatorisch wirkenden Cytokinen gehören TNF Alpha, IL 6, IL 17, diese werden typischerweise von T- Helferzellen (Th) 1 und Th 17 freigesetzt. (8) Erhöhte TNF Alpha und IL 6 Werte führen zu einer endothelialen Überexpression von Adhäsionsmolekülen und zur Permeabilität, welches eine endotheliale Funktionsstörung zur Folge hat. Studien haben gezeigt, dass TNF Alpha weiterhin eine Abnahme der NO Synthese bedingt, das führt zu einer mangelnden Dilatationsfähigkeit, welche die Hypertension und die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) im Rahmen der Präeklampsie erklärt. (8) Zusätzlich konnte bei Patientinnen mit einer PE eine verminderte Menge an regulatorischen T Zellen (Tregs) und dem von Tregs ausgeschütteten antiinflammatorisch wirkenden IL10 wahrgenommen werden. Die Abnahme der Treg Zellen in der Dezidua führt zu einer gesteigerten Apoptose in den Throphoblasten, welches zu einer oberflächlichen Invasion des Throphoblasten führt. (8) Man vermutet, dass die immunologischen

Veränderungen zu einer flachen Trophoblasteninvasion, sowie zu einem fehlerhaften Remodeling der Spiralarterien führen. (8) Der Ansatz wird kritisch hinterfragt, denn zwischen ophthalmologischen Dopplern und der Präeklampsie konnte ein Zusammenhang dargestellt werden, welcher gegen die Präeklampsie als Konsequenz für eine unzureichende Trophoblasteninvasion spricht. Es ist ein Hinweis auf eine generelle pathologische hämodynamische Adaption in der Schwangerschaft, welche für eine ungenügende Trophoblasteninvasion, aufgrund einer pathologischen uterinen Durchblutung spricht. (3) Die plazentare Ischämie führt zu einem reduzierten Blutfluss, einem verminderten Sauerstoff- und Nährstofftransport, sowie zu oxidativem Stress, welcher die Ausschüttung von Anti angiogenen Substanzen indiziert. (8)

Diagnostisch wird neben der Erhebung einer Anamnese, der Vitalwerte, sowie einer klinischen Untersuchung inklusive Reflexstatus, einer Kardiotokografie, ein Labor nach Klinikstandard, ein Urin Streifentest, sowie eine Ultraschalluntersuchung inklusive Fetoplazentarer und maternaler Doppler durchgeführt. (9) Zur Therapiefindung wird zwischen einer milden/ moderaten (140- 159/ 90- 109 mmHg) und einer schweren Hypertonie (>160/110 mmHg) unterschieden. Ab einem Blutdruck von 150- 160/ 100 – 110 mmHg wird eine antihypertensive Therapie mit Alpha Methyldopa als Mittel der ersten Wahl empfohlen. (9) Das Ziel liegt bei einem Blutdruck von 130 – 150/ 80- 100 mmHg. Zur Akutbehandlung bei einem hypertensiven Notfall sind in Deutschland Urapidil, Dihydralazin und Nifedipin zugelassen. (9) Weiterhin wird bei einer schweren Präeklampsie, insbesondere bei Symptomen des zentralnervösen Systems eine antikonsulsive Therapie zur Prophylaxe einer Eklampsie mit Magnesiumsulfat empfohlen. Die einzige kausale Therapie ist die Entbindung. In Abhängigkeit des Zeitpunkts der Manifestation der Präeklampsie, sowie des maternalen und fetalen Risikos wird über die Beendigung der Schwangerschaft entschieden. (9)

Langfristig haben schwangere Frauen, welche eine Präeklampsie erleiden, ein erhöhtes Risiko in Zukunft kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. (22) Eine skandinavische Studie schlussfolgerte hingegen, dass die mit der Präeklampsie einhergehende, erhöhte postpartale kardiovaskuläre Morbidität, auf Risikofaktoren, die bereits vor der Schwangerschaft bestanden, zurückzuführen ist. Dementsprechend beruhe das Risiko nicht auf dem Effekt, den die Präeklampsie auf das kardiovaskuläre System ausübt. (3)

1.3 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation

1.3.1 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation Physiologie

Der rechte Ventrikel wird während des gesamten Zyklus durchblutet. (14) Der koronare Blutfluss ist direkt proportional zum Perfusionsdruck und umgekehrt proportional zum vaskulären Widerstand. (14) Die niedrige Sauerstoffaufnahme im rechten Ventrikel, ist durch die niedrigeren systolischen Drücke und die damit verbundene niedrigere ventrikuläre Belastung zu erklären. Ein größerer Sauerstoffbedarf kann mittels zwei Mechanismen, der erhöhten Koronardurchblutung, oder der vermehrten Sauerstoffentnahme im Rahmen der koronaren Reserve, welche circa 500% beträgt, beantwortet werden. (14) Die rechtsventrikulär erhöhte Sauerstoffnachfrage, wird zunächst über die erhöhte Sauerstoffaufnahme reguliert, erst bei venösen Sauerstoffwerten von 20 mmHg kommt es zu einem erhöhten Blutfluss und zu einer Aktivierung der metabolisch induzierten Koronarvasodilatation. (14) Es konnte herausgefunden werden, dass die rechtsventrikuläre Sauerstoffaufnahme parallel mit dem Koronarfluss abnimmt, wenn der Perfusionsdruck reduziert ist. Die Funktion des rechten Herzens trotz der geringeren Sauerstoffaufnahme die Herzarbeit auszuführen, ist ein Hinweis für eine metabolische Runterregulierung und eine effizientere Sauerstoffnutzung bei reduziertem Perfusionsdruck. (14) Eine Reduktion des rechten koronaren Perfusionsdruck, geht mit einer Reduktion des Blutflusses einher. Dies führt zu einer Verringerung der ventrikulären Steifigkeit, welche die interne Arbeit und den Sauerstoffverbrauch senkt. Dieses Phänomen nennt man Hibernation und führt zu einer verbesserten Sauerstoffnutzung. (14) Die genannten Faktoren führen zu einer relativen Resistenz des rechten Herzens gegenüber der rechtsventrikulären Ischämie. (14)

Die Funktion der kardialen Extrazellulären Matrix

Das hochaktive funktionelle Netzwerk der extrazellulären Matrix (ECM) ist ein wichtiger Teil des funktionierenden Myokards, welches regulatorische Wachstumshormone, Cytokine und andere Signalstoffe freisetzen kann, um eine optimale kardiale Funktion sicherzustellen. Es hält die Sarkomerlänge, verhindert eine Überdehnung und optimiert die Einstellung der Sarkomere, um einen bestmöglichen kardialen Auswurf zu gewährleisten. (29) Der Frank Starling Mechanismus ermöglicht

es, sowohl kurzfristig erhöhte Vor-, wie auch Nachlast Werte zu kompensieren. Durch eine erhöhte Nachlast wird zunächst ein kleineres Volumen ausgeworfen, und die Vorlast steigt an. Durch das daraufhin erhöhte enddiastolische Füllungsvolumen kommt es zu einer Druckerhöhung, welche einen Anstieg des Schlagvolumens ermöglicht. (5) Zusätzlich unterstützt die ECM die Ausrichtung der Myozyten, sowie die Erholung des Myokards während der Diastole. Des Weiteren fängt die ECM die mechanischen Kräfte während der Kontraktion auf. Kardiale kollagenproduzierende Fibroblasten sind die häufigsten Zellen der ECM im Myokard. In der extrazellulären Matrix befinden sich hauptsächlich Kollagen I, welches besonders zugfest ist, sowie Kollagen III, welches die Elastizität gewährleistet. (1) Die myokardialen Kollagenfasern sind entscheidend an der diastolischen Funktion des Herzens beteiligt, es speichert die Energie der systolischen Kontraktion als potentielle Energie in dem deformierten Myokard. Durch die Rückstellung des Ventrikelmyokards wird Blut in der frühen Diastole in den Ventrikel hineingezogen. (1)

Energiegewinnung Randle Zyklus

Bei Erwachsenen werden 60-90% der Energie durch die Fettsäureoxidation gewonnen, der restliche Anteil wird über den Glucoseabbau bezogen. (29) Zwischen dem Fettsäureabbau und der Glucose Oxidation besteht ein Gleichgewicht, welches als Randle Zyklus beschrieben wird. Die Fettsäureoxidation benötigt für die gleiche Adenosintriphosphat (ATP) Produktion 12% mehr Sauerstoff. (29) Das reziproke Verhältnis zwischen den beiden Kreisläufen, entsteht durch das bei der Fettsäureoxidation entstehende Citrat, welches die Phosphofruktokinase inhibiert und somit zu einer Akkumulation des Glucose 6 Phosphats führt. Dieses wiederum hemmt die Hexokinase und die Glukoseoxidation. Zusätzlich inhibiert das Acetyl Coenzym A aus der Fettsäureoxidation die Pyruvatdehydrogenase. (29)

1.3.2 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft ist ein hyperdynamisches Stadium, mit einem erhöhten Volumen und einem niedrigen Gefäßwiderstand. (25) Die systemische Vasodilatation, welche durch das autonome Nervensystem, wie auch durch das Renin Angiotensin Aldosteron System

hervorgerufen wird, steigert die Effizienz der Kopplung zwischen dem Vorhof und dem Ventrikel (VA Kopplung), sowie die diastolische Durchblutung. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer exzentrischen Hypertrophie des maternalen Herzens. (12)

1.3.3 Rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation Pathophysiologie

Rechtsventrikuläre Hypertrophie

Die rechtsventrikuläre Hypertrophie ist initial eine kompensatorische Leistung in Folge der Druckbelastung, welche häufig zu einer fehlerhaften rechtsventrikulären Funktion führt. Im Verlauf entwickeln manche Patienten eine adaptive rechtsventrikuläre, konzentrische Hypertrophie und andere eine maladaptive Hypertrophie, welche durch eine Fibrose, Dilatation und fehlerhafte rechtsventrikuläre Funktion gekennzeichnet ist. (29) Patienten mit einem niedrigeren rechtsventrikulären (RV) Masse (M)/Volumen (V) Wert (exzentrische Form) wiesen ein höheres rechtsventrikuläres Remodeling und eine schlechtere systolische Funktion, VA Kopplung und Klinik auf, da ein Missverhältnis des ansteigenden ventrikulären Volumens zur ventrikulären Masse vorliegt. (4) Bei der maladaptiven Form kommt es zu einer verminderten Hypoxieinduzierter Faktor (HIF) Alpha Produktion, zu einer verminderten Angiogenese, sowie zu einer verminderten Glucoseaufnahme. Es ist denkbar, dass ein mitochondrialer Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die HIF Alpha Expression hemmt und es so zu einer verminderten Angiogenese kommt. Durch die daraus entstehende Ischämie kann es zu einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion, in Form einer signifikanten Verminderung des kardialen Auswurfs, der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) und erhöhter RV Füllungsdrücke kommen. (5) Die adaptive rechtsventrikuläre Hypertrophie (RVH) ist charakterisiert durch einen physiologischen kardialen Auswurf, RVEF und RV Füllungsdrücke. Es findet sich eine konzentrische Hypertrophie, sowie eine minimale RV Dilatation und Fibrose. (29) Eine gute VA Kopplung, spricht für einen adäquaten Auswurf des Ventrikels, bei einem niedrigen energetischen Verbrauch. Für jeden Wert der Nachlast, zeigen die Patienten mit einer hohen RV M/V Ratio eine bessere VA Kopplung, als die Patienten mit den niedrigen RV M/V Werten. (4) Die RVH führt zu einer Überexpression der Pyruvatdehydrogenase Kinasen (PDK), 2 und 4 sind die häufigsten Formen. Durch die Pyruvatdehydrogenase Inhibierung kommt es zu einer verminderten ATP Produktion und somit auch zu einer verminderten RV

Kontraktilität und einem verminderten kardialen Auswurf. (29) Bei der maladaptiven RVH führen Veränderungen im Stoffwechsel, wie eine verstärkte Glutaminolyse zu einem unverhältnismäßigen Wachstum der Myozyten. (29) Der ventrikuläre Stress kann zu Abnormalitäten in der Expression der kontraktilen Proteine von den Myozyten, sowie zu Veränderungen des Zytoskeletts führen. (4)

Rechtsventrikuläre Fibrose

Die RV Fibrose als Folge eines druckbelasteten rechten Ventrikels hat eine duale Rolle. Die Fibrose schützt die Kardiomyozyten vor einer Überdehnung und ermöglicht so eine optimale Funktion. Weiterhin führt sie zu einer Maladaptation, welche eine diastolische Steifheit, eine Veränderung in den Kardiomyozyten, bezogen auf die Kopplung zwischen Erregung und Kontraktion, sowie eine veränderte Koordination der myokardialen Kontraktion beinhaltet. (1) Die Fibrose ist ein Prozess, indem die Fibroblasten proliferieren und vermehrt Kollagen produzieren, es kommt zu einer Dysbalance des Kollagenstoffwechsels. Die kardialen Fibroblasten können zu kontraktilen hypersekretierenden Myofibroblasten werden, welche das Alpha- Smooth Muscle Actin (SMA) freisetzen. Die neu synthetisierte ECM unterscheidet sich von der zuvor bestehenden und führt zu einem Verlust der Integrität der ECM und somit zu einer kardialen Dysfunktion und zu einer ventrikulären Dilatation. (1) Der mechanische Stress führt zu zellulären Veränderungen, welche zu einer veränderten Integrinexpression führen. Mechanischer Stress führt dann zu einer Transforming Growth Factor (TGF) Beta Freisetzung, welches die Myofibroblasten zur Alpha SMA Expression anregt. (1) Dieses führt zu einer vermehrten Kollagenproduktion. Es sind sowohl die Fibroblasten, wie auch die Myozyten an dem Prozess der Fibrose beteiligt. Zusätzlich triggert die Ischämie, sowie der Zelltod der Kardiomyozyten die Fibrose. Bei einem druckbelasteten Herz kommt es durch das niedrigere Nährstoffangebot, die adrenerge Überstimulation und den mechanischen Stress zum apoptotischen und nekrotischen Zelltod. (1) Eine exzessive Fibrose des rechten Ventrikels führt zu einer diastolischen Dysfunktion und zu einem Verlust der Gap Junctions. Es kommt zu einer unzureichenden Koordination der myokardialen Kontraktion, sowie zu einer mangelnden Kupplung von Erregung und Kontraktion. (1)

Pathophysiologie rechtsventrikuläre Funktion und pulmonale Zirkulation Schwangerschaft

Die Schwangerschaft ist eine hyperdynamische Situation, welche mit verschiedenen Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems einhergeht. Dazu gehört das erhöhte Blutvolumen, sowie der niedrige Gefäßwiderstand. (25) Auch das Rechtsherzvolumen steigt während der Schwangerschaft signifikant an. Ein über die gesamte Schwangerschaft hinweg persistierendes Remodeling, aufgrund der erhöhten Vorlast, ist eine abnormale Situation, welche mit verschiedenen Folgen einhergehen kann. (25) Die rechtsventrikuläre und myokardiale diastolische Dysfunktion war bei den Schwangeren kurz vor der Geburt zu einem signifikant höheren Anteil nachweisbar und ist ein Jahr postpartum vollständig regeneriert. (25)

1.3.4 Krankheiten und Konsequenz

Pulmonale Hypertension

Der rechte Ventrikel wird auf Grund der Pulmonalen Hypertonie (PH) Adaptionsprozessen unterzogen. Diese führen zunächst über eine Hypertrophie zu einer Erhöhung der Kontraktilität, um die steigende Nachlast zu kompensieren. (32) Bei einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist der Sauerstoffbedarf erhöht, durch die abnehmende Perfusion ist der Sauerstofftransport allerdings limitiert. (37) Die Angiogenese in Form des koronaren mikrovaskulären Wachstums scheitert in dem hypertrophierten Ventrikel.

Des Weiteren wird die Durchblutung der rechten Koronararterie, ähnlich der linken, verursacht durch die erhöhten rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Drücke, biphasisch. (14) Folgend kommt es zu einer Maladaptation, die Kontraktilität kann bei steigender Nachlast nicht mehr gesteigert werden. Es kommt zu einer Entkopplung der Pulmonalarterien vom rechten Ventrikel. (32) Die erhöhte Wandbelastung und der damit steigende Sauerstoffverbrauch, führt bei einem gleichzeitig niedrigen Sauerstofftransport, durch den unzureichenden Blutfluss, zu einer Ischämie. Darauf folgt eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und Rechtsherzinsuffizienz. (14) Die Klinik zeigt einen sehr heterogenen Verlauf, trotz gleicher Voraussetzungen. Man nimmt eine genotypische Differenz an, welche zu unterschiedlichen Ausprägungsgraden führt. Es könnte eine verminderte Expression der Alpha Myosin Heavy Chain (MHC) Gene und eine gesteigerte Expression der Beta MHC Moleküle

nachgewiesen werden. (35) Die Strainwerte sind von entscheidender Bedeutung, um die globale und regionale systolische Funktion bei Patienten, die an einer PAH leiden, vorherzusagen. (20) Die Schwangerschaft stellt ein hohes Risiko für die Patientinnen mit einer PAH dar. In der Behandlung gab es Fortschritte, welche die Calcium Kanal Blocker, Prostacyclinderivate, Endothelin Rezeptor Antagonisten und Phosphodiesterase 5 Inhibitoren beinhalten, die Respondern unter strenger Kontrolle eine Schwangerschaft ermöglichen. (19)

1.4 Der Zusammenhang zwischen der Plazentaren Perfusion und der rechtsventrikulären Funktion und pulmonalen Perfusion

1.4.1 Kardiovaskuläre Veränderung bei präeklampsieerkrankten Schwangeren

Im Verlauf der physiologischen Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme des Plasmavolumens, der Herzfrequenz, dem kardialen Output und der Aktivität des Renin Angiotensin Aldosteron Systems. Der Blutdruck hingegen bleibt unverändert oder sinkt, aufgrund der systemischen Dilatation, durch die erhöhte Produktion von NO und Prostacyclinen im Endothel. (22) Das Schlagvolumen und der kardiale Auswurf veränderten sich parallel zur Körperoberfläche, somit war der Schlagvolumen (SV) Index und der kardiale Index in der ersten Hälfte der Schwangerschaft (SS) unverändert. Die linksventrikuläre Masse nimmt um durchschnittlich 40% vom nicht schwangeren Zustand bis zum Zeitpunkt der At Term Schwangerschaft zu. (25) Auch die relative Wanddicke war im dritten Trimester und bei den Term Schwangerschaften im Vergleich zu den nicht Schwangeren erhöht. Postpartal veränderte sich die Wanddicke wieder in ihren Ursprungszustand zurück. (25) Bei der Präeklampsie finden sich kardiovaskuläre Manifestationen, welche durch die generalisierte vaskuläre endotheliale Aktivierung hervorgerufen werden. Es kommt zu einem Vasospasmus, welcher zu einer Hypertension und letztendlich zu einer multiorganen Minderperfusion führt. (24) Die Veränderungen führen zu einer unphysiologischen Adaption des Herzens in der Schwangerschaft. (24) Frauen, die eine Präeklampsie entwickelten, zeigten bereits vor der Schwangerschaft signifikant niedrigere Kohlenmonoxid (CO) Werte und erhöhte periphere Widerstände. Das Kohlenstoffmonoxid führt unter anderem in physiologischen Schwangerschaften zu einer hohen Volumen- und niedrigen Widerstandszirkulation. (33) Bei den Early Onset

Schwangeren war das CO signifikant niedriger, verglichen mit den Late Onset PE Patientinnen. (33) Zum Ende der Schwangerschaft steigt der systemische Widerstand an, trotz dem der respiratorische und metabolische Bedarf der fetoplazentaren Einheit steigt. Daraufhin kommt es zu einem Anstieg der linksventrikulären Masse und zu einem Remodeling, welches zu einer diastolischen Dysfunktion führen kann und bei einem signifikanten Anteil der Schwangeren nachweisbar ist. (33)

1.4.2 Pathophysiologische Adaption des Herzens

Die Prävalenz einer veränderten Struktur des Herzens war in beiden PE Gruppen (Preterm und Term) signifikant erhöht im Vergleich zu den gesunden Schwangeren. (23)

Der Einfluss der Präeklampsie auf die kardiale Funktion wird schematisch in Anlehnung an die Studie „Acute cardiac Effects of severe Pre Eclampsia“ in Abbildung 1 dargestellt.

