



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

17 Maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft

Thorsten Fischer, Dieter Grab, Thomas Grubert, Peer Hantschmann, Franz Kainer, Ralph Kästner, Christina Kentenich, Walter Klockenbusch, Frank Lammert, Frank Louwen, Ioannis Mylonas, Stephanie Pildner von Steinburg, Werner Rath, Ute M. Schäfer-Graf, Ekkehard Schleußner, Ralf Schmitz, Heinrich Otto Steitz und Stefan Verlohren

17.1 Emesis und Hyperemesis gravidarum	350	17.5 Gestationsdiabetes (GDM)	394
<i>Ioannis Mylonas</i>		<i>Ute Schäfer-Graf und Franz Kainer</i>	
17.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Präeklampsie	359	17.6 Herzerkrankungen	404
<i>Stefan Verlohren</i>		<i>Franz Kainer</i>	
17.2.1 Präeklampsie	359	17.6.1 Rheumatische Herzerkrankungen	410
17.2.2 HELLP-Syndrom	373	17.6.2 Herzklappenerkrankungen	411
17.2.3 Eklampsie	373	17.6.3 Herzfehlbildungen	412
17.3 Thromboembolie	375	17.6.4 Erworbene Herzerkrankungen	413
<i>Frank Louwen</i>		17.7 Entzündliche Lungenerkrankungen in der Schwangerschaft	414
17.4 Typ-1- und -2-Diabetes und Schwangerschaft	381	<i>Thomas Grubert</i>	
17.4.1 Präkonzeptionelle Betreuung	381	17.7.1 Pneumonien	414
17.4.2 Spätkomplikationen – Management präkonzeptionell und während der Schwangerschaft	382	17.7.2 Tuberkulose	422
17.4.3 Stoffwechseleinstellung in der Schwangerschaft	385	17.8 Schilddrüsenerkrankung und Schwangerschaft	424
17.4.4 Stoffwechselentgleisung – ketoazidotisches Koma	386	<i>Christina Kentenich und Franz Kainer</i>	
17.4.5 Risiken für Mutter und Kind	387	17.8.1 Veränderungen während der Schwangerschaft	424
17.4.6 Geburtshilfliches Vorgehen	391	17.8.2 Transiente Gestationshyperthyreose	425
17.4.7 Wochenbett und Stillzeit	392	17.8.3 Hyperthyreose	425
17.4.8 Diabetesrisiko der Kinder	393	17.8.4 Basedow-Krankheit	426
17.4.9 Kontrazeption bei Diabetikerinnen	394	17.8.5 Hypothyreose	428
		17.8.6 Kongenitale Hypothyreose	429
		17.8.7 Post-partum-Thyreoiditis	430
		17.8.8 Wochenbett und Stillzeit	430

17.9	Nierenerkrankungen <i>Thorsten Fischer</i>	430	17.11	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen <i>Ioannis Mylonas und Franz Kainer</i>	472
17.9.1	Renale Infektionen, Zystitis	434	17.12	Neurologische Erkrankungen in der Schwangerschaft <i>Franz Kainer</i>	488
17.9.2	Nephrotisches Syndrom	435	17.12.1	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	488
17.9.3	Akutes Nierenversagen	436	17.12.2	Karpaltunnelsyndrom	493
17.9.4	Chronische Niereninsuffizienz	437	17.12.3	Restless-Legs-Syndrom (RLS)	494
17.9.5	Nierenzysten und Zystennieren	439	17.12.4	Meralgia paraesthetica, Inguinaltunnelsyndrom	495
17.9.6	Nephrolithiasis	440	17.12.5	Myasthenia gravis	495
17.9.7	Lupusnephritis	441	17.12.6	Multiple Sklerose	497
17.9.8	Thrombotische Mikroan- giopathie der Niere	442	17.12.7	Epilepsie	499
17.9.9	Dialyse und Schwangerschaft	444	17.12.8	Sheehan-Syndrom	502
17.9.10	Schwangerschaft nach Nierentransplantation	446	17.12.9	Zerebrale Tumoren	503
17.9.11	Postpartale Nachsorge bei Proteinurie	449	17.12.10	Migräne	504
17.10	Lebererkrankungen <i>Frank Lammert und Werner Rath</i>	450	17.13	Psychiatrische Erkrankungen in der Schwangerschaft <i>Ralph Kästner</i>	505
17.10.1	Intrahepatische Schwanger- schaftscholestase	450	17.13.1	Depression	507
17.10.2	HELLP-Syndrom	454	17.13.2	Psychotische Erkrankungen	508
17.10.3	Akute Schwanger- schaftsfettleber	457	17.13.3	Notfälle	510
17.10.4	Leberfunktionsstörung bei Hyperemesis gravidarum	459	17.13.4	Wochenbett	512
17.10.5	Virushepatitis	459	17.14	Orthopädische Erkrankungen <i>Franz Kainer</i>	512
17.10.6	Autoimmunhepatitis	463	17.14.1	Beckenringlockerung	512
17.10.7	Primär biliäre Cholangitis	464	17.14.2	Rückenschmerzen, Bandscheibenvorfall	513
17.10.8	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	464	17.15	Chirurgische Erkrankungen <i>Ralf Schmitz und Walter Klockenbusch</i>	514
17.10.9	Wilson-Krankheit	465	17.15.1	Appendizitis	514
17.10.10	Hämochromatose	466	17.15.2	Cholezystitis	516
17.10.11	Leberzirrhose und portale Hypertension	467	17.15.3	Ileus	518
17.10.12	Schwangerschaft nach Lebertransplantation	468	17.15.4	Hernien	521
17.10.13	Gallensteine	471			

17.16 Adipositas	523	17.19.3 Systemischer Lupus erythematoses	550
<i>Ute M. Schäfer-Graf</i>			
17.16.1 Maternale Begleiterkrankungen	523	17.19.4 Schwangerschaften beim Vorliegen von Autoantikörpern	552
17.16.2 Maternale Komplikationen	524	17.19.5 Medikamentöse Therapieoptionen	554
17.16.3 Fetale Komplikationen	526	17.20 Hämatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft	558
17.16.4 Entbindung und Wochenbett	530	<i>Ekkehard Schleußner</i>	
17.16.5 Schwangerschaft nach bariatrischer Operation	530	17.20.1 Anämie	558
17.17 Unfallverletzungen in der Schwangerschaft	532	17.20.2 Thrombozytopenie	563
<i>Franz Kainer</i>		17.20.3 Von-Willebrand-Syndrom	570
17.17.1 Bauchtrauma	532	17.20.4 Evidenzbasierte Medizin, Leitlinien	575
17.17.2 Frakturen	533	17.21 Karzinom und Schwangerschaft	575
17.17.3 Polytrauma	533	<i>Dieter Grab</i>	
17.18 Hauterkrankungen in der Schwangerschaft	534	17.21.1 Mammakarzinom	575
<i>Peer Hantschmann</i>		17.21.2 Ovarialkarzinom	580
17.18.1 Physiologische Veränderungen	534	17.21.3 Zervixkarzinom	582
17.18.2 Dermatosen und Schwangerschaft	537	17.22 Sonografie bei „akutem Abdomen“	587
17.18.3 Schwangerschafts-spezifische Dermatosen	539	<i>Heinrich-Otto Steitz</i>	
17.18.4 Therapeutische Grundsätze bei Dermatosen in der Schwangerschaft	543	17.22.1 Stellenwert der Sonografie	588
17.19 Autoimmunerkrankheiten	544	17.22.2 Chirurgisch relevante Differenzialdiagnosen	591
<i>Stephanie Pildner von Steinburg</i>			
17.19.1 Rheumatoide Arthritis	545		
17.19.2 Seronegative Spondylarthritiden	548		

17.1 Emesis und Hyperemesis gravidarum

Ioannis Mylonas

Definition

- **Emesis gravidarum:** Schwangerschaftsbedingte Übelkeit mit Erbrechen, jedoch ohne Krankheitsgefühl und Beeinträchtigung des Wohlbefindens
- **Hyperemesis gravidarum** (Synonyme: übermäßiges Erbrechen während der Schwangerschaft, Frühgestose) ist persistierendes Erbrechen mit einer Frequenz $> 5 \times/d$, einer Gewichtsabnahme $> 5\%$ und erschwerter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Hyperemesis gravidarum wird auch als ein pernizioses Erbrechen während der Schwangerschaft mit Dehydratation, Azidose durch mangelnde Nahrungsaufnahme, Alkalose durch HCl-Verlust und Hypokaliämie definiert.

Schweregrade

- **Grad I:** starkes Krankheitsgefühl ohne Stoffwechsellentgleisung
- **Grad II:** Krankheitsgefühl mit Stoffwechsellentgleisung, Dehydratation und Elektrolytentgleisung.

Epidemiologie

Häufigkeit: Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft ist ein häufiges Phänomen, das ca. 50–90 % aller schwangeren Frauen betrifft:

- Ca. 2 % mit isolierter morgendlicher Übelkeit
- $> 80\%$ mit einer über den ganzen Tag verteilten Symptomatik

I. d. R. sistieren Übelkeit und Erbrechen in den ersten 20 SSW, wobei in bis zu 20 % die Symptome über die gesamte Gravidität anhalten.

Inzidenz: Die Inzidenz der Hyperemesis gravidarum liegt weltweit bei 1–2 %, wobei regionale, soziale und zeitliche Unterschiede bestehen. Obwohl das Auftreten einer Hyperemesis mittlerweile eine Seltenheit darstellt, ist sowohl der klinische als auch der sozioökonomische Aspekt von extremer Bedeutung.

Ätiologie und Pathophysiologie Die Ätiologie einer Emesis und Hyperemesis gravidarum ist noch weitgehend ungeklärt, wobei wahrscheinlich sowohl physiologische als auch psychologische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. Mögliche Ursachen einer Hyperemesis gravidarum sind:

- **Psychosomatische Ursachen:** Als Ursache einer Hyperemesis gravidarum wird oft eine psychosomatische Störung im 1. Trimenon als Übergang zum Elternstatus angesehen. Außerdem tritt sie gehäuft bei Schwangeren mit Stress und emotionalen Anspannungen auf. Obwohl eine Hyperemesis gravidarum vermehrt bei „unreifen, abhängigen, hysterischen, depressiven und verunsicherten“ Frauen auftritt, sind diese Aspekte noch nicht ausreichend untersucht worden. Allerdings wird ein solcher Zusammenhang auch bestritten.
- **Humanes Choriongonadotropin (hCG):** Eine Zusammenhang zwischen Übelkeit, Erbrechen und erhöhter hCG-Produktion wird angenommen, da eine Hyperemesis oft mit Mehrlingsschwangerschaften (▶ 20) und Trophoblasterkr. (▶ 8) (beides mit erhöhter hCG-Konzentration) assoziiert ist. Allerdings konnte dies nicht eindeutig bestätigt werden.
- **Hormone:** Estrogen, Progesteron, adrenale und hypophysäre Hormone wurden ebenfalls als Ursachen einer Hyperemesis vorgeschlagen, wobei zzt. keine ein-

deutigen Hinweise auf eine Beteiligung dieser Hormone in der Pathogenese der Hyperemesis gravidarum vorliegen. Interessant ist, dass die Hyperemesis gravidarum mit einem weiblichen Fetus assoziiert ist, das einen Hinweis für einen erhöhten Estrogenspiegel in utero darstellen könnte.

- **Helicobacter pylori:** Eine chron. Helicobacter-pylori-Infektion könnte ebenfalls für eine Hyperemesis gravidarum verantwortlich sein. Bei 61,8 % der Fälle mit Hyperemesis konnte das Helicobacter-Genom nachgewiesen werden, im Vergleich zur Schwangerengruppe ohne Übelkeit und Erbrechen.
- **Veränderungen der gastrointestinalen Motilität:** Die gastrointestinale Motilität ist während der Schwangerschaft aufgrund von Progesteron eingeschränkt. Auch gastrische Dysrhythmien wurden beobachtet.
- **Hyperthyreose:** Assoziation mit Hyperemesis gravidarum. Während fT_3 und fT_4 im Normbereich waren, zeigte sich eine Verminderung der TSH-Expression. Es wird angenommen, dass eine selbstlimitierende transiente Hyperthyreose in der Hyperemesis gravidarum (THHG) existiert. THHG kann bis zu 18 SSW bestehen und ist nicht therapiebedürftig. Voraussetzung für die Diagnose eines THHG sind:
 - Auffällige serologische Untersuchungen während einer Hyperemesis
 - Keine Überfunktion der Schilddrüse vor der Schwangerschaft
 - Keine klinischen Zeichen einer Hyperthyreose
 - Negativer Antikörpertiter.

Risikofaktoren

- Mögliche Risikofaktoren: u. a. ethnische Zugehörigkeit, Adipositas, Mehrlingsgravität (► Kap. 20), Trophoblasterkr. (► Kap. 8), Hyperemesis gravidarum in vorangegangener Schwangerschaft, Nulliparität
- Metabolische Ursachen: z. B. Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Leberdysfunktion, Störungen des Lipidmetabolismus)
- Ernährungsstörungen: z. B. Bulimie, Anorexie
- Aktuell wird ebenfalls eine genetische Prädisposition diskutiert.

Klinik Die klinischen Symptome sind meist unspezifisch und uncharakteristisch und umfassen übermäßiges, häufiges und ganztägiges Erbrechen, klinische Zeichen einer Exsikkose mit Volumenmangel, Gewichtsabnahme, metabolische Ketoazidose und Ketonämie (obstartiger Mundgeruch), Elektrolytstörungen, Leberaffektionen mit Ikterus, Anstieg der Körpertemperatur, Bewusstseins Einschränkungen bis hin zum Delir.

Diagnostik Bei sehr ausgeprägten Symptomen sollte eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt werden. Neben den klinischen Symptomen sind laborchemische Untersuchungen (► Tab. 17.1) richtungweisend:

- Labordiagnostik: Hämatokrit, Elektrolyte, Transaminasen, Bilirubin, Schilddrüsenwerte
- Urinstatus: Ketonkörper, spezifisches Gewicht, Azidurie
- Sonografie: Bestätigung einer intakten intrauterinen Gravidität und Ausschluss einer Mehrlingsschwangerschaft (► Kap. 20), Trophoblasterkr. (► Kap. 8) und Neoplasien.

Tab. 17.1 Klinik und Laboruntersuchungen bei Hyperemesis gravidarum

Klinik/Symptome	Diagnostik/Befunde
Bestätigung einer intakten intrauterinen Gravidität	Sonografie
Ausschluss von: Mehrlingsschwangerschaft Trophoblasterk. Malignomen	
Exsikkose	Klinisch: trockene Zunge, stehende Hautfalten, Tachykardie, erniedrigter Blutdruck
Foetor ex ore	Ketone im Serum
Gewichtsabnahme	Abnahme von > 5 % des KG
Zentralnervöse Symptome	Klinik, ggf. MRT
Ausschluss weiterer Erkr.	z. B. Gastroenteritis, primärer Hyperthyreoidismus, Pyelonephritis
Urinstatus	Erhöhtes spezifisches Gewicht und Ketonurie
Hämokonzentration	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatokrit und Gesamteiweiß ↑ • Gesamteiweiß ↓ bei katabolen Metabolismus
Elektrolytstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriämie • Hypokaliämie
Metabolische hypochlorämische Alkalose	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust von HCl durch das Erbrechen • Um den Chlorverlust nachzuweisen, 24-h-Urin auf Chlor untersuchen
Transaminasen	GOT; GPT bis zu 200 IU/l erhöht
Hyperthyreote Konstellation	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroxin ↑ • TSH ↓

Differenzialdiagnosen Bei länger anhaltendem Erbrechen differenzialdiagnostische Ursachen in Betracht ziehen (► Tab. 17.2).

Tab. 17.2 Differenzialdiagnose bei anhaltender Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft

Differenzialdiagnose	Wegweisende Diagnostik
Schwangerschaftsassoziiert	
Emesis gravidarum (< 5x/d)	Meist morgens, Verlaufsbeobachtung
Hyperemesis gravidarum (> 5x/d)	Ketonurie, Ketonämie
Präeklampsie (► 17.2)	Prodromalstadium der Eklampsie im 2. und 3. Trimenon
Akute Leberverfettung	Klinik, Serologie, Sonografie
Gastrointestinal	
Gastroenteritis	Klinik, Verlaufsbeobachtung, Stuhlkultur
Hepatitis (► 17.10)	Transaminasenerhöhung
Appendizitis (► 17.15.1)	Frühgravidität: typische Druckschmerzpunkte Spätgravidität: keine typischen Leitsymptome!
Pankreatitis	Klinik, Serologie, Amylase, Lipase
Ileus und Subileus (► 17.15.3)	Klinik, Abdomenleeraufnahme (auch in der Schwangerschaft)

Tab. 17.2 Differenzialdiagnose bei anhaltender Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft (Forts.)

Differenzialdiagnose	Wegweisende Diagnostik
Leber- und Gallenwegserkr. (▶ 17.10)	Serologie, Oberbauchsonografie
Ulcus ventriculi oder duodeni	Gastroskopie
Magenkarzinom	
Zwerchfellhernie	
Urogenital	
Pyelonephritis (▶ 17.9.1)	Klinik, Urinstatus, Kreatinin
Nephrolithiasis (▶ 17.9.6)	Sonografie
Degenerative uterine Myome	Sonografie
Urämie (▶ 17.9.3)	Urinstatus, Kreatinin
Metabolisch	
Diabetische Ketoazidose (▶ 17.4.4)	Klinik, Urinstatus
Porphyrie	Serologie
Morbus Addison	Klinik, Serologie
Hyperthyreose (▶ 17.8.5)	fT ₃ , fT ₄ , TSH Klinik
Neurologisch	
Wernicke-Enzephalopathie	Anamnese, Verlauf, ggf. MRT
Vestibuläre Störungen	Nystagmus, Hörstörung
Korsakow-Psychose	Anamnese, Verlauf
Anamnese, Verlauf	Anamnese
Weitere Ursachen	
Lebensmittelvergiftung	Anamnese
Eisenmedikation	
Arzneimittelvergiftung	

Therapeutische Strategie Übelkeit und Erbrechen in der Frühgravidität sind meist selbstlimitierend und bedürfen häufig nur einer symptomatischen Ther. Die Ther. ist abhängig von der jeweiligen Symptomatik und reicht von einer Nahrungsumstellung bis zur stationären Aufnahme mit totaler parenteraler Ernährung. Sinnvoll ist primär eine ambulante Ernährungsumstellung mit ggf. Zugabe geringer Antiemetika. Bei Hyperemesis gravidarum Grad 2 stationäre Aufnahme und Behandlung (▶ Abb. 17.1).

Ambulante Therapie

Initialer Behandlungsschritt

- Ernährungsberatung mit Wunschkost:
 - Häufige kleine Mahlzeiten und leichte Kost
 - Kohlenhydratreiche und fettarme Nahrungsmittel
- Vermeiden unangenehmer Gerüche, die subjektiv Übelkeit und Erbrechen verursachen können wie z. B. Fleischgeruch (Metzgerei)
- Emotionale Unterstützung und ggf. psychosomatische Betreuung

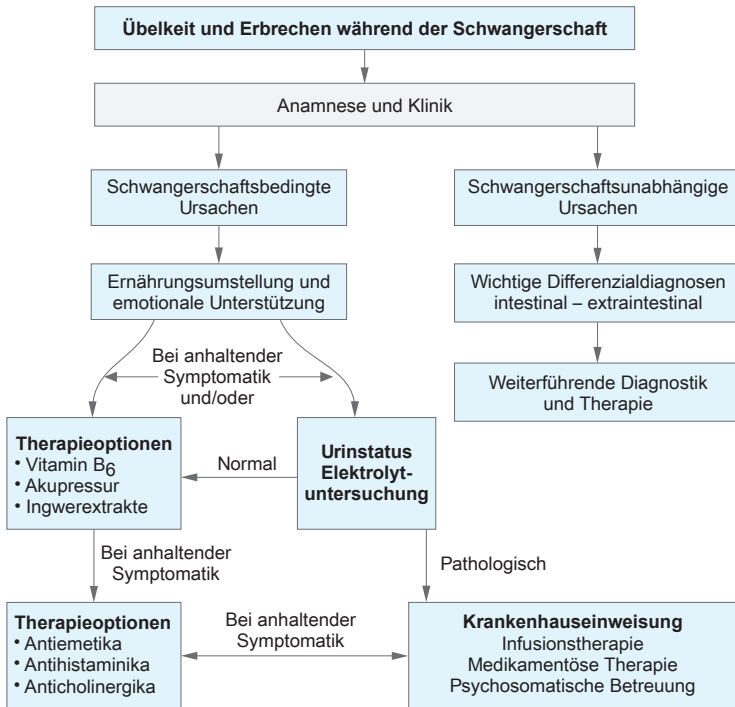


Abb. 17.1 Vorgehen bei Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft [L157]

- Vitamin B₆ (Pyridoxin): Zeigte sich in einigen Studien effektiv im Vergleich zu Placebo für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen schwangerer Frauen. Allerdings zeigen neuere Untersuchungen keinen wesentlichen Effekt. Aufgrund der geringen Datenlage ist noch keine konkrete Empfehlung auszusprechen, aufgrund dieser nicht eindeutig nachgewiesenen Wirksamkeit von einer Anwendung abraten.
- Antihistaminika und Anticholinergika: Antihistaminika und Anticholinergika wie Meclozin, Dimenhydrinat und Diphenhydramin werden primär zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft eingesetzt (► Tab. 17.3). Alle Substanzen zeigten sich effektiver als Placebo in der Behandlung der Emesis und Hyperemesis.
- Weitere niedrig dosierte Antiemetika (bei Bedarf): Ondansetron und Promethazin bei schwerer Hyperemesis gravidarum (► Tab. 17.3). Ondansetron zeigt im Vergleich zu Doxylamin, Pyridoxin und Metoclopramid eine bessere Wirkung und weniger NW bei der Behandlung. Obwohl Ondansetron sich als sicher bei der Anwendung während der Schwangerschaft gezeigt hat, bleibt es allerdings aufgrund der noch geringen Datenlage nur ein Antiemetikum der zweiten Wahl. Kürzlich wird auch die Gabe von Gabapentin bei einer Hyperemesis gravidarum diskutiert, wobei die derzeitige Datenlage noch so gering ist, dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

- Gastrointestinale Medikamente: Zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität, z. B. Metoclopramid
- Zusätzliche Therapieoptionen
 - **Akupressur:** Akupressur, v. a. am P6-(Neiguan-)Punkt am Handgelenk, wurde ebenfalls zur Ther. vorgeschlagen. Es fehlen noch ausreichende wissenschaftliche Belege.
 - **Ingwerextrakte:** Eine populäre ther. Alternative ist Ingwer [Vutyavanich et al. 2001], das in verschiedenen Darreichungsformen (z. B. Tee) zur Verfügung steht. Ingwerpulver (1 g/d) war effektiver in der Ther. einer Hyperemesis gravidarum als Placebo. Obwohl keine fetalen Malformationen bekannt sind, sind evtl. NW und die optimale Dosis noch nicht bekannt.

Stationäre Therapie Eine stationäre Aufnahme sollte bei schwerer Hyperemesis gravidarum mit Elektrolytentgleisung erfolgen (► Abb. 17.2). Die primäre Behandlung besteht in einer kompletten Nahrungskarenz, Volumen- und Elektrolytsubstitution (mind. 3.000 ml/d), Korrektur des Elektrolythaushalts, Gabe von Vitaminen (► Tab. 17.5) und Antiemetika (► Tab. 17.3) sowie einer parenteralen Gabe von Kohlenhydrat- und Aminosäurelösung (ca. 8.400–10.500 kJ/d) (► Tab. 17.4). Bei den Antiemetika sollten primär bereits bekannte und wirksame Präparate genutzt werden. Bei auftretenden NW sollte die Verabreichung sofort beendet werden.

Eine Ther. sollte erfolgen, bis das Erbrechen sistiert oder seltener als dreimal am Tag auftritt. Ein langsamer Kostwiederaufbau ist anzustreben.

Medikamentöse Ther.:

- Diazepam: Zeigte einen positiven Effekt in der Behandlung der Hyperemesis, wahrscheinlich durch die sedative Komponente
- Kortikoide (z. B. Hydrocortison) können ebenfalls bei therapieresistenter Hyperemesis genutzt werden (► Tab. 17.4). Obwohl Glukokortikoide während der Schwangerschaft als sicher eingestuft werden, zeigte eine Metaanalyse ein gering erhöhtes Risiko einer fetalen Malformation, v. a. während des 1. Trimenons.

Bei persistierender Symptomatik differenzialdiagnostischen Ausschluss relevanter Erkr. durchführen (► Tab. 17.2). Eine kontinuierliche psychosomatische Betreuung und emotionale Unterstützung ist anzustreben [Munch 2002].

Psychotherapeutische Strategie Die Hyperemesis gravidarum gilt als psychosomatische Störung im 1. Trimenon beim Übergang zum Elternstatus [Uexküll et al. 2008].

- Die psychosomatische Exploration und Betreuung beinhaltet primär:
 - Ausführliche Anamnese
 - Reduktion von Erwartungsängsten
 - Abbau negativer Stressbewältigungstechniken
 - Aufbau positiver Stressbewältigungsstrategien
- Großzügige Krankschreibung
- Ein Klinikaufenthalt kann ggf. die Symptome mildern (z. B. neues Umfeld, Vermeidung konfliktbezogener Personen).

Maternale und fetale Prognose Frauen mit einer unkomplizierten Emesis gravidarum haben eine bessere fetale Prognose im Vergleich zum Normalkollektiv, einschließlich einer geringeren Abortneigung, intrauterinen Wachstumsretardierung und Frühgeburtenrate.

Im Gegensatz dazu ist die Hyperemesis gravidarum mit einem vermehrten Auftreten von Ösophagusruptur (starkes Erbrechen), Mallory-Weiß-Sy. (akute Drucker-

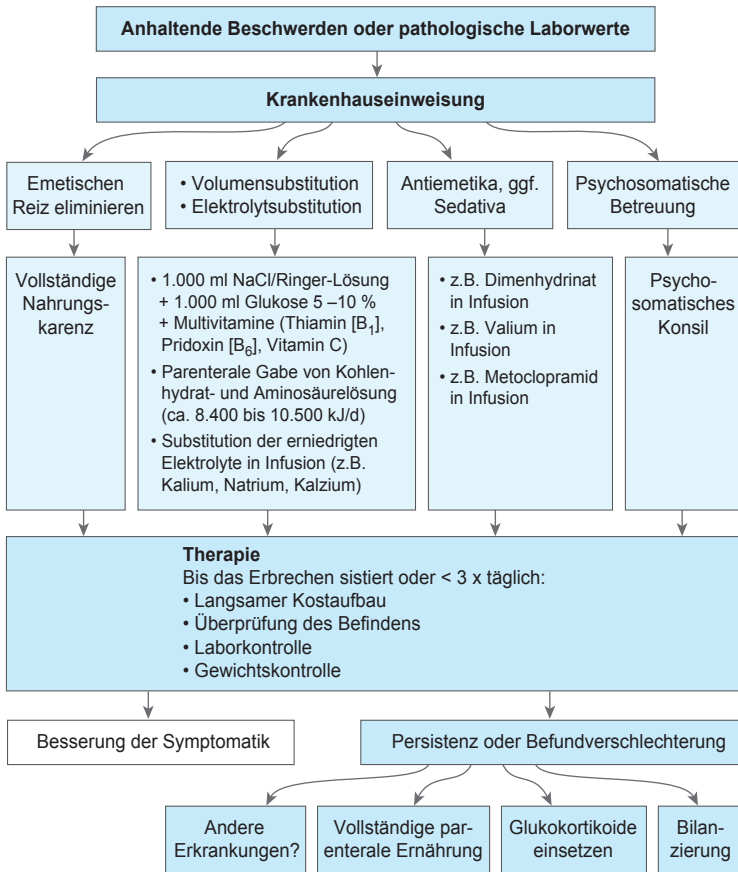


Abb. 17.2 Stationäres Vorgehen bei Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft [nach Mylonas, Gingelmaier und Käiner 2007] [L157]

Tab. 17.3 Antiemetika und ihre Dosierung bei Hyperemesis gravidarum [nach Jueckstock, Kaestner und Mylonas 2010; Mylonas, Gingelmaier und Käiner 2007]

FDA-Kategorie	Wirkstoff	Dosierung
A	Pyridoxin (Vitamin B ₆)	3 x 20 mg/d p. o.
	Doxylamin	Morgens: 12,5 mg p. o. + 10 mg Pyridoxin p. o. Abends: 25 mg (In Deutschland nicht zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen zugelassen)

Tab. 17.3 Antiemetika und ihre Dosierung bei Hyperemesis gravidarum [nach Jueckstock, Kaestner und Mylonas 2010; Mylonas, Gingelmaier und Kainer 2007] (Forts.)

FDA-Kategorie	Wirkstoff	Dosierung
B	Dimenhydrinat	2 x 62 mg/d i. v. 3–4 x 50 mg/d p. o. Supp.: 1–3 x/d
	Diphenhydramin	25–50 mg i. v./p. o. alle 6–8 h
	Meclozin	2–4 x 25–100 mg p. o. Supp.: 1x/d
	Metoclopramid	4 x 10 mg/d p. o.
	Ondansetron	4–8 mg p.o. alle 6–8 h 8 mg i.v. über 15 Min. alle 12 h
C	Promethazin	Bis zu 6 x 12,5–25 mg/d p. o./i. v.
	Prochlorperazin	40–60 mg/d p. o. Reduktion um die Hälfte alle 3 Tage
	Ingwer	Oral (Kekse, Konfekt, Bonbons, Pulver, Tabletten, Kapseln, frischer Ingwer) 1–4 g/D auf mehrere Gaben verteilt

Tab. 17.4 Ther. Maßnahmen bei Hyperemesis gravidarum

Therapeutisches Ziel	Maßnahmen
Therapie	
Elimination des emetischen Reizes	Komplette Nahrungskarenz
Volumensubstitution i. v.	► Tab. 17.5
Elektrolytsubstitution i. v.	Substitution der erniedrigten Elektrolyte in Infusion (z. B. Kalium, Natrium, Kalzium)
Antiemetika i. v.	z. B. Dimenhydrat in Infusion
Ggf. Sedativa	z. B. Diazepam in Infusion
Ggf. Dopaminantagonisten	z. B. Metoclopramid in Infusion
Psychosomatische Betreuung	Psychosomatisches Konsil
Verlauf	
Therapiedauer	<ul style="list-style-type: none"> • Bis das Erbrechen sistiert oder < 3x/d • Langsamer Kostaaufbau • Überprüfung des Befindens • Laborkontrolle • Gewichtskontrolle
Bei Persistenz oder Befundverschlechterung	Differenzialdiagnostischer Ausschluss relevanter Erkr. (► Tab. 17.2)
	Totale parenterale Ernährung
	Bilanzierung
	Einsatz von Glukokortikoiden mit langsamem Dosisabbau Hydrocortison (2 x 100 mg/d) i. v. Prednisolon (40–60 mg) p. o.

Tab. 17.4 Ther. Maßnahmen bei Hyperemesis gravidarum (Forts.)

Therapeutisches Ziel	Maßnahmen
Entlassung	Wenn an 3 aufeinanderfolgenden Tagen kein Erbrechen
Antiemetika nach Bedarf	z. B. Dimenhydrat p. o.
Nahrungsaufnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Auf ca. 6 Mahlzeiten verteilt • Kleine, kohlenhydratreiche Mahlzeiten • Geringere Fettzufuhr
Flüssigkeitszufuhr	Regelmäßig über den Tag verteilt
Psychosomatische Betreuung	
Kurzfristige ambulante Kontrollen	

Tab. 17.5 Empfohlenes Schema zur Vitaminsubstitution bei parenteraler Ernährung (mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Ramsauer und Prof. Dr. K. Vetter, Vivantes Klinikum, Berlin)

Grundinfusion	Zusätze (Tagesdosis)	Laufgeschwindigkeit
Parenterale Ernährung über peripheren Zugang		
500 ml Glukose-Infusion 5 %	200 mg Vitamin B ₁ (Thiaminchlorid) 200 mg Vitamin B ₆ (Pyridoxin) 200 µg Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin) 2.000 mg Vitamin C (Ascorbinsäure)	50 ml/h
Parenterale Ernährung über ZVK		
500 ml Glukose-Infusion 40 %	200 mg Vitamin B ₁ (Thiaminchlorid) 200 mg Vitamin B ₆ (Pyridoxin) 200 µg Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin) 2.000 mg Vitamin C (Ascorbinsäure)	50 ml/h

höhung durch Erbrechen), Pneumothorax, Neuropathie, Präeklampsie sowie fetaler Wachstumsretardierung assoziiert.



Wernike-Enzephalopathie bei Vitamin-B₁-Mangel.

Evidenzbasierte Medizin bei Hyperemesis gravidarum Eine Analyse von 28 randomisierten Studien aus dem Jahr 2003 zur Behandlung einer Hyperemesis gravidarum demonstrierte, dass Antiemetika die Frequenz einer Nausea in der Frühschwangerschaft reduzieren und wirkungsvoller als Placebo sind. Allerdings zeigen einige Medikamente NW (v. a. Müdigkeit) [Jewell und Young 2003].

Pyridoxin (Vitamin B₆), in einer Dosis von 10–25 mg (3×/d), demonstrierte eine höhere Effizienz in der Verringerung der Symptomatik und sollte zu Beginn einer Ther. mit einer niedrigen Dosis begonnen werden [Jewell und Young 2003].

Eine neuere Metaanalyse aus dem Jahr 2010 mit insgesamt 41 randomisierten Studien und einer Gesamtzahl von 5.449 Frauen zeigte, dass die vorhandenen Daten nicht ausreichend sind, um eine Empfehlung abzugeben [Matthews et al. 2015]. So konnte eine Akupressur nicht den Verlauf einer Hyperemesis gravidarum beeinflussen. Ebenfalls zeigte sich eine eingeschränkte Wirksamkeit für Ingwer, wobei von einer solchen Ther. sicher einige Frauen profitieren würden [Matthews et al. 2015]. Ebenfalls konnte nur eine eingeschränkte Wirksamkeit, allenfalls für eine milde Ausprägung der Erkr., von Vitamin B₆ und anderen Antiemetika in der Behandlung von einer Hyperemesis beobachtet werden [Matthews et al. 2015]. Aufgrund der

stark unterschiedlichen Protokolle der untersuchten Studien kann eine ther. Empfehlung zurzeit nicht ausgesprochen werden, wobei weitere prospektive Untersuchungen mit besseren Einschluss- und Therapiekriterien sowie Erfassung des Schwangerschaftsausgangs nötig sind [Matthews et al. 2015].

17.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Präeklampsie

Stefan Verlobren

✓ Hypertensive Schwangerschaftserkr., insbesondere die Präeklampsie, können zu schwerwiegenden Komplikationen bei Mutter und Kind führen. Die bisher einzige kausale Ther. ist die Entbindung → meist prompte und folgenlose Ausheilung bei der Mutter. Allerdings kann diese – in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter – eine erhebliche Frühgeburtlichkeit mit allen daraus resultierenden Folgen für das Neugeborene bedingen. In diesem Interessenkonflikt zwischen Mutter und Kind muss die Entscheidung zwischen konservativem und aktivem Vorgehen immer in Abhängigkeit von Schwangerschaftsalter, fetalem Zustand und maternaler Symptomatik erfolgen [ACOG 2002; DGGG 2014; Roberts et al. 2003].

Definition und Klassifikation

- **Präeklampsie:** Neuauftreten von Hypertonie und Proteinurie nach 20 Schwangerschaftswochen
- **Schwangerschaftshypertonie:** $RR_{\text{sys.}} \geq 140$ mmHg und/oder $RR_{\text{diast.}} \geq 90$ mmHg bei mind. 2 Messungen mit einem Abstand von mind. 4 h. Gemessen nach der 20. SSW. Vor der Schwangerschaft und vor der 20. SSW war der RR normal.
- **Proteinurie:** Goldstandard ist die Messung im 24-h-Sammelurin. Ein Wert von ≥ 300 mg/24 h gilt als path. Falls kein Sammelurin vorliegt, gilt ein Wert von ≥ 30 mg/dl („+1 im U-Stix“) als path. Falsch-positive Werte können durch verstärkten Fluor oder eine Infektion vorgetäuscht werden. Da die Urin-Stix-Bestimmungen nur schlecht mit dem Ausmaß der wirklichen Proteinurie korrelieren, sollte immer eine Bestimmung im 24-Stunden-Sammelurin erfolgen [DGGG 2014].

17.2.1 Präeklampsie

Neue ACOG-Definition der Präeklampsie

In der 2013 erschienen Empfehlung des American College of Obstetricians and Gynecologists kann eine Präeklampsie auch in Abwesenheit von Proteinurie definiert werden, wenn folgende Befunde vorliegen:

- Thrombozytopenie ($\leq 100.000/\mu\text{l}$)
- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $>1,1$ mg/dl)
- Leberwerterhöhung ($>2\times$ Erhöhung über die jeweilige Normbereichsgrenze)
- Lungenödem
- Neurologische Symptome

Die deutschen Leitlinien folgen dieser Einteilung aktuell noch nicht.

Klinische Unterteilung der Präeklampsie

- **Früh einsetzende Präeklampsie** („early onset“): Auftreten einer Präeklampsie bis einschließlich 33+6 SSW
- **Spät einsetzende Präeklampsie** („late onset“): Auftreten der Präeklampsie nach 34+0 SSW
- **Milde Präeklampsie**: Präeklampsie ohne Zeichen einer schweren Präeklampsie
- **Schwere Präeklampsie**: Blutdruck $\geq 160/110$ mmHg
 - Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $\geq 79,6$ $\mu\text{mol/l}$ [entspricht 0,9 mg/dl] oder Oligurie < 500 ml/24 h)
 - Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, persistierende Oberbauchschmerzen)
 - Lungenödem
 - Hämatologische Störungen (Thrombozytopenie $< 100.000/\mu\text{l}$, Hämolyse)
 - Neurologische Symptome (starke Kopfschmerzen, Sehstörungen)
 - Fetale Wachstumsrestriktion (fetales Schätzwert $< 5.$ Perzentil und/oder path. Doppler der A. umbilicalis) [ACOG 2013; DGGG 2014].

Weitere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

- **Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie**: Nach der abgeschlossenen 20. SSW auftretende Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren. **Cave**: In bis zu 46 % der Fälle entwickelt sich aus einer Gestationshypertonie eine leichte und in 9,6 % eine schwere Präeklampsie [Cruz, Gao und Hibbard 2012].
- **Chronische Hypertonie**: präkonzeptionell oder in der ersten Schwangerschaftshälfte (vor der 20. SSW) diagnostizierte Hypertonie $\geq 140/90$ mmHg
- **Pfropfpräeklampsie**: chron. Hypertonie und neu aufgetretene/sich verschlechternde Proteinurie nach der 20. SSW oder Auftreten klinischer oder laborchemischer Merkmale der schweren Präeklampsie (s.o.). **Cave**: In 17–25 % entwickelt sich eine Pfropfpräeklampsie aus einer chron. Hypertonie (50 % davon vor der 34. SSW) [Seely und Ecker 2011].

Epidemiologie Schwangerschaftshypertonien und die Präeklampsie treten bei 2–5 % aller Schwangerschaften auf. Hierbei gibt es starke geografische Variationen. In Westeuropa liegt die Inzidenz bei ca. 2 %.

- In ca. 1,5 % der Fälle eine Late-onset-Präeklampsie nach der 34. SSW mit leichter Ausprägung und nur geringer maternaler und/oder neonataler Morbidität
- In 0,5–1% der Fälle Early-onset-Präeklampsie vor der $< 34.$ SSW mit zahlreichen maternalen und/oder neonatalen Komplikationen [Akolekar et al. 2013; Steegers et al. 2010].

Risikofaktoren (► Tab. 17.6) Die Ätiologie der Präeklampsie steht unter einer multifaktoriellen Kontrolle, genetische Ursachen als solche spielen eine untergeordnete Rolle. Das familiäre Wiederholungsrisiko weist auf eine genetische Komponente hin. Wahrscheinlich tragen multiple Genmutationen oder Genpolymorphismen, die primär mit einer Thrombophilie, Hypertonie oder Arteriosklerose assoziiert sind, zum Phänotyp bei. Die unterschiedliche Prävalenz der Mutationen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen erklärt die unterschiedliche Inzidenz der Präeklampsien. Molekularbiologische Screeningverfahren von differenziell exprimierten Genen bei der Präeklampsie sind bisher ohne konklusive Ergebnisse.

Tab. 17.6 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie

	Faktor		Faktor
Erstgravide	2–3	Jugendliche oder „ältere“ Erstgebärende	2–3
Präeklampsie in vorangegangener Schwangerschaft	Hoch	Thrombophilien	?
Präexistente Hypertonie	4–10	Mutter, Schwester hatte Präeklampsie	4–6
Präexistente Nierenerkr.	Hoch	Große Trophoblastmenge	4
Erhöhter BMI	2–3	SW mit neuem Partner	?
Autoimmunerkr.	4–20		

Pathophysiologie Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Erkr. Die Plazenta spielt eine zentrale Rolle für das Krankheitsgeschehen. Es kann zu einer Präeklampsie ohne Fetus, jedoch nicht ohne Plazenta kommen (z. B. bei Blasenmole) [Alvarez et al. 2002]. Bei der Präeklampsie ist die Trophoblasteninvasion gestört: Im 1. und frühen 2. Trimenon invadiert der fetale Zytotrophoblast in die maternalen Dezidua und Myometrium. Eine zweite Welle der so genannten endovaskulären Trophoblasteninvasion führt zu einer Umwandlung der maternalen Spiralarterien (Remodelling). Der invadierte Zytotrophoblast konvertiert von einem epithelialen zu einem endothelialen Phänotyp (Pseudovaskulogenese), was bei Präeklampsie gestört ist. Es resultiert höchstwahrscheinlich eine Hypoxie-/Ischämie-Situation in der Plazenta [Zhou et al. 1997].

Bei der Präeklampsie findet sich eine körperweite endotheliale Dysfunktion. In der Niere kommt es zu glomerulärer Endotheliose.

Zwei-Phasen-Theorie der Präeklampsie (► Abb. 17.3)

- 1. Phase: Die Folge der misslungenen Trophoblasteninvasion ist eine veränderte Ausschüttung plazentarer Faktoren.
- 2. Phase: Diese Faktoren sind dann mögliche Auslöser der generalisierten endothelialen Dysfunktion und des „maternalen Syndroms“ mit Hypertonie, Proteinurie sowie den möglichen renalen, kardiovaskulären und neurologischen Komplikationen.

Zwei plazentare Faktoren sind mittlerweile gut charakterisiert: die Plazenta produziert bei Präeklampsie erhöhte Spiegel des löslichen Rezeptors „soluble fms-like Tyrosinkinase 1“ (sFlt-1), dessen Serumkonzentration erhöht ist. Die zirkulierenden Serumkonzentrationen von „Placental Growth Factor“ (PlGF), dem von der Plazenta produzierten Analog des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), sind hingegen reduziert [Maynard et al. 2003]. sFlt-1 ist eine alternative Splice-Variante des membranständigen VEGF-Rezeptors-1 (Flt-1). An diesen bindet VEGF und vermittelt proangiogene Signale, die zur Endothelzellhomöostase benötigt werden. sFlt-1 bindet ebenfalls beide Liganden, ohne jedoch die Signale zu transduzieren. sFlt-1 „fängt“ somit VEGF und PlGF und senkt damit deren wirksame Serumspiegel. Die Folge ist eine endotheliale Dysfunktion [Steegers et al. 2010].

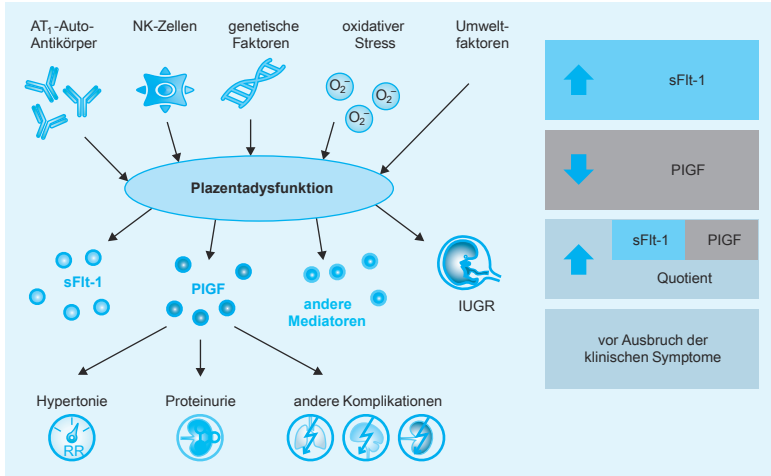


Abb. 17.3 Die Zwei-Phasen-Theorie der Präeklampsie [F874-001]



Die angiogene Dysbalance ist eng mit der Pathophysiologie der Erkr. verknüpft. Die Erkenntnisse über die Bedeutung der vermehrten plazentaren Bildung und Ausschüttung von sFlt-1 und der verringerten zirkulierenden Serumkonzentration für das Krankheitsgeschehen haben in kürzester Zeit zu Serumtests für diese Marker geführt. Die Faktoren lassen sich im zirkulierenden Blut der Mutter bestimmen und können bei Prädiktion, Diagnose und Prognose der Erkr. helfen.

Prädiktion und Prävention

Ersttrimesterscreening auf Präeklampsie

- Analog zum Aneuploidie-Screening hat die Fetal Medicine Foundation London einen Screening-Algorithmus für Präeklampsie zum Zeitpunkt des Ersttrimesterscreenings (11+0 – 13+6 SSW) etabliert. Durch eine Kombination aus mütterlicher Anamnese, der Messung des arteriellen Mitteldrucks, der Messung des beidseitigen uterinen Dopplers sowie der Bestimmung der Serummarker PAPP-A und PlGF ist es möglich, eine Detektionsrate einer frühen Präeklampsie von bis zu 96 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 10% zu erzielen [Akolekar et al. 2013].
- Bujold et al. [2010] konnten in Metaanalysen zeigen, dass ein frühzeitiger Beginn einer Aspirin-Einnahme (<16 SSW) zu einer signifikanten Risikoreduktion des Auftretens von Präeklampsie führt. Somit kann bei Anwendung des Ersttrimesterscreenings durch einen frühzeitigen Therapiebeginn mit ASS effektiv Präeklampsie vorgebeugt werden.
- Park et al. [2015] wandten den Algorithmus an und zeigten in einer retrospektiven Kohorte eine signifikante Reduktion des Präeklampsierisikos nach der Gabe von ASS.
- Aktuell läuft eine große prospektiv-randomisierte Studie, die die Wirkung von ASS gegen Placebo bei nach dem FMF-Algorithmus positiv getesteten Frauen untersucht [ASPREE Trial].

Studienlage zur Prävention der Präeklampsie

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

- **Magnesium, Zink, Fischöl, Kalzium, Vit. C, Vit. E:** jeweils keine signifikanten Effekt auf die Präeklampsiefrequenz
- **Low-dose-ASS:** Aktuelle Metaanalysen konnten drastische Risikoreduktion von bis zu 90 % bei Pat. zeigen, die <16 SSW mit einer ASS-Supplementation begannen [Bujold et al. 2010; Roberge et al. 2012 und 2013]. Dabei erwiesen sich Dosen von 150 mg/d sowie ein Einnahme zum Abend als besonders wirksam [Ayala, Uceda und Hermida 2013; Rey und Rivard 2011].
- **Niedermolekulares Heparin:** Kleinere Kohortenstudien konnten zunächst zeigen, dass LMWH die Wiederholungswahrscheinlichkeit der Präeklampsie unabhängig vom Vorliegen von Thrombophilien senkt. Die TIPPS-Studie konnte zweifelsfrei belegen, dass LMWH nicht zur Prophylaxe einer Präeklampsie geeignet ist [Rodger et al. 2014].

Prädiktion im 2. und 3. Trimenon

- Der Doppler der Aa. uterinae im 2. Trimenon kann auf ein hohes Risiko für Präeklampsie hinweisen (▶ Abb. 17.4). Ein systematischer Review von 27 Studien mit insgesamt fast 13.000 Pat. zeigte, dass ein path. A.-uterina-Blutfluss mit einer 6-fachen Erhöhung des Risikos in einem Low-risk- und einer 2,8-fachen Erhöhung in einem High-risk-Kollektiv für eine Präeklampsie assoziiert ist [Chien et al. 2000].
- Erhöhte sFlt-1- und erniedrigte VEGF- und PlGF-Spiegel im Serum schwangerer Frauen gehen den klinischen Symptomen um Wo. voraus. Die automatisierte Messung des sFlt-1/PlGF-Quotienten im klinischen Alltag kann eine Präeklampsie zuverlässig vorhersagen. Das spätere Auftreten von Präeklampsie bei Pat. mit einem erhöhten Risiko für die Erkr. kann durch einen Anstieg des Quotienten vor Ausbruch der klinischen Symptome vorhergesagt werden [Verloren et al. 2010].
- Für die Diagnose der Präeklampsie wurden Trennwerte ermittelt [Verloren et al. 2014]. Hierbei wurden für Präeklampsie < 34 SSW sowie > 34 SSW jeweils zwei Trennwerte festgelegt (s.u.). Der untere Cut-off hat einen Fokus auf eine hohe Sensitivität und ermöglicht bei Werten darunter eine hohe Sicherheit bezüglich des Nicht-Vorliegens der Präeklampsie. Der obere Trennwert hat eine hohe Spezifität. Bei Überschreiten dieses Wertes liegt mit hoher Sicherheit eine Präeklampsie vor oder droht. Im Zwischenbereich sollte sie engmaschig erneut getestet werden [Stepan et al. 2015].
- Die PROGNOSIS-Studie, eine international Multicenterstudie mit 1.273 Schwangeren konnte zeigen, dass der sFlt-1/PlGF-Quotient die Erkr. sicher vorhersagen kann. Bei Frauen, die sich mit klinischem V.a. Präeklampsie vorstellen und einen sFlt-1/PlGF-Quotient von < 38 haben, kann das Auftreten einer Präeklampsie innerhalb 1 Wo. mit einem negativen Vorhersagewert von 99,3% ausgeschlossen werden. Ist der Trennwert von 38 überschritten, beträgt der positive Vorhersagewert für das Auftreten der Erkr. innerhalb von 4 Wo. 36,7% und der für das Auftreten von Präeklampsie-assoziierten Komplikationen 65,5 % [Zeisler et al. 2016].

Die Anwendung des sFlt-1/PlGF-Quotienten als Screeningtest ist nicht sinnvoll. Die Bestimmung sollte bei Pat. mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie erfolgen.

✓ **Prädiktiver Trennwert** des sFlt-1/PlGF-Quotienten $24+0 - 36+6$ SSW [aus PROGNOSIS 2016] 38 (NPV 99,3% Ausschluss PE 1 Wo., PPV 36,7% Einschluss PE 4 Wo.)

Diagnostische Trennwerte des sFlt-1/PlGF-Quotienten [nach Verloren et al. 2014]

- Früh einsetzende Präeklampsie ($20+0 - 33+6$ SSW):
 - Unterer cut-off 33 (Sensitivität 95 %, Spezifität 94 %)
 - Oberer Trennwert 85 (Sensitivität 88 %, Spezifität 99,5 %)
- Spät einsetzende Präeklampsie ($\geq 34+0$ SSW):
 - Unterer cut-off 33 (Sensitivität 90 %, Spezifität 73 %)
 - oberer Trennwert 110 (Sensitivität 58 %, Spezifität 95 %).

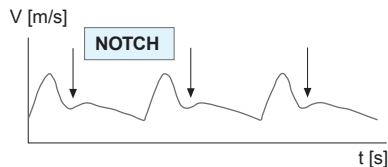
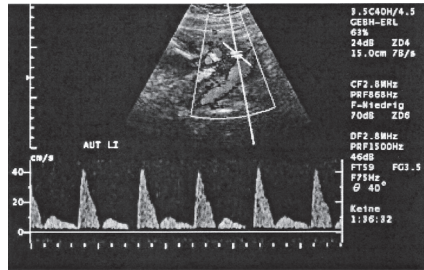


Abb. 17-4 Dopplerflusskurve mit Notch-Phänomen [M416]

Vorhersage von Präeklampsie-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen:

- Der sFlt-1/PlGF kann eine Aussage über die verbleibende Schwangerschaftsdauer sowie das Auftreten von mütterlichen und/oder kindlichen Komplikationen bei Präeklampsie machen.
- Der in PROGNOSIS etablierte Trennwert von 38 kann das Auftreten von Präeklampsie und/oder Präeklampsie-assoziierten Komplikationen mit einem positiven Vorhersagewert von 65,5 vorhersagen.
- Rana et al. [2013] konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass Frauen, die sich mit klinischen Symptomen für Präeklampsie vorstellen und einen sFlt-1/PlGF-Quotienten > 85 aufweisen eine signifikant verkürztere Schwangerschaftsdauer haben als Frauen, die einen sFlt-1/PlGF-Quotienten < 85 haben. Der sFlt-1/PlGF-Quotient hatte im Vergleich zu etablierten klinischen Methoden die beste Vorhersagegenauigkeit für das Auftreten fetaler und maternaler Komplikationen [Rana et al. 2015].

Klinik

✓ Treten Prodromalsymptome (zentrale Symptome, s.u.) in Verbindung mit einer Proteinurie auf, ist das Risiko für die Entwicklung einer Eklampsie erhöht.

- Hypertonie und Proteinurie ▶ 17.2.1.
- **Ödeme:** In der normalen Schwangerschaft treten bei ca. 85 % aller Frauen Unterschenkelödeme und bei 15 % generalisierte Ödeme auf (physiologische Erscheinung). Alleine handelt es sich um ein uncharakteristisches Symptom.
 - ! Warnsymptom, wenn die Ödeme rasch auftreten (Gewichtszunahme ≥ 2 kg/Wo.) oder ein ausgeprägtes Gesichtsodem besteht.

! Bei fehlender Hypertonie kann sich auch aus einer raschen Gewichtszunahme und ausgeprägten Ödemen in Verbindung mit einer Proteinurie eine schwere Präeklampsie/Eklampsie entwickeln.

- **Oberbauchschmerzen:** Warnhinweis auf drohende Eklampsie
- **Zentrale Symptome:** Warnhinweise auf eine drohende Eklampsie
 - Starke, therapierefraktäre Kopfschmerzen. Treten bei 40 % der Präeklampsien und 80 % der Eklampsien auf. Begleitende Symptome sind Übelkeit und Erbrechen.
 - Doppeltsehen, Augenflimmern
 - Hyperreflexie mit gesteigerten und verbreiterten Reflexen.

Komplikationen ▶ Abb. 17.5.

Diagnostik

- **Anamnese:** Eine genaue Anamneserhebung ist unablässig, um Frauen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie zu identifizieren (▶ Tab. 17.6).
- **Blutdruckmessung:**
 - RR-Messung nach 10-minütiger Ruhephase bei der sitzenden Pat. primär an beiden Armen. Anschließend wird der Arm mit den höheren Werten zu Verlaufskontrollen verwendet.
 - Manschette nicht schmaler als 40 % des Oberarmumfangs wählen. Bei Verwendung zu schmal oder nicht richtig anliegender Manschetten werden zu hohe Werte gemessen.
 - Manschette in Herzhöhe anlegen, um Einflüsse des hydrostatischen Drucks zu vermeiden. Bei herabhängendem Arm werden zu hohe Werte gemessen.
 - Druck langsam (2–3 mmHg/s) ablassen.
 - Nach den neuesten Empfehlungen der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ (ISSHP) wird die Korotkow-Phase I (erstmaliges Hörbarwerden der Töne) zur Bestimmung des systolischen Blutdrucks und die Korotkow-Phase V (völliges Verschwinden der Töne) zur Bestimmung des diastolischen Blutdruckwertes benutzt.
 - RR \geq 140/90 mmHg: Wiederholung der Messung nach 10–30 Min.

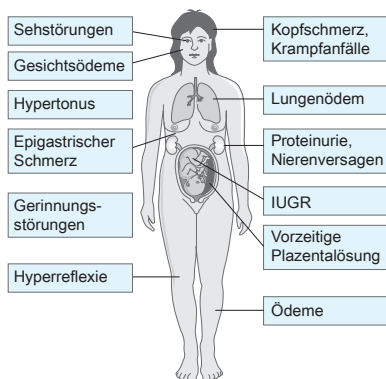


Abb. 17.5 Manifestationen von schweren Komplikationen bei der Präeklampsie [nach Report of the National High Blood Pressure Education Programm 2000] [L157]



Einflussfaktoren auf die manuelle RR-Messung

- „Weißkittelhochdruck“ (white coat hypertension): bei ca. 20–25 % falsch hohe Werte mit leichter Hypertonie
- Tageszeitliche Schwankungen: morgens evtl. zu niedrige Werte.

- **24-h-Blutdruckmessung** mit vollautomatischen, oszillometrischen Geräten erlaubt eine wesentlich bessere Überwachung der Schwangeren. Die genannten Fehlerquellen können weitestgehend ausgeschaltet werden und der Blutdruckverlauf kann beurteilt werden. Ind.: V. a. eine hypertensive Problematik oder Therapiekontrolle.
- **Proteinurie:** Falls kein 24-h-Sammelurin vorliegt, gilt ein Wert von 30 mg/dl („1+ im U-Stix“) als path. Falsch-positive Werte durch verstärkten Fluor oder eine Infektion. Cave: Da die Urin-Stix-Bestimmungen nur schlecht mit dem Ausmaß der wirklichen Proteinurie korrelieren, immer eine Bestimmung im 24-h-Sammelurin durchführen.
- **Ödeme:** Auftreten von Gesichtsoedemen, Ödeme an den Extremitäten.
- **Labordiagnostik** ▶ Tab. 17.7.

Tab. 17.7 Laborparameter für die Überwachung der Präeklampsie [nach DGGG 2014]

Laborwert	Pathologischer Befund
Nierenfunktion	
Kreatinin-Clearance	< 60–80 ml/Min.
Kreatinin im Serum	> 1,2 mg/dl
Harnsäure im Serum	> 5 mg/dl
Gesamteiweiß	Erniedrigt/abfallend
Proteinurie	> 0,3 g/24 h
Leberfunktion und Gerinnung	
SGPT	↑
SGOT	↑
LDH	↑
Bilirubin	> 1,2 mg/dl
Thrombozyten	< 100.000/μl oder Abfall
Hämoglobin	> 13 g/dl
Hämatokrit	≥ 38 %
Leberfunktion und Gerinnung	
Antithrombin III	< 70 %
Fibrinogen	Erniedrigt/abfallend
Haptoglobin	Auf < 70 % abfallend
sFlt-1/PIGF-Quotient prädiktiv ≥24 SSW	> 38
sFlt-1/PIGF-Quotient diagnostisch 20+0 - 33+6 SSW	> 85
sFlt-1/PIGF-Quotient diagnostisch >34 SSW	> 110

Allgemeines Management

✓ Die kausale Ther. ist die sofortige Entbindung nach Diagnosestellung mit rascher und vollständiger Ausheilung der Erkr. Allerdings führt die Entbindung bei früher SSW zur Frühgeburt des Kindes mit allen daraus resultierenden ungünstigen Folgen. Das Abwarten einer weiteren Reifung des Fetus in utero setzt wiederum die Mutter der Gefahr der Verschlechterung der Präeklampsie mit schwerwiegenden Komplikationen aus. Entsprechend besteht das Management der Präeklampsie aus einem ständigen „Balancing of risks“, deren wichtigste Entscheidungsdeterminanten der Schweregrad der Erkr. bei der Mutter und das Schwangerschaftsalter sind.

Voraussetzungen für ambulante oder stationäre Betreuung in Anlehnung an die von der AG Schwangerschaftshochdruck/Gestose der DGGG formulierten Leitlinien (▶ Tab. 17.8). Bei leichten Verlaufsformen stehen die körperliche Schonung, Ruhepausen und die Ausschaltung von Stressfaktoren und Arbeitsunfähigkeit im Vordergrund.

Tab. 17.8 Überwachungsparameter für die ambulante Betreuung Schwangerer mit Schwangerschaftshypertonie

Parameter	Wert	Kontrollintervall
RR	< 160/100 mmHg	2–3×/d (durch Pat.)
Proteinurie	Keine	Alle 2 Tage
Zentrale Symptome	Keine	Pat. aufmerksam machen Kontrolle durch Arzt
CTG	Unauffällig	1–2×/Wo.
Dopplersonografie	Unauffällig	1–2×/Wo.
HELLP-Labor	Normbereich	1×/Wo., evtl. häufiger
sFlt-1/PIGF-Quotient	<38	1 Wo., evtl. seltener
Fetales Wachstum (sonografische Kontrolle)	Normal	Alle 10–14 d
Maternales Gewicht	–	1×/d

✓ Indikationen zur Klinikeinweisung

- Hypertonie ≥ 150 mmHg systolisch bzw. ≥ 100 mmHg diastolisch
- Manifeste Präeklampsie
- Proteinurie und starke Gewichtszunahme im 3. Trimenon
- Drohende Eklampsie (Prodromalsymptome: Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen; zentralnervöse Symptome, wie Augenflimmern, persistierende Kopfschmerzen, Hyperreflexie)
- Klinischer Verdacht auf HELLP-Sy., vor allem persistierende Oberbauchschmerzen
- Hinweise für fetale Bedrohung
 - Suspektes/path. CTG oder suspektes/path. Dopplersonografie
 - Intrauterine Wachstumsrestriktion
- Leichte Hypertonie oder Proteinurie und weitere Risikofaktoren wie vorbestehende maternale Erkr. (z. B. Diabetes mellitus), Mehrlingsgraviditern, frühes Gestationsalter (< 34 . SSW), An-/Oligohydramnion, path. sFlt-1/PIGF-Quotient.

Die stationäre Einrichtung sollte über die Möglichkeit der Intensivmedizin und der schnellen op. Intervention (Sectio caesarea) verfügen. Falls die Schwangerschaft < 35 SSW alt ist, ist die Überweisung in ein Perinatalzentrum notwendig, falls nicht eine akute Gefährdung von Mutter und/oder Kind eine unmittelbare Ther. erfordern.



Aus einer Präeklampsie kann sich jederzeit ohne obligate Vorwarnzeichen eine Eklampsie oder ein HELLP-Sy. mit den daraus resultierenden lebensbedrohlichen Komplikationen für Mutter und Kind entwickeln.

- Untersuchungsintervalle individualisieren (engmaschige Überwachung von maternalen oder fetalen Parametern)
- Bettruhe:
 - Oft empfohlen, aber bisher kein Nachweis eines Nutzens dieser Maßnahme in randomisierten Untersuchungen
 - Erhöht die Gefahr von Thrombosen → keine vollständige Immobilisation.
- Erfassung von Prodromalsymptomen: Bei jeder hypertensiven Schwangeren regelmäßig erfragen: Kopfschmerz, Übelkeit, Augenflimmern, Oberbauchschmerz, Kurzatmigkeit und verminderte Urinausscheidung
- Aufklärung: Schwangere über die Art und die Bedeutung der Symptome aufklären.

Maternale Überwachung bei stationärer Betreuung

Renale Funktion

- Proteinurie: Quantifizierung im 24-h-Urin
- Flüssigkeitsbilanz: Kontrolle bei milder Präeklampsie über Gewichtskontrolle 1×/d. Bei schwerer Präeklampsie erfolgt eine Flüssigkeitsbilanzierung (Urinausscheidung sollte mind. > 50 ml/h betragen).
- Serum-Kreatinin, Harnsäure, Kreatinin-Clearance: Bei Serumkreatinin > 1 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 115 ml/Min. steigt das Risiko eines Nierenversagens. Bei Magnesiumther. besteht die Gefahr der Magnesiumintoxikation.

Labordiagnostik ▶ Tab. 17.8.

- Dient v. a. der differenzialdiagnostischen Unterscheidung von Präeklampsie und chron. Hypertonie sowie zur Beurteilung der Schwere der Erkr.
- Bei leichter Präeklampsie Bestimmung 2x/Wo.
- Bei schwerer Präeklampsie Bestimmung alle 24 h (in Einzelfällen häufiger).
- **sFlt-1/PIGF-Quotient:** ein Wert ≥ 85 ($\geq 34+0$ SSW) sowie ≥ 110 ($\geq 34+0$ SSW) lässt mit hoher diagnostischer Sicherheit auf das Vorliegen einer Präeklampsie oder anderweitiger Plazenta-assoziiertes Störung schließen. Stark erhöhte Werte (≥ 655 in $\leq 33+6$ SSW bzw. $(1 \geq 201$ in > 34 SSW) weisen auf die Notwendigkeit einer Entbindung innerhalb der nächsten 48 h hin [Stepan et al. 2015; Verlohren et al. 2012].
- **Gerinnung:**
 - Neben der Thrombozytopenie liegen bei der Präeklampsie und v. a. beim HELLP-Sy. (▶ 17.2.2) Störungen im Gerinnungssystem vor. Die Präeklampsie ist eine Erkr. mit einer chron. intravasalen Gerinnungsstörung bei gleichzeitig vermindertem Fibrinolyse.
 - **Thrombozyten:** In 4–8 % aller Schwangerschaften werden leichte bis milde Thrombozytopenien gefunden, die jedoch ohne klinische Konsequenzen für Mutter und Kind sind. Unter den verbleibenden Schwangeren mit Thrombo-

zytopenie und v. a. im späteren Schwangerschaftsalter kommen die hypertensiven Schwangerschaftserkr. (Präeklampsie/HELLP-Sy.) ursächlich in Frage. Hier zur Abklärung der DD Leberwerte (Transaminasen und LDH), Blutdruck und ggf. eine Proteinurie abklären. Ein Thrombozytenwert $< 150.000/l$ und v. a. dynamisch abfallende Thrombozytenwerte sind, v. a. wenn eine zusätzliche Wachstumsretardierung besteht, als Warnsymptom anzusehen.

- **Transaminasen:** In 5–10 % kommt es zur Mitbeteiligung der Leber (► 17.2.2).
- **Hämatokrit und Hämoglobin:** Eine Verminderung des Plasmavolumens tritt oft in Verbindung mit Schwangerschaftshochdruck und IUGR auf. Vor allem bei schweren Präeklampsien fällt das Plasmavolumen stark ab. Es kommt zu einer Hämokonzentration (Hkt $> 38 \%$, Hb > 13 g/dl).

Antihypertensive Therapie



Ziel der Hypertoniebehandlung bei Präeklampsie ist das Verhindern zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer Komplikationen bei der Mutter.

Eine medikamentöse Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei der Mutter kann jedoch zu einer Wachstumsretardierung und zum path. Kardiogramm des Fetus führen. Die Behandlung einer leichten bis mittelschweren Hypertonie in der Schwangerschaft führt zwar zu einer Verminderung der Progression in eine schwere Hypertonie, dieser Vorteil wiegt aber die nachteiligen Folgen für den Fetus nicht auf. Dementsprechend erfolgt eine medikamentöse Behandlung der Schwangerschaftshypertonie nur, wenn der Blutdruck der Mutter anhaltend über 150 mmHg systolisch und/oder ≥ 100 –110 mmHg diastolisch beträgt.

Indikationen der antihypertensiven Behandlung:

- Langsamer und kontinuierlicher Anstieg des Blutdrucks in der Schwangerschaft bei vorbestehender Hypertonie. Mittel der 1. Wahl zur voraussichtlichen Langzeitbehandlung sind orale Antihypertensiva (► Tab. 17.9).
- Schwere und akut aufgetretene Hypertonie, bei der ein schneller Wirkungseintritt gewünscht wird (► Tab. 17.10).

! Die antihypertensive Behandlung sollte erst begonnen werden, wenn vorher eine Hypovolämie ausgeglichen wurde. Gerade zu Beginn einer antihypertensiven Ther. muss der Fetus kardiotokegrafisch überwacht werden, da Herztonabfälle auftreten können. Es sollte beachtet werden, dass Nifedipin – trotz breiter und guter Erfahrungen – nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen ist.

Tab. 17.9 Antihypertensiva der 1. Wahl zur voraussichtlichen Langzeitbehandlung bei Hypertonie in der Schwangerschaft

Substanzklasse	Pharmakon	Anfangsdosis	Maximaldosis
Zentraler α_2 -Agonist	Methyldopa	3×250 mg/d p. o.	3 g/d p. o.
Kalziumantagonist	Retard. Nifedipin	2×30 mg/d p. o.	150 mg/d p. o.
β -Antagonist	Metoprolol	1×50 mg/d p. o.	100 mg/d p. o.

Tab. 17.10 Antihypertensiva bei schwerer und akut aufgetretener Hypertonie

Substanzklasse	Pharmakon	Dosis
Periphere Vasodilatoren	Dihydralazin	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg i. v. • Anschließend 3,0–4,5 mg/h als Dauerinfusion i. v. NaCl 0,9 %
Kalziumantagonist	Nifedipin	<ul style="list-style-type: none"> • 5–10 mg p. o./s. l. • Evtl. nach 30 Min. wiederholen • Anschließend 30 mg retard. Nifedipin alle 8 h
α -Rezeptorenblocker	Urapidil	<ul style="list-style-type: none"> • 6 bis max. 24 mg/h i. v. • Bei Bedarf 5–10 mg i. v. (Bolus in 2 Min.)

Antikonvulsive Therapie Gabe von Magnesiumsulfat. Die prophylaktische Wirkung ist erwiesen [Duley 2002]. Bei schwerer Präeklampsie prophylaktische Gabe: initialer Bolus von 3–4 g über 20 Min., anschließend 1–2 g/h als kontinuierliche Infusion bis 24 (oder 48) h nach der Entbindung. Ob die Gabe über 24 oder 48 h hinaus erfolgt, hängt von der klinischen Situation ab.

! In der Schwangerschaft die Notwendigkeit der Gabe von i. v. Magnesium über 48 h hinaus sorgfältig prüfen.

! Anwendung von Magnesiumsulfat i. v. unter Intensivüberwachung und Kontrolle folgender Parameter: Urinausscheidung (≥ 50 ml/h), Auslösbarkeit der Patellarsehnenreflexe und Atemfrequenz (≥ 14 /Min.) oder kontinuierliche Sauerstoffsättigungsmessung (≥ 95 %).



Antidot: Kalzium

Zur evtl. sofortigen i. v. Injektion als Antidot bereitlegen (1 Amp. = 10 ml Kalziumgluconat 10 % langsam i. v. über 3 Min.).

Niedermolekulare Heparine Bei schwerer Präeklampsie oder HELLP-Sy. auf die Gabe verzichten, solange eine erhöhte Blutungsgefahr besteht. Nach Konsolidierung der Gerinnungsparameter (Thrombozyten > 100.000 l und Fibrinogen > 200 mg%) ist die Gabe zur Thromboseprophylaxe indiziert.

Fetale Überwachung Die engmaschige Überwachung des Fetus bei einer Präeklampsie der Mutter ist obligat, da vermehrt fetale Retardierungen, fetale Asphyxien und intrauterine Fruchttode auftreten. Angewandte Methoden:

- CTG:
 - Bei leichter Präeklampsie und milder Schwangerschaftshypertonie, die ambulant beobachtet wird, Durchführung 1–2×/Wo.
 - Bei schwerer Präeklampsie ein- bis mehrmals täglich
- Fetometrie durch Sonografie mit der Frage nach Wachstumsretardierung: Alle 14 Tage
- Dopplersonografie und Beurteilung der Fruchtwassermenge: Frequenz der Durchführung ist abhängig vom Schweregrad der Präeklampsie, von den Befunden der Fetometrie und dem Schwangerschaftsalter (zwischen jedem 2. Tag und alle 2 Wo.).

Die Untersuchungen dienen der Einschätzung, wie die Vitalfunktionen des Fetus sind und ob plazentare Reserven für eine Spontangeburt oder ein abwartendes Vorgehen vorhanden sind (► 5.3 und ► 5.4).

Management abhängig vom Schwangerschaftsalter – Indikationen zur Entbindung Das klinische Vorgehen bei der Präeklampsie ist immer ein „Balancing of risks“ für Mutter und Kind. Dabei folgende Grundsätze im Auge behalten:

- Die Präeklampsie ist meist progredient mit Gefahren für Mutter und Kind.
- Einzige kausale Ther. ist die Entbindung.
- Die Entbindung ist immer der optimale Weg für die Mutter.
- Die Entbindung ist u. U. nachteilig für das Kind, da sie erhebliche Frühgeburtlichkeit zur Folge haben kann.
- Bei imminenter Gefahr für die Mutter hat das maternale Interesse Vorrang, zumal sich der fetale Zustand bei lebensbedrohlichem maternalem Zustand i. d. R. ebenso rasch verschlechtert.

Präeklampsie > 37 SSW: Bei alleiniger Schwangerschaftshypertonie oder milder Präeklampsie ist die Prognose gut, wenn die Symptomatik nach der 37+0 SSW auftritt. Der prospektiv-randomisierte HYPITAT Trial konnte zeigen, dass eine zeitnahe Entbindung bei milder PE oder SIH >37 SSW zu einer Reduktion maternaler Komplikationen führt. Bei PE >37 SSW sollte die Geburt eingeleitet werden [Koopmans et al. 2009].

Präeklampsie 34+0 – 37+0 SSW

- Bei schwerer Präeklampsie nach 34 SSW Entbindung anstreben.
- Unabhängig vom Schwangerschaftsalter entbinden bei:
 - Persistierenden zentralen Symptomen als Hinweis auf eine imminente Eklampsie
 - Plazentalösungszeichen
 - Maternaler Multiorgandysfunktion
 - Anzeichen für eine drohende fetale Asphyxie: path. CTG und/oder hochpath. fetoplazentare und fetale Dopplerbefunde
 - Schwerer fetaler Retardierung, da dann nicht damit zu rechnen ist, dass die Schwangerschaft wesentlich prolongiert werden kann. Da Feten präeklampsischer Mütter – entgegen der landläufigen Meinung – in Fall-Kontroll-Studien keine akzelerierte Lungen- oder neurologische Reifung zeigen, immer Kortikosteroidgabe mit 2×12 mg Betamethason vor 34 SSW.
 - HELLP-Sy.

Präeklampsie 24+0 – 34+0 SSW: Ein konservatives Vorgehen bei schwerer Präeklampsie zwischen der 24+0 und 34+0 SSW ist nur möglich, wenn die Überwachung in einem Perinatalzentrum mit einer neonatologischen und maternalen Intensivüberwachung und ggf. Intensivbehandlung stattfindet und die Symptomatik der schweren Präeklampsie keine Progredienz aufweist.

- Insbesondere bei frühem Gestationsalter sollte das Ziel sein, die RDS-Prophylaxe abzuschließen. Hierbei muss jedoch das individuelle Risiko ständig unter Berücksichtigung aller maternalen und fetalen Veränderungen neu evaluiert werden.
- Neben fetalen Ind. bestehen folgende maternale Ind. zur Entbindung: therapieresistente schwere Hypertonie, therapieresistente Niereninsuff., kardiale Dekompensation, akutes Lungenödem, DIC, persistierende starke Oberbauchschmerzen, neu aufgetretene schwere zentralnervöse Symptome, Eklampsie [DGGG 2014].



Die Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung aus maternaler Ind. sollte in jedem Einzelfall gegen den Wert des Abschlusses der RDS-Prophylaxe abgewogen werden.

Präeklampsie < 24+0 SSW: Falls eine schwere Präeklampsie vor 24 SSW auftritt und gleichzeitig eine fetale Retardierung vorliegt, sind die Chancen für eine Prolongation der Schwangerschaft bis zu einem Schwangerschaftsalter, in dem die Prognose für ein gesundes Überleben des Feten deutlich ansteigen, sehr gering. Um in diesen Fällen eine maternale Gefährdung auszuschließen, wird zusammen mit den Neonatologen und den Eltern die Frage der Schwangerschaftsbeendigung vor Erreichen der Lebensfähigkeit des Fetus beraten.

Geburtsmodus und intrapartales Management Es gibt keine prospektiv-randomisierten Untersuchungen zur Frage des besten Geburtsmodus bei Frauen mit einer Präeklampsie. Eine vaginale Geburt kann angestrebt werden, bei:

- Leichter Schwangerschaftshypertonie oder leichter Präeklampsie
- Unbeeinträchtigtem fetalem Zustand
- Schwerer Präeklampsie, wenn die geburtshilflichen Befunde günstig sind.

Bei der Präeklampsie besteht ein erhöhtes Risiko für ein path. CTG und eine vorzeitige Plazentalösung. Entsprechend alle Schwangeren mit einer Präeklampsie unter der Geburt kontinuierlich mit CTG überwachen und bezüglich des Auftretens von Schmerzen und/oder Blutungen beobachten. Regelmäßig nach den Symptomen einer schweren Präeklampsie fragen sowie den Blutdruck in kurzen Abständen überwachen.



Periduralanalgesie (PDA)

- Methode der Wahl bei leichter Präeklampsie
- Bei schwerer Präeklampsie anwendbar, wenn keine Koagulopathie bzw. eine Thrombozytopenie von $< 50.000\text{--}100.000/\text{l}$ vorliegt.

Postpartales Vorgehen

- In den ersten 48 h nach Entbindung (selten noch später) können bei Präeklampsie schwere Rückfälle (Eklampsie, HELLP-Sy., Multiorganversagen) auftreten → engmaschige Beobachtung:
 - Symptome einer (schweren) Präeklampsie?
 - Häufige Blutdruckmessungen
 - Bilanzierung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung. Durch die Mobilisierung von extravasaler Flüssigkeit in Kombination mit einem „capillary leakage“ steigt die Gefahr des Lungenödems an → im Verdachtsfall kontinuierliche Beobachtung der O₂-Sättigung sowie Auskultation der Lungen.
- Diurese kann durch Gabe von Furosemid (10–20 mg einmalig) gesteigert werden.
- Eine präpartal begonnene Anfallsprophylaxe mit Magnesiumsulfat für mind. 24 h p. p. fortführen
- Der erhöhte Blutdruck normalisiert sich meist in der 1. Wo. p. p. Bei längerer Persistenz oder einem Blutdruck $> 160/110$ mmHg antihypertensive Ther. mit retardiertem Nifedipin 2 x 30 mg/d oder einem Betablocker, wie Metoprolol 1 x 50 mg/d morgens, beginnen. Die Pat. wird nach Hause entlassen, wenn unter dieser Medikation der Blutdruck gut eingestellt ist. Sie sollte angehalten werden, zu Hause den Blutdruck weiter zu messen. Die Medikation kann beendet werden, wenn der Blutdruck über mehrere Tage normoton ist.

17.2.2 HELLP-Syndrom

„HELLP“-Syndrom

Durch die Laborveränderungen Hämolyse, „Elevated Liver Enzymes“ und „Low Platelets“ charakterisiert (▶ Tab. 17.11).

Klinik

- **Symptome:** Richtungweisend ist der (meist rechtsseitige) Oberbauchschmerz. Er geht in 20–40 % den laborchemischen Veränderungen um Tage bis Wochen voraus. Ursache ist ein gestörter Blutfluss in den Lebersinusoiden, der durch eine Dehnung der Glisson-Kapsel zu Oberbauchschmerzen führt. Der Transaminasenanstieg ist Folge von Leberzellnekrosen. **Cave:** Bei ≤ 20 % fehlen die klassischen Symptome der Präeklampsie.
- **Verlauf:** Der Spontanverlauf des HELLP-Syndroms ist schwer vorhersagbar. Bei bis zu 43 % kommt es zu (meist kurzfristigen) Regressionen der klinischen und laborchemischen Symptomatik. Unabhängig davon treten bei > 50 % schwere Komplikationen auf: DIC (21 %), vorzeitige Plazentalösung (16 %), akutes Nierenversagen (8 %), Lungenödem (6 %), Leberhämatome (1 %), Hirnödem (1 %), Netzhautablösung (1 %)

Diagnostik ▶ Tab. 17.11.

Tab. 17.11 Diagnostische Kriterien des HELLP-Syndroms

Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Haptoglobin ↓ (sensitiv) • LDH ↑ (wenig spezifisch) • Fragmentozyten vorhanden
Erhöhte Leberwerte	<ul style="list-style-type: none"> • SGOT ↑ • SGPT ↑ • LDH ↑
Thrombozytopenie	$\leq 100.000/\mu\text{l}$

Differenzialdiagnosen Akute Schwangerschaftsfettleber, Virushepatitis, intrahepatische Schwangerschaftscholestase, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), hämolytisch-urämisches Sy. (HUS).



- Bei Schwangerschaftsfettleber, Virushepatitis und Schwangerschaftscholestase bestehen i. d. R. weder eine Hämolyse noch eine Thrombopenie oder eine Präeklampsiesymptomatik.
- Beim HUS steht die Niereninsuff. ganz im Vordergrund.
- Bei HUS und TTP bestehen i. d. R. keine Hypertonie und keine Erhöhung der Lebertransaminasen.

Therapie ▶ 17.2.3.

17.2.3 Eklampsie

Epidemiologie

- In entwickelten Ländern etwa 4–5/10.000 Entbindungen

- In Entwicklungsländern mit schlechterer Schwangerschaftsvorsorge wesentlich höher. Dort ist sie für einen Großteil der maternalen Mortalität verantwortlich.

Ätiologie Bisher unbekannt. Es werden jedoch hypertensive Enzephalopathien, Blutungen, Ischämien und zerebrale Ödeme diskutiert.

Klinik

- Etwa $\frac{2}{3}$ treten pränatal auf und $\frac{1}{3}$ in den ersten 2 Tagen (selten auch später) p.p.
- Die meisten Eklampsien treten unvorhergesehen und ohne die typischen Prodromalsymptome auf. Nach dem ersten Anfall können bei ausbleibender Sedierung in schneller Folge weitere Anfälle folgen.
- Zentrale Symptome sind Warnhinweise für eine drohende Eklampsie. Oft besteht keine direkte Korrelation zum Schweregrad der Hypertonie. Typisch sind tonisch-klonische Krämpfe, die meist an den Extremitäten beginnen und sich auf den Stamm ausbreiten. **Cave:** von einem epileptischen Anfall kaum zu unterscheiden.



Die Eklampsie ist immer ein lebensbedrohlicher Zustand für Mutter und den Fetus (Letalität der Mutter 2–5 %, des Fetus \leq 20 %).

Diagnostik Von einer Eklampsie ist auszugehen, wenn bei einer Schwangeren mit präeklampsischen Zeichen (► 17.2.1) ein oder mehrere Krampfanfälle auftreten, ohne dass eine neurologische Erkr. bekannt ist. Die Eklampsie ist eine Ausschlussdiagnose.

Differenzialdiagnosen Epilepsie, zerebrovaskuläre Veränderungen (Hirnfarkt, -blutung, -venenthrombose, -ödem), intrakranielle Raumforderungen, Meningitis und Enzephalitis, toxische und metabolische Störungen (Kokainabusus, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie und Hypokalzämie).

Therapie

- Wichtigste Maßnahmen:
 - Erhalt der maternalen Vitalfunktionen: Seitenlagerung, Freihalten der Atemwege, Sauerstoffgabe
 - Intensivüberwachung mit kontinuierlicher Messung von HF, RR und O₂-Sättigung
- Behandlung des Anfalls und Prophylaxe weiterer Konvulsionen:
 - **Magnesiumsulfat** ist Mittel der Wahl: initial 3–4 g MgSO₄ in ca. 5 Min. i. v., danach: 1–3 g MgSO₄/h als Dauerinfusion. Mit diesem Vorgehen wird ein eklampsischer Anfall meist rasch durchbrochen. NW: Wärmegefühl, Flush, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz und Palpitationen. **Cave:** MgSO₄ passiert die Plazenta → häufig geringe Reduktion der fetalen Basalfrequenz und Einengung der fetalen Oszillationsamplitude.
 - **Diazepam:** in einer Dosis von 0,1–0,3 mg/kg KG ebenfalls zur Unterbrechung des eklampsischen Anfalls geeignet. Die Kombination von Magnesium und Diazepam ist hinsichtlich möglicher NW (v. a. auf die maternale und – falls die Entbindung erfolgt – neonatale Atmung) schwer zu beurteilen.
- Weiteres Vorgehen:
 - Fetale Überwachung: Sonografie, CTG
 - RR-Senkung (bevorzugt mit Dihydralazin), falls dieser > 160/110 mmHg
 - Nach Stabilisierung der Mutter i. d. R. Entbindung, da nach einem eklampsischen Anfall weitere Anfälle auftreten können und erneut eine vitale Gefahr für die Mutter darstellen.

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

- **Höhe des Blutdrucks:** Korreliert mit dem maternalen und/oder fetalen Outcome. Bei Frauen mit schwerer Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie hängt das Outcome vom Schwangerschaftsalter bei erstmaligem Auftreten der Symptome, von der Schwere der Erkr., dem Vorhandensein einer Mehrlingsschwangerschaft und von maternalen Erkr., wie Diabetes mellitus oder Thrombophilien, ab.
- **Leichte Schwangerschaftshypertonie:** Die Mehrzahl tritt nach der 36. SSW auf. Die Prognose für Mutter und Kind ist gut. Lediglich die Rate medikamentöser Geburtseinleitungen und op. Entbindungen ist höher als bei normotensiven Schwangeren. Diese höhere Rate an Kaiserschnittentbindungen ist v. a. auf frustrierte Einleitungen und/oder Wehendystonien zurückzuführen.
- **Schwere Formen der Präeklampsie** treten i. d. R. auf, wenn sich die Präeklampsie vor 34 SSW manifestiert:
 - Maternale Morbidität durch das Auftreten von eklamptischen Anfällen, Lungenödem, akutem Leber- und/oder Nierenversagen, disseminierter intravasculärer Gerinnung und Blutungen massiv erhöht
 - Frühgeburtenrate vor der 34. SSW beträgt zwischen 18,5 und 35,6 % mit einem hohen Anteil retardierter Feten, wobei nicht sicher ist, ob diese hohe Frühgeburtenrate auf die Intervention zur Ther. der Mutter oder auf die Notwendigkeit der Entbindung aus fetaler Ind. zurückgeführt werden kann.

✓ Langzeituntersuchungen zeigten bei Frauen mit schwangerschaftsinduziertem Hypertonus ein deutlich gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im späteren Leben. Es ist aber bisher nicht möglich, die Frauen sicher zu identifizieren, die später tatsächlich eine Hypertonie entwickeln [Sattar und Greer 2002].

17.3 Thromboembolie

Frank Louwen

Epidemiologie Die Inzidenz bezieht sich nur auf die klinisch tatsächlich auffällig gewordenen Pat.:

- Lungenembolie: 0,3–1,2 %
- Tiefe Beinvenenthrombose: 0,08–0,3 %
- Bei Bettruhe in der Schwangerschaft (> 3 d) steigt das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose auf 1,56 %.
- Sectio (▶ 25.5): scheint im Vergleich zur vaginalen Entbindung die Rate thromboembolischer Komplikationen um den Faktor 2,5–10 zu steigern. Diese Rate verdoppelt sich bei Notsectio.
- Maternale Mortalität:
 - Lungenembolie: 1 : 100.000 Schwangerschaften und damit 30–40 % der maternalen Sterblichkeit (▶ 26.3) in den entwickelten Ländern (Hauptursache)
 - Trotz verbesserter Prophylaxe nimmt die Zahl tödlicher thromboembolischer Komplikationen zu, am ehesten erklärbar durch die Zunahme der Risikofaktoren.

✓ Das Thromboserisiko steigt in der Schwangerschaft um den Faktor 4 und im Wochenbett um den Faktor 14.

Risikofaktoren

- **Für thromboembolische Erkr.:** höheres maternales Alter (> 35 J.), Multiparität, Mehrlingsschwangerschaft (▶ Kap. 20), op. Entbindung (▶ Kap. 25), Bettruhe oder andere Immobilisierung, Adipositas (BMI > 27 kg/m²), Herzinsuff. (▶ 17.6), Z. n. Herzklappenersatz (▶ 17.6), maligne Erkr. (▶ 17.21), Östrogenther., Dehydrierung im Rahmen einer ausgeprägten Hyperemesis (▶ 17.1) oder bei Präeklampsie (▶ 17.2.1), vorausgegangene Thromboembolie, andere Blutgruppe als 0, Sichelzellanämie (▶ 17.20.1), Thrombophilie
- **Thrombophile Risikofaktoren:** v. a. Hyperkoagulabilität, Verminderung der fibrinolytischen Aktivität, venöse Stase der unteren Extremität, V.-cava-Kompression (▶ 23.3.3), peripartale Endothelzellläsionen sowie erworbene APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation, AT-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Prothrombinmutation, Hyperhomocysteinämie (MTHFR-Mutation), Antiphospholipid-AK u. a.

Pathophysiologie Die Aktivierung des Gerinnungssystems ist multifaktoriell. Neben typischen hämostaseologischen Veränderungen in der Schwangerschaft, die sowohl im utero-plazentaren Stromgebiet wie auch in der veränderten Lebersyntheseleistung gesehen werden, sind v. a. Stase, Übergewicht und OP in der Schwangerschaft an der Entstehung thromboembolischer Ereignisse beteiligt.

Klinik

- **Tiefe Beinvenenthrombose:**
 - Plötzliche unilaterale Beinschwellung oder plötzlich einsetzendes lokales Schmerzsymptom; der Schmerz kann bewegungsabhängig sein.
 - Fieber und Druckschmerz in den betroffenen Venenloggen sind nicht typische Primärsymptome.
 - Fraglich aufgrund eines langsameren Blutflusses in der linken unteren Extremität finden sich tiefe Beinvenenthrombosen bevorzugt auf dieser Seite.
- **Lungenembolie:** Tachy- und Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie, Schockzustand.

Diagnostik

- **Tiefe Beinvenenthrombose:** Palpation der Venen und Dorsoflexion der Wade haben eine hohe Falsch-positiv-Rate. Objektive Methoden:
 - B-Bild-Sonografie: Reduzierte bis aufgehobene Kompressibilität sowie fehlende Dilatation im Valsava-Manöver
 - Farbdopplersonografie: Steigert die Treffsicherheit.
 - Geringere Sensitivität der Sonografie bei Thrombosen kranial des Leistenbandes. Für diese Lokalisationen ist heute das MRT diagnostisches Mittel der Wahl.



Die Abklärung einer Venenthrombose in der Schwangerschaft sollte interdisziplinär erfolgen. Ein Algorithmus ist hierfür nicht getestet. Dennoch muss jeder Verdacht so weit abgeklärt werden, dass eine ther. Entscheidung erfolgen kann.

- **Lungenembolie:** Röntgenthorax, EKG, Blutgasanalyse. Geringgradige Lungenembolien werden z. T. über sekundäre Symptome wie Fieber, Synkopen, Husten oder Pleuritis bemerkt. Hier haben Spiral-CT und MRT eine bessere Sensitivität.

Therapie

Tiefe Beinvenenthrombose: Die Ther. hängt ab vom Alter der Schwangerschaft sowie vom Alter und der Lokalisation der Thrombose. Sie erfolgt teilweise multi-

modal unter Anwendung von Heparin, Cumarinderivaten, Lysebehandlung oder Thrombektomie. Ziel ist das Verhindern einer Lungenembolie und der damit verbundenen Mortalität und Morbidität sowie des postthrombotischen Syndroms. Die ther. Antikoagulation muss sofort begonnen werden, um die bestmögliche Reduktion des Lungenembolierisikos zu erreichen.

- **Heparin:** initiale Antikoagulation üblicherweise mit niedermolekularem Heparin (Dosierung ▶ Tab. 17.12). Unfraktioniertes Heparin hat eine Ind. bei hochgradiger Niereninsuff. und im Rahmen gefäßrekanalisierender Maßnahmen. Die ther. Dosierung von unfraktioniertem Heparin wird durch die aPTT-Verlängerung auf das 1,5- bis 2,5-Fache erreicht, während der ther. Dosis bei Anwendung von niedermolekularem Heparin der Anti-Xa-Spiegel (▶ Tab. 17.12) zugrunde gelegt wird.
- Bei Kontraind. gegen Heparin (z. B. bekannte HIT II) sind Danaparoid und Lepirudin zugelassen. Die entsprechenden Empfehlungen zu Dosierung, NW und KI sowie zur Laborkontrolle sind zu beachten.
 - **Danaparoid** ist ein Heparinoidgemisch, das vorrangig über eine antithrombinvermittelte Hemmung von Faktor Xa wirkt.
 - **Lepirudin** ist ein Polypeptid mit direkter Hemmung von Thrombin.
- Cumarinderivate:
 - In der Schwangerschaft nicht einsetzen
 - In der Stillzeit besteht keine KI.

✓ Eine thrombusbeseitigende Maßnahme (Lysether., OP, kombinierte sowie andere interventionelle Verfahren) ist in Einzelkasuistiken beschrieben und kann in speziellen Ausnahmesituationen erwogen werden, v. a. bei jungen Pat., bei einer ersten und ausgedehnten Thrombose und bei kurzer Anamnese.

Lungenembolie: Das ther. Vorgehen richtet sich nach der hämodynamischen Stabilität der Pat. Es werden 4 Risikogruppen differenziert:

- I: hämodynamisch stabil ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion
- II: hämodynamisch stabil mit rechtsventrikulärer Dysfunktion
- III: Schock ($RR_{\text{sys.}} < 100 \text{ mmHg}$, Puls $> 100/\text{Min.}$)
- IV: Reanimationspflicht

Für die Risikogruppen I–IV gelten folgende Therapieempfehlungen:

- I: Antikoagulation wie bei der Venenthrombose (s. o.)
- II: Antikoagulation; in geeigneten Fällen systemische Thrombolyse
- III: systemische Thrombolyse, außer bei absoluter KI
- IV: systemische Thrombolyse.

Bei systemischer Thrombolyse erfolgt die begleitende Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin.

✓ In den Risikogruppen III und IV sind alternativ auch die katheterbasierte Thrombusfragmentation mit oder ohne lokale Thrombolyse oder in Einzelfällen die Pulmonalstherombektomie unter extrakorporaler Zirkulation zu diskutieren.

Tab. 17.12 Dosierung von niedermolekularem Heparin

	Niedermolekulares Heparin	Anti-Xa-Spiegel
Prophylaktische Dosierung	Alternativen: <ul style="list-style-type: none"> • Dalteparin: 5.000 IE 1×/d s. c. • Enoxaprin: 4.000 IE 1×/d s. c. • Fraxiparin: 4.000 IE 1×/d s. c. • Fragmin P: 1×/d s. c. 	Anti-Xa-Aktivität 0,2–0,4 U/ml (3 h nach s. c. Gabe)
Intermediäre Dosierung	Halbe ther. Dosierung	Anti-Xa-Aktivität 0,4–0,6 U/ml (3 h nach s. c. Gabe)
Ther. Dosierung	Gewichtsadaptiert	Anti-Xa-Aktivität 0,5–1,0 U/ml (3 h nach s. c. Gabe)

Schwangerenvorsorge Die Risikofaktoren unter Einbeziehung der Eigen- und Familienanamnese führen zu einer Risikogruppierung, die ein differenziertes Vorgehen zur Reduktion thromboembolischer Komplikationen ermöglicht (► Tab. 17.13).

Tab. 17.13 Risikoadaptiertes Vorgehen zur Prophylaxe eines thromboembolischen Ereignisses in Schwangerschaft und Stillzeit

Thrombophilie	Eigenanamnese	Familienanamnese	Thromboserisiko*	Empfehlung zur Therapie in der Schwangerschaft (► Tab. 17.11)
Antithrombinmangel	Z. n. Thrombose	Meist familiäre TE-Ereignisse	11–40 %	Ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Milder Antithrombinmangel (70–85 %)	Bisher keine Thrombose	Einzelne Verwandte mit TE-Ereignis	0,2–0,4 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
		Mehrere Generationen mit TE-Ereignis	2,4–3 %	
Deutlicher Antithrombinmangel (< 60 %)	Bisher keine Thrombose	Einzelne Verwandte mit TE-Ereignis	7 %	Ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
		Mehrere Generationen mit TE-Ereignis	> 10 %	
Protein-C-Mangel	Z. n. Thrombose	Meist familiäre TE-Ereignisse	2–17 %	Intermediäre Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
	Bisher keine Thrombose	Einzelne Verwandte mit TE-Ereignis	0,2–0,9 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Mehrere Generationen mit TE-Ereignis		2 %		
Protein-S-Mangel (< 50 %)	Z. n. Thrombose	Meist familiäre TE-Ereignisse	≤ 22 %	Intermediäre Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
	Bisher keine Thrombose	Einzelne Verwandte mit TE-Ereignis	0,06 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Mehrere Generationen mit TE-Ereignis		7 %		

Tab. 17.13 Risikoadaptiertes Vorgehen zur Prophylaxe eines thromboembolischen Ereignisses in Schwangerschaft und Stillzeit (Forts.)

Thrombophilie	Eigenanamnese	Familienanamnese	Thrombo- serisiko*	Empfehlung zur Therapie in der Schwangerschaft (► Tab. 17.11)
Faktor-V-Leiden-Mutation	Z. n. Thrombose	–	> 10 %	Intermediäre oder ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
	Homozygot, bisher keine Thrombose	–	1,5 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
	Heterozygot, bisher keine Thrombose	Positiv	0,25 %	Prophylaktische Dosierung 4–6 Wo. peripartal
Faktor-V-Leiden-Mutation heterozygot-Prothrombin-Gen-Mutation (G20 210A)	Bisher keine Thrombose	Keine Risikofaktoren	0,25 %	Keine Routineprophylaxe
	Z. n. Thrombose		> 10 %	Intermediäre oder ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Prothrombin-Gen-Mutation (G20 210A) homozygot	Bisher keine Thrombose	–	1,5 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Prothrombin-Gen-Mutation (G20 210A) heterozygot	Bisher keine Thrombose	–	0,25–0,5 %	Keine Routineprophylaxe bzw. prophyl. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Faktor-V-Leiden-Mutation + Prothrombin-Gen-Mutation (G20 210A)	Bisher keine Thrombose	–	5 %	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
Antiphospholipidsy. ohne Abort	Z. n. Thrombose	–	–	Ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p.
	Bisher keine Thrombose	–	–	Keine Routineprophylaxe bzw. prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p. (v. a. bei hohem AK-Titer)
Antiphospholipidsy. mit Abort	Z. n. Thrombose	–	–	Ther. Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p. + ASS 100 mg/d bis 36. SSW
	Bisher keine Thrombose	–	–	Prophylaktische Dosierung während der Schwangerschaft bis mind. 6 Wo. p. p. + ASS 100 mg/d bis 36. SSW

* Zusammengefasst in Schwangerschaft und Wochenbett

Komplikationen und Prognose Das Übersehen einer vorhandenen venösen Thrombose oder Thromboembolie (VTE) beinhaltet ein hohes Risiko von:

- **Mortalität:** Die Frühletalität hängt vom Ausmaß der Lungenembolie und den Begleitekr. ab. Bis zu 90 % aller Todesfälle ereignen sich innerhalb von 1–2 h nach Symptombeginn.
- Bei den Überlebenden ist die Prognose ohne gerinnungshemmende Ther. infolge von Rezidivembolien und der zunehmenden rechtsventrikulären Dysfunktion ungünstig. Andererseits lässt sich die Mortalität der massiven Lungenembolie durch eine adäquate Antikoagulation von 30 % auf 2–8 % senken.
- **Morbidität:**
 - Kurzfristig durch Progredienz der tiefen Beinvenenthrombose, neue Lungenembolien
 - Langfristige Schädigung i. S. eines postthrombotischen Syndroms bei ca. 50 %.

Geburt und Wochenbett bei Thromboembolie Die antikoagulative Behandlung lässt sich über die gesamte Schwangerschaft bis zur Geburt durchführen. Da die op. Ther., v. a. die Sectio (▶ 25.5), zu den Risikofaktoren gehört, ist Geburtsmodus der Wahl die vaginale Entbindung.

Aufgrund der differentiellen Halbwertszeit unfraktionierter bzw. niedermolekularer Heparine muss das Konzept der peripartalen Analgesie angepasst werden. Leitlinien zum peripartalen Management bestehen derzeit nicht, die Empfehlungen differenter Studien sind im Folgenden aufgelistet:

Bei tiefer Beinvenenthrombose hängt der Entbindungsmodus vom Zeitpunkt des Auftretens ab (immer ca. 6 Wo. vor Entbindung duplexsonografische Kontrolle).

- Bei Thrombose < 6 Wo. vor Entbindung („frische Thrombose“) bei duplexsonografisch nachweisbarem Thrombus, der sich noch nicht in Organisation befindet oder frei flottierend ist, eine primäre Sectio anstreben.
- Bei Thrombose > 6 Wo. und/oder in Organisation befindlichem Thrombus bzw. nicht frei flottierendem Thrombus (Duplexsonografie) ist die vaginale Entbindung möglich; hierbei ist zur Abkürzung der Pressphase ein „outlet forceps“ (▶ 25.2.2) oder Vakuumentraktion (▶ 25.2.3) indiziert.

Bei effektiver Heparinisierung (niedermolekulares Heparin) wird unter der Entbindung folgendes Vorgehen empfohlen:

- Bei einsetzender regelmäßiger Wehentätigkeit keine weiteren Injektionen
- Aufgrund der besseren Steuerbarkeit in Hochrisikosituationen Umstellung auf unfraktioniertes Heparin in einer Dosierung von 10.000 IE/24 h
- Abstellen des Perfusors bei regelmäßiger Wehentätigkeit
- Wiederaufnahme der Heparinther. zunächst mit 10.000 IE/24 h 3 h postpartal über 6 h, anschließend ist eine Umstellung auf niedermolekulares Heparin möglich.

Z. n. thromboembolischem Ereignis in der Vorgeschichte: Prinzipiell ist eine prophylaktische Heparinisierung während der gesamten Schwangerschaft notwendig, die mind. bis 6 Wo. postpartal fortgesetzt wird (z. B. Fragmin 1×/d oder bei bekannten zusätzlichen Risikofaktoren wie Faktor-V-Leiden-Mutation, AT-III-, Protein-C-, Protein-S-Mangel auch Fragmin P forte 2×/d unter Kontrolle des Anti-Xa-Spiegels und des kleinen Blutbildes zum Ausschluss einer heparininduzierten Thrombopenie HIT).

- Eine geburtshilfliche PDA ist prinzipiell möglich, wenn der Zeitpunkt der letzten Heparininjektion > 4 h zurückliegt.
- Bei prophylaktischer Heparinisierung (z. B. Fragmin 1×/d) wird bei der aktiven Eröffnungsperiode keine Injektion mehr verabreicht.

17.4 Typ-1- und -2-Diabetes und Schwangerschaft

Ute M. Schäfer-Graf

Epidemiologie Die Inzidenz von präexistentem Diabetes lag 2014 bei 0,9 %. In der Perinatalerhebung erfolgt keine Trennung in Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Da 2002 die Prävalenz noch 0,5 % betrug und Typ-1-Diabetes in der Bevölkerung nicht so rapide zugenommen hat, ist davon auszugehen, dass bis zu 30 % der Schwangeren einen Typ-2-Diabetes haben. Typ-2-Diabetes unter jungen Frauen hat sehr zugenommen in den letzten Jahren, Ursache ist u. a. die Zunahme der Adipositas und Zunahmen ethnischer Bevölkerungsgruppen mit hohem Diabetesrisiko.

In der Literatur wird bei Typ-2 Diabetes vom einem schlechteren neonatalen Outcome als bei Typ-1-Diabetes berichtet [Cundy, Gamble und Townend 2000], da präkonzeptionell und auch während der Schwangerschaft sowohl von Betroffenen als auch Ärzten dem Diabetes weniger Bedeutung zugemessen wird und zudem oft weitere geburtshilfliche Risiken, die mit dem metabolischen Sy. assoziiert sind, vorliegen (Hypertonus, Hyperlipidämie, Adipositas).

Klassifikation und Pathophysiologie

- **Typ-1-Diabetes:**
 - Absoluter Insulinmangel durch Zerstörung von β -Zellen des Pankreas aufgrund von Autoimmunprozessen
 - Nachweis von AK: Insel-AK (ICA), AK gegen Glutamatdecarboxylase (GADA) und Tyrosinphosphatase (IA-2)
- **Typ-2-Diabetes:** relativer Insulinmangel durch periphere Insulinresistenz, häufig durch Adipositas sowie eine gestörte Frühphase der Insulinfreisetzung

17.4.1 Präkonzeptionelle Betreuung

Diabetikerinnen im fertilen Alter unbedingt auf die Vorteile einer präkonzeptionellen Stoffwechseleoptimierung sowie Diagnose und Behandlung von Spätkomplikationen hinweisen, um sowohl das kindliche Outcome zu verbessern als auch Komplikationen bei der Mutter zu reduzieren. Die Umsetzung des Kinderwunsches sollte nicht zu weit hinausgeschoben werden wegen der Zunahme von Spätkomplikationen.



Die Fertilität ist bei Diabetikerinnen herabgesetzt. Die spontane Fertilitätsrate liegt im Gesamtkollektiv bei 0,8, bei Frauen mit Retinopathie bei 0,6, mit Nephropathie bei 0,5 und bei bestehenden kardiovaskulären Problemen bei 0,34 [Jonasson et al. 2007].

Stoffwechseleoptimierung



Vor der Konzeption eine normnahe Einstellung anstreben mit einem HbA_{1c} (HPLC-Methode) von $< 7,0$, besser um 6,5 %.

Die Rate an kongenitalen Fehlbildungen und Aborten korreliert mit dem Grad der maternalen Hyperglykämie im 1. Trimenon: Das Fehlbildungsrisiko ist höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei einem $HbA_{1c} < 6,5$ % (HPLC-Methode) unterscheidet sich die Fehlbildungsrate nur geringfügig von der stoffwechselgesunder Schwangerer, ist jedoch auch mit 3,9% vs 2,8 % erhöht [Bell et al. 2012; Jensen et al. 2009].

Studienlage

Die Literaturangaben, ab welchem HbA_{1c} -Wert und in welchem Ausmaß mit Fehlbildungen zu rechnen ist, schwanken.

- Aktuelle Studien berichten von einem signifikanten Anstieg ab 10,4 % (= 8 SD) mit Fehlbildungsraten von 10,9 % [Jensen et al. 2009] und relativ konstanten Raten zwischen HbA_{1c} von 6,9–10,0 %. Bei anderen sieht man einen kontinuierlichen Anstieg ab einem HbA_{1c} von 6,5 % mit 10,2 % (90% KI 12,8 – 7,6%) Fehlbildungen bei HbA_{1c} von 10 % [Bell et al. 2012].
- Bei vorbestehender Nephropathie ist per se mit einem Fehlbildungsrisiko von OR 2,5 (KI 1,1–5,3) zu rechnen [Bell et al. 2012].
- Die Prävalenz von schweren Schwangerschaftskomplikationen und der perinatalen Mortalität steigt ebenfalls linear mit dem HbA_{1c} bei Konzeption (► Tab. 17.14). Die Abhängigkeit des Risikos für kindliche Mortalität vom präkonzeptionellen HbA_{1c} betrifft IUFT in allen Schwangerschaftswochen und Kindstod im 1. Lj. [Tennant et al. 2013].

Tab. 17.14 Kongenitale Fehlbildungen, perinatale Mortalität und schwere geburtshilfliche/diabetologische Komplikationen bei Schwangerschaften von Typ-1-Diabetikerinnen in Abhängigkeit vom perikonzeptionellen HbA_{1c} [nach Jensen et al. 2009]

HbA_{1c} (%)	SD > Mean	Kongenitale Fehlbildungen		Perinatale Mortalität		Schwere geburtshilfliche Komplikationen	
		%	RR (95 %CI) vs. Referenzpopulation	%	RR (95 %CI) vs. Referenzpopulation	%	RR (95 %CI) vs. Referenzpopulation
≥ 10,4	≥ 10	10,9	3,9 (1,8–7,8)	5,5	7,3 (2,5–19,8)	16,3	4,7 (2,5–8,1)
8,9–10,3	7,0–9,9	3,9	1,4 (0,6–3,1)	6,3	8,3 (4,2–15,9)	7,8	2,2 (1,2–3,9)
7,9–8,8	5,0–6,9	5,0	1,8 (0,9–3,3)	3,3	4,4 (2,0–9,4)	7,7	2,2 (1,3–3,6)
6,9–7,8	3,0–4,9	4,9	1,8 (1,0–2,9)	2,8	3,8 (1,9–7,3)	7,7	2,2 (1,5–3,3)
< 6,9	< 3,0	3,9	1,4 (0,8–2,4)	2,1	2,8 (1,3–6,1)	5,6	1,6 (1,0–2,6)
Referenzpopulation (n = 70.089)		2,8	1,0	0,75	1,0	3,5	1,0

* zeigt signifikanten Anstieg des Risikos an

Bei optimaler Durchführung der intensivierten Insulinther. durch Einzelinjektionen (ICT) ist die Umstellung auf eine Insulinpumpe nicht nötig, da in der Schwangerschaft mit beiden Methoden ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden. Wenn aus subjektiven Gründen, wegen stark schwankender BZ-Werte oder Dawn-Phänomen mit hohen BZ-Werten in den frühen Morgenstunden, eine Pumpe gewünscht wird, sollte die Umstellung 3 Mon. vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen, damit die Schwangere über genügend Erfahrung verfügt, um mit den schwankenden BZ-Werten im 1. Trimenon umgehen zu können.

17.4.2 Spätkomplikationen – Management präkonzeptionell und während der Schwangerschaft

Retinopathie

Pathophysiologie Eine Schwangerschaft kann sich bei Frauen mit Typ-1-Diabetes insbesondere im 3. Trimenon negativ auf die Entstehung bzw. Progredienz einer

Retinopathie auswirken. Vor allem bei proliferativer Retinopathie kann es zu einer schnellen Progredienz bis zum Verlust der Sehkraft kommen. Bei initialem Normalbefund oder minimalen Fundusveränderungen wird bei bis zu 25 % das Auftreten bzw. die Zunahme von Fundusveränderungen im Schwangerschaftsverlauf angegeben, bei proliferativen Veränderungen wird bei 58 % der Frauen eine Progression beobachtet [Temple, Aldrig und Sampson 2001]. Das Risiko korreliert mit:

- Ausgangsbefund bei Konzeption
- Schnelligkeit der BZ-Normalisierung
- Schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Nephropathie (▶ 17.2)
- Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft [Chew et al. 1995]
- Diabetesdauer.

Diagnostik Bei normalem Ausgangsbefund sind folgende Untersuchungsintervalle empfehlenswert: Nach Schwangerschaftsdiagnose, gefolgt von Kontrolluntersuchungen alle 3 Mon. Die Erweiterung der Pupille zur besseren Beurteilung des Augenhintergrundes mit einem Parasympatholytikum (Tropicamid) ist möglich, kein Sympathometikum verwenden. Ein Schema zur Überwachung findet sich unter www.dggg.de/leitlinien. Bei proliferierender Retinopathie 4–6 Wo. nicht überschreiten [Temple, Aldrig und Sampson 2001].

Therapie Eine präkonzeptionelle Funduskopie bietet den Vorteil, dass Läsionen vor Eintritt der Schwangerschaft durch panretinale Laserkoagulation behandelt werden können. Vor Eintritt einer Schwangerschaft einige Mon. abwarten, bis sich der Befund stabilisiert hat.

Eine Laserther. ist auch in der Schwangerschaft möglich.

Geburtshilfliches Vorgehen Eine Entbindung per Sectio oder Vakuumextraktion bei proliferativer Retinopathie, um retinale Einblutungen durch die Drucksteigerung beim Pressen zu vermeiden, wird nicht mehr empfohlen [Reece, Homko und Hagay 1996]. Es gibt keine Daten, die den Vorteil belegen; es wurden extrem selten retinale Einblutungen sub partu beobachtet.

Bei starker Progredienz in der Schwangerschaft ist evtl. eine Sectio zu erwägen, da die Neovaskularisationen zu Brüchen neigen und auch bei Laserther. 50 % unbehandelt bleiben.

Prognose Die Progredienz ist z. T. reversibel. Bei nicht proliferativer Retinopathie kommt es in über 50 % zur Regression, proliferative Veränderungen können noch im ersten Jahr nach der Entbindung persistieren. Ein Langzeiteffekt auf die Progression der diabetischen Retinopathie ließ sich nicht nachweisen.

Nephropathie

- Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist mit einem erhöhten Risiko für IUGR (▶ Kap. 14), Frühgeburt und Präeklampsie/Eklampsie (▶ 17.2) verbunden (häufig wegen Notwendigkeit der frühzeitigen Entbindung).
- Bei guter präkonzeptioneller Blutdruckeinstellung ist die diabetische Nephropathie in der Schwangerschaft nur gering progredient.
- Kreatininwert:
 - 1,2 mg/dl (oberer Normwert): Bereits 50-prozentige Einschränkung der Nierenleistung. Die Empfängnisrate ist reduziert.
 - Ab 2,0 mg/dl und Kreatinin-Clearance < 50 ml/Min. ist von einer Schwangerschaft abzuraten. Es besteht ein 50-prozentiges Risiko, dass es unter der Schwangerschaft zur Dialysepflicht kommt.

Unter Dialyse kommt es selten zur Schwangerschaft. Es wird empfohlen, bei sehr starkem Kinderwunsch frühestens 2 Jahre nach Transplantation schwanger zu werden, da dann meist eine Reduzierung der Medikamente zur Immunsuppression vertretbar ist.

Neuropathie

Gefährdet sind Frauen mit diabetischer Störung des autonomen Nervensystems, da durch die fehlende Adrenalinausschüttung die Wahrnehmung von Hypoglykämien herabgesetzt ist. Durch die erforderliche strenge Einstellung während der Schwangerschaft und die schwankenden Werte durch die in der Frühschwangerschaft verbesserte Insulinsensitivität kommt es häufig zum Auftreten von Hypoglykämien. Diese Pat. sollten vor der Schwangerschaft an einem Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining (BGAT) teilnehmen.

Durch die verlangsamte Magenentleerung bei autonomer Neuropathie erhöht sich zudem das Risiko für Hypoglykämien, da die Insulinwirkung vor dem verzögerten BZ-Anstieg erfolgt. Die Einnahme von Metoclopramid vor den Mahlzeiten hat sich als hilfreich erwiesen. Da sich die MCP-Wirkung bei Dauerther. erschöpft, ist es nur ein zeitlich begrenztes Hilfsmittel.

Hypertonus

Erhöhter Blutdruck ist eine der häufigsten Begleiterkr. bei Diabetes Typ 1/2. Die gebräuchlichen Medikamente zur Blutdruckeinstellung sind Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker. Dieses sind in der Schwangerschaft aus folgenden Gründen abzusetzen:

- **Diuretika:** Herabsetzung der Uterusdurchblutung → IUGR ↑
- **Betablocker:**
 - Keine Herzfrequenzsteigerung bei Hypoglykämie → Verminderung der Hypoglykämiewahrnehmung
 - Fetale Wachstumsretardierung [DGGG 2013]
 - Beeinträchtigung der fetalen Kompensation von subpartalen Stresssituationen durch physiologische Steigerung der Herzfrequenz
- **ACE-Hemmer:** nicht teratogen, aber kontraindiziert im 3. Trimenon. Vermutlich durch fetale Hypotension bedingte Komplikationen, wie Lungenhypoplasie, IUGR (▶ Kap. 14), Oligohydramnion, neonatale Hypotension und akutes Nierenversagen.



- Bereits vor der Schwangerschaft auf α -Methyldopa umstellen: initial 3 x 125 mg/d, Steigerung bis auf 4 x 500 mg/d möglich.
- Alternativ Kalziumantagonisten: 20–60 mg retard, maximal 120 mg/d. Es bestehen jedoch keine ausreichenden Langzeiterfahrungen, v. a. in Bezug auf die Entwicklung der Kinder, eine Untersuchung bei Kindern von bis zu 12 Jahren zeigte eine unauffällige Entwicklung.



Von einer Schwangerschaft abzuraten ist bei:

- Fortgeschrittener Nephropathie mit Kreatinin-Clearance < 50 ml/h (s. o. Nephropathie)
- Z. n. Myokardinfarkt mit Linksherzinsuff. (▶ 17.6)
- Koronare Herzkrankheit: bei Myokardinfarkt in der Schwangerschaft maternale Letalität bis 50 %
- Ungenügend behandelte proliferative Retinopathie (Behandlung von Schwangerschaft)
- Schwere autonome diabetische Neuropathie
- Fortgeschrittene periphere AVK, v. a. der Beckenarterien.

17.4.3 Stoffwechseleinstellung in der Schwangerschaft

BZ-Zielwerte in der Schwangerschaft ▶ Tab. 17.15.

Tab. 17.15 BZ-Zielwerte in der Schwangerschaft	
Blutzuckerwerte	HbA _{1c}
Präprandial < 95 mg/dl	Schwangerschaftshälfte oberer Referenzbereich (5,4–6,2 %, je nach Referenzwert)
1 h postprandial < 140 mg/dl	2. Schwangerschaftshälfte unterer Referenzbereich < 5,4 %
2 h postprandial < 120 mg/dl	

1. Trimenon:

- BZ-Werte sehr schwankend
- Insulinbedarf (▶ Abb. 17.6) sinkt z. T. unter den vor der Schwangerschaft (Hypoglykämiegefahr ↑).
- Einstellung durch Emesis/Hyperemesis erschwert. Bei häufigem Erbrechen muss der Insulinfaktor pro Kohlenhydrateinheit verringert werden.

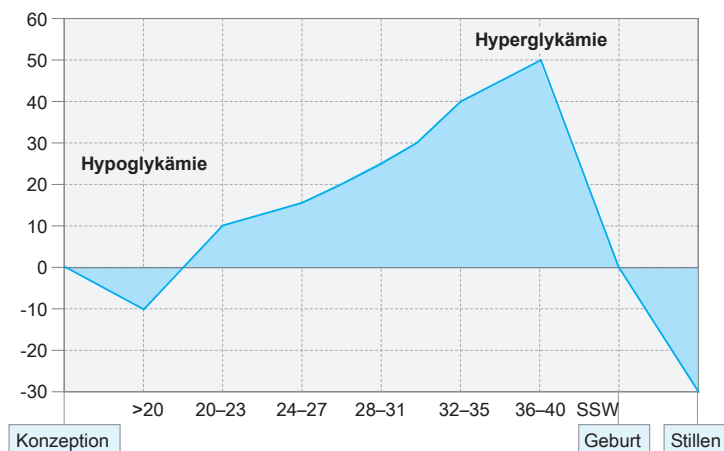


Abb. 17.6 Verlauf des Insulinbedarfs in der Schwangerschaft [L157]

2. Trimenon (ab ca. 16. SSW):

- Zunehmende Produktion von antiinsulinär wirksamen Schwangerschaftshormonen (v. a. Progesteron und HPL), dadurch kontinuierlicher Anstieg des Insulinbedarfs
- Nüchternwerte steigen an, da die Leber vermehrt in der 2. Nachthälfte Glukose freisetzt.

3. Trimenon:

- Stabilisierung der BZ-Werte, Hypoglykämien sollten nicht mehr auftreten.
- Insulinbedarf erhöht sich um 50–60 % im Vergleich zum Ausgangsbedarf vor der Schwangerschaft.
- Ab 37 SSW kann es wegen des Abfalls des HPL zu einer leichten Reduzierung des Insulinbedarfs kommen. Ein abrupter Abfall vor dieser Zeit ist jedoch als

Warnzeichen zu sehen für eine evtl. akute Plazentainsuff. und bedarf einer differenzierten fetalen Zustandsdiagnostik.



Direkt nach der Entbindung kommt es zum abrupten Abfall des Insulinsbedarfs. Es besteht ein hohes Hypoglykämierisiko, wenn die Insulingabe nicht reduziert wird.

Insulinanaloga Haben durch die veränderte chemische Struktur einen veränderten Wirkungseintritt:

- **Kurz wirksame Insulinanaloga** Lispro (Humalog®) und Aspartat (NovoRapid®): Durch Austausch der Position von 2 Aminosäuren an der B-Kette schnellerer Wirkungseintritt (Lysin ↔ Prolin) → Analoga werden direkt vor und auch nach dem Essen gespritzt, was die Möglichkeit eines flexibleren Lebensrhythmus erhöht.
- **Lang wirksame Insulinanaloga:** Durch Anhängen von 2 AS wie bei Glargin (Lantus®) oder Kopplung einer Fettsäure an die A-Kette wie bei Detemir (Levemir®) kommt es zu einer langsameren Freisetzung des Insulins in die Blutbahn und Wirkung bis zu 24 h.



Kurz wirksame Insulinanaloga haben sich als unbedenklich in der Schwangerschaft erwiesen [Mathiesen, Kinsely und Amiel 2007]. Eine Umstellung auf Insulinanaloga ist jedoch nicht obligat, da das Schwangerschaftsergebnis nicht besser ist. Entscheidend ist die Qualität der Blutzuckerkontrolle, die erreicht wird. Das Gleiche gilt auch für langwirksame Analoga, wobei die Daten zur Unbedenklichkeit von Detemir [Mathiesen 2012a], besser sind als von Glargin [DDG2014].

Orale Antidiabetika Sulfonamide und Biguanide sind in Deutschland in der Schwangerschaft weiterhin kontraindiziert, OAD sind nicht teratogen. Bei Gestationsdiabetikerinnen gibt es inzwischen zunehmend Daten, die eine Unbedenklichkeit nahelegen. Es fehlen jedoch Langzeitdaten der Kinder. Metformin ist hochgradig plazentagängig.



- Bei Kinderwunsch von Typ-2-Diabetikerinnen präkonzeptionell auf Insulin umstellen
- Bei Eintritt der Schwangerschaft unter OAD, OAD absetzen und unter BZ-Kontrolle Insulinpflichtigkeit überprüfen. Oft durch verbesserte Compliance und Insulinsensitivität im 1. Trimenon nicht nötig
- Im Einzelfall kann bei unzureichender Einstellung trotz sehr hoher Insulindosierung in der Schwangerschaft Metformin Off-label use unterstützend gegeben werden.

17.4.4 Stoffwechsellentgleisung – ketoazidotisches Koma



- Die Behandlung einer Stoffwechsellentgleisung mit ketoazidotischem Koma sollte einer internistischen Abteilung mit Möglichkeit der Intensivmedizin vorbehalten sein. Es ist jedoch möglich, dass sich eine Schwangere mit Ketoazidose wegen fehlgedeuteter Symptome in einer Geburtsklinik vorstellt.
- Eine Ketoazidose mit suspektem bis path. CTG-Befund ist keine Ind. für eine Notfallsectio. Primär sollte auf jeden Fall eine konservative Ther. versucht werden.

Klinik Die Diagnose „ketoazidotisches Koma“ fordert nicht obligat einen Bewusstseinsverlust (= Koma), sondern definiert sich über die Konzentration der Ketonkörper im Blut, die häufig den Normalwert 15-fach überschreiten.

- Oberbauchschmerzen: durch Ketonkörper hervorgerufene Pseudoperitonitis
- ! Fehldeutung als akutes Abdomen (▶ 17.22), HELLP-Sy. (▶ 17.2.2), Wehentätigkeit, Appendizitis
- Evtl. Gastroparese mit Erbrechen → brettharter Bauch
- Tiefe, schnelle Atmung vom Typ Kußmaul mit Geruch nach Apfelmose
- Bewusstseinsintrübung möglich
- Exsikkose
- Schockindex > 1 (Puls/RR_{sys.}).