Durch die erhöhte Nachlast, kommt es bei der Präeklampsie zu einer signifikant gesteigerten Prävalenz für ein linksventrikuläres Remodeling und eine Hypertrophie. Das linksventrikuläre Remodeling dient dazu die Wandbelastung zu minimieren und somit das Gleichgewicht zwischen dem myokardialen Sauerstoffverbrauch und dem kardialen Auswurf, zur Gewährleistung der Versorgung aufrechtzuerhalten. (23) Placental growth factor (PIGF) wird im Myokard gebildet und steigt in der Konzentration bei einer Hypoxie und Ischämie an. Der Placenta Growth Faktor übt dann Einfluss auf das kardiale Remodeling aus. Der Cytokine Anteil fördert die Monozyteneinwanderung, diese sind am entzündlichen Prozess während der Druckbelastung beteiligt. (7) Des Weiteren wurde die TNF Alpha Aktivierung, ein entscheidender Prozess in der frühen entzündlichen Phase während der Druckbelastung, mit dem PIGF in Verbindung gebracht. (7) Das TNF Alpha wird durch ein TNF Alpha Converting Enzym aktiviert (TACE). TACE kann durch die Metalloproteinase-3 (TIMP-3) inhibiert werden. Ein TIMP3 Mangel führt zu einer starken TNF Alpha Aktivierung. (7) Dies fördert eine Maladaption und letztlich die Herzinsuffizienz. PIGF reguliert das TIMP-3/TACE Gleichgewicht und somit die TNF Alpha Aktivierung. (7) Der linksventrikuläre Masse Index und die relative Wanddicke sind sowohl bei der Early, wie auch bei der Late Onset Präeklampsie erhöht. Die Early Onset PE geht mit

einer schwereren kardialen Beteiligung, im Rahmen der erhöhten Prävalenz einer konzentrischen Hypertrophie und einer diastolischen Dysfunktion einher. (6) Sowohl das Atriale Natriuretische Peptid (ANP), Brain Natriuretische Peptid (BNP), wie auch das Cystatin C sind in der Konzentration bei PE Patientinnen erhöht nachweisbar. (24) Zusätzlich entwickeln Patientinnen mit einer Preterm PE in der Mitte der Schwangerschaft signifikant höhere Werte bei dem Total Vascular Resistance Index (TVRI), und niedrigere Werte bei dem Kardialen Index (CI). (23) Der Strain Wert und die Strain Rate zeigten bereits, dass es sowohl systolisch, wie auch diastolisch während der PE zu einer mangelnden Deformation des Myokards, als indirektes Zeichen für eine unzureichende myokardiale Kontraktion und Relaxation kommt. (24) Die Frauen mit einer Preterm PE haben eine höhere Prävalenz für eine diastolische Dysfunktion im Vergleich zu den Term PE Patientinnen. Es gab keinen Unterschied in der diastolischen Funktion zwischen den Term PE Patientinnen und den gesunden Schwangeren. (23) Das linksventrikuläre Remodeling verläuft asymmetrisch und betrifft vor allem den basalen anteroseptalen Teil. (24)

Die Forschungen zur Rechtsherzfunktion im Rahmen einer Präeklampsie ergaben ebenfalls Auffälligkeiten in Form von einem erhöhten rechtsventrikulären systolischen Druck, höheren Raten einer abnormen diastolischen Funktion, sowie einem verminderten globalen rechtsventrikulären longitudinalen Strain Wert, wie in Abbildung 1 dargestellt. Zu erforschen bleibt in welchem zeitlichen Zusammenhang die pathologischen Auffälligkeiten mit der Präeklampsie stehen. (38)

Kardiopulmonale Komplikationen treten in 6% der schweren Präeklampsien auf, bei einem HELLP Syndrom, steigt die Wahrscheinlichkeit auf 12%. (24) Die häufigste kardiopulmonale Komplikation der PE ist das Lungenödem. Dieses sollte man mit Nitroglycerinen intravenös behandeln. Zusätzlich kann man Furosemid und Morphine zur venösen Dilatation, Diurese und Anxiolyse verabreichen. (24) FullPIERS stellt ein Modell dar, welches das Risiko zur Entwicklung kardiopulmonaler Komplikationen, wie dem Lungenödem, abschätzt. (33)

1.4.3 Hämodynamik vor dem Eintritt der Präeklampsie

Bereits vor dem Eintritt der klinischen Symptome der PE konnten verschiedene

Faktoren, wie die erhöhte Konzentration von Angiotensin II, Endothelin 1 und Thromboxan A2 und ein wellenförmiger arterieller Widerstand ausfindig gemacht werden. Auch andere periphere Arterien wiesen eine unzureichende Funktion auf, sodass man davon ausgeht, dass es sich um einen generell pathophysiologischen Zustand der Gefäße in der PE handelt, und keine lokale Beeinträchtigung der uterinen Arterien vorliegt. (33) Zusätzlich wiesen Präeklampsie Patientinnen vor der Schwangerschaft bereits einen verminderten kardialen Auswurf, sowie einen höheren systemischen vaskulären Widerstand auf. (28) Des Weiteren konnte ein signifikant höherer mittlerer arterieller Blutdruck bereits vor der Entwicklung der Präeklampsie Symptomatik, im Vergleich zu den physiologisch verlaufenden Schwangerschaften dargestellt werden. Schwangere, welche eine Preterm Präeklampsie entwickeln, haben zusätzlich einen niedrigeren kardialen Index, sowie ein niedrigeres Schlagvolumen. (23) Demnach fokussiert sich die Therapie der Präeklampsie vor allem auf das kardiovaskuläre System, und beinhaltet somit überwiegend Medikamente aus dem kardiologischen Anwendungsbereich, wie Aspirin, Statine, Metformin, NO Donatoren und antihypertensive Mittel. (33) Ein Hypertonus sollte bei einem Blutdruck von über 160 mmHg systolisch und 110 mmHg diastolisch gesenkt werden. Hierbei sollte man den Blutdruck um 10-20 mmHg alle 10-20 Minuten senken, da es sonst zu einer Endorganhypoperfusion kommen kann, diese beinhaltet unter anderem auch die Plazentaminderperfusion, welche zum fetalen Tod führen kann. (24)

1.4.4 Kardiovaskuläre Prognose der Präeklampsie

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nach einer durchgemachten Präeklampsie ist am ehesten auf bereits vorher existierende Risikofaktoren zurückzuführen und weniger auf den Effekt der Präeklampsie auf das kardiovaskuläre System. (28) Preterm und Term Präeklampsien gehen mit verschiedenen kardiovaskulären Profilen einher. Die Preterm Präeklampsie Patienten haben ein wesentlich höheres Risiko an einer kardialen Erkrankung postpartum zu erkranken. (23) Bei circa 50% der Patientinnen mit einer PE persistiert die arterielle Hypertonie für zwei bis drei Monate postpartal. (7) Das höchste Risiko für die chronische Hypertonie besteht in den ersten Jahren postpartal. Circa 10% der Frauen entwickeln eine chronische Hypertonie innerhalb des ersten Jahres. (33) Innerhalb der ersten fünf bis zehn Jahre nach der PE haben die Patientinnen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung. Dieses Risiko hängt

entscheidend von der Schwere der PE und der kardiovaskulären Dysfunktion ab. (7) Des Weiteren haben die Patientinnen ein erhöhtes Langzeitrisiko für verschiedene Erkrankungen, unter anderem für kardiovaskuläre Erkrankungen, einen Diabetes mellitus oder eine Demenz. Zusätzlich haben sie eine niedrigere Lebenserwartung. (33) Die Assoziation der Präeklampsie mit dem erhöhten postpartalen kardiovaskulären Risiko ist eher, auf die bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Risikofaktoren, zurückzuführen, als auf den direkten Einfluss der PE auf das kardiovaskuläre System der Mutter. (33)

Des Weiteren konnte bei 7,4% der At Term Schwangeren eine Dyspnoe festgestellt werden, der Großteil dieser Patientinnen befand sich in der Gruppe, welche eine diastolische Dysfunktion aufwies. Postpartal zeigten sich alle Patientinnen symptomfrei. (25)

Biomarker, hierzu zählt unter anderem das Soluble Fms- Like Tyrosinkinase 1 (sFlt 1) und PIGF sind sowohl für die Diagnostik, wie auch für das Langzeitoutcome prognostisch relevant. (33) Es konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis des sFlt-1 zu PIGF bei Präeklampsie Patientinnen bereits vor Eintritt und zum Zeitpunkt der Präeklampsie erhöht ist. (17)

1.4.5 Bezug zur Rechtsherzfunktion und Hinführung zur Fragestellung

Es konnte dargestellt werden, dass das Remodeling, welches bei der PE auftritt, auch in der frühen Phase der essentiellen Hypertonie zu finden ist. (24) Der Nachweis, dass es bei einer essentiellen Hypertonie zu den gleichen Veränderungen kommt, zeigt, dass das Herz einer Schwangeren kaum eine Reserve hat, und jeder zusätzliche Stress zu einer Verschlechterung der Funktion und somit zu kardiopulmonalen und -vaskulären Komplikationen führt. Ein Fünftel der Frauen mit einer Preterm PE zeigten biventrikuläre systolische Dysfunktionen. (24) Zusätzlich sind 65% der pulmonalen Hypertonien durch eine Erkrankung des linken Herzens bedingt. Zu diesen Linksherzkrankungen, gehören unter anderem die diastolische Dysfunktion, die systolische Dysfunktion, Klappenerkrankungen, sowie angeborene oder erworbene Obstruktionen des Ausflusstraktes des linken Herzens. [Die diastolische Dysfunktion ist eine Manifestation der Präeklampsie, somit wäre eine Rechtsherzbeteiligung während der Erkrankung durchaus denkbar]. (13)

Erhöhte Blutdruckwerte, [welche auch bei der Präeklampsie vorzufinden sind], wirken ebenfalls auf den rechten Ventrikel, in einer ähnlichen Art wie auf den linken Ventrikel. Es kommt zu einer niedrigeren Füllungsrate des rechten Ventrikels [und somit zu veränderten Gegebenheiten, welche das Interesse der rechtsventrikulären Veränderungen während der Präeklampsie begründen]. (26) Es konnte gezeigt werden, dass circa 40% der Patientinnen, welche in der Schwangerschaft an einer Präeklampsie erkrankt sind, innerhalb der ersten beiden Jahre postpartal eine essentielle Hypertonie entwickeln. (24) Studien ergaben bereits eine veränderte Rechtsherzfunktion im Rahmen einer Präeklampsie in Form von einem verminderten globalen rechtsventrikulären longitudinalen Strain Wert und einem höheren rechtsventrikulären systolischen Druck. Ausstehend bleiben Forschungen hinsichtlich des chronologischen Zusammenhangs der echokardiographischen Auffälligkeiten und der Präeklampsie. (38)

1.5 Fragestellung

Aus den zuvor thematisierten Inhalten und dem großen Potential für neue Erkenntnisse hinsichtlich der Rechtsherzfunktion in der Schwangerschaft, bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände und während der Präeklampsie, sowie dem chronologischen Zusammenhang dieser, ergibt sich die Fragestellung der Dissertationsarbeit:

Eine Analyse über den Zusammenhang der uteroplazentaren Perfusion mit der rechtsventrikulären Funktion der Mutter.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie im Längsschnitt durchgeführt. Insgesamt wurden 355 Patientinnen für die Studie untersucht. Alle Patientinnen, die sich von November 2017 bis September 2019 in der Pränataldiagnostik in der Uniklinik Gießen zur Untersuchung befanden und die Aufnahmekriterien erfüllten wurden in die Studie eingeschlossen.

2.2 Das Ethikstatement

Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus Liebig Universität begutachtete am 27. Juli 2017 das Projekt mit dem Aktenzeichen 130/17. Es liegt ein Votum vom 01. September 2017 vor. Es wurde sich an die Richtlinien der Deklaration nach Helsinki (2004) gehalten. Die Patientinnen wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie mit Hilfe eines Aufklärungsbogens (siehe im Anhang) in Kenntnis gesetzt. Die Patientinnen wurden über ihr Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne negative Konsequenzen abubrechen, aufgeklärt.

2.3 Die Patientenpopulation

Alle Patientinnen die sich während ihrer Schwangerschaft zur Untersuchung in der Pränataldiagnostik der Uniklinik Gießen vorstellten und die Aufnahmekriterien erfüllten, wurden für die Studie rekrutiert. Zu den Aufnahmekriterien zählten die Zustimmung der Patientin, das Alter über achtzehn Jahre, sowie die Schwangerschaft. Ausschlusskriterien waren eine nicht adäquat echokardiographisch zu untersuchende Patientin, sowie eine akut therapiebedürftige Erkrankung wie beispielsweise ein Myokardinfarkt. Akute Beschwerden während der echokardiographischen Untersuchung im Rahmen von Dyspnoe, Angina pectoris Beschwerden, einer (Prä-) Synkope, Schmerzen, Wehen, Übelkeit oder Erbrechen führten ebenfalls zum Abbruch der Studienteilnahme.

2.4 Die Intervention

Die Patientinnen stellten sich an insgesamt vier Zeitpunkten in der Uniklinik Gießen Marburg vor. Die Vorstellung erfolgte in jedem Trimenon zu einer gynäkologisch sonographischen Untersuchung und einer transthorakalen Herzechokardiographie, sowie postpartal zu einer weiteren echokardiographischen Untersuchung. Postpartum wurden zusätzlich die Geburtsdaten, sowie die kindliche Gesundheit von den Geburten, welche in der Uniklinik Gießen erfolgten, ausgewertet. Alle anderen Patientinnen, welche nicht an der Uniklinik Gießen entbunden haben, wurden postpartal telefonisch kontaktiert, um die Geburtsdaten zu erfragen.

Nach der Zustimmung der Patientin zur Studienteilnahme erfolgte die erste gynäkologisch sonographische Untersuchung. Die sonographische Untersuchung umfasste zu jedem Zeitpunkt eine Doppleruntersuchung der mütterlichen und kindlichen Gefäße. Maternal wurden beidseits die uterinen Arterien untersucht. Fetal wurden die Umbilikalarterie, sowie die zerebralen Arterien (*Arteriae cerebri*) untersucht. Mit Hilfe der Doppleruntersuchung lässt sich eine Aussage über die Blutströmung innerhalb der Gefäße treffen. Außerdem kann eine Einschätzung über die Versorgung des Mutterkuchens, sowie über die kindliche Versorgung getroffen werden. Durch die Doppleruntersuchung der uterinen Arterien können die uteroplazentaren Widerstände mit Hilfe der Messparameter Resistance- und Pulsatilitätsindex ermittelt werden. Zeigte sich der Pulsatilitätsindex einseitig oder beidseitig erhöht, wurden die jeweiligen Werte dokumentiert. Zusätzlich wurde auch das Vorhandensein eines Notchings beschrieben. Das Notching beschreibt eine Inzisur in der postsystolischen Flusskurve der uterinen Arterien. (9) Zu diesem Zeitpunkt wurde weiterhin die Schwangerschaftswoche und der Schwangerschaftstag bestimmt. Außerdem erfolgte die Berechnung des Body Mass Index (BMI), durch die Division der Körpermasse in Kilogramm durch die quadrierte Körpergröße in Metern vor Eintritt in die Schwangerschaft, sowie die Beschreibung des aktuellen Nikotinkonsums. Für die Berechnung des BMI Werts wurde die Patientin bei der erstmaligen Vorstellung nach dem Gewicht und der Körpergröße befragt. Des Weiteren wurde die Gesundheit der Mutter anamnestisch erfragt. Hierbei wurden Krankheiten, die vor der Schwangerschaft bestanden und Erkrankungen, welche durch die Schwangerschaft verursacht wurden

voneinander unterschieden. Die Gesundheit wird nach der WHO mehrdimensional als ein Zustand des vollkommenen körperlichen, sozialen und geistigen Wohlbefindens und nicht nur als Abwesenheit von Krankheit oder Behinderung definiert. (27) Die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft bestehenden Erkrankungen wurden in Hämophilien, Thrombophilien, stattgehabte thromboembolische Ereignisse, Hypo-, Hyperthyreose, Asthma/ Neurodermitis, Allergien, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen und sonstige unterteilt. Zu den Erkrankungen während der Schwangerschaft zählten die Präeklampsie, der Schwangerschaftshypertonus, sowie der Gestationsdiabetes. Außerdem wurde dokumentiert, ob es sich um eine Gemini Schwangerschaft handelt. Des Weiteren wurde die Gesundheit des Embryos oder Fetus, unter anderem durch die fetalen Doppler beurteilt. Der Embryo beschreibt einen im Anfangsstadium befindlichen Organismus bis zum Ende des dritten Schwangerschaftsmonats. Im Anschluss bezeichnet man den menschlichen Organismus als Fötus. (31) Die Daten wurden in einer Excel Tabelle gesammelt.

Darauffolgend stellten sich die Patientinnen am gleichen Tag in der pneumologischen Ambulanz zur echokardiographischen Untersuchung vor. Hier wurde die Rechtsherzfunktion mit Hilfe des Global Strain Wertes, des Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion (TAPSE) Wertes, sowie des S' Wertes beurteilt und beschrieben. Die TAPSE wird bestimmt, indem der M- Mode Strahl in den lateralen Trikuspidalanulus platziert wird. Der Wert kann bei einer schweren Trikuspidalinsuffizienz zunächst erhöht sein. Bei zunehmender rechtsventrikulärer Dysfunktion ist die Trikuspidalanulusbewegung reduziert. (36) Der S' Wert wird mittels des Pulsed Wave Dopplers erhoben und dient zur Erfassung der systolischen Myokardbewegungsgeschwindigkeit. (36) Der Strain Wert beurteilt die regionale myokardiale Deformierung und wird aus den Geschwindigkeitsdaten des Gewebe Dopplers berechnet. (36) Die Daten wurden ebenfalls in einer Excel Tabelle gesammelt. Abhängig davon in welchem Trimenon sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung befanden, wurden Folgetermine vereinbart. Sollte eine zweite und dritte Untersuchung während der Schwangerschaft zu dem jeweiligen Trimenon stattgefunden haben, wurde diese nach dem oben beschriebenen Schema durchgeführt. Zusätzlich wurden postpartal die Geburtsdaten der Patientinnen erhoben, welche an der Uniklinik Gießen entbunden haben. Alle anderen Patientinnen wurden telefonisch kontaktiert und zu den entsprechenden Daten befragt. Außerdem wurden sie, sofern sie einverstanden

waren, darum gebeten einen Bildnachweis der Daten zu schicken. Zu den erhobenen Daten zählten das Entbindungsdatum, sowie die Schwangerschaftswoche und –tag. Des Weiteren wurde erneut nach der Gesundheit der Mutter gefragt, sowie nach Erkrankungen, die sich während der Schwangerschaften ergaben. Dazu zählten erneut die Präeklampsie, der Schwangerschaftshypertonus, sowie der Gestationsdiabetes. Zusätzlich wurden Parameter zu den Neugeborenen dokumentiert, sofern es sich um Zwillinge oder Drillinge gehandelt habe, wurden alle Parameter einzeln zu den Säuglingen erhoben. Zu den kindlichen Parametern zählte die Gesundheit des Kindes allgemein, das Geburtsgewicht in Gramm, die APGAR Werte nach einer, fünf und zehn Minuten und der arterielle Nabelschnur pH Wert. Weiterhin wurde der Geburtsmodus erhoben, hier wurde zwischen dem Spontanpartus, einer primären oder sekundären Sectio, Notfallsectio und der vaginal operativen Entbindung unterschieden. Außerdem wurde erneut das Nikotinverhalten während der Schwangerschaft beschrieben. Die Art der Informationsgewinnung umfasste verschiedene Wege und beinhaltete die Programme (Meona oder KIM Dynamik) der Uniklinik Gießen, die Informationsblätter die postalisch von den jeweiligen Geburtskliniken an die Pränataldiagnostik zurückgesendet wurden, eine E- Mail, Nachricht oder die mündliche Weiterleitung von Informationen. Ebenfalls erfasst wurden die Kombinationen aus den verschiedenen Formen der Informationsgewinnung wie die mündliche Weiterleitung und Kopie des Mutterpasses oder des Untersuchungshefts (U- Heft), die mündliche Weiterleitung und eine E- Mail, Nachricht oder Informationsgewinnung beispielsweise in Form des Informationsblatts oder eines Arztbriefs.