Diagnostik

- Azidose: $\text{pH} < 7,1$, $\text{BE} < -5$ mmol/l
- BZ-Werte: meist > 250 mg/dl. Je jünger die Pat., desto niedriger können die BZ-Werte sein.
- Hyperkaliämie (Aufnahme von H^+ in die Zellen, die dafür K^+ abgeben), Kreatinin \uparrow , Harnstoff \uparrow
- Urin-Stix: Falls wegen Exsikkose kein Urin gewonnen werden kann, kann auf Tränenflüssigkeit ausgewichen werden. Die Ketonurie kann nach Behandlung lange anhalten.

Therapie

- **Flüssigkeitsther.:** über einen peripheren Zugang NaCl 0,9 % zunächst 500 ml im Schuss, dann 1 l/h (Richtwert: 10 % des KG in l/12 h). **Cave:** Reentry-Ödeme wegen Na-Retention durch Insulin → möglichst schnell auf orale Flüssigkeitszufuhr umstellen
- **Insulinperfusor:** 50 IE mit NaCl 0,9 % auf 50 ml auffüllen: Bolus 4–8 IE, dann 2–4 IE/h. BZ-Senkung um 50–100 mg/dl/h. Ziel-BZ 100–200 mg/dl
- **Glukoseinfusion:** ab BZ < 250 mg/dl Glukose 5 % mit 125 ml/h als Energieträger, um die Lipolyse zu stoppen
- **Kaliumsubstitution** (Insulin → Kaliumeintritt \uparrow in die Zellen): 20–40 mval/h (> 20 mval = 2. peripherer Zugang nötig). Stündliche Kontrollen des Kaliumspiegels
- **Heparin:** 3×5.000 IE/d s. c. wegen erhöhten Lungenembolierisikos.

17.4.5 Risiken für Mutter und Kind

Fetales Risiko

Embryonalphase Maternale Hyperglykämie während der Organogenese ist mit einem hohen Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden. Betroffen sind v. a. Herz (21 % der bei Diabetikerinnen diagnostizierten Fehlbildungen ▶ 13.4), Urogenitalsystem (25 %, ▶ 13.7), das Skelettsystem, v. a. die Wirbelsäule (22,3 %) und ZNS (18 %, ▶ 13.1) [Martinez-Frias 1994, Schaefer-Graf et al. 2000]. Nicht nur die Inzidenz, auch die Anzahl der betroffenen Organsysteme ist vom Grad der maternalen Hyperglykämie abhängig. In 18 % sind multiple Organsysteme betroffen [Schaefer-Graf et al. 2000].



Wegen des erhöhten Risikos für Spina bifida wird präkonzeptionell die Einnahme von 4 mg Folsäure/d empfohlen.

2. und 3. Trimenon Die fetalen Komplikationen im späteren Verlauf lassen sich auf die Entstehung eines fetalen Hyperinsulinismus zurückführen. Die Pathophysiologie entspricht der des Gestationsdiabetes (▶ 17.5). Die auftretenden Komplikationen sind vergleichbar mit den kindlichen Risiken beim Gestationsdiabetes (▶ Tab. 17.18), sie treten nur bei Typ-1- und -2-Diabetes wegen der meist ausgeprägten Hyperglykämie häufiger auf. Das gilt v. a. für den intrauterinen Fruchttod (▶ Kap. 19).

Die perinatale Mortalität liegt bei Schwangerschaften mit Typ-1-Diabetes je nach Literatur bei 2,1–5,0 % [Jensen et al. 2009], OR 4,6 für IUFT und 1,7 für Tod in 1. Lj. [Tennant et al. 2013]. Die Ätiologie des IUFT beim Diabetes ist nicht abschließend geklärt. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, das über eine akute intrauterine Hypoxie zum Tod führt (▶ Abb. 17.7). Das Risiko für perinatale Mortalität ist assoziiert mit schlechter BZ-Einstellung perikonzeptionell [Jensen et al. 2009] und während der Schwangerschaft, kongenitalen Fehlbildungen und diabetischen Begleiterkr. der Mutter [Brecher 2002].

Bei Schwangeren mit vaskulären Spätkomplikationen oder Hypertonus kann es wegen der uterinen Minderperfusion trotz fetalen Hyperinsulinismus zur Wachstumsretardierung kommen. Bei Wachstumsretardierung sollte eine zu straffe Stoffwechseleinstellung vermieden werden (mittlere Blutglukose um 10–20 mg/dl anheben).

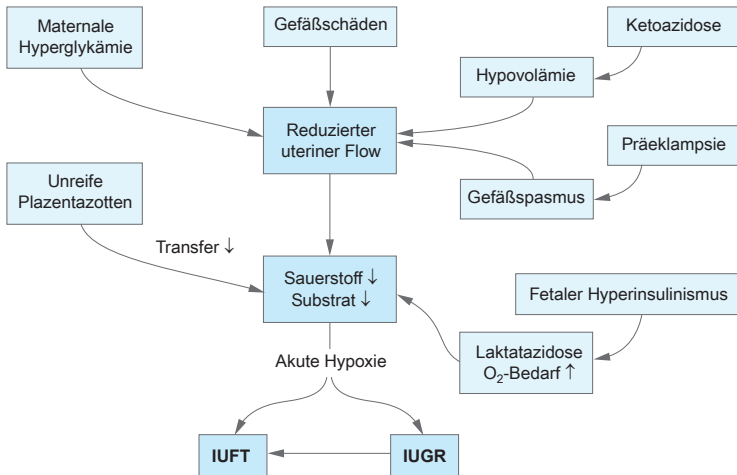


Abb. 17.7 Ätiologie von IUGR und IUFT bei Diabetes mellitus [L157]

Fetale Überwachung

Sonografie Wegen des häufigen path. Wachstumsverhaltens im späteren Verlauf der Schwangerschaft frühzeitig exakte Festlegung des Gestationsalters mittels Sonografie durchführen, mit einer weiteren Kontrolle am Ende des 1. Trimenons zur Bestätigung des Gestationsalters und ET. Zudem wegen erhöhten Abortrisikos die Vitalität überprüfen (Missed Abortion ▶ Kap. 10).

Zwischen 11.–14. SSW erste Abklärung von grob morphologischen Fehlbildungen (z. B. Anenzephalus ▶ 12.3.1) im Rahmen der Messung der Nackentransparenz (▶ 12.2) durchführen. Mittels Vaginalsonografie lässt sich bereits eine orientierende Echokardiografie durchführen.



Diabetes allein ist keine Ind. für eine invasive pränatale Diagnostik, da Diabetes keinen Einfluss auf Chromosomenaberrationen hat. Feindiagnostik jedoch obligat mit DEGUM-II-Qualifikation.

Mit 19–22 SSW differenzierte Organdiagnostik, v. a. Beurteilung von Herzfehlbildungen, die bei Diabetikerinnen nur von Untersuchern mit entsprechender Qualifikation (DEGUM II) durchgeführt werden sollte.

Eine Biometrie wenigstens in 3-wöchigen Abständen durchführen. Bei hyperinsulinismusbedingter Makrosomie kommt es wegen des vermehrten subkutanen Fettgewebes zu einem disproportionalen Wachstum von Abdomen und knöchernen Strukturen zugunsten des Abdomens. Differenziert werden muss dies von dem eher genetisch bedingten symmetrisch übermäßigen Wachstum aller Strukturen. Bei einem Abdominalumfang > 75. Perzentil wegen des V. a. fetalen Hyperinsulinismus die Stoffwechseleinstellung überprüfen. Zu Zeichen der diabetesspezifischen Makrosomie siehe auch ▶ 17.4.8. Andererseits sollte bei einem AU < 25. Perzentile und V. a. beginnende IUGR überprüft werden, ob die Stoffwechseleinstellung zu streng ist.

Vor der Entbindung sind die Erhebung eines Schätzwichts und die Beurteilung des Verhältnisses von Abdomen und Kopf empfehlenswert. Bei der Entscheidung für klinische Konsequenzen wie einer primären Sectio berücksichtigen, dass bei Makrosomie das Gewicht häufig unterschätzt wird, die Schätzgenauigkeit ist bei Diabetes nicht schlechter. [Bernstein und Catalano 1992, IIa].

Dopplersonografie Es gibt keine über die üblichen Kriterien (▶ 5.3) hinausgehende Ind. für Dopplersonografie bei Diabetikerinnen. Die existierenden Studien kommen zu uneinheitlichen Befunden bezüglich einer Widerstandserhöhung bei diabetischen Schwangerschaften.

Studienlage

- Pulsatilitätsindex der A. umbilicalis: Es wird von erhöhtem PI [Fadda et al. 2001] oder einer fehlenden Reduzierung des PI mit steigender SSW [Grunewald, Divon und Lunell 1996] berichtet, wobei z. T. Angaben über Begleiterkr. fehlen.
- In einer andere Studie, die sich auf Diabetikerinnen ohne vaskuläre Begleiterkr. beschränkte, wurde kein höherer Resistenzindex in der A. umbilicalis gemessen als bei Nichtdiabetikerinnen [Johnstone, Steel und Hadded 1992]. Es bestand keine Korrelation zu den maternalen BZ-Werten.

Da es bei allen Studien auch bei normalen Befunden zu IUFT oder schlechtem neonatalen Outcome kam, wird eine routinemäßige Dopplersonografie als nicht hilfreich zur Abschätzung des Risikos für IUFT und damit als nicht obligat eingeschätzt. Bei einer mit Makrosomie einhergehenden diabetischen Fetopathie kommt es nur zu quantitativen Veränderungen (systolische Peak-Geschwindigkeit ↑, mittlere Flussgeschwindigkeit ↑) durch die größeren Strömungsvolumina, nicht zu qualitativen Veränderungen im Sinne einer Widerstandserhöhung. Bei Wachstumsre-

tardierung kann die Dopplersonografie wertvolle Hinweise auf eine Gefährdung des Fetus geben (► Kap. 14).

CTG Sowohl über die Frequenz als auch über den Beginn regelmäßiger CTG-Kontrollen wird diskutiert.

Studienlage

- In einer prospektiven Studie an > 2.000 Schwangeren mit Diabetes kam es innerhalb von 4 Tagen nach CTG nicht zum intrauterinen Fruchttod (IUFT) [Kjos 1995].
- In einer anderen Studie kam es zu 3 IUFT 4–7 Tage nach CTG-Kontrolle.
- Eine Metaanalyse von 13 Studien ergab 49 IUFT innerhalb von 7 Tagen nach CTG [Lavery 1982].
- Die Wahrscheinlichkeit eines IUFT stieg mit dem Abstand zum letzten CTG [Brecher A 2002].

Daraus leitet sich die Empfehlung ab, ab 32. SSW 1–2 x/Wo. CTG-Kontrollen durchzuführen [DDG 2014]. Die Häufigkeit der Kontrollen individuell dem fetalen und maternalen Risiko anpassen.

Aus klinischer Erfahrung muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass das CTG nicht geeignet ist, frühzeitig eine Gefährdung des Kindes durch diabetische Fetopathie oder akute Plazentainsuff. zu erkennen. D. h., auch nach einem normalen CTG kann es bei Diabetikerinnen zum IUFT kommen.

Messungen der pH-Werte der A. umbilicalis, gewonnen per Chordozentese, ergaben einen limitierten prädiktiven Wert von CTG und biophysikalischem Profil für fetale Azidose bei Schwangerschaften mit Diabetes [Salvesen et al. 1993].

Das CTG kann nur einen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Fetus geben, v. a. bei Wachstumsretardierung.

Maternales Risiko und Überwachung

Abgesehen von stoffwechsellozierten Problemen (► 17.4.5) bestehen bei der Mutter ähnliche Komplikationen wie bei GDM, wenn auch häufiger auftretend (► Tab. 17.19).

Im Vordergrund steht die frühzeitige Erfassung von Infektionen (► Kap. 18), sowohl vaginaler als auch Harnwegsinfektionen. Abklärung auch geringgradiger Auffälligkeiten im Urin-Stix sind empfehlenswert.

Das Risiko für Hypertonus/Präeklampsie/HELLP-Sy. (► 17.2) ist deutlich erhöht. Das individuelle Risiko kann durch Dopplersonografie der Aa. uterinae und Messung des Präeklampsiefaktors sFlt-1/PIGF bestimmt werden (► 17.2). Eine antihypertensive Ther. bei Diabetikerinnen bereits bei diastolischen Blutdruckwerten von > 160/100 mmHg beginnen [DGGG 2013]. Bei Schwangeren mit Nephropathie (Albumin/Kreatinin-Ratio > 20 mg/g), auch wenn sie erst während der Schwangerschaft aufgetreten ist, empfiehlt sich eine frühzeitige antihypertensive Ther. mit Zielwerten 130/90 mg/dl [Nielsen et al. 2006]. Damit lässt sich u. U. eine exazerbierte Präeklampsie mit Notwendigkeit der frühen Schwangerschaftsbeendigung vermeiden [Mathiesen, Kinsely und Amiel 2007].



- Die prophylaktische Gabe von ASS 100 mg/d muss vor 16 SSW begonnen werden, um effektiv zu sein.
- Die Intervalle der Termine zur Schwangerenvorsorge sollten während der gesamten Schwangerschaft 2 Wo. nicht überschreiten, um rechtzeitig entstehende Probleme zu erkennen.

17.4.6 Geburtshilfliches Vorgehen

Wahl des Entbindungsortes und vorstationäre Aufnahme Schwangere mit präexistentem Diabetes oder insulinpflichtigem Gestationsdiabetes sollten nur in einer Geburtsklinik mit Neonatologie entbunden werden [DDG 2014]. Den Neonatologen vorab über Besonderheiten informieren. Eine Anwesenheit bei der Entbindung ist bei unkompliziertem Verlauf der Geburt nicht nötig. Das Kind jedoch innerhalb von 24 h einem Neonatologen vorstellen.

Eine vorstationäre Aufnahme 2 Wo. vor Entbindung zur engmaschigen CTG- und BZ-Kontrolle ist bei guter Einstellung, normosomem Wachstum und unauffälligen CTG- und Dopplerbefunden nicht nötig. Ein Oxytocinbelastungstest ist obsolet.

Einleitung, primäre und sekundäre Sectio Die Ind. zur Einleitung unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen bei Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes (▶ 17.5.11). Über lange Zeit wurden Schwangere mit präexistentem Diabetes mit Erreichen von 37 SSW, z. T. sogar eher, eingeleitet. Da bei Feten mit diabetischer Fetopathie mit einer verzögerten Lungenreife zu rechnen ist, erforderte dieses Vorgehen eine Amniozentese zur Bestimmung der Lungenreife. Heute wird bei gut eingestellten Schwangeren ohne geburtshilfliche Komplikationen eine Entbindung am Termin angestrebt. Muss dennoch vor dem Termin eingeleitet werden, ist ab 37 SSW keine Bestimmung der Lungenreife nötig [Kjos, Berkowitz und Kung 2002].

- Primäre Sectio:** Diabetes ist per se keine Ind. zur primären Sectio. Bei einem Schätzwert ≥ 4.500 g (bei kleinen Frauen ≥ 4.200 g) ist jedoch wegen des hohen Risikos für Schulterdystokie eine primäre Sectio angeraten, dabei ist die eingeschränkte Genauigkeit des US-Schätzwertes zu berücksichtigen, unbedingt Zweituntersucher hinzuziehen.
- Sekundäre Sectio:** Die Ind. zur sekundären Sectio bei Geburtstillstand (▶ 24.4) oder auffälligem CTG (▶ 6.1) mit grenzwertigen Befunden in der Fetalbuminanalyse (▶ 5.2) großzügig stellen, da der Sauerstoffbedarf von Feten mit Hyperinsulinismus und diabetischer Fetopathie erhöht ist und damit die Gefahr einer subpartalen Asphyxie.

Stoffwechseleinstellung während Einleitung und Entbindung



- Während Einleitung und Entbindung analog zur Schwangerschaft BZ-Werte zwischen 90 mg/dl und 140 mg/dl anstreben.

Insulinbestimmungen im Nabelschnurblut zeigten einen deutlichen linearen Anstieg der subpartalen fetalen Insulinsekretion mit steigenden maternalen BZ-Werten sub partu, während bei Feten nicht diabetischer Mütter die Insulinsekretion konstant blieb.

- Maternale Hyperglykämie sub partu erhöht via Stimulation der fetalen Insulinproduktion das Risiko für subpartale Azidose und neonatale Hypoglykämie.
- Eine Hypoglykämie der Mutter kann zum Nachlassen der Wehentätigkeit führen. Am Morgen der Einleitung wird $\frac{1}{2}$ der Dosis des lang wirksamen Insulins gespritzt. Das gilt auch für die Zeit der gesamten Einleitung, der Bolus mit kurz wirksamem Insulin bleibt unverändert. Den Blutzucker kurzfristig kontrollieren und mit kurz wirksamem Insulin korrigieren. Bei Insulinpumpen wird empfohlen, die Basalrate bis zum Auftreten von Geburtswehen unverändert zu lassen, evtl. auf $\frac{2}{3}$ zu reduzieren bei starken Einleitungswehen.

Bei geplanter Sectio wird am Abend die gewohnte Basalmenge für die Nacht auf 75 % reduziert, da bei nächtlicher/morgentlicher Hypoglykämie keine orale Aufnahme von Kohlenhydraten möglich ist. Insulinpumpen sollten, am Oberarm befestigt, mit auf 50 % reduzierter Basalrate auch während der Sectio weiterlaufen.

Unter der Geburt:

- Alle 1–2 h BZ bestimmen
- Sub partu kein Depotinsulin verwenden. Korrektur sub partu durch s. c. Injektion von Normalinsulin (► Tab. 17.17). Es muss ein Klinikstandard für das sub- und postpartale Management existieren.
- Bei Pumpenträgerinnen wird eine konstante stündliche Basalrate von 50 % programmiert und mit Bolusgaben korrigiert.
- Orale Aufnahme von Kohlenhydraten wird bevorzugt, sonst Infusion von Glukose 5 % mit 125 ml/h zur Stabilisierung des Stoffwechsels.



Sobald die Plazenta geboren ist, sinkt der Insulinbedarf abrupt. Um eine maternale Hypoglykämie zu vermeiden, muss die Insulindosierung der Pumpe weiter auf 30 % reduziert werden.

Postpartale Betreuung des Neugeborenen Zur Vermeidung einer neonatalen Hypoglykämie sollte das Kind innerhalb von 30 Min. nach der Entbindung an die Brust gelegt werden. Alternativ erfolgt eine Frühstfütterung mit Maltodextrin 15 % [DDG et al. 2014]. Kolostrum stabilisiert den BZ besser als Maltodextrin. Es bestehen gute Erfahrungen mit Verfütterung von vor der Entbindung eingefrorenem Kolostrum, das ab 37 SSW manuell gewonnen werden kann. Hochprozentige Glukoselösungen fördern einen Hyperinsulinismus und sollten vermieden werden. BZ-Kontrollen ► Abb. 27.1.

Sonstige Laboruntersuchungen und sonografische Untersuchungen (EKG, Schädel- und Nierensonografie) sollten nur bei Ind. auf Anordnung des Neonatologen erfolgen. Eine diabetogene Kardiomyopathie (Hypertrophie) findet sich bei 30 % der Kinder. Sie ist meist symptomlos und bildet sich innerhalb der ersten Lebensmon. zurück.

17.4.7 Wochenbett und Stillzeit



Direkt post partum:

- BZ alle 4 h kontrollieren, auch in der Nacht
- In seltenen Fällen kann es auch zum schnellen Anstieg des Insulinbedarfs kommen.

Die Insulinpumpe sollte bei guter präkonzeptioneller Einstellung auf die Dosierung von vor der Schwangerschaft gestellt werden oder es sollten 30–50 % der letzten Dosierung von der Schwangerschaft beibehalten werden. Diese Dosierungsanpassung gilt auch für Frauen mit ICT. Nach 24 h p.p. kann mit der Gabe von lang wirksamem Insulin begonnen werden, es sollte zunächst weniger gespritzt werden.

- Bei präpartaler Vorstellung der Frau in der Geburtsklinik anraten, die Einstellung vor der Schwangerschaft bereits in der Pumpe zu programmieren. Optimalerweise sollte nach der Entbindung ein Diabetologe/Internist konsiliarisch zur Beratung der Frau zu Verfügung stehen, alternativ ist die Möglichkeit einer telefonischen Absprache mit dem behandelnden Diabetologen anzustreben.
- Bei stillenden Frauen muss damit gerechnet werden, dass ca. 25 % weniger Insulin benötigt wird. Stillen ist ausdrücklich empfohlen bei Diabetikerinnen. Eine antepartale Stillberatung ist sinnvoll, um Kolostrumgewinnung zu schulen und da bei Diabetikerinnen die Stillrate insgesamt geringer ist, u. a. durch Verlegung der Kinder, verzögertem Milcheinschuss, Problemen mit Insulineinstellung beim Stillen.

17.4.8 Diabetesrisiko der Kinder

Das Risiko für Typ-1-Diabetes hängt davon ab, welches Familienmitglied erkrankt ist:

- Personen ohne familiäre Typ-1-Diabetes-Belastung: 0,3 %
- Personen mit familiärer Typ-1-Diabetes-Belastung:
 - Kind einer Mutter mit Typ-1-Diabetes: 3–5 %
 - Kind eines Vaters mit Typ-1-Diabetes: 5–7 %
 - Kind von Eltern, die beide an Typ-1-Diabetes erkrankt sind: Ca. 20 %
 - Kind, dessen Geschwisterkind an Typ-1-Diabetes erkrankt ist: 5 %
 - Kind, dessen eineiiger Zwilling an Typ-1-Diabetes erkrankt ist: 30–60 %.

Risikofaktoren Heute werden 3 Faktoren für die Entstehung von Typ-1-Diabetes verantwortlich gemacht:

- **Genetische Veranlagung:** 20 Gene beeinflussen das Diabetesrisiko, das wichtigste Gen für Typ-1-Diabetes liegt auf Chromosom 6. Es ist für die Struktur des HLA-Komplexes verantwortlich. Durch Bestimmung der HLA-Gene lässt sich ein erhöhtes genetisches Risiko erfassen.
- **Umwelteinflüsse und Ernährung:**
 - Der Autoimmunprozess beginnt bereits sehr früh in den ersten Lebensjahren. Als Risikofaktoren werden die frühkindliche Ernährung, virale Erkr. v. a. des Darms und Impfungen diskutiert. In der in Deutschland durchgeführten BABYDIAB-Studie an 2.500 Neugeborenen konnte jedoch kein negativer Einfluss von Impfungen nachgewiesen werden. Deshalb wird in Deutschland eine Impfung entsprechend den kinderärztlichen Richtlinien auch bei Kindern von Diabetikerinnen empfohlen.
 - Die Stilldauer beeinflusst das Diabetesrisiko nicht. Da jedoch gezeigt wurde, dass die frühzeitige Gabe von Getreide mit einer 5-fach erhöhten Inzidenz von Diabetes bei den Kindern diabetischer Eltern verbunden ist, wird empfohlen, erst nach 6 Mon. Getreide zu füttern. In 2 Studien wurde untersucht, ob sich bei Hochrisikokindern durch eine veränderte Ernährung im 1. Lj. der Autoimmunprozess verhindern oder verzögern lässt. Die Zufütterung von Getreide mit 6 oder 12 Mon. ergab keinen Unterschied der Diabetesrate (BABYDIÄT). Die TRIGR-Study wird 2017 abgeschlossen, wenn das letzte Studienkind 10 Jahre alt sein wird.

17.4.9 Kontrazeption bei Diabetikerinnen

Bei Diabetikerinnen ist eine sichere Kontrazeption wünschenswert, um ungeplante Schwangerschaften ohne präkonzeptionelle Stoffwechsoptimierung und Sanierung von Spätschäden zu vermeiden. Bei der Wahl der Kontrazeptionsmethode muss der Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel und das Vorliegen von diabetischen Spätkomplikationen berücksichtigt werden:

- Niedrig dosierte orale Kombinations- oder reine Gestagenpräparate scheinen für Frauen ohne schwerwiegende Begleiterkr. unbedenklich zu sein.
- Bei Frauen mit GDM erhöhen reine Gestagenpräparate (Minipille) während der Stillzeit genommen das Risiko für späteren Diabetes.
- Hormonale Langzeitkontrazeption mit Gestagenen kann wegen der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden. Bei KI gegen Östrogene auf orale Gestagenpräparate zurückgreifen.
- Der Gebrauch von Intrauterinpressaren bei Diabetikerinnen erscheint unbedenklich, da ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Ausstoßung nicht nachgewiesen wurde.
- Die Sterilisation der Frau oder des Partners ist die Methode der Wahl bei abgeschlossener Familienplanung oder ausgeprägten diabetischen Spätkomplikationen.

17.5 Gestationsdiabetes (GDM)

Ute Schäfer-Graf und Franz Kainer

Diabetes mellitus vor der Schwangerschaft ▶ 17.4.

Definition Eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft durch einen erhöhten Nüchternblutglukosewert oder durch einen oralen 75-g-Glukosetoleranztest (oGTT) unter standardisierten Bedingungen und qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma diagnostiziert wird, unabhängig davon, ob es sich um einen bislang nicht diagnostizierten Diabetes mellitus handelt oder ob die Glukosetoleranzstörung nur durch die Schwangerschaft bedingt ist. Es spielt dabei auch keine Rolle, ob die Glukosetoleranzstörung nach der Schwangerschaft bestehen bleibt oder nicht.

Epidemiologie 2014 in Deutschland 4,4; seit 2011 relativ konstant abhängig von ethnischen und geografischen Einflüssen.

Ätiologie Durch die plazentare Synthese von Steroid- und Proteohormonen entwickelt sich eine physiologische maternale Insulinresistenz. Der dadurch bedingte erhöhte Insulinbedarf kann bei Schwangeren mit GDM nicht mehr gedeckt werden und es kommt zur Hyperglykämie. **Cave:** Eine latent vorhandene Störung des Glukosestoffwechsels kann sich durch die Schwangerschaft manifestieren.

Risikofaktoren Dazu gehören u.a.:

- Maternales Alter > 45 J.
- Ethnische Zugehörigkeit (hispanische, asiatisch Zugehörigkeit)
- Adipositas: Body-Mass-Index (KG [kg]/Größe [m²]) > 30
- Einnahme kontrainsulinärer Medikamente
- PCOS
- Anamnestische Hinweise: familiäre Belastung, Totgeburt, Aborte. Schwere kongenitale Fehlbildung bei vorangegangener Schwangerschaft, diabetogene Fetopathie bei früherer Schwangerschaft, Z. n. Geburt eines Kindes > 4.500 g
- Glukosurie im 1. Trimenon.

✓ In den DGGG/DDG-Leitlinien [DDG 2011] ist bei Risiko für GDM/DM ein Screening bereits bei Schwangerschaftsfeststellung empfohlen, um einen unerkannten Typ-2-Diabetes zu erkennen.

Pathophysiologie Störung der materno-fetoplazentaren Glukose-Insulin-Homöostase. Der Glukosetransport durch die Plazenta erfolgt nach dem Prinzip der erleichterten Diffusion. Ein erhöhter Glukosespiegel bei der Schwangeren führt dementsprechend zu einer Hyperglykämie des Fetus. Das permanente Überangebot von Glukose an den Feten führt zur Überstimulierung der fetalen β -Zellen des Pankreas mit resultierendem Hyperinsulinismus.

Das Auftreten eines fetalen Hyperinsulinismus ist aber nicht nur von der Höhe der maternalen Glukosewerte abhängig, sondern auch vom Glukosetransport in der Plazenta und der individuell unterschiedlichen Sensitivität des fetalen Pankreas auf Glukosereize. Dies erklärt, warum Feten auch bei guter Stoffwechselführung der Mutter makrosom sein können und andererseits Feten auch bei schlechter Stoffwechseleinstellung eine unauffällige Entwicklung zeigen können. Ein fetaler Hyperinsulinismus kann bereits bei einem 1-Stunden-Wert von > 165 mg/dl im oGTT auftreten (► Abb. 17.8).

Neben dem fetalen Hyperinsulinismus kommt es in Abhängigkeit vom Schweregrad des GDM zu ausgeprägten Plazentaveränderungen (Unreife der Plazentazotten mit Verdickung der Basalmembran, Ödem und Sklerose des Zottenstromas, Gefäßthrombosen), die zu einer Beeinträchtigung der fetalen Nährstoff- und Sauerstoffversorgung führen.

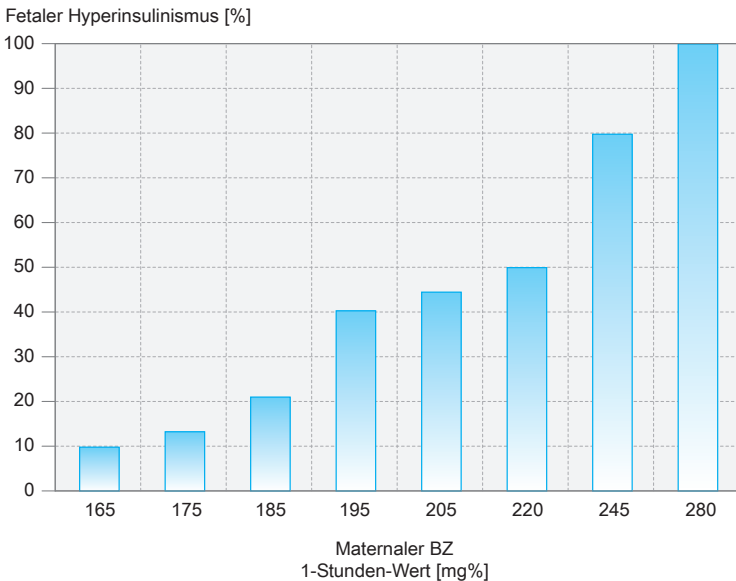


Abb. 17.8 Abhängigkeit des fetalen Hyperinsulinismus von den 1-h-Werten des oGTT [Weiß 2002] [L157]

Klinik

- **Gestationsdiabetes:** Der Großteil der Schwangeren mit GDM weist keine klinischen Symptome auf. I. d. R. finden sich auch anamnestisch keine Hinweise auf geburtshilfliche Risikofaktoren (s. o.). Aus diesem Grund ist eine standardisierte, routinemäßige Testung aller Schwangeren sinnvoll. Zudem ist z. B. eine Glukosurie ein ungeeigneter diagnostischer Parameter für einen GDM, da sie in der Schwangerschaft durch eine veränderte Nierenschwelle auch bei Stoffwechselfenomenen auftreten kann und bei Schwangeren mit GDM wiederum durch die nur geringe Hyperglykämie meist keine Glukosurie vorhanden ist.
- **Erstmanifestation eines Diabetes in der Schwangerschaft:** Selten kann sich ein Diabetes mellitus erstmalig während der Schwangerschaft in Form einer diabetogenen Ketoazidose manifestieren. Unspezifische Symptome (bei Auftreten in jedem Fall eine Glukosestoffwechselstörung ausschließen) sind Erbrechen, Durstgefühl, Polyurie, abdominelle Beschwerden, Sehstörungen.

Diagnostik Für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes sind eine Reihe von Risikofaktoren bekannt (s.o.). Wird die Diagnostik aber nur infolge bestehender Risikofaktoren durchgeführt, bleiben 30–40 % der Gestationsdiabetikerinnen unerkannt. Eine Untersuchung daher bei jeder Schwangeren zwischen 24 und 28 SSW durchführen (▶ Abb. 17.9).



Ein generelles Screening auf GDM ist entsprechend der geänderten Mutterschaftsrichtlinie von 3/2012 allen Schwangeren anzubieten. Vor dem Test sollte ein Merkblatt ausgegeben werden, das über die KV erhältlich ist. Vorgesehen ist das Screening mittels 50-g-Suchtest. Erst bei Überschreiten eines Grenzwertes von 135 mg/dl (7,5 mmol/l) soll ein 75-g-oGTT durchgeführt werden.

Oraler 50-g-Glukose-Screening-Test: primärer Screening-Test.

- **Durchführung** zwischen 24 und 28 SSW
- **Vorgehen:** Unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungszufuhr trinkt die Pat. innerhalb von 5 Min. eine Testlösung (50 g Glukose gelöst in 200 ml Wasser). Nach einer Stunde erfolgt eine Blutzuckermessung im venösen Plasma.
- **Bewertung:**
 - 1-Stunden-Wert < 135 mg/dl (7,5 mmol/l): Kein Anhalt für Gestationsdiabetes
 - 1-Stunden-Wert \geq 135 mg/dl (7,5 mmol/l): V. a. Gestationsdiabetes \rightarrow zeitnah einen oralen 75-g-Glukosetoleranztest durchführen
 - 1-Stunden-Wert > 200 mg/dl: Diagnose Gestationsdiabetes ohne oGTT.



Problematisch ist die fehlende Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes. In der HAPO-Studie war bei 50–70 % der Frauen mit GDM der Nüchternblutzucker erhöht, 33 % hatten isoliert einen erhöhten Nüchternwert. Diese Frauen werden mit dem 50-g-Suchtest nicht erfasst. Unabhängig von den anderen BZ-Werten im oGTT erwies sich ein erhöhter Nüchternblutzucker in der HAPO-Studie als mit Makrosomie, fetalem Hyperinsulinismus und neonataler Adipositas assoziiert.

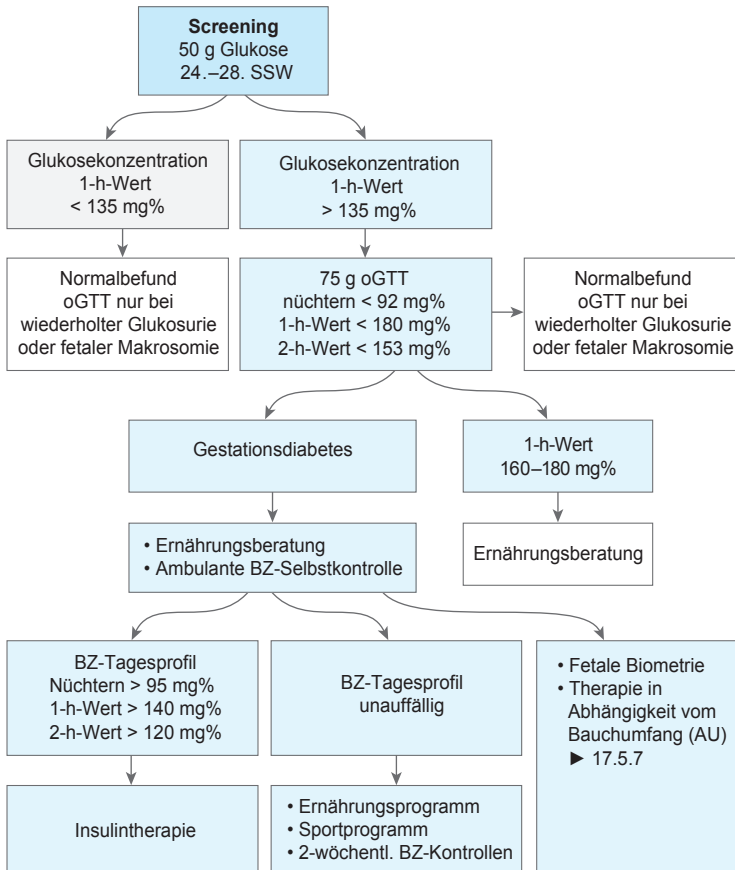


Abb. 17.9 Vorgehen bei Screening auf Gestationsdiabetes [L157]

Oraler 75-g-Glukosetoleranztest: Primärer Screening-Test oder diagnostischer Test bei path. 50-g-Glukose-Screening-Test. Der oGTT als primäres Screening hat aber den Vorteil, dass nur 1 Test für die Diagnosestellung ausreichend ist und die Grenzwerte evidenzbasiert sind (HAPO-Studie).

■ **Durchführung** zwischen 24 und 28 SSW

■ **Vorgehen:** Die Pat. trinkt nach 8 h Nahrungskarenz innerhalb von 5 Min. eine Testlösung (75 g Glukose gelöst in 300 ml Wasser oder entsprechend vorbereitetes Oligosaccharidgemisch); 3 Tage vor dem Test soll eine normale Kohlenhydrataufnahme erfolgen. Eine BZ-Kontrolle erfolgt vor dem Test (nüchtern) sowie 1 h und 2 h nach Trinken der Testlösung. **Cave:** Bei einem Nüchternwert von > 126 mg/dl liegt ein manifester Diabetes vor und es sollte kein oGTT erfolgen.

■ Bewertung:

- **Normwerte** (venöses Plasma, gemessen mit plasmakalibrierten Geräten): Nüchtern-Wert < 92 mg/dl (5,1 mmol/l), 1-Stunden-Wert: < 180 mg/dl (10,0 mmol/l), 2-Stunden-Wert < 153 mg/dl (8,5 mmol/l)
- **1–3 Werte erhöht:** bestehender Gestationsdiabetes. Die Diagnose lässt sich also bereits bei einem erhöhten Nüchternwert stellen. Es sollte jedoch trotzdem ein oGTT durchgeführt werden, zumindest mit Bestimmung des 1-h-Wertes.
- Nüchternwert von > 126 mg/dl und/oder 2-h-Wert \geq 200 mg/dl: Diabetes mellitus Typ 2 in der Schwangerschaft diagnostiziert
- **Grenzwertige Befunde:** Den oGTT mehrfach zu wiederholen ist nicht sinnvoll, da im Fall einer erforderlichen Ther. unnötig viel Zeit verstreicht. Es ist zielführender, bei klinischen Befunden oder hohem Risiko für GDM 1 Wo. lang Tagesprofile unter Normalkost durchführen zu lassen und bei erhöhten Werten wie bei GDM zu behandeln

Qualitätskontrolle bei Blutzuckerbestimmung

In den Mutterschaftsrichtlinien wird ausdrücklich eine Qualitätskontrolle gefordert:

- Point-of-care-Testgeräte müssen für die Diagnostik zugelassen sein.
- Geräte zur BZ-Selbstkontrolle für Pat. sind nicht zugelassen.
- Bei der Bestimmung im Labor müssen durch Verwendung von mit Citrat versetzten Abnahmesystemen effiziente Maßnahmen zur Glukolysehemmung erfolgen. Diese verhindern zuverlässiger die Glykolyse als Na-Flourid: Konzentrationsverlust nach 2 h (-0,3 vs. -4,5 %), nach 24 h (-1,2 vs. -7,0 %) [Gambino et al. 2009].

Blutzuckertagesprofil: Es wird für 1–2 Wo. ein 4-Punkte-Profil bestimmt (Nüchternwert und je 3 postprandiale Werte). Bei stabilen normalen Werten ohne Insulinbedarf sind im Verlauf 2 Tagesprofile/Wo. oder eine Messung am Tag zu unterschiedlichen Zeiten ausreichend. Bei der Blutabnahme ist auf die exakte Einhaltung der zeitlichen Abstände zu achten. Bei zu langem Abstand zwischen der Nahrungsaufnahme und der BZ-Bestimmung können die Werte eine Normoglykämie vortäuschen.

- Nüchternwerte: 65–95 mg/dl (3,6–5,3 mmol/l)
- 1-h-Werte: < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
- 2-h-Werte: < 120 mg/dl (< 6,7 mmol/l).

HbA_{1c}-Wert: HbA_{1c}-Werte spielen in der Diagnostik des Gestationsdiabetes keine Rolle, da der Anteil der falsch-positiven (41 %) und falsch-negativen Ergebnisse (26 %) so hoch ist, dass die Bestimmung für die Routine ungeeignet ist. Bei V. a. eine unbekannt vorbestehende Glukosetoleranz oder einen ausgeprägten Gestationsdiabetes kann die Diagnose evtl. anhand der HbA_{1c}-Werte zusätzlich gesichert werden bzw. die Stoffwechseleinstellung überwacht werden.

- ✓
- Ist nur der Nüchtern-BZ-Wert des oGTT leicht erhöht bei normalem Wert in den Tagesprofilen, spricht das in erster Linie für eine nicht eingehaltene Nahrungskarenz und es kann von weiteren BZ-Kontrollen abgesehen werden.
 - Eine Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden sowie eine Tokolyse mit β_2 -Sympathomimetika können zu einem falsch path. oGTT führen. Daher wird der oGTT sinnvollerweise erst 1 Wo. nach Absetzen der Medikamente durchgeführt. Wird ein Belastungstest jedoch unter Tokolyse und Glukokortikoidgabe durchgeführt, ist bei normalen Befunden ein Gestationsdiabetes auf jeden Fall ausgeschlossen.
 - Bei bekanntem GDM sollte unter Lungenreifeinduktion die Blutzuckerkontrolle intensiviert werden, gegebenenfalls ist eine kurzfristige Insulinther. nötig.

Fetale Überwachung bei Gestationsdiabetes

Sonografie: Die Makrosomie, als Spätfolge einer länger andauernden Hyperinsulinämie, kann sonografisch erfasst werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht jede Makrosomie durch einen GDM verursacht ist, sondern eine Makrosomie auch genetisch bedingt sein kann ▶ 17.4.5.

Zeichen der diabetesspezifischen Makrosomie:

- **Abdomenumfang:**
 - Zunahme > 75. Perzentil [Hadlock et al. 1991]
 - Zunahme von > 1,2 cm/Wo. ist ab 32 SSW ein Hinweis für ein beschleunigtes fetales Wachstum.
 - Eine Messung des AU sollte alle 3 Wo. erfolgen.
- Messung des subkutanen Fettgewebes (Wade, Wange, Oberschenkel, Bauchdecke): aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Messwerte für die Routine noch nicht einsetzbar. Jedoch prima vistam Beurteilung sinnvoll
- Fruchtwassermenge: kann ein Hinweis auf eine diabetogene Fetopathie sein. Die Variationsbreite ist aber so groß, dass der Parameter für die klinische Überwachung keine wesentliche Rolle spielt.

Dopplersonografie

- **Aa. uterinae:** Gestationsdiabetikerinnen haben ein höheres Risiko, eine Präeklampsie (▶ 17.2.1) zu entwickeln → durch eine Dopplerflussmessung der Aa. uterinae frühzeitig erfassbar (erhöhte Widerstandsindizes der Arteriae uterinae, „Notching“). Einsatz von ASS 100 mg jedoch nur bei Beginn bis 16 SSW effektiv.
- **A. umbilicalis:** Eine diabetogene Fetopathie führt zu keiner Veränderung der Widerstandsindizes in den fetoplazentaren Gefäßen. Eine routinemäßige Blutflussmessung ist daher nicht erforderlich, jedoch sinnvoll bei V. a. eine intrauterine Wachstumsretardierung (▶ Kap. 14).

Die Fruchtwasserinsulinbestimmung im Rahmen einer Amniozentese (▶ 5.2.1) ist die zuverlässigste und direkteste Methode, um einen fetalen Hyperinsulinismus nachzuweisen. Da die Gewinnung jedoch einer Amniozentese bedarf, ist diese Diagnostik dem Einzelfall vorbehalten.

Kardiotokografie Bei der Beurteilung der CTG-Kurven gelten die gleichen Kriterien wie bei stoffwechselgesunden Schwangeren (▶ 5.4). Eine frühzeitige Erfassung einer diabetogenen Fetopathie ist mit dem CTG nicht möglich. Eine wöchentliche CTG-Kontrolle wird insbesondere bei insulinpflichtigem GDM ab 32 SSW empfohlen (Ausschluss vorzeitiger Wehentätigkeit, Ausschluss der Hypoxie bei fetaler Wachstumsretardierung oder fetaler Makrosomie). Die Häufigkeit der Kontrollen ist jedoch dem individuellen Risiko anzupassen.

Therapie

Therapeutische Strategie

1. Kompetente Ernährungsberatung Blutzuckerselbstkontrolle
2. Körperliche Aktivität, wenn aufgrund der Schwangerschaft keine KI vorhanden sind.
3. Insulinther., falls mit den beiden ersten Maßnahmen keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung erreicht wird.

Ernährungsberatung:

- Verteilung der Nahrungsaufnahme auf 6 Mahlzeiten
- Eine ausgewogene an die Erfordernisse der Schwangerschaft und den kulturellen Hintergrund angepasste Ernährung. In der klinischen Routine ist es hilfreich, die Ernährung 1 Wo. schriftlich festzuhalten und anschließend den weiteren Ernährungsplan mit einer Ernährungsberaterin zu erarbeiten.
- Täglicher Energiebedarf einer gesunden Schwangeren: 30–40 kcal/kg KG
- Bei Übergewicht erfolgt in der Schwangerschaft keine Gewichtsreduktion, eine geringe Gewichtsabnahme ist jedoch unproblematisch, falls keine Ketonurie (als Hinweis auf eine katabole Stoffwechselsituation) vorhanden ist. Perzentilkurven zur empfohlenen Gewichtszunahme je nach maternalem Ausgangs-BMI finden sich in der GDM-Leitlinie der DDG/DGGG.
 - BMI < 27: Kalorienzufuhr 35 kcal/kg KG
 - BMI > 27: Kalorienzufuhr etwa 25 kcal/kg KG
- Kohlenhydratanteil: 50–60 %, v. a. Kohlenhydrate mit einem niedrigen Glukoseindex (Hülsenfrüchte, Reis, Teigwaren, Gemüse)
- Eiweißbedarf: Wegen des verborgenen Fettgehalts in Wurst und Aufstrichen v. a. durch Fisch, Milchprodukte und mageres Fleisch decken
- Fettgehalt der Nahrung möglichst niedrig (ca. 15 %) halten; ungesättigte Fettsäuren bevorzugen.

Körperliches Aktivität bei Gestationsdiabetes: körperliches Training (Ausdauersportarten, Schwimmen, Fahrradergometer, ▶ 2.3) senkt die postprandialen BZ-Werte und sollte daher empfohlen werden, wenn keine geburtshilflichen KI vorhanden sind [Bung et al. 1991].

Insulintherapie bei Gestationsdiabetes:

Eine Insulinther. ist bei etwa 30 % der Gestationsdiabetikerinnen erforderlich.

- **Maternale Ind.:** Nur bei wiederholtem Überschreiten der Grenzwerte des BZ-Tagesprofils (> 50 % der Werte), bei normalem Abdominalumfang < 75. Perzentil eher zurückhaltend mit Insulinther. Bei Wachstumsretardierung Zurückhaltung mit Insulinther., Heraufsetzen der Zielwerte auf 105 mg/dl nüchtern und 160 mg/dl postprandial
- **Fetale Ind.** (unabhängig vom maternalen BZ-Wert):
 - Sonografisch dringender V. a. eine fetale asymmetrische Makrosomie (Abdomenumfang > 75. Perzentil nach Hadlock et al. [1991] bei KU < 50. Perzentil)
 - Fetaler Hyperinsulinismus (> 8 µE/ml) bei der Fruchtwasserinsulinbestimmung (ab 28 SSW, ▶ 5.2) [Schaefer-Graf 2004]
- **Insulinbedarf:** aufgrund einer peripheren Insulinresistenz bei Gestationsdiabetikerinnen meist höher als bei Typ-1-Diabetikerinnen, bis zu 1 IE Insulin/kg KG/24 h, häufig gezieltes Abdecken nur einer Mahlzeit bevorzugt das Frühstück
- **Vorgehen:** Die Insulinther. sollte ambulant erfolgen.
 - Gabe von kurz wirksamem Insulin vor den Hauptmahlzeiten
 - Bei path. Nüchtern-BZ-Werten um 22 Uhr Gabe eines lang wirksamen Insulins
 - Es können sowohl Humaninsuline als auch Insulinanaloge verwendet werden. Für das Langzeitanalogon Detemir ist die Datenlage bezüglich Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft besser als bei Glargin.
- **Zielbereich der Blutzuckereinstellung:**
 - Nüchtern-BZ 60–95 mg/dl (3,3–5,0 mmol/l).
 - Postprandiale BZ-Werte nach 60 Min. < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l), nach 120 Min. < 120 mg/dl (6,7 mmol/l)

Beispiel

- Gestationsdiabetikerin: 85 kg KG
- BZ-Werte: > 50% der Werte erhöht, Beeinflussung durch Ernährungsmodifikation und Bewegung ausgeschöpft. Fetalen AU eher groß
 - Nüchtern: 100–110 mg/dl
 - Postprandial: 155–180 mg/dl
- Dosierung 1. Tag:
 - 8 Uhr 8 IE Altinsulin
 - 12 Uhr 8 IE Altinsulin
 - 18 Uhr 8 IE Altinsulin
 - 22 Uhr 8 IE Depotinsulin.

Eine Insulindosierung < 8 IE ist bei GDM wegen der hohen Insulinresistenz nicht sinnvoll, desgleichen eine Steigerung um < 4 IE. Steigerung der Insulindosis in Abhängigkeit von den BZ-Werten. Die Insulindosis pro Mahlzeit richtet sich in erster Linie nach der aufgenommenen Kohlenhydratmenge. Bei schwankender KH-Menge lohnt eine BE-Schulung und flexibles Schema mit BE: Bolus Verhältnis.

Orale Antidiabetika: Die Datenlage zum Einsatz von oralen Antidiabetika (z. B. Metformin; Glibenclamid) in der Schwangerschaft hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Nach der ersten Interventionsstudie (RCT) mit Glibenclamid 2000 [Langer et al. 2000] ist 2008 eine große Studie mit Metformin erschienen [Rowan et al. 2008], die ebenfalls ein vergleichbares Outcome wie unter Insulinther. zeigte. Die maternale Gewichtszunahme war jedoch unter Metformin deutlich geringer. Für die höhere Frühgeburtsrate (12,1 % vs 7,6 %) jedoch ohne höhere Verlegungsrate gibt es bisher keine Erklärung. Es folgten viele kleinen Studien, z. T. auch randomisierte kontrollierte Studien zunehmend mit Metformin. Metaanalysen [Li et al. 2015a] bestätigten mit Ausnahme der Frühgeburtsrate ein gleichwertiges bis besseres Outcome (Schwangerschaftshypertonie, Gewichtszunahme) unter Metformin im Vergleich zur Insulinther. Eine Nachuntersuchung der 2-jährigen Kinder der Rowanstudie [Rowan et al. 2011] erbrachte keine negativen Auswirkungen.

Metformin bei GDM gilt in einigen Ländern (England, Australien/Neuseeland, USA) bereits als akzeptierte Primärther. bei erhöhten BZ-Werten. Da Metformin jedoch hochgradig plazentagängig ist und Langzeitstudien bei den Kindern ausstehen, wird in Deutschland eine Behandlung mit Metformin bislang nicht empfohlen.

Schwangerenvorsorge Die Betreuung bei diätetisch eingestellten Gestationsdiabetikerinnen erfolgt nach den üblichen Richtlinien der Mutterschaftsvorsorge (▶ 1.2.2). Zusätzliche Untersuchungen sind nur bei Auftreten von Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Makrosomie, Frühgeburtsbestrebungen) erforderlich. Die Betreuung von insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen erfolgt entsprechend dem Vorgehen bei insulinpflichtigen Diabetikerinnen (▶ 17.4).

Komplikationen Eine Entgleisung der Stoffwechselsituation (hyper-/hypoglykämisches Koma) kommt bei insulinpflichtigen Gestationsdiabetikerinnen im Vergleich zu primär insulinpflichtigen Diabetikerinnen (▶ 17.4) deutlich seltener vor, ebenso eine Ketoazidose (▶ 17.4.4).

✓ Wird ein GDM nicht diagnostiziert oder unzureichend behandelt, hat dies erhebliche Risiken für Mutter und Kind. Bei kompetenter rechtzeitiger Ther. ist jedoch mit einem normalen Verlauf von Schwangerschaft und Geburt sowie einer normalen Entwicklung des Kindes zu rechnen.

Fetales Risiko Neben vorübergehenden Kurzzeitriskien (Makrosomie, postnatale Hypoglykämie) besteht auch ein erhöhtes Risiko für eine dauerhafte Beeinträchtigung (Langzeitriskien) des kindlichen Stoffwechsels (► Tab. 17.16).

Tab. 17.16 Komplikationen des Kindes bei Gestationsdiabetes

	Risiko	Bewertung
Intrauterin	Fehlbildungen (z. B. Herz, ZNS, Niere)	Gehäuft nur bei Nüchternwerten > 120 mg/dl [Schaefer-Graf 1997] und V. a. vorbestehenden Diabetes
	Diabetogene Fetopathie	Neben der Makrosomie besteht eine Reifungsverzögerung von Herz, Lunge, ZNS
	Intrauteriner Fruchttod	Nur bei unzureichend behandeltem GDM, verursacht durch Entwicklungsstörung der Plazenta
	Wachstumsretardierung	Tritt v. a. im Zusammenhang mit einer Präeklampsie und dadurch bedingter Plazenta-insuffizienz auf
Intrapartal	Erhöhtes Hypoxierisiko	Bedingt durch Plazentapathologie bei schlechter BZ-Einstellung (Zottenunreife mit Ödem und Sklerose des Zottenstromas)
	Geburts-trauma	Makrosomie führt zu einer erhöhten vaginal-op. Entbindungsrate mit erhöhtem Risiko einer Schulterdystokie (► 25.3)
Postnatal	Schädigung des ZNS	Bei schwerer Hypoglykämie unmittelbar postnatal durch Wegfall der Glukosezufuhr über die Nabelvene
	Atemnotsyndrom	Unreife der Lunge
	Hyperbilirubinämie	Unreife der Leber
	Adipositas	Als Spätfolge des intrauterinen Hyperinsulinismus besteht bereits im Schulalter eine verminderte Glukosetoleranz mit Adipositas durch eine intrauterine stoffwechselvermittelte Prägung [Silvermann et al. 1995; Plagemann et al. 1997; Schaefer-Graf 2005]

Maternales Risiko ► Tab. 17.17.

Tab. 17.17 Komplikationen der Mutter bei Gestationsdiabetes

Risiko	Bewertung
Abortneigung	Nur bei Nüchternwerten > 120 mg/dl (6,7 mmol/l)
Harnwegsinfektionen	Erhöhtes Risiko einer Pyelonephritis
Vorzeitige Wehentätigkeit	Vor allem bei schlechter Stoffwechseleinstellung
Präeklampsie	Erhöhtes Risiko insbesondere bei Adipositas
Entwicklung eines Typ-2-Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Nach 20 J. besteht bei 20–50 % ein Typ-2-Diabetes Erkrankungsbeginn kann durch eine konsequente Ernährungsumstellung (Gewichtsreduktion) sowie körperliche Aktivität hinausgezögert werden 50 % Wiederholungsrisiko für GDM in der nächsten Schwangerschaft

Geburtshilfliches Vorgehen und Wochenbett

Indikation zur Geburtseinleitung: Bestehen keine zusätzlichen Risikofaktoren (Präeklampsie, IUGR, Makrosomie), kann bis zum errechneten Geburtstermin der spontane Wehenbeginn abgewartet werden, bei diätetisch geführtem GDM kann eine Terminüberschreitung toleriert werden.

- Die Entscheidung zur Geburtseinleitung erfolgt individuell und ist von fetalen (CTG, ▶ 5.4; Fruchtwassermenge; Dopplersonografie, ▶ 5.3; Biometrie, ▶ 12.2) und maternalen Parametern (schlechte Stoffwechselführung; Präeklampsie, ▶ 17.2.1; Anamnese) abhängig (▶ 24.2).
- Eine Ind. zur primären Sectio (▶ 25.5):
 - Aufgrund der unsicheren pränatalen Gewichtsschätzung sehr zurückhaltend
 - Ab einem geschätzten Geburtsgewicht von > 4.500 g ist mit der Schwangeren jedoch auch eine primäre Sectio zu besprechen, da bei diabetogener Fetopathie das Risiko für eine Schulterdystokie deutlich erhöht ist (▶ Tab. 17.18).

Tab. 17.18 Schulterdystokie und Diabetes mellitus [Acker, Sachs und Friedman 1985]

Geburtsgewicht	Stoffwechselgesunde Schwangere	Schwangere mit Diabetes mellitus
3.500–3.999 g	2,2 %	9 %
4.000–4.499 g	10 %	23 %
> 4.500 g	22 %	50 %



Bei diätetisch gut eingestellten Schwangeren ist eine routinemäßige Einleitung und mütterliche Blutglukosekontrolle unter der Geburt nicht erforderlich.

Insulintherapie:

- **Insulinther. während der Geburt:** Bei einer Geburtseinleitung wird die Insulingabe wie bei Diabetes reduziert, bei Wehenbeginn beendet.
 - Richtwert des BZ unter der Geburt beträgt 70–140 mg/dl.
 - Stoffwechselführung intrapartal entspricht der Betreuung von insulinpflichtigen Diabetikerinnen (▶ 17.4.6). Es wird jedoch selten unter der Geburt Insulin benötigt.
- **Insulinther. während des Wochenbetts:** Die Gabe von Insulin wird mit der Geburt beendet. BZ-Tagesprofil am 2. oder 3. Tag p. p. Bei diätetisch gut eingestellten Schwangeren ist eine postpartale Blutglukosekontrolle nicht erforderlich, sie sollen aber nochmals nachdrücklich auf die Wahrnehmung des Termins zum oGTT 6–12 Wo. nach der Geburt hingewiesen werden.
 - Nüchtern-BZ-Wert > 110 mg/dl oder postprandiale Werte > 200 mg/dl: weitere individuelle diabetologische Betreuung mit evtl. Insulinther. durch den Internisten. Bei grenzwertigen Befunden ist eine engmaschige Kontrolle der BZ-Werte erforderlich. Die endgültige Entscheidung über die weitere Ther. ist vom Ergebnis des oGTT 6–12 Wo. nach der Geburt abhängig.
 - Werte im Normbereich: oGTT nach 6–8 Wo.; Beurteilung und Ther. entsprechend der Diabeteskriterien außerhalb der Schwangerschaft. Weitere Kontrollen in Form eines oGTT erfolgen alle 2 J.
- **Beurteilung des oGTT 6–12 Wo. p. p.**
 - **Normwerte:** Nüchtern-BZ < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l), 2-h-Wert < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)

- **Gestörte Glukosetoleranz:** Nüchtern-BZ 100–109 mg/dl (5,6–6,1 mmol/l), 2-h-Wert 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)
- **Diabetes mellitus:** Nüchtern-BZ > 110 mg/dl (> 6,2 mmol/l), 2-h-Wert > 200 mg/dl (> 11,1 mmol/l).



Bei hohem Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes (schlanke Frauen, erhöhte Nüchtern-BZ-Werte, Entwicklung des GDM bereits im 1. Trimenon, path. BZ-Tagesprofil-Werte im Wochenbett) ist die Bestimmung von Auto-AK gegen β -Zellen (Anti-GAD, Anti-IA2, Anti-ICA) zur Abschätzung des postpartalen Risikos für einen Typ-1-(Autoimmun-)Diabetes sinnvoll. Bei isoliert sehr hohen Nüchtern-BZ-Werten in der Schwangerschaft bei schlanken Frauen sollte an einen Mody-2-Diabetes gedacht werden.

Postnatale Betreuung des Neugeborenen Jedes Neugeborene einer Schwangeren mit GDM muss postnatal aufgrund von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyperbilirubinämie, Polyglobulie, Hypomagnesiämie, Lungenunreife) besonders überwacht werden (▶ 17.4.8), unabhängig davon, ob die Schwangere diätetisch oder mit einer Insulinther. behandelt wurde.

- BZ-Kontrolle: nach 2 h, 6 h und 12 h, sofern die Werte im Normbereich liegen [DGGG et al. 2010].
- Frühes Anlegen innerhalb von 30 Min. kann das Auftreten von Hypoglykämien verringern.
- Bei zusätzlichen Risikofaktoren (Makrosomie, Wachstumsretardierung, schlechte BZ-Einstellung während der Schwangerschaft) das Neugeborene im Kreißsaal durch einen Kinderarzt betreuen lassen.

Forensische Gesichtspunkte

- **Überschene Fehlbildungen bei Diabetes mellitus und Schwangerschaft:** Eine erhöhte Fehlbildungsrate bei Gestationsdiabetikerinnen ist ab einem Nüchternwert von > 120 mg/dl beschrieben. Fehlbildungen des Herzens stehen im Vordergrund. Eine entsprechende Beratung mit entsprechend kompetenter Fehlbildungsdiagnostik hat zu erfolgen.
- **Schulterdystokie:** Die erhöhte Rate von Schulterdystokien bei diabetogener Fetopathie bei einem geschätzten Geburtsgewicht > 4.000 g ist mit der Schwangeren zu besprechen. Dabei soll neben dem Risiko der Schulterdystokie auch auf die Problematik der fetalen Gewichtsschätzung eingegangen werden. Ab einem Geburtsgewicht von > 4.500 g sollte eine Schnittentbindung angeraten werden.

17.6 Herzerkrankungen

Franz Kainer



- Der überwiegende Anteil von Herzerkr. bei Schwangeren hat bei entsprechender Betreuung während der Schwangerschaft und Geburt eine sehr gute Prognose.
- Einige Erkr. haben eine hohe maternale Mortalität (z. B. bei Eisenmenger-Sy., komplizierter Aortenisthmusstenose, Marfan-Sy.).
- Das Risiko kann meist bereits vor der Schwangerschaft zuverlässig eingeschätzt werden → daher ist eine präkonzeptionelle Beratung von Frauen mit Herzerkr. unbedingt anzustreben.

Epidemiologie Schwangerschaften werden in 1 % durch kardiovaskuläre Erkr. kompliziert.

- In Deutschland beträgt die jährliche Rate von Schwangeren mit kardiologischen Erkr. etwa 6.000 (ca. jede 130. Schwangerschaft).
- Erworbene Herzerkr. (z. B. rheumatische Mitralstenose): Häufigkeit in Regionen mit guter medizinischen Betreuung rückläufig.
- Angeborene Herzfehlbildungen: bis zu 70 % der Fälle [Oakley et al 2003]. Durch die Verbesserung der Ther. angeborener Herzfehlbildungen erreichen zunehmend mehr Frauen ein gebärfähiges Alter mit entsprechendem Kinderwunsch.
- Durch die Alterszunahme von schwangeren Frauen ist mit einer erhöhten Prävalenz von ischämischen Erkr., bedingt durch Diabetes mellitus, Nikotin, atherogene Risikofaktoren (orale Antikonzeption, Hypercholesterinämie), zu rechnen. Der Anteil von Schwangeren > 35 J. ist innerhalb der letzten 10 J. von 10 % auf 20 % gestiegen.



Das Risiko des Fetus für eine Herzfehlbildung ist bei maternaler Herzfehlbildung erhöht. Es beträgt ca. 6 % [Regitz-Zagrosek 2008; Siu et al. 2002].

Pathophysiologie

Kardiale Belastung in der Schwangerschaft: Die physiologischen Kreislaufveränderungen der Schwangeren sind gekennzeichnet durch eine hyperdynamie Kreislauf-funktion bei vermindertem peripherem Gefäßwiderstand und gleichzeitiger Hämodylution [Moll 2001].

- Volumenzunahme:
 - Durch hormonelle Veränderungen mit Relaxation der glatten Muskulatur der Blutgefäße, begleitet von der Ausbildung der Plazenta, kommt es bereits ab der 5. SSW zu einer Zunahme des Plasmavolumens. Im 1. Trimenon erfolgt die Zunahme des Blutvolumens durch eine Natrium- und Wasserretention.
 - Die Blutvolumenzunahme erreicht mit 32 SSW das Maximum (+ 50 %).
 - Das Plasmavolumen nimmt im Vergleich zum Volumen der zellulären Bestandteile (+ 20 %) stärker zu.
- Herzgrößenzunahme und Steigerung des Schlagvolumens infolge des erhöhten Volumenangebots
- Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV):
 - In der 1. Schwangerschaftshälfte v. a. durch Erhöhung des Schlagvolumens
 - In der 2. Schwangerschaftshälfte zusätzlich durch eine Erhöhung der Herzfrequenz (um 10–30 Schläge/Min.)
 - HZV beträgt mit 32 SSW ca. 7 l/Min. (normal: Bei 60 Schlägen/Min. 4,2 l/Min.) und steigt unter der Geburt auf über 10 l/Min. an.
- Der erniedrigte periphere Gefäßwiderstand und die erhöhte kardiale Förderleistung führen zu typischen Blutdruckveränderungen. Der systolische Blutdruck fällt bis zur Mitte der Schwangerschaft ab und erreicht gegen Ende der Schwangerschaft wieder die Ausgangswerte.

Kardiale Belastung unter der Geburt:

- Volumenerhöhung von ca. 500 ml durch die Expression des Blutes aus dem uterinen Gefäßgebiet durch die Wehentätigkeit
- Durch den Wehenschmerz zusätzlich weitere Erhöhung des HZV durch Zunahme der Herzfrequenz und des Schlagvolumens sowie Hypertonie

- Erhöhung von systolischen und diastolischen Blutdruckwerten während der Wehentätigkeit (+ 20 mmHg), ZVD erhöht sich um 15–20 mmHg.
- Eine verminderte Oxygenierung unter Wehenbelastung kann zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Herzfunktion (v. a. bei bei zyanotischen Vitien) führen.
- Austreibungsphase:
 - Belastung wird noch extremer.
 - Allein durch das Mitpressen wird das HZV um 50 % erhöht und der ZVD erreicht Werte bis 60 mmHg, Blutdruckspitzen bis 200 mmHg sind möglich → außergewöhnliche Belastung für das kardiovaskuläre System
 - Dadurch nimmt der Sauerstoffverbrauch bis auf das 3-Fache zu.
- Unmittelbar postpartal besteht eine starke Kreislaufbelastung durch die abrupte Verkleinerung des uterinen Gefäßgebietes und den vermehrten venösen Rücktransport aus den unteren Extremitäten durch die Entlastung der Vena cava inferior.
- Zusätzlich führt die Mobilisierung des retinierten Körperwassers zu einer Blutvolumenzunahme.
- Die kardiopulmonale Adaptation bleibt nach der Geburt noch mehrere Wochen bestehen und bildet sich erst nach etwa 12 Wo. zurück [Moll 2001].

Klinik Klinische Beurteilung des Schweregrades einer Herzinsuff. durch Einteilung nach NYHA in 4 Gruppen (▶ Tab. 17.19). Maternales Risiko:

- NYHA I und II:
 - Etwa 90 % der Pat.
 - Maternale und kindliche Prognose ist sehr gut.
 - Es kann jedoch in der Schwangerschaft zu einer Verschlechterung in der Klassifikation kommen.
- NYHA III und IV: Großteil der Fälle mit maternaler Mortalität findet sich in diesen NYHA-Klassen.

Für die Beurteilung des maternalen Risikos in der Schwangerschaft ist auch die Einteilung der Risikogruppen nach Somerville hilfreich (▶ Tab. 17.20).

Tab. 17.19 Einteilung der Herzinsuff. nach NYHA

Klasse	Symptomatik
I	Beschwerdefreiheit Normale körperliche Belastung ohne Dyspnoe Keine Rhythmusstörung Keine Angina-pectoris-Beschwerden
II	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit Beschwerdefreiheit in Ruhe Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden bereits in Ruhe

Tab. 17.20 Risikoklassifikation von angeborenen Herzfehlern in der Schwangerschaft nach Somerville

Gruppe	Beispiel*	Alltagsfähigkeit	Risiko in der Schwangerschaft
I	Geheilt bei Z. n. problemloser OP (z. B. ASD)	Volle Alltagsfähigkeit in Beruf, Familie und Freizeit	<ul style="list-style-type: none"> • Gering • Keine Bedenken gegen eine Schwangerschaft

Tab. 17.20 Risikoklassifikation von angeborenen Herzfehlern in der Schwangerschaft nach Somerville (Forts.)

Gruppe	Beispiel*	Alltagsfähigkeit	Risiko in der Schwangerschaft
II	Z. n. erfolgreich operierten Vitien (Fallot-Tetralogie, Aortenklappenersatz, Aortenisthmusstenose, VSD), kleine nicht operierte VSD, ASD II, mäßige Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflustrakts, mäßige Aortenklappeninsuff.	Selbstständige Haushaltsführung, jedoch Einschränkung im Beruf und beim Sport	<ul style="list-style-type: none"> • Mäßig erhöht • Betreuung an spezialisiertem Zentrum regelmäßige Zusammenarbeit mit Internisten
III	Nur partiell operierte zyanotische Vitien, Aorten-, Mitralklappenstenose	Hilfe im Haushalt erforderlich, deutliche Einschränkung im täglichen Leben, keine Berufstätigkeit, starke Einschränkung bei Freizeitaktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> • Erheblich • Betreuung an spezialisiertem Zentrum
IV	Pulmonale Hypertension, komplizierte Aortenisthmusstenose, Marfan-Sy. mit Aortenbeteiligung	Pflegebedürftigkeit, erhebliche Einschränkung der Alltagsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Vitale maternale Gefährdung • Schwangerschaft kontraindiziert

* VSD = Ventrikelseptumdefekt, ASD = Atriumseptumdefekt

Diagnostik Routinemäßig folgende Parameter bei kardialen Problemen erheben:

- **Anamnese:** körperliche Belastbarkeit, Risikofaktoren (Cholesterin, Rauchen, Hypertonus, Diab. mell., familiäre Belastung), Medikamentenanamnese, Nykturie?
- **Auskultation und Inspektion:** periphere Ödeme, Zyanose, Pulsstatus, Auskultation der Lunge (feuchte Rasselgeräusche). Uhrglasnägel sind typische Zeichen einer chron. Herzinsuff.

Bei auffälliger Anamnese oder Untersuchung erfolgt eine weitergehende Diagnostik (Sonografie, Dopplersonografie) durch einen Kardiologen.

- **EKG:** primär als Basisdiagnostik, im Verlauf, um Veränderungen (z. B. Vorhoffbelastung) wahrzunehmen.
- **Belastungs-EKG:** Falls erforderlich, nur im Rahmen der präkonzeptionellen Diagnostik. **Cave:** In der Schwangerschaft wegen der möglichen fetalen Beeinträchtigung kontraindiziert.
- **Herzkatheteruntersuchungen** nur in der präkonzeptionellen Diagnostik (Strahlung, Kontrastmittel!) einsetzen.

✓ Während der Schwangerschaft ist meist die Sonografie mit Dopplersonografie zur Diagnostik ausreichend. Ausnahme sind notwendige interventionelle Eingriffe wie Klappensprengungen, Septumverschluss oder PTCA bei Koronararterienverschluss.

Betreuung vor und während der Schwangerschaft

✓ Eine präkonzeptionelle Beratung ist anzustreben. Der Großteil der Pat. kommt jedoch erst nach eingetretener Schwangerschaft zur Risikoeinschätzung.

- Bei Herzfehlbildungen mit hoher Sterblichkeit der Mutter (z. B. Eisenmenger-Sy.) Beendigung der Schwangerschaft diskutieren.
- Bei operablen Herzfehlbildungen OP möglichst nicht während der Schwangerschaft durchführen.

Abhängig vom Schweregrad der Erkr. (► Tab. 17.20) erfolgt eine individuelle interdisziplinäre Betreuung:

- Gruppe NYHA I:
 - Vorgeschriebene Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen
 - Geburt kann vaginal erfolgen.
- Gruppe NYHA II:
 - Geburt kann vaginal erfolgen
 - Eine Antibiotikaprophylaxe ist angezeigt bei: Herzklappenprothesen, angeborenen Vitien, Kardiomyopathie, rheumatischen Herzklappenerkr., Mitralklappenprolaps mit mitraler Regurgitation.
- Gruppen NYHA III/IV:
 - Intensivierte Betreuung in ausgewiesenen kardiologischen Zentren
 - Intensität der geburtshilflichen Betreuung erfolgt in Abhängigkeit vom fetalen Wachstum (Dopplermessung der Aa. uterinae mit 22 SSW, fetale Wachstumskontrolle alle 4 Wo.). Als Geburtsmodus ist die geplante Sectio zu empfehlen.

Betreuung während der Geburt

Vaginale Geburt:

- Rückenlage vermeiden (Vena-cava-Kompressions-Sy.).
- Ausreichende Schmerzfreiheit (PDA):
 - Wichtiger Faktor, um Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen zu vermeiden
 - Anwenden, falls keine KI bestehen (Antikoagulation).
 - Bei fehlender Reservekapazität des Kreislaufsystems tritt eine Erschöpfungsreaktion unter Wehenschmerzen deutlich früher auf, dies kann durch frühzeitigen Einsatz der PDA verhindert werden.
- Bei V. a. Rhythmusstörungen kontinuierliches EKG-Monitoring anwenden.
- Protrahierte Austreibungsperiode oder forcierte Pressphase vermeiden → großzügig Vakuumextraktion empfehlen.



Kreislaufbelastung ist bei einer Spontangeburt größer als bei einer Sectio.

Sectio:

- Auf einen möglichst geringen Blutverlust achten.
- Eine rasche Sympathikolyse mit peripherer Vasodilatation und Blutdruckabfall kann bei stenosierenden Vitien dramatische Auswirkungen haben. Deshalb ist bei stenosierenden Vitien die Allgemeinnarkose das Mittel der Wahl.
- In allen anderen Fällen ist die Periduralanästhesie der Spinalanästhesie vorzuziehen, da die PDA durch den langsamen Wirkungseintritt besser steuerbar ist und auch postop. eine optimale Schmerzausschaltung ermöglicht.
- Bei bereits in Ruhe vorhandenen Insuffizienzzeichen (NYHA IV) eine geplante Sectio bevorzugen, obwohl die Kreislaufbelastung im Rahmen der Sectio auch zu einer Dekompensation führen kann.

Betreuung im Wochenbett Nach der Geburt ist auch das Wochenbett ein kritischer Zeitpunkt, in dem es zu einer kardialen Dekompensation kommen kann.

Durch die Kontraktion des Uterus und das Aufheben der Kava-Kompression kommt es zu einer plötzlichen Erhöhung des venösen Rückstroms. Zusätzlich führt eine verstärkte intravasale Wiederaufnahme von extravasaler Flüssigkeit zu einer weiteren Erhöhung des Blutvolumens. Eine exakte Flüssigkeitsbilanzierung nach intensivmedizinischen Standards mit Einfuhr-/Ausfuhrkontrolle sowie Messung des Körpergewichts ist erforderlich. In Fällen mit möglicher Rechtsherzbelastung ist eine Überwachung des ZVD angezeigt.

Verlauf:

- Die physiologische Hämodynamik ist innerhalb von 12 Wo. nach der Geburt wiederhergestellt.
- Risikogruppen I und II: Keine Langzeitfolgen zu erwarten. Es bestehen keine Bedenken gegen eine weitere Schwangerschaft.
- Risikogruppe III und IV: Eine weitere Schwangerschaft auf jeden Fall vermeiden.

Prognose ▶ Tab. 17.21.

Tab. 17.21 Maternales Mortalitätsrisiko bei kardialen Erkr. in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Herzfehlbildung (ACOG)

Gruppe	Mortalität	Herzfehlbildung
I	> 1 %	Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus, operierter Fallot, Mitralklappenstenose, NYHA I und II
II	5–15 %	Klappenersatz, Mitralklappenstenose (NYHA III, IV), Aortenklappenstenose, Aortenisthmusstenose, nicht korrigierter Fallot, Marfan-Sy. mit normaler Aorta, vorangegangener Herzinfarkt
III	25–50 %	Pulmonale Hypertension, komplizierte Aortenisthmusstenose, Marfan-Sy. mit Aortenbeteiligung

Evidenzbasierte Medizin ▶ Tab. 17.22.

Tab. 17.22 Evidenzbasierte Medizin zu Herzerkr. in der Schwangerschaft

Aussage	Grad der Evidenz	Literatur	Bewertung
Präkonzeptionell			
Interdisziplinäre Zusammenarbeit sinnvoll	IV	V. Regitz-Zagrosek 2008	Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie interdisziplinäre Zusammenarbeit verbessert die Prognose für Mutter und Kind
Optimierung der medikamentösen und chirurgischen Behandlung	III	Desai, Adanlawo und Naidoo 2000	Observationsstudie an 128 Schwangeren, die den Wert der präkonzeptionellen Ther. aufzeigt
Pränatal			
Dauer-Antikoagulation bei künstlichen Herzklappen mit Warfarin	IIb	Chan, Anand und Ginsberg 2000	Review-Artikel von 28 Artikeln Heparinsubstitution zwischen 6 und 12 SSW verhindert Warfarin-Sy. Orale Antikoagulation erniedrigt Mortalitäts- und Thrombooserisiko

Tab. 17.22 Evidenzbasierte Medizin zu Herzerkr. in der Schwangerschaft (forts.)

Aussage	Grad der Evidenz	Literatur	Bewertung
Intrapartal			
Lagerung der Wehenden in linker Seitenlage oder aufrechter Position	III	Desai, Adanlawo und Naidoo 2000	Observationsstudie an 128 Schwangeren mit Mitralklappenstenose
Wochenbett			
Vermeidung von überhöhter Flüssigkeitszufuhr	IV	V. Regitz-Zagrosek 2008	Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

17.6.1 Rheumatische Herzerkrankungen



Die Mitralklappenstenose ist der häufigste rheumatisch bedingte Herzklappenfehler.

Verlauf in der Schwangerschaft

- Häodynamische Auswirkungen sind von der Klappenöffnungsfläche abhängig. Da in der Schwangerschaft eine Zunahme des HZV bei Abnahme der Diastolendauer stattfindet, ist immer mit einer Verschlechterung (um 1–2 NYHA-Klassen) zu rechnen.
- Neben einer Zunahme der klinischen Insuffizienzzeichen kann durch den erhöhten Druck im linken Vorhof ein Vorhofflimmern induziert werden.
- Erhöhte Rate von Frühgeburten und intrauteriner Wachstumsretardierung.

Diagnostisches Vorgehen Dopplerkontrolle (transmitraler Gradient, pulmonaler Widerstand) alle 4 Wo.

Therapie

- Klappenöffnungsfläche $> 1,5 \text{ cm}^2$:
 - Medikamentöse Ther. meist ausreichend.
 - Körperliche Schonung (Reduzierung der Herzfrequenz) mit Flüssigkeits- und Kochsalzrestriktion erforderlich.
 - Kardioselektive Betablocker (Metoprolol, Atenolol) führen durch eine Herzfrequenzsenkung und Verlängerung der diastolischen Füllungszeit zu einer Verbesserung der linksatrialen Druckerhöhung. Die Dosierung erfolgt individuell, wobei Metoprolol in der Schwangerschaft das Mittel der 1. Wahl ist (25–50 mg/d als Startdosis).
- Klappenöffnungsfläche $< 1,5 \text{ cm}^2$:
 - Gefahr eines Lungenödems oder einer Rhythmusstörung
 - Bei Zeichen einer Lungenstauung Schleifendiuretika (Furosemid 20–80 mg/d p. o.) und Nitrate anwenden.
 - Bei therapierefraktärer Tachykardie mit häodynamischer Beeinträchtigung Elektrokardioversion (50–100 J) notwendig, da bei beeinträchtigter maternaler Häodynamik auch mit einer fetalen Unterversorgung zu rechnen ist.
- Klappensprengung:
 - Ist bereits zu Beginn der Schwangerschaft eine deutliche klinische Symptomatik vorhanden, so ist eine Klappensprengung im 2. Trimenon indiziert.
 - Bei bestehenden klinischen Symptomen und/oder pulmonaler Hypertonie ist die perkutane Klappensprengung auch im 3. Trimenon die Methode der 1. Wahl.

- Chirurgische Klappeninterventionen sollten außerhalb der Schwangerschaft erfolgen, da sie mit einer fetalen Mortalität von 20–30 % einhergehen.

Entbindung

- Bei leichter bis mittelgradiger Stenose kann eine vaginale Geburt unter PDA und großzügiger Ind. zur Vakuumextraktion erfolgen.
- Bei schweren Verlaufsformen eine elektive Sectio unter optimalen intensivmedizinischen Bedingungen durchführen.

17.6.2 Herzklappenerkrankungen

Mitralklappeninsuffizienz

- Bei einer chron. Mitralklappeninsuff. kommt es durch die schwangerschaftsbedingte periphere Vasodilatation selten zu Komplikationen.
- Bei Symptomen ist eine Diuretikatherapie mit strenger Indikationsstellung zur Volumenentlastung indiziert (z. B. Furosemid 20–80 mg/d p. o.).
- Eine chirurgische Klappenintervention ist bei gegebener Ind. auch während der Schwangerschaft möglich.

Mitralklappenprolaps

- Es kann zum Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen kommen, deshalb Kaffee, Alkohol, Nikotin oder betamimetische Medikamente vermeiden.
- Besteht zusätzlich eine mitrale Regurgitation, ist intrapartal eine Endokarditisprophylaxe angezeigt.

Komplexe Vitien

Risiko Schwangere mit einem nur partiell operierten zyanotischen Vitium (Pulmonal-Trikuspidalatresie, Transposition der großen Gefäße, „double outlet right ventricle“, „double outlet left ventricle“, „single ventricle“) haben ein deutlich erhöhtes Risiko.

Prognose

- Schwerwiegende maternale Komplikationen möglich: Arrhythmien, Herzinsuff., Thromboembolien.
- Hohe Rate (57 %) von Aborten, Frühgeburten und fetalen Fehlbildungen (Eisenmenger-Sy.)
- Wegen des hohen Risikos für Mutter und Kind ist von einer Schwangerschaft abzuraten.
- Bei bestehender Schwangerschaft aus maternaler Ind. frühzeitig zur Abruption raten.
- Es besteht eine bis zu 50-prozentige maternale Letalität.

Herzklappenersatz

Die hämodynamischen Auswirkungen der Schwangerschaft und der Geburt werden nach Herzklappenersatz generell gut toleriert [Lawley et al. 2015]. Entscheidend ist eine ausreichende Antikoagulation während der gesamten Schwangerschaft → zuverlässig mit Kumارين (Vitamin-K-Antagonisten) erreichbar.



Kumarine

Die größte Sicherheit für die Mutter besteht, wenn Kumarine auch im 1. Trimenon gegeben werden [Hanania 2001]. Das gering erhöhte Fehlbildungsrisiko wurde lange Zeit überbewertet und es besteht bei festgestellter Schwangerschaft unter Kumarinther. keine Ind. zur Beendigung der Schwangerschaft.

Wird eine Spontangeburt angestrebt, so erfolgt ab 36 SSW eine volle gerinnungshemmende niedermolekulare Heparinther., um das Risiko einer fetalen Hirnblutung unter der Geburt zu vermeiden. Muss bei bestehender Kumarinther. eine unmittlere Sectio durchgeführt werden, Antagonisierung mit FFP durchführen. Da keine generellen Leitlinien zur Antikoagulation bei künstlichen Herzklappen vorliegen, das Vorgehen individuell abstimmen.

17.6.3 Herzfehlbildungen

Vorhofseptumdefekt

Ein Vorhofseptumdefekt wird meist auch bei großem Rechts-links-Shunt gut toleriert. Schwangere, die klinisch auffällig werden, müssen individuell betreut werden (medikamentöse Ther. bei Arrhythmien, katheterinterventionelle Verschluss-OP).

Ventrikelseptumdefekt

Wenn vor der Schwangerschaft keine Beeinträchtigung durch den VSD vorhanden war, sind auch während der Schwangerschaft keine wesentlichen Probleme zu erwarten.

Aortenstenose, Aortenisthmusstenose

- Komplikationen während der Schwangerschaft sind sehr selten.
- Hauptrisiko ist eine schwere Hypertonie mit Herzinsuff.
- Auch Aortendissektionen mit zerebralen Blutungen sind beschrieben.
- Bei erforderlicher op. Intervention erfolgt eine Stentimplantation.

Fallot-Tetralogie (TOF)

- Besteht ein zyanotisches Vitium, ist die Prognose bei Hämoglobinwerten $< 16 \text{ g/dl}$ und bei einer linksventrikulären Auswurfraction von $> 35\text{--}40\%$ als günstig einzustufen.
- Bei nur partiell korrigierter TOF kann es in der Schwangerschaft durch den vermehrten venösen Rückstrom zu einer Erhöhung des rechtsventrikulären Drucks kommen. → Restdefekte daher nach Möglichkeit vor einer geplanten Schwangerschaft chirurgisch korrigieren.
- Bei bereits vorhandener Zyanose kommt es zu einer erhöhten Rate von Aborten, Frühgeburten und fetaler Wachstumsretardierung

Marfan-Syndrom

- Bei kardialer Beteiligung besteht aufgrund der drohenden Aortendissektion oder -ruptur ein sehr hohes Risiko für Mutter und Kind.
- Bei dilatierter Aorta ($> 4 \text{ cm}$) besteht daher eine medizinische Ind. für einen Schwangerschaftsabbruch.
- Bei ausgetragener Schwangerschaft erfolgt die Geburt durch eine Sectio.
- Einen erforderlichen Ersatz der Mitralklappen oder Aortenersatz vor einer geplanten Schwangerschaft durchführen.
- Nach einem Klappenersatz sind problemlose Schwangerschaften möglich.

17.6.4 Erworbene Herzerkrankungen

Herzinfarkt

Epidemiologie

- Während der Schwangerschaft sehr selten
- Es ist jedoch durch den Anstieg des maternalen Alters während der Schwangerschaft mit einer Zunahme von ischämischen Herzerkr. zu rechnen.

Diagnostik und Therapie Bei V. a. einen Herzinfarkt die Schwangere rasch in einem kardiologischen Zentrum vorstellen, um ggf. eine perkutane transluminale Stentimplantation durchzuführen.

✓ Da dem Infarkt häufig eine Dissektion der Koronararterien zugrunde liegt, primär keine Antikoagulation durchführen.

Prognose Maternale und kindliche Mortalität trotz interventioneller Techniken hoch. Entscheidend ist eine rasche Diagnose und adäquate Ther.

Rhythmusstörungen

✓ Rhythmusstörungen (supraventrikuläre, ventrikuläre Extrasystolen) treten in der Schwangerschaft häufig auf und haben keine path. Bedeutung. Eine Ther. ist bei herzgesunden Schwangeren mit „Herzjagen“ nicht erforderlich.

Herzrhythmusstörungen infolge einer Herzerkr.:

- Gefährdende Komplikationen: v. a. paroxysmale Tachykardien sowie Vorhofflimmern mit Kammerarrhythmien
- Tokolyse mit Sympathomimetika ist kontraindiziert.
- Bei Therapieind. sind Betablocker das Mittel der Wahl.
- Elektrokardioversion bei bedrohlichen Fällen mit schneller Überleitung (1:1-Überleitung) erwägen.

Peripartale Kardiomyopathie

Epidemiologie und Vorkommen Selten. Tritt im 3. Trimenon bis 5 Mon. nach der Geburt bei vorher gesunden Frauen auf.

Pathophysiologie Es kommt zum Versagen der Pumpleistung des linken Ventrikels, wobei es innerhalb von wenigen Tagen zur Dekompensation der Kreislauf-funktion mit raschem Versterben kommen kann.

Ätiologie Unklar. Auto-AK, Virusmyokarditis sowie hormonelle Veränderungen werden diskutiert.

Klinik Dyspnoe, Tachykardie, präkardiale Beschwerden, Ödeme, Husten. Cave: anfangs meist als typische Schwangerschafts- oder Wochenbettbeschwerden fehlgedeutet.

Diagnostik Bei V. a. eine kardiale Erkr. frühzeitig EKG und Sonografie durchführen, um rechtzeitig mit einer kompetenten Ther. zu beginnen.

Therapie

- Antikoagulation
- Klassische Ther. der Herzinsuff.: Vermeiden einer Hyperhydratation, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Nitrate
- Immunsuppression mit Immunglobulinther. bei möglicher viraler Genese
- Bei Auftreten vor der Geburt baldige Entbindung durch Sectio.



- Pränatal ACE-Hemmer und Immunsuppressiva nur in Ausnahmefälle anwenden.
- Bei rascher Verschlechterung ist die Herztransplantation die einzige Therapieoption.

Prognose Die Langzeitprognose hängt von der Entwicklung der Herzfunktion innerhalb der ersten 6 Mon. ab. Eine persistierende Kammerdilatation geht mit einer schlechten Prognose einher [Regitz-Zagrosek 2008].



- Besteht bereits außerhalb der Schwangerschaft eine dilatative Kardiomyopathie, ist von einer Schwangerschaft abzuraten. Bei bereits eingetretener Schwangerschaft zur Abruption raten, wenn die EF < 50 %.
- Eine hypertrophe Kardiomyopathie wird während der Schwangerschaft meist gut toleriert.

17.7 Entzündliche Lungenerkrankungen in der Schwangerschaft

Thomas Grubert

17.7.1 Pneumonien

Entzündliche Lungenerkr. in der Schwangerschaft sind relativ selten. Die verfügbaren Daten zeigen keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Inzidenz der Erkr. bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen, sind aber bei Schwangeren mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert.

Verschiedene immunologische und physiologische Veränderungen bei Schwangeren können zu Infektionen im Respirationstrakt prädisponieren und die Immunantwort auf respiratorische Pathogene schwächen.

Pneumonien sind die häufigsten schwerwiegenden, nicht geburtshilflichen Infektionserkr. bei Schwangeren, insbesondere bei einer präexistenten Immunsuppression (z. B. durch HIV-Infektion, ▶ 18.1.2). Diagnostik und Ther. sind zwar häufig erschwert, entsprechen aber im Wesentlichen der bei nicht schwangeren Erwachsenen und müssen lediglich bei zu befürchtender fetaler Schädigung modifiziert werden.

Pneumonien sind bei mit einer Reihe von Komplikationen, wie Meningitis, Arthritis, Emphysembildung, Endokarditis, Sepsis, Herzversagen, ARDS und Nierenversagen assoziiert, die bei Schwangeren und Nichtschwangeren gleich häufig auftreten. Darüber hinaus können bei Schwangeren jedoch verschiedene schwangerschaftsassozierte Komplikationen auftreten. Die häufigsten sind vorzeitige Wehen-

tätigkeit und Frühgeburtlichkeit. Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für eine fetale Wachstumsretardierung [Sheffield und Cunningham 2009].

Epidemiologie Inzidenzraten in Studien der letzten 20 Jahre gleichbleibend zwischen 0,4–2,7 pro 1.000 Entbindungen [Brito und Niederman 2011]. **Cave:** Die beschriebene Inzidenz ist erheblich von der Anzahl der Pat. innerhalb der jeweiligen Studienkohorten abhängig, die bereits chron. Grunderkr. oder andere Risikofaktoren wie HIV-Infektionen oder Drogenkonsum mitbringen. Deren Anzahl liegt in den Studien deutlich über der in einer Normalpopulation zu erwartenden. Die wirkliche Inzidenz im Bevölkerungsquerschnitt dürfte daher deutlich, d. h. eine Zehnerpotenz, darunter liegen [Lim, MacFarlane und Colthorpe 2001].

✓ Offenbar unterscheidet sich die Inzidenz von „community-acquired pneumonia“ (CAP) bei Schwangeren nicht grundlegend von der bei Nichtschwangeren.

Erreger Eine Lungenentzündung entwickelt sich, wenn Krankheitserreger in das Lungenparenchym eindringen und die Immunabwehr gestört ist. Die Erreger von Pneumonien die außerhalb klinischer Einrichtungen auftreten (community-acquired pneumonia – CAP) sind bei Schwangeren und Nichtschwangeren i. d. R. dieselben.

Eine Reihe von typischen bakteriellen und viralen Erregern (s. u.) kommt als Ursache für die meisten antepartalen Pneumonien infrage. Für spezifische Patientengruppen (immunsupprimierte, hospitalisierte und Pat. mit pulmonalen Vorerkr.) besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für pilzbedingte oder parasitäre Pneumonien.

✓ Pneumonien können nach dem auslösenden infektiösen Agens eingeteilt werden in bakterielle, atypische und virale Pneumonien.

Zeitpunkt

- Am niedrigsten scheint das Pneumonierisiko im 1. Trimenon zu sein: 0–16 % der beschriebenen Fälle
- Das durchschnittliche Gestationsalter bei Auftreten einer Pneumonie lag zwischen 24 und 31 SSW [Madinger, Greenspoon und Ellrodt 1989; Yost et al. 2000].

Risikofaktoren Bezüglich des maternalen Alters und der Parität wurden keine Unterschiede bei den Schwangeren, die an einer Pneumonie erkrankten, im Vergleich zu gesunden Schwangeren festgestellt [Yost et al. 2000].

Als Risikofaktoren für antenatale Pneumonien wurden identifiziert:

- **Anämie:** In einer Fall-Kontroll-Studie an 59 Pat. mit Pneumonie während der Schwangerschaft und 118 gesunden Kontrollen ergab die Multivarianzanalyse für Frauen mit Anämie (Hkt. < 30 %) ein 5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko [Munn et al. 1999]. Dies unterstützt die Hypothese einer älteren Untersuchung, wonach eine Anämie < 10 g/dl evtl. einen Risikofaktor darstellt [Benedetti, Valle und Ledger 1982]. Eine andere Arbeit konnte jedoch nicht bestätigen [Richey et al. 1994].
- **Präexistente Lungenerkr.:** In den o. g. Untersuchungen ergab sich übereinstimmend, dass ein vorbestehendes Asthma bronchiale ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie in der Schwangerschaft ist.

- **Betamethason zur Induktion der kindlichen Lungenreife:** In den o. g. Studien wurde gezeigt, dass Schwangere mit Pneumonie häufiger Betamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife erhalten hatten [Munn et al. 1999]. Das Ergebnis wurde von einer Fall-Kontroll-Studie bestätigt, die zeigte, dass der Einsatz von Kortikosteroiden zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen mit einer deutlich höheren Rate von infektiösen Erkr. der Mutter verknüpft war (64,8 % vs. 17,5 % bei den Kontrollen), hierunter auch 4 Fälle einer Pneumonie bei ansonsten gesunden Frauen.
- **Tokolyse:** Evtl. ist eine Tokolyse mit einem höheren Risiko für eine Pneumonie assoziiert. Tokolytisch aktive Substanzen fördern zudem die Entwicklung eines Lungenödems. Bei bestehender Pneumonie können sie deshalb der Entwicklung einer respiratorischen Insuff. Vorschub leisten → bei diesen Pat. nicht anwenden [Goodrum 1997].
- **Rauchen:** etablierter Risikofaktor für Lungentzündungen bei Nichtschwangeren
- **HIV-Infektionen und Drogenabusus:** Risikofaktoren für Lungenerkr.

Pathophysiologie Verschiedene physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft können das Auftreten entzündlicher Lungenerkr. erleichtern und deren Verlauf ungünstig beeinflussen. Dies gilt v. a. beim Vorliegen bestimmter chron. Grunderkr., v. a. Asthma bronchiale und eine HIV-Infektion der Mutter.

- **Modifizierte zellvermittelte Immunantwort:** Die Veränderungen zielen v. a. auf den Schutz des Fetus vor dem Immunsystem der Mutter:
 - Verminderte lymphoproliferative Reaktion, v. a. im 2. und 3. Trimenon
 - Abnahme der Aktivität der natürlichen Killerzellen und der zytotoxischen T-Zellen
 - Verschiebung der T-Zell-Populationen mit einer Abnahme der zirkulierenden T-Zellen
 - Der Trophoblast produziert Substanzen, die die Erkennung fetaler MHC-Antigene blockieren [Baley und Schacter 1985; Bulmer und Hancock 1977; Chardonnens und Jeannot 1980, Sridama et al. 1982].
 - Evtl. können auch verschiedene Hormone, die während der Schwangerschaft in erhöhter Konzentration auftreten, die zellvermittelte Immunfunktion einschränken (Progesteron, hCG, AFP, Kortisol). → Erhöhung des Risikos v. a. für Viren- und Pilzinfektionen
- **Zwerchfellhochstand:** Durch den sich vergrößernden Uterus Zwerchfellhochstand bis zu 4 cm oberhalb der normalen Position, dadurch signifikante Ausdehnung des knöchernen Thorax [Nyhan, Quigley und Bredin 1983]. **Cave:** Einschränkung der Fähigkeit der Mutter zum Abhusten von Sekret
- **Abnahme der funktionellen Residualkapazität:** Bei Schwangeren nimmt die funktionelle Residualkapazität der Lunge ab, der Sauerstoffverbrauch und der Wassergehalt jedoch zu, was zusätzlich zu einer gesteigerten Vulnerabilität der Lunge durch Infektionen beiträgt.
- **Erhöhtes Risiko für Magensaftaspiration** durch verschiedene schwangerschaftsassozierte Veränderungen:
 - Progesteroninduzierte Erschlaffung des gastroösophagealen Sphinkters (wichtigster Faktor)
 - Verzögerte Magenentleerung
 - Steigerung des intragastrischen Drucks durch die zunehmende Uterusgröße
 - Geburtshilfliche und anästhetische Eingriffe mit endotrachealer Intubation

Klinik

- **Dyspnoe:** Ein bei Schwangeren häufiges Phänomen, das bei 50 % im 1. Trimenon und bei bis zu 76 % im 3. Trimenon auftritt [Milne, Howie und Pack 1978]. Ein mögliches Erkennungsmerkmal der „physiologischen Dyspnoe“ bei Schwangeren ist, dass sie meist früh in der Schwangerschaft beginnt und in Termnähre ihren höchsten Stand erreicht oder bereits besser wird. Sie behindert i. d. R. nicht die normale tägliche Aktivität und tritt nur selten in Ruhe auf.
- **Thoraxbeschwerden** können ebenfalls in späteren SSW auftreten und sind evtl. eine Folge mechanischer Effekte des vergrößerten Uterus und des Zwerchfellhochstandes [Burlaw 1990]. Auch hier kann eine Differenzierung zu tatsächlich path. Beschwerden schwierig sein.
- **Husten:** Üblicherweise kein Schwangerschaftssymptom. Auftreten ist immer verdächtig und Anlass zur klinischen Ursachensuche.
- **Rasselgeräusche über den unteren Lungenfeldern:** gelegentlich auch bei gesunden Schwangeren hörbar, vermutlich als Folge einer Atelektasebildung durch die Kompression der unteren Lungenabschnitte durch den schwangerschaftsbedingten Zwerchfellhochstand [Zeldis 1992].

Diagnostik Pneumonien werden bei sonst gesunden Erwachsenen auf der Grundlage ihrer klinischen Symptome (v. a. Dyspnoe, Fieber und Husten), ihrer epidemiologischen Faktoren und mit Hilfe laborchemischer Tests diagnostiziert.

Die klinischen Symptome einer Pneumonie bei Schwangeren unterscheiden sich nicht von denen bei nicht schwangeren Frauen.



Eine anfängliche Fehldiagnose bei Schwangeren ist nicht selten. In der von Yost et al. [2000] beschriebenen Kohorte von 133 Fällen bei Schwangeren wurden 14 (10,5 %) initial fehldiagnostiziert. In diesen fehldiagnostizierten Fällen waren 2 Fälle von Pyelonephritis sowie 2 Fälle von vermeintlichen Appendizitiden enthalten. In einer älteren Untersuchung wurden sogar 20 % initialer Fehldiagnosen beschrieben.

Diese schwierige Diagnosestellung bei Schwangeren spiegelt die Komplexität der Unterscheidung zwischen solchen Symptomen wider, die lediglich im Zusammenhang mit den physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft stehen, und solchen, die mit den Symptomen einer Erkr. zusammenhängen. Die betroffenen Pat. selbst können Symptome einer Pneumonie als schwangerschaftsbedingt werten und deshalb unter Umständen erst relativ spät einen Arzt aufsuchen.

Radiologische Diagnostik Letztlich kann eine Pneumonie auch in der Schwangerschaft nur mittels Röntgen gesichert werden. Die Strahlendosis einer Standard-AP-Aufnahme bei einer Spannung von 90–120 kV beträgt ca. 5×10^{-5} – 30×10^{-5} Gy. Die absorbierte Dosis für Uterus und Fet beträgt ca. $\frac{1}{100}$ dieser Dosis, also ca. 300×10^{-6} Gy [Diethelm und Xu 1996]. Eine seitliche Aufnahme hat eine größere maternale Strahlendosis von 150 – 250×10^{-5} Gy und wird normalerweise nicht benötigt.

Labordiagnostik

- **Bakterielle Pneumonie:** i. d. R. mikrobiologische Routinebefunde von Sputumuntersuchungen und Blutkulturen diagnoseweisend. Serologische Daten sind oft nur von sekundärem Interesse. Oft ist schon eine einfache Gramfärbung wegweisend.
- **Atypische Pneumonie:** Diagnose unter Umständen sehr schwierig:
 - **M. pneumoniae:** Die als Goldstandard geltende Kultur von Sputum oder Trachealaspirat dauert ca. 10 Tage. Serologische Untersuchungen sind daher für

den klinischen Alltag am nützlichsten: IgM-Messung durch KBR, indirekte Immunfluoreszenz oder IgM-capture-EIA

- **Chlamydia pneumoniae:** Ist schwierig zu kultivieren, deshalb Titerverläufe mittels Immunfluoreszenztest oder KBR bestimmen
- **Legionellen:** durch direkte Fluoreszenz-AK-Markierung, PCR und Kultur nachweisbar
- **Influenzaviren:** können aus Rachenabstrichen kultiviert werden. Es stehen eine Reihe serologischer Tests zur Verfügung.
- **Pneumocystis jiroveci:** Diagnose in den vergangenen Jahren deutlich erleichtert worden, da der Mikroorganismus in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit oder in Biopsien mittels spezieller Färbetechniken mit einer hohen Sensitivität nachweisbar ist.

Differenzialdiagnostik

- **Dyspnoe:** physiologische, schwangerschaftsbedingte Dyspnoe, Asthma bronchiale, Lungenembolie (▶ 17.3) oder Fruchtwasserembolie (▶ 24.6)
- **Husten und/oder Atemnot:** Lungenembolie (▶ 17.3)
- **Zu anderen schattengebenden Röntgenbefunden:**
 - Nicht kardial bedingtes Lungenödem bei Präeklampsie (▶ 17.2) und Eklampsie
 - Sekundäres Lungenödem infolge Tokolysebehandlung
 - Aspirationspneumonie
 - Seltenen pulmonal metastasiertes Chorionkarzinom.

Spezielle klinisch/diagnostische Befunde in Abhängigkeit vom infektiösen Agens

Bakterielle Pneumonien

- **S. pneumoniae:** verantwortlich für 30–50 % aller CAP bei Erwachsenen (häufigster identifizierter Keim)
 - **Klinik:** Husten und Auswurf (gelbliches, grünes oder gelegentlich auch blutig tingiertes Sputum), begleitet von Fieber und Schüttelfrösten.
 - **Rö-Thorax:** evtl. bronchopneumonische oder lobäre Infiltrate mit positivem Bronchoaerogramm. Exsudative Pleuraergüsse sind nicht ungewöhnlich.
 - **Blutkultur:** bei ca. 25 % positiv.



In den USA und verschiedenen europäischen Mittelmeerländern sind bereits bis zu 40% der *S. pneumoniae*-Isolate minder empfindlich, bzw. resistent gegen die gängigen, zur Pneumoniebehandlung eingesetzten Antibiotika. In Deutschland kommen diese resistenten Keime derzeit noch deutlich seltener vor (10%).

- **H. influenzae:** ebenfalls Ursache von Pneumonien in der Schwangerschaft. Frauen mit chron. Bronchitis und anderen chron.-obstruktiven Lungenerkr. sind hoch empfänglich für diesen Keim. Klinik vergleichbar mit der bei *S. pneumoniae*. Bakteriämien sind häufig.
- **M. catarrhalis:** findet sich häufig im oberen Respirationstrakt und ist fakultativ pathogen. Pat. haben häufig präexistente Lungenerkr.
 - **Klinik:** relativ leichter Krankheitsverlauf mit mäßigem Fieber, produktivem Husten
 - **Rö-Thorax:** Fleckige alveoläre Infiltrate
- **S. aureus:** Oft entwickelt sich eine Staphylokokken-Pneumonie als Sekundärinfektion.
 - **Klinik:** abrupt einsetzende Fieberschübe, Schüttelfrost, produktiver Husten und pleuritische Thoraxschmerzen.

- **Rö-Thorax:** fleckige Infiltrate möglich
- ! Bei i. v. Drogenabhängigen an eine Rechtsherzeteiligung mit septischer Absiedlung in die Lunge denken.
- **K. pneumoniae:** klassischer Hospitalkeim. Häufig bei Pat. mit chron. Alkoholkrankheit und Diabetes mellitus. Rö-Thorax: Pleuraergüsse und Kavitationen sind typisch.
- **C. burnetii:** Selten. Erreger des Q-Fiebers, häufig mit respiratorischen Symptomen [Pebody et al. 1984]. Ansteckungsrisiko ist in der Tiermedizin am höchsten. Die Keime werden am häufigsten über Aerosole übertragen, die im Rahmen von Geburten oder Aborten bei Nutztieren entstehen können, da die Bakterien die höchsten Konzentrationen in Plazenten von Säugetieren erreichen. Entscheidend ist die genaue Anamnese bezüglich Tierkontakt. Selten horizontale Übertragungen bei Menschen im Rahmen von Geburten beschrieben [Raoult und Stein 1994].

✓ Andere gramnegative Keime wie z. B. *Escherichia coli* wurden weniger häufig als Ursache einer antepartalen Pneumonie identifiziert.

Atypische Pneumonie: kann sich durch einen leichten Fieberanstieg, nicht produktiven Husten, Krankheitsgefühl und ein zunächst blandes Erscheinungsbild manifestieren. Die Röntgenbefunde sind variabel.

- **C. pneumoniae:** In $\leq 10\%$ aller CAP nachweisbar. In Fallserien von antepartalen Pneumonien bislang nicht beschrieben. **Klinik:** Typisch sind initiale Halsschmerzen und Heiserkeit über einige Tage bis zu 2 Wo. gefolgt von unproduktivem Husten und Krankheitsgefühl.
- **M. pneumoniae:** bei 2–30 % aller CAP bei Erwachsenen. In einer Fallserie von antepartalen Pneumonien [Richey et al. 1994] wurde in 2 von 19 Pat., bei denen ein Erregernachweis möglich war, *M. pneumoniae* gefunden.
 - **Klinik:** Pathognomonisch ist ein trockener, sich nachts erheblich verschlimmernder Husten. Bei einem großen Teil der Pat. treten begleitend Kopf- und Ohrenschmerzen auf.
 - **Rö-Thorax:** einseitige, fleckige bronchopneumonische Infiltrate
- **L. pneumophila:** bei $\leq 7\%$ aller Pneumonien bei Erwachsenen. Prädisponierend sind Nikotinabusus, hohes Alter und chron. Grunderkr. In der o. g. Fallserie bei Schwangeren wurde dieser Keim bei einer Pat. identifiziert.
 - **Klinik:** Im Gegensatz zu den anderen atypischen Pneumonien sind legionellenassoziierte Erkr. durch hohes Fieber, Schüttelfröste, wässrige Durchfälle, Schwindel, Erbrechen und Kopfschmerzen gekennzeichnet. Häufig treten auch Kurzatmigkeit und Pleuraschmerzen auf.
 - **Rö-Thorax:** Evtl. fleckige Infiltrate mehrerer Lungenlappen.

✓ Die Legionellenpneumonie hat eine Mortalitätsrate von $\leq 20\%$, bei eingeschränkter Funktion des Immunsystems höher [Edelstein und Meyer 1984].

Virale Pneumonie: Viren wie Influenzavirus Typ A und B (IVA, IVB), Varicella-Zoster-Virus (VZV) und das Masernvirus sind mit einer erheblichen Morbidität von Schwangeren mit Pneumonien assoziiert. Adenoviren sind eine seltene Ursache von CAP.

- **Influenzavirus Typ A:** Für Influenzaepidemien verantwortliches Grippevirus. Führt meist zu einer unkomplizierten Erkr., die innerhalb von 5 Tagen überstanden ist. In einigen Fällen kann das Virus jedoch das Lungengewebe be-

fallen und zu Ödemen, Blutungen und zur Bildung von hyalinen Membranen führen. Superinfektionen mit *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oder *S. aureus* sind möglich.

- **Klinik:** akut auftretender Husten, Fieber, Krankheitsgefühl und Muskelschmerzen
- **Rö-Thorax:** Evtl. unauffällig oder mit dem Muster segmentaler Infiltrate.

Studienlage

Die vielen Fälle von influenzavirusassoziierten Pneumonien in der Schwangerschaft, die während der schweren Influenzapandemien der Jahre 1918 und 1957 aufgetreten sind, waren mit einer Müttersterblichkeit > 50 % belastet [McKinney, Volkert und Kaufman 1990; Larsen 1982]. Die Obduktionsergebnisse zeigten, dass bei Schwangeren eine primäre virale Pneumonie die vorwiegende Todesursache war, während Nichtschwangere am häufigsten an bakteriellen Sekundärinfektionen starben.

Im Rahmen der Influenza-A-Pandemie (H₁N₁) 2009/2010 („Schweingrippe“/„Neue Influenza“) zeigte sich weltweit ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere Krankheitsverläufe bei Schwangeren. Als Konsequenz wurde die Influenza-Impfung in die Empfehlungen der Stiko aufgenommen [RKI 2010].

- **Varicella-Zoster-Virus (VZV; ▶ 18.1.5):** Windpocken sind eine seltene Erkr. in der Schwangerschaft. Sie sind v. a. wegen einer drohenden fetalen Schädigung von Relevanz.
 - Inzidenz: 5–10 pro 10.000 Schwangerschaften [Kenny und Strates 1981]
 - Varizellenassoziierte Pneumonie bei 3–9 % der Fälle von Windpocken in der Schwangerschaft. Sie ist eine sehr ernste Komplikation bei Varizellen und bei Schwangeren mit einer hohen Mortalität belastet [Haake et al. 1990; Goodnick and Soper 2005]. Ob sie in der Schwangerschaft häufiger auftritt ist unklar.
 - **Klinik:** Fieber, Husten, Ulzera der Mundschleimhaut, Dyspnoe und Tachypnoe innerhalb 1 Wo. nach Beginn des Exanthems. Häufig rasche Progression mit Hypoxie, nicht selten gefolgt von respiratorischem Versagen
 - **Rö-Thorax:** Typische sind miliare und noduläre peribronchiale Infiltrate.
- **Coronaviren:** Im Zusammenhang mit dem **Severe acute respiratory syndrome (SARS)** das durch eine Coronavirusinfektion hervorgerufen wird, ist eine Fallserie von 12 Pat. dokumentiert, die eine Gesamt mortalität von 25% und ein häufiges Auftreten von fetalen Komplikationen aufweist. [Wong et al. 2004]. Bezüglich des **Middle east respiratory syndrome (MERS)-Coronavirus** ist derzeit lediglich ein Fallbericht über einen intrauterinen Fruchttod im Zusammenhang mit einer MERS-CoV Infektion veröffentlicht [Payne et al. 2014].

Mykotische Pneumonie

- **Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PJP):** Der Parasit, der aufgrund seines Genotyps den Pilzen (Askomyzeten, Klasse der „Schlauchpilze“) zugerechnet wird, ist bei immunkompetenten Wirten apathogen. V.a. bei HIV-infizierten Schwangeren (▶ 18.1.2) mit schlechtem Immunstatus kann es im Rahmen der Schwangerschaft zum Auftreten dieser Erkr. kommen. Allerdings sind bakterielle Pneumonien bei diesen Pat. häufiger. Die PJP gilt als AIDS-definierend.
 - **Klinik:** schleichend einsetzendes Fieber, Tachypnoe und trockener Husten. Eine rasche Progression mit zum Tode führender Hypoxie ist bei fehlender Behandlung häufig.
 - **Labor:** i. d. R. starke Immunsuppression mit CD4-Zell-Zahlen < 200/l und erhöhtem Serum-LDH.

✓ Andere Pilze wie *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* und *Blastomyces dermatitidis* sind ebenfalls potenzielle Pathogene, die zu Pneumonien und in einigen Fällen zu disseminierten Erkr. führen.

Antibiotikatherapie Möglichst spezifisch für das entsprechende Pathogen durchführen. Solange der Erregernachweis nicht erbracht ist, die Antibiotikaauswahl entsprechend Symptomatik, Gramfärbung des Sputumpräparats und Rö-Befund auswählen.

- **Penicilline:** Obwohl Penicillin für *S. pneumoniae* und Ampicillin für *H. influenzae* bei nicht vorhandener Resistenz ausreichend und für den Einsatz in der Schwangerschaft prinzipiell geeignet sind, nur in Einzelfällen darauf zurückgreifen (Breitspektrumpenicilline sind genauso sicher bei geringerem Risiko für ein Therapieversagen). Grundsätzlich ist im Einzelfall zu überlegen, ob eine empirische Ther. mit einem Betalaktamantibiotikum allein ausreichend ist, oder ggf. besser in Kombination mit z. B. einem Makrolid gegeben werden sollte, wie dies in den aktuellen amerikanischen Leitlinien empfohlen wird.
- **Cephalosporine** der 2. und 3. Generation bieten ein breiteres Spektrum und sind für erkrankte Schwangere die Ther. der 1. Wahl.
- **Sulfamethoxazol/Trimethoprim** bei CAP wegen der Gefahr eines Kernikterus nur nach sorgfältigster Nutzen-Risiko-Abwägung einsetzen
- **Makrolidantibiotika**, z.B. Azithromycin oder Clarithromycin, sind eine Alternative und ebenfalls gegen die meisten Erreger bakterieller, nicht in klinischen Einrichtungen erworbener Pneumonien wirksam.

! Fluorchinolone und Tetracykline

Die für CA-Pneumoniefälle bei Nichtschwangeren grundsätzlich zu bevorzugenden neueren Fluorchinolone sind exzellente First-line-Antibiotika, jedoch aufgrund ihrer potenziell irreversiblen Schädigung der Kollagenbildung in der Schwangerschaft kontraindiziert. Auch Tetracykline, die ebenfalls in den meisten CAP-Fällen wirksam sind, sind in der Schwangerschaft bekanntermaßen kontraindiziert.

Antivirale Therapie

- **Influenzaassoziierte Pneumonien:**
 - **Amantadin:** blockiert die Freisetzung viraler Nukleinsäuren. Zur Prophylaxe und Behandlung von Influenza A in der Schwangerschaft nützlich [McKinney, Volkert und Kaufman 1990; Larsen 1982]. **Cave:** Sicherheit in der Schwangerschaft nicht bewiesen.
 - **Oseltamivir, Zanamivir:** wirksam bei Influenza A und B. Über die Anwendung bei nachgewiesener Influenza in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Die Ernsthaftigkeit einer antenatalen Influenza mag die Anwendung solcher Substanzen rechtfertigen: Während der H1N1-Epidemie 2009 brachte der frühzeitige Einsatz der Medikamente bei betroffenen Schwangeren bessere Ergebnisse [Siston et al. 2010]. Die CDC empfiehlt den Einsatz der antiviralen Medikamente bei Schwangeren mit Influenza.

✓ Die Influenzaimpfung bei Schwangeren gem. Empfehlungen der StIKo sollte die Prävention darstellen!

- **Varizellenpneumonie:** erfordert die Hospitalisierung und Behandlung mit dem DNS-Polymeraseinhibitor Aciclovir, der gegen viele Viren der Herpesfamilie wirksam ist. Einige Studien zeigen ein reduziertes Risiko bzgl. respiratorischem Versagen und Mortalität bei Aciclovirther. [Haake et al. 1990].

Behandlung der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie:

- Am effektivsten mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol behandelbar
- Aufgrund der potenziellen Mortalität bei PCP kann der Nutzen deutlich das potenzielle Risiko dieser Substanz für eine Schwangerschaft überwiegen.
- Alternative: Inhalationsther. mit Pentamidin, für deren Anwendung in der Schwangerschaft es jedoch nur sehr begrenzte Erfahrungen gibt.

Prognose

- **Einfluss von Pneumonien auf die Schwangerschaft:** Durch die Einführung der Behandlung mit Antiinfektiva wurde eine beträchtliche Abnahme der maternalen Sterblichkeit infolge Pneumonien in der Schwangerschaft erreicht. Die Datenlage hierzu ist relativ beschränkt. Alle publizierten Fallserien betonen jedoch, dass die maternale und fetale Morbidität durch entzündliche Lungenerkr. nach wie vor ein ernst zu nehmendes Risiko darstellt. Als signifikantes Risiko wird übereinstimmend das Auftreten vorzeitiger Wehen im Zusammenhang mit Pneumonien beschrieben.
- **Der Einfluss von Pneumonien auf das Neugeborene:**
 - **Frühgeburtlichkeit:** Über die Inzidenz von Frühgeburtlichkeit im Zusammenhang mit antepartalen Pneumonien finden sich in den publizierten Fallserien keine klaren Angaben. Trotzdem scheint relativ sicher, dass das fetale Outcome durch eine maternale Pneumonie beeinflusst werden kann. Bei Schwangeren, die an einer Pneumonie erkrankt waren, kam es signifikant häufiger (43 %) zu Frühgeburtlichkeit und zu deutlich geringeren Geburtsgewichten [Munn et al. 1999]. Die Rate an pneumonieassoziierten Totgeburten ist in der Antibiotikaära deutlich zurückgegangen.
 - **Fehlbildungen:** Im Zusammenhang mit der Grippeepidemie in Asien 1957 ist es offenbar zu einem Anstieg kindlicher Fehlbildungen bei Schwangerschaften gekommen, die durch eine Influenza kompliziert waren. Bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Influenzainfektion durchgemacht haben, sind vermehrt Malignome, v. a. Leukämien und Lymphome, aufgetreten [Bithell, Draper und Gorbach 1973].
 - **Teratogenität:** Ein potenziell teratogener Effekt von Influenzaviren wird jedoch in Untersuchungen nicht mehr beschrieben [Leck und Steward 1972; MacKenzie und Houghton 1974; Wilson und Stein 1969].

Evidenzbasierte Medizin, Leitlinien Entzündliche Lungenerkr. in der Schwangerschaft sind relativ seltene Ereignisse. Die wesentlichen Informationen hierzu stammen i. d. R. aus kleinen, meist retrospektiven Kohortenstudien. Die größten Reviews zum Thema sind entsprechend zitiert. Kontrollierte Studien oder aktuelle Leitlinien deutscher Fachgesellschaften zu diesem Thema liegen derzeit nicht vor.

17.7.2 Tuberkulose

Epidemiologie

- Die Zahl von Tuberkuloseerkr. bei Frauen im gebärfähigen Alter steigt in den meisten europäischen Ländern und den USA derzeit an [Ormerod 2001]. Dies

hängt v. a. mit dem Zuzug von Pat. aus osteuropäischen Ländern und aus Entwicklungsländern zusammen.

- Nach den Daten des Robert Koch-Instituts zeigt die Inzidenz in Deutschland seit 2012 wieder eine ansteigende Tendenz. Für 2014 betrug die Gesamtinzidenz 5,6/100.000.
- Von pulmonaler und extrapulmonaler Tbc sind v. a. HIV-Pat. (▶ 18.1.2) betroffen.
- Miliartuberkulosen in der Schwangerschaft sind sehr seltene Erkr.

Klinik

- Kein Unterschied zur Klinik bei Nichtschwangeren.
- ! Ähnlichkeit physiologischer Schwangerschaftssymptome wie Müdigkeit und Unwohlsein mit den Frühsymptomen einer Tbc → häufige Verzögerung der Diagnosestellung [Doveren und Block 1998]
- Hauptmanifestationsorgan ist die Lunge: Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Hämoptysis. Bei 85 % sind die oberen Lungensegmente betroffen.
- Extrapulmonale Manifestationen: Lymphknoten, Knochen, Nieren, Brust.

Diagnostik In Deutschland ist ein Tuberkulosescreening in der Schwangerschaft nicht vorgesehen. Bei Pat. mit entsprechender Risikokonstellation, z. B. HIV-positiv, Herkunft aus Entwicklungsländern, jedoch daran denken.



- Die üblichen DTH-Hauttests sind bei Pat., die BCG-geimpft sind, nur von bedingter Aussagekraft, wobei die Tuberkulinreaktivität durch die Schwangerschaft selbst nicht verändert wird.
- Die Diagnosestellung erfolgt über Röntgendiagnostik und Sputumkultur, wobei hier naturgemäß extrapulmonale Erkr. oder Miliartuberkulosen nicht erfasst werden [Mathad und Gupta 2012].

Einfluss auf Schwangerschaft und Neugeborenes Der Einfluss von Tbc auf die maternale Morbidität und Mortalität hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Schwangerschaft ab. Bei später Diagnosestellung kommt es zu einer erheblichen Zunahme der maternalen Morbidität und einer 9-fach erhöhten Inzidenz von vorzeitiger Wehentätigkeit.

Das perinatale Outcome ist offenbar ebenfalls vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und Behandlung der Tbc in der Schwangerschaft sowie vom Manifestationsort der Erkr. abhängig.

- **Lungentuberkulose:** am problematischsten. In einer indischen Studie wurde bei an Lungen-Tbc erkrankten Frauen eine 6-fach erhöhte perinatale Mortalität gefunden. Die Inzidenz von Frühgeburtlichkeit, „small for date babies“ und niedrigem Geburtsgewicht war verdoppelt. Diese Effekte waren bei später Diagnosestellung, inkomplettem oder unregelmäßigem Therapieschema sowie bei Frauen mit fortgeschrittenen Lungenläsionen noch ausgeprägter.
- **Kongenitale Tuberkulose:** ist v. a. bei Pat. unter effektiver tuberkulostatischer Ther. eine Rarität. Kann nur infolge einer Disseminierung bei der Mutter auftreten. Unter solchen Umständen sind Tuberkelbazillen in Amnion, Dezidua und Chorionzotten nachgewiesen. Ein plazentarer Befall führt nicht automatisch zu einer kongenitalen Tuberkulose. Eine andere Möglichkeit der präpartalen Infektion ist die Aspiration oder Ingestion von infiziertem Fruchtwasser.

Tuberkulostatische Therapie in der Schwangerschaft Wie für andere Medikamente bestehen bei Tuberkulostatika die hauptsächlichen Bedenken im Hinblick auf ein mögliches teratogenes Risiko, v. a. bei einer Behandlung im 1. Trimenon. In entsprechenden Studien wurden als First-line-Medikamente Isoniazid (INH), Rifampicin (RIF) und Ethambutol (ETB) eingesetzt. Bei entsprechender Resistenzsituation jedoch auch Aminoglykoside, Flourchinolone, Thioamide, Cyloserin und Terizidon. In den Studien wurde keine signifikante Assoziation von mütterlicher Tuberkulostatikabehandlung und fetalen Anomalien gefunden, insgesamt liegen jedoch für keines der in Frage kommenden Medikamente ausreichende Daten vor, um ein Risiko sicher auszuschließen [Nguyen et al. 2014].

- Um die Inzidenz der INH-assoziierten peripheren Neuropathie zu senken, wird die zusätzliche Gabe von Vitamin B₆ (Pyridoxin) empfohlen.
- Behandlungsdauer von mind. 6 Mon.
- Der Nachweis multiresistenter Stämme von *M. tuberculosis* erfordert u. U. den Einsatz mehrerer anderer Antibiotika.



Da alle Tuberkulostatika der 1. Wahl nur geringfügig in die Muttermilch übergehen, stellt eine Ther. i. d. R. keine Kl gegen eine Brustmilchernährung des Neugeborenen dar.

17.8 Schilddrüsenerkrankung und Schwangerschaft

Christina Kentenich und Franz Kainer

Schilddrüsenerkr. zählen zu den häufigen Erkr. in der Schwangerschaft. Sowohl die Hypothyreose als auch die Hyperthyreose (► Tab. 17.23) können für die Mutter, aber auch den Fetus zu erheblichen Risiken führen.