Nach der Geburt stellten die Patientinnen sich erneut in der pneumologische Ambulanz für eine weitere echokardiographische Untersuchung vor. Hier wurden ebenfalls die Parameter Global Strain, TAPSE und S` für die Beurteilung der postpartalen Rechtsherzfunktion erhoben.

2.5 Die klinischen Endpunkte

2.5.1 Primäre Endpunkte

Zu den primären Endpunkten der Dissertation gehört die Prüfung des Zusammenhangs zwischen der Rechtsherzfunktion und der plazentären Perfusion. Dafür wurde die

plazentare Durchblutung mit Hilfe der farbcodierten Dopplersonographie zur Beurteilung der uteroplazentaren Widerstände sowohl rechts-, wie auch linksseitig durchgeführt. Zusätzlich wurde das Vorhandensein eines Notchings erhoben. Sofern die Werte pathologisch waren, erfolgte die Dokumentation dieser. Die Untersuchung erfolgte durch einen ärztlichen Mitarbeiter/in der Pränataldiagnostik der Uniklinik Gießen. Am gleichen Tag erfolgte die echokardiographische Untersuchung durch einen Mitarbeiter/in der Pneumologischen Ambulanz. Es wurden Parameter der Rechtsherzfunktion, wie der Global Strain, S' und TAPSE Wert erhoben. Je nach Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung, konnten maximal drei Untersuchungen der Schwangeren erfolgen.

Des Weiteren wurde die Abhängigkeit zwischen den uteroplazentaren Widerständen und den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen geprüft. Dazu wurde gezielt nach dem Gestationsdiabetes, dem Schwangerschaftshypertonus und der Präeklampsie gefragt. Die Anamnese hinsichtlich der Erkrankung erfolgte, genau wie die sonographische Untersuchung der uteroplazentaren Widerstände im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung durch einen ärztlichen Mitarbeiter/in der Pränataldiagnostik. Wie oben beschrieben erfolgte die sonographische Untersuchung in jedem Trimenon. Die schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen wurden zusätzlich postpartal erhoben. Dies erfolgte abhängig davon, ob die Patientinnen in der Uniklinik Gießen entbunden haben über das interne Programm, Meona/ KIM Dynamik oder telefonisch.

2.5.2 Sekundäre Endpunkte

Die mögliche Verbindung der allgemeinen Gesundheit der Mutter mit den erhöhten uteroplazentaren Widerständen in Form der Pulsatilitätsindex stellt einen sekundären Endpunkt dar. Dafür wurden die Pulsatilitätsindex im Rahmen der sonographischen Untersuchung bei pathologischen Befunden dokumentiert. Dies wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt durch einen ärztlichen Mitarbeiter/in der Pränataldiagnostik durchgeführt. Die Gesundheit der Mutter wurde anamnestisch erfragt. Dazu passend wurde auch überprüft, ob einzelne Erkrankungen, wie die Hämophilien, Thrombophilien, stattgehabte thromboembolische Ereignisse, die Hypothyreose, die Hyperthyreose, der Diabetes mellitus oder Erkrankungen aus dem atypischen

Formenkreis wie das Asthma bronchiale, die Neurodermitis oder Allergien im Zusammenhang mit den erhöhten uteroplazentaren Widerständen stehen.

Die sekundären Endpunkte umfassen unter anderem den möglichen Zusammenhang zwischen den uteroplazentaren Widerständen und dem BMI Wert. Die uteroplazentaren Widerstände wurden zu dem Zeitpunkt und gegebenenfalls in weiteren Terminen sonographisch durch einen ärztlichen Mitarbeiter/in der Pränataldiagnostik erhoben. Des Weiteren wurde der Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der gynäkologischen Untersuchung erfragt und in Hinblick auf einen bestehenden Zusammenhang mit einer eingeschränkten plazentären Perfusion überprüft.

Zusätzlich wurde die Auswirkung der erhöhten uteroplazentaren Widerstände hinsichtlich der kindlichen Gesundheit überprüft. Das Kind ist eine pädiatrische Bezeichnung und bezeichnet das Alter zwischen 12 Monaten und dem 13. Lebensjahr. Das Alter zwischen Neugeborenem Alter und dem Beginn des ersten Lebensjahrs wird als Säuglingsalter definiert. (30) Dabei wurde zwischen einem gesunden und kranken Neugeborenen differenziert. Das Neugeborenen Stadium umfasst den Zeitraum von der Geburt bis zum vollendeten 28. Lebenstag. (30) Die kindliche Gesundheit wurde einerseits anamnestisch erfragt und zum Anderen bei Einverständnis der werdenden Eltern mit Hilfe des nicht invasiven Pränataltests (NIPT) und sonographisch kontrolliert. Der NIPT Test wird einmalig bei Patientinnen ab der zehnten Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die sonographischen Kontrollen durch einen Gynäkologen/-in erfolgten in jedem Trimenon. Zusätzlich wurde die kindliche Gesundheit postpartal in der elektronischen Patientenakte oder telefonisch erhoben. In dem Rahmen wurde auch die kindliche Anpassung postpartal im Rahmen des APGAR Wertes in Zusammenhang mit erhöhten uteroplazentaren Widerständen gestellt. Die APGAR Werte wurden eine, fünf und zehn Minuten post Partum durch eine/n Gynäkologen/-in oder Pädiater/-in dokumentiert. Dazu gehören kindliche Parameter, wie die kindliche Herzfrequenz, die Atemfrequenz, das Hautkolorit, der Muskeltonus, sowie das Grimassieren.

2.6 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS für Microsoft

Windows. Die deskriptiven Daten wurden mittels relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben. Zusätzlich erfolgte eine Darstellung mit Hilfe von Mittelwerten, dem Median, sowie Standardabweichungen. Durch Kreuztabellen konnten Vorerkrankungen in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben werden. Die schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen konnten ebenfalls in relativen und absoluten Häufigkeiten mit Hilfe einer Kreuztabelle zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt werden.

Die Kreuztabelle half ebenfalls bei der Darstellung der uteroplazentaren Widerstände und dem Notching zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse konnten Zusammenhänge zwischen Parametern, wie den uteroplazentaren Widerständen und dem BMI Wert überprüft werden. Anschließend konnte anhand des Korrelationskoeffizienten ein Zusammenhang nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Das Signifikanzniveau wurde bei $p = 0,05$ festgelegt.

Bei der Analyse half außerdem der Whiskar Plot, beispielsweise bei der graphischen Darstellung der Medianwerte der Pulsatilitätsindex in Abhängigkeit zu der Gesundheit der Mutter, sowie zu den einzelnen Vorerkrankungen, den durch die Schwangerschaft induzierten Erkrankungen und dem Nikotinkonsum.

Auch der Chi Quadrat Test half bei der Analyse und der Aussage über das Signifikanzniveau bei dem prozentualen Unterschied der pathologisch erhöhten uteroplazentaren Widerstände bei den thromboembolischen Ereignissen im Gegenzug zu den Thrombophilien. Es wurde ebenfalls ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Des Weiteren wurden mit Hilfe des ANOVA Tests die Mittelwerte bei den Parametern Global Strain, TAPSE und S' zur Beschreibung der Rechtsherzfunktion bestimmt und auf die uteroplazentaren Widerstände bezogen. Es wurde ein p- Wert von gleich 0,05 aufgestellt.

3. Ergebnisteil

3.1 Studienpopulation

Die Studie umfasst 355 Patientinnen, welche in der Pränataldiagnostik nach den Einschlusskriterien, wie oben bereits aufgeführt, rekrutiert wurden. Anschließend erhielten die Patientinnen in der pneumologischen Ambulanz eine Rechtsherzchokardiographie.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 befanden sich die Schwangeren im Mittel in der 16,11 +/- 5,10 Schwangerschaftswoche (SSW). Der Mittelwert zum zweiten Untersuchungszeitpunkt beträgt 23,90 +/- 5,44 SSW und zum dritten Zeitpunkt 29,68 +/- 4,64 SSW.

Die Patientinnen waren zu 64,2% zum Untersuchungszeitpunkt 1 erkrankt. Die Tabelle 1 und die Tabelle 2 geben Aufschluss über die Häufigkeiten der einzelnen Vorerkrankungen. Es waren 62,5% des Kollektivs vorerkrankt. Die schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen werden hierbei ausgeschlossen. Nur eine der 12 Patientinnen, die ein thromboembolisches Ereignis (T+ Event) in der Vergangenheit aufwies, litt zusätzlich an einer Thrombophilie.

	Hämophilie	Thrombo- philie	T+ Event	Hypothy- reose	Hyper- thyreose
0	350	333	343	281	353
1	5 (1,4%)	22 (6,2%)	12 (3,4%)	74 (20,8%)	2 (0,6%)

Tabelle 1: Fasst die Häufigkeiten der in der ersten Zeile stehenden Erkrankungen zusammen. Dabei steht 0 für nicht daran erkrankt und 1 für erkrankt.

Ergebnisteil

	Asthma/ Neuro- dermits	Allergien	Diabetes mellitus	Kardiale Vorerkrankungen	Sonstige
0	335	298	348	339	282
1	20 (5,6%)	57(16,1%)	7 (2,0%)	16 (4,5%)	73 (20,6%)

Tabelle 2: Fasst die Häufigkeiten der in der ersten Zeile stehenden Erkrankungen zusammen. Dabei steht 0 für nicht daran erkrankt und 1 für erkrankt.

Die nachfolgende Tabelle 3 gibt die Häufigkeiten der durch die Schwangerschaft induzierten Erkrankungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt an. Andere Erkrankungen, wie vaginale Blutungen oder Thrombosen in der Schwangerschaft wurden nicht erfasst, sodass zum Untersuchungszeitpunkt 1 insgesamt 29 Patientinnen an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung liden, allerdings nur 16 an den genannten Erkrankungen. Gleiches gilt für die anderen Untersuchungszeitpunkte.

Ergebnisteil

	Untersuchungszeitpunkt 1		Untersuchungszeitpunkt 2		Untersuchungszeitpunkt 3		Untersuchungszeitpunkt 4	
	0 (326 Pat., 91,8%)	1 (29 Pat., 8,2%)	0 (62 Pat., 87,3%)	1 (9 Pat., 12,7%)	0 (16 Pat., 84,2%)	1 (3 Pat., 15,8%)	0 (176 Pat., 74,6%)	1 (60 Pat., 25,4%)
Krankheit während/ durch Schwangerschaft (0 – keine Krankheit durch SS; 1- Erkrankung durch SS)								
Prä-eklampsie	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,8%)
Schwangerschafts-induzierter Hypertonus	0	1 (0,3%)	0	0	0	0	0	6 (2,5%)
Gestationsdiabetes	0	15 (4,2%)	0	5 (7%)	0	1 (5,3%)	0	31 (13,1%)

Tabelle 3: Fasst die Häufigkeiten der linksseitig stehenden Erkrankungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zusammen. Die Untersuchungszeitpunkte werden gegliedert in 0 – beschreibt den Teil der Patienten die an keiner durch die Schwangerschaft induzierten Erkrankung leiden, 1 - hingegen beschreibt die Erkrankten. Darunter sind die einzelnen erfassten Erkrankungen mit den jeweiligen Patientenzahlen, als absolute Zahl und Prozentzahl angegeben.

Der BMI Wert der Patientinnen stellt eine linksgipflige Verteilung dar. Der Median liegt bei 25,3 [22,58; 29,23]. Es konsumieren 25 (7,1%) Patientinnen der Kohorte Nikotin. Des Weiteren stellen 15 (6,4%) der Schwangerschaften Geminischwangerschaften dar, darunter fällt eine Trigeminischwangerschaft. Die Schwangerschaftswoche, in der die Probandinnen entbindeten, wies keine Normalverteilung auf. Der Median lag in der 39. SSW [38; 40].

In der Tabelle 4 ist die Gesundheit der Embryonen beziehungsweise Feten im Längsverlauf, zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

	Untersuchungszeitpunkt 1	Untersuchungszeitpunkt 2	Untersuchungszeitpunkt 3	Untersuchungszeitpunkt 4
0	37 (10,5%)	16 (22,5%)	5 (26,3%)	44 (18,6%)
1	317 (89,5%)	55 (77,5%)	14 (73,7%)	192 (81,4%)

Tabelle 4: Darstellung der Häufigkeiten zur Gesundheit der Feten bzw. Embryonen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Hierbei steht 0 für erkrankt und 1 für gesund.

Der Nabelschnur pH Wert zeigte sich normalverteilt, der Mittelwert betrug 7,29 +/- 0,77.

Das Geburtsgewicht zeigte ebenfalls eine Normalverteilung, der Mittelwert lag bei 3289 Gramm +/- 656 Gramm.

3.2 Die uteroplazentaren Widerstände

In der folgenden Tabelle 5 sind die Häufigkeiten der uteroplazentaren Widerstände der Probandinnen im Verlauf der Schwangerschaft dargestellt.

	Untersuchungszeitpunkt 1	Untersuchungszeitpunkt 2	Untersuchungszeitpunkt 3
0	288 (82,1%)	49 (70%)	11 (57,9%)
1	20 (5,7%)	10 (14,3%)	1 (5,3%)
2	22 (6,3%)	5 (7,1%)	2 (10,5%)
3	21 (6,0%)	6 (8,6%)	5 (26,3%)

Tabelle 5: Darstellung der Anzahl der Probandinnen mit erhöhten uteroplazentaren Widerständen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Hierbei steht die 0 für keine erhöhten Widerstände, 1 für linksseitig erhöhte Widerstände, 2 für rechtsseitig erhöhte Widerstände, 3 für beidseits erhöhte Widerstände.

Die Häufigkeiten des Notchings zu den Untersuchungszeitpunkten wird in Tabelle 6 dargestellt.

	Untersuchungs-zeitpunkt 1	Untersuchungs-zeitpunkt 2	Untersuchungs-zeitpunkt 3
0	269 (76,4%)	63 (90%)	19 (100%)
1	83 (23,6%)	7 (10%)	0 (0%)

Tabelle 6: Darstellung der absoluten Zahlen und Häufigkeiten des Notchings zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. 0 steht für kein Notching, 1 hingegen für das Vorhandensein eines Notchings.

Der Pulsatilitätsindex wies eine Linksgipflichkeit auf. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigte sich bei dem rechten Pulsatilitätsindex ein Medianwert von 1,28 [1,10; 1,85], linksseitig von 1,41 [1,12; 2,51]. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt betrug der Medianwert rechts 1,15 [1,05; 1,47] und links 1,14 [1,09; 1,67]. Zum dritten Zeitpunkt betrug der Pulsatilitätsindex rechts im Median 1,01 [0,92; 1,15] und links 1,15 [0,98; 1,51].

3.3 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit dem BMI

Die Abbildung 4 dient der Darstellung des Zusammenhangs zwischen den erhöhten Pulsatilitätsindizes und den BMI Werten. Es lässt sich kein linearer Zusammenhang erkennen. Auch die Korrelationsanalyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Das Signifikanzniveau lag bei der Korrelation des rechten Pulsatilitätsindex mit dem BMI Wert bei 0,307, der Korrelationskoeffizient lag bei $\rho = 0,160$. Der linke

Ergebnisteil

Pulsatilitätsindex in Korrelation mit dem BMI Wert wies ein Signifikanzniveau von 0,142 und einen Korrelationskoeffizienten $\rho = -0,233$ auf.

Im weiteren Verlauf bestätigte sich beim Untersuchungszeitpunkt 2 und 3, rein graphisch weiterhin der nicht bestehende Zusammenhang. Da zu diesen Zeitpunkten nur wenige Werte vorhanden sind, wird auf die Darstellung verzichtet.

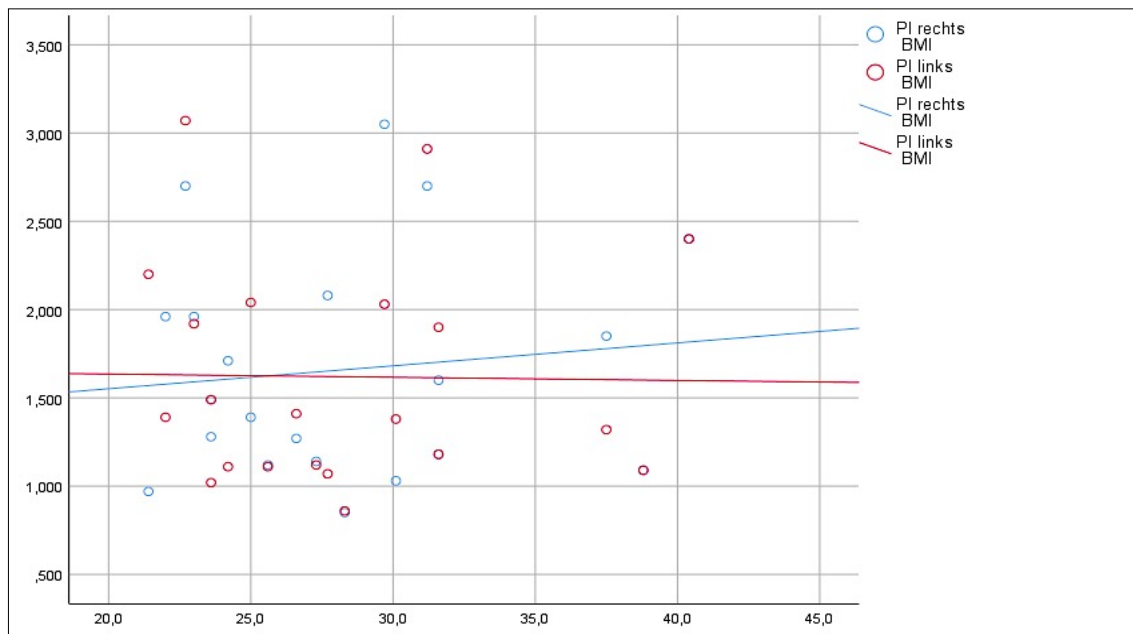


Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs des BMIs mit den erhöhten Pulsatilitätsindizes.

3.4 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der generellen Gesundheit der Mutter

Die Abbildung 5 zeigt einen Whiskar Blot der rechten Pulsatilitätsindizes zum Untersuchungszeitpunkt 1 in Abhängigkeit der Gesundheit der Mutter. Bei den nicht gesunden Probandinnen lag der Median bei 1,34 [0,84]. Bei den gesunden Probandinnen lag der Median bei 1,12 [0,68].

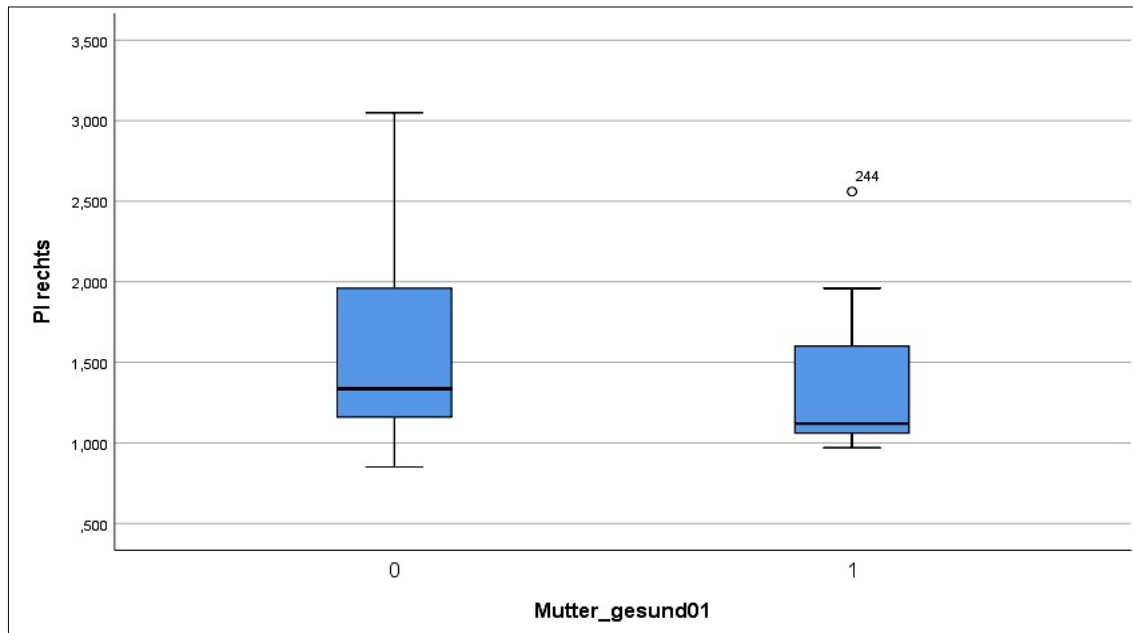


Abbildung 5: Whiskar Blot der rechten Pulsatilitätsindizes in Abhängigkeit zur Gesundheit der Mutter. Die 0 steht für nicht gesund, die 1 für gesund.

Der statistische Test zeigte keinen signifikanten Unterschied. Das Signifikanzniveau lag bei 0,202. Somit ließ sich ein Unterschied feststellen, welcher allerdings nicht signifikant war. Wie in Abbildung 6 zu sehen, bestätigte sich der nicht signifikante Zusammenhang zwischen der Gesundheit der Mutter und dem Pulsatilitätsindex. Das Signifikanzniveau befand sich bei dem linken Pulsatilitätsindex 0,751.

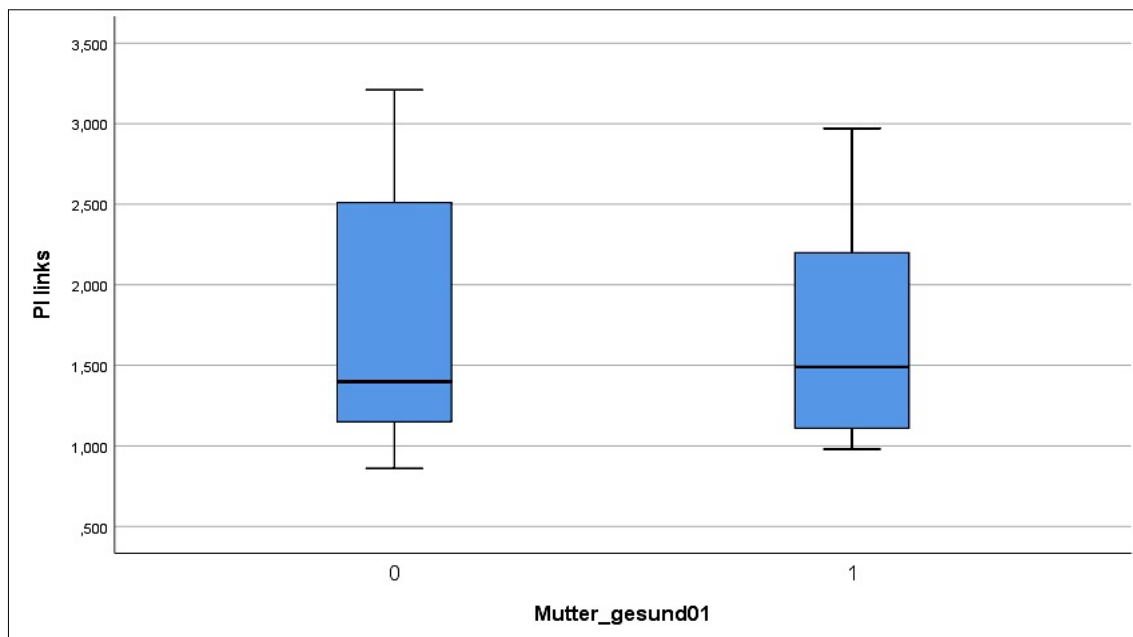


Abbildung 6: Whiskar Blot der linken Pulsatilitätsindizes in Abhängigkeit zur Gesundheit der Mutter. Die 0 steht für nicht gesund, die 1 für gesund.

Die generelle Gesundheit der Mutter hat keinen Einfluss auf den Pulsatilitätsindex.

Bei der Untersuchung der speziellen Erkrankungen der Mutter im Zusammenhang mit den Pulsatilitätsindizes, konnte zum Untersuchungszeitpunkt 1 kein Zusammenhang mit dem Gestationsdiabetes festgestellt werden. Das Signifikanzniveau lag bei der Untersuchung der rechten Pulsatilitätsindizes bei 0,793, bei den linken Pulsatilitätsindizes bei 0,220. Die Abbildung 7 zeigt den Pulsatilitätsindex der linken Arteria uteri zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Die Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang. Das Signifikanzniveau lag bei 0,017. Der rechte Pulsatilitätsindex zum Untersuchungszeitpunkt 2 im Zusammenhang mit dem Gestationsdiabetes ergab das in Abbildung 8 abgebildete Ergebnis. Das Signifikanzniveau lag bei 0,439, sodass kein signifikanter Zusammenhang angenommen wird.

Der dritte Untersuchungszeitpunkt ergab ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Es stellte sich bei der Untersuchung der linken Pulsatilitätsindizes mit dem Gestationsdiabetes ein Signifikanzniveau von 1,000 ein. Bei den rechten Pulsatilitätsindizes im Zusammenhang mit dem Gestationsdiabetes zeigte sich ein Signifikanzniveau von 0,571.

Ergebnisteil

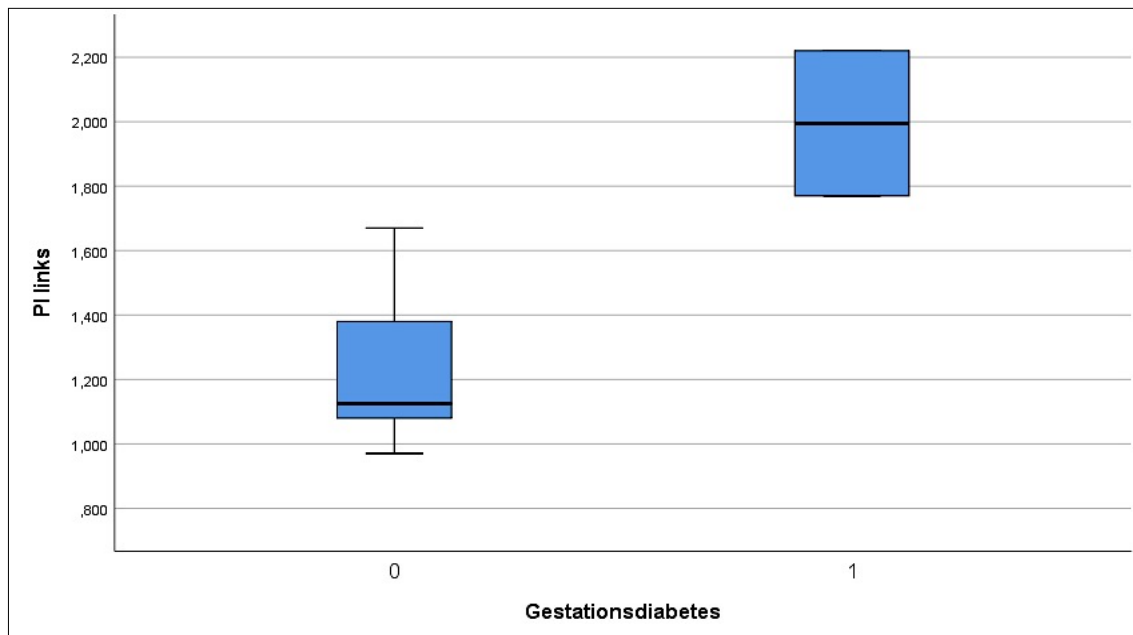


Abbildung 7: Darstellung des linken Pulsatilitätsindex zum Untersuchungszeitpunkt 2 im Verhältnis zum Gestationsdiabetes (0- kein Gestationsdiabetes; 1- an einem Gestationsdiabetes erkrankt).

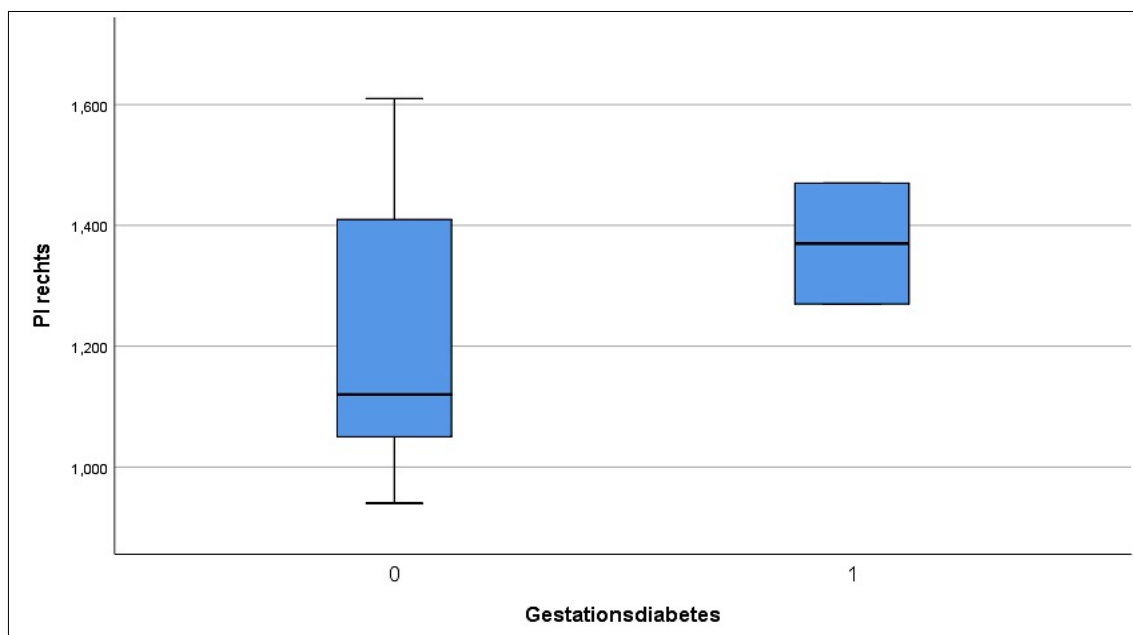


Abbildung 8: Darstellung des rechten Pulsatilitätsindex zum Untersuchungszeitpunkt 2 im Verhältnis zum Gestationsdiabetes (0- kein Gestationsdiabetes; 1- an einem Gestationsdiabetes erkrankt).

Die Untersuchung über den Zusammenhang zwischen den Pulsatilitätsindizes und dem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft zeigte, dass keine der Probandinnen, die Nikotin konsumierten erhöhte Pulsatilitätsindizes aufwies.

3.5 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit den Erkrankungen der Mutter

In Tabelle 7 sind die erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den verschiedenen Vorerkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt 1 dargestellt. Auffällig ist der prozentuale Unterschied der uteroplazentaren Widerstände bei stattgehabten und nicht stattgehabten thromboembolischen Event. Mit Hilfe des Chi Quadrat Test konnte ein Signifikanzniveau von 0,011 zum ersten Untersuchungszeitpunkt erkannt werden.

	Mutter gesund		Hämophilie		Thrombophilie		Thrombo- embolisches Event		Hypothyreose	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	185 (82,2%)	103 (81,7%)	283 (81,8%)	5 (100%)	271 (82,4%)	17 (77,3%)	281 (82,9%)	7 (58,3%)	226 (81,3%)	62 (84,9%)
1	10 (4,4%)	10 (7,9)	20 (5,8%)	0 (0%)	18 (5,5%)	2 (9,1%)	18 (5,3%)	2 (16,7%)	18 (6,5%)	2 (2,7%)
2	16 (7,1%)	6 (4,8%)	22 (6,4%)	0 (0%)	22 (6,7%)	0 (0%)	19 (5,6%)	3 (25,0%)	17 (6,1%)	5 (6,8%)
3	14 (6,2%)	7 (5,6%)	21 (6,1%)	0 (0%)	18 (5,5%)	3 (13,6%)	21 (6,2%)	0 (0%)	17 (6,1%)	4 (5,5%)

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – gesund.

	Hyperthyreose		Asthma / Neuroder- mitis		Diabetes		Kardiale Vorerkrankung	
	0	1	0	1	0	1	0	1
0	286 (81,9%)	2 (100%)	270 (81,3%)	18 (94,7%)	282 (82%)	6 (85,7%)	274 (81,8%)	14 (87,5%)
1	20 (5,7%)	0 (0%)	20 (6%)	0 (0%)	20 (5,8%)	0 (0%)	20 (6%)	0 (0%)
2	22 (6,3%)	0 (0%)	22 (6,6%)	0 (0%)	22 (6,4%)	0 (0%)	21 (6,3%)	1 (6,2%)
3	21 (6%)	0 (0%)	20 (6%)	1 (5,3%)	20 (5,8%)	1 (14,3%)	20 (6%)	1 (6,2%)

Tabelle 8: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt.

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, wie in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt und zum dritten Zeitpunkt, wie in Tabelle 11 und Tabelle 12 dargestellt, bestätigt sich der Zusammenhang zwischen dem thromboembolischen Ereignis als Vorerkrankung und den erhöhten uteroplazentaren Widerständen. Aufgrund der niedrigen Probandenzahlen zu den Zeitpunkten konnte keine Darstellung erfolgen. Es lässt sich schlussfolgern, dass in der Kohorte, bei einem thromboembolischen Ereignis in der Vorgeschichte, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erhöhte uteroplazentare Widerstände beobachtet werden konnten.

Ergebnisteil

	Mutter gesund		Hämophilie		Thrombophilie		Thrombo- embolisches Event		Hypothyreose	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	40 (76,9%))	9 (50%)	48 (69,6%)	1 (100%)	44 (68,8%)	5 (83,3%)	47 (71,2%)	2 (50%)	39 (69,6%)	10 (71,4%)
1	6 (11,5%))	4 (22,2%)	10 (14,5%)	0 (0%)	10 (15,6%)	0 (0%)	10 (15,2%)	0 (0%)	8 (14,3%)	2 (14,3%)
2	3 (5,8%)	2 (11,1%)	5 (7,2%)	0 (0%)	5 (7,8%)	0 (0%)	5 (7,6%)	0 (0%)	4 (7,1%)	1 (7,1%)
3	3 (5,8%)	3 (16,7%)	6 (8,7%)	0 (0%)	5 (7,8%)	1 (16,7%)	4 (6,1%)	2 (50%)	5 (8,9%)	1 (7,1%)

Tabelle 9: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – gesund.

	Hyperthy- reose		Asthma / Neuroder- mitis		Sonstige Allergien		Diabetes		Kardiale Vorerkrankung	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	49 (70%)	0 (0%)	40 (65,6%)	9 (100%)	34 (65,4%)	15 (83,3%)	46 (68,7%)	3 (100%)	44 (67,7%)	5 (100%)
1	10 (14,3%)	0 (0%)	10 (16,4%)	0 (0%)	7 (13,5%)	3 (16,7%)	10 (14,9%)	0 (0%)	10 (15,4%)	0 (0%)
2	5 (7,1%)	0 (0%)	5 (8,2%)	0 (0%)	5 (9,6%)	0 (0%)	5 (7,5%)	0 (0%)	5 (7,7%)	0 (0%)
3	6 (8,6%)	0 (0%)	6 (9,8%)	0 (0%)	6 (11,5%)	0 (0%)	6 (9%)	0 (0%)	6 (9,2%)	0 (0%)

Ergebnisteil

Tabelle 10: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt.

	Mutter gesund		Hämophilie		Thrombophilie		Thrombo- embolisches Event		Hypothyreose	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	11 (68,8%)	0 (0%)	11 (57,9%)	0 (0%)	8 (61,5%)	3 (50%)	10 (58,8%)	1 (50%)	7 (46,7%)	4 (100%)
1	1 (6,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)
2	2 (12,5%)	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)	1 (7,7%)	1 (16,7%)	2 (11,8%)	0 (0%)	2 (13,3%)	0 (0%)
3	2 (12,5%)	3 (100%)	5 (26,3%)	0 (0%)	3 (23,1%)	2 (33,3%)	4 (23,5%)	1 (50%)	5 (33,3%)	0 (0%)

Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – gesund.

	Hyperthy- reose		Asthma / Neuroder- mitis		Sonstige Allergien		Diabetes		Kardiale Vorerkrankung	
	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
0	11 (57,9%)	0 (0%)	10 (55,6)	1 (100%)	7 (50%)	4 (80%)	11 (57,9%)	0 (0%)	10 (55,6%)	1 (100%)
1	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)
2	2 (10,5%)	0 (0%)	2 (11,1%)	0 (0%)	2 (14,3%)	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)	2 (11,1%)	0 (0%)
3	5 (26,3%)	0 (0%)	5 (27,8%)	0 (0%)	5 (35,7%)	0 (0%)	5 (26,3%)	0 (0%)	5 (27,8%)	0 (0%)

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt.

3.6 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen der Mutter

Die Tabelle 13 beschreibt die erhöhten Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt 1. Lediglich beim Gestationsdiabetes ergaben sich geringfügige Unterschiede zum Untersuchungszeitpunkt 1. Die Präeklampsie wird nicht dargestellt, da keine der Probandinnen, die sich während der Schwangerschaft im Beobachtungszeitraum der Studie vorstellte und teilnahm, erkrankte.

Ergebnisteil

	Krankheit während/ durch Schwangerschaft		Schwangerschafts-induzierte Hypertonus		Gestationsdiabetes	
	0	1	0	1	0	1
0	263 (81,7%)	25 (86,2%)	287 (82%)	1 (100%)	277 (82,4%)	11 (73,3%)
1	20 (6,2%)	0 (0%)	20 (5,7%)	0 (0%)	20 (6%)	0 (0%)
2	22 (6,8%)	0 (0%)	22 (6,3%)	0 (0%)	22 (6,5%)	0 (0%)
3	17 (5,3%)	4 (13,8%)	21 (6%)	0 (0%)	17(5,1%)	4 (26,7%)

Tabelle 13: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen der Mutter zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw in der ersten Spalte – an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt.

In Tabelle 14 und Tabelle 15 sind die schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen im Verhältnis zu den erhöhten uteroplazentaren Widerständen zum Untersuchungszeitpunkt zwei und drei aufgetragen. Es konnte kein Einfluss der anderen Erkrankungen auf die uteroplazentaren Widerstände vernommen werden.

	Krankheit während/ durch Schwangerschaft		Schwangerschafts-induzierte Hypertonus		Gestationsdiabetes	
	0	1	0	1	0	1
0	43 (70,5%)	6 (66,7%)	49 (70%)	0 (0%)	46 (70%)	3 (60%)
1	10 (16,4%)	0 (0%)	10 (14,,3%)	0 (0%)	10 (15,4%)	0 (0%)
2	4 (6,6%)	1 (11,1%)	5 (7,1%)	0 (0%)	5 (7,7%)	0 (0%)
3	4 (6,6%)	2 (22,2%)	6 (8,6%)	0 (0%)	4 (6,2%)	2 (40%)

Tabelle 14: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen der Mutter zum zweiten

Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt.

	Krankheit während/ durch Schwangerschaft		Schwangerschafts-induzierte Hypertonus		Gestationsdiabetes	
	0	1	0	1	0	1
0	10 (62,5%)	1 (33,3%)	11 (57,9%)	0 (0%)	11 (61,1%)	0 (0%)
1	1 (6,3%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (5,8%)	0 (0%)
2	2 (12,5%)	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)	2 (11,1%)	0 (0%)
3	3 (18,8%)	2 (66,7%)	5 (26,3%)	0 (0%)	4 (22,2%)	1 (100%)

Tabelle 15: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt.

3.7 Der uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der Kindsgesundheit und dem Nikotinkonsum der Mutter

In der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den erhöhten uteroplazentaren Widerständen und der Gesundheit des Kindes, lies sich wie in Tabelle 16 dargestellt, kein Zusammenhang feststellen.