Tab. 17.23 Schilddrüsenerkr. in der Schwangerschaft

Hyperthyreose	Hypothyreose
<ul style="list-style-type: none"> • Basedow-Krankheit (40 %) • Funktionelle Autonomie (30–50 %) • Thyreoiditis (initial) • Iatrogen • SD-Ca, inadäquate TSH-Sekretion (Raritäten) • Transiente Gestationshyperthyreose 	<ul style="list-style-type: none"> • Hashimoto-Thyreoiditis • Häufig iatrogen (Thyreostatika, Jodexzess, OP, Lithium) • Kongenital (Jodmangel) • TSH-Mangel (selten)

Epidemiologie

- Eine latente Hypothyreose ist bei 2–3 % aller Schwangeren vorhanden.
- Eine manifeste Hypothyreose findet sich bei 0,3–0,5 % aller Schwangerschaften.
- Eine Hyperthyreose wird bei 0,2 % aller Schwangeren diagnostiziert, wobei hierfür in 90 % die Autoimmunerkr. Basedow-Krankheit (Graves disease) verantwortlich ist.

17.8.1 Veränderungen während der Schwangerschaft

Die Schilddrüse unterliegt in der Schwangerschaft Veränderungen, deren Kenntnis zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge dient.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

- Die vermehrte Östrogenproduktion stimuliert die Produktion des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG). Dadurch muss deutlich mehr T₃ und T₄ produ-

ziert werden, um eine ausreichende Versorgung mit den freien Schilddrüsenhormonen zu gewährleisten.

- Es besteht ein erhöhter Jodbedarf durch die verstärkte Hormonsynthese, den fetalen Jodverbrauch sowie durch eine verstärkte renale Jodausscheidung der Schwangeren.
- Der Anstieg des Choriongonadotropins (hCG) im 1. Trimenon stimuliert den TSH-Rezeptor. Als Folge davon sinkt der TSH-Spiegel im 1. Trimenon. Im 2. Trimenon kommt es wieder zu einer Normalisierung der TSH-Werte.

Bedeutung der Schilddrüsenhormone für die fetale Entwicklung Bei manifester Hypothyreose steigt die Fehlbildungsrate und sind psychomotorische Beeinträchtigungen des Kindes häufig. Die Folgen einer subklinischen Hypothyreose sind weniger gut belegt, es wurde jedoch auch in dieser Gruppe eine signifikante Verminderung des IQ-Scores < 85 gefunden [Haddow 1999].

Der häufigste Grund für eine Hypothyreose ist die Autoimmunthyreoiditis. Hierbei kommt es zur AK-Bildung der Mutter gegen den Thyrotropin-Rezeptor und somit zu einer verminderten Schilddrüsenfunktion. Die maternalen AK können die Plazentaschranke passieren und so die fetale Schilddrüse in gleicher Weise supprimieren.

17.8.2 Transiente Gestationshyperthyreose

Definition und Klinik

- Sy. der Frühschwangerschaft
- Definiert als übermäßige Übelkeit und Erbrechen, Dehydratation, Ketonurie und Gewichtsverlust von > 5 % im 1. Trimenon
- Das Ausmaß der Hyperemesis korreliert mit der Höhe des hCG-Spiegels.

Pathophysiologie Durch eine vermehrte hCG-Produktion kann die Schilddrüse verstärkt aktiviert werden, was zu höheren fT_4 -Spiegeln und erniedrigten TSH-Spiegeln im Blut führt. Durch die Abnahme des hCG-Spiegels im weiteren Schwangerschaftsverlauf kommt es zu einer Revision der Symptome sowie auch der Hyperthyreose.

Diagnostik Schilddrüsen-AK sind i. d. R. nicht nachweisbar.

Therapie Eine thyreostatische Ther. ist nicht notwendig.

17.8.3 Hyperthyreose

Epidemiologie Ca. 1–2 von 1.000 Schwangerschaften weisen Komplikationen aufgrund einer Hyperthyreose auf.

Ätiologie Die Basedow-Krankheit ist der häufigster Grund für eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft. Seltener Ursachen sind eine iatrogene Hyperthyreose, eine fokale Autonomie sowie eine Thyreoiditis. Eine Blasenmole oder ein Chorionkarzinom kann ebenfalls eine Hyperthyreose hervorrufen.

Klinik

- Typische Symptome: Tachykardie, Nervosität, Schwitzen, Dyspnoe, körperliche Schwäche
- Spezifische Symptome: Exophthalmus, Vergrößerung der Schilddrüse, fehlende Gewichtszunahme bei normaler Ernährung.

Diagnostik

- TSH supprimiert < 0,1 mU/l sowie erhöhte T_3 - und T_4 -Werte
- TSH-Rezeptor-AK (TRAK) in 95 % positiv

- Vergrößerte echoarme Schilddrüse mit vermehrter Vaskularisation
- Szintigrafie: in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Risiken für den Fetus Die Hyperthyreose ist vermehrt vergesellschaftet mit Präeklampsie, fetalen Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht, wenn sie nicht ausreichend eingestellt bzw. behandelt ist.

17.8.4 Basedow-Krankheit

Pathophysiologie Autoimmunerkr. mit der Bildung von AK gegen den TSH-Rezeptor auf den Schilddrüsenzellen. Die AK binden direkt an der TSH-Rezeptor-Bindungsstelle und bewirken so eine Dauerstimulation der Schilddrüse.

Neben den stimulierenden kann es auch zur Bildung von inhibierenden Auto-AK kommen, was eine Hypothyreose zur Folge haben kann, wenn diese überwiegen.

Diagnostik Bestimmung der TSR-Rezeptor-AK (TSHR-AK oder TRAK). Diese AK werden heute als TSI bezeichnet (Thyroidea-stimulierende Immunglobuline).

Pat. mit aktiver Basedow-Krankheit, bereits vor der Schwangerschaft diagnostiziert und unter thyreostatischer Therapie sind im optimalen Fall symptomfrei. Da es v. a. im 1. Trimenon zu einer Verschlechterung der Erkr. kommen kann, sind Symptome wie Gewichtsabnahme, Tachykardie, psychomotorische Unruhe, Wärmeintoleranz ein Warnhinweis.

- **Diagnostik:**
 - Labor: fT₄, TSH, TSI-Titer
 - Sonografie: fakultativ zur Verlaufskontrolle.
- **Therapie:**
 - Thyreostatika: Mit der niedrigst möglichen Dosis behandeln
 - Operation: bei Therapieversagern, wenn möglich, im 2. Trimenon
 - **Einfluss der Ther. auf den Fetus:** Die kombinierte Gabe von Thyreostatika und Thyroxin („block and replace“), die sonst bei Basedow-Krankheit häufig angewandt wird, ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da Thyreostatika gut plazentagängig sind, Thyroxin dagegen so gut wie nicht. Für den Fetus würde diese Ther. somit eine Hypothyreose zur Folge haben.



Thyreostatika

- Alle sind stark plazentagängig und beeinflussen somit die fetale Schilddrüsenfunktion.
- Schwefelhaltige Thyreostatika wie Propylthiouracil (PTU), Methimazol (MMI) und Carbimazol (wird in Methimazol metabolisiert) wurden auf ihre Tauglichkeit während der Schwangerschaft vergleichend untersucht.
- Propylthiouracil (z. B. Propylcil®) ist wasserlöslicher als Methimazol (z. B. Favistan®) und Carbimazol und geht deshalb weniger in den fetalen Kreislauf und die Muttermilch über. Aus diesem Grund wird Propylthiouracil während der Schwangerschaft favorisiert, sofern nicht der Fetus ebenfalls behandelt werden soll.

Pat. in Remission oder durch Therapie (OP, Radiojodtherapie) als geheilt geltend Pat., die vor der Schwangerschaft chirurgisch oder durch Radiojodther. behandelt wurden, können persistierende Schilddrüsen-AK haben. Um das Risiko für eine fetale Hyperthyreose einschätzen zu können, die von der Höhe des AK-Titers abhängig ist, empfiehlt sich eine AK-Bestimmung zu Beginn der Schwangerschaft.

Normalerweise kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Abfall des AK-Titers. Dies erklärt sich aus der Immunsuppression während der Schwangerschaft.

Sollte es bei der Kontrolle im 3. Trimenon nicht zu einem Abfall gekommen sein, muss an eine fetale Hyperthyreose als mögliche Folge gedacht werden.

- **Klinik:** i. d. R. symptomfrei. Zu beachten ist, dass eine ther. bedingte Hypothyreose medikamentös ausgeglichen ist.
- **Diagnostik;**
 - Labor: fT_4 , TSH, TSI-Titer
 - Sonografie: fakultativ zur Verlaufskontrolle.
- **Ther.:** falls nötig, Ausgleich einer therapiebedingten Hypothyreose mit Levothyroxin

Pat. mit Basedow-Krankheit, der während der Schwangerschaft festgestellt wurde Wichtig ist, dass sowohl das maternale als auch das fetale Outcome direkt in Relation zur adäquaten Einstellung der Schilddrüse steht. Auch Frauen, bei denen die Basedow-Krankheit erst während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, haben bei korrekter und prompter Behandlung eine sehr gute Prognose, v. a. auch für den Fetus.

Ziel ist es, während der Schwangerschaft eine hochnormal oder grenzwertig hyperthyreote Stoffwechselsituation zu halten. Hierzu die niedrigst mögliche Dosis Thyreostatika geben.

- **Klinik:**
 - Struma: 70–90 %
 - Merseburger Trias: Struma, Exophthalmus, Tachykardie
 - Psychomotorische Unruhe, Sinustachykardie, Gewichtsverlust, Wärmeintoleranz, gesteigerte Stuhlfrequenz, Adynamie, Myopathie.
- **Diagnostik:**
 - Labor: fT_4 , TSH, TSI-Titer
 - Sonografie: fakultativ zur Verlaufskontrolle.
- **Ther.:** Wie bei Pat. mit aktiver Basedow-Krankheit, bereits vor der Schwangerschaft diagnostiziert und unter thyreostatischer Ther.

Risiken für den Fetus Eine Basedow-Krankheit in der Schwangerschaft kann auf den Fetus verschiedene Auswirkungen haben:

- Schilddrüsen-AK der Mutter können beim Fetus eine Hyperthyreose, Wachstumsretardierung, Hyperaktivität und prämatüre Ossifikationen hervorrufen.
- Bei einer anhaltenden fetalen Tachykardie über 160 Schläge/Min. empfiehlt sich eine Behandlung mit 200–400 mg PTU oder 20 mg MMI. Wenn nötig, kann für die Mutter eine Substitution mit Thyroxin erfolgen.
- Sowohl die Hyperthyreose selbst als auch die medikamentöse Ther. werden für eine erhöhte Teratogenität verantwortlich gemacht.
- Die Rolle der Basedow-Krankheit bezüglich Embryopathien ist heute noch nicht gesichert.
- Es wird vermutet, dass Thyreostatika für das Vorkommen der Aplasia cutis congenita verantwortlich sind (unter PTU ist noch kein Fall aufgetreten, jedoch unter MMI).
- Die Anwendung von Thyreostatika kann eine fetale Hypothyreose induzieren. Dies ist in jedem Fall zu vermeiden, da hierdurch die neuropsychologische Entwicklung des Fetus beeinträchtigt werden kann. Durch die Einstellung der Schilddrüsenwerte im hochnormalen Bereich kann diese Komplikation weitgehend vermieden werden.

- Eine unerkannte fetale Hyperthyreose kann ein bei der Geburt hyperthyreotes Kind zur Folge haben. Die Zahl der von Müttern mit Basedow-Krankheit hyperthyreot geborenen Kinder wird auf 1 % geschätzt. Das höchste Risiko weisen schlecht eingestellte Pat. sowie Frauen mit hohen AK-Titern auf.



Management Guidelines der Basedow-Krankheit in der Schwangerschaft

- Monatlich Puls, Gewicht, Schilddrüsengröße, fT_3 und fT_4
- Niedrigste Dosis an Thyreostatika anwenden, die die Pat. in leichter Hyperthyreose hält, jedoch nicht mehr als 300 mg PTU oder 20 mg mml
- Fetale Herzfrequenz und Wachstum überwachen
- Nicht versuchen, TSH zu normalisieren. TSH-Werte zwischen 0,3 und 2,5 mU/l. Auch niedrigere Werte sind bei klinischem Wohlbefinden akzeptabel.
- PTU wird MMI vorgezogen, aber beide Medikamente können gegeben werden.
- Keine Jodgabe während der Schwangerschaft
- OP-Indikationen:
 - Dosen von mehr als 300 mg PTU/d oder 20 mg mml/d werden benötigt, um eine zufriedenstellende Einstellung zu erzielen.
 - Geringe Compliance, die in klinischer Hyperthyreose resultiert.
 - Fetale Hypothyreose (retardiertes Knochenwachstum, Bradykardie) unter der nötigen Dosierung
- Die ther. Dosis kann normalerweise nach dem 1. Trimenon reduziert und im 3. Trimenon abgesetzt werden.
- Nach der Schwangerschaft muss die thyreostatische Ther. meist fort- oder wieder angesetzt werden [Lazarus et al. 2014].

17.8.5 Hypothyreose

Epidemiologie

- Bis zu 2,5 % der Schwangeren weisen eine latente Hypothyreose auf, bei 90 % von ihnen finden sich für die Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto pathognomische AK gegen thyreoidale Peroxidase (Anti-TPO-AK).
- Schwangere mit einer Hypothyreose haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie z. B. SIH, intrauterinen Fruchttod und vorzeitige Plazentalösung. Eine adäquate Ther. kann diese Risiken auf ein Minimum reduzieren.

Ätiologie Häufigster Grund in der Schwangerschaft ist die chron. Autoimmunthyreoiditis (Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto). Wesentlich seltenere Gründe sind Z. n. Radiojodther. oder OP. Sehr selten sind TSH-Rezeptor-blockierende AK, die aber von besonderer Bedeutung sind, da sie transplazentar zum Fetus transportiert werden und eine fetale Hypothyreose erzeugen können.

Klinik Hinweisend können folgende Symptome sein: körperlicher und geistiger Leistungsabfall, gesteigerte Kälteempfindlichkeit, Obstipation, trockene, kühle, teigige, blassgelbe, schuppige Haut.

Screening und Diagnose während der Schwangerschaft

- Messung von TSH und fT_4
 - 1. Trimenon: TSH-Werte 0,1 – 2,5 mU/l
 - 2./3. Trimenon: TSH-Werte > 2,5 mU/l
 - Latente Hypothyreose: TSH-Werte 2,5–10 mU/l, erniedrigtes fT_4
 - Manifeste Hypothyreose: TSH-Werte > 10 mU/l

- Schilddrüsen-AK: idealerweise bereits in der Frühschwangerschaft bestimmen. Thyroglobin-AK (TG-Ab) und Thyroperoxidase-AK (TPO-Ab). TPO-AK haben den besseren diagnostischen Wert und sollten bei Einzelbestimmungen den TG-Ab vorgezogen werden.

Therapeutisches Vorgehen

- Kein Nachweis von AK und Serum-TSH $> 2,5$ mU/l:
 - Mit Levothyroxin einstellen
 - Alle 3 Mon. Laborkontrolle
- Positive AK-Titer und Serum-TSH < 2 mU/l:
 - Keine systemische Ther. notwendig
 - TSH- und fT_4 -Kontrolle am Ende des 2. Trimenons
- Positive AK-Titer und Serum-TSH zwischen 2 und 4 mU/l in der Frühschwangerschaft: systemische Ther. mit Levothyroxin
- Manifeste Hypothyreose:
 - Mit 100–150 μ g Thyroxin/d einstellen
 - Nach der begonnenen Einstellung Laborkontrollen zunächst alle 2–4 Wo., um die angemessene Dosierung zu finden.

Therapieanpassung in der Schwangerschaft Ist eine Pat. während der Schwangerschaft neu mit einer Hypothyreose aufgefallen, wird eine sofortige Einstellung mit Levothyroxin empfohlen. Um den L-T₄-Pool so schnell wie möglich auszugleichen, empfiehlt sich für 2–3 Tage eine doppelte bis 3-fache Gabe der Erhaltungsdosis. Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Thyroxinbedarf im Laufe der Schwangerschaft ansteigt.

- Nach Radiojodther. mittlerer Mehrbedarf bis zu 50 %
- Bei Hashimoto-Thyreoiditis mittlerer Mehrbedarf von bis zu 25 %
- Pat. mit subklinischer Hypothyreose, die bereits vor der Schwangerschaft nur eine niedrige Dosis an Levothyroxin erhalten haben, kommen häufig ohne Dosisanpassung aus.
- Postpartal: L-T₄-Dosis wieder der Dosis vor der Schwangerschaft anpassen. Nach 6–8 Wo. die erste TSH-Kontrolle.

Risiken der maternalen Hypothyreose für den Fetus Mehrere Studien belegen, dass eine ausgeprägte Hypothyreose der Mutter einen negativen Effekt auf die psychoneurologische Entwicklung des Kindes zu haben scheint.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Kinder, deren Mütter eine nicht behandelte Hypothyreose während der Schwangerschaft hatten, einen niedrigeren Intelligenzquotienten aufweisen als Kinder gesunder Mütter.

17.8.6 Kongenitale Hypothyreose

Epidemiologie Die kongenitale Hypothyreose kommt bei 1 : 4.000 Neugeborenen vor.

Ätiologie In der überwiegenden Mehrheit liegt entweder eine Athyreose oder Schilddrüsendystopie vor.

Klinik Unbehandelt führt sie zu Wachstumsrückstand, Sprachstörungen, niedriger Intelligenz sowie geistiger und psychischer Retardierung (Kretinismus).

Therapeutisches Vorgehen Durch das vom Gesetzgeber vorgeschriebene Neugeborenen-Screening auf TSH im Kapillarblut kann dieses Krankheitsbild heutzutage rechtzeitig behandelt werden.

17.8.7 Post-partum-Thyreoiditis

Definition Als Post-partum-Thyreoiditis bezeichnet man das Auftreten einer transienten Hyperthyreose innerhalb von 12 Mon. postpartal.

Epidemiologie Besonders häufig sind Frauen betroffen, die bereits während der Schwangerschaft Anti-TPO-AK hatten.

Pathophysiologie

- Pathophysiologisch handelt sich um eine lymphozytäre Thyreoiditis, die der Hashimoto-Thyreoiditis entspricht.
- Ca. 30 % der Frauen entwickeln nach initialer Hyperthyreose im Verlauf eine Hypothyreose, die dauerhaft behandlungsbedürftig ist.

Therapeutisches Vorgehen Meistens ist die postpartale Hyperthyreose jedoch geringfügig und bedarf keiner Ther.

17.8.8 Wochenbett und Stillzeit

- Bei vielen Pat. ändert sich die Schilddrüsenfunktion nach der Geburt, sodass auf jeden Fall eine Kontrolle der Laborparameter TSH und fT₄ notwendig ist.
- Bei Pat. mit Hypothyreose, die eine Dosisanpassung während der Schwangerschaft erhalten haben:
 - Dosis wieder der vor der Schwangerschaft anpassen
 - Eine KI für das Stillen besteht nicht.
- Auch Pat. mit einer behandlungsbedürftigen Hyperthyreose dürfen trotz thyreostatischer Ther. (bevorzugt mit Propylthiouracil) stillen. Entgegen der früheren Meinung, dass die thyreostatische Ther. die Schilddrüsenfunktion des Säuglings negativ beeinflusst, gilt heute die Meinung, dass Thyreostatika keinen negativen Effekt auf die weitere körperliche und neuropsychologische Entwicklung haben.

17.9 Nierenerkrankungen

Thorsten Fischer

Epidemiologie Da sich Nierenerkr. meist langsam und in den Anfangsstadien klinisch inapparent entwickeln, sind epidemiologische Daten nur eingeschränkt aussagefähig.

- Chron.-progrediente Nierenerkr., die im Terminalstadium zur Dialyse und Nierentransplantation führen: insgesamt 6–7 pro 100.000 Einwohner/Jahr
- Chron. Niereninsuffizienz:
 - In 45 % Folge eines Diabetes mellitus und/oder in 70 % Folge einer arteriellen Hypertonie
 - Glomerulonephritiden: bei 15 % für eine chron. Niereninsuff. verantwortlich
 - Schwangerschaften unter Dialyse sind selten und risikoreich.
- Nierentransplantation: Schwangerschaften nach Nierentransplantation haben bei stabiler Transplantatfunktion eine gute maternale und fetale Prognose. Sie sind bei > 2–6,7 % aller Nierentransplantierten zu erwarten. Bei Nierentransplantierten im Alter zwischen 20 und 40 J. beträgt die Schwangerschaftsrate 22,9 %.
- Harnwegsinfektionen: In der Schwangerschaft sehr häufig
 - Asymptomatische Bakteriurien bei 2–10 % der Schwangerschaften (Anstieg bei älteren Mehrgebärenden)
 - Bei unbehandelten Schwangeren kann die asymptomatische Bakteriurie – im Gegensatz zu Nichtschwangeren – in 30–50 % in einen symptomati-

schen Harnwegsinfekt und in $\leq 25\%$ in eine akute Pyelonephritis übergehen.

- Glomerulonephritiden sind im Konzeptionsalter selten.

Ätiologie Ursachen für eine verminderte Nierenfunktion:

- Entzündliche Erkr.: Entzündung im Interstitium mit Obstruktion oder Zerstörung der Tubuli, bakterielle Pyelonephritis
- Toxische Ursachen: z. B. Analgetikanephropathie
- Folge von Autoimmunkrankheiten: SLE (► 17.19.3)
- Strukturelle Veränderungen: Zystennieren
- Ursachen einer chron. Niereninsuff.: diabetische Nephropathie, chron. Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, vaskuläre Nephropathien, hereditäre Nierenerkr.

Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft Die Schwangerschaft ist durch bedeutsame Adaptationsprozesse gekennzeichnet. Neben dem Gefäßsystem haben v. a. die Nieren eine Schlüsselrolle und sind entweder primär oder sekundär in diesen Prozess eingebunden.

- Nierendurchblutung \uparrow um 30–40 %
- Glomeruläre Filtrationsrate \uparrow um 30–40 %
- Serum-Kreatinin-Spiegel \downarrow
- Kreatinin-Clearance \uparrow
- Steigerung der glomerulären Filtrationsrate und die Änderungen der Tubulusfunktion erreichen ihr Maximum um die 32. SSW
- Änderung der tubulären Funktion (mit direkter Auswirkung durch Zunahme der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen)
- Blut- und Herzzeitvolumen \uparrow
- Herzfrequenz \uparrow
- Dilatation des Nierenhohlraumsystems und der Ureteren (v. a. proximal).



Präkonzeptionell bestehende Nierenerkrankungen

Sie gehen mit einer erhöhten Inzidenz von Aborten, Frühgeburtlichkeit, intrauterinem Fruchttod, IUGR, chron. Hypertonie, Pfropfpräeklampsien und einer Progredienz der Nierenerkr. einher. Trotzdem ist eine hohe Rate erfolgreicher Schwangerschaftsverläufe bei Schwangeren mit leichter oder moderater Niereninsuff. zu beobachten. Schwangere mit Nierenerkr. sollten möglichst interdisziplinär betreut werden. Durch die optimale Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Nephrologen und/oder Hypertensiologen kann die Rate erfolgreich ausgetragener Schwangerschaften gesteigert und die Komplikationsrate gesenkt werden (► Abb. 17.10).

Klinik

- Arterielle Hypertonie: Leitsymptom der meisten primären und sekundären Nierenerkr. ist die arterielle Hypertonie (ambulante Blutdruckselbstmessung, 24-h-Blutdruckmessung).
- Fieber: Vor allem bei entzündlichen Erkr. (z. B. Pyelonephritis)
- Ödeme: z. B. beim nephrotischen Sy., bei Niereninsuff. und Glomerulonephritis
- Schmerzen (Nierenlager):
 - Akut einsetzender, kolikartiger Schmerz bei Nephrolithiasis
 - Chron., dumpfer Schmerz, z. B. bei Pyelonephritis
- Auffälligkeiten der Diurese und der Miktion:

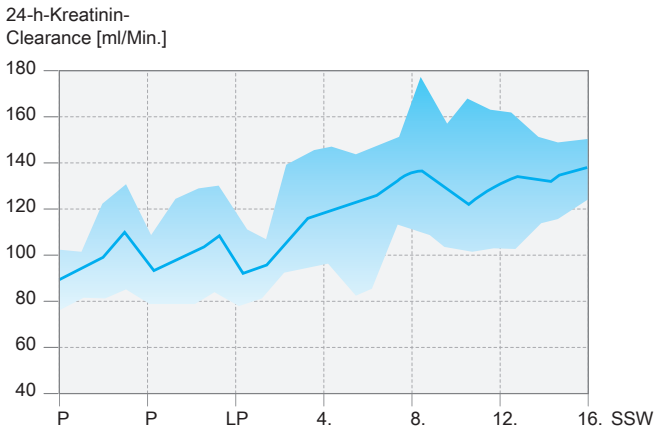


Abb. 17.10 Verhalten der Kreatinin-Clearance [L157]

- Polyurie: > 2.000 (> 3.000) ml Harn/d
- Oligurie: < 500 ml Harn/d
- Anurie: < 100 ml Harn/d
- Pollakisurie: z. B. bei Zystitis
- Dysurie: z. B. bei Zystitis.

Diagnostik



Nierenerkr. bei Schwangeren lassen sich meist durch rasch durchzuführende Untersuchungen diagnostizieren.

Anamnese: vor allem bei hereditären und präexistenten Nierenerkr.

Urindiagnostik

- **Urinschnelltest:** Bei asymptomatischen Schwangeren ohne V. a. eine renale oder postrenale Erkr. reicht der Urinschnelltest mittels Teststreifen aus.
- **Sedimentbestimmung:** muss bei weiter reichenden diagnostischen Fragestellungen durchgeführt werden. Alle Methoden sind aufgrund der erhöhten Gefahr einer Kontamination in der Schwangerschaft (Blut, Protein, Leukozyten) anfällig für falsch-positive Ergebnisse.
- **Proteinurie:** In der Schwangerschaft ist die Eiweißausscheidung gegenüber Nichtschwangeren erhöht. Bei nicht schwangeren Frauen ist eine Proteinurie von 40–120 mg/l physiologisch, bei Schwangeren eine Proteinurie von ≤ 300 mg/24 h. Gegenüber Nichtschwangeren ist die physiologische zirkadiane Albuminexkretion bei Schwangeren vermindert und somit in der Nacht erhöht.
 - Einteilung der erhöhten Proteinurie: 300–500 mg/d: leichte Proteinurie 500–3.000 mg/d: mittelschwere Proteinurie > 3.000 mg/d: schwere Proteinurie
 - Ursachen: in Kombination mit arterieller Hypertonie bei Präeklampsie und Pfropfpräeklampsie (▶ 17.2.1). **Cave:** Bei der chron. Hypertonie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (▶ 17.2) ist die Proteinurie nicht erhöht.
 - **Glomeruläre Proteinurie** (hochmolekulare glomeruläre Proteinurie): v. a. Ausscheidung von Albumin (Leitprotein) bei glomerulären Schäden

- **Tubuläre Proteinurie** (kleinmolekulare, tubuläre Proteinurie): Ausscheidung von 1- und 2-Mikroglobulin (Leitproteine): bei tubulärer und interstitieller Nephropathie.



Teststreifen sind überwiegend für Albumin sensitiv. Falsch-positive Werte werden durch den in der Schwangerschaft häufigen Fluor vaginalis verursacht. Eine signifikant erhöhte Proteinurie muss durch eine Proteinbestimmung über 24 Stunden quantifiziert werden.

- **Glukosurie:** Eine renale Glukosurie ist durch das vermehrte Glomerulumfiltrat und eine konsekutiv vermehrte filtrierte Glukosemenge bei unveränderter Glukosereabsorption zu erklären (proximaler Tubulusdefekt). Eine nachgewiesene Glukosurie in der Schwangerschaft ist mitunter „physiologisch“ (Erniedrigung der sog. Nierenschwelle für die Glukoseausscheidung). Da die Glukosurie aber auch ein Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage (manifest oder Gestationsdiabetes ▶ 17.5) sein kann, die Ind. zur Diagnostik (oGTT, BZ-Tagesprofil) großzügig stellen.
- **Hämaturie:**
 - **Makrohämaturie** (> 1 ml Blut/l Urin): Z. B. Zystitis (häufig), Nephrolithiasis (häufig), Tumoren (selten)
 - **Mikrohämaturie** (> 4 Erythrozyten/mm³): Urolithiasis, Pyelonephritis, Kollagenosen, interstitielle Nephritis
- ! Häufige Kontaminationen durch vaginale und zervikale Blutungen
- **Leukozyturie:** Im Sediment gesunder Schwangerer können 0–4 Leukozyten/Gesichtsfeld vorkommen. Path. ist die Leukozytose bei einer Leukozytenanzahl von ≥ 5–10 Leukozyten/Gesichtsfeld (> 10.000 Leukozyten/ml Urin). Ursachen sind Harnwegsinfekte, Urolithiasis, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis.

Weitere diagnostische Methoden: Folgende diagnostische Methoden können zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Nierenerkr. eingesetzt werden:

- **Blut- und Urinanalysen:**
 - Kreatinin (sinkt physiologischerweise in der Schwangerschaft; präkonzeptionelle Erhöhung auf > 2 mg/dl geht mit signifikanter renaler Prognoseverschlechterung einher)
 - Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte, Blutbild
 - Urinuntersuchungen: Eiweiß, Zellausscheidung (Leukozyten, Erythrozyten, Zellen, Glukose), Bakteriologie, Ketonkörper, pH, Nitrit
 - Kreatinin-Clearance
 - Differenzialdiagnose einer assoziierten Präeklampsie vs. keine Präeklampsie: Angiogenese und Antiangiogenese Faktoren (placental growth factor, PlGF), oder sFlt-1/plGF (sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase)
- Immunologische Analysen: Komplementsystem, AK-Tests, Immunkomplexe
- Sonografie und Doppler
- MRT, CT
- Nierenbiopsie (zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer Niereninsuff. oder bei V. a. Abstoßungsreaktion bei Transplantatnieren); strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft.

17.9.1 Renale Infektionen, Zystitis

Zystitis

Epidemiologie Bei etwa 5 % aller Schwangeren kommt es zur symptomatischen Zystitis.

Erreger E. coli (etwa 80 %); weitere typische Erreger sind Enterokokken, Proteus mirabilis, Klebsiellen, Pseudomonas, Staphylokokken.

Klinik Pollakisurie, Dysurie und Algurie.

Diagnostik

- Urin-Stix:
 - Bei alleinigem Leukozytennachweis häufig Kontamination durch Fluor vaginalis
 - Bei zusätzlichem Nitritnachweis ist eine bakterielle Infektion wahrscheinlich.
- Urinkultur (Mittelstrahlurin): Erhöhung bei $> 10^6$ Keime/ml.

Therapie Eine symptomatische Zystitis wird immer behandelt, eine asymptomatische Zystitis bei Schwangeren wird großzügig behandelt: Penicilline (z. B. Amoxicillin) oder Cephalosporin über 7 Tage.

Pyelonephritis

Epidemiologie Etwa 1 % aller Schwangeren entwickelt eine akute Pyelonephritis.

Erreger

- E. coli, Enterokokken, P. mirabilis, Klebsiellen, Pseudomonas, Staphylokokken
- Auf Basis einer symptomatischen oder asymptomatische Zystitis kann es zur aufsteigenden Infektion mit dem von der Zystitis her bekannten Erregerspektrum kommen.

Klinik Fieber, schmerzhaftes Nierenlager, Abgeschlagenheit, evtl. Dysurie, Pollakisurie.

Diagnostik Urinkultur immer mit Antibiotogramm, Sediment, bei septischen Symptomen Blutkultur, Blutbild, CRP, Sonografie und Überwachung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, evtl. Kreatinin-Clearance), ggf. Bilanzierung.

Therapie

- Penicillin oder Cephalosporine i. v. über 10 Tage, ggf. mit anschließender oraler Antibiotikather.
- Kausale Ther. (Entfernung bzw. Geburt des „Abflusshindernisses“) oft nicht möglich.
- Entbindung kann abhängig vom Gestationsalters notwendig werden.

Komplikationen

- Seltene sehr ernste Komplikation: Urosepsis
- 15–20 % aller terminalen Niereninsuff. sind einer chron. Pyelonephritis zuzuschreiben.

Glomerulonephritis (GN)

Epidemiologie Glomerulonephritiden sind in der Schwangerschaft seltene Erkr., die meist präkonzeptionell bestanden und weniger häufig als Pyelonephritiden auftreten.

Einteilung

- Akute Glomerulonephritis: häufig postinfektiöse Glomerulonephritis
- Rasch progressive Glomerulonephritis: sehr selten, häufig Folge von Systemerkr. (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis) mit der Gefahr einer terminalen Niereninsuff. innerhalb von Mon.
- Primäre Glomerulonephritis mit nephrotischem Sy.:
 - Minimal-Change-GN (eher im Kindesalter)
 - Fokal-segmental sklerosierende GN: führt bei Adoleszenten häufig zum nephrotischen Sy.
 - Membranöse GN: bei Adoleszenten die häufigste Ursache für ein nephrotisches Sy.
 - Mesangiale GN vom IgA-Typ: häufigste Form der GN (häufiger beim männlichen Geschlecht), häufig asymptomatischer Verlauf.



Die primäre Glomerulonephritis mit direkter Schädigung der Glomeruli ist keiner Systemerkr. zuzuschreiben, die sekundären Formen sind Ausdruck einer Systemerkr. (z. B. Kollagenosen, Diabetes mellitus, ▶ 17.4).

Klinik

- Variabel, v. a. bei akuten Glomerulonephritiden: Proteinurie, Hämaturie, Ödeme, Nierenfunktionseinschränkung (Anstieg von Serum-Kreatinin)
- ! Kombination mit nephrotischem Sy.: Proteinurie > 3 g/24 h, Hypoproteinämie, Ödeme (▶ 17.9.2).

Therapie Bei infektiöser GN Behandlung der Infektion (Antibiogramm), symptomatische Ther., evtl. Immunsuppression (Glukokortikosteroide, Cyclophosphamid; strenge Indikationsstellung).

Prognose Abhängig von Grunderkr. und Therapiebeginn. GN in 15 % Ursache einer chron. Niereninsuff. Besondere Vorsicht bei Progredienz in der Schwangerschaft.

- Die primäre Glomerulonephritis beeinflusst den Schwangerschaftsverlauf weniger als die maternalen klinischen Parameter (Blutdruck, Proteinurie, GFR).
- Der Schwangerschaftsausgang wird sekundär von der Ausprägung der maternalen klinischen Symptome geprägt.

17.9.2 Nephrotisches Syndrom

Epidemiologie und Ätiologie Das nephrotische Sy. (path. veränderte Durchlässigkeit der glomerulären Basalmembran für größere Proteine) ist bei Schwangeren nur selten zu beobachten und in 80 % Folge einer Glomerulonephritis bzw. Folge von Systemerkr. (Kollagenosen, Amyloidose, Diabetes mellitus, toxisch, immunologisch).

Klinik

- Leitsymptome: Proteinurie (> 3 g/24 h), Hypoproteinämie, Ödeme, Hyperlipoproteinämie (Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden)
- IgG-Mangel durch den Eiweißverlust mit der Folge einer weiteren Zunahme der schwangerschaftsassozierten Infektanfälligkeit
- Zunahme des schwangerschaftsassozierten Thromboserisikos (Verlust von Antithrombin III über die Niere).

Diagnostik

- Diagnostik der Grundkrankheit
- Serum-Elektrophorese: Albumin ↓, γ -Globulin ↓, relative Zunahme von α - und β -Globulinen
- Serum-Kreatinin, ggf. Kreatinin-Clearance
- IgG und AT III (Cave: Infektanfälligkeit und Thromboseneigung beim nephrotischen Sy.)
- Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride).



Nierenbiopsien während der Schwangerschaft vermeiden. Meist wurde die Ursache des nephrotischen Syndroms bereits präkonzeptionell diagnostiziert.

Therapie

- Kausale Ther. der Grundkrankheit (wenn möglich)
- Grundsätzlich eiweiß- und kochsalzarme Diät, allerdings den individuellen schwangerschaftsassozierten Bedürfnissen angepasst
 - V. a. bei mäßiger bis schwerer peripherer Ödembildung kann eine transitorische Substitution mit Humanalbumin (z. B. 20 % Humanalbumin 2×50 ml über 2–3 d) erforderlich sein.
 - Bei Ödembildung ist die salzarme auf eine mitteleuropäische Normalkost umzustellen. Die „Normalkost“ entspricht bereits einer kochsalzreichen Kost, da sie mit 8–10 g NaCl-Zufuhr „überdosiert“ ist.
- Engmaschige Verlaufskontrolle:
 - Blutdruck (Cave: Pfropfpräeklampsie), Klinik, 24-h-Eiweiß ($2 \times / \text{Wo.}$), Kreatinin-Clearance ($1\text{--}2 \times / \text{Wo.}$), ggf. IgG, ggf. Antithrombin III
 - Fetale Überwachung (Biometrie, Doppler)
- Diuretika sehr zurückhaltend verordnen: Gefahr von uteriner Minderperfusion, Hypovolämie mit konsekutiver Thromboseneigung (großzügige Ind. von Heparin beim nephrotischen Sy.)
- Eine schwere Proteinurie – auch von 5–15 g/d – kann in der Schwangerschaft verhältnismäßig lange toleriert werden (Cave: Gerinnung, Infektion).
- ! Eine mögliche Progredienz der Niereninsuff. beachten (Kreatinin-Clearance). Bei einer Kreatinin-Clearance < 70 ml/Min. sollte abhängig vom erreichten Gestationsalter die Entbindung erwogen werden.
- Immunsuppressive Ther. mit Glukokortikoiden, Ciclosporin oder Azathioprin sind – nach adäquater Indikationsstellung – in der Schwangerschaft möglich. Für eine notwendige Ther. Glukokortikoide bevorzugen. Meist kann beim nephrotischen Sy. während der Schwangerschaft aufgrund der schwangerschaftsspezifischen Immuntoleranz auf eine Immunsuppression verzichtet werden. Dies gilt auch für die Frauen, die präkonzeptionell immunsupprimiert wurden.

17.9.3 Akutes Nierenversagen

Epidemiologie Das akute, meist reversible Nierenversagen (Niereninsuff.) ist in der Schwangerschaft ein sehr seltenes Ereignis. Im Wochenbett ist es etwas häufiger.

Ätiologie

- Verschiedene Grunderkr.: Glomerulonephritiden, Vaskulitiden, Tubulusnekrose
- Toxine

- Intrarenale Obstruktion
- Im Wochenbett: Folge einer sehr schweren Präeklampsie (▶ 17.2.1) mit und ohne HELLP-Sy. (▶ 17.2.2).

Einteilung Die folgende Einteilung des akuten Nierenversagens hat sich etabliert:

- **Prärenales akutes Nierenversagen.** Ursachen:
 - Meist hämodynamisch verursacht durch Blutdruckabfall oder Hypovolämie (Cave: Hoher Blut- und Druckverlust infolge erheblicher peripartaler Blutungen, DIG bei Präeklampsie/HELLP-Sy.)
 - Toxine, Sepsis (▶ 24.8), Thrombose
- **Renales akutes Nierenversagen.** Ursachen:
 - Entzündliche Nierenerkr., z. B. glomeruläre Erkr. (rapid progressive Glomerulonephritis) oder interstitielle Erkr. (z. B. interstitielle Nephritis)
 - Vaskuläre Nierenerkr.: Thrombosen, Vaskulitis
 - Toxine
 - Hämolytisch-urämisches Sy., DD: HELLP-Sy. (▶ 17.2.2)
- **Postrenales akutes Nierenversagen.** Ursachen: Meist Abflussbehinderung der ableitenden Harnwege (selten durch Schwangerschaft verursacht).

Klinik Leitsymptom ist die Oligurie/Anurie mit dem Anstieg der Retentionswerte.

- Oligurie: < 500 ml Urin/d
- Anurie: < 200 ml Urin/d.



Das akute Nierenversagen kann in 15 % auch mit einer Normo- bzw. Polyurie bei gleichzeitigem Anstieg aller Retentionswerte einhergehen.

Therapie

- Behandlung der Grunderkr.
- Diurese und Flüssigkeitsausgleich. Cave: Eine forcierte Diurese führt häufig zur uterinen Minderperfusion.
- Elektrolytbilanzierung, ggf. Dialyse
- Aufgrund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten (Diurese, Dialyse) wird ein akutes Nierenversagen meist zur Beendigung der Schwangerschaft führen. Bei extrem unreifen Feten (23.–28. SSW) kann in Einzelfällen eine Schwangerschaftsverlängerung unter intensivmedizinischen Bedingungen bei maternaler Kompensation versucht werden.

Komplikationen Werden v. a. durch eine Überwässerung mit konsekutiver Hypertonie, Herzinsuff. mit peripherer und zentraler Ödembildung verursacht.

17.9.4 Chronische Niereninsuffizienz

Definition Die chron. Niereninsuff. ist durch eine irreversible Abnahme des Glomerulumfiltrats bei progredienter Schädigung von Nierengewebe gekennzeichnet.

Epidemiologie

- Inzidenz in der Gesamtbevölkerung eher selten: 40–60/100.000 Einwohner pro Jahr
- Aufgrund der besseren Prognose von Pat. mit chron. Niereninsuff. wird der Geburtsmediziner immer häufiger sowohl mit niereninsuff. Frauen mit Kinderwunsch als auch mit niereninsuffizienten Schwangeren konfrontiert (s. u.).

Ätiologie Folgende Grunderkr. liegen meist einer chron. Niereninsuff. zugrunde:

- Chron. Glomerulonephritis

- Diabetische Nephropathie: Diabetes mellitus hat in der Perinatalmedizin zunehmende klinische Bedeutung:
 - Typ-1- und Typ-2-Diabetes in Gravidität (▶ 17.4): 0,2–0,4 (–1)% (Cave: Niereninsuff.) aller Schwangeren
 - Gestationsdiabetes (▶ 17.5)
 - Die präkonzeptionelle Risikostratifizierung der Frauen mit diabetischer Nephropathie und eine suffiziente Beratung sind von größter Wichtigkeit. Bei Schwangeren mit präkonzeptionell normalem Serum-Kreatinin ist während der Schwangerschaft keine Verschlechterung der Nierenfunktion zu erwarten, allerdings sind die Inzidenzen von Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit signifikant erhöht.
- Interstitielle Nephritis, chron. Pyelonephritis
- Polyzystische Nephropathien
- Hypertoniebedingte Nephrosklerose
- Toxische Ursachen (z. B. Analgetika)
- Niereninsuff. durch systemische Grunderkr, z. B. SLE (▶ 17.19.3).

Diagnostik

- Sonografie: evtl. Reduktion des Nierenvolumens, aber auch sonografisch unauffällige Nieren sind keine Seltenheit.
- Serum-Kreatinin ↑, Kreatinin-Clearance ↓. Cave: Normalwerte der Kreatinin-Clearance bei Nichtschwangeren sind bei Schwangeren (> 16. SSW; physiologische gestationsbedingte renale Hyperfiltration) bereits erniedrigte Werte.
- Elektrolyte: Entgleisungen bei chron. Niereninsuff.
- Sediment.

Therapie

- Ther. der Grunderkr.
- Eiweißarme Diät. Cave: Bei progredienten Ödemen in Gravidität und bei Pfropfpräeklampsie kann in Einzelfällen eine transitorische Eiweißsubstitution notwendig sein.
- Ausgleich des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts
- Vorsichtige Diurese unter CTG-Kontrolle (Furosemid) bei behandlungsbedürftigen Ödemen.
- Ggf. Dialyse (zuvor – wenn möglich – Entbindung anstreben)
- ACE-Hemmer zur Nephroprotektion nach Diagnose der Schwangerschaft absetzen. Bei unbeabsichtigter Exposition mit ACE-Hemmern in der Embryonalphase ist aber keine medizinische Abruption indiziert.
- **Diabetische Nephropathie:** intensives prä- und postkonzeptionelles Labormonitoring, ASS 100 mg/d (möglichst früh, „spätestens“ ab der 12. SSW) und effektive antihypertensive Ther. Im Gegensatz zu präeklampsischen Frauen muss der Blutdruck mit dem Ziel normotensiver Werte rechtzeitig eingestellt werden

Geburtshilfliches Vorgehen und Prognose Bei bestehendem Kinderwunsch ausführliche Aufklärung über die erhöhte Risikokonstellation während der Schwangerschaft durchführen:

- Erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate
- Häufigere intrauterine Wachstumsretardierungen
- Präeklampsie bzw. Pfropfpräeklampsie
- Progredienz der Niereninsuff.

Von einer Schwangerschaft bei einem reproduzierbaren Serum-Kreatinin von ≥ 2 mg/dl und/oder bei einer therapierefraktären schweren Hypertonie abraten. Bei Se-

rum-Kreatinin-Werten von ≥ 2 mg/dl wird signifikant häufiger eine ernste Progredienz der Niereninsuff. bis hin zur terminalen Niereninsuff. beobachtet.

✓ Ein Anstieg des Serum-Kreatinins wird erst bei einem Verlust von 40–50 % der Nierenfunktion beobachtet. Die Stadien der Niereninsuff. sind dabei fließend und reichen von der kompensierten Chronifizierung bis hin zur präterminalen und terminalen Niereninsuff.

17.9.5 Nierenzysten und Zystennieren

Nierenzysten

Epidemiologie Nierenzysten bei Schwangeren sind meist ein Zufallsbefund (solitär oder multipel, ein- oder beidseitig), da sie meist ohne klinische Symptome auftreten. Die Häufigkeit der Nierenzysten steigt mit dem Lebensalter: 5 % bei 30- bis 39-Jährigen, 95 % bei > 70-Jährigen. Die Prävalenz ist bei Männern gegenüber Frauen erhöht.

Diagnostik Sonografie, Serum-Kreatinin.

Therapie Bei unauffälliger Nierenfunktion ohne klinische Beschwerden erfolgt keine weitere Ther. Nur bei deutlicher klinischer Beschwerdesymptomatik sollte in der Schwangerschaft in Einzelfällen eine Entlastungspunktion oder eine Resektion erfolgen.

Zystennieren

Epidemiologie Zystennieren sind eine heterologe Gruppe einer meist hereditären Ätiologie. Da Betroffene häufig das fertile Alter nicht erreichen oder an einer klinisch relevanten Niereninsuff. leiden, sind Schwangerschaften bei Frauen mit Zystennieren sehr selten.

Einteilung

- Autosomal-rezessive polyzystische Nephropathie (Typ I nach Potter): Prävalenz 1 : 10.000. Fast 90 % der Kinder mit Zystennieren Typ I nach Potter (stets beidseitig) sterben bereits im Kindesalter.
- Zystische Nierendysplasie (Typ II nach Potter): sporadisch auftretend. Zystennieren mit Typ II nach Potter können ein- oder beidseitig auftreten und zu einer Niereninsuff. sehr unterschiedlicher Ausprägung führen.
- Autosomal-dominante polyzystische Nephropathie (Typ III nach Potter; ADPKD = autosomal dominant polycystic kidney disease): Prävalenz 1 : 1.000. Manifestiert sich klinisch meist im Erwachsenenalter nach dem 40. Lj. und ist in 50 % mit Leberzysten und/oder zerebralen Aneurysmen vergesellschaftet. Schwangere sind durch diese Aneurysmen und die häufig assoziierte Niereninsuff. gefährdet.
- Weitere Formen der Zystennieren können bei assoziierten Fehlbildungssy. (z. B. Meckel-Sy.) oder bei der sog. Markschwammniere auftreten.

Klinik Klinische Symptome der Niereninsuff.

Diagnostik Im Fall einer Schwangerschaft ist die Diagnose (Sonografie, Anamnese) fast immer bekannt.

Therapie Symptomatisch. Engmaschige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance, Serumelektrolyte, Proteinurie, arterieller Druck).

Komplikationen Zystennieren führen häufig zur terminalen Niereninsuff. (8 % aller Dialysepatientinnen sind Trägerinnen von Zystennieren).

17.9.6 Nephrolithiasis

Epidemiologie Insgesamt leiden etwa 4 % der Bevölkerung an einer Nephrolithiasis (Altersprogredienz, Tendenz steigend). Die Gründe für den Anstieg liegen an der Ernährung, Klimaveränderungen (!) und am Anstieg von Komorbiditäten, wie Diabetes und Übergewicht.

Der Anstieg ist bei Schwangeren allerdings nicht zu beobachten, die Inzidenz liegt bei 1 : 200–1.500 Schwangeren.

- Männer (20 %) leiden mind. doppelt so häufig daran wie Frauen (5–10 %).
- Die Nephrolithiasis ist einer der Hauptgründe für eine nicht geburtshilflich bedingte Notfallhospitalisierung während der Schwangerschaft.
- Die Nephrolithiasis wird durch den Progesteronanstieg und die mechanische Kompression des Urogenitaltraktes begünstigt.

Ätiologie Beschwerden der ableitenden Harnwege gehen verhältnismäßig häufig von einem Harnsteinleiden (Nephrolithiasis) aus. In der Schwangerschaft kommt es durch Progesteroneinfluss zu einer Dilatation des Ureters, wodurch bereits bestehende Steine ihre Lokalisation ändern und damit klinisch symptomatisch werden können. Darüber hinaus begünstigen der Anstieg der GFR, nutritive Kalziumergänzung und der Anstieg des Vitamin D-Niveaus (Anstieg von Urin-pH) die Nephrolithiasis.

- Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatsteine: Etwa 80 %
- Uratsteine: 15 %
- Magnesium-Ammonium-Phosphat-Steine: In fast 5 %.

Klinik

- Chron. bestehender oder meist akuter kolikartiger Schmerz im Bereich der Harnleiter (evtl. mit peritonealer Ausstrahlung)
- Evtl. Fieber (Nephrolithiasis ist häufig mit einem Harnwegsinfekt assoziiert) → **cave:** Urosepsis
- Hämaturie
- **Schwangerschaftskomplikationen:** vorzeitige Wehentätigkeit, Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Blasensprung, habituelle Aborte und Präeklampsie.

Differenzialdiagnosen

- Appendizitis, Wehen, andere Nierenerkr., stielgedrehte Ovarialzyste oder Ruptur, Ileus, Gallenkolik
- Extrauterinegravidität bei Frühschwangerschaft, Ovarialvenenthrombose v. a. im Wochenbett.

Diagnostik

- Anamnese: Meist ist eine Nephrolithiasis bereits anamnestisch bekannt.
- Urin-Stix, Urin-Kultur, Urin-Sieb
- Sonografie. In indizierten Fällen weitere Bildgebung mit MRT. CT bei strenger Indikationsstellung.

Therapie

- Spasmolytika: z. B. Butylscopolamin 20 mg i. v.
- Analgetika: z. B. ASS 0,5–1,0 g i. v.
- Reichlich Flüssigkeitszufuhr
- Ggf. Litholyse

- **Steinentfernung:** Eine chirurgische Intervention selten notwendig (nur bei Fieber, persistierenden oder manchen geburtshilflichen Komplikationen). Inzwischen sind endoskopische OP-Verfahren (Ureteroskopie) etabliert und risikoarm.
 - **Cave:** Die schallwellengesteuerte Lithotripsie ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.
 - Eine akute Infektion ist eine KI für eine Ureteroskopie, stattdessen ist eine Drainage indiziert.
 - Insgesamt ist ein exspektatives Vorgehen anderen Alternativen – wenn möglich – vorzuziehen
- **Bewegung bzw. beschwerdeadaptierte Lagerung:** Ein Nierenstau (Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems) kann Folge einer Nephrolithiasis sein und wiederum eine gefürchtete Pyelonephritis verursachen. **Cave:** Entwicklung einer Urosepsis auf dem Boden einer akuten Pyelonephritis.

Gradeinteilung des Nierenstaus

- **Grad 0:** Geringe Stauung der Nierenkelche (≤ 5 mm), unauffällige konkave Formung der Kelchpapillen, Kelchhalse nur z. T. offen
- **Grad I:** Leichte Stauung der Nierenkelche (6–10 mm), evtl. konvexe Verformung der Kelchpapillen, Kelchhalse meist geöffnet
- **Grad II:** Mittlere Stauung der Nierenkelche (11–15 mm), konvexe Verformung aller Kelchpapillen, Öffnung aller Kelchhalse
- **Grad III:** Deutliche Stauung der Nierenkelche (> 15 mm), weite Eröffnung der Kelchhalse.

17.9.7 Lupusnephritis

Siehe auch ► 17.19.3.

Definition Die sich auf der Basis eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) entwickelnde Lupusnephritis ist eine ernste Erkr. mit häufig assoziierter Niereninsuff., die in eine terminale Niereninsuff. übergehen kann.

Der SLE ist eine Systemerkr. mit einer Vaskulitis/Perivaskulitis der kleineren Arterien und Arteriolen mit Beteiligung zahlreicher Organsysteme. Bedeutung hat die Erkr. in der Geburtshilfe deshalb, da überwiegend Frauen im Konzeptionsalter betroffen sind und die Grunderkr. häufig erst in der Schwangerschaft bei einer möglichen Progredienz (v. a. bei einer progredienten Lupusnephritis) diagnostiziert wird.

Epidemiologie

- Prävalenz: 50/100.000 Einwohner
- Frauen : Männer = 10 : 1
- Die Krankheit manifestiert sich meist zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr.

Ätiologie und Pathophysiologie Die Ätiologie ist bislang unklar.

In den Gefäßen kommt es zur Anreicherung pathogener Auto-AK und/oder Immunkomplexen.

Klinik Die Lupusnephritis neigt im 3. Trimenon oder im Wochenbett zur Progression. Symptome sind eine glomeruläre Proteinurie, ein nephrotisches Sy. und eine progrediente Niereninsuff. **Cave:** erhöhte Thromboseneigung und Risiko einer Propfpräeklampsie.

Die Symptome des SLE sind außerordentlich heterogen und werden durch die beteiligten Organsysteme markiert (► 17.19.3).

Diagnostik

- Klinische Untersuchung.
- Labor: unspezifische Entzündungszeichen: CRP, α_2 - γ -Globuline, Komplement (C3, C4, C3d). Cave: Eine Erhöhung der BSG ist während der Schwangerschaft nicht verwertbar.
 - Antinukleäre AK (ANA): 95 %
 - AK gegen Doppelstrang-DNA: 60–90 %
 - Antiphospholipid-AK: 20–50 %
 - Zirkulierende Immunkomplexe.



Antiphospholipid-AK

Vor allem bei Erhöhung der Antiphospholipid-AK (Lupusantikoagulans, Anticardiolipin-AK) ist aufgrund der erhöhten Thromboseneigung mit einer signifikanten Abortneigung (Früh- und Spätaborte, intrauteriner Fruchttod, letaler AV-Block) zu rechnen. Bei habituellen Aborten und nachgewiesenen Antiphospholipid-AK kann zur Abortprophylaxe eine Ther. mit niedermolekularen Heparinen durchgeführt werden.

Therapie

- Kausale Ther. nicht möglich.
- Bei Progredienz in der Schwangerschaft, v. a. bei Nierenbeteiligung, eine Glukokortikoidther. durchführen: Methylprednisolon 50–1.000 mg/d. Methylprednisolon ist nicht plazentagängig.
- In Einzelfällen kann die Behandlung mit weiteren Immunsuppressiva notwendig werden (Ciclosporin, Azathioprin).
- Lupusähnliche Hautveränderungen bei Neugeborenen von Müttern mit SLE bilden sich spontan zurück und müssen nicht behandelt werden.

17.9.8 Thrombotische Mikroangiopathie der Niere

Einleitung Thrombotische Mikroangiopathien sind eine Gruppe von Krankheiten, die sich durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und den thrombotischen Verschluss kleiner Gefäße kennzeichnen. Endothelzelldefekte und die Störung des Gerinnungssystems sind wichtige Merkmale dieser Erkr. Zwei Haupttypen kennzeichnen diese Erkrankungsklasse: das hämolytisch-urämische Sy. (HUS) und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Sowohl das HUS als auch die (TTP) sind zwar seltene Erkr. mit Nierenbeteiligung, aber aufgrund ihrer klinischen Symptomatik für die DD eines HELLP-Syndroms von Bedeutung.

Ätiologie

Hämolytisch-urämisches Syndrom: Das HUS ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern eher ein „Sammelbegriff“ für pathophysiologisch ähnliche Krankheitsbilder. Die meisten HUS werden durch Shigatoxin-bildende *E. coli* ausgelöst (STEC). Es kann aber auch durch eine Ciclosporin-Behandlung (sehr selten) und hormoneller Kontrazeption auftreten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Moschowitz-Syndrom, TTP): Unterschieden werden eine erworbene Form durch inhibierende AK von einer hereditären Form bei inaktivierenden Genmutationen. Pathophysiologisch ist häufig eine Dysfunktion der Metallproteinase ADAMTS13 verantwortlich.

Pathophysiologie Beide Erkr. sind pathophysiologisch eng miteinander verwandt, bei denen es zu einer mikroangiopathischen Hämolyse (DD: HELLP-Sy., ▶ 17.2.2), zu einer Thrombozytopenie (DD: HELLP-Sy.) und zu einer Mikroangiopathie (DD: Präeklampsie, ▶ 17.2.1) v. a. der Nieren (HUS) und der Leber (TTP) kommt.

Klinik ▶ Tab. 17.24.

Hämolytisch-urämisches Sy.: kann sich u. a. im Wochenbett, seltener während der Schwangerschaft entwickeln. **Cave:** Da das HELLP-Sy. in bis zu 30 % ebenfalls erst im Wochenbett symptomatisch werden kann, ist die DD mitunter schwierig.

Rascher Beginn der Symptomatik. Nach einer enteralen Infektion mit *E. coli* entwickeln sich klinische Symptome innerhalb von 3 Tagen. Warum nur ein kleiner Teil von Infizierten ein HUS entwickelt, ist nicht bekannt:

- Anämie (mikroangiopathisch-hämolytische Anämie, Haptoglobin)
- Thrombozytopenie
- Akutes Nierenveragen (mit sekundärer Hypertonie)
- Fragmentozyten im peripheren Blutausschlag
- Blutige Diarrhö.



Atypische HUS (aHUS)

10 % aller HUS-Fälle werden dem aHUS zugeschrieben. Beim aHUS sind die Nieren gegenüber dem HUS noch häufiger klinisch involviert. Differenzialdiagnostisch sollte eine STEC-Infektion und eine erniedrigte ADAMTS₁₃-Aktivität ausgeschlossen sein. Die Prognose ist gegenüber dem HUS ernster, nach 3 Jahren sind nur noch 50 % der Nieren funktionsfähig. Eine Komplementaktivierung ist typisch und führt konsekutiv zum Endothelschaden und der Aktivierung des Gerinnungssystems mit nachfolgenden Mikrothrombosen.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura: klinische Auffälligkeit meist, wie bei anderen thrombotischen Mikroangiopathien, durch die Thrombopenie und die alterierten Erythrozyten. Rascher Beginn der Symptomatik:

- Neurologische Symptome: Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Krämpfe, die anamnestisch und diagnostisch keiner anderen neurologischen Grunderkr. zuzuordnen sind
- Purpura der Haut, Anämie, Thrombozytopenie, Ikterus, Fieber.

Diagnostik

- **Klinik:**
 - HUS: renale Beteiligung
 - TTP: zentrale Symptomatik
- Nachweis einer Thrombozytopenie
- Coombs-Test-negative hämolytische Anämie (Haptoglobin)
- Fragmentozyten im Ausstrich
- HUS: Nachweis des *E.-coli*-Serotyps 0157:H7 oder von Shigellen
- TTP: auffälliger neurologischer Status.

Differenzialdiagnosen ▶ Tab. 17.24.

Therapie

- Plasmapherese: Heilungsraten bei 80–90 %, Behandlung möglichst rasch nach Diagnosestellung
- Plasmaseparation
- Glukokortikoide nur in Einzelfällen wirksam

- Eine Antibiotikather. wird nach Studienlage heterogen bewertet, allerdings eher befürwortet.
- Symptomatische Ther. der Komplikationen (Niereninsuff. in 90 %, Hypertonie).

Komplikationen Häufigste und schwerste Komplikation ist beim HUS die Niereninsuff. in 90 %, die aber in wenigen Wo. meist reversibel ist. Eine zumindest transitorische Dialyse ist bei der HUS häufig.

Tab. 17.24 Symptome und DD von HELLP-Sy., HUS, TTP [nach Faridi und Rath 1996]

Parameter	HELLP-Sy.	TTP	HUS
Hämolyse	++	+++	+++
Leberenzyme	++	(+)	(+)
Thrombozytopenie	++	+++	+++
Hypertonie	++ (fehlt in 15–20 %)	–	Sekundär
Proteinurie	+++ (fehlt in 10–15 %)	+	++
Entzündungszeichen	+	–	+ (Fieber)
Nierenbeteiligung	+, selten +++	+	+++
Zentrale Symptome	+, ++	+++	Sekundär
Ikterus	(+)	++	++
Zeitpunkt	3. Trimenon	Häufig 2. Trimenon	Häufig postpartal

17.9.9 Dialyse und Schwangerschaft

Einleitung Niereninsuffiziente Frauen im gebärfähigen Alter können grundsätzlich dann eine Schwangerschaft anstreben, wenn die Nierenfunktion stabil und nicht mit einer raschen Progredienz der Niereninsuff. zu rechnen ist.



Richtwert für eine mögliche Schwangerschaft ist ein stabiles Serum-Kreatinin von max. 2 mg/dl (besser < 1,5 mg/dl).