Ergebnisteil

		Erhöhte uteroplazentare Widerstände			
		0	1	2	3
Kind gesund	0	38 (20,1%)	1 (8,3%)	3 (20%)	2 (11,1%)
	1	151 (79,9%)	11 (91,7%)	12 (80%)	16 (88,9%)
Untersuchungs-zeitpunkt 1	0	10 (25,6%)	2 (33,3%)	2 (40%)	1 (16,7%)
	1	29 (74,4%)	4 (66,7%)	3 (60%)	5 (83,3%)
Kind gesund	0	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
	1	6 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (80%)
Untersuchungs-zeitpunkt 2	0	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
	1	6 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (80%)
Kind gesund	0	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
	1	6 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (80%)
Untersuchungs-zeitpunkt 3	0	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
	1	6 (66,7%)	0 (0%)	1 (100%)	4 (80%)

Tabelle 16: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu der Gesundheit des Kindes zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Die erste Zeile beschreibt die uteroplazentaren Widerstände mit 0 für nicht erhöht, 1 für linksseitig erhöht, 2 für rechtsseitig erhöht, 3 für beidseits erhöht. In der linken Spalte steht 0 für erkrankt, 1 für gesund.

Die Abbildung 9 zeigt, die erhöhten uteroplazentaren Widerstände, welche zum Untersuchungszeitpunkt 1 gemessen wurden, bezogen auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen. Die zu den späteren Untersuchungszeitpunkten gemessenen Widerstände, konnten auf Grund zu weniger Werte nicht dargestellt werden. Der Medianwert des Geburtsgewichts der Probandinnen, welche keinen erhöhten uteroplazentaren Widerstand aufwiesen, lag bei 3390 Gramm [723 Gramm]. Wiesen die Probandinnen einen linksseitig erhöhten Widerstand auf, so lag der Median bei 3300 Gramm [680 Gramm]. Auf der rechten Seite lag der Median bei 3150 Gramm [620 Gramm]. Bei beidseits erhöhten Widerständen lag der Median bei 3310 Gramm [610 Gramm]. Der erhöhte uteroplazentare Widerstand wirkt sich somit nicht auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen aus.

Ergebnisteil

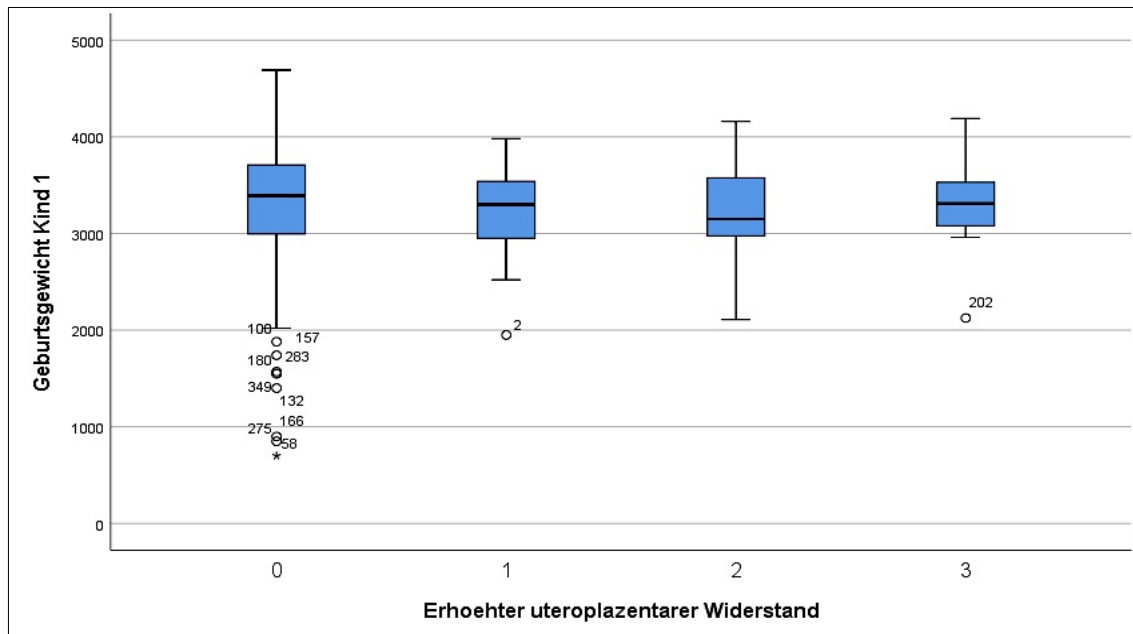


Abbildung 9: Darstellung der erhöhten uteroplazentären Widerstände (0 - keine erhöhten Widerstände, 1 - linksseitig erhöht, 2 - rechtsseitig erhöhte, 3 - beidseits erhöht) in Bezug zum Geburtsgewicht.

In unserer Analyse zeigten auch die APGAR Werte eine, fünf und zehn Minuten nach Entbindung keinen Zusammenhang zu den erhöhten uteroplazentären Widerständen.

Die Untersuchung über die Auswirkung des Nikotinkonsums auf die uteroplazentären Widerstände sind in Tabelle 17 dargestellt. Es ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang der beiden Parameter.

	Nikotinkonsum Zeitpunkt 1		Nikotinkonsum Zeitpunkt 2		Nikotinkonsum Zeitpunkt 3	
	0	1	0	1	0	1
Erhöhter utero-plazentärer Widerstand						
0	268 (82,5%)	19 (76%)	47 (69,1%)	2 (100%)	11 (57,9%)	0 (0%)
1	18 (5,5%)	2 (8%)	10 (14,7%)	0 (0%)	1 (5,3%)	0 (0%)
2	20 (6,2%)	2 (8%)	5 (7,4%)	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)
3	19 (5,8%)	2 (8%)	6 (8,8%)	0 (0%)	5 (26,3%)	0 (0%)

Tabelle 17: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu dem Nikotinkonsum der Mutter zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Die erste Spalte beschreibt die uteroplazentaren Widerstände mit 0 für nicht erhöht, 1 für linksseitig erhöht, 2 für rechtsseitig erhöht, 3 für beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile wird der Nikotinkonsum mit 0 für Nichtraucherinnen und 1 für Raucherin beschrieben.

3.8 Der erhöhte uteroplazentare Widerstand im Zusammenhang mit der Rechtsherzfunktion

Die Analyse der uteroplazentaren Widerstände in Bezug zu der Rechtsherzfunktion im ersten Trimenon ergab keinen Zusammenhang. Der ANOVA Test wies ein Signifikanzniveau von 0,051 auf. Es konnten insgesamt bei 165 Schwangeren der TAPSE Parameter, bei 164 Schwangeren S' und bei 142 der Global Strain Wert mit den uteroplazentaren Widerständen in Zusammenhang gebracht werden.

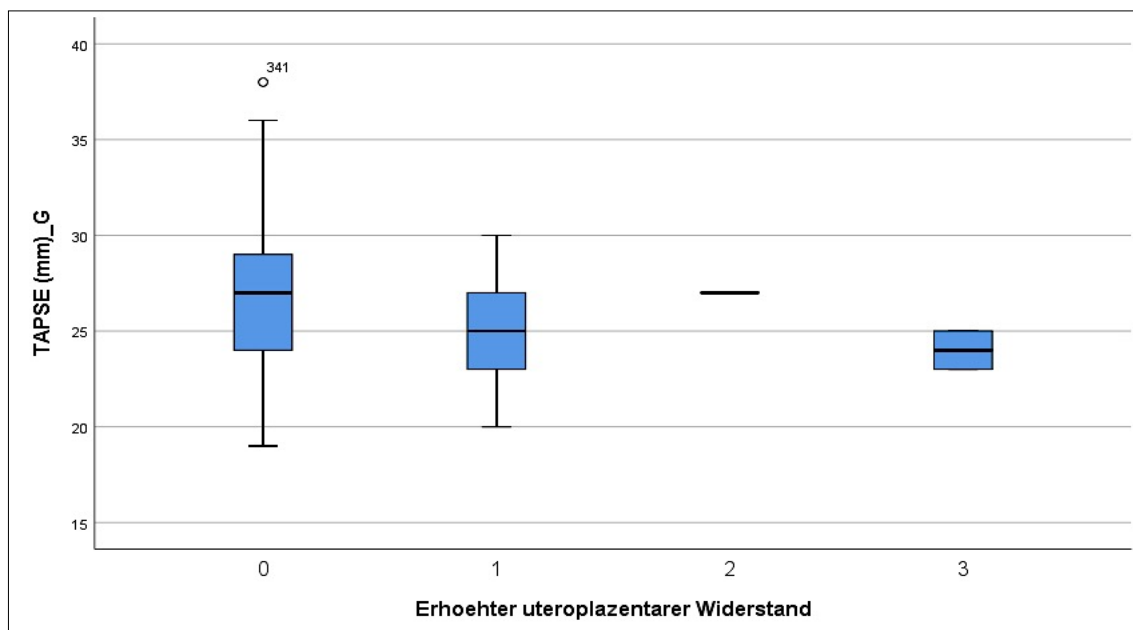


Abbildung 10: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.

Ergebnisteil

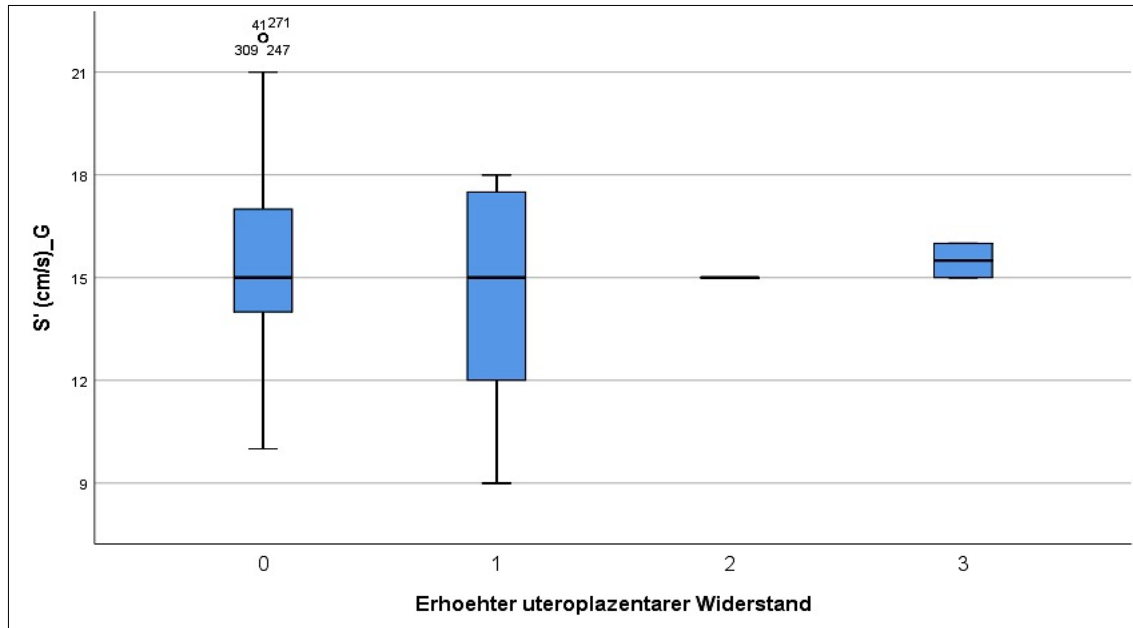


Abbildung 11: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.

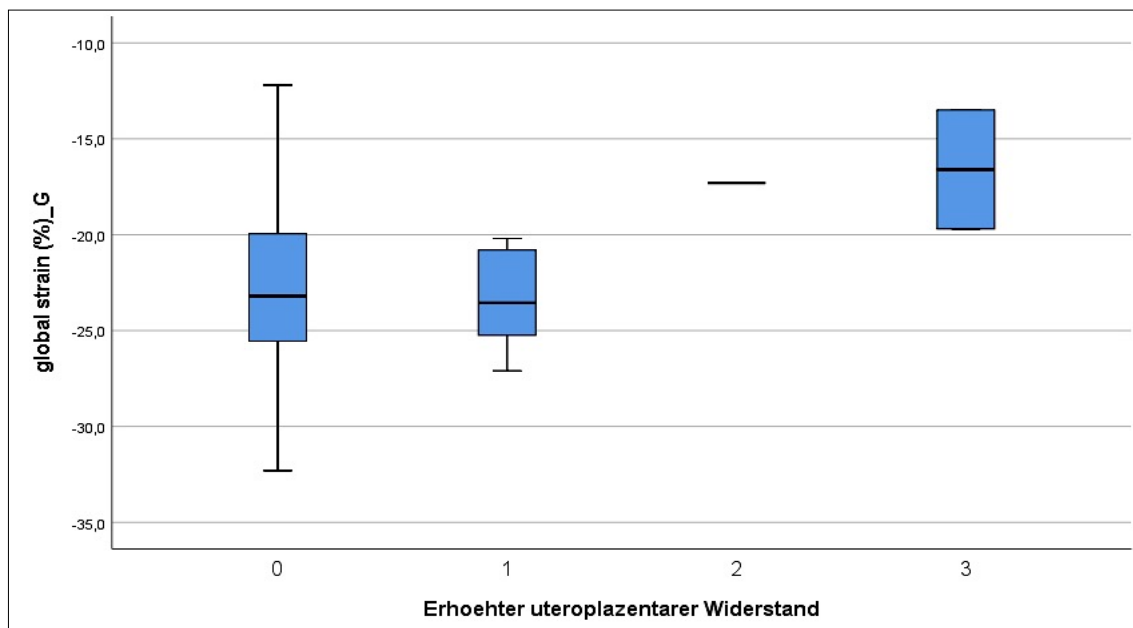


Abbildung 12: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.

Im zweiten Trimenon konnte bei 188 Schwangeren die Rechtsherzfunktion anhand der TAPSE, bei 185 Schwangeren anhand des S' und bei 158 anhand des Global Strain Werts zu den uteroplazentaren Widerständen dargestellt werden. Die Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 geben keinen Hinweis auf einen bestehenden Zusammenhang.

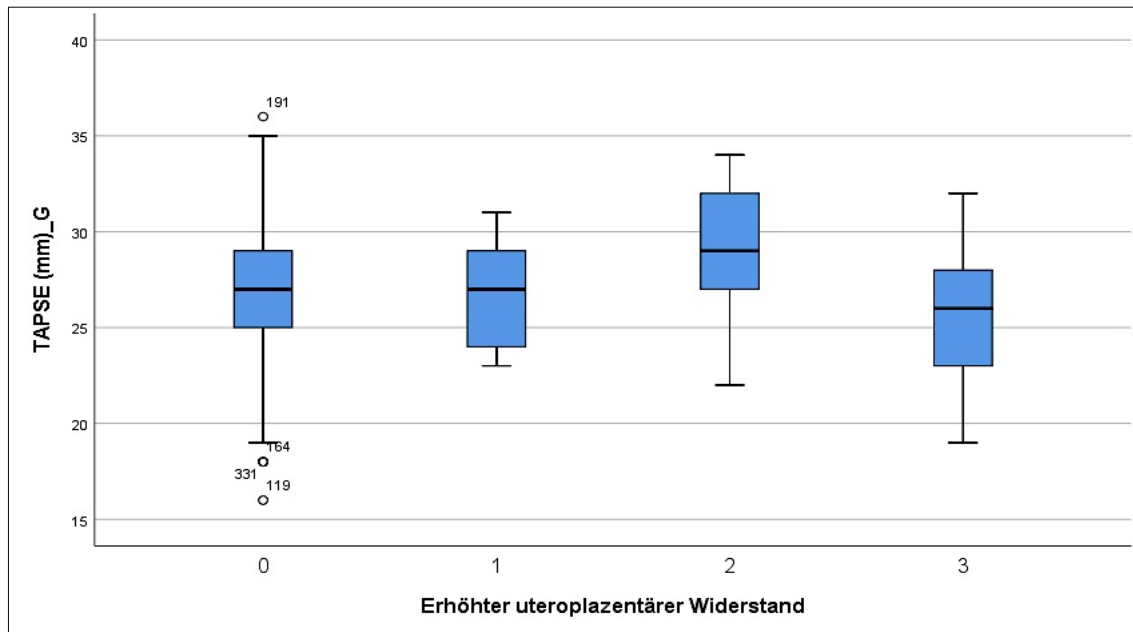


Abbildung 13: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.

Ergebnisteil

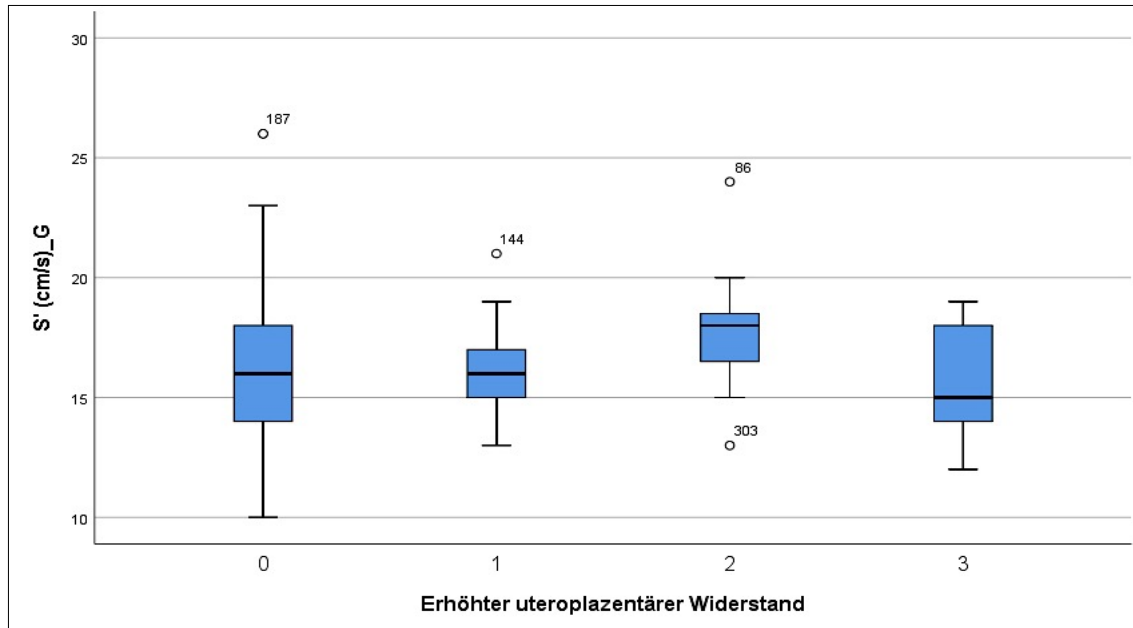


Abbildung 14: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.

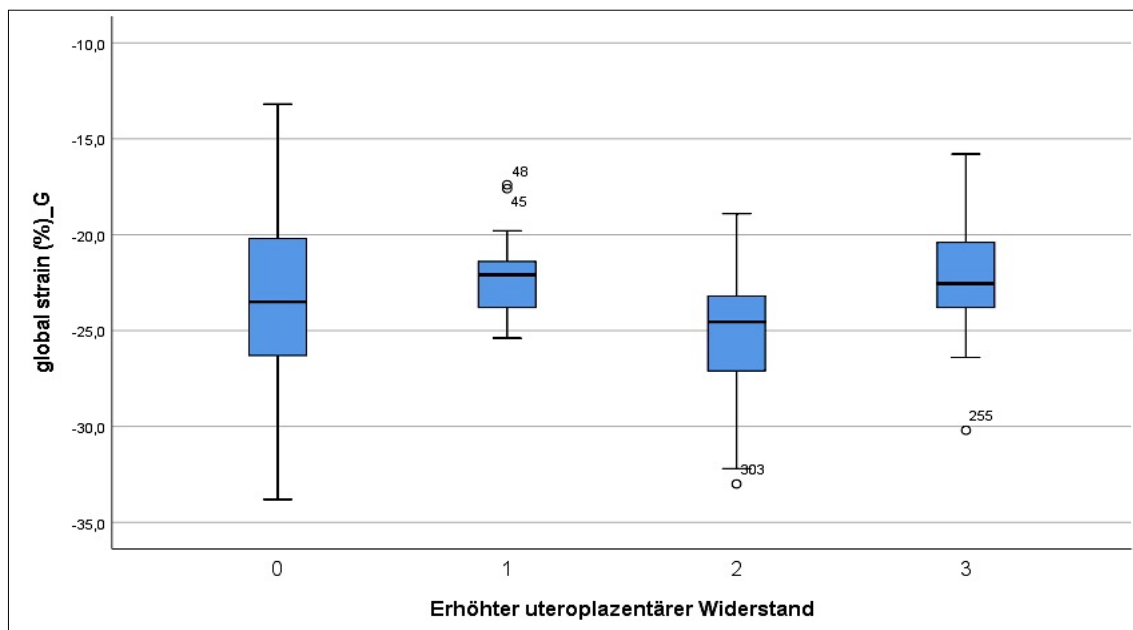


Abbildung 15: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.

Der Bezug des Global Strain Werts zu den uteroplazentaren Widerständen wurde zu der allgemeinen Gesundheit der Mutter dargestellt, wie der Abbildung 16 und Abbildung 17

entnommen werden kann. Im ANOVA Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,026 in der Gruppe der erkrankten Mütter erreicht. Das Signifikanzniveau bei den nicht erkrankten Schwangeren lag bei 0,332.

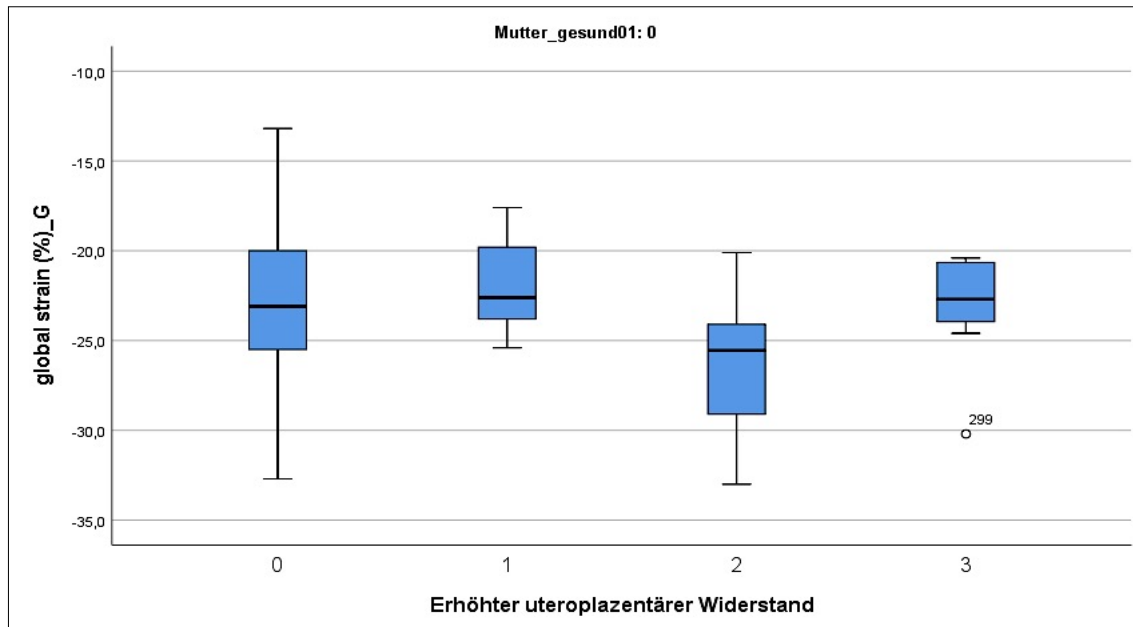


Abbildung 16: Darstellung der Rechtsherzfunktion, mithilfe des Global Strain Werts in Bezug zu den erhöhten uteroplazentären Widerständen zum Zeitpunkt des zweiten Trimenons (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) unter der Voraussetzung, dass die Mutter an einer Erkrankung leidet.

Ergebnisteil

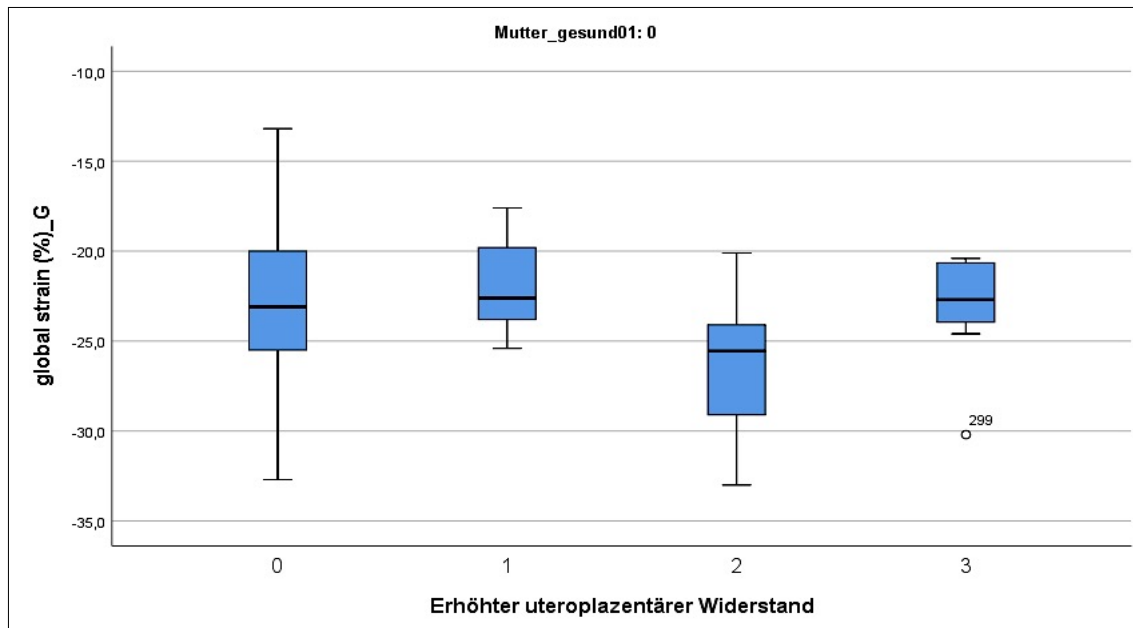


Abbildung 17: Darstellung der Rechtsherzfunktion anhand des Global Strain Werts in Bezug zu den erhöhten uteroplazentären Widerständen zum Zeitpunkt des zweiten Trimenons (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) unter der Voraussetzung, dass die Mutter gesund ist.

Auch die Auswertung der Rechtsherzfunktion im dritten Schwangerschaftstrimenon, wie in Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20 dargestellt, welche mit Hilfe der drei Parameter TAPSE, S' und Global Strain beschrieben wurde, ergab keinen signifikanten Zusammenhang zu den erhöhten uteroplazentären Widerständen. Der ANOVA Test ergab ein Signifikanzniveau von 0,532. Der Post Hoc Test wies ebenfalls keine Signifikanz auf.

Es konnten 35 Schwangere mit Hilfe des TAPSE Parameters, 34 mit Hilfe des S' und 29 Schwangere anhand des Global Strain Werts ausgewertet werden.

Ergebnisteil

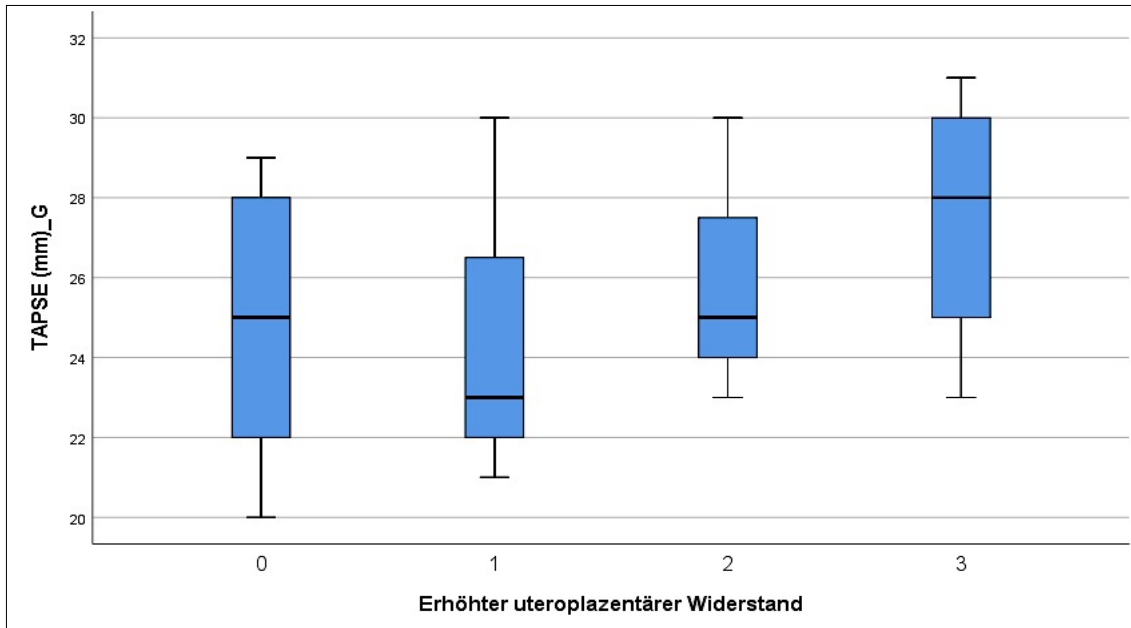


Abbildung 18: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon.

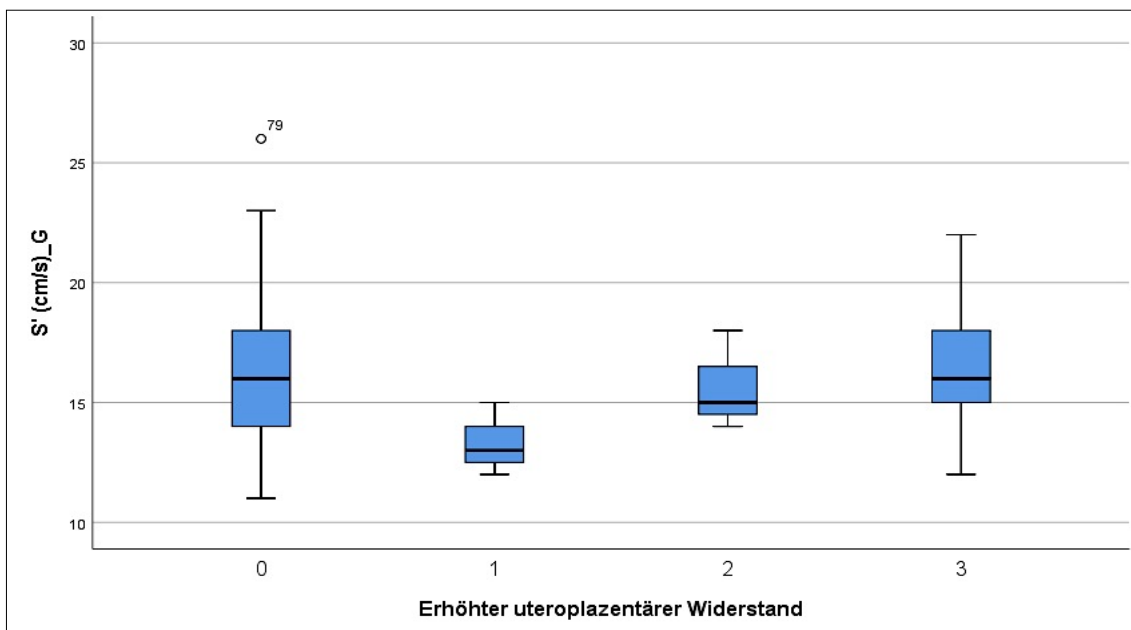


Abbildung 19: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon.

Ergebnisteil

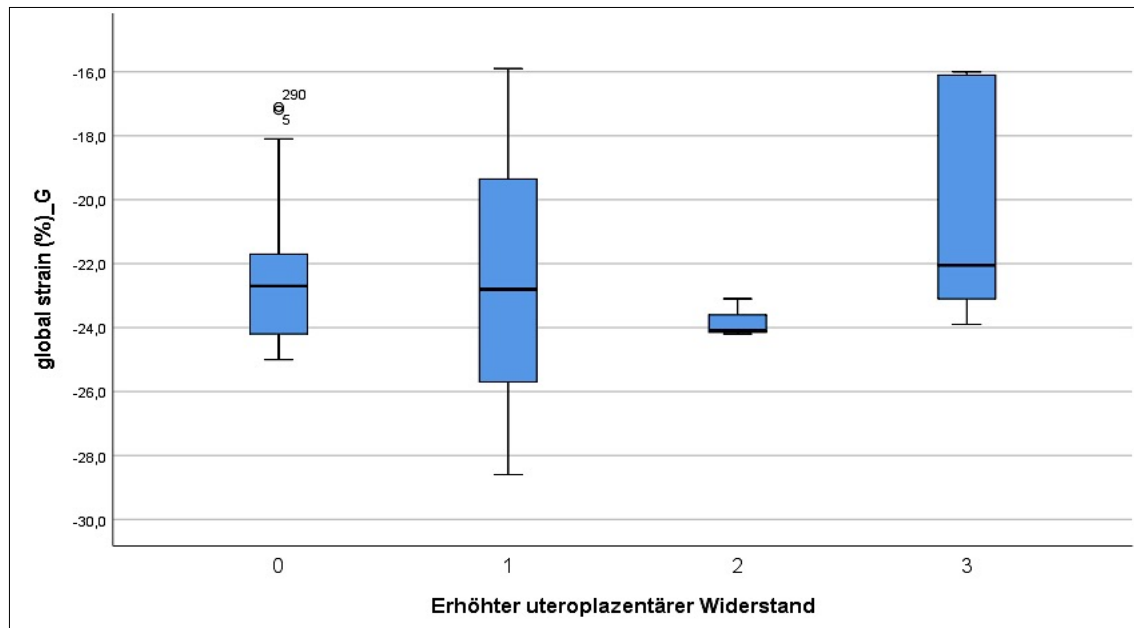


Abbildung 20: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentären Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon.

4 Diskussion

4.1 Wiederholung der Fragestellung

Ein Zusammenhang der Rechtsherzfunktion zur Präeklampsie wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen. Zu erforschen bleibt allerdings in welchem chronologischen Zusammenhang die Präeklampsie und die Rechtsherzfunktion stehen und inwieweit sie sich gegenseitig bedingen. Folglich lag der Fokus der Studie auf der Untersuchung erhöhter uteroplazentarer Widerstände als Risikofaktor für die Präeklampsie in Verbindung zur Rechtsherzfunktion. Dies könnte Aufschluss über den chronologischen Zusammenhang bringen. Aus den genannten Aspekten ergab sich folgende Fragestellung:

Eine Analyse über den Zusammenhang der uteroplazentaren Perfusion mit der rechtsventrikulären Funktion der Mutter.

4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

4.2.1 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit der Rechtsherzfunktion

In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den erhöhten uteroplazentaren Widerständen und der Rechtsherzfunktion mit Hilfe der Parameter TAPSE, S' und Global Strain objektiviert werden. Die Untersuchungen erbrachten zu keinem der Untersuchungszeitpunkte einen Zusammenhang. Das Signifikanzniveau des durchgeführten ANOVA Tests lag bei 0,532. Der Post Hoc Test wies ebenfalls keine Signifikanz auf. Die Studie „Acute Cardiac Effects of Severe Pre Eclampsia“ wies einen Zusammenhang zwischen der Präeklampsie und einer pathologisch veränderten Rechtsherzfunktion nach. (38) Diese äußerte sich, wie in Abbildung 1 beschrieben, in Form eines erhöhten rechtsventrikulären systolischen Drucks, sowie einem verminderten globalen rechtsventrikulären longitudinalen Strain Werts und einer abnormen diastolischen Funktion. (38) Die Studie „Cardiovascular implications in

preeclampsia“ (24) wies bei einem Fünftel der Frauen, welche an einer Preterm PE erkrankten, eine biventrikuläre systolische Dysfunktion nach. Die durchgeführte Studie ergibt, dass erhöhte uteroplazentare Widerstände, als Risikofaktor für die Entstehung der Präeklampsie in keinem Zusammenhang zur Rechtsherzfunktion stehen. Es lässt sich schlussfolgern, dass das alleinige Vorhandensein von Risikofaktoren für eine Präeklampsie die Rechtsherzfunktion nicht beeinflusst. Zu erforschen bleibt die Chronologie. Zukünftige Studien sollten den Fokus auf Patientinnen mit erhöhten uteroplazentaren Widerständen legen und diese mit einer höheren Frequenz sowohl kardiologisch mittels transthorakaler Echokardiographie, als auch gynäkologisch untersuchen.

4.2.2 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit den verschiedenen Erkrankungen der Mutter

Wie zuvor erwähnt, konnte zwischen dem Diabetes mellitus als bereits bestehende Vorerkrankung vor der Schwangerschaft und den erhöhten uteroplazentaren Widerständen in unserer Studie kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei den schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen hingegen konnten bei einem bestehenden Gestationsdiabetes, anders als bei einem vorbestehenden Diabetes mellitus, geringfügige Unterschiede bei der Entwicklung pathologischer uteroplazentarer Widerstände verzeichnet werden. Da die Studie allerdings lediglich 15 Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes zum ersten Untersuchungszeitpunkt umfasste, sollten weitere Forschungen hinsichtlich der Unterschiede zwischen dem Einfluss des Gestationsdiabetes und dem Einfluss des bereits bestehenden Typ I, II oder III Diabetes mellitus auf die plazentäre Durchblutung und letztlich auf das unterschiedliche Präeklampsierisiko unternommen werden.

In der Studie From Inflammation to Immunoregulation (8) konnte nachgewiesen werden, dass hohe Level an proinflammatorischen Zytokinen und die niedrigen Level an immunregulatorischen Faktoren eine Präeklampsie begünstigen. TNF alpha führt laut der Studie zu einer Abnahme der NO Synthase und führt letztlich zu einer mangelnden Dilatationsfähigkeit, welche die Hypertension und die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) im Rahmen der Präeklampsie erklärt. Außerdem

spielen maternale Immunzellen, dNK Zellen eine wichtige Rolle während der Plazentation, da sie unter anderem Einfluss auf die Induktion apoptotischer Vorgänge in den Endothelzellen und in der glatten Muskulatur haben. In dem Zusammenhang konnte die Studie „Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance“ (11) einen signifikanten Unterschied in der Fähigkeit der normalen und erhöhten RI dNK Zellen die vaskuläre Zellapoptose zu induzieren nachweisen. Dies stellt einen wichtigen Schritt im Rahmen des vaskulären Remodelings während der Plazentation dar. Des Weiteren wird in der Studie „From Inflammation to Immunoregulation“ (8) die Vermutung geäußert, dass immunologische Veränderungen zu einem fehlerhaften Remodeling der Spiralarterien führen und mit einer unphysiologisch flachen Trophoblasteninvasion einhergehen. In diesem Zusammenhang wurden immunologisch bedeutsame Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis in die Studie eingeschlossen und auf ein bestehendes Risiko für erhöhte uteroplazentare Widerstände untersucht. Dabei konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen den Erkrankungen Asthma bronchiale, Neurodermitis oder sonstigen Allergien und den erhöhten Widerständen in den uterinen Arterien zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen werden.

Eine andere Studie „Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis“ (3) geht bei der Präeklampsie von einer Multisystemerkrankung aus. Die Annahme wird dadurch begründet, dass ein Zusammenhang zwischen ophthalmologisch auffälligen Dopplern und der Präeklampsie entdeckt wurde. Dies würde gegen die Präeklampsie als Konsequenz für eine unzureichende Trophoblasteninvasion sprechen. Es ist ein Hinweis auf eine allgemeine pathologische hämodynamische Adaption in der Schwangerschaft. In der durchgeführten Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der allgemeinen mütterlichen Gesundheit bezogen auf die plazentare Perfusion im Rahmen von erhöhten Pulsatilitätsindizes dargestellt werden. Außerdem wurden Erkrankungen in die Studie eingeschlossen, die sich ebenfalls auf den gesamten Körperkreislauf auswirken und möglichst häufig in der Studienkohorte zu verzeichnen waren. Erkrankungen, die sich auf den gesamten Körperkreislauf auswirken, wie die Hypothyreose, Hyperthyreose oder der Diabetes mellitus zeigten ebenfalls keinen kausalen Zusammenhang zu den erhöhten uteroplazentaren Widerständen.