Epidemiologie und Pathophysiologie

- **Schwangerschaft:** Entwicklung einer terminalen Niereninsuff. mit der Notwendigkeit einer Dialyse extrem selten. Jenseits der ausgeprägten Frühgeburtlichkeit (> 32. SSW) ist in einem solchen Fall die Schwangerschaftsbeendigung anzustreben.
- **Wochenbett:** terminale Niereninsuff. z. B. nach besonders schweren Formen einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms häufiger
- **Dialysepatientinnen** (▶ Tab. 17.25): Gelegentlich besteht ein Kinderwunsch bei dialysepflichtigen Frauen. Allerdings sind Schwangerschaften bei dialysepflichtigen Frauen aufgrund der deutlich herabgesetzten Fertilität noch immer selten. Bereits im prädialysepflichtigen Stadium kommt es als Folge der Niereninsuff. zu erheblichen, meist anovulatorischen Zyklusstörungen. Bei verbesserten, den physiologischen Erfordernissen adaptierten Dialysetechniken nimmt jedoch die Rate von Schwangerschaften unter Dialyse zu.
 - Insgesamt hohe Abortrate (40–60 %) und extrem häufige Frühgeburtlichkeit → erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften sind noch immer selten

und weltweit nur in wenigen hundert kasuistisch publizierten Fällen beschrieben.

- Etwa 20 % der Dialysen während einer Schwangerschaft werden wegen der Entwicklung einer schwangerschaftsassozierten terminalen Niereninsuff. bei vorbestehender Niereninsuff. notwendig. Die Diagnose einer Frühschwangerschaft kann bei der Ungenauigkeit von hCG-Bestimmungen unter Dialyse schwierig sein, sodass die sonografische Schwangerschaftsdiagnostik im Vordergrund steht.

Tab. 17.25 Prognose einer Schwangerschaft bei Dialysepatientinnen und nach Nierentransplantation [nach Budde et al. 2002]

	Dialyse	Nierentransplantation
Spontanaborte [%]	40–60	10–15
Ther. Aborte [%]	5–15	5–10
Totgeburten [%]	5–8	2–3
Lebendgeburten [%]	30–50	75–85
Fehlbildungen [%]	5–10	3–5
Perinatale Mortalität [%]	15–20	1–2
Frühgeburten [%] < 1.500 g [%]	85–100 36	40–60 10
Mittleres Gestationsalter	32. SSW	36. SSW
Mittleres Geburtsgewicht	1.500 g	2.500 g

Therapie und Komplikationen



Bei Schwangerschaften unter Dialyse muss mit der Verschlechterung der meist bestehenden renalen Anämie und des arteriellen Hochdrucks gerechnet werden.

- **Hypertonie** (▶ 17.2):
 - Antihypertensive Ther. den Erfordernissen der Schwangerschaft anpassen
 - Langzeitther. mit α -Methyldopa 1–3 \times 250 mg/d (max. 4 g/d)
 - Akutther. mit Nifedipin 10 mg p. o. (max. 100 mg/d), ggf. Urapidil 6,25–12,5 mg über 2 Min. (max. 180 mg/d)
 - ! Dihydralazin aufgrund der präeklampsie-maskierenden NW vermeiden.
 - ! Die bei dialysepflichtigen Frauen häufige Behandlung mit ACE-Hemmern nach Diagnosestellung umstellen. Eine unbeabsichtigte Behandlung mit ACE-Hemmern im 1. Trimenon ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht embryotoxisch, sodass bei Exposition keine medizinische Abortio-Ind. vorliegt. Die Umstellung erfolgt auf α -Methyldopa oder Nifedipin.
- **Anämie** (▶ 17.20.1): Bei der i. d. R. mit der Schwangerschaft assoziierten Verschlechterung einer Anämie sollte die präkonzeptionelle Ther. mit Erythropoetin weitergeführt werden und ist einer Ther. mit Erythrozytentransfusionen vorzuziehen. Eine Erhöhung der Erythropoetindosierung um 50–100 % hat sich bewährt.
- **Polyhydramnion**: In 40–60 % muss mit einem Polyhydramnion gerechnet werden, das evtl. durch die hohen Harnstoffkonzentrationen mit konsekutiver fetaler Diuresesteigerung getriggert wird (Cave: vorzeitige Wehentätigkeit). Als Ther. hat sich dafür eine Intensivierung der Dialysebehandlung bewährt. Es gibt

Hinweise, dass eine Verlängerung der wöchentlichen Dialysezeiten (> 20 h/Wo.; ggf. täglich) einen günstigen Effekt auf den Ausgang der Schwangerschaft hat.

- **Ernährung** (▶ 2.1): Für die Dialysepatientinnen hat die richtige Ernährung, die den Bedürfnissen der Schwangerschaft angepasst werden muss, eine besondere Bedeutung.
 - Für folgende Substanzen besteht grundsätzlich die Gefahr einer Unterdosierung: Proteine, wasserlösliche Vitamine, Kalium, Kalzium, Bikarbonat.
 - In Einzelfällen kann eine parenterale Ernährung sinnvoll sein.
- **Antikoagulation:** Die notwendige Heparinther. bei dialysepflichtigen Pat. kann weitergeführt werden. Grundsätzlich möglichst niedrige Dosen bevorzugen. Niedermolekulare, subkutan zu applizierende Heparine bevorzugen.

Geburtshilfliches Vorgehen Grundsätzlich orientiert sich der Entbindungszeitpunkt an der fetalen und maternalen Situation. Die meisten Empfehlungen raten zu einer Entbindung zwischen der 34. SSW und nur selten nach der 38. SSW.

Bei stabiler fetaler und maternaler Situation kann auch ein vaginaler Entbindungsmodus angestrebt werden.

17.9.10 Schwangerschaft nach Nierentransplantation

Einleitung Pat. mit terminaler Niereninsuff. sollten optimalerweise nur über einen begrenzten Zeitraum durch eine Hämodialysether. behandelt werden. Durch eine Nierentransplantation verbessern sich die Lebensqualität und die Langzeitprognose erheblich. Trotzdem haben transplantierte Frauen gegenüber gesunden Frauen ein schlechteres Langzeitüberleben:

- Nach Transplantation leben nach 1 J. noch 95 %. Für junge Frauen im gebärfähigen Alter ist das Überleben höher.
- Nach 5 bzw. 10 J. sind noch 60–70 % bzw. 50–60 % der transplantierten Nieren funktionsfähig.

Epidemiologie Junge Frauen profitieren durch die Transplantation durch Wiederherstellung der Fertilität, sodass die Schwangerschaftsrate nach Nierentransplantation im entsprechenden Alterskollektiv bis zu 12 % beträgt.

Bei jungen Frauen müssen der Nephrologe und der Gynäkologe kontrazeptive Maßnahmen aktiv ansprechen, aber auch über die Möglichkeit einer Schwangerschaft beraten.

Pathophysiologie Der Einfluss einer Schwangerschaft auf das Empfänger- und Transplantatüberleben wurde lange kontrovers diskutiert. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass Schwangerschaften – bei stabiler Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Konzeption – keinen negativen prognostischen Einfluss haben. Es wird darüber hinaus diskutiert, ob die Schwangerschaft aufgrund der schwangerschaftsassozierten Immuntoleranz sogar einen positiven Langzeiteffekt haben könnte.

Transplantatfunktion und Prognose Im Schwangerschaftsverlauf verhält sich die Transplantatniere wie die Nieren gesunder Frauen.

- Eine Hyperfiltration mit konsekutivem Abfall des Serum-Kreatinins und einem Anstieg der Kreatinin-Clearance wird beobachtet. Ein Ausbleiben der Hyperfiltration geht mit einer schlechteren Prognose für das mittelfristige Transplantatüberleben einher.

- Die im 3. Trimenon in 40 % zu beobachtende milde Proteinurie (< 500 mg/d) ist ohne prognostischen Einfluss.
- Ist die perikonzeptionelle Transplantatfunktion stabil, haben transplantierte Schwangere gegenüber Transplantierten ohne Schwangerschaft ein vergleichbares langfristiges Empfänger- und Transplantatüberleben.

Immunsuppression Die immunsuppressive Ther. nach Nierentransplantation ist heterogen, da länder- und zentrumsabhängig. Zur Ther. von nicht schwangeren Transplantierten werden die Kalzineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie Mycophenolsäure (MMF, EC-MPS), mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), Azathioprin und Glukokortikosteroide eingesetzt, wobei i. d. R. mehrere Wirkstoffe kombiniert werden.

Erfahrungen in der Schwangerschaft:

- Die umfangreichsten Erfahrungen gibt es für Ciclosporin, Azathioprin und Glukokortikoide.
- Für Tacrolimus gibt es erste, noch heterogene Erfahrungen.
- Mycophenolsäure zeigte in Tierstudien ein teratogenes Potenzial (ZNS); bei Schwangeren liegen keine adäquaten Daten vor.
- Die mTOR-Inhibitoren sind im Tierversuch embryotoxisch. Ausreichende Erfahrungen beim Menschen gibt es nicht (Cave: nephrotoxisch, nephrotisches Sy., gestörte Hämatopoese).

Bei Transplantierten, die präkonzeptionell auf Ciclosporin, Azathioprin und Glukokortikoide eingestellt waren, kann die Ther. in der Schwangerschaft weitergeführt werden:

- **Azathioprin** kann i. d. R. in der Dosierung unverändert weitergeführt werden.
- **Ciclosporin:** Die Einstellung ist mitunter schwierig, da es mit Östrogenen metabolisch interagiert und es in der Schwangerschaft zu einem veränderten Verteilungsmuster und zu einer fetalen Metabolisierung kommen kann. Aus diesem Grunde fällt im Schwangerschaftsverlauf die Ciclosporin-Konzentration ab. Wenn dann die Dosis erhöht wird, kommt es häufig zu einer ther. Überdosierung. Da die NW von Ciclosporin (v. a. Nephrotoxizität) dosisabhängig sind, muss auf die richtige, schwangerschaftsadaptierte Dosierung besonders geachtet werden. Cave: Gegenüber mit Azathioprin behandelten Frauen sind bei mit Ciclosporin behandelten Frauen, unabhängig von einer Schwangerschaft, stets höhere Serum-Kreatinin-Werte nachzuweisen.
- **Tacrolimus:** Die Weiterführung der Ther. kann abgewogen werden.
- Mycophenolsäure sowie Sirolimus und Everolimus müssen umgestellt werden.



- Für Ciclosporin, Azathioprin und Glukokortikoide sind beim Menschen keine teratogenen Einflüsse beschrieben. Allerdings sind fetale Wachstumsretardierungen bekannt, sodass eine engmaschige fetale sonografische Überwachung erfolgen muss.
- Die Gefahr einer Pfropfpräeklampsie ist bei allen Pat. grundsätzlich erhöht; allerdings ist diese Komplikation bei ciclosporinbehandelten Frauen häufiger, da die Rate eines präexistenten Hypertonus bei diesen Frauen erhöht ist.

Therapierichtlinien

Schwangerschaft: Gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft liegen bei folgender Konstellation und Überwachung vor:

- Frauen sollten frühestens 1 Jahr nach Transplantation (evtl. nach 6 Mon.) schwanger werden.

- Voraussetzung hierfür ist eine stabile Transplantatfunktion: Serum-Kreatinin < 2,0 mg/dl.
- Kein therapierefraktärer Hypertonus: ACE-Hemmer absetzen, bevorzugte Antihypertensiva sind Methyldopa und Nifedipin.
- Keine Proteinurie > 500 mg/d
- Immunsuppression mit Ciclosporin, Azathioprin, Steroiden
- Präkonzeptionell erweitertes virologisches Screening: Röteln, Hepatitis B/C, CMV, Herpes simplex, Toxoplasmose
- Alle 2 Wo.:
 - Verlaufskontrolle der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin)
 - Ausschluss von Rejektionen
 - Bei Ciclosporinther. Messung der Wirkstoffkonzentration
- Ausschluss aufsteigender Infektionen (40 % der transplantierten Frauen leiden während der Schwangerschaft an einem Harnwegsinfekt); ggf. Nierensono (Harnstau ist durch vesikoureteralen Reflux häufig)
- Blutdruckmonitoring (ambulante Selbstmessung, ggf. 24-h-Messung), Ausschluss Pfropfpräeklampsie (Verlaufsbeobachtung der Klinik), ggf. sog. HELLP-Labor (DD: HELLP-Sy. ▶ 17.2.2, HUS). Über 50 % der Pat., die mit CyA immunsupprimiert werden, leiden bereits präkonzeptionell an einer arteriellen Hypertonie. Das Risiko einer Präeklampsie/Pfropfpräeklampsie beträgt 20–30 %.
- Alle 2–4 Wo. Hb-Kontrollen (frühzeitige Substitution von Eisen); eine Behandlung mit Erythropoetin ist, im Gegensatz zu hämodialysierten Frauen, nur selten erforderlich.

Frühgeburt und Wachstumsretardierung: Aufgrund des erhöhten Risikos von Frühgeburtlichkeit (40–40 %; ▶ 21.1) und Wachstumsretardierungen muss ein engmaschiges fetales Monitoring (Biometrie, Doppler) erfolgen. Das Risiko einer Wachstumsretardierung korreliert dabei v. a. mit der Nierenfunktion und der Wahl der immunsuppressiven Ther.

- Ciclosporinther. erhöht das Risiko für IUGR.
- Azathioprin und Glukokortikoide können ebenfalls das fetale Wachstum negativ beeinflussen.

Die postnatale Morbidität und Mortalität wird aber, wie bei Neugeborenen gesunder Frauen, von der Frühgeburtlichkeit und nicht von der maternalen Situation beeinflusst. Ziel ist es, die Geburt vor der 28. SSW, optimalerweise vor der 34. SSW zu verhindern. Der Neonatologe sollte postnatal die Nierenfunktion des Neugeborenen, v. a. nach einer potenziell nephrotoxischen Ciclosporinther., überwachen.

Geburtshilfliches Vorgehen Meist befindet sich das Transplantat in der Region der Fossa iliaca. Diese Region ist wegen der guten Gefäßanschlussmöglichkeiten, des geringen Abstandes zur Harnblase und der guten postop. Untersuchungs- und Punktionsmöglichkeit des Organs heute bevorzugte Implantationsregion. Bei dieser anatomischen Lokalisation des Transplantats und der guten „mechanischen Belastbarkeit“ des Organs ist die vaginale Geburt der bevorzugte Entbindungsmodus bei transplantierten Frauen.

Allerdings ist die Sectiorate bei transplantierten Frauen aufgrund der assoziierten Komplikationsrate (Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie) erhöht.

17.9.11 Postpartale Nachsorge bei Proteinurie

Definition

- Mikroalbuminurie: 30–300 mg Albumin/24 h oder 20–200 mg Albumin/l Urin
- „Kleine“ Proteinurie: 0,15–3 g (3,5 g)/24 h
- „Große“ Proteinurie: > 3 g (3,5 g)/24 h.

Pathophysiologie Grundsätzlich gilt, dass eine Proteinurie von mehr als 150 mg/24 h ein Zeichen für eine renale Erkr. ist, die sich glomerulär, tubulär oder in beiden Nierenabschnitten abspielen kann. Wenn insgesamt geringe Mengen Protein, v. a. Albumin, i. S. einer Mikroalbuminurie ausgeschieden werden, ist dies bei Pat. mit Hypertonie oder Diabetes mellitus ein frühes Zeichen einer glomerulären Schädigung und geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität einher.

Indikationen für eine Nachuntersuchung und Pathophysiologie Nephrologische Nachuntersuchungen sind gelegentlich nach einer Präeklampsie indiziert. Die typische Nierenbeteiligung (glomeruläre kapilläre Endotheliose, also als Schwellung der kapillären Endothelzellen mit subendothelialen Ablagerungen) geht klinisch mit einer meist mäßigen Proteinurie einher, die 3 g/24 h selten übersteigt. Histologische Untersuchungen sind limitiert und zeigen einen teilweisen Rückgang der renalen Veränderungen postpartal.

Eine **fortbestehende Mikroalbuminurie** als Zeichen einer renalen Beteiligung kann bei 20–42 % nicht nur 2 Mon. postpartal, sondern auch noch Jahre nach einer Präeklampsie nachgewiesen werden.

Die Mikroalbuminurie ist bei arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für kardiale Morbidität, wobei die Mikroalbuminurie als Symptom für eine bereits eingetretene renale Schädigung gilt.

Bei einer Präeklampsie tritt die Mikroalbuminurie zeitgleich mit der arteriellen Hypertonie auf und ist daher kein Folgeschaden; die prognostische Bedeutung für präeklampsische Pat. ist nicht der für hypertensive Pat. gleichzusetzen. Tatsächlich ist die Nierenfunktion von mehrere Jahre nach Präeklampsie untersuchten Pat. trotz Mikroalbuminurie stabil. Dennoch ist eine persistierende Mikroalbuminurie bei einer vormals präeklampsischen Pat. mit Misstrauen zu beobachten, da sie auch Zeichen einer zugrunde liegenden primären Nierenerkr. sein kann. Der Prozentsatz der präeklampsischen Pat., die tatsächlich eine renale Grunderkr. haben, wird je nach Studie sehr verschieden angegeben und variiert zwischen 2 und 67 %. Die tatsächliche Zahl ist schwer bestimmbar, Möglichkeit jedoch immer einbeziehen.

Persistiert also bei einer Pat. die Proteinurie oder Mikroalbuminurie über mehr als 3 Mon. postpartal, sollte eine nephrologische Abklärung erfolgen. Alarmzeichen sind v. a. das nephrotische Sy. (eine meist große Proteinurie, Hypoproteinämie, Hypercholesterinämie und Ödeme) und/oder eine Nierenfunktionseinschränkung. Hierbei kommt es neben der Quantifizierung und Differenzierung der Proteinurie auf die Nierenfunktion an, die bei normalem Serum-Kreatinin bereits deutlich reduziert sein kann, da dieses erst nach einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf weniger als etwa die Hälfte ansteigt! Einzig die Kreatinin-Clearance kann schon frühzeitige Veränderungen der Nierenfunktion feststellen. In weiteren Untersuchungen (spezielle Labordiagnostik, Sonografie der Nieren und der Nierengefäße, Nierenbiopsie) wird die Genese der Erkr. geklärt, um eine spezifische Ther. zu ermöglichen.

Vorgehen bei Proteinurie Wird im Teststreifen eine Proteinurie festgestellt, so kann diese während der Nachuntersuchungsphase für 3 Mon. beobachtet werden, solan-

ge keine weiteren Hinweise auf eine Nierenerkr. (Niereninsuff., Hämaturie, Ödeme) bestehen.

- Besteht zusätzlich ein permanent erhöhter arterieller Blutdruck, ist der V. a. eine primäre Nierenerkr. oder eine Hochdruckkrankheit mit Nierenschädigung hoch.
- Ist 3 Mon. postpartal weiterhin eine Proteinurie nachweisbar, sollte diese im 24-h-Sammelurin quantifiziert und ebenfalls fachärztlich abgeklärt werden, um eine renale Grunderkr. auszuschließen.

Nach unserem heutigen Kenntnisstand kann jedoch eine Mikroalbuminurie bei stabiler Nierenfunktion und auch ohne Hypertonie über Jahre nach einer Präeklampsie persistieren; über die Langzeitprognose dieser Pat. ist wenig bekannt. Allerdings muss in Kenntnis der schlechten prognostischen Bedeutung der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus diese auch bei präeklampsischen Pat. als Zeichen einer renalen Schädigung betrachtet werden.

Therapeutische Konsequenz Bei einer persistierenden Mikroalbuminurie nach Ausschluss einer renalen Grunderkr. ist die optimale Ther. der ebenfalls nierenschädigenden Begleiterkr. wie z. B. Hypertonie oder Diabetes mellitus anzustreben, um renale und kardiovaskuläre Folgeschäden zu verhindern.

17.10 Lebererkrankungen

Frank Lammert und Werner Rath

17.10.1 Intrahepatische Schwangerschaftscholestase

Definition Die Schwangerschaftscholestase ist eine reversible intrahepatische Form einer verminderten Gallesekretion.

Epidemiologie Inzidenz: Erhebliche geografische und ethnische Unterschiede:

- Am häufigsten in Nordosteuropa und Südamerika
- In Deutschland etwa 1 % der Schwangerschaften betroffen.

Ätiologie Bei der Entstehung der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase spielen genetische und hormonelle Faktoren eine Schlüsselrolle. Belege für die Bedeutung hormoneller Faktoren sind:

- Die Cholestase ist bei Zwillingschwangerschaften häufiger.
- Die Cholestase bildet sich unmittelbar p. p. zurück.
- Sie rezidiert bei 40–80 % der weiteren Schwangerschaften oder lässt sich durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit hohem Östrogenanteil provozieren [Glantz, Marschall und Mattsson 2004; James et al. 2002]. **Cave:** Eine Schwangerschaftscholestase in der Anamnese ist keine KI für orale Kontrazeptiva.

Pathophysiologie

- **Östrogene:** Tierexperimentelle Studien zeigten eine cholestatistische Wirkung. Die experimentelle Cholestase wurde auf eine Hemmung des kanalikulären Gallensäuren-Transportproteins zurückgeführt.
- **Progesteronmetaboliten:** Aktuelle Untersuchungen deuten auf eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase hin: Bei Pat. wurden stark erhöhte Serumspiegel der sulfatierten Progesteronmetaboliten gemessen [Reyes und Sjövall 2000].
- **Genetische Prädisposition:** Diese führt dazu, dass die hepatischen Transportproteine die in der Schwangerschaft physiologisch anfallenden Hormone vermin-

dert in die Galle sezernieren oder durch quantitativ bzw. qualitativ abnorme Metaboliten inhibiert werden [Lammert et al. 2000].

- Familiäre Häufung und höhere Inzidenz in bestimmten ethnischen Gruppen weisen auf die Bedeutung genetischer Faktoren hin.
- Mütter von Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC), die rasch zur Leberzirrhose fortschreiten kann, entwickeln häufiger eine intrahepatische Schwangerschaftscholestase.
- Varianten im ABCB4-Gen des kanalikulären Phospholipid-Transportproteins der Leber und im ABCB11-Gen der Gallensäuren-Exportpumpe wurden identifiziert, die sowohl zur intrahepatischen Schwangerschaftscholestase prädisponieren als auch bei Kindern mit homozygoten Mutationen PFIC auslösen [Dixon et al. 2014; Jacquemin et al. 2001].

Klinik Erkrankungsbeginn in 10 % im 1. Trimenon, in 25 % im 2. Trimenon und in 65 % im 3. Trimenon [Lammert, Rath und Matern 2004]. Dominierendes Symptom ist der ausgeprägte Pruritus. Ein Ikterus findet sich bei < 10 %. Selten: Steatorrhö mit Vitamin-K-Mangel (dann wöchentliche INR-Kontrolle!).

Diagnostik

■ Labor:

- Bei jeder Schwangeren mit Pruritus Leberwerte bestimmen. Transaminasen, γ -GT und Bilirubin bleiben während der Schwangerschaft im Normbereich. Die alkalische Phosphatase (AP) steigt im 3. Trimenon leicht an. Die Erhöhung der Transaminasen und der Gallensäuren i. S. sind nach Ausschluss anderer Leberkrankheiten ausreichend, um die Verdachtsdiagnose einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase zu bestätigen. Bei 20–60 % sind die Transaminasen 2- bis 10-fach erhöht (< 300 U/l). ASAT/ALAT-Quotient i. d. R. < 1 [Hammoud und Ibdah 2012; Lammert, Rath und Matern 2004].
- Sensitivster Parameter ist der Anstieg der Gallensäurenkonzentrationen i. S. Sie liegen bei unkomplizierten Schwangerschaften nur geringfügig höher ($6,8 \pm 0,4$ mol/l) als bei nicht schwangeren Frauen ($5,7 \pm 0,4$ mol/l). Konzentrationen bis 11 μ mol/l gelten in der Spätschwangerschaft als normal [Brites 2002].
- Bei intrahepatischer Schwangerschaftscholestase ist die AP 2- bis 3-fach erhöht, jedoch meist nicht die γ -GT.

■ **Abdomen-Sonografie:** Zum Ausschluss einer biliären Obstruktion durchführen, zumal die Krankheit häufig mit Cholesteringallensteinen assoziiert und umgekehrt die Inzidenz der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase bei Pat. mit Cholelithiasis erhöht ist.

■ **Leberbiopsie:** nicht indiziert

■ **Genetische Diagnostik:** ABCB4- und ABCB11-Mutationen werden in Speziallabors bestimmt.

Therapie



Bisher wurden Pat. mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase häufig mit Cholestyramin, Antihistaminika oder Phenobarbital behandelt. Die Ansprechraten waren jedoch variabel, und die fetale Prognose wurde nicht verbessert.

■ **Ursodeoxycholsäure (UDCA):** Bei chron. cholestatischen Lebererkr. hat sich die Ther. mit der hydrophilen Gallensäure UDCA bewährt, sodass UDCA auch für die Ther. der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase eingeführt wurde. UDCA schützt die kanalikulären Epithelien, verbessert den hepatobiliären und

plazentaren Gallensäuretransport und reduziert die Konzentrationen der abnormen Steroidmetaboliten. Bei einer Dosierung von 13–15 mg/kg KG/d kommt es zu einer:

- Signifikanten Abnahme des Pruritus
- Signifikanten Reduktion von Transaminasen, Bilirubin und Gallensäuren
- Signifikant weniger Frühgeburten, fetalen Gefährdungen, Atemnotsyndrom und Aufenthalt auf der neonatologischen Intensivstation [Bacq et al. 2012].

✓ UDCA ist für die Ther. der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase nicht zugelassen (Off-label-Use). Neun randomisierte kontrollierte Studien und die bei > 200 Pat. dokumentierten fehlenden NW von UDCA [Bacq et al. 2012; Lammert, Rath und Matern 2004] sprechen jedoch für den Einsatz von UDCA bei intrahepatischer Schwangerschaftscholestase ab dem 2. Trimenon.

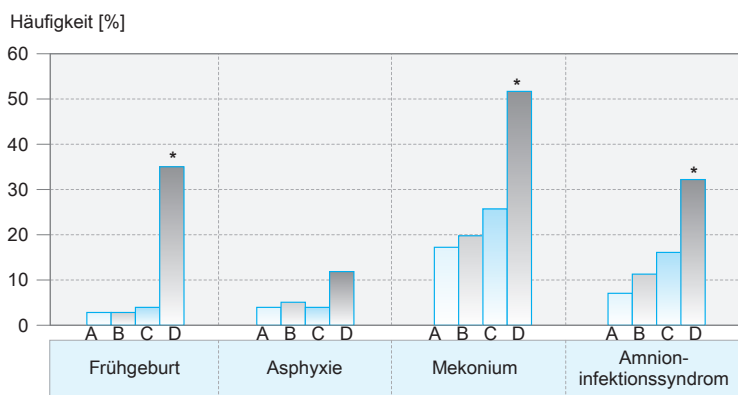
- **Weitere Therapieoptionen:** Bei fehlendem Ansprechen UDCA-Dosis unter engmaschigen Kontrollen ggf. auf bis zu 25 mg/kg KG/d erhöhen. Alternativ wenig gut belegte Therapieoptionen (Dexamethason oder S-Adenosylmethionin) einsetzen [Glantz, Marschall und Mattsson 2004; Lammert, Marschall und Matern 2003]:
 - **Dexamethason** hemmt die fetoplazentare Hormonproduktion und führte in einer einzelnen, nicht kontrollierten Studie bei 10 Pat. zu einer signifikanten Verminderung von Pruritus, Gallensäuren und ALT (initial 12 mg/d für 7 d mit ausschleichendem Absetzen über 3 d).
 - **S-Adenosylmethionin** (Ademetionin), das als Methylgruppendonator im Glutathion- und Phospholipidmetabolismus eine Rolle spielt, zeigte in 4 randomisierten kontrollierten Studien [Lammert Marschall und Matern 2003] keine konsistenten Verbesserungen des Pruritus, der Gallensäuren, der Transaminasen und des Bilirubins. Die tägliche Dosis beträgt 800 mg über 4 h i. v.
 - S-Adenosylmethionin und Cholestyramin wurden auch mit UDCA kombiniert eingesetzt, wobei die Gabe des Anionenaustauscherharzes zeitlich versetzt von der UDCA-Einnahme erfolgen muss.

Geburtshilfliches Vorgehen

- **Überwachung in der Schwangerschaft:** Bei einer intrahepatischen Cholestase sind wöchentliche Vorsorgeuntersuchungen mit Kontrolle der Gallensäurenkonzentrationen, der Transaminasen und des Bilirubins sinnvoll. Pat. mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase entwickeln häufiger eine Gestationsdiabetes und eine Dyslipidämie [Wikström Shemer et al. 2015]. Bei manifester intrahepatischer Schwangerschaftscholestase vorübergehende stationäre Abklärung und Therapieeinstellung empfehlenswert.
- **Ind. zur Geburtseinleitung:** individuell stellen. Empfehlung [aus Konsensus, Mays 2010]:
 - Bei milder Schwangerschaftscholestase ab 37.–38. SSW erwägen
 - Bei Ikterus und progredient ansteigenden Gallensäurekonzentrationen im Serum: ab der 33. + 0 SSW [James et al. 2002; Lammert, Rath und Matern 2004], Lungenreife vorher abschließen!

✓ Die Wahl des Entbindungsmodus richtet sich nach geburtshilflichen Kriterien; eine Sectio ist wegen der Krankheit im Allgemeinen nicht erforderlich.

Komplikationen Häufigkeit geburtshilflicher Komplikationen bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase ▶ Abb. 17.11.



* $p < 0,01$ vs. normal. A: Normal $< 60 \mu\text{mol/l}$, B: $10\text{--}29 \mu\text{mol/l}$, C: $30\text{--}69 \mu\text{mol/l}$, D: $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ [nach Glantz, Marschall und Mattsson 2004]

Abb. 17.11 Häufigkeit geburtshilflicher Komplikationen bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase [L157]

Die Ursachen des intrauterinen Fruchttods im Rahmen einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase sind nicht genau geklärt. Die erhöhten Gallensäurekonzentrationen in der Amnionflüssigkeit, dem Nabelschnurblut und im Mekonium weisen darauf hin, dass der maternofetale Gallensäuretransfer gestört ist; mögliche Folgen davon sind Plazentainsuff. und Arrhythmien des fetalen Herzens.

Da deutlich erhöhte Gallensäurekonzentrationen im Serum ($> 40 \text{ mol/l}$) häufiger mit fetalen Komplikationen (Frühgeburten, intrauterine Hypoxie, Amnioninfektionssyndrom) assoziiert sind, ist deren Bestimmung prognostisch hilfreich. 20 % der Pat. mit Schwangerschaftscholestase weisen Gallensäurekonzentrationen oberhalb dieses Schwellenwertes auf [Glantz, Marschall und Mattsson 2004].

Prognose

- **Mutter:** Die Krankheit bildet sich i. d. R. vollständig zurück, und der Pruritus sistiert innerhalb weniger Tage nach der Geburt.
 - Selten protrahierter Verlauf mit persistierender Cholestase und Transaminasenerhöhung → andere hepatobiliäre Krankheiten (▶ 17.10.7) ausschließen
 - Die Schwangerschaftscholestase zeigt ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für Diabetes mellitus, Dyslipidämie, kardiovaskuläre Krankheiten, Gallensteine und andere hepatobiliäre Krankheiten sowie immunologische Krankheiten an [Wikström Shemer et al. 2015].
- **Kind:** erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind
 - Frühgeburtsrate 25 %, der Geburtstermin liegt im Mittel 2,1 Wo. früher [Geenes et al. 2014].
 - Intrauteriner Fruchttod 1,5 % [Geenes et al. 2014; Glantz, Marschall und Mattsson 2004; Lammert et al. 2000]
 - Mit einer Erhöhung der Rate an intrauterinen Wachstumsrestriktionen ist meist nicht zu rechnen.

17.10.2 HELLP-Syndrom

Siehe auch ► 17.2.

Definition Das HELLP-Sy. stellt eine besonders schwere, unkalkulierbar verlaufende und lebensbedrohliche Verlaufsform der Präeklampsie dar, die durch die laborchemische Trias Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und Thrombozytopenie gekennzeichnet ist.

Epidemiologie Inzidenz: 0,5–0,9 % der Schwangerschaften [Haram, Svendsen und Abildgaard 2009]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 25 Jahren. Der Anteil der Erstgebärenden beträgt 52–84 % [Rath und Bartz 2004]. 10–20 % der Pat. mit einer schweren Präeklampsie entwickeln eine Leberbeteiligung, die sich als HELLP-Sy. manifestieren kann und einen schweren Krankheitsverlauf anzeigt [Rath 1998; Riely 1999].

Ätiologie Sie gilt als multifaktoriell und ist bisher noch weitgehend spekulativ.

Pathophysiologie Im Detail ungeklärte genetische Faktoren und/oder eine maternopaternale (-fetale) immunologische Maladaptation führen zu einer inadäquaten Umwandlung der myometranen Segmente der Spiralarterien in uteroplazentare Arterien durch eine unzureichende endovaskuläre Invasion des Zytotrophoblasten. Die Folge ist eine plazentare Ischämie mit:

- Ungleichgewicht zwischen Angiogenese- und Antiangiogenesefaktoren
- Freisetzung von u. a. nekrotischen Trophoblastfragmenten in die mütterliche Zirkulation.
- Aktivierung des mütterlichen Immunsystems mit systemischer inflammatorischer Reaktion.

Es resultiert eine Endotheldysfunktion mit systemischer Gerinnungsaktivierung und intravasalem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (► 17.2).

Die Ursache der Leberfunktionsstörung beim HELLP-Sy. ist unklar. Wahrscheinlich vergleichbar mit der VOD („venoocclusive disease“) kommt es durch eine intravasale Fibrinbildung mit einem nachfolgenden Ödem der sinusoidalen Endothelzellen zu einer Schädigung der Hepatozyten und zu einer starken Abnahme des Blutflusses in der Leber. **Cave:** subkapsuläre Hämatomate, Leberruptur [Rath 2010].

Bisher ist kein spezifisches Risikoprofil für die Entwicklung eines HELLP-Syndroms bekannt.

Klinik

- **Auftreten:** Bei 70–90 % manifestiert sich das HELLP-Sy. ante partum. Im Mittel in der 33.–34. SSW. Bei 8 % bereits vor der 27. SSW. Bei 10–30 % bis zu 72 h p. p. (postpartales HELLP-Sy.).
- **Symptome:** häufigste Symptome sind Oberbauchschmerzen (86–92 %), Übelkeit und Erbrechen. Nur 10 % entwickeln einen klinisch manifesten Ikterus.



- Das HELLP-Sy. tritt in 10–20 % der Fälle ohne die klassischen Symptome der Präeklampsie (Hypertonie, Proteinurie) auf [Rath 2010].
- Für die klinische Praxis gilt: Bei allen Schwangeren mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen immer – unabhängig vom Vorliegen einer Präeklampsie – an ein HELLP-Sy. denken und sofort ein laborchemisches Screening veranlassen (siehe Diagnostik).

Diagnostik

■ Labor:

- Hämolyse: path. Blutausstrich (Nachweis von Fragmentozyten), LDH ≥ 600 U/l (wenig spezifisch), Bilirubin (unkonjugiert) $\geq 1,2$ mg/dl, Haptoglobin \downarrow (sensitivster Hämolyseparameter!)
- Erhöhte Leberenzyme (ALT)
- Thrombozytopenie: Thrombozyten $\leq 100.000/\mu\text{l}$.



Bei initial nur diskret path. veränderten oder i. S. der HELLP-Konstellation inkomplett veränderten Laborparametern ist deren Kontrolle in 4- bis 6-stündigen Intervallen anzuraten!

- Laborchemische Hinweise auf eine schwere Verlaufsform: dynamischer Thrombozytenabfall (über Stunden), rapider Anstieg der D-Dimere, Absinken von Antithrombin III, Nachweis der Hämolyse (am sensitivsten durch die Bestimmung des Haptoglobins i. S. in 85–97 % der Fälle [Rath und Bartz 2004].)
- Weitere Zeichen: Im peripheren Blutausstrich Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten
- Die niedrige Antithrombin-III-Aktivität und ein LDH/AST-Quotient < 22 helfen bei der Abgrenzung der Präeklampsie von der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura [Bergmann und Rath 2015].
- **Abdomen-Sonografie:** Bereits bei Aufnahme der Schwangeren ist eine Sonografie erforderlich, um Leberhämatome, die bei 2 % der Pat. auf dem Boden konfluierender hämorrhagischer Nekrosen entstehen, rechtzeitig zu erfassen [Rath 1998].
- **Fetale Überwachung:** Die Flussmessung der maternalen und fetalen Gefäße (Aa. uterinae, A. umbilicalis, A. cerebri media) ist eine geeignete nicht invasive Methode zur Verlaufsbeobachtung einer hypertensiven Schwangerschaftserkr.
- **Leberbiopsie:** für die Diagnose nicht erforderlich. Histologisch in leichten Fällen vorwiegend Fibrinablagerungen in den Sinusoiden. Bei stärkerer Schädigung periportal Hämorrhagien und hämorrhagische Parenchymnekrosen.

Differenzialdiagnosen ▶ Tab. 17.26.

Tab. 17.26 Differenzialdiagnose der Lebererkr. in der Schwangerschaft [G569-001]

Kriterien	HELLP-Sy.		Akute Schwangerschaftsfettleber		Akute Virushepatitis	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Hämolyse	++		(+) (+)		–	–
Transaminasen \uparrow	++		++		+++	+
Thrombozytopenie	++		Sekundär +		–	–
Hypertonie	++	85–95 %	+	30–50 %	–	–
Proteinurie	+++		+		–	–
Leukozytose	–		+++		++	–
Nierenversagen	+ \rightarrow +++		Sekundär +		–	–
Neurologische Symptome	+ \rightarrow +++		++		–	–
Ikterus	(+) (+)		+		+++	(+)
Andere	DIG		Hypoglykämie DIG \rightarrow Blutungen		Bilirubin \uparrow Virusserologie	Pruritus Cholestase

Therapie

- **Nach 34 + 0 SSW:** Schwangerschaftsbeendigung Methode der Wahl. Bei unreifer Zervix und voll ausgeprägtem HELLP-Sy. ist die Sectio zu bevorzugen.
- **Vor 34 + 0 SSW:** bei stabilem Zustand von Mutter und Kind abwartendes Verhalten zum Erreichen der fetalen Reife (Lungenreifeinduktion) unter geburts-hilfflich-anästhesiologischem Intensiv-Monitoring [Rath 2010].
 - Bei Komplikationen wie Abruption placentae (bis zu 16 %), schwere therapie-refraktäre Präeklampsie, drohende Eklampsie mit zentralnervösen Symptomen, eine sich anbahnende DIC bei V. a. Leberhämatom/-ruptur Schwangerschaft aus maternalen Ind. unverzüglich beenden.
 - Bei Hinweisen auf eine Hypoxie des Fetus in utero (CTG) aus kindlicher Ind. unverzüglich beenden.
- **Glukokortikoid:** Bei fetaler Unreife (< 34 + 0 SSW) ist die Gabe von Glukokortikoiden (z. B. Betamethason) zur Lungenreifeinduktion unverzichtbar. Die systemische Applikation von Glukokortikoiden (z. B. 40 mg Methylprednisolon i. v. pro Tag) kann über eine passagere Rückbildung der biochemischen HELLP-Konstellation mit Verbesserung der klinischen Symptomatik zu einer Prolongation der Schwangerschaft um Tage führen [Rath und Bartz 2004].
- **Plasmapherese:** Eine lebensbedrohliche persistierende Symptomatik p. p. (> 72 h) kann eine Ind. zur Plasmapherese mit FFP-Substitution darstellen. Alternativ hat in diesen Fällen die systemische Applikation von Glukokortikoiden zu guten klinischen Ergebnissen geführt [Rath und Bartz 2004].

Maternale Komplikationen



Der klinische Verlauf des HELLP-Syndroms ist variabel und unkalkulierbar.

- Passagere Remissionen ≤ 40 %
- Akute Verlaufsformen, die innerhalb von Stunden zu einer Exazerbation der Präeklampsie mit Entwicklung einer DIG und maternalen Komplikationen führen
- Maternale Komplikationen in Abhängigkeit von der Latenzzeit zwischen Diagnosestellung und Entbindung [Haram, Svendsen und Abildgaard 2009]:
 - In 13–65 % der Fälle (z. B. Blutungen infolge DIG, vorzeitige Lösung, Lungenödem, Niereninsuff., intrakranielle Blutungen) [Rath und Bartz 2004]
 - Eine der schwersten Komplikationen ist die Leberruptur (Häufigkeit 1,5–1,8 %) mit einer maternalen Letalität von bis zu 35 % und einer fetalen Mortalität von 60–70 %. Besonders gefährdet sind Schwangere mit persistierenden Oberbauchschmerzen 24 h p. p., bei denen vor der Geburt keine Zeichen der Präeklampsie bestanden [Rath 1998].

Fetale Komplikationen

- Gefährdung durch eine akute Hypoxie infolge vorzeitiger Plazentalösung bei ≤ 16 %
- Bei 30–58 % entwickelt sich eine IUGR auf dem Boden einer chron. Plazentain-suff. Diese Schwangerschaften sind hinsichtlich eines intrauterinen Fruchttods besonders gefährdet.

Prognose

- Maternale Mortalität in westeuropäischen Ländern ≤ 1 %, weltweit 3–5 %. Perinatale Mortalität 8–37 %

- Die laborchemische Konstellation des HELLP-Syndroms bildet sich meist innerhalb von 6–11 Tagen post partum vollständig zurück [Rath und Bartz 2004].
 - Während dieses Intervalls sind Kontrollen von BB, Gerinnung sowie Leber- und Nierenwerten unerlässlich.
 - Ein fehlender Thrombozytenanstieg innerhalb von 96 h nach der Entbindung gilt als Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf mit der Gefahr des Multiorganversagens.
- Wiederholungsrisiko für ein HELLP-Sy. in einer nachfolgenden Schwangerschaft: International 2–19 %, kaukasische Bevölkerung ca. 13 % [Rath 2010].

17.10.3 Akute Schwangerschaftsfettleber

Definition Die akute Schwangerschaftsfettleber ist eine sehr seltene schwangerschaftsspezifische Lebererkr., die durch ein fulminantes Leberversagen mit schwerster mikrovesikulärer Steatose gekennzeichnet ist.

Epidemiologie Inzidenz: Sehr selten, 1 : 20.000 Schwangerschaften.

Ätiologie und Pathophysiologie Für die Ausbildung der Steatohepatitis und der mit ihr assoziierten mitochondrialen Dysfunktion sind wahrscheinlich sowohl exogene Trigger (Medikamente, Infekte) als auch genetische Faktoren verantwortlich.

Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei ≤ 20 % der Pat. mit akuter Schwangerschaftsfettleber die Mutation c.G1528C im HADHA-Gen der α -Untereinheit der 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase langkettiger Fettsäuren (LCHAD) gefunden wird. Die Krankheit manifestiert sich, wenn die zum Aminosäureaustausch p.E474Q und dem Verlust der Enzymaktivität führende Mutation bei der Mutter in heterozygoter und beim Kind in homozygoter Ausprägung vorliegt [Hammoud und Ibdah 2012]. Das Enzym katalysiert als α -Untereinheit des trifunktionalen Proteins den vorletzten Schritt der mitochondrialen Oxidation langkettiger Fettsäuren. 50–80 % der Mütter, deren Feten LCHAD-defizient sind, entwickeln eine Schwangerschaftsfettleber [Hammoud und Ibdah 2012].

Es wird vermutet, dass bei reduziertem maternalem und plazentarem Fettsäurekatabolismus die Akkumulation von 3-Hydroxy-Fettsäure-Intermediaten die Lebererkr. auslöst. In Einzelfällen wurden Mutationen anderer Enzyme der β -Oxidation in Assoziation mit der Schwangerschaftsfettleber beschrieben [Hammoud und Ibdah 2012].

Schwangere mit Gestationsthombozytopenie (Häufigkeit 5–8 %) und schwangerschaftsinduziertem Antithrombinmangel sollen ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer akuten Schwangerschaftsfettleber oder eines HELLP-Syndroms aufweisen; dies gilt v. a. bei Zwillingsschwangerschaften [Minakami, Yamada und Suzuki 2002].

Klinik Meist plötzlicher Beginn:

- Zwischen 30. und 38. SSW mit Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl
- Bei bis zu 50 % Proteinurie und/oder Hypertonie als Zeichen einer Präeklampsie [Bergmann und Rath 2015]
- Innerhalb von 1–2 Wo. zunehmender Ikterus und Aszites sowie die Entwicklung einer DIG weisen auf ein fulminantes Leberversagen hin.
- Die Krankheitsdauer beträgt im Durchschnitt 10 Tage (3 d bis 6 Wo.).

Diagnostik

■ Labor:

- Im Blutbild typischerweise starke Leukozytose ($> 20.000/\mu\text{l}$)
- Transaminasen i. d. R. als Ausdruck nicht sehr ausgeprägter Nekrosen meist nur mäßig erhöht ($< 500 \text{ U/l}$)
- Charakteristisch sind Hypoglykämie und Hyperurikämie.
- Die Laborveränderungen spiegeln zudem die Beteiligung weiterer Organe wider (Nierenversagen, Verbrauchskoagulopathie).

■ Abdomen-Sonografie Leberverfettung (echoreiches Parenchymmuster)

■ Leberbiopsie:

- Diagnosesicherung in unklaren Fällen (mit Fettfärbung von Gefrierschnitten)
- Häufig kontraindiziert wegen defizitärer Gerinnung
- Histologisch ausgeprägte zentrilobuläre mikrovesikuläre Steatose (DD: Virushepatitis)

■ Genetische Diagnostik: Homozygote HADHA-Mutationen können beim Neugeborenen zu schweren Hypoglykämien mit Leberversagen und plötzlichem Tod führen. Bei Nachweis der LCHAD-Defizienz beträgt das Risiko für jedes weitere Kind 25 %.



- Die genetische Diagnostik auf LCHAD-Defizienz ist Teil des Neugeborenen-Screenings.
- Wenn die beiden mutierten Allele in einer Familie identifiziert wurden, kann bei weiteren Schwangerschaften durch Pränataldiagnostik festgestellt werden, ob der Fetus betroffen und damit das Risiko einer akuten Schwangerschaftsfettleber für die Mutter erhöht ist.

Therapie

- Schwangerschaftsbeendigung Ther. der Wahl, i. d. R. durch Sectio.
- Nur in leichten Fällen kann zunächst zugewartet werden.
- Schwer erkrankte Pat. intensivmedizinisch überwachen und behandeln: Ausgleich der Hypoglykämie, Flüssigkeitsbilanz, Korrektur der Koagulopathie.



Das Befinden des Kindes in utero engmaschig durch CTG überwachen.

Komplikationen

- Leberkoma, Nierenversagen, DIC, Pankreatitis, Infektionen und akute Plazentainsuff.
- Die Entbindung kann durch schwere Hämorrhagien und Hämatome kompliziert werden.

Prognose

- Nach der Entbindung kommt es i. d. R. innerhalb der ersten Wochen zur Restitutio ad integrum.
- Maternale und fetale Mortalität vor 1965 $> 75 \%$, heute $< 10 \%$ [Hammoud und Ibdah 2012]
- Rezidivrisiko $\leq 15 \%$ [James et al. 2002].

17.10.4 Leberfunktionsstörung bei Hyperemesis gravidarum

Hyperemesis gravidarum ▶ 17.1.

Inzidenz Bei Hyperemesis gravidarum kann in schweren Fällen im 1. Trimenon bei 10–50 % eine Leberfunktionsstörung auftreten.

Ätiologie und Pathophysiologie Die Leberbeteiligung wird als Folge der Mangelernährung und Exsikkose angesehen, da sie sich unter einer symptomatischen Behandlung rasch zurückbildet.

Diagnostik

- **Labor:** Transaminasen z. T. 2- bis 3-fach erhöht (< 200 U/l). Selten manifestiert sich die Leberbeteiligung durch Pruritus und Ikterus (Bilirubin < 4 mg/dl). DD: akute Virushepatitis
- **Gastroskopie:** Zum Ausschluss eines Ulkus und anderer gastrointestinaler Krankheiten ggf. bei schwerer persistierender Hyperemesis indiziert
- **Leberbiopsie:** nicht indiziert.

Therapie Symptomatisch:

- Basis: (i. v.) Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution
- Antiemetika: Doxylamin, Ondansetron, Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Promethazin
- Randomisierte kontrollierte Studien von Vitamin B₆ (Pyridoxin) gegen Placebo konnten eine Linderung, aber keine Häufigkeitsabnahme des Erbrechens unter Vitamingabe zeigen [Matthews et al. 2015]. Derzeitige Empfehlung: 3 × 20 mg/d
- In 2 randomisierten kontrollierten Studien waren Glukokortikoide (Prednisolon, initial 40–60 mg/d für 3 d, nach der 10. SSW) effektiv [Nelson-Piercy, Fayers und de Swiet 2001; Safari et al. 1998].
- Immer eine psychosomatische Exploration und ggf. Begleitther. erwägen!

Komplikationen und Prognose Neugeborene von Müttern mit schwerer Hyperemesis gravidarum können ein verringertes Geburtsgewicht aufweisen, sonst ist die Prognose gut.

17.10.5 Virushepatitis

Definition Die Virushepatitiden sind häufige virale Infektionskrankheiten, die sich primär an der Leber manifestieren.

Klassifikation Es gibt 5 Formen, die alphabetisch nummeriert sind und durch die gleichnamigen Viren verursacht werden:

- Hepatitis A (Übertragung fäkal-oral)
- Hepatitis B (Übertragung parenteral)
- Hepatitis C (Übertragung parenteral)
- Hepatitis D (nur als Co- oder Superinfektion bei Hepatitis B, Übertragung parenteral)
- Hepatitis E (Übertragung fäkal-oral).

Epidemiologie

- In der Schwangerschaft ist die akute Virushepatitis die häufigste Ursache von Ikterus (40 %) und starken Transaminasenerhöhungen (> 500 U/l).
- Hepatitis-D- und -E-Virusinfektionen sind in Deutschland selten.

Akute Hepatitis

- **Hepatitisviren A–E:**
 - Nach charakteristischer Inkubationszeit: Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Oberbauschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
 - Ikterische Phase beginnt nach 3–10 Tagen abrupt mit Dunkelfärbung des Urins und Hellerwerden des Stuhls.
 - Bilirubinwert: ≥ 2 mg/dl Sklerenikterus, ≥ 3 mg/dl Gelbfärbung der Haut
 - Die Dauer der ikterischen Phase beträgt meist 2–6 Wo.
- **Akute Hepatitis-A-Virusinfektion in der Schwangerschaft:** I. d. R vergleichbarer Verlauf wie bei Nichtschwangeren. Intrauterine Transmissionen zum Kind und fetale Komplikationen in Einzelfällen [Sandhu und Sanyal 2003]
- **Hepatitis-E-Virusinfektion:** Verlauf ähnelt i. d. R. der akuten Hepatitis A. Bei 20–60 % führt sie zu einem akuten Leberversagen, wobei das Krankheitsbild durch ein akutes hämorrhagisches Sy. mit Enzephalopathie und Nierenversagen kompliziert werden kann. Die Mortalität steigt von 1,5 % im 1. Trimenon auf 20 % im 3. Trimenon [Sandhu und Sanyal 2003].

Chronische Hepatitis



Eine Hepatitis wird als chronisch bezeichnet, wenn Entzündungszeichen in der Leber und Leberzellnekrosen länger als 6 Mon. persistieren und/oder spezifische Marker der Virusaktivität nachweisbar sind.

Chron. Verlaufsformen der fäkal-oral übertragbaren Hepatitis-A- und -E-Virusinfektionen sind nicht bekannt. Dagegen können die parenteral übertragbaren Hepatitis-B-, -C- und -D-Virusinfektionen in unterschiedlicher Häufigkeit chron. verlaufen.

Hepatitis B

< 5 % der Erwachsenen entwickeln eine chron. Hepatitis B. Während der Schwangerschaft hat eine akute Infektion keinen schädigenden Einfluss und nimmt meist keinen schweren Verlauf. Bei replikativer Infektion der Mutter besteht jedoch ein hohes Risiko einer vertikalen Transmission auf das Kind:

- Bei einer akuten Infektion der Mutter im 1. und 2. Trimenon sind 10 % der Neugeborenen bei Geburt HBe-Antigen-positiv, jedoch 80 % bei einer Infektion im 3. Trimenon.
- Bei asymptomatischer chron. Hepatitis B der Mutter beträgt das Infektionsrisiko ohne adäquate Prophylaxe bei HBe-Antigen-negativen Pat. ≤ 20 %, bei HBe-Antigen-positiven Pat. 90 % [Riely 1999; Sandhu und Sanyal 2003].
- 5–10 % der Kinder sind bereits intrauterin infiziert. Die übrigen Infektionen erfolgen perinatal.
- 90 % der infizierten Neugeborenen entwickeln eine chron. Hepatitis B, die meist niedrig-replikativ ist ($< 10^5$ Viruskopien/ml), asymptomatisch verläuft und eine günstige Prognose aufweist.

Hepatitis C

Geht bei 50–80 % in eine chron. Hepatitis mit variablem Krankheitsverlauf über. Eine spontane Remission mit Elimination des Hepatitis-C-Virus bei chron. Hepatitis C ist sehr selten. Schwangerschaft bei chron. Hepatitis-C-Virusinfektion:

- Der Verlauf der Schwangerschaft wird nicht beeinträchtigt, solange die Pat. keine Leberzirrhose entwickelt hat (▶ 17.10.11).
- Während einer Schwangerschaft kann es zu einer Normalisierung der Transaminasen, die von einem Anstieg der HCV-RNA-Viruslast begleitet ist, kommen.
- Post partum kann die Entzündungsaktivität zunehmen.
- Eine vertikale Transmission des Hepatitis-C-Virus ist diaplazentar oder perinatal möglich: Risiko 4–7 %.

Diagnostik Virusdiagnostische Hepatitisparameter sind maßgebend für die differenzialdiagnostische Zuordnung der Krankheitsbilder. Für die rationelle Diagnostik empfiehlt sich ein abgestuftes Vorgehen:

- Anti-HAV, HBs-Antigen, Anti-HBc (gesamt und IgM), Anti-HCV. Bei positiven Befunden nächste Stufe der Diagnostik veranlassen (▶ Abb. 17.12)
- **Hepatitis B:** HBe-/Anti-HBe-Bestimmung und HBV-DNA zur Beurteilung der Virus- und Infektionsaktivität. Screening (HBs-Antigen i. S.) ist obligater Bestandteil der Schwangerenvorsorge. Bei HBsAg-positiven Schwangeren ist alle 3 Mon. eine Bestimmung von ALT und HBV-DNA während der Schwangerschaft und bis 6 Mon. nach Entbindung indiziert.
- **Hepatitis C:**
 - Beurteilung von Verlauf und Infektiosität mittels quantitativer HCV-RNA-RT-PCR
 - Anti-HCV bleibt auch nach erfolgreicher Ther. und Ausheilung (HCV-RNA negativ) meist nachweisbar.

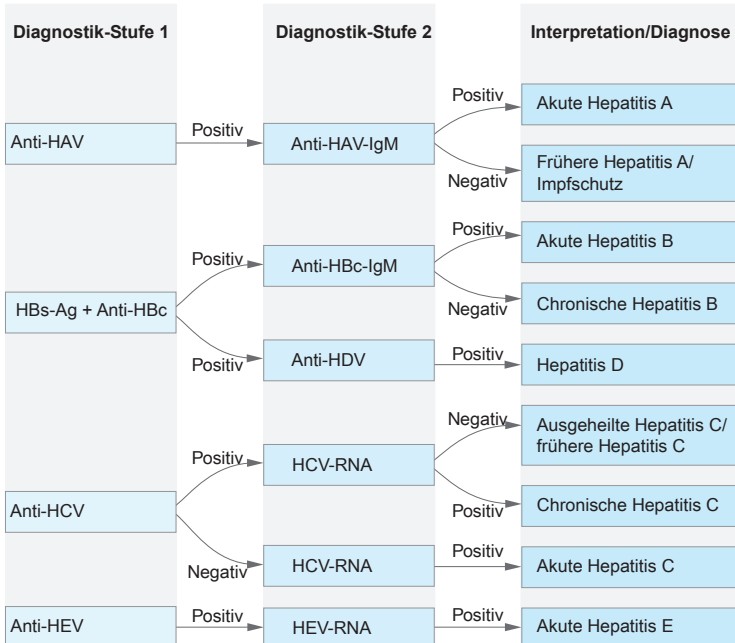


Abb. 17.12 Diagnostisches Vorgehen und Interpretation bei Virushepatitis [L157]

- Kinder HCV-RNA-positiver Mütter aufgrund der hohen spontanen Viruseliminierungsrate nicht routinemäßig im 1. Lebensjahr, sondern erst im Alter von 18 Mon. auf Anti-HCV testen.

Differenzialdiagnosen ▶ Tab. 17.27. Sind die primären Hepatitisviren A–E als Ursache einer Hepatitis ausgeschlossen, müssen andere Erreger berücksichtigt werden, die eine Hepatitis auslösen können, z. B. Zytomegalie-, Epstein-Barr- und Herpes-simplex-Viren Typ 2 [Riely 1999].

Tab. 17.27 Vergleich von Serumbefunden in der normalen Schwangerschaft, bei intrahepatischer Schwangerschaftscholestase und bei akuter Virushepatitis

Serumparameter	Normale Schwangerschaft	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase	Akute Virushepatitis
Bilirubin	Normal	≤ 5 mg/dl	5–30 mg/dl
Transaminasen (ALAT, ASAT)	Normal	≤ 600 U/l	400–4.000 U/l (v. a. ALAT)
γ-GT	Normal	↑	↑↑
Alkalische Phosphatase	Plazentare (= thermolabile) Fraktion ↑	Hepatische (= thermolabile) Fraktion ↑	(↑)
Lipide, Cholesterin	(↑)	↑	↑/↓
Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren	Zunahme bis zum Geburtstermin	(↓)	↓
α/β-Globuline	↑	↑	(↑)
γ-Globuline	(↓)	↑	↑
Gallensäuren	Normal	↑	(↑)

Therapie und Impfungen

- **Hepatitis A:** Schwangere Frauen, die in Endemiegebiete reisen, können gegen Hepatitis A aktiv geimpft werden bzw. notfallmäßig eine Postexpositionsprophylaxe mit spezifischem Humanimmunglobulin innerhalb der ersten 10 Tage erhalten. Wenn die akute Hepatitis in den Zeitraum der Geburt fällt, ist eine aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen sinnvoll.
- **Hepatitis B:**
 - Eine Hepatitis-B-Impfung in der Schwangerschaft ist sicher und effektiv.
 - Neugeborene HBV-infizierter Mütter innerhalb von 12 h nach der Geburt aktiv (rekombinanter Impfstoff) und passiv (Hepatitis-B-Immunglobulin) impfen [DGVS 2011]
 - Nur bei einer Viruslast > 200.000 IE/ml (> 10⁶ Kopien/ml) wird eine präemptive Ther. mit Tenofovir (oder Telbivudin) ab der 28. bis 32. SSW empfohlen, um das Risiko einer vertikalen Transmission von HBV auszuschalten [Kwon und Lok 2014].
 - Eine bestehende Ther. mit Tenofovir oder Lamivudin kann fortgesetzt werden. Eine bestehende Ther. mit Entecavir sollte (auf Tenofovir) umgestellt werden [DGVS 2011].
 - Interferon soll wegen der antiproliferativen Wirkung abgesetzt werden.
 - Die antiviralen Ther. können 3–6 Mon. nach der Entbindung fortgesetzt werden.
 - Stillen ist bei geimpften Neugeborenen nicht kontraindiziert und wahrscheinlich auch unter einer Tenofovir-Ther. zu erlauben [Kwon und Lok 2014].

- **Hepatitis C:** Es steht keine Impfung zur Verfügung, wohl aber effektive, interferonfreie Ther. mit neuen antiviralen Medikamenten (z. B. Sofosbuvir + Ledipasvir), die über 8–12 (längstens 24) Wo. p. o. eingenommen werden und bei > 95 % der Pat. 12–24 Wo. nach Therapieende zu einem dauerhaften Therapieansprechen („Sustained Virological Response“, HCV-RNA-Negativierung) und damit zur Ausheilung der Virusinfektion führen. Diese nebenwirkungsarme Ther. soll nach Möglichkeit vor einer geplanten Schwangerschaft erfolgen.
 - Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung unter der Behandlung, da keine Zulassung für eine Ther. in der Schwangerschaft vorliegt.
 - Für die Gabe von Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine sichere Kontrazeption 6 Mon. nach Ende der Ther. (auch des Partners!) notwendig [DGVS 2015].
 - Kein Vorteil hinsichtlich der Infektionsrate der Kinder durch eine Sectio im Vergleich zur vaginalen Entbindung nachweisbar.
 - Stillen nicht kontraindiziert [Laufs und Polywka 2000].

17.10.6 Autoimmunhepatitis

Definition Ätiologisch unklare, chron.-entzündliche Lebererkr., die durch einen immunologischen Toleranzverlust gegenüber den Hepatozyten zu Gewebedestruktion und Leberzirrhose führt.

Epidemiologie Prävalenz: 1 : 10.000. 80 % sind Frauen. Bei 50 % Beginn der Erkr. vor dem 30. Lebensjahr.

Klinik

- Pat. mit Autoimmunhepatitis sind unbehandelt häufig amenorrhöisch.
- Während einer Schwangerschaft und innerhalb der ersten 6 Mon. nach der Entbindung kommt es bei bis zu 75 % zu einer Exazerbation. Die Frühgeburtsrate und die perinatale Mortalität sind auf 24 % erhöht [Schramm et al. 2006].

Diagnostik

- Transaminasenerhöhung
- Erhöhtes IgG
- Hochtitrige Auto-AK (ANA, SMA, LKM, SLA; Ro/SSA- und SLA-AK als potenzielle Risikofaktoren für Komplikationen)
- Histologischer Nachweis einer Hepatitis.

Therapie Leitlinien der EASL [Lohse et al. 2015]:

- In der Schwangerschaft Monother. mit Prednisolon bevorzugen
- Bei Eintritt der Schwangerschaft unter einer Kombinationsther. erfolgt eine Fortsetzung des bisherigen Therapieregimes, da bei Absetzen die Gefahr eines Krankheitsschubes besteht.
- Unter der Ther. verläuft die Schwangerschaft meistens komplikationslos, dennoch sind die Fehlgeburtenrate, die perinatale Mortalität und die Sectiofrequenz erhöht [Hammoud und Ibdah 2012].