Die Studie „Obesity and Preeclampsia“ (22) beschrieb, dass die Präeklampsie Auswirkungen auf die verschiedenen Körpersysteme und Organe, angefangen von der

Gerinnung, der Niere, der Lunge bis hin zum zentralen Nervensystem hat. In die Studie wurden entsprechend auch Erkrankungen, wie die Hämophilien, Thrombophilien und stattgehabte thromboembolische Ereignisse eingeschlossen. Die Studie untersuchte, ob bereits bestehende Erkrankungen des hämatologischen Formenkreises das Risiko, im Verlauf erhöhte Widerstände in den uterinen Arterien zu entwickeln, erhöhen. Interessanterweise zeigte die Untersuchung zu allen Untersuchungszeitpunkten, dass stattgehabte thromboembolische Ereignisse mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für erhöhte uteroplazentare Widerstände in der Schwangerschaft einhergehen. Eine Thrombophilie, ohne stattgehabtes thromboembolisches Ereignis zeigte hingegen keinen Zusammenhang zu den pathologisch erhöhten Widerständen in den uterinen Gefäßen. Auch die Hämophilien zeigten keinen Zusammenhang zu der pathologischen Plazentaperfusion.

4.2.3 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit der kindlichen Gesundheit

Laut der Studie „From Inflammation to Immunoregulation“ (8) geht die Präeklampsie mit einem erhöhten Risiko für perinatale Erkrankungen, dem fetalen Tod und fetalen Wachstumsretardierungen einher. Aus dieser Studie lässt sich ebenfalls entnehmen, dass ein verminderter Sauerstoff- und Nährstofftransport mit einer Präeklampsie einhergeht. Die durchgeführte Studie umfasste verschiedene Parameter, damit inbegriffen die allgemeine Gesundheit des Kindes, der APGAR Score, das Geburtsgewicht und der Nabelschnur pH-Wert. Die Studienkohorte erlaubt eine Aussage über erhöhte uteroplazentare Widerstände im Zusammenhang mit der kindlichen Gesundheit. Die allgemeine kindliche Gesundheit zeigte zu keinem der perinatalen Untersuchungszeitpunkte einen Zusammenhang zu den pathologisch erhöhten uteroplazentaren Widerständen. Als Parameter für die fetale Wachstumsbeeinträchtigung wurde das Geburtsgewicht gewählt. Es konnte weder einen Zusammenhang zwischen einseitig, noch bei beidseitig erhöhten uteroplazentaren Widerständen mit dem Geburtsgewicht des Neugeborenen objektiviert werden. Laut der Studie „Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis“ (3) handelt es sich bei 80% der Präeklampsien um eine term Präeklampsie, somit sind die meisten Feten zu diesem Zeitpunkt ausreichend entwickelt. Der alleinige Einfluss des Risikofaktors erhöhte uteroplazentare Widerstände hat keinen signifikanten

Einfluss auf das Geburtsgewicht. Außerdem wurde die kindliche Adaptionsfähigkeit in den ersten Minuten durch den APGAR Score dokumentiert, welcher laut den Untersuchungen ebenfalls in keinem Zusammenhang zu den erhöhten Widerständen der uterinen Arterien steht. Die Anzahl der Neugeborenen mit schlechten Werten im APGAR Score ist allerdings limitiert, sodass der nicht nachgewiesene Zusammenhang kritisch zu hinterfragen bleibt.

4.2.4 Pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände als Folge einer unzureichenden Plazentation

Ein Teil der Studie beinhaltete die Untersuchung hinsichtlich der uteroplazentaren Widerstände als Folge einer unzureichenden Plazentation durch NO Defizite im Rahmen eines erhöhten Body Mass Index. Adipöse Patientinnen produzieren laut der Studie „Obesity and Preeclampsia“ (22) vermehrt Leptin, ein Adipokin, welches zu einem Mangel an NO führt und folglich zu einer verminderten Vasodilatation. Erhöhte Leptin Spiegel führen laut der Studie außerdem zu einer Überproduktion verschiedener anderer Faktoren, wie beispielsweise TNF Alpha. Dies geht letztlich mit einem erhöhten Präeklampsierisiko einher. Laut der Studie „Obesity and Preeclampsia“ (22) hat ein NO Defizit einen pathologischen Einfluss auf die Plazentaperfusion. In der durchgeführten Studie konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhten uteroplazentaren Widerständen und dem erhöhten BMI Wert nachgewiesen werden. Da lediglich zwei Patientinnen postpartal von einer Präeklampsie berichteten, lässt sich durch die erhobenen Daten keine Aussage über die direkte Beziehung zwischen dem BMI Wert und der Präeklampsie treffen.

Oxidativer Stress, welcher die Entstehung von freien Radikalen begünstigt, ist mit verschiedenen Faktoren assoziiert, unter anderem dem Nikotinkonsum. Durch oxidativen Stress kann es laut der Studie „Obesity and Preeclampsia“ (22) zu einer verminderten Bioaktivität und somit letztlich zu einem NO Mangel kommen, welcher eine unzureichende Plazentation begünstigen könnte. Die Annahme eines bestehenden Zusammenhangs zwischen erhöhten uteroplazentaren Widerständen und dem Nikotinkonsum konnte die durchgeführte Studie nicht bestätigen. Da die Studienpopulation nur wenige Nikotin konsumierende Patientinnen beinhaltete, ist die Aussage kritisch zu betrachten. Laut der Studie „Obesity and Preeclampsia“ (22) ist der oxidative Stress mit

verschiedenen weiteren Faktoren, wie beispielsweise der Insulinresistenz oder einem subklinischen Infekt assoziiert. In der Untersuchung des Diabetes mellitus, als Vorerkrankung, im Zusammenhang mit den pathologisch erhöhten uteroplazentaren Widerständen als Parameter für die Plazentation, zeigte sich kein kausaler Zusammenhang. Die Fallzahl der an Diabetes mellitus Vorerkrankten ist in der Studie allerdings limitiert, daher ist die Aussage kritisch zu beleuchten und stellt einen möglichen Ansatz für weitere Forschungen dar, bei denen gegebenenfalls ausschließlich Diabetikerinnen in Hinblick auf die Plazentation, damit einbegriffen das Remodeling und die uteroplazentaren Widerstände untersucht werden könnten. Weiterhin könnten andere Erkrankungen, welche mit einem oxidativen Stress einhergehen beleuchtet werden. Interessant wäre, ob eine Infektion zum Zeitpunkt der Plazentation diesen Prozess ungünstig beeinflusst und sich somit zu einem späteren Zeitpunkt in erhöhten Widerständen in den uterinen Arterien äußert.

4.3 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

4.3.1 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie sind insbesondere zu den Untersuchungszeitpunkten zwei, drei und postpartal kritisch zu beleuchten, da die Fallzahlen zu den genannten Zeitpunkten stark limitiert waren. Gegebenenfalls sollten die Daten zukünftig nicht nach den Untersuchungszeitpunkten, sondern nach dem Trimenon, wie es für die Analyse bei dem Zusammenhang mit der Rechtsherzfunktion gemacht wurde, sortiert werden. So könnten weitere Aussagen bezüglich der Höhe der Widerstände und der Rechtsherzfunktion getroffen werden. Die durchgeführte Studie umfasste keine Patientinnen mit einer Präeklampsie, sodass keine Untersuchungen hinsichtlich eines bestehenden Zusammenhangs zwischen der schwangerschaftsinduzierten hypertensiven Erkrankung und den uteroplazentaren Widerständen, sowie der Rechtsherzfunktion durchgeführt werden konnten. Die fehlende Fallzahl ist vor allem dem Mangel an Patientinnen, die sich zum zweiten und dritten Zeitpunkt vorstellten, geschuldet. Die Studie „Acute Cardiac Effects of Severe Pre Eclampsia“ wies einen Zusammenhang zwischen der Rechtsherzfunktion und der Präeklampsie, wie in Abbildung 1 beschrieben nach. Weitere Forschungen sollten sich mit der Chronologie des bestehenden Zusammenhangs befassen. (38) Eine Folgestudie

sollte die erhöhten uteroplazentaren Widerstände als Einchlusskriterium wählen und in einer deutlich höheren Frequenz die Patientinnen, sowohl kardiologisch mittels einer transthorakalen Echokardiographie zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion und gynäkologisch untersuchen. Zur besseren Einschätzung könnten in den Folgestudien zusätzlich Langzeit Blutdruck Geräte verwendet werden.

Zur Beurteilung der Langzeitfolgen der Präeklampsie sind weiterhin Studien durchzuführen, welche als Einchlusskriterium unter anderem die Präeklampsie wählen sollten. Beobachtend sollte der Zeitraum ab der Manifestation der Erkrankung bis wenige Jahre nach der Manifestation betrachtet werden, da so eine Aussage über den Einfluss der Präeklampsie auf das kardiovaskuläre System zu treffen wäre. Kritisch zu hinterfragen bleibt weiterhin, dass die verschiedenen Erkrankungen, ausgeschlossen die thromboembolischen Ereignisse, keinen signifikanten Einfluss auf die uteroplazentaren Widerstände haben. Eine Studie „Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis“ (3) beschreibt die Präeklampsie als eine generelle pathologische hämodynamische Adaption in der Schwangerschaft, welche für eine ungenügende Trophoblasteninvasion aufgrund einer pathologischen uterinen Durchblutung spricht, da ein Zusammenhang zwischen ophthalmologischen Dopplern und der Präeklampsie dargestellt werden konnte. Andere Arbeiten beispielsweise „Impaired Decidual Natural Killer Cell Regulation of Vascular Remodelling in Early Human Pregnancies with High Uterine Artery Resistance“ (11) konnten einen Unterschied in der Funktionalität der dNK Zellen bei hoch RI Schwangerschaften und norm RI Schwangerschaften feststellen. In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen, das System betreffenden Erkrankungen und den erhöhten uteroplazentaren Widerständen festgestellt werden. Die Analyse der das vaskuläre System betreffenden Erkrankungen zeigte allerdings, dass stattgehabte thromboembolische Ereignisse zu jedem Untersuchungszeitpunkt ein erhöhtes Risiko für pathologisch erhöhte uterine Widerstände aufweist. Somit würden die Ergebnisse die Annahme der zuvor dargestellten Studie unterstützen und gegen die Präeklampsie als eine Konsequenz für eine unzureichende Trophoblastinvasion sprechen und für die generelle pathologische hämodynamische Adaption. Allerdings ist die Fallzahl, welche thromboembolische Ereignisse als Vorerkrankungen aufwiesen stark limitiert, sodass weitere Forschungen mit größeren Fallzahlen unternommen werden sollten.

4.3.2 Kritische Betrachtung der eigenen Methoden

Die Patientinnen stellten sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt in der Pränataldiagnostik vor. Durch eine gynäkologisch sonographische Untersuchung und die damit einhergehende Doppleruntersuchung wurden Werte zur Beurteilung der Widerstände in den uterinen Arterien erhoben. Sowohl die sonographische Untersuchung, als auch die Doppleruntersuchung sind gute, kostengünstige Messverfahren für die Erhebung der für die Studie interessanten Werte. Ein weiterer Vorteil der sonographischen Untersuchung ist das nicht invasive Vorgehen, sowie die fehlende Strahlung. Jedoch gibt es auch nicht beeinflussbare Faktoren, wie übergewichtige Patientinnen oder Luftüberlagerungen, die die genannten Verfahren an ihre Grenzen bringen können. Die Einflussfaktoren könnten durch weitere Ausschlusskriterien, wie Adipositas oder schlechte Schallbarkeit weiterhin minimiert werden.

Zusätzlich wurde die Anamnese hinsichtlich wichtiger Parameter wie Vorerkrankung, Nikotinkonsum, BMI und weiteren Aspekten geführt. Die Anamnese sollte möglichst standardisiert gegebenenfalls in Form eines Fragebogens erfolgen, um mögliche Fehlerquellen weitestgehend auszuschalten. Der BMI Wert wurde auch aus den anamnestisch erhobenen Angaben von Gewicht und Größe errechnet. Für die Qualität der Daten wäre es besser, die Parameter selbstständig unter den gleichen Bedingungen (gleiche Waage, ohne Kleidung) zu erheben. Problematisch zeigt sich insgesamt, dass die Probandinnen häufig die Folgetermine nicht wahrgenommen haben. Das Niveau der Daten ist somit sehr unterschiedlich. Um die Qualität der Daten möglichst hoch zu halten, könnte man mit den umliegenden Krankenhäusern kooperieren, oder ausschließlich Patientinnen in die Studie einschließen, welche in der eigenen Klinik entbinden wollen. Dies würde vermutlich zu einer wesentlich kleineren Kohorte führen, welches je nach Fragestellung auch eine Schwierigkeit darstellen könnte.

4.4 Schlussfolgerung

Die in der Studie nicht gefundenen Zusammenhänge zwischen den erhöhten

uteroplazentaren Widerständen, als Risikofaktor der Präeklampsie und der Rechtsherzfunktion mit den Parametern TAPSE, S' und Global Strain sind wichtige Erkenntnisse. Ausstehend sind weiterhin die Untersuchungen hinsichtlich der Chronologie des bereits in anderen Studien nachgewiesenen Zusammenhangs der Rechtsherzfunktion und der Präeklampsie. Zukünftige Studien sollten Patientinnen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie einschließen und in einer deutlich höheren Frequenz kardiologisch und gynäkologisch untersuchen. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen zu den Untersuchungszeitpunkten zwei, drei, sowie postpartal noch stark limitiert waren. In weiteren Forschungen gilt es weiterhin herauszufinden, wie sich die Rechtsherzfunktion im Rahmen der Präeklampsie und vor allem in den darauf folgenden Monaten bis Jahren verhält. Die Ergebnisse sollten mit größeren Fallzahlen verifiziert und spezifisch vertieft werden.

Eine weitere interessante Erkenntnis stellt der Zusammenhang zwischen einem stattgehabten thromboembolischen Ereignis und dem damit einhergehenden höheren Risiko für pathologisch erhöhte uteroplazentare Widerstände dar. Im Unterschied zu den Thrombophilien, die in der Studie keinen Zusammenhang zu den pathologisch erhöhten Widerständen in den uterinen Arterien aufwiesen. Die Ergebnisse sollten ebenfalls mit größeren Fallzahlen verifiziert werden.

5 Zusammenfassung

5.1 Die deutschsprachige Zusammenfassung

Die schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankung Präeklampsie ist bereits seit vielen Jahren Gegenstand aktueller Forschungen. Aufgrund des bereits von einigen Studien nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen der Präeklampsie und kardialer Funktionsstörungen, sowie dem erhöhten Risiko für eine chronische arterielle Hypertonie im Verlauf nach Manifestation der Präeklampsie, besteht dringender Bedarf an Forschungen zu der kardioplazentaren Achse. Fokussierend sollten Untersuchungen zur Rechtsherzfunktion durchgeführt werden, da der Forschungsstand des Zusammenhangs ausbaufähig ist. Ziel der durchgeführten Studie war daher, eine Untersuchung hinsichtlich eines bestehenden Zusammenhangs zwischen der pathologischen plazentaren Perfusion und der Rechtsherzfunktion.

Hierfür wurden schwangere Frauen bei der Vorstellung in der Pränataldiagnostik in der Uniklinik Gießen/ Marburg im Zeitraum 2017 bis 2019 rekrutiert. Nach Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte die erstmalige Anamnese, gynäkologisch - sonographische Untersuchung, sowie im Anschluss die echokardiographische Untersuchung in der pneumologischen Ambulanz. Schwerpunkte der Untersuchungen waren die Beurteilung der Plazentaperfusion mittels der Widerstandsparameter in den uterinen Arterien RI und PI, sowie die Beurteilung der Rechtsherzfunktion anhand der TAPSE, S' und Strainwerts. Die Untersuchungen wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft durchgeführt. Postpartal erfolgte eine weitere echokardiographische Untersuchung und die Dokumentation verschiedener Geburtsparameter, wie beispielsweise das Geburtsgewicht des Neugeborenen, der APGAR Score oder der Nabelschnur pH Wert.

Insgesamt konnten 355 schwangere Frauen in dem genannten Zeitraum in die Studie eingeschlossen werden. Bei 18 % der Patientinnen konnte zum ersten Untersuchungszeitpunkt erhöhte uteroplazentare Widerstände vernommen werden. In den Untersuchungen der uteroplazentaren Widerstände im Zusammenhang mit den verschiedenen Vorerkrankungen fiel auf, dass die untersuchte Kohorte mit einem thromboembolischen Ereignis in der Vorgeschichte, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erhöhte uteroplazentare Widerstände entwickelte. Eine

Thrombophilie als Vorerkrankung zeigte in der durchgeführten Studie keinen signifikanten Zusammenhang zu den pathologisch erhöhten uteroplazentaren Widerständen. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen einer eingeschränkten Plazentaperfusion im ersten Trimenon und der Rechtsherzfunktion in der Studie ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den TAPSE, S' oder Global Strain Werten und den erhöhten uteroplazentaren Widerständen. Der ANOVA Test wies ein Signifikanzniveau von 0,051 auf. Der nicht bestehende Zusammenhang bestätigte sich auch in den Untersuchungen des zweiten und dritten Trimenons.

Die weiteren Forschungen könnten sich vor allem auf die Rechtsherzfunktion im Zusammenhang mit der Präeklampsie, sowie die folgenden Monate bis Jahre nach Manifestation der Erkrankung beziehen. Verschiedene Studien beschreiben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, beispielsweise im Rahmen einer chronisch arteriellen Hypertonie nach Manifestation der Präeklampsie, sodass Untersuchungen zu dem Zeitraum vielversprechend erscheinen.

5.2 Die englischsprachige Zusammenfassung

Pregnancy-induced hypertensive disorder, preeclampsia, has been the subject of current research for many years. Due to the association between preeclampsia and cardiac dysfunction, which has already been demonstrated by several studies, as well as the increased risk of chronic arterial hypertension in the course after manifestation of preeclampsia, there is an urgent need for research on the cardioplacental axis. Aimed studies on the right ventricular function should be performed, because the research status of the association is expandable. Therefore, the aim of this study was to investigate the relationship between the pathological placental perfusion and the right heart function.

For this purpose, pregnant women were recruited at presentation in prenatal diagnostics at the University Hospital Giessen/ Marburg in the period from 2017 to 2019. After consenting to participate in the study, the initial medical history, gynecological sonographic examination, and subsequently the echocardiographic examination were performed in the pneumology outpatient clinic. The main focus of the examinations was the assessment of placental perfusion by means of the resistance parameters in the

uterine arteries RI and PI, as well as the assessment of right heart function by means of the TAPSE, S' and Strain values. The examinations were performed at three different time points in pregnancy. Postpartum, further echocardiographic examination and documentation of various birth parameters, such as neonatal birth weight, APGAR score, and umbilical cord pH value, were performed.

In total, 355 pregnant women could be included in the study during the mentioned period. Among 18 % of the patients, increased uteroplacental resistance could be heard at the time of examination. In the studies of uteroplacental resistances in relation to the different previous diseases, it was noticeable that the cohort we studied with a history of a thromboembolic event, was more likely to develop increased uteroplacental resistances. Thrombophilia as a pre-existing condition did not show a significant association with pathologically increased uteroplacental resistances in the study we performed. Examination of the association between inadequate placental perfusion in the first trimester and right ventricular function showed that there was no significant association between TAPSE, S' or global strain values and the increased uteroplacental resistances in our study. The ANOVA test showed a significance level of 0.051. The nonexistent association was also confirmed in the second and third trimester studies.

The further research could relate mainly to the right heart function in the context of preeclampsia, as well as the following months to years after the manifestation of the disease. Various studies describe an increased cardiovascular risk, for example in the context of chronic arterial hypertension after the manifestation of preeclampsia, so that investigations into this period appear promising.