✓ Obwohl die aktuellen Daten zur Anwendung des Immunsuppressivums Azathioprin in der Schwangerschaft nicht auf ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Fehlbildungen, Fehl- oder Totgeburten hinweisen, müssen die Pat. darüber aufgeklärt werden, dass tierexperimentelle Daten eine mögliche Teratogenität von Azathioprin vermuten lassen. Individuelle Vor- und Nachteile einer Fortsetzung bzw. Beendigung der Ther. sind zu diskutieren.

17.10.7 Primär biliäre Cholangitis

Definition Die primär biliäre Cholangitis (PBC; alter Name: primär biliäre Cirrhose) ist eine chron. cholestatische Lebererkr. unklarer Ätiologie mit einer nicht eitrigen, destruierenden Entzündung der intrahepatischen Gallengänge.

Epidemiologie Weltweites Auftreten mit familiärer Häufung. Frauen sind neunmal häufiger als Männer betroffen. In aktuellen epidemiologischen Untersuchungen aus England und den USA wurde eine Prävalenz von 24–40/100.000 ermittelt, d. h. fast jede 1.000. Frau im Alter von 50 Jahren zeigte Hinweise auf eine PBC [Prince und James 2003].

Klinik

- Verlauf ohne Ther. über 10–20 Jahre i. d. R. langsam progredient mit Entwicklung einer Leberfibrose und -zirrhose und Auftreten von Komplikationen
- Pruritus steht typischerweise im Vordergrund der Symptomatik.
- Die Krankheit wird durch die Schwangerschaft wenig beeinflusst; ein i. d. R. transients Anstieg der Leberwerte nach der Entbindung ist häufig.

Diagnostik Wegweisend sind:

- Erhöhte Cholestaseparameter (GT, Bilirubin, Gallensäuren)
- Erhöhte IgM-Konzentrationen
- Antimitochondriale Auto-AK (AMA, PBC-spezifischer Subtyp M2 mit Spezifität gegen die Pyruvatdehydrogenase).

Therapie Ther. der Wahl ist die medikamentöse Behandlung mit UDCA (13–15 mg/kg KG/d). Eine Behandlung ist während der Schwangerschaft vertretbar, aber nicht zugelassen. Bisher wurden nur 5 Fälle publiziert, bei denen PBC-Pat. während der gesamten Schwangerschaft mit UDCA behandelt wurden, da es nach Absetzen der UDCA-Ther. zu einem Anstieg der Leberparameter kam; Komplikationen wurden nicht berichtet.

Symptomatische Ther. des Pruritus:

- Alternativen: Cholestyramin, Antihistaminika, Ondansetron (2 × 8 mg/d), Naloxon (2–3 × 0,4 mg/d), Phenobarbital (2–5 mg/kg KG/d) oder Rifampicin (2 × 150–300 mg/d)
 - Medikamentenspezifische NW und Einnahmehinweise beachten [Lammert, Marschall und Matern 2003]
 - **Cholestyramin** (Quantalan®): nicht resorbierbares Anionenaustauschharz, das Gallensäuren im Darm bindet. Wegen der gastrointestinalen NW (Obstipation) einschleichend beginnen (1–2 × 4–8 g/d). **Cave:** INR kontrollieren und ggf. Vitamin K parenteral substituieren. Die Resorption anderer Medikamente (fettlösliche Vitamine, UDCA, Schilddrüsenhormone, Diuretika) durch Cholestyramin beeinträchtigt, eine um 6–12 h versetzte Einnahme ist sinnvoll.

Prognose Maternales und fetales Outcome sind günstig. Bei 32 Pat. mit 50 Schwangerschaften hatten 91 % mind. eine erfolgreiche Lebendgeburt; 53% entwickelten neu Pruritus [Trivedi et al. 2014].

17.10.8 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Definition Die PSC ist eine seltene chron. cholestatische Lebererkr. mit fibrosierender und obliterierender Entzündung der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege.

Epidemiologie Prävalenz 0,5 : 10.000. Frauen : Männer = 1 : 2. Manifestation meist im jüngeren bis mittleren Lebensalter [Bayer et al. 2004].

Ätiologie und Pathophysiologie Für die Auslösung der PSC werden nicht zuletzt wegen der starken Assoziation (> 70 %) mit chron.-entzündlichen Darmerkr., v. a. der Colitis ulcerosa, bakterielle Antigene intestinaler Herkunft diskutiert.

Für eine Immunpathogenese sprechen das familiäre Auftreten sowie die Assoziation mit humanen Leukozytenantigenen und Autoimmunkrankheiten.

Klinik

- Die PSC wird durch die Ausbildung von Gallengangstenosen und -strikturen kompliziert, die zur Entstehung von Gallengensteinen und Cholangitiden führen können.
- Die Krankheit wird durch die Schwangerschaft i. d. R. nicht wesentlich beeinflusst. Im Verlauf von 25 Schwangerschaften bei 17 PSC-Pat. wurden keine Komplikationen beobachtet. Die Leberwerte stiegen bei 20 % der Schwangeren während und bei 32 % nach der Schwangerschaft an [Wellge et al. 2011]. Registerstudien weisen auf ein 3,6-fach erhöhtes Frühgeburtsrisiko, aber kein erhöhtes Risiko für Frühgeburten oder Fehlbildungen hin [Ludvigsson et al. 2014].

Diagnostik Die endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) ist bei nicht schwangeren Pat. das Verfahren der Wahl. Spezifische serologische Parameter existieren nicht.

Therapie Aufgrund der unsicheren Wirksamkeit von UDCA bei PSC und der nicht sicher ausgeschlossenen teratogenen Wirkungen von UDCA im 1. Trimenon wird die UDCA-Ther. bei PSC meist vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt.

Die symptomatische Behandlung des Pruritus und die Substitution fettlöslicher Vitamine erfolgen wie bei der PBC (▶ 17.10.7).

17.10.9 Wilson-Krankheit

Definition Seltene autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeicherkrankheit.

Epidemiologie Heterozygotenrate 1 : 100, Inzidenz 1 : 30.000.

Pathophysiologie Das bei Wilson-Pat. mutierte Gen ATP7B kodiert eine kupferbindende, kationentransportierende ATPase. Die Kupfer-ATPase ist im Golgi-Apparat der Hepatozyten lokalisiert und steuert sowohl den Kupfereinbau in Coeruloplasmin als auch die hepatobiliäre Kupfersekretion. Beim Morbus Wilson kommt es zur Überladung mit Kupfer, das über die Produktion freier Radikale eine Zellschädigung hervorruft.

Die häufigste Mutation in Europa ist H1069Q in Exon 14 (63 % der Pat.), insgesamt sind jedoch > 500 verschiedene Mutationen bekannt.

Klinik

- Bei 10–30 % ist die erste klinische Manifestation die chron.-aktive Hepatitis, die sich meist zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr entwickelt und ein fulminantes Leberversagen auslösen kann.
- Nach dem 20. Lebensjahr manifestiert sich die Wilson-Krankheit häufig mit neuropsychiatrischen Symptomen.
- Der klassische Kayser-Fleischer-Kornealring ist nur bei jedem 2. Pat. vorhanden.
- Unbehandelt kam es früher häufig zu einer Einschränkung der Fertilität.
- Die Krankheit verschlechtert sich durch die Schwangerschaft nicht.

Diagnostik

- **Labor:** Meist ist das freie Kupfer i. S. erhöht ($> 25 \mu\text{g/dl}$), das kupferbindende Serumprotein Coeruloplasmin vermindert ($< 20 \text{ mg/dl}$) und die Kupferausscheidung im 24-h-Urin erhöht ($> 40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).
- **Genetische Diagnostik:** Aufgrund der Vielzahl der Mutationen wird keine routinemäßige molekulargenetische Diagnostik durchgeführt.
- Wichtig ist, dass eine klinische, laborchemische und genetische Diagnostik bei Familienangehörigen veranlasst wird.

Therapie



Therapieprinzip

Kupfer mit Hilfe von Chelatbildnern (D-Penicillamin, Trientine, Zinkacetat) aus dem Organismus eliminieren und die weitere enterale Kupferaufnahme verhindern. Die Ther. ist kontinuierlich durchzuführen und lebenslang beizubehalten.

- Schwangere mit Wilson-Krankheit darauf hinweisen, dass die Chelatther. nicht abgebrochen werden darf, da unbehandelt ein hohes Abortrisiko und die Gefahr des fulminanten Leberversagens bestehen.
- Obwohl in Tierversuchen teratogene Wirkungen beschrieben sind, wurden unter D-Penicillamin-, Trientin- und Zinkacetatther. bei 153, 22 bzw. 27 Schwangerschaften nur 2 Fehl- und 3 Frühgeburten sowie bei 5 Kindern Fehlbildungen beschrieben [Roberts und Schilsky 2008; Sternlieb 2000].
- Unter der Vorstellung, dass die fetale Kollagensynthese und die Wundheilung gestört werden können, wird eine sorgfältig kontrollierte Dosisreduktion in der Schwangerschaft empfohlen [EASL 2012; Roberts und Schilsky 2008].

17.10.10 Hämochromatose

Definition Die Hämochromatose ist eine angeborene Eisenstoffwechselkrankheit, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Die Störung besteht in einer stark erhöhten intestinalen Eisenresorption, die bei fehlender Behandlung zu einer progressiven Eisenbeladung der parenchymatösen Zellen verschiedener Organe wie Leber, Pankreas, Herz, Hypophyse und Gelenken führt.

Ätiologie Die häufigste Form beruht auf einer homozygoten C282Y-Mutation im HFE-Gen. Daneben sind seltene, nicht-HFE-bedingte Mutationen bekannt.

Epidemiologie

- Homozygotenrate 1 : 200–1 : 400, Heterozygotenrate 1 : 8–1 : 20
- Prävalenz der manifesten Hämochromatose nur 1 : 4.000–1 : 10.000, da die phänotypische Ausprägung von Faktoren, die den Eisenmetabolismus modulieren (Alkoholkonsum, Nahrung, Menstruation), abhängig ist.

Pathophysiologie Bei der Hämochromatose ist der hepatische Eisensensor aufgrund einer Mutation des HFE-Gens nicht funktionsfähig. Daher werden die Eisen-transportproteine der Enterozyten induziert und vermehrt Eisen aus Makrophagen freigesetzt. Dies führt zu einer progressiven Eisenbeladung der parenchymatösen Zellen verschiedener Organe wie Leber, Pankreas, Herz, Hypophyse und Gelenke. Die Eisenüberladung führt zur Bildung freier Sauerstoffradikale, die durch Lipidperoxidation die Zellorganellen schädigen und die Fibrosierung stimulieren.

Klinik Das Vollbild der Krankheit beeinträchtigt erheblich die Struktur und Funktion der betroffenen Organe.

- Klassische Krankheitssymptome: Arthralgien, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, dilatative Kardiomyopathie
- Störungen der hypothalamisch-hypophysären Achse können zum sekundären Hypogonadismus führen. → Hämochromatose eine mögliche, jedoch seltene Ursache von Sterilität.

✓ Da Frauen durch den physiologisch erhöhten Eisenverlust meist erst in der Postmenopause erkranken, ist die Hämochromatose in der Schwangerschaft von untergeordneter Bedeutung.

Diagnostik

- **Labor:** Erhöhung des Ferritins über 200 µg/l bei Frauen plus Erhöhung der Transferrinsättigung > 45 % (Referenzbereich 15–40 %) spricht für das Vorliegen einer Hämochromatose.
- **Genetische Diagnostik:** Die häufigsten HFE-Mutationen sind der Austausch von Cystein durch Tyrosin an Aminosäureposition 282 (C282Y, Allelfrequenz 4 %) und der Austausch von Histidin durch Asparaginsäure an Position 63 (H63D, Allelfrequenz 15 %). 90 % der Hämochromatosepatienten haben eine homozygote C282Y-Mutation. Homozygote H63D-Träger und Patienten mit Compound-Heterozygotie (heterozygote C282Y-Mutation + heterozygote H63D-Mutation) erkranken i. d. R. nicht.

✓ Nicht alle C282Y-homozygoten Pat. entwickeln eine Eisenüberladung und Krankheitssymptome, sodass der Nachweis der HFE-Mutation nicht identisch mit der Diagnose einer Hämochromatose ist, sondern den Genträger nur als prädisponiert einstuft. Die Diagnose beruht auf der Kombination der Genotypisierung mit klinisch-chemischen und histologischen Befunden.

Therapie Aderlässe. Zielkriterium für die Aderlassbehandlung nicht schwangerer Pat. ist eine Reduktion des Serumferritinspiegels < 50 µg/l.

17.10.11 Leberzirrhose und portale Hypertension

Klassifikation

- Intrahepatische portale Hypertension:
 - Ursache: Leberzirrhose
 - Schwangerschaft aufgrund verminderter Fertilität und des höheren Lebensalters zirrhotischer Pat. selten.
- Prähepatische portale Hypertension:
 - Ursache z. B. Pfortaderthrombose
 - Leberfunktion und Fertilität können relativ gut erhalten sein, sodass Schwangerschaftskomplikationen seltener sind.
- Posthepatische portale Hypertension:
 - Ursache: Budd-Chiari-Sy.
 - Kann durch die Schwangerschaft ausgelöst oder wesentlich verschlechtert werden.

Pathophysiologie Bereits im 1. Trimenon kommt es physiologisch infolge einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einer Induktion spezifischer Wasserkanäle (Aquaporine) zu einer gesteigerten Natrium- und Wasserreten-

tion. Zusammen mit dem gesteigerten Herzzeitvolumen, einer peripheren Vasodilatation, dem gesteigerten intraabdominellen Druck und einer Kompression der V. cava inferior führen diese physiologischen Veränderungen v. a. im 2. Trimenon zu einer Zunahme der portalen Hypertension, sodass das Risiko der Aszitesbildung und der Varizenblutung steigt.

Klinik und Komplikationen

- Kompensierte Leberzirrhose: Schwangerschaft wird nicht negativ beeinflusst
- Dekompensierte Leberzirrhose: häufig Komplikationen
 - Varizenblutungen bei 18–64 %, v. a. im 3. Trimenon [Hammoud und Ibdah 2012; Sandhu und Sanyal 2003]
 - Leberversagen, hepatische Enzephalopathie
 - Spontane bakterielle Peritonitis
 - Peripartale Hämorrhagien.

Diagnostik

- **Gastroskopie:** Pat. mit portaler Hypertension sollten vor einer Schwangerschaft gastroskopiert werden, um Ösophagusvarizen auszuschließen.
- **(Doppler-)Sonografie des Abdomens:** mit Hilfe der Sonografie können die portokavalen Umgehungskreisläufe beurteilt und rupturgefährdete Milzarterienaneurysmen diagnostiziert werden.

Therapie Die zirrroseassoziierte Morbidität und Mortalität können durch eine adäquate Absenkung des Pfortaderdrucks vor der Schwangerschaft vermindert werden. Zur Vermeidung der Aszitesbildung empfiehlt sich die Gabe von Schleifen- diuretika (Furosemid).



Pat., die bereits eine Varizenblutung erlitten haben und deren Leberfunktion grenzwertig ist (MELD-Score > 10), sollten nicht schwanger werden.

Bei dekompensierter Leberzirrhose und Komplikationen ist aus kindlicher und maternaler Ind. ein Schwangerschaftsabbruch, der die hämodynamische Situation entlastet, zu diskutieren.



Prophylaxe von Varizenblutungen

- Bei ausgeprägten Varizen Fortführung der Ther. mit dem nicht selektiven Beta-blocker Propranolol unter engmaschigem Monitoring.
- Zur Blutungsprophylaxe steht die Varizenbandligatur zur Verfügung, die bereits vor der Schwangerschaft durchgeführt werden sollte.
- Die Anlage eines transjugulären intrahepatischen Stent-Shunts (TIPS) in der Schwangerschaft ist Notfällen vorbehalten.

Prognose

- Lebendgeburten: 58 %; Frühgeburten: 64 % (18 % vor 30. SSW)
- Fehlgeburten: 19 %; intrauteriner Fruchttod: 6 %
- Maternale Komplikationen: 10 %; maternale Mortalität: 3 % (8 % bei MELD > 10, bis zu 69 % bei Komplikationen).

17.10.12 Schwangerschaft nach Lebertransplantation

Epidemiologie Bei langfristiger Lebensperspektive und guter Leberfunktion stellt sich für junge Frauen in zunehmendem Maße die Frage, ob eine Lebertransplanta-

tion eine Schwangerschaft mit einem kalkulierbaren Risiko zulässt [Westbrook et al. 2015].

Pathophysiologie

- Etwa 50 % der Pat. mit chron. Lebererkr. im gebärfähigen Alter haben eine Amenorrhö, bei den meisten normalisieren sich die Geschlechtsfunktionen innerhalb des ersten Jahres nach einer erfolgreichen Lebertransplantation.
- Es sollte eine stabile Transplantatfunktion vorliegen und ein zeitlicher Abstand von mindestens 12 Mon. zur Lebertransplantation eingehalten werden, da die Pat. dann keine Steroide mehr erhält und das Risiko einer CMV-Infektion abnimmt [Riely 2001].
- Bei einer hereditären Leberkrankheit ist eine genetische Beratung der Pat. vor der Schwangerschaft sinnvoll.
- Bei einer chron. Hepatitis C (regelmäßige Reinfektion des Transplantats) ist eine antivirale Ther. vor der Schwangerschaft indiziert.

Diagnostik

- Zu Beginn der Schwangerschaft:
 - Serologisch-infektiologische Screening-Untersuchungen auf Röteln, Parainfluenza, Herpes simplex, Hepatitis (A, B, C), Zytomegalie, Toxoplasmose und Lues
 - Vaginale Abstriche
- Klinisch-chemische Untersuchungen wie Leberenzyme, Nierenwerte, Blutbild, Gerinnung und Urinstatus sowie Spiegelbestimmungen der Immunsuppressiva in den ersten Mon. 14-tägig und ab der 29. SSW wöchentlich (► Abb. 17.13)
- Sonografische Kontrollen alle 1–3 Mon.
- Leberbiopsie, falls die Leberenzyme auf das Doppelte der Norm ansteigen.

Therapie

- Kontrazeption: Zunächst sind mechanische Mittel zu empfehlen; orale Kontrazeptiva können nach Ablauf des ersten Jahres eingesetzt werden, wobei die Spiegel der Immunsuppressiva zu beachten sind.

✓ Lebertransplantierte Pat. sollten im 1. Jahr nach Transplantation nicht schwanger werden [Riely 2001].

- **Immunsuppression:**
 - Immunsuppressive Ther. im Fall einer Schwangerschaft fortführen
 - Ciclosporin A, Tacrolimus oder Azathioprin: Nach den bisherigen Erfahrungen treten kindliche Anomalien und Aborte nicht signifikant häufiger auf.
 - Ciclosporin A und Tacrolimus können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und hypertensiven Blutdruckwerten führen.
 - Glukokortikoide und Tacrolimus begünstigen die Entwicklung eines Diabetes mellitus.
 - Mycophenolatmofetil und Sirolimus: Zum Einsatz in der Schwangerschaft liegen unzureichende Informationen vor.

Geburtshilfliches Vorgehen

- **Entbindung:**
 - Nach Möglichkeit vaginale Entbindung anstreben
 - Sectiofrequenz liegt mit 29–42 % deutlich höher als bei nicht transplantierten Frauen [Blume et al. 2013; Westbrook et al. 2015].

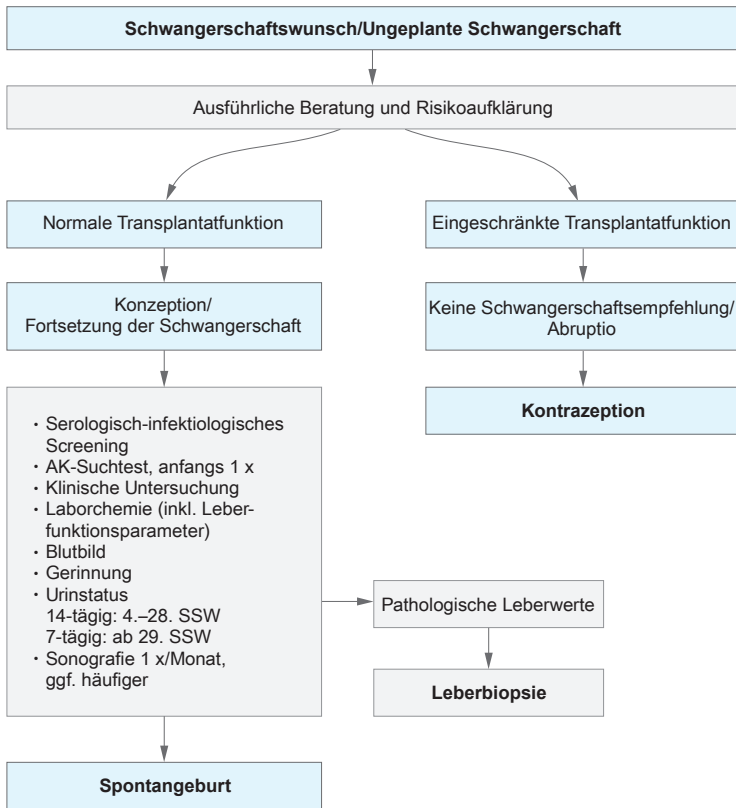


Abb. 17.13 Schwangerschaftswunsch nach Lebertransplantation [L157]

- Antibiotikaprophylaxe allgemein empfohlen.
- Bei Herpes-simplex-Läsionen (▶ 18.1.1) Sectio indiziert.
- **Stillen:** Neugeborene werden wegen des Übergangs von Ciclosporin A oder Tacrolimus in die Muttermilch i. d. R. nicht gestillt.

Komplikationen

■ Maternale Komplikationen:

- Gestationshypertonus: am häufigsten (Inzidenz 19–45 %). Evtl. mit Nierenfunktionsstörungen oder einer Präeklampsie (6–22 %) vorausgehend [Blume et al. 2013; Degli Esposti 2014; Westbrook et al. 2015]
- Leberfunktionsverschlechterungen: selten; die Wahrscheinlichkeit einer Rejektion nicht erhöht

■ Kindliche Komplikationen:

- Inzidenz von Wachstumsretardierungen und niedrigem Geburtsgewicht bis 30 %
- Frühgeburtlichkeit (13–39 %) und ggf. fetale Mortalität (6 %) gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht [Degli Esposti 2014].

17.10.13 Gallensteine

Epidemiologie

- Die Cholelithiasis ist auch in der Schwangerschaft die häufigste Krankheit der Gallenwege (5 % aller Schwangeren) [Ko et al. 2005].
- Die Inzidenz gallensteinassoziierten Komplikationen während der Schwangerschaft liegt unter 1 %, jedoch werden die Pat. häufiger im 1. Jahr p. p. symptomatisch.
- Die Häufigkeit einer Cholezystektomie in graviditate beträgt 0,03–0,08 % (zweithäufigste Ursache nichtgeburtshilflicher chirurgischer Eingriffe in der Schwangerschaft nach der Appendektomie).

Pathophysiologie Die Gravidität hat einen fördernden Einfluss auf die Entstehung von Gallensteinen. Unter den steigenden Östrogenkonzentrationen kommt es zu einer gesteigerten hepatischen Cholesterinsekretion. Die Gallensteinbildung in der Schwangerschaft wird zudem durch die gestageninduzierte Relaxation der glatten Muskulatur der Gallenblase begünstigt. Sonografische Studien zeigen bei Schwangeren im 2. und 3. Trimenon eine Zunahme der Nüchtern- und der Residualvolumina der Gallenblase nach Reizmahlzeit oder Cholezystokinin. Eine besondere Bedeutung besitzt der Gallenblasen-Sludge, der bei 5 % der Schwangeren sonografisch nachgewiesen wird [Ko et al. 2005].

Als genetischer Risikofaktor der Steinbildung wurde zudem das ABCB4-Gen des kanalikulären Phospholipid-Transportproteins der Leber identifiziert (▶ 17.10.1).

Klinik Die Symptome der Gallenwegserkr. bei Schwangeren entsprechen denen Nichtschwangerer.

- Treten am häufigsten nach dem 1. Trimenon auf
- Charakteristische Symptome für Gallenblasensteine sind Gallenkoliken von mehr als 15 Min. Dauer im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die durch einen Verschluss des Ductus cysticus verursacht werden und in deren Verlauf es zur akuten Cholezystitis kommen kann.

Diagnostik

- **Abdomen-Sonografie:** Sensitivität von 84–97 % und Spezifität von 95–99 % für Gallenblasensteine.
- **Labor:**
 - Bei akuter Cholezystitis sind die Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) erhöht.
 - Bei Störung des Galleabflusses Anstieg von Bilirubin und γ -GT.

Differenzialdiagnosen

- **Appendizitis:** Bei rechtsseitigen Oberbauchschmerzen kann infolge der Verlagerung der Abdominalorgane in der Schwangerschaft die Abgrenzung von der 10-mal häufigeren Appendizitis schwierig sein.
- **HELLP-Sy.:** Wird durch die typische laborchemische Konstellation abgegrenzt (▶ 17.2.2).

Therapie

- **Konservative Therapie:**
 - Mit Nahrungskarenz, parenteraler Flüssigkeitszufuhr, Spasmolyse (z. B. Butylscopolamin), Analgetika (z. B. Pentazocin) und Antibiotika (z. B. Ampicillin) ist die akute Cholezystitis bei 55–85 % der Schwangeren konservativ beherrschbar.

- Bei konservativem Vorgehen werden rezidivierende Symptome von bis zu 92 % im 1. Trimenon und bis zu 44 % im 3. Trimenon beobachtet.
- Gallensäurenther.: nicht indiziert
- **Cholezystektomie:** In jedem Trimenon kann bei dringlicher Ind. eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt werden.
 - Keine erhöhte maternale Mortalität, 1,7 % Spontanaborte und 3,9 % Frühgeburten [Hammoud und Ibdah 2012]
 - Pat., die bereits im 1. Trimenon symptomatisch geworden sind, sollten wegen der Rezidivgefahr früh elektiv operiert werden.
 - **Voraussetzungen:** intraabdomineller Druck maximal 15 mmHg, intraop. CO₂-Monitoring
- **ERC:** Extrahepatische Gallengangverschlüsse durch Cholelithiasiskonkremente werden auch in der Gravidität primär durch eine endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) mit Papillotomie und Steinextraktion therapiert.



Die erforderliche Verwendung von Röntgenstrahlen ist bei strenger Indikationsstellung auch im 1. Trimenon keine KI [Baillie et al. 1990; Tham et al. 2003].

17.11 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Ioannis Mylonas und Franz Kainer

Definition Enteritis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa sind die beiden wichtigsten Formen der chron.-entzündlichen Darmerkr. Das klinische Bild ist durch akute und chron., meist in Schüben verlaufende destruierende Entzündungen der intestinalen Schleimhaut gekennzeichnet. Der chron. Krankheitsverlauf beinhaltet eine Vielzahl von Komplikationen und ist individuell nicht vorhersehbar.

- **Enteritis regionalis Crohn** (Enteritis regionalis Crohn, Ileitis terminalis): unspezifische granulomatöse diskontinuierlich segmental auftretende Entzündung auch der tiefen Wandschichten des gesamten Gastrointestinaltrakts mit Lokalisation im terminalen Ileum (30–60 %), proximalen Kolon (10–30 %) oder an beiden Lokalisationen (10–20 %).
- **Colitis ulcerosa:** Diffuse, chron. Entzündung mit kontinuierlicher Ausbreitung und Ausbildung von Ulzerationen der oberflächlichen Kolonschleimhaut meist mit Ulzerationen und dazwischen gelegenen Schleimhautinseln (Pseudopolypen). Häufig vom distalen Rektum ausgehend (ca. 85 %).

Epidemiologie Von chron.-entzündlichen Darmerkr. betroffene Pat. befinden sich vorwiegend im fertilen Alter mit einem Altersgipfel der Erstdiagnose für beide Geschlechter zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt.


- **Inzidenz:**
 - Enteritis regionalis Crohn: 2,7–6,0 Neuerkr. pro 100.000
 - Colitis ulcerosa: 5,1–15,1 Neuerkr. pro 100.000
- **Prävalenz:** In Westeuropa und den USA bei ca. 100–200/100.000 [Duerr 2003].

Ätiologie Die Ätiologie ist noch weitgehend unbekannt. Folgende Faktoren werden als Ursachen von chron.-entzündlichen Darmerkr. diskutiert.

- **Familiäre Häufung** (erbliche Veranlagung): In 11,2 % der Patienten mit Enteritis regionalis Crohn bzw. in 4,3 % der Pat. mit Colitis ulcerosa können weitere Verwandte an einer chron.-entzündlichen Darmerkr. leiden. Obwohl bei eineiigen Mehrlingen eine Konkordanz für die Entwicklung des Enteritis regionalis

Crohn von 86 % beobachtet werden konnte, stellen chron.-entzündliche Darmerkr. keine klassische vererbte Erkr. dar [Duerr 1996]. Es konnte bisher kein sicherer genetischer Marker für eine mögliche Entwicklung von Enteritis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa festgestellt werden. Vielmehr scheint eine multifaktorielle polygene Vererbung stattzufinden. Das Risiko für nahe Verwandte beträgt nach Schätzungen [Orchard et al. 2000]:

- Enteritis regionalis Crohn: 30-fach erhöhtes Risiko für Geschwister, 13-fach erhöhtes Risiko für weitere Verwandte
- Colitis ulcerosa: 8- bis 15-fach erhöhtes Risiko für Verwandte.

 Trotz des erhöhten Wiederholungsrisikos für Kinder von erkrankten Eltern nicht zur Kinderlosigkeit raten, da rechtzeitig diagnostizierte chron.-entzündliche Darmerkr. im Allgemeinen gut behandelbar sind.

- **Ernährungsfaktoren:** Eine erhöhte Nahrungsaufnahme von raffinierten Kohlenhydraten wie Süßigkeiten wird für die Entstehung vom Enteritis regionalis Crohn verantwortlich gemacht.
- **Störungen des Immunsystems:** Autoimmunmechanismen, wie Immunreaktivität gegen die eigene Darmflora sowie Bildung von Auto-AK (z. B. antineutrophile zytoplasmatische AK = pANCA). Eine Assoziation mit Histokompatibilitätsantigenen, z. B. HLA-DR2 Klasse II, ist nachgewiesen.
- **Infektionen:** Beim Enteritis regionalis Crohn wurde in den letzten Jahrzehnten häufig eine infektiöse Genese der Erkr. angenommen, wobei Infektionen mit Masernviren oder *M. paratuberculosis* diskutiert wurden. Erreger können als Schubauslöser eine Rolle spielen.
- **Psychosomatische Ursachen:** Konfliktsituationen und Stress.

Pathophysiologie Die Pathophysiologie der chron.-entzündlichen Darmerkr. ist noch weitgehend unbekannt.

Enteritis regionalis Crohn: Als primärer pathophysiologischer Mechanismus wird angenommen, dass bakterielle Antigene eine Aktivierung von T-Lymphozyten induzieren, die eine erhöhte lokale Produktion von Zytokinen verursacht. Es kommt zu einer kontinuierlichen Aktivierung des Schleimhautimmunsystems, was schließlich zur Destruktion des Darmgewebes führt. Mikroskopisch lässt sich eine transmurale Entzündung aller Wandabschnitte der segmental betroffenen Darmabschnitte beobachten. Die Darmwand ist ödematös und fibrotisch verändert mit einer vermehrten Bindegewebs- und Narbenbildung mit der Ausbildung von Stenosen. Epitheloidzellgranulome (60 %), die auf eine Beteiligung von T-Lymphozyten hindeuten, sowie mehrkernige Riesenzellen sind in der Darmwand und in regionalen Lymphknoten nachzuweisen. Des Weiteren können sekundäre Ulzerationen, Fissuren und Fistelbildungen sowie Hyperplasie der Lymphknoten (70 %) mit Lymphangiektasien und aphthenähnlichen Tumoren vorkommen.

Colitis ulcerosa: Die im Darm vorhandenen Immunzellen reagieren auf luminale Bestandteile in unkontrollierter Weise und setzen eine Vielzahl von Mediatoren, Zytokinen und Chemokinen frei. Diese führen zur Attraktion von Neutrophilen und Makrophagen, die wiederum eine Vielzahl von weiteren Molekülen produzieren (u. a. Prostaglandine, Leukotriene u. Ä.), die wiederum zur Zerstörung der intestinalen Epithelzellen führen. Interessanterweise ist ebenfalls eine Assoziation der Erkr. und der Aktivität während der Schwangerschaft mit bestimmten Histokompatibilitätsantigenen, z. B. HLA-DR2 Klasse II, nachgewiesen worden. Es kommt

häufig zum Auftreten von Auto-AK (z. B. antineutrophile zytoplasmatische AK – pANCA), die im Serum nachweisbar sind.

- Im frischen Stadium der Erkr. zeigt sich die Schleimhaut entzündlich, ödematös und hyperämisch verändert und es treten Kontaktblutungen auf. Kleine Ulzerationen und eine path. Gefäßzeichnung sind ebenfalls erkennbar.
- Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich rezidivierende Ulzerationen mit einer Zerstörung von Mukosa und Submukosa sowie dem Verlust der normalen Faltenstruktur. Die Kryptenepithelien werden geschädigt und es kommt zu einer Ausbreitung des Infiltrats in das Kryptenlumen und der Bildung von Kryptenabszessen.

Klassifikation Die Unterteilung von chron.-entzündlichen Darmerkr. bei schwangeren Pat. erfolgt primär zur prognostischen Einschätzung des Schwangerschaftsverlaufs [Abramson, Jankelson und Milner 1951] als inaktiv oder aktiv bei Konzeption.

- **Enteritis regionalis Crohn:** Für die Aktivität und die Definition der Remission wurde bis vor einigen Jahren der Aktivitätsindex nach Best [Best et al. 1978] genutzt. Heute wird die Erkrankungsaktivität des Enteritis regionalis Crohn entsprechend dem ECCO-Konsensus und der Montreal-Klassifikation eingeteilt (► Tab. 17.28).
- **Colitis ulcerosa:** Einteilung der Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa entsprechend dem ECCO-Konsensus und der Montreal-Klassifikation [Stange et al. 2008] (► Tab. 17.29)
 - Für den Verlauf in der Schwangerschaft ist eine weitergehende Einschätzung der Aktivität von klinischem Nutzen [Nielsen, Vainer und Rask-Madsen 2001; Nielsen et al. 1983]: inaktiv, wenig aktiv, moderat aktiv, aktiv.
 - Für die Prognose ist folgende Differenzierung von Bedeutung [Flehsig, Richter und Seidel 1989]: fulminant-toxische Form (5–15 %), chron.-intermittierende Form (50–60 %), chron.-kontinuierliche Form (10–25 %).

Tab. 17.28 Erkrankungsaktivität des Enteritis regionalis Crohn entsprechend dem ECCO-Konsensus und der Montreal-Klassifikation [Stange et al. 2006]

Einteilung	Manifestationen
Leicht	Gefähigte Patienten, die eine orale Nahrungsaufnahme tolerieren Keine Zeichen einer Dehydratation Keine systemische Beteiligung Keine abdominale Schmerzen oder Raumforderung Ileus beziehungsweise > 10 % Gewichtsverlust mit meist erhöhtem CRP
Mittelschwer	Intermittierendes Erbrechen Gewichtsverlust von > 10 % Fehlendes Ansprechen auf medikamentöse Behandlung eines leichten Enteritis regionalis Crohns oder Schmerzhafte Raumforderung Kein Ileus C-reaktives Protein (CRP) erhöht
Schwer	Kachexie mit Body-Maß-Index (BMI) < 18 oder Ileus oder Abszess Anhaltende Symptome trotz intensiver Behandlung CRP-Erhöhung

Tab. 17.29 Erkrankungsaktivität der Colitis ulcerosa entsprechend dem ECCO-Konsensus und der Montreal-Klassifikation [Stange et al. 2008]

Einteilung	Stuhlgang	Weitere Manifestationen
Leicht (S1)	Bis zu 4 eventuell blutige Stuhlgänge täglich	Puls, Temperatur, Hämoglobin und Blut-senkungsreaktion (BSG) normal
Mittelschwer (S2)	4–6 blutige Stühle täglich	Keine Zeichen einer systemischen Beteiligung
Schwer (S3)	> 6 blutige Stuhlgänge täglich	Zeichen der systemischen Beteiligung wie: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur > 37,5 °C oder • Herzfrequenz > 90/Min. oder • Hämoglobin < 10,5 g/dl oder • BSG > 30 mm in der ersten Stunde
Remission (So)	Nicht mehr als 3 Stühle/d, keine Blutbeimengungen oder vermehrter Stuhl drang	

Klinik

Enteritis regionalis Crohn: kann im Gegensatz zur Colitis ulcerosa im gesamten Intestinum vom Ösophagus bis zum Rektum auftreten und ist durch eine segmentale diskontinuierliche Entzündungen gekennzeichnet.

- Lokalisation: terminales Ileum (30–60 %), Kolon (10–30 %), an beiden Lokalisationen (10–20 %)
- Primäre Symptome: Abdominalschmerzen im rechten Unterbauch, lang andauernde Durchfälle (meist ohne Blut), Flatulenz, kolikartige Schmerzen, perianale Fisteln, leicht erhöhte Körpertemperatur, evtl. druckdolente tastbare Resistenz

Colitis ulcerosa: Das klinische Bild ist durch akute und chron., meist in Schüben verlaufende destruierende Entzündungen der intestinalen Schleimhaut gekennzeichnet. Eine nur auf den Dickdarm beschränkte Entzündung ist typisch für die Colitis ulcerosa.

- Primäre Symptome: schleimig-blutige Diarrhöen, Tenesmen, Bauchschmerzen, v. a. im linken Unterbauch, Gewichtsabnahme, Fieber, Leukozytose
- Extraintestinale Symptome (Erythema nodosum, Arthritis, Uveitis)
- Die blande Kolitis tritt meist als Proktitis auf. Im Gegensatz dazu zeigt die fulminant-toxische Kolitis (generalisierter Kolonbefall) ein septisches Krankheitsbild mit massiven Durchfällen (2–3/h), Dehydratation, hypovolämischem Schock, Elektrolytentgleisung.

Diagnostik ▶ 17.22.



Enteritis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa weisen viele Ähnlichkeiten mit anderen Erkr. auf (▶ Tab. 17.31), deshalb muss eine genaue Diagnostik durchgeführt werden. Klinische, paraklinische, endoskopische, histopath. und radiologische Befunde spielen eine entscheidende Rolle in der Diagnosefindung (▶ Tab. 17.30). Allerdings bestehen bei schwangeren Pat. Einschränkungen in den diagnostischen Verfahren.

Tab. 17.30 Diagnose des Enteritis regionalis Crohn und der Colitis ulcerosa

	Symptome/Erscheinung	Enteritis regionalis Crohn	Colitis ulcerosa
Klinisch	Hämatochezie	±	+
	Abgang von Blut und Schleim	±	+
	Dünndarmbefall	+	– (außer bei „backwash ileitis“)
	Befall des oberen GI-Trakts	+	Nein
	Abdominelle Raumforderung	± (manchmal im rechten unteren Quadranten)	±
	Extraintestinale Manifestationen	+	+
	Dünndarmileus	+	±
	Kolonobstruktion	+	±
Biochemisch	Perianale Fisteln	+	–
	ANCA-positiv	±	+
Histopathologie	ASCA-positiv	+	±
	Transmurale Entzündung der Mukosa	+	–
	Gestörte Kryptenarchitektur	±	+
	Kryptitis und Kryptenabszesse	+	+
Endoskopie	Fissuren	+	–
	Ileumbefall	+	–
	Rektumbefall	±	+
	Kontinuierlicher Befall	±	+
	Symmetrischer Befall	±	+
	Aphthen	+	–
	Einzelne Ulzera	+	±
	Lineare Ulzera	+	±
	Tiefe Ulzera	+	±
	Granulierung	±	+
Erhöhte Verletzlichkeit	±	+	

+ = häufig; ± = selten; – = nie

Anamnese und körperliche Untersuchung:

- Leitsymptome der Colitis ulcerosa sind kleinvolumige blutig-schleimige Durchfälle.
- Bei ca. 50–60 % der Pat. mit Enteritis regionalis Crohn oder Colitis ulcerosa bestehen extraintestinale Manifestationen.
- Mögliche intestinale Komplikationen schließen u. a. einen mechanischen Ileus, ein Malabsorptionssyndrom, Fisteln und Abszesse mit ein.

Serologie und Stuhlkultur

- Bestimmung der Entzündungsaktivität:
 - Blutbild: Hb, Hkt, Leukozyten- und Thrombozytenzahl
 - CRP
 - Ziel: Aktivitätseinschätzung, Frage nach infektiösen Komplikationen und Mangelerscheinungen
- **Bakteriologische Stuhluntersuchung:** Sowohl initial als auch bei Verschlechterung der Krankheitsaktivität indiziert. Ggf. bei klinischem Verdacht ergänzende mikrobiologische Untersuchungen in Serum und Stuhl oder Biopsien
- **Serologische Marker:**
 - pANCA werden bei ca. 50–80 % der Pat. mit Colitis ulcerosa gefunden.
 - Enteritis regionalis Crohn mit AK gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) assoziiert. ASCA finden sich auch bei etwa 20 % der gesunden Verwandten 1. Grades von Pat. mit Enteritis regionalis Crohn, was darauf hinweist, dass es sich möglicherweise um einen genetisch determinierten subklinischen Marker handelt.

! Klinischer Nutzen dieser Parameter noch weitgehend unklar.

Endoskopische Diagnostik: Zur Initialdiagnostik gehören bei V. a. eine chron.-entzündliche Darmerkr. eine Sigmoidoskopie und Ileokoloskopie mit Segmentbiopsien, wobei Biopsiematerial auch aus unauffällig erscheinender Schleimhaut entnommen wird. Der endoskopische Befund und die Verteilung der Läsionen erlauben oft eine diagnostische Zuordnung.

Obwohl es nur geringe Daten über Koloskopie und Schwangerschaft gibt, sollte dieser Eingriff doch weitgehend vermieden werden [Capell et al. 1996].

Histologie und Pathologie: Sowohl bei der Colitis ulcerosa als auch beim Enteritis regionalis Crohn können extraintestinale Entzündungsreaktionen vorkommen, z. B. Pyoderma gangraenosum.

- Enteritis regionalis Crohn: Histologisch dominieren aphthoide Läsionen, transmural Entzündungszellen (v. a. Makrophagen und CD4+-T-Zellen). Seltener epitheloidzellige Granulome
- Colitis ulcerosa: Infiltrationen charakteristischerweise auf die Mukosa und Submukosa beschränkt.

Sonografie und radiologische Untersuchung: Die konventionelle transabdominale Sonografie ist sowohl in der initialen als auch in der Verlaufsdagnostik chron.-entzündlicher Darmerkr. von Bedeutung. Sie erlaubt die Beurteilung der Darmwanddicke und der Länge des Darmbefalls im Rahmen von entzündlichen Prozessen, andererseits die Entdeckung von Komplikationen (z. B. Abszesse, Gallensteine und Nierensteine).

In der Schwangerschaft:

- Röntgenuntersuchungen vermeiden
- Allerdings das Risiko für den Fetus gegen die Notwendigkeit einer Abdomenaufnahme (z. B. der Diagnose eines toxischen Megakolons) abwägen.
- CT-Untersuchungen sollten nur zur Erkennung von Komplikationen bei Enteritis regionalis Crohn gemacht werden
- MRT-Untersuchungen nicht kontraindiziert.

Differenzialdiagnosen ▶ Tab. 17.31.

Tab. 17.31 Differenzialdiagnosen der chron.-entzündlicher Darmerkr.		
Chron.-entzündliche Darmerkr.	<ul style="list-style-type: none"> • Enteritis regionalis Crohn • Colitis ulcerosa • Colitis indeterminata 	
Darminfektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Salmonellen • Campylobacter • Yersinia • Shigellen 	<ul style="list-style-type: none"> • C. difficile • E. coli • Amöben • Zytomegalievirus (CMV)
Unspezifische Entzündungen	<ul style="list-style-type: none"> • Divertikulitis • Eosinophile Enterokolitis • Behçet-Krankheit • Ciclosporin • Penicillamin 	
Vaskuläre Schäden	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische Vaskulitiden • Ischämische Kolitis • Strahlenkolitis 	
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> • Karzinome • Lymphome 	

Therapie

Therapeutische Strategie: Die primären Behandlungsziele beider Erkr. sind einerseits die rasche Induktion einer Remission (möglichst ohne Glukokortikoide) und andererseits die Prävention von Erkrankungs- und Therapiekomplikationen. Mittlerweile gibt es zahlreiche Therapieoptionen für beide Erkr. (▶ Tab. 17.32).

Tab. 17.32 Ther. Maßnahmen bei chron.-entzündlichen Darmerkr. [Baumgart und Sandborn 2007; Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014]

Maßnahme	Enteritis regionalis Crohn	Colitis ulcerosa
Medikamente		
Adalimumab (s. c.)	+	–
Azathioprin (oral)	+	+
Balsalazid	–	+
Budesonid (oral)	+	+
Ciclosporin (i. v.)	–	+
Cortison oral	–	+
Certolizumab (i. v.)	+	+
Prednisolon (i. v.)	+	+

Tab. 17.32 Ther. Maßnahmen bei chron.-entzündlichen Darmerkr. [Baumgart und Sandborn 2007; Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014] (Forts.)

Maßnahme	Enteritis regionalis Crohn	Colitis ulcerosa
Medikamente		
Golimumab (i.v.)	–	+
Prednisolon (oral)	+	+
Hydrocortison (Einläufe)	–	+
Infliximab (i. v.)	+	+
6-Mercaptopurin (oral)	+	–
Mesalazin (Einläufe)	–	+
Mesalazin (oral)	+	+
Mesalazin (Suppositorien)	–	+
Methotrexat (i. m.)	+	–
Metronidazol (oral)	+	–
Olsalazin	–	+
Sulfasalazin (oral)	+	+
Tacrolimus (oral)	–	+
Vedolizumab (i.v.)	+	+
Operation		
Kurative Darmresektion	–	+
Resektion	+	–
Beseitigung von Komplikationen	+	±
Andere Maßnahmen		
Ernährung	+	–
Substitution	+	(+)
Symptomatische Ther.	±	+
Psychother.	±	±
+ = indiziert; ± = möglich/zu erwägen; – = nicht indiziert		

Bezüglich der Medikamentenwahl und des jeweiligen Behandlungszeitpunkts besteht Uneinigkeit. Einige Fachgesellschaften favorisieren ein Stufenschema, das derzeit stark diskutiert und sogar angezweifelt wird. Hinzu kommen neue Medikamente (z. B. TNF- α -Antagonisten), welche die ther. Optionen sowohl für Enteritis regionalis Crohn (▶ Tab. 17.33) als auch Colitis ulcerosa (▶ Tab. 17.34) erweitern.

Tab. 17.33 Medikamentöse Therapieoptionen bei Enteritis regionalis Crohn [Baumgart und Sandborn 2007; Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014]

Medikament	Leichter bis mittelschwerer Enteritis regionalis Crohn		Schwerer Enteritis regionalis Crohn		Perianales Fistelleiden		Postop. Remissionserhaltung	FDA-Kategorien für die Schwangerschaft
	Induktion	Erhaltung	Induktion	Erhaltung	Induktion	Erhaltung		
Adalimumab (s. c.)			+	+	+*	+*		B
Azathioprin (oral)	-	-	-	+	-	+	+	D
Budesonid (oral)	+	-		+			-	C
Infliximab (i. v.)			+	+	+	+		B
6-Mercaptopurin (oral)	-	-	-	+	-	+	+	D
Mesalazin (oral)	-	-					-	B
Methotrexat (i. m.)			+	+				X
Methylprednisolon (oral)	+	-	+	-				C
Metronidazol (oral)	-				+		-	B
Prednisolon (i. v.)			+					C
Prednisolon (oral)	+	-	+	-			-	C
Sulfasalazin (oral)	+	-					-	B

* in Subgruppenanalyse; + = indiziert; - = nicht indiziert

Tab. 17.34 Medikamentöse Therapieoptionen bei Colitis ulcerosa [Baumgart und Sandborn 2007; Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014]

Medikament	Leichte bis mittelschwere Colitis ulcerosa		Refraktäre Colitis ulcerosa	Schwere Colitis ulcerosa	Remissionserhaltung		FDA-Kategorien für die Schwangerschaft
	Distal	Extensiv			Distal	Extensiv	
Azathioprin (oral)	-	-	+	-	+	+	D
Balsalazid	+	+	+	-	+	+	B
Budesonid (Einläufe)	+	-	+	+	-	-	C
Ciclosporin (i. v.)	-	-	-	+	-	-	C
Glukokortikoide (Cortison oral)	+	+	+	-	-	-	C
Glukokortikoide (Prednisolon i. v.)	-	-	+	+	-	-	C
Glukokortikoide (Prednisolon oral)	+	+	+	-	-	-	C
Hydrocortison (Einläufe)	+	-	+	+	-	-	C
Infliximab (i. v.)	+	+	+	+	+	+	B
Mesalazin (Einläufe)	+	+	+	-	+	-	B
Mesalazin (oral)	+	+	+	-	+	+	B
Mesalazin (Suppositorien)	+	-	+	-	+	-	B
Olsalazin	-	-	-	-	+	+	C
Sulfasalazin (oral)	+	+	+	-	+	+	B
Tacrolimus (oral)	-	-	-	+	-	-	C

* ergänzende Ther.; + = indiziert; - = nicht indiziert

Während einer Schwangerschaft besteht zusätzlich die Befürchtung, durch die medikamentöse Ther. eine fetale Schädigung bzw. geburtshilfliche Komplikationen zu verursachen. Aus diesem Grunde sollten vorrangig Medikamente genutzt werden, bei denen bereits seit längerer Zeit Erfahrung in Bezug auf die Schwangerschaft besteht und ein mögliches Schädigungspotenzial für das ungeborene Kind als gering einzuschätzen ist.

Besonderheiten in der Schwangerschaft: Sulfasalazin und Glukokortikoide können während der Schwangerschaft entsprechend dem Indikationsbereich eingesetzt werden.

- Eine bestehende Kortikosteroid- und/oder Sulfasalazinther. nicht unterbrechen
- Neben den „klassischen“ Kortisonformen stehen auch „moderne“ lipophile Kortisonpräparate (z. B. Beclomethason, Dipropionat, Budesonid) zur Verfügung, die sich durch hohe lokale Wirkungsaktivität und niedrige systemische Bioverfügbarkeit auszeichnen.
- Eine notwendige Antibiotikather. mit Perenterol (600–800 mg/d) kombinieren, um eine Schädigung der Darmflora zu vermeiden
- Bei akuten Blutungen wird die adjuvante Applikation von Faktor XIII empfohlen.

Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen in der Schwangerschaft

[Alstead 2003; Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Lamah und Scott 2002; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014]:

- First-line-Ther.: 5-ASA, Sulfasalazin, Glukokortikoide
- Second-line-Ther.: 6-Mercaptopurin, Azathioprin [Francella et al. 2003], Ciclosporin [Ferrerio et al. 2003], Metronidazol [Alstead et al. 2001 und 2003]
- Zusätzliche Ther.:
 - Unfraktioniertes Heparin 2 × 10.000 E/d [Prajapati et al. 2002]
 - Folsäure-Supplementation 5 mg/d in der gesamten Schwangerschaft.

Medikamente in der Schwangerschaft

Sulfasalazin-5-Aminosalizylsäure: Im Sulfasalazin sind 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) und Sulphapyridin (SP) durch eine Azobrücke verbunden. Nach oraler Applikation werden 30 % im Dünndarm resorbiert, während 60 % den Dünndarm passieren und im Dickdarm durch Bakterien in die Bestandteile 5-ASA und SP aufgespalten werden. SP wird über die Kolonschleimhaut resorbiert und über die Nieren ausgeschieden. 5-ASA wird nicht absorbiert und ist für den ther. Effekt im distalen Kolon und Ileum verantwortlich. SP übernimmt die Aufgabe des Carriers für 5-ASA.

In Entwicklung befinden sich Präparate ohne SP. Einer der ersten Vertreter ist das Mesalazin, es sollte gegenwärtig bei Sulfasalazin-Unverträglichkeit eingesetzt werden. Sulphapyridin passiert die Plazenta; die nachgewiesenen Konzentrationen im maternalen und Nabelschnurserum sind ähnlich. Aufgrund der geringen SP-Konzentrationen im fetalen Nabelschnurserum ist eine für Sulfonamide bekannte Freisetzung des Bilirubins aus der Albuminbindung hinsichtlich Ausbildung eines Neugeborenen-Kernikterus zu vernachlässigen.

Glukokortikoide: Eine Suppression der fetalen hypothalamo-hypophysären Achse sowie eine erhöhte fetale Malformationsrate konnte nicht beobachtet werden. Allerdings wird in der Literatur wiederholt auf eine Tendenz zur intrauterinen Wachstumsretardierung hingewiesen.

Seit Kurzem steht für die Behandlung des Enteritis regionalis Crohn mit Budesonid-Kapseln ein Präparat zur Verfügung, bei dem das Kortison im Ileum freigesetzt wird

und dort lokal antiinflammatorisch wirkt. Dabei erwies sich das Budesonid dem Mesalazin gegenüber als signifikant überlegen bei der Induktion einer Remission.

Immunsuppressiva: Eine weitere Therapiemöglichkeit bei mittel- bis hochgradiger Entzündungsaktivität oder rezidivierenden Entzündungsschüben beim Enteritis regionalis Crohn besteht in der Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Erfahrungen liegen für Azathioprin (6-Mercaptopurin) vor. Frühzeitiges Absetzen des Azathioprins führt allerdings zu einer erhöhten Rezidivrate. Nach Azathioprinther. in der Schwangerschaft sind bei Neugeborenen Thymushypoplasien, Lymphopenien und verminderte Immunglobulinkonzentrationen im Serum nachgewiesen worden. Gegenwärtig ist die Azathioprinther. in der Schwangerschaft nur im Ausnahmefall anzuwenden.

Kommt es unter der Ther. zur Konzeption, ist nach detaillierter Diskussion mit den werdenden Eltern über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und einen möglichen medizinisch indizierten Abbruch zu beraten.

Weitere Immunsuppressiva befinden sich zurzeit in klinischer Erprobung (u. a. Methotrexat, Mycophenolatmofetil). Eine hoch dosierte Immunglobulinther. könnte ebenfalls bei Rezidiven in der Schwangerschaft von Bedeutung sein.

Neue Medikamente (biologische Therapie, „Biologika“): Die Entwicklung von spezifischen AK hat die Ther. von refraktären chron.-entzündlichen Darmerkr. in den letzten Jahren revolutioniert [Greventis et al. 2015; Khan, Asim und Lichtenstein 2014; Morgan et al. 2014; Schulze, Esters und Dignass 2014].

- **Infliximab**, ein AK gegen TNF- α , zeigt eine Effektivität sowohl für die Induktion als auch zur Erhaltungsther. bei Enteritis regionalis Crohn. Zurzeit gibt es keinen Anhalt auf einer mütterliche Toxizität, Embryotoxizität bzw. Teratogenität bei der Anwendung von Infliximab in der Schwangerschaft im Tiermodell. Allerdings gibt es Berichte, die Komplikationen wie vorzeitige Entbindung, Fallot-Tetralogie, neonatalen Tod, intrazerebrale Hämorrhagie sowie vereinzelte fetale Malformationen bei Menschen beschreiben, wobei dies in größeren Untersuchungen noch nicht bestätigt werden konnte. Obwohl es von der amerikanischen FDA-Behörde mit der Kategorie B klassifiziert wurde, wird die Nutzung dieser Substanz in der Schwangerschaft als möglich erachtet. Es gibt keine Anzeichen, dass Infliximab in die Muttermilch übergeht, wobei keine wesentlichen NW beobachtet werden konnten. Eine Anwendung während der Schwangerschaft sollte aus Sicherheitsgründen während dem dritten Trimenon unterbrochen werden.
- **Adalimumab** ist ebenfalls ein monoklonaler AK, der von der FDA-Behörde mit der Kategorie B klassifiziert wurde. In kleineren Untersuchungen konnte keine Morbidität in Zusammenhang mit diesem Medikament in der Schwangerschaft festgestellt werden. Es gibt zurzeit keine Studien, ob Adalimumab in die Muttermilch übergehen kann. Eine Anwendung während der Schwangerschaft sollte aus Sicherheitsgründen während dem dritten Trimenon unterbrochen werden.
- Über **Certolizumab** gibt es zurzeit keine größeren Untersuchungen zur Sicherheit bei der Anwendung in der Schwangerschaft, Das Medikament ist von der FDA in der Kategorie B eingestuft und ist derzeit nur in den USA und in der Schweiz zugelassen. Allerdings sollte aus Sicherheitsgründen das Medikament noch nicht während der Schwangerschaft genutzt werden.
- **Golimumab** ist für die Ther. der Colitis ulcerosa zugelassen. Obwohl noch keine Daten an schwangeren Pat. vorliegen, wird angenommen, dass es sich ähnlich wie Infliximab bzw. ADA verhält. Allerdings sollte aus Sicherheitsgründen das Medikament noch nicht während der Schwangerschaft genutzt werden.

- **Vedolizumab** ist für die Ther. der Enteritis regionalis Crohn und der Colitis ulcerosa zugelassen. Derzeit existieren allerdings keine Daten für die Anwendung in der Schwangerschaft.

Demzufolge sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse vor dem Beginn einer Ther. mit diesen Biologika erfolgen, da sie mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen und Malignomen einhergeht. In der Schwangerschaft ist ebenfalls Vorsicht geboten, da der Einsatz dieser AK noch nicht ausreichend erforscht wurde.

Ernährungsumstellung

- Da Pat. mit Enteritis regionalis Crohn einen erhöhten Konsum an raffinierten Kohlenhydraten haben (z. B. Süßigkeiten), eine Umstellung zu einer ausgewogenen Ernährung empfehlen (► 2.1).
 - Bei Krankheitsaktivitätsindex 100–200 Punkte hat die diätetische Behandlung mit kohlenhydratarmer Kost einen günstigen Effekt.
 - Bei einem geringeren Aktivitätsindex (< 100) konnte der günstige Effekt nicht nachgewiesen werden.
- Auf eine geregelte Darmpassage achten
- Reichliche tägliche Flüssigkeitszufuhr empfehlen, da sonst eine verstärkte Bakterienbesiedlung lokale Entzündungen begünstigen kann.

Im akuten Schub und zur Stabilisierung des Therapieerfolgs besitzt in der Schwangerschaft die sog. „Bausteinnahrung“ (z. B. Fresubin®) einen hohen Stellenwert. Bei Krankheitsaktivität sollte dieses Ernährungsregime zur Optimierung der Gewichtszunahme genutzt werden. Vor allem bei Enteritis regionalis Crohn in Zusammenhang mit Hyperemesis gravidarum oder Präeklampsie/Eklampsie kann die totale parenterale Ernährung nötig sein.

Chirurgische Therapie: Kolostomie oder Ileostomie ist ein kurativer Ansatz bei Colitis ulcerosa, bei Enteritis regionalis Crohn Ind. jedoch zurückhaltend stellen.

- Proktokolektomie jedoch in der Gravidität vermeiden. **Cave:** fetale und maternale Mortalität [Alstead 2001; Ooi, Remzi und Fazio 2003]
- Subtotale Kolektomie mit Ileostomie: Erhöhtes postop. Abortrisiko von ca. 60 % [Lamah und Scott 2002]
- Notfall-Kolektomie:
 - Fetale Mortalität ca. 53 %
 - Maternale Mortalität ca. 29 %, was wahrscheinlich mehr an der akuten Situation der Pat. als an der durchgeführten OP liegt [Lamah und Scott 2002].

Psychosomatische Ther.: Eine psychosomatische Betreuung sollte neben der medikamentösen Ther. erfolgen und auch im krankheitsfreien Intervall fortgesetzt werden.

Komplikationen Betreffen v. a. den Darm, können aber selten auch außerhalb auftreten.

- Zu den häufigen intestinalen Komplikationen gehören u. a. intestinale Blutung, toxisches Megakolon, Darmperforation und Fistelbildung (► Tab. 17.35).
- Extraintestinale Komplikationen betreffen primär Haut, Augen, Gelenke und Leber (► Tab. 17.36).

Schwangerschaftsverlauf und Prognose Der Schwangerschaftsverlauf und das fetale Risiko wurden bei Pat. mit chron.-entzündlichen Darmerkr. als normal eingestuft [Khosla et al. 1984; Miller 1986; Willoughby und Truelove 1980].

Allerdings ist die Kontrolle der Aktivität dieser Erkr. vor einer Konzeption und während der Schwangerschaft entscheidend, um einen positiven Schwangerschaftsausgang sowohl für das Kind als auch für die Mutter zu gewährleisten [Bush et al. 2004; Mottet et al. 2005].

Tab. 17.35 Intestinale Komplikationen bei chron.-entzündlichen Darmerkr.