6 Literaturverzeichnis

1. Andersen S, N.-K. J. (08. Januar 2019). Right Ventricular Fibrosis. *Circulation* , S. 269- 285.
2. Ashton SV, W. G. (2005). Uterine Spiral Artery Remodeling Involves Endothelial Apoptosis Induced by Extravillous Trophoblasts Through Fas/FasL Interactions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 25 , S. 102- 108.
3. B., T. (2018). Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* , S. 714- 717.
4. Badagliacca R, P. R. (2015). Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: adaptive versus maladaptive morphology. *Heart Lung Transplantation* , S. 395- 403.
5. Behrends J, B. J. (2012). *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Thieme.
6. Borges VTM, Z. S.-V. (2018). Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* , S. 519- 523.
7. Carnevale D, C. G. (20. September 2011). Placental Growth Factor Regulates Cardiac Inflammation Through the Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-3/Tumor Necrosis Factor- α -Converting Enzyme Axis: Crucial Role for Adaptive Cardiac Remodeling During Cardiac Pressure Overload. *Circulation* , S. 1337- 1350.
8. DC, C. (8. Dezember 2017). Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders* , S. 1- 6.
9. *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*. (März 2019). Abgerufen am 24. September 2022 von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf
10. Fraser R, W. G. (21. April 2015). Decidual natural killer cells regulate vessel stability: implications for impaired spiral artery remodelling. *Journal of Reproductive Immunology* , S. 54- 60.
11. Fraser R, W. G. (18. Juli 2012). Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies. *Journal of Pathology* , S. 322-332.
12. Fu, Q. (2018). Hemodynamic and Electrocardiographic Aspects of Uncomplicated Singleton Pregnancy. *Adv Exp Med Biol*.
13. G, H. (2018). *Innere Medizin* . Köln: Herold.

14. George J. Chrystal, P. P. (Januar 2018). Right Ventricular Perfusion. *Anesthesiology* , S. 202- 218.
15. Graham J. Burton, A. L. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions B* , 370.
16. Harris LK, K. R. (05. November 2006). Invasive Throphoblasts Stimulate Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis by a Fas Ligand- Dependent Mechanism. *The American Journal of Pathology* , S. 1863-1874.
17. Hodel M, B. P. (14. August 2019). sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Disease Markers* , S. 1- 10.
18. Hutter J, H. A. (25. Juli 2019). Perfusion and apparent oxygenation in the human placenta (PERFOX). *Magnetic Resonance in Medicine* , S. 549- 560.
19. Jaïs X, O. K. (2012). Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era . *Eur Respir J* , S. 881- 885.
20. Kannan A, P. C. (2014). Role of Strain Imaging in right Heart Disease: A Comprehensive Review. *J Clin Med Res.* , S. 309- 313.
21. Kristi L. Watterberg, S. A.-S. (Oktober 2015). The Apgar Score. *Pediatrics* , S. 819- 822.
22. Lopez-Jaramillo P, B. J.-Q.-L. (19. Dezember 2018). Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms.
23. Melchiorre K, S. G. (27. November 2012). Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre eclampsia: a prospective study. *BJOG* , S. 496- 504.
24. Melchiorre K, S. R. (2014). Cardiovascular implications in preeclampsia: An Overview. *Circulation* , S. 703- 714.
25. Melchiorre K, S. R. (2016). Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy. . *Hypertension* , S. 754- 762.
26. Pedrinelli R, D. G. (Februar 2009). Systemic hypertension and the right-sided cardiovascular system: a review of the available evidence. *J Cardiovasc Med* , S. 115- 121.
27. Peter Franzkowiak, K. H. (19. Mai 2022). *leitbegriffe.bzga.de*. Abgerufen am 25. September 2022 von *leitbegriffe.bzga.de*: <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheit/>
28. Ridder A, G. V. (01. Juli 2019). Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Throphoblast Function. *International Journal of Molecular Sciences* , S. 1-14.

29. Ryan JJ, A. S. (20. Juni 2014). The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ. Res.* , S. 176- 188.
30. Schott C. (2018). *Endspurt Klinik Pädiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
31. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg. (kein Datum). *Spektrum*. Abgerufen am 16. März 2023 von Lexikon der Biologie:
<https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/embryo/20980>
32. Tello K, G. H. (17. Mai 2019). Right ventricular function in pulmonary (arterial) hypertension. *Herz* , S. 509- 516.
33. Thilaganathan B, K. E. (März 2019). Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension* , S. 522- 531.
34. Ulfing N. (2009). *Kurzlehrbuch Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
35. Voelkel NF, Q. R. (2006). Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* , S. 1883- 1891.
36. Wikenshoff U., K. I. (2016). *Handbuch der Echokardiografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
37. Wong YY, R. G. (2011). Right Ventricular Failure in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Is Associated With Inefficient Myocardial Oxygen Utilization. *Circ Heart Fail* , S. 700- 706.
38. Zakaria S., M. M. (2018). Acute Cardiac Effects of Severe Pre Eclampsia. *Journal of American College of Cardiology* , 1 - 11.
39. Zaky A.F., F. M. (2021). Noninvasive Assessment of Right Ventricle Function and Pulmonary Artery Pressure Using Transthoracic Echocardiography in Women With Pre-Eclampsia: An Exploratory Study. *Cureus* , 1- 12.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fasst die Häufigkeiten der in der ersten Zeile stehenden Erkrankungen zusammen. Dabei steht 0 für nicht daran erkrankt und 1 für erkrankt..... 31

Tabelle 2: Fasst die Häufigkeiten der in der ersten Zeile stehenden Erkrankungen zusammen. Dabei steht 0 für nicht daran erkrankt und 1 für erkrankt..... 32

Tabelle 3: Fasst die Häufigkeiten der linksseitig stehenden Erkrankungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zusammen. Die Untersuchungszeitpunkte werden gegliedert in 0 – beschreibt den Teil der Patienten die an keiner durch die Schwangerschaft induzierten Erkrankung leiden, 1 hingegen schon. Zu den Erkrankungen sind jeweils die Patientenzahlen, als absolute Zahl und Prozentzahl angegeben..... 33

Tabelle 4: Darstellung der Häufigkeiten zur Gesundheit der Feten bzw. Embryonen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Hierbei steht 0 für erkrankt und 1 für gesund..... 34

Tabelle 5: Darstellung der Anzahl der Probandinnen mit erhöhten uteroplazentaren Widerständen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Hierbei steht die 0 – für keine erhöhten Widerstände, 1 – linksseitig erhöhte Widerstände, 2- rechtsseitig erhöhte Widerstände, 3- beidseits erhöhte Widerstände. 34- 35

Tabelle 6: Darstellung der absoluten Zahlen und Häufigkeiten des Notchings zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. 0 steht für kein Notching, 1 hingegen, für das Vorhandensein eines Notchings. 35

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – gesund. 40

Tabelle 8: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum

ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt. .41

Tabelle 9: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund. 42

Tabelle 10: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt. .42 - 43

Tabelle 11: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte – nicht gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund. 43

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den Vorerkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile steht 0 – nicht erkrankt, 1 – an der Krankheit erkrankt. .44

Tabelle 13: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen der Mutter zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt. 45

Tabelle 14: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierte

Erkrankungen der Mutter zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt.45- 46

Tabelle 15: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu den schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen der Mutter zum dritten Untersuchungszeitpunkt. Linksseitig sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der oberen Zeile steht 0 – nicht erkrankt bzw. in der ersten Spalte - gesund, 1 – an der Krankheit erkrankt bzw. in der ersten Spalte – an einer schwangerschaftsinduzierten Erkrankung erkrankt. 46

Tabelle 16: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu der Gesundheit des Kindes zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Die Erste Zeile sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der linken Spalte steht 0 – erkrankt, 1 – gesund..... 47

Tabelle 17: Die Tabelle zeigt die absoluten und Prozentzahlen der erhöhten uteroplazentaren Widerstände in Abhängigkeit zu dem Nikotinkonsum der Mutter zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Die Erste Spalte sind die uteroplazentaren Widerstände mit 0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht dargestellt. In der ersten Zeile wird der Nikotinkonsum mit 0 – Nichtraucherin und 1 – Raucherin beschrieben.48- 49

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt den groben Einfluss der Präeklampsie auf das Herz unterteilt in Auswirkungen auf das linke und rechte Herz modifiziert nach der Studie „Acute Cardiac Effects of Severe Pre- Eclampsia S.8.	2
Abbildung 2: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Plazenta modifiziert nach dem Kurzlehrbuch Embryologie von Norbert Ulfig, 2. Auflage Abbildung 2.24....	4
Abbildung 3: Die Abbildung zeigt den schematischen Aufbau der Plazenta, sowie den Einfluss der Trophoblastzellen und der NK Zellen auf das Remodeling modifiziert nach dem Kurzlehrbuch Embryologie von Norbert Ulfig, 2. Auflage Abbildung 2.24.	8
Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs des BMIs mit den erhöhten Pulsatilitätsindizes.	36
Abbildung 5: Whiskar Blot der rechten Pulsatilitätsindizes in Abhängigkeit zur Gesundheit der Mutter. Die 0 steht für nicht gesund, die 1 für gesund.	37
Abbildung 6: Whiskar Blot der linken Pulsatilitätsindizes in Abhängigkeit zur Gesundheit der Mutter. Die 0 steht für nicht gesund, die 1 für gesund.	38
Abbildung 7: Darstellung des linken Pulsatilitätsindex zum Untersuchungszeitpunkt 2 im Verhältnis zum Gestationsdiabetes (0 - kein Gestationsdiabetes; 1- an einem Gestationsdiabetes erkrankt).	39
Abbildung 8: Darstellung des rechten Pulsatilitätsindex zum Untersuchungszeitpunkt 2 im Verhältnis zum Gestationsdiabetes (0 - kein Gestationsdiabetes; 1- an einem Gestationsdiabetes erkrankt).	39
Abbildung 9: Darstellung der erhöhten uteroplazentaren Widerstände (0 - keine erhöhten Widerstände, 1 - linksseitig erhöht, 2 - rechtsseitig erhöhte, 3 - beidseits erhöht) im Bezug zum Geburtsgewicht.	48
Abbildung 10: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.	49

Abbildung 11: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.....	50
Abbildung 12: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im ersten Schwangerschaftstrimenon.....	50
Abbildung 13: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.....	51
Abbildung 14: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.	52
Abbildung 15: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im zweiten Schwangerschaftstrimenon.....	52
Abbildung 16: Darstellung der Rechtsherzfunktion, mithilfe des Global Strain Werts in Bezug zu den erhöhten uteroplazentaren Widerständen zum Zeitpunkt des zweiten Trimenons (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) unter der Voraussetzung, dass die Mutter an einer Erkrankung leidet.	53
Abbildung 17: Darstellung der Rechtsherzfunktion anhand des Global Strain Werts in Bezug zu den erhöhten uteroplazentaren Widerständen zum Zeitpunkt des zweiten Trimenons (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) unter der Voraussetzung, dass die Mutter gesund ist.	54
Abbildung 18: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters TAPSE bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon.	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters S' bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon. 55

Abbildung 20: Darstellung der Rechtsherzfunktion mithilfe des Parameters Global Strain bezogen auf die uteroplazentaren Widerstände (0 – nicht erhöht, 1 – linksseitig erhöht, 2 – rechtsseitig erhöht, 3 – beidseits erhöht) im dritten Schwangerschaftstrimenon..... 56

9 Anhang

9.1 Aufklärung

EVA – eine Studie über das rechte Herz in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie bitten, an unserer Studie teilzunehmen. Nachfolgend geben wir einen kurzen Überblick, worum es geht und was Sie dazu beitragen können. Weitere Details erfahren Sie in der Aufklärung.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt

Es ist nicht viel über die Veränderungen des rechten Teils des Herzens während der Schwangerschaft bekannt. Wir wollen dazu Informationen sammeln und damit über die Schwangerschaft mehr Wissen schaffen. Eine der am besten geeigneten Methoden zur Untersuchung des Herzens ist die Echokardiographie (Herz-Ultraschall).

2. Vor und Nachteile

Die Studie ist freiwillig, Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden, ohne daß Ihnen daraus Nachteile entstehen. Leider können wir Ihnen auch keine Aufwandsentschädigung anbieten.

Allerdings wird Ihnen im Laufe und nach der Schwangerschaft insgesamt viermal eine Herzultraschall-Untersuchung angeboten. In jeder unserer echokardiographischen Untersuchungen wird die Pumpfunktion des Herzens und die Funktion und Dichtigkeit der Herzklappen untersucht.

Die Untersuchung dauert inkl. Wartezeit ca. 30min und findet in unserer Lungen-Ambulanz statt. Risiken oder eine gesundheitliche Belastung durch Ultraschall sind nicht bekannt, auch Ihr Gynäkologe setzt zur Untersuchung Ihres ungeborenen Kindes Ultraschall ein.

Für die 4. Untersuchung nehmen wir circa Vierteljahr nach Entbindung Kontakt mit Ihnen auf und vereinbaren einen Termin nach Ihren Wünschen.

4. An wen wende ich mich bei Fragen?

Die Mitarbeiter der Pneumologie und der Frauenheilkunde stehen jederzeit für Fragen zur Verfügung.

PRÜFSTELLE: ABTEILUNGEN FÜR GYNÄKOLOGIE UND INNERE MEDIZIN
UNIKLINIK GIEßEN UND MARBURG STANDORT GIEßEN
KLINIKSTR. 32, 33 IN 35392 GIEßEN
TELEFON: 0641 985 57043

Prüfärzte: G. Bunniger, Dr. med. K. Tello, Dr. med. N. Sommer, Dr. med. M. Richter, Dr. med. Frank Oehmke, Malena Götte, Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner, PD Dr. med. Christian Enzensberger

Titel der Studie
Das Rechte Herz in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Patientin

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse zu sichern, zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Durchführung erfolgt in der Uniklinik Gießen; es sollen insgesamt ungefähr 1000 Frauen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Universitätsklinik Gießen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

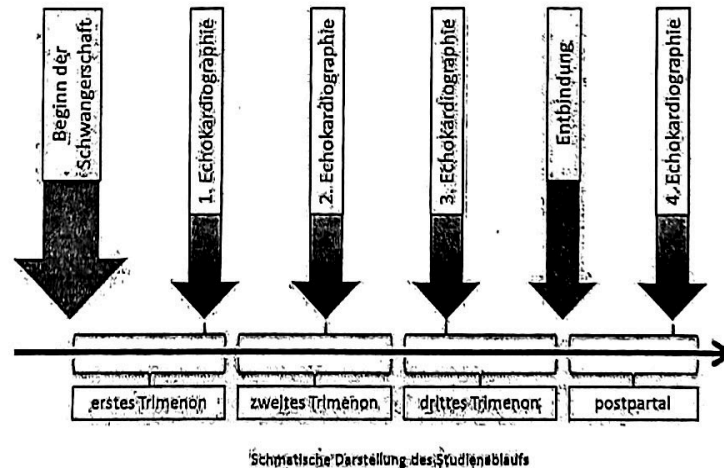
Bei einer echokardiographischen Untersuchung (Herzultraschall) wird eine ganze Reihe an Meßwerten erhoben, exemplarisch seien z.B. die Größe der einzelnen Kammern ihre Beweglichkeit und ihre Wanddicke genannt. Die Einteilung in pathologische (kranke) und physiologische (gesunde) Werte erfolgte früher oft allein durch den Untersucher und seine Erfahrung. Zunehmend werden Untersuchungen standardisiert, durch die Veröffentlichung vieler Untersuchungsergebnisse kann man Normwerte für gesunde Personen definieren. Für den einzelnen Untersucher ist es nun einfacher, zwischen physiologisch, grenzwertig und pathologisch zu unterscheiden. Allerdings können zwischen Untergruppen von Patienten große Unterschiede herrschen, so spielen die Körpergröße und das Geschlecht eine herausragende Rolle, heute weiß man, daß auch viele andere Parameter (z.B. das Lebensalter oder die Ethnizität) mehr oder weniger relevant sind.

Im Rahmen einer Schwangerschaft treten gravierende Veränderungen im Körper einer Frau auf, unter anderem nimmt das Blutvolumen um ca. 50% zu. Es ist also zu erwarten, daß die Normwerte gleichaltriger, non-gravider (nicht schwangerer) Frauen nicht ohne weiteres übertragbar sind. Wir möchten daher für diese Gruppe Normwerte, insbesondere für das

rechte Herz etablieren, damit Erkrankungen desselben oder des nachfolgenden Lungenkreislaufes besser erkannt werden können. Da viele Lungenerkrankungen Auswirkungen auf das rechte Herz haben, besteht in der Pneumologie (Lungenheilkunde) große Fachkenntnis in der echokardiographischen Untersuchung des rechten Herzens.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird Ihre Anamnese (Krankengeschichte) erhoben, ob Sie vollständig gesund sind, an chronischen Erkrankungen oder an schwangerschaftsspezifischen Beschwerden leiden. **In jedem Fall ist eine Teilnahme an der Studie möglich.** Sollten Sie sich zur Teilnahme entscheiden, findet einmal pro Trimenon („Schwangerschaftsdrittel“) und nach Entbindung eine echokardiographische Untersuchung in unserer Ambulanz für pulmonale Hypertonie. Zur Untersuchung muß der Oberkörper vollständig entblößt werden, der zeitliche Aufwand beträgt ungefähr 30min pro Untersuchung inkl. Wartezeit. In der Regel werden Sie bei der Untersuchung in unserer Ambulanz den Nicht-Studienpatienten vorgezogen, sodaß die Wartezeit so gering wie möglich gehalten wird.



3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Durch die Teilnahme an dieser Studie werden Sie vier echokardiographische Untersuchungen bekommen, in welchen jeweils die Pumpfunktion des rechten Teils Ihres Herzens und die Funktion und Dichtigkeit der Herzklappen untersucht wird. Auch Defekte von Vorhof- und Herzscheidewand können bei Ihnen (nicht bei Ihrem ungeborenen Kind) ausgeschlossen oder diagnostiziert werden.



4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Risiken durch Herzultraschall sind bislang nicht bekannt, auch Ihr Gynäkologe setzt zur Untersuchung Ihres ungeborenen Kindes Ultraschall ein.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

An dieser Klinischen Studie darf grundsätzlich jede schwangere Patientin ab 18 Jahren teilnehmen.
Ausgeschlossen werden Patientinnen, die aufgrund körperlicher Konstitution nicht adäquat echokardiographisch untersuchbar sind (z.B. Adipositas, Thoraxdeformitäten).

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Fahrtkosten können im Rahmen dieser Studie nicht erstattet werden.

7. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Schwangerschaftsabbruch
- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Am Ende der Studie werden die Daten statistisch ausgewertet, das bedeutet, alle Angaben werden in ein Register aufgenommen und dann unter verschiedenen Gesichtspunkten sortiert (Gesunde/krank Schwangere, gesundes/krankes Kind) und ausgewertet.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

- Prüfstelle:** Abteilung Pneumologie und Intensivmedizin der Medizinischen Klinik II
Uniklinik Gießen und Marburg, Standort Gießen
Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Telefon: 0641 985 57043
- Prüfärzte:** G. Bunniger, Dr. med. K. Tello, Dr. med. N. Sommer, Dr. med. M. Richter,
Dr. med. Frank Oehmke, Malena Götte, Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner,
PD Dr. med. Christian Enzensberger

**Titel der Studie
Das Rechte Herz in der Schwangerschaft**

Einwilligungserklärung

.....
Name der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am

Teilnehmer-Nr.

.....
Anschrift der Patientin in Druckbuchstaben

.....
Telefonnummer der Patientin (Mobil oder Festnetz)

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass Ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Uniklinik Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen (Dr. med. Dr. H. Gall, Dr. med. K. Tello, G. Bunniger) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich freiwillig bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe Ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name der Patientin in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift der Patientin

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden Prüfarztes/der Prüfarztin

10 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzuverlässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/ Datum

Unterschrift

11 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Axt - Fliedner, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen bedanken.

Frau Dr. Götte danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Dr. Gall bedanken, der mich ebenfalls in der Umsetzung der Arbeit, insbesondere bei der Statistik enorm unterstützt hat.

Bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Partner möchte ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der Arbeit an der Dissertation bedanken.