Toxisches Megakolon	Septische Temperaturen, Peritonitis und Perforationsgefahr (2–10 %)
Akuter mechanischer Ileus	Darmverschluss durch Narbenbildung, Stenosen oder entzündliche Genese
Darmp perforation	Lebensbedrohliche Situation mit sofortiger OP-Ind.
Intestinale Blutung	Blutverluste können v. a. durch Transfusionen kontrolliert werden, In seltenen Fällen kann auch eine OP notwendig sein, wobei die Ind. bei Enteritis regionalis Crohn zurückhaltender erfolgt
Konglomerattumoren	Adhäsionen von entzündeten Darmschlingen, die zu einer Passagestörung führen können
Fisteln	Chron. Fistelbildung (intra- und retroperitoneal), v. a. Darm- und Analfisteln treten bei Enteritis regionalis Crohn in 40–50 % auf
Abszessbildung	Vorwiegend schmerzhafte anorektale Abszesse in ca. 25 % der Fälle
Malabsorptionssy.	Gewichtsverlust, reduzierter Allgemeinzustand, Vit.-B ₁₂ -Mangelerscheinungen (perniziöse Anämie)
Kolonkarzinom	Das Risiko, an einem Dickdarmkarzinom zu erkranken, nimmt bei langem Krankheitsverlauf bei Colitis ulcerosa um ca. 10–40 % zu

Tab. 17.36 Extraintestinale Komplikationen bei chron.-entzündlichen Darmerkr.

Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Erythema nodosum • Pyoderma gangraenosum • Akrodermatitis enteropathica (Zinkmangel)
Augen	<ul style="list-style-type: none"> • Iritis • Episkleritis • Uveitis
Gelenke	<ul style="list-style-type: none"> • Arthritis • Axiale Arthropathien • Ankylosierende Spondylitis (HLA B 27 ↑)
Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Pericholangitis • Cholelithiasis • Leberparenchymgranulome

Studienlage fetale Fehlbildungen

- Eine Kohortenanalyse mit 107 Crohn-Pat. und 155 Colitis-ulcerosa-Pat. im Vergleich zu 1.308 Kontrollpatientinnen zeigte für die Crohn-Pat. ein höheres Risiko für eine Frühgeburt, ein geringes kindliches Geburtsgewicht sowie für ein SGA-Kind [Dominitz, Young und Boyko 2002]. Colitis-ulcerosa-Pat. zeigten keine signifikanten Unterschiede mit dem Kontrollkollektiv. Allerdings wurde eine höhere Rate einer kongenitalen fetalen Malformation beobachtet (7,9 versus 1,7 % im normalen Kontrollkollektiv, $P < 0,001$) [Dominitz, Young und Boyko 2002]. Interessanterweise konnten diese Daten in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden.
- Eine Metaanalyse mit ca. 1.900 Frauen zeigte ein 2,37-fach erhöhtes Risiko einer kongenitalen Fehlbildung [Cornish et al. 2007].

- Bei einer retrospektive Analyse von kongenitalen Anomalien zwischen 1980 und 1996 in Ungarn konnte keine höhere Inzidenz von kongenitalen Fehlbildungen festgestellt werden [Norgard et al. 2003]. Allerdings war in einer Subanalyse das Risiko einer Deformität der Hüfte, des Harntrakts sowie von mehrfachen gleichzeitigen Malformationen zwischen 2,6- bis 6,2-fach bei Frauen mit einer chron.-rezidivierenden Darmerkr. erhöht [Norgard et al. 2003].

Studienlage Aktivität und Schwangerschaftsausgang

- Die Rate einer erneuten Aktivierung der Erkr. liegt bei ungefähr 26–34 % [Nielsen et al. 1983; Mogadam et al. 1981; Morales et al. 2000].
- Eine aktive Erkr. ist mit Aborten, Frühgeburtlichkeit und fetaler Wachstumsretardierung assoziiert [Fonager et al. 1998; Kornfeld, Cnattingius und Ekblom 1997].
- Die Aktivität der Erkr. kann sogar während einer Schwangerschaft geringfügig verringert sein. Interessanterweise ist sogar die Häufigkeit einer Reaktivierung bis zu drei Jahren nach einer Schwangerschaft erniedrigt, wobei die genaue Ursache noch weitgehend unklar ist [Agret et al. 2005; Castiglione et al. 1996; Riis et al. 2006].
- Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsaktivität während der Konzeption und einer höheren Inzidenz eines Aborts bzw. einer Frühgeburt konnte festgestellt werden [Nielsen et al. 1983; Morales et al. 2000]. Ebenso spielt die Aktivität der Erkr. während der Schwangerschaft eine große Rolle und geht, je höher die Aktivität, mit einem geringeren kindlichen Geburtsgewicht und einer Frühgeburt einher [Bush et al. 2004; Fedorkow, Persaud und Nimrod 1989].
- In einer großen Kohortenstudie mit über 460 Pat. mit einer chron.-rezidivierenden Darmerkr. konnte kein Zusammenhang zwischen der Aktivität der Erkr. während der Konzeption oder dem ersten Trimenon mit einem Abort bzw. negativen maternalen oder kindlichen Schwangerschaftsausgang festgestellt werden [Mahadevan et al. 2005]. Allerdings hatte die Mehrzahl der analysierten Pat. keine aktive Erkr. während der Schwangerschaft [Mahadevan et al. 2005].
- Weitere ungünstige prognostische Faktoren waren ein Ileumbefall eines Enteritis regionalis Crohn und eine vorangegangene op. Darmentfernung [Mahadevan et al. 2005; Moser et al. 2000]. Allerdings konnten diese Ergebnisse von anderen Studien nicht bestätigt werden [Mahadevan et al. 2005; Norgard et al. 2007].
- Zusammenfassend ist mit einer 3,4-fachen höheren Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt bei Pat. mit einem moderaten bis aktiven Krankheitsverlauf zu rechnen [Mahadevan et al. 2005; Norgard et al. 2007].
- Dementsprechend sollte, falls möglich, eine Konzeption während einer inaktiven Phase bei Frauen mit einer chron.-entzündlichen Darmerkr. geplant werden. Entscheidend für einen positiven Schwangerschaftsausgang ist die adäquate Diagnose und Ther. der Erkr. während der Schwangerschaft [Carter, Lobo und Travis 2004].

Studienlage Schwangerschaftsausgang

- In den letzten Jahren wurden ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, wachstumsretardierte Kinder [Kornfeld 1997; Fonager 1998] und eine erhöhte Spontanabortrate [Miller 1986] bei Pat. mit Enteritis regionalis Crohn festgestellt.

- In einer Übersichtsarbeit von 1998 [Subhani und Hamilton 1998] konnte gezeigt werden, dass chron.-rezidivierende Darmerkr., vor allem aktive Erkr., mit einer vorzeitigen Entbindung, geringem Geburtsgewicht sowie erhöhter Kaiserschnittbindungsrate assoziiert sind.
- Eine Colitis ulcerosa war signifikant mit einem niedrigen Geburtsgewicht des Kinds assoziiert; wobei sich bei behandelten Müttern mit Mesalazin oder Glukokortikoiden dieser Effekt verstärkte [Ludvigsson und Ludvigsson 2002].
- In einer Fall-Kontroll-Studie, in der 116 Schwangere mit Enteritis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa mit ca. 56.000 Kontrollen verglichen wurden, konnte kein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen (einschließlich Hypertonie, Hyperemesis gravidarum, vorzeitiger Entbindung oder Präeklampsie) festgestellt werden [Bush et al. 2004]. Allerdings waren sowohl eine Geburtseinleitung, eine Kaiserschnittentbindung als auch ein Amnioninfektionssyndrom bei den erkrankten Frauen häufiger. Alle weiteren kindlichen Parameter (z. B. geringes Geburtsgewicht, kongenitale Anomalien, Apgar) zeigten keinen signifikanten Unterschied. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse bei Morbus-Crohn-Pat. ein geringeres Risiko für die Geburt eines Kindes mit einem geringen Geburtsgewicht, wenn eine bekannte chron.-rezidivierende Darmerkr. vor der Schwangerschaft operiert wurde und eine inaktive Erkr. während der Schwangerschaft bestand [Bush et al. 2004].
- Eine Metaanalyse mit ca. 1.900 Frauen mit einem Enteritis regionalis Crohn sowie ca. 1.100 Frauen mit einer Colitis ulcerosa und ca. 320.000 schwangeren Kontrollpat. zeigte ein 1,87-fach erhöhtes Risiko einer Frühgeburt (< 37. SSW) [Cornish et al. 2007]. Ebenfalls konnten ein doppelt so großes Risiko für die Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht, ein 2,37-fach erhöhtes Risiko einer kongenitalen Fehlbildung sowie ein 1,5-faches Risiko für eine Kaiserschnittentbindung festgestellt werden [Cornish et al. 2007]. Allerdings konnte in dieser Analyse kein eindeutiges Risikoprofil von Frauen mit einem erhöhten Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsausgangs definiert werden.
- Ein 1,4- bis 1,8-faches Risiko für eine Frühgeburt unter 36 SSW und ein ca. 2,5-faches Risiko für ein geringes fetales Gewicht [Fonager et al. 1998; Kornfeld et al. 1997]
- In früheren Untersuchungen wurde kein erhöhtes Risiko für Totgeburten, perinatale Todesfälle oder Fehlbildungen festgestellt [Fonager et al. 1998; Kornfeld et al. 1997; Miller 1986]. Allerdings wurde die jeweilige Aktivität des Enteritis regionalis Crohn nicht berücksichtigt, die für die schlechtere fetale Prognose verantwortlich gemacht wird [Baird, Narendranathan und Sandler 1990].
- In einer kürzlichen Metaanalyse von 23 Studien mit über 15.000 Schwangeren konnte ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (1,85 fach), SGA (1,37 fach) sowie für Totgeburten (1,57 fach) festgestellt werden [O'Toole, Nwanne und Tomlinson 2015]. Zusätzlich konnte ein erhöhtes Risiko von 1,29 für kongenitale Fehlbildungen festgestellt werden [O'Toole, Nwanne und Tomlinson 2015].

Geburtshilfliches Vorgehen Die Ind. zur Sectio ist bei der Beteiligung von Perineum, Zervix und Vagina gegeben. In einer Umfrage wurde in 17,9 % der Fälle über die Entstehung einer perinealen Erkr. bei Crohn-Pat. nach vaginaler Entbindung im Vergleich zu 0,5–3 % der Normalbevölkerung berichtet [Brandt, Estabrook und Reinus 1995]. Die erhöhte Zahl der op. Entbindungen resultiert wahrscheinlich mehr aus Gründen der Entlastung der Mutter als mit dem Hintergrund einer akti-

ven Darmerkr. Bei Ileum-Pouch-Analanastomose beträgt die Sectorate allerdings ca. 50 % [Ravid et al. 2002].

Zusammenfassung

- Enteritis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa sind die häufigsten Formen chron.-entzündlicher Darmerkr.
- Der Häufigkeitssgipfel dieser Erkr. fällt mit dem Zeitraum der Fertilität zusammen.
- Die präkonzeptionelle Beratung und eine perikonzeptionell erfolgreiche medikamentöse Einstellung sollten angestrebt werden.
- Die Ther. von chron.-entzündlichen Erkr. bei Schwangeren erfordert keine außerordentlichen Vorsichtsmaßnahmen.
- Die Anwendung von Medikamenten für die chron.-entzündlichen Erkr. in der Schwangerschaft führen nicht zu einer Erhöhung der fetalen Morbidität und Mortalität.
- Die medikamentöse Ther. ist grundsätzlich der Krankheitsaktivität anzupassen.
- First-line-Ther.: Aminosalicylate, Sulfasalazin, Glukokortikoide
- Second-line-Ther.: 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Ciclosporin, Metronidazol
- Für die Prognose der Erkr. in der Gravität ist weiterhin die intensive Schwangerenberatung und Ernährungsberatung von Bedeutung.
- Chron.-entzündliche Darmerkr., außer dem Enteritis regionalis Crohn mit hoher Aktivität, führen zu keiner erhöhten maternalen Morbidität in der Schwangerschaft.
- Bei Crohn-Pat. mit hohem Aktivitätsindex, erfolgloser Glukokortikoide und/oder Sulfasalazinther. ist häufiger mit Komplikationen zu rechnen (Spontanaborte, Frühgeburt, Fehlbildungen).
- Die chirurgische Intervention in der Schwangerschaft bleibt Ausnahmen vorbehalten.
- Das genaue Risiko des Schwangerschaftsverlaufs bei chron.-entzündlichen Erkr. ist nicht eindeutig.

17.12 Neurologische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Franz Kainer



Durch die Schwangerschaft können verschiedene neurologische Erkr. ausgelöst werden. Andererseits können neurologische Erkr. den Schwangerschaftsverlauf ganz wesentlich beeinflussen. Die Eklampsie (▶ 17.2.3) ist die schwerste durch die Schwangerschaft bedingte neurologische Komplikation [Berger, Brezinka und Luef 2006].

17.12.1 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Epidemiologie

- Häufigkeit ist altersabhängig.
- Inzidenz bei Frauen: < 35 J. = 4,1 : 100.000, zwischen 35 und 44 J. = 25,7 : 100.000
- **Schwangerschaft:** Das Risiko für eine zerebrale Ischämie oder eine intrazerebrale Blutung ist nicht erhöht.

- **Wochenbett:** Das Risiko steigt deutlich an. Ursache ist die rasche Veränderung des Blutvolumens mit Veränderung der Hämodynamik, der Gerinnung sowie die hormonelle Umstellung.

Intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung (SAB), intrakranielles Aneurysma

Ätiologie

- **Intrazerebrale Blutung:** v. a. Folge einer Hypertonie ($RR_{diast.} > 110$ mmHg), seltener durch arterielle Aneurysmen, arteriovenöse Gefäßmalformationen, (schwere) Gerinnungsstörungen, Trauma, Vaskulitis (Lupus erythematodes), hypertensive Krise, Eklampsie, Metastasen eines Chorionkarzinoms, ektope Endometriose
- **Subarachnoidalblutung:** Ruptur eines Aneurysmas, hypertensive Krise

Klinik Die Symptome treten abrupt auf:

- Starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
- Somnolenz – Sopor – Koma
- Je nachdem, welche Gehirnteile betroffen sind, können unterschiedlichste Symptome auftreten: Am häufigsten sind halbseitige Lähmungen mit Sprach-, Sensibilitäts-, Schluck- und Sehstörungen.

Diagnostik



Eine rasche Diagnostik mittels CT oder MRT ist entscheidend für das weiterführende Management.

- **MRT:** Vorteil, dass keine Strahlenbelastung gegeben ist und dass auch kleine Läsionen besser erkennbar sind.
- **Angiografie:** Bei medizinischer Ind. ist sie trotz Strahlenbelastung auch in der Schwangerschaft durchzuführen.

Therapie



Neben einer kardiopulmonalen Erstversorgung und Beurteilung des fetalen Zustands (Sonografie, CTG) ist die rasche Verlegung in eine Intensivstation mit Erfahrung in der Schlaganfallbehandlung („Stroke-unit“) erforderlich. Die Behandlung entspricht der Ther. außerhalb der Schwangerschaft [AWMF –Leitlinie Schlaganfall 053/01].

Konservative Therapie:

- Absolute Bettruhe
- I. v. Zugang
- Sauerstoffgabe über Nasensonde (z. B. 2 l/Min.)
- Monitoring mit EKG, Pulsoxymetrie und unblutiger RR-Messung
- Frühe Intubation bei abfallender Sättigung oder Bewusstseinstörung
- Hypertoniebehandlung bei Werten $> 170/90$ mmHg (bevorzugt mit Urapidil, wegen begleitender Senkung des intrakraniellen Drucks): 25 mg langsam i. v., ggf. Wiederholung nach 10 Min.
- Rascher Transport in die Klinik zum CT und zur Intensiv- oder Stroke-unit-Behandlung
- Osmother.: $4-5 \times 500$ ml Osmofundin oder bis zu 6×125 ml Mannitol bei Hirndruckkrisen

- Korrektur der Gerinnungsstörung mit der Gabe von Frischplasmakonzentraten oder PPSB.

Operative Therapie: Die Entscheidung zur op. Behandlung beruht immer auf einer individuellen Entscheidung unter Einbeziehung von Alter, Gestationszeit, Überlebenswahrscheinlichkeit, neurologischem Zustand und Allgemeinzustand der Pat.

- Nicht rupturiertes asymptomatisches Hirngefäßaneurysma: primär konservative Ther.
- SAB aufgrund eines Aneurysmas:
 - Bei gutem klinischem Zustand frühzeitig (am 1. und 2. Tag) operieren. Die OP erfolgt mit Platzieren eines Clips (Titanclip) auf den Hals des Aneurysmas oder, falls dies nicht möglich ist, aus dem Wrapping (Umlegen eines Aneurysmas mit Muskelgewebe oder Teflorgewebe).
 - Bei hohem chirurgischem Risiko und schlechtem Allgemeinzustand kommt alternativ die endovaskuläre Aneurysmaausschaltung (Coiling des Aneurysmas) infrage.
- Große, symptomatische intrakavernöse Aneurysmen:
 - Ther. primär mikrochirurgisch mit Clipping
 - Bei sehr kompliziert gestalteten Aneurysmen auch Anastomosen (Umgehungskreisläufe) als OP
 - Eine alternative Behandlungsmethode ist die endovaskuläre Thrombosierung.



Bei bekannter arteriovenöser Gefäßmalformation in der Schwangerschaft eine prophylaktische OP unterlassen, da keine erhöhte Rupturgefahr während der Schwangerschaft besteht.

- Nicht rupturiertes Aneurysma nach stattgehabter SAB aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma: OP
- Bei Kleinhirnblutung mit Hirnstammkompression sowie bei mittelgroßen Hämatomen, mittelschwerer klinischer Symptomatik und zunehmender Bewusstseinsstrübung: OP wegen Gefahr der Hirnstammkompression.

Geburtshilfliches Vorgehen Das weitere Vorgehen während der Schwangerschaft wird im interdisziplinären Konsil mit den beteiligten Kollegen, dem Partner und, wenn noch möglich, mit der Schwangeren entschieden.

- In der Frühschwangerschaft Abruptio besprechen
- Bei einer Gestationszeit an der Grenze der kindlichen Lebensfähigkeit (ab 22 + 0 SSW) ist meist eine Prolongation der Schwangerschaft aus kindlicher Ind. wünschenswert. Ein Fortführen der Intensivther. ist dann auch bei infauster Prognose der Schwangeren möglich.
- Ab 32 + 0 SSW ist nach Stabilisierung der Schwangeren eine Sectio zu empfehlen.

Prognose Gegenüber dem Hirninfarkt ist die Prognose der intrazerebralen Blutung deutlich schlechter. Die 30-Tage-Mortalität beträgt zwischen 20 und 50 %.

Hirninfarkt

Epidemiologie Hirninfarkte treten während der Schwangerschaft 10-mal häufiger auf als außerhalb der Schwangerschaft. Inzidenz ca. 1 : 3.000 Geburten, es überwiegen die Verschlüsse der A. cerebri media.

Ätiologie Vaskulitis (Syphilis, SLE, Polyarthrit nodosa), Takayasu-Arteriitis, Embolie (paradoxe Embolie, Fruchtwasserembolie ▶ 24.6, infektiöse Endokarditis, Luftembolie), Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, Thrombophilien (▶ 17.20), Gerinnungsstörungen (thrombotisch thrombozytopenische Purpura, Sichelzellanämie), Eklampsie (▶ 17.2.3), Alkoholabusus (▶ Kap. 3), Medikamentenabusus (▶ Kap. 3), Rauchen (▶ Kap. 3), Diabetes mellitus (▶ 17.4), Hirnmetastasen.

Klinik

- Typisch ist eine Hemiplegie ohne Kopfschmerzen und Somnolenz.
- Je nach Lokalisation sind zusätzlich vorhanden:
 - Hemianopsie (halbseitiger Gesichtsfeldausfall)
 - Sprachstörungen, räumliche und zeitliche Orientierungsstörung
 - Emotionale Labilität
 - Amaurosis fugax (vorübergehende Sehstörung durch eine kleine Embolie der Netzhaut), Doppelbilder, Hemianopsie
 - Schwindel, Schluckstörungen, Gangunsicherheit
 - Halbring- oder ringförmige Gefühlsstörungen um Mund oder Nase
 - Bewusstseinsstörungen von Schläfrigkeit bis Bewusstlosigkeit
 - Störungen der Vitalfunktionen (Puls, Blutdruck, Atmung)
 - Übelkeit und Brechreiz

Diagnostik



Neben der klassischen Anamnese und der neurologischen Untersuchung möglichst rasch eine apparative Zusatzuntersuchung durchführen.

- Unverzüglich CCT
- **MRT:** Bei Verwendung von diffusions- und perfusionsgewichteten Sequenzen die im Vergleich zur CT sensitivere Methode zur Erfassung frischerer ischämischer Hirnparenchymläsionen. Sicherer Nachweis von intrazerebralen Blutungen möglich.
- **Routinelabor:** BB, BZ, Kreatinin, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Triglyzeride, Cholesterin
- EKG, Pulsoxymetrie und Röntgen-Thorax
- Doppler der extra- und intrakraniellen Gefäße
- Im Einzelfall Angiografie.

Therapie

- Kardiopulmonale Erstversorgung und rasche Verlegung in eine Intensivstation mit Erfahrung in der Schlaganfallbehandlung („Stroke-unit“) nach Beurteilung des fetalen Wohlbefindens
- Ausreichende Oxygenierung
- Oberkörperhochlagerung (30°)
- Ausreichende Schmerzther.
- Normalisierung der Körpertemperatur
- Blutdruckther.: keine rasche Blutdrucksenkung in der Akutphase
- Blutzucker-, Elektrolytausgleich
- Bei Hirndrucksymptomatik i. v. Osmotherapie mit Glycerol (4 × 125–250 ml Glycerol 10 % über 30–60 Min.), Mannitol (25–50 g alle 3–6 h) oder Hyper-HAES (über ZVK, 100 ml alle 3–6 h)

- **Lysetherapie:** in Einzelfällen möglich [Wardlaw, del Zoppo und Yamaguchi 2000], wenn auch mit erhöhtem Blutungsrisiko für Mutter und Kind. **Cave:** individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung.
 - Die i. v. thrombolytische Ther. mit „recombinant tissue plasminogen activator“ (rtPA, 0,9 mg/kg KG innerhalb eines 3-h-Fensters) verbessert das Outcome signifikant.
 - Bei schweren Infarkten und ausgedehnten Infarktfrühzeichen ist die Lysebehandlung infolge des Risikos von Sekundärblutungen kontraindiziert.
 - Die intraarterielle thrombolytische Behandlung mit Prourokinase führt bei Verschlüssen der proximalen A. cerebri media innerhalb von 6 h nach Symptombeginn zu einer deutlichen Verbesserung des Outcomes. Diese Ther. ist aber an interventionelle angiografische Techniken gebunden und somit nur spezialisierten Zentren vorbehalten.
- ASS (100–300 mg/d) in der Frühphase nach einem Schlaganfall evtl. empfohlen
- Prophylaxe von Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen durch niedermolekulares Heparin s. c.; wodurch sich allerdings das Risiko intrakranieller Blutungen erhöht.
- Langzeitbehandlung durch multidisziplinäres Team, das aus medizinischer und pflegerischer Versorgung, Physio-, Ergother., Logopädie und Sozialarbeit besteht.



Glukokortikoide zur Behandlung des postischämischen Hirnödems nicht wirksam.

Geburtshilfliches Vorgehen Der weitere Schwangerschaftsverlauf ist von der Grunderkr. (z. B. schwere Präeklampsie, ► 17.2.1) abhängig. Findet sich keine schwerwiegende Grunderkr., sind ein Fortführen der Schwangerschaft und eine vaginale Entbindung möglich.

Prognose

- Die Prognose ist gut, jedoch von der Grunderkr. abhängig.
- In Abhängigkeit von der Ausprägung des Infarktbezirkes meist vollständige Rückbildung der Symptome
- Mitentscheidend für die Prognose ist die schnelle und adäquate Primärversorgung.
- Wenn keine schwerwiegende Grunderkr. als Ursache für den Infarkt besteht, gibt es bei weiteren Schwangerschaften kein erhöhtes Risiko für eine Wiederholung des Geschehens.

Postpartale Sinusvenenthrombose

Epidemiologie

- Häufigkeit: 1 : 2.500 bis 1 : 10.000 Geburten
- In 80 % Erkrankungsbeginn in der 2. oder 3. postpartalen Wo.

Ätiologie Die Ursache der Erkr. ist unbekannt.

Klinik Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, neurologische Ausfälle abhängig von der Lokalisation, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstlosigkeit bei zunehmendem Hirndruck.

Diagnostik Bei klinischem Verdacht ist das MRT die Methode der Wahl.

Therapie Frühzeitige Heparinisierung, wenn eine Blutung ausgeschlossen ist.

Prognose

- Mortalität bis zu 30 %
- Wird die Erkr. überlebt, so ist von einer Normalisierung der neurologischen Störungen auszugehen.
- Obwohl keine zuverlässigen Daten vorhanden sind, wird von weiteren Schwangerschaften abgeraten.

17.12.2 Karpaltunnelsyndrom

Definition Bei einem Karpaltunnelsyndrom (KTS) handelt es sich um eine Kompressionsneuropathie des N. medianus im Bereich des Handgelenks.

Epidemiologie

- Häufigste Ursache für eine periphere Nervenstörung
- Tritt während der Schwangerschaft häufiger auf als außerhalb der Schwangerschaft.
- Häufigkeit wird mit 25 % (bei großer Varianzbreite von 1–50 %) angegeben.

Ätiologie

- Idiopathische Form
- Schwangerschaft als typische sekundäre Ursache, da es durch eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung in der Schwangerschaft zu lokaler Nervenschädigung in engen knöchernen oder bindegewebigen Strukturen kommt.

Klinik

- Sensibilitätsstörungen in den Fingern
- Ausgeprägte nächtliche Parästhesien und Schmerzen im Versorgungsgebiet des N. medianus (Brachialgia nocturna)
- Parästhesien und Schmerzen bei Haltearbeit der Hand
- Hypästhesie im Ausbreitungsgebiet des N. medianus
- Ungeschicklichkeit und Schwäche der Hand
- Schmerzausstrahlung in den Unterarm/Oberarm
- Schwierigkeiten bei Fein- und Spitzgriff (z. B. Nähen, Auf- und Zuknöpfen, Aufheben von kleinen Gegenständen)
- Atrophie der Daumenballenmuskulatur
- Beeinträchtigung der Sensorik.

Diagnostik

- **Inspektion und Palpation:**
 - Beurteilung von Schwellung und Druckschmerz im Bereich des Karpaltunnels
 - Spezifische Funktions- und Schmerztests
 - Positives Hoffmann-Tinel-Zeichen: Beim Beklopfen des N. medianus in Höhe des Handgelenks Auslösen von Parästhesien
 - Schmerzen bei Opposition und Abduktion des Daumens
- **Weiterführende Untersuchungen** (hoch auflösende Sonografie, apparative Diagnostik, EMG) in der Schwangerschaft nur bei ausgeprägten Symptomen indiziert und meist überflüssig.

Differenzialdiagnose Tendosynovitis de Quervain.

Konservative Therapie

- Beratung: Aufklärung über die Erkr., deren natürlichen Verlauf und dessen Beeinflussbarkeit durch Therapiemaßnahmen
- Medikamentöse Ther.: Analgetika: Paracetamol (max. 2.000 mg/d)

- Lokale Infiltration von Kortison in den Karpalkanal (Methylprednisolon: Injektion von 3 x 15 mg)
- Diuretische Ther. hat während der Schwangerschaft einen positiven Effekt, erfolgt jedoch unter strenger Indikationsstellung.

Physikalische Therapie

- Ruhigstellung mit Schonung und Verminderung von schmerzhafter manueller Tätigkeit
- Nächtliche Schienung des Handgelenks in Mittelstellung
- Kältether. und Ruhigstellung im akuten Stadium
- Vorsichtige Mobilisation.

Operative Therapie Erfolgt in der Schwangerschaft nur bei therapieresistentem, rasch progredientem Verlauf mit sensomotorischen Ausfallserscheinungen [Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie 2012].

Prognose Die Langzeitprognose ist gut. Es kommt meist zu einer raschen Rückbildung der Symptome nach der Schwangerschaft.

17.12.3 Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Epidemiologie Das Restless-legs-Sy. zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 5–10 % der Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkr. Es tritt in 10–30 % aller Schwangerschaften auf [Manconi et al. 2004].

Ätiologie Zu den häufigsten symptomatischen Formen gehören das RLS bei Urämie, Eisenmangelanämie, Folsäuremangel, rheumatischer Polyarthrit, in der Schwangerschaft und bei diversen neurologischen Erkr. (Polyneuropathien, Myelopathien, Morbus Parkinson).

Pathophysiologie Unbekannt.

Klinik

- Unangenehme, oft quälende Dys- oder Parästhesien der Beine, seltener auch der Arme, die ausschließlich in Ruhesituationen, ganz besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden (schwere Schlafstörungen), auftreten.
- Erheblicher Bewegungsdrang und motorischer Unruhe
- Die Beschwerden können einseitig, beidseitig oder alternierend auftreten.
- Linderung bzw. Beseitigung typischerweise durch Bewegung oder Aktivität.

Diagnostik Die Diagnose des Restless-legs-Syndroms (RLS) wird anhand der klinischen Symptome gestellt. Ausschluss von sekundären Formen durch Labordiagnostik: BB, Ferritin, Transferrin, Serumeisen, Nierenfunktionswerte, TSH, ggf. Schilddrüsenhormone, Blutzucker (Ausschluss Diabetes), Vit. B₁₂, Folsäure.

Therapie Es gibt keine Studien zur medikamentösen Ther. des RLS-Syndroms während der Schwangerschaft. Die Medikation ist von der Beschwerdesymptomatik in Relation zu den NW abhängig zu machen [Picchiatti et al. 2014].

- Bei symptomatischem RLS kann die Behandlung des Grundleidens zu einer Beschwerdereduktion führen (z. B. Eisensubstitution bei Eisenmangel: Fe-i. v.-Ther.).
- Restex® (Levodopa + Benserazid) ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und daher nur nach entsprechender Risikoabwägung einzusetzen.
- Benzodiazepine (z. B. Diazepam 10 mg/d abends) → evtl. Atemdepression beim Neugeborenen

- Benzodiazepinderivat Clonazepam 3×1 mg/d. Relative KI in der Schwangerschaft. Möglicher Wirkungsverlust nach einiger Zeit.
- Alternativ kann Carbamazepin 200 mg retard abends verabreicht werden.

Prognose Die Symptome verschwinden ohne weitere Therapiemaßnahmen üblicherweise in den ersten Wochen nach der Schwangerschaft.

17.12.4 Meralgia paraesthetica, Inguinaltunnelsyndrom

Definition Schmerzhaftes Parästhesie im Bereich des N. cutaneus femoralis lateralis.

Ätiologie Die Ursache ist meist eine Kompression des Nerven unter dem Leistenband.

Klinik

- Die Störung tritt im 3. Trimenon häufig auf und ist dann meist beidseitig.
- Schmerzhaftes Parästhesien an der Außenseite der Oberschenkel
- Zunahme der Beschwerden beim Gehen und Stehen.

Diagnostik Die Diagnose ist aufgrund der Anamnese zu stellen und erfordert keine weitere Abklärung.

Therapie

- Aufklärung der Schwangeren über die vorübergehenden Beschwerden
- Bei therapiebedürftigen Beschwerden:
 - **Analgetika:** zunächst Paracetamol 10–15 mg/kg KG, max. 50 mg/kg KG/d. Die Einnahme kann in Abständen von 4–8 h wiederholt werden. Bei der Anwendung von Zäpfchen muss der zeitliche Abstand mind. 6 h betragen.
 - Alternativ: selektive Nervenblockade (5–8 ml Bupivacain 0,25 %) an der Nervenaustrittsstelle unter dem Leistenband.

Prognose Die Prognose ist gut. Die Beschwerden bilden sich innerhalb von 3 Mon. p. p zurück.

17.12.5 Myasthenia gravis

Epidemiologie Die Inzidenz bewegt sich zwischen 0,25 und 2,0/100.000 Einwohner und nimmt mit dem Alter zu.

Ätiologie Die häufigste Form der Myasthenia gravis (MG) beruht auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung, die durch Auto-AK gegen den nikotinischen Azetylcholinrezeptor (AChR) an der neuromuskulären Synapse der gestreiften Muskulatur hervorgerufen werden.

Klinik

- Kardinalsymptom: abnorme, belastungsabhängige Ermüdbarkeit der Muskulatur
- Das klinische Bild variiert von leichten Formen (nur Beurteilung der Augenmuskeln) bis zu schweren generalisierten Formen mit Beteiligung der gesamten Extremitätenmuskeln und auch der Atemmuskulatur.
- Die glatte Muskulatur (Uterus, Darm, Harnblase) ist nicht betroffen.



Myasthene Krise

Im Rahmen einer Infektion oder durch Medikamente kann es zur Entwicklung einer lebensbedrohlichen sog. myasthenen Krise mit Ateminsuff. kommen, die trotz intensivmedizinischer Maßnahmen mit einer Mortalität von 10 % einhergeht [Thomas et al. 1997].

Medikamente, die zur Verschlechterung bei Myasthenia gravis führen:

- Analgetika: Morphin
- Antibiotika: Aminoglykoside, Makrolide (Erythromycin), Gyrasehemmer, Sulfonamide, Tetracykline, hoch dosiertes Penicillin
- Antiepileptika: Benzodiazepine, Carbamazepin, Hydantoine, Ethosuximid
- Antiarrhythmika: Chinidin, Procainamid
- Antidepressiva
- Lidocain und atemdepressive Narkotika
- Kalziumantagonisten: Verapamil, Nifedipin
- Glukokortikoide bei hoher Dosierung (Lungenreifeinduktion möglich)
- Betablocker: Propranolol, Oxprenolol, Practolol
- Diuretika: Schleifendiuretika
- Magnesium: hohe Dosen vermeiden
- Muskelrelaxanzien: Curare-Derivate, Succinylcholin
- Psychopharmaka: Amitriptylin, Promazin

Diagnostik Die Diagnose kann meist allein aufgrund der typischen Anamnese gestellt werden. Zur genaueren Quantifizierung der Symptome ist eine ausführliche neurologische Untersuchung mit EMG (repetitive Nervenstimulation) erforderlich.

- Edrophonium-Test: Gabe von Camsilon[®], Tensilon[®]: Besserung der Beschwerden innerhalb von 30–60 s
- Im Einzelfall weiterführende Diagnostik (Tumorauschluss, Muskelerkr.)
- Labor: Bestimmung der Anti-AChR-AK (positiv bei ca. 50 % mit okulärer MG, bei ca. 80 % mit generalisierter MG und 100 % bei Thymom).

Therapie

Medikamentöse Therapie

- **Cholinesterase-Inhibitoren** sind die wichtigste symptomatische Therapiemaßnahme:
 - Neostigmin 0,5 mg i. v. Wirkungsbeginn nach 10 Min. für 2–3 h
 - Pyridostigminbromid: Mittel der Wahl für die orale Langzeitbehandlung (6 × 60 mg/d), optimale Dosis individuell ermitteln
- **Glukokortikoide** sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen und haben eine hohe Ansprechrate von 70–80 % (▶ 4.1.5): Prednison, Prednisolon mit einer Eingangsdosis 10–20 mg/d Prednison-Äquivalent, jede Wo. um 5 mg steigern, bis eine stabile Remission erreicht ist (Ziel: 1 mg/kg KG/d). Für die Erhaltungsther. die minimale effektive Dosis ermitteln.



Bewährte Medikamente zur Immunsuppression sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

- **Plasmapherese:** Entfernt unselektiv die nicht korpuskulären Bestandteile aus dem Blut und wird bei lebensbedrohlicher Verschlechterung eingesetzt.
- **Immunadsorption (IA):** wird heute vielfach anstelle der klassischen Plasmapherese durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden selektiv Immunglobuline der IgG-Subklassen entfernt [Leitlinie S2K Myasthenia gravis 030-087].

Operative Therapie: Thymektomie nach Möglichkeit vor der Schwangerschaft. Bei Thymom (paraneoplastische MG) OP auch während der Schwangerschaft indiziert.

Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf

- $\frac{1}{3}$ der Schwangeren verschlechtert sich während der Schwangerschaft oder im Wochenbett, wobei das Risiko im Wochenbett am höchsten ist (Exazerbation bis 57 %).
- Der Schwangerschaftsverlauf und die Wehentätigkeit (kein Einfluss auf die glatte Muskulatur des Uterus) werden durch die Erkr. nicht negativ beeinflusst.
- Die körperliche Belastung intrapartal kann zu einem erhöhten Bedarf an Cholinesterase-Inhibitoren führen.
- Bei Erschöpfung kann eine vaginal-op. Beendigung der Geburt (► 25.2) erforderlich sein.
- Eine Sectio erfolgt nur aufgrund von geburtshilflichen Ind. und sollte in Lokalanästhesie erfolgen.

Einfluss auf das Neugeborene Da Auto-AK der IgG-Klasse die Plazentaschranke passieren, kann eine neonatale Myasthenie hervorgerufen werden (20 %). Bei adäquater Akutther. (Pyridostigmin oral, per Nasensonde oder parenteral i. v. Immunglobuline) ist die Prognose sehr gut, die Symptome klingen meist innerhalb weniger Wo. ab. AChR-AK sind nach > 3 Mon. nicht mehr nachweisbar. Mit einer späteren MG beim Kind muss nicht gerechnet werden.



Es besteht keine KI für das Stillen.

17.12.6 Multiple Sklerose

Definition Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chron.-entzündliche Erkr.. Es handelt sich um eine Autoimmunerkr. des ZNS mit unterschiedlicher Ausprägung von Demyelinisierung und axonalem Schaden.

Epidemiologie

- Weltweit ca. 1 Mio. Menschen betroffen
- In Deutschland ca. 100.000–120.000 Erkrankte
- Nach der Pubertät steigt die Inzidenz rasch an und erreicht im Alter von ca. 30 J. den Spitzenwert. Die Inzidenz bleibt im 4. Lebensjahrzehnt hoch und fällt dann steil ab.

Ätiologie Genetische Faktoren spielen bei der Erkr. eine wichtige Rolle, doch sind die Zusammenhänge sehr komplex und eine Vorhersage des Erkrankungsverlaufs ist aufgrund genetischer Untersuchungen nicht möglich.

Klinik Die klinischen Beschwerden sind von der Lokalisation der Entzündungs-herde im ZNS abhängig und daher sehr vielseitig.

- Parästhesien und Hyperästhesien von Armen und Beinen sowie Gleichgewichtsstörungen sind typische erste Hinweiszeichen.
- Sehstörungen (Doppelbilder)
- Mit zunehmender Dauer der Erkr. kommt es zu vermehrtem Auftreten starker Müdigkeit, zu Blasenproblemen, Schmerzen und sexuellen Störungen.
- Schubförmiger Verlauf: Die ersten Symptome können sich vollständig zurückbilden. In späteren Stadien kommt es zu dauerhaften Lähmungen unterschiedlichen Ausmaßes.

Diagnostik Die Diagnose kann gestellt werden, wenn neben der typischen klinischen Symptomatik charakteristische Veränderungen im Liquor oder im MRT gefunden werden.

- Differenzierte neurologische Untersuchung mit Visusprüfung. Berücksichtigung anamnestischer Angaben zu weiteren Funktionsbereichen (Blase, Darm, Sexualfunktion, kognitive Defizite)
- MRT mit Kontrastmittelgabe zur Darstellung charakteristischer Läsionen
- Liquoruntersuchung:
 - Zytologie
 - Albumin- und IgG-Bestimmung
 - Nachweis oligoklonaler IgG-Banden
 - Ggf. AK-Synthese-Index (ASI) für neurotrope Viren (Masern, Röteln, Zoster).

Differenzialdiagnosen Ähnliche Krankheitsbilder wie Kollagenosen, Vaskulitiden, Borreliose oder Sarkoidose ausschließen.

Therapie

- Standardther. des akuten MS-Schubes ist die i. v. Applikation von hoch dosiertem Methylprednisolon [Leitlinie 030-050. Multiple Sklerose].
 - Vorzugsweise je 1 g an aufeinanderfolgenden Tagen
 - Zum oralen Ausschleichen wird individuell nach Verträglichkeit und Effektivität der i. v. Ther. vorgegangen.
- Monatliche Immunglobulingabe (Dosierung 0,2–0,4 g/kg KG) zur Schubprophylaxe während der Schwangerschaft und Stillperiode wird derzeit als „möglicherweise effektiv“ eingestuft.
- Bei einem klinisch schweren Schub, der nicht ausreichend auf Kortikosteroid-Pulsther. anspricht, kann nach einer Studie eine zusätzliche Behandlung mit Plasmapherese in Erwägung gezogen werden [Keegan und Noseworthy 2002].



Die Behandlung mit Mitoxantron (Anthracendion-Chemotherapeutikum) sowie Interferon ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft

- Die Schwangerschaft hat keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [Runmarker und Andersson 1995;].
- In mehreren retrospektiven Studien hat sich gezeigt, dass die MS während der Schwangerschaft eher günstiger verläuft als zu anderen Zeiten.
- Ein Schwangerschaftsabbruch ist nicht indiziert.
- Das Risiko eines Krankheitsschubs ist in den ersten Wochen nach der Geburt erhöht.

Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Stillen

- Die Erkr. hat keinen negativen Einfluss auf die Schwangerschaft.
- Hinsichtlich der Geburt ergeben sich durch die MS keine Besonderheiten.
- Eine Sectioind. aufgrund der Erkr. besteht nicht.
- Außergewöhnliche Stresssituationen vermeiden
- Es besteht keine KI für eine Peridural- oder Spinalanästhesie. Stillen kann das Schubarisiko reduzieren.
- Unmittelbar nach der Entbindung eine Ther. mit Immunglobulinen beginnen
- Stillt die Mutter nicht, so können moderne Immunther. unmittelbar p. p. als Schubprophylaxe eingesetzt werden.
- Das Risiko der Vererbung ist gering erhöht, insgesamt jedoch sehr niedrig.

17.12.7 Epilepsie

Definition Epilepsien sind heterogene Erkr. des Gehirns, die durch plötzlich auftretende Verhaltens- und/oder Befindensstörungen gekennzeichnet sind.

Epidemiologie Mit einer Häufigkeit von 0,5–1 % aller Schwangerschaften ist die Epilepsie die häufigste schwere neurologische Erkr. in der Schwangerschaft.

Ätiologie

- Genetische Ursachen
- ZNS-Erkr.: Entwicklungsstörungen, Tumoren, Enzephalitiden, Trauma, zerebrovaskuläre Prozesse, metabolische Erkr., perinatale Schäden, Intoxikationen.

Klinik Die klinischen Symptome sind von der Anfallsart abhängig:

- Einfache fokale Anfälle:
 - Bewusstsein meist erhalten
 - Einseitige Muskelzuckungen oder Sinneswahrnehmungen
- Komplexe fokale Anfälle: Bewusstseinsstörung mit unterschiedlichen Anfallsformen (mimische, verbale, motorische Automatismen)
- Generalisierte Anfälle: häufigste Anfallsform
 - Tonisch-klonische Krämpfe. Im tonischen Stadium kommt es zu einer Versteifung sämtlicher Gliedmaßen, der Gesichts-, Hals- und Rumpfmuskulatur, die etwa 10–30 s lang anhält. Im darauffolgenden klonischen Stadium treten generalisierte symmetrische Zuckungen auf, die v. a. an Kopf, Armen und Beinen sichtbar sind und etwa 40–60 s andauern.
 - Zu Beginn des Anfalls zeigt sich ein Atemstillstand, später eine verlangsamte und erschwerte Atmung.
 - Schaumiger Speichel, bei Zungenbiss blutig verfärbt
 - Gesichtsfarbe anfangs blass, später leicht bis stark bläulich verfärbt.
 - Die tiefe Bewusstlosigkeit während des Anfalls geht gleitend in einen tiefen Nachschlaf über, der sehr kurz sein oder 4 h andauern kann. Pat., bei denen der Nachschlaf nur sehr kurz ist oder ganz fehlt, zeigen stattdessen häufig einen Verwirrheitszustand mit einer Bewegungsunruhe, Verkennen von Ort und Personen.

Diagnostik Meist ist das Anfallsleiden bereits aus der Anamnese bekannt und daher einfach zu diagnostizieren. Bei einem erstmaligen Anfallsgeschehen während der Schwangerschaft (v. a. im 2. Trimenon) ist ein ausführlicher internistischer und klinisch-neurologischer Befund zu erstellen.

- EEG: Ruhe-Wach-EEG, ggf. Schlaf-EEG
- Blutentnahme zur Routine-Labordiagnostik: BZ, BB, Diff.-BB, Elektrolyte, Leberenzyme, Kreatinin, Schilddrüsenhormone, CK, CRP, Toxikologie-Screening, Drogen-Screening
- MRT-Diagnostik.

Therapie Siehe auch ▶ 4.1.5. Für die medikamentöse Epilepsither. steht eine zunehmende Zahl von Medikamenten zur Verfügung, die in die sog. klassischen und die neuen Medikamente unterteilt werden. Die Dosisanpassung sollte primär anhand der individuellen Wirksamkeit und klinischen Verträglichkeit, nicht anhand von Serumspiegeln erfolgen [Viale et al. 2015].



Bei bekanntem Anfallsleiden

- Präkonzeptionelle Umstellung auf eine Monother.
- Einstellung mit der niedrigstmöglichen Dosierung, wobei durch mehrmalige Gaben hohe Serumspiegel vermieden werden sollen.

- Dauerther. während der Schwangerschaft unverändert fortsetzen
- Anfallshäufungen während der Schwangerschaft: v. a. auf eine fehlerhafte Compliance zurückzuführen. Zusätzlich kommt es während der Schwangerschaft zu Veränderungen der Pharmakokinetik (hormonelle Induktion von Leberenzymen, erhöhte Proteinbindung) mit einer Reduzierung des freien Medikamentenspiegels i. S.
- Bei fehlender Compliance Serumspiegel (freie Serumspiegel der Medikamente) in einmonatigen Abständen kontrollieren.
- Tägliche Folsäuregabe (4–5 mg/d) bereits vor Konzeption und während des 1. Trimenons kann das Risiko von Neuralrohrdefekten senken.

Klassische Antiepileptika:

- Barbiturate: Phenobarbital, Primidon
- Benzodiazepine: Diazepam, Clonazepam. Werden nur noch selten eingesetzt
- **Carbamazepin:** Ist eine Epilepsie unter einer Monother. mit Carbamazepin stabil, kann diese Medikation unter Nutzung der entsprechenden Möglichkeiten der Pränataldiagnostik (AFP, Sonografie) fortgesetzt werden.
 - NW: verschiedene Publikationen beschreiben ähnliche Fehlbildungen, wie sie unter Phenytoin beobachtet wurden: kraniofaziale Dismorphien, Mikrozephalie, Wachstumsretardierung, Nagelhypoplasie. Das Risiko einer Spina bifida wird auf das ca. 10-Fache (1 %) des Basisrisikos beziffert. Ein Zusammenhang der Fruchtschäden mit der Aktivität der fetalen Epoxidhydrolase wird diskutiert.
 - Um Gerinnungsstörungen beim Neugeborenen zu vermeiden, ist auf die Verabreichung von Vitamin K₁ an das Neugeborene zu achten.
 - Pat. mit Kinderwunsch unter Carbamazepinther. sollten bereits präkonzeptionell Folsäure (4–5 mg/d) einnehmen, um das Risiko für Neuralrohrdefekte zu senken.
- **Valproinsäure:** gut plazentagängig. NW: Gehäuft beobachtet wurden Gesichtsdysmorphien (kleine Nase, tief sitzende Ohren, kleiner Mund, vorspringende Stirn), Mikrozephalie, Mikrognathie, somatische und psychomotorische Retardierungen, Extremitäten- und Herzanomalien. Darüber hinaus zeichnet sich die Valproinsäure durch ein ca. 20-faches Risiko für Neuralrohrdefekte (ca. 2 %) aus (meist lumbosakraler Neuralrohrdefekt, häufig in Kombination mit einem Hydrozephalus). Eine Dosisabhängigkeit der Neuralrohrdefekte ist anzunehmen. Neuere Untersuchungen deuten auf ein insgesamt höheres Fehlbildungsrisiko unter Valproinsäure gegenüber anderen Antikonvulsiva hin.



Bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft interdisziplinär mit dem betreuenden Neurologen die Möglichkeit einer Umstellung auf ein erprobtes Alternativmedikament wie Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon diskutieren.

Neuere Medikamente

- **Lamotrigin:** Dosierung 2,5–5 mg/d. NW: Bislang gibt es keine eindeutigen Hinweise für erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Jedoch erhöhte Fehlbildungsrate bei Kombination mit Valproinsäure. Eine Umstellung der Medikation ist nicht erforderlich.
- **Ethosuximid:** wirkt nur bei Petit-Mal-Anfällen. NW: Im Tierversuch zeigten sich teratogene Effekte (Skelett, ZNS, Augen, Extremitäten). Da beim Men-

schen relativ wenige Erfahrungen vorliegen, ist auch hier entsprechende Vorsicht geboten.

- Für Gabapentin, Topiramat, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Tiagabin und Topiramat reichen die vorliegenden Daten für eine fundierte Bewertung zu den Risiken in der menschlichen Schwangerschaft noch nicht aus.
- Für nur noch selten einzusetzende Antiepileptika wie Vigabatrin, Felbamal, Brom, Mesuximid, Azetazolamid sind keine ausreichenden Erfahrungen vorhanden → daher nicht verwenden.



Status epilepticus

- Freihalten der Atemwege
- Schutz vor Verletzungen. **Cave:** Kontraindiziert sind das Einbringen eines Gummikeils in die Mundhöhle und das Fixieren der Extremitäten (Luxationsgefahr).
- Antikonvulsive Ther.:
 - Diazepam 10–20 mg i. v. oder rektal
 - Alternativ: Clonazepam 2–6 mg i. v. oder Phenytoin 250–500 mg i. v.
 - Bei Fortbestehen des Status wird als 3. Schritt Phenobarbital (Lepinal®, Luminal®) mit einer Initialdosis von 400 mg i. v. appliziert. Es folgen fraktionierte i. v. Gaben von 200–400 mg bis zu einer Höchstdosis von 2.000 mg (∩ 1.000 mg jedoch in Beatmungsbereitschaft).
- Ist der Status mit den ersten 3 ther. Schritten nicht zu durchbrechen, ist eine Durchbrechung des Anfalls mit einer Allgemeinnarkose möglich.
- Bei V. a. eine Hypoglykämie als Ursache initial 50 ml Glukose 50 % verabreichen.

Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft Sehr unterschiedlich:

- In 50 % kommt es zu keiner Frequenzzunahme der Anfälle.
- In 5–10 % ist eine Abnahme der Anfallsfrequenz zu verzeichnen.
- In 40–50 % kommt es zu einer Zunahme der Anfälle.
 - Ursache: Geringere Compliance (Sorge wegen Fehlbildungsrisiko der Medikamente) sowie eine Abnahme der freien Serumspiegel der Medikamente (geänderte Proteinbindung, hormonelle Induktion von Leberenzymen)
 - Je größer die Anfallsfrequenz vor der Schwangerschaft, umso eher ist auch mit einer Zunahme der Anfälle zu rechnen.

Schwangerschaftsverlauf



Wegen des auf etwa 5–15 % erhöhten Fehlbildungsrisikos und der doppelt so hohen Neugeborenensterblichkeit ist die Schwangerschaft einer Epilepsiepatientin als Risikoschwangerschaft anzusehen.

- **Fehlbildungsrisiko:** Kinder epilepsiebetreffener Mütter haben ein 3-fach höheres Fehlbildungsrisiko. Das Risiko ist nur geringfügig höher, wenn die Mutter unter antiepileptischer Monother. eingestellt ist und nimmt bei Kombinationsther. zu.
- **Sorgfältige Pränataldiagnostik:** v. a. unter Valproinsäure und Carbamazepin AFP-Bestimmungen (16. SSW) aus dem maternalen Serum (Neuralrohrdefekte) sowie eine ausführliche Sonografiefehlbildungsdiagnostik anbieten. Da die Rate von Kindern mit Wachstumsrestriktion erhöht ist, sollte eine Dopplersonografie mit fetaler Wachstumskontrolle erfolgen.

- Während des epileptischen Anfalls kann es zu einer ausgeprägten fetalen Bradykardie kommen. Fälle von fetalen Hirnblutungen sowie intrauterine Fruchttode sind nach mehrmaligen Anfällen beschrieben.
- Die Gabe von 20 mg Vitamin K in den letzten Wochen vor der Geburt ist zur Blutungsprophylaxe zu empfehlen [Cornelissen et al. 1993]. Alternativ die parenterale Gabe von 10 mg Vitamin K i. v. unter der Geburt empfehlen.

Geburtshilfliches Vorgehen

- **Geburt:**
 - Ther. unbedingt beibehalten, da durch Schlafentzug ein höheres Anfallsrisiko besteht
 - Ind. zur Sectio oder vaginal-op. Entbindung ist von geburtshilflichen Ind. abhängig zu machen
 - Ausreichende Schmerzbehandlung (großzügig PDA)
- **Neugeborenes:** Ähnlich wie die Barbiturate greift Phenytoin in den Vitamin-K-Metabolismus ein, sodass postpartal eine orale Substitution beim Neugeborenen durchzuführen ist.
- NW einer maternalen Dauerther. mit Benzodiazepinen beim Neugeborenen: Atemdepression, dann Entzugssymptome (Unruhe, Tremor, Muskelhypertonus, Erbrechen, Durchfall, Krampfanfälle) bzw. „Floppy-infant-Sy.“ (Lethargie, Muskelhypotonie, Trinkschwäche, Hypothermie).

Stillen Die Antiepileptika gehen nur in einer sehr niedrigen Konzentration in die Muttermilch, sodass zum Stillen geraten werden kann.

17.12.8 Sheehan-Syndrom

Definition Postpartale Nekrose der Hypophyse mit Störung der Hypophysenvorderlappenfunktion.

Ätiologie

- Ursächlich ist eine Ischämie der Hypophyse im Rahmen eines hypovolämischen postpartalen Schockzustands für deren Nekrose verantwortlich.
- Häufige Ursache für eine Hypophysenvorderlappeninsuff. sind auch Schädel-Hirn-Traumen.

Pathophysiologie Ausfall von ACTH (adrenokortikotropes Hormon), TSH (thyreoideestimulierendes Hormon), PRL (Prolaktin), LH/FSH (luteinisierendes Hormon, follikelstimulierendes Hormon), GH (Wachstumshormon).

Klinik Die Symptome sind vom Ausmaß der Hypophysennekrose abhängig:

- **Akute Form:** Hypotension, Tachykardie, rasche Brustinvolution, fehlender Milcheinschuss, Hypoglykämie, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen
- **Chronische Form:** Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Depression, Amenorrhö, Stillunvermögen, trockene Haut, Kälteintoleranz, Abnahme der Körperbehaarung, Libidoverlust.

Diagnostik Bei prolongiertem Verlauf eines hypovolämischen Schockzustands trotz Beherrschung der Blutungsursache besteht der V. a. ein Sheehan-Sy. → weiterführende Diagnostik.

Normwerte hypophysärer Hormone:

- ACTH-Ausfall: freies Kortisol (25–120 µg/24 h), ACTH-Spiegel (20–100 ng/ml).
- TSH-Ausfall: basales TSH (0,25–4,0 µU/ml), T₄ (5,0–11,5 µg/ml), T₃ (0,8–2,0 ng/ml)

- PRL-Ausfall: Prolaktinspiegel (3,0–25 µg/l)
- LH/FSH: basales LH (> 2 U/l), FSH (> 3 mIU/ml), Estriolspiegel (> 30 ng/l)
- GH: Wachstumshormonspiegel (0,06–6 µg/l).

Therapie

- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr.
- Glukokortikoide: 100 mg Hydrokortison i. v. als Bolus, anschließend 100 mg alle 8 h für den 1. Tag. Weitere Ther. symptomabhängig
- Schilddrüsenhormon-Estriolsubstitution in Abhängigkeit von den Laborwerten.

Prognose Nach ausreichender Substitution sind bei einer weiteren Schwangerschaft keine Probleme für Mutter und Kind zu erwarten.

17.12.9 Zerebrale Tumoren

Epidemiologie Hirntumoren bei Schwangeren sind sehr selten. Sie kommen nicht häufiger vor als außerhalb der Schwangerschaft [Ravindra et al. 2015]



Die Schwangerschaft hat bei Meningeomen, Angiomen sowie Neurofibromen einen wachstumsfördernden Einfluss auf den Tumor.

Klinik Die klinischen Symptome sind von der Lokalisation und der Art des Tumors abhängig. Die Symptome (Müdigkeit, Brechreiz, psychische Veränderungen) werden meist als schwangerschaftstypische Symptome verkannt.



Vor allem Kopfschmerzen bei leerer Migräneanamnese sollten eine weitere Abklärung veranlassen.

Diagnostik Das MRT ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufsbeobachtung während der Schwangerschaft die wesentliche Untersuchungsmethode.

Therapie Individuell von der Genese des Tumors, der Gestationszeit, den Symptomen und der Progredienz des Tumors abhängig.

Glioblastom Häufigster primärer ZNS-Tumor während der Schwangerschaft (50 %). Das Management ist vom Differenzierungsgrad des Tumors abhängig:

- Bei schlecht differenzierten Tumoren ist eine OP auch während der Schwangerschaft indiziert.
- Bei gut differenzierten Tumoren kann der Geburtstermin abgewartet werden.

Prolaktinom: Prolaktin produzierendes Hypophysenvorderlappenadenom

- **Mikroadenom:** Durchmesser < 10 mm
 - Risiko eines exzessiven Tumorwachstums während der Schwangerschaft ist gering, auch der Schwangerschaftsverlauf wird nicht negativ beeinflusst.
 - Bei Eintritt der Schwangerschaft umgehend prolaktinhemmende Medikamente absetzen
 - Kontrolle der Prolaktinwerte alle 6–8 Wo., dabei Anstieg der Serumprolaktinwerte von der Frühschwangerschaft (oberer Normwert: 25 ng/ml) bis zum Ende der Schwangerschaft (oberer Normwert: 180 ng/ml) berücksichtigen
 - Weiterführende Diagnostik (MRT) bei Symptomen wie Sehstörungen oder Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
 - Postpartal Kontrolle des Tumors im MRT

- **Makroadenom:** Durchmesser > 10 mm
 - Ther. (mikrochirurgische Entfernung, medikamentöse Ther. mit Prolaktin-hemmern) präkonzeptionell
 - Kommt es zu einer Schwangerschaft, so ist eine medikamentöse Ther. mit Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin 1–2 × 2,5 mg/d) auch während der Schwangerschaft erforderlich und meist auch ausreichend.
 - Dopaminagonisten sind plazentagängig. Ein teratogenes Risiko ist bislang nicht bekannt.
 - Bei Tumorprogredienz ist auch während der Schwangerschaft eine mikro-chirurgische Tumorentfernung indiziert.

Meningeom: Die Schwangerschaft hat einen wachstumsfördernden Effekt, der zu explosionsartiger Zunahme des Tumors führen kann. Eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft ist daher erforderlich. Postpartal kann es durch die hormonelle Umstellung wieder zu einer Verkleinerung des Tumors kommen, was zu einer Verbesserung der Symptome und einer besseren Therapiemöglichkeit führt.

17.12.10 Migräne

Definition Anfallsartig auftretender, periodisch wiederkehrender, überwiegend einseitiger Kopfschmerz, der oft mit Übelkeit und Erbrechen einhergeht.

Epidemiologie

- 12–14 % aller Frauen leiden unter einer Migräne. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken tritt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf.
- Verbesserung der Symptomatik während der Schwangerschaft (bei 50–80 %). Selten erstmaliges Auftreten während der Schwangerschaft oder im Wochenbett.

Ätiologie Unklar.

- Genetische Disposition.
- Gestörtes Gleichgewicht von Neurotransmittern (Serotonin).

Klinik

- Heftige, attackenweise, häufig einseitig pulsierend-pochende Kopfschmerzen
- Bei 1/3 der Pat. bestehen holokranielle Kopfschmerzen
- Begleitsymptome: Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %) und Lärmempfindlichkeit (50 %)
- Dauer der Attacken 4–72 h
- Migräneaura (Migraine accompagnée) mit neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen (Lichtblitze, Gesichtsfelddefekte, Paresen, Schwindel, Sprachstörungen).

Diagnostik Die Diagnose einer Migräne wird rein klinisch aufgrund der anamnestischen Angaben der Pat. gestellt.

- Neurologische und internistische Untersuchung nur bei Erstmanifestation oder bei Zweifel an der Diagnose
- Bildgebende Verfahren: Weiterführende Untersuchungen (CT, MRT) sind in der Schwangerschaft nur bei ausgeprägten Symptomen indiziert.

Differenzialdiagnosen

- Kopfschmerz vom Spannungstyp: vom Nacken ausstrahlend, geringe vegetative Begleitsymptome
- Präeklampsie: Hypertonie

- Sinusvenenthrombose: schleichender Beginn, neurologisch-psychiatrische Begleitsymptome
- Vaskulitis: CRP-Erhöhung, entzündliche Begleitreaktionen
- Blutung: starke Kopfschmerzen mit neurologischen Begleitsymptomen.

Therapie

- Beratung: möglichst restriktive medikamentöse Ther.
- Verhaltensther.: Biofeedback, Muskelrelaxation, Sport
- Analgetika: Paracetamol 1.000 mg zur Notfallprophylaxe; max. 2.000 mg/d
- ASS, Diclofenac, Ibuprofen (2. Wahl; keine Dauermedikation im 3. Trimenon)
- Triptane: mit Sumatriptan bislang meiste Erfahrung. Unter strenger Indikationsstellung vertretbar (oral bis 100 mg; nasal bis 20 mg; rektal bis 25 mg, subkutan bis 6 mg)
- Bei komplizierten Migräneattacken Metoprolol (50–200 mg/d) als Prophylaxe.

17.13 Psychiatrische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Ralph Kästner

Wochenbettdepression ▶ 26.2.

Psychiatrische Erkr. in der Schwangerschaft haben eine hohe Relevanz, da sie eine hohe Prävalenz haben, die in starkem Kontrast zur geringen Rate an diagnostizierten und therapierten Pat. steht, und weil die Erkr. Auswirkungen auf die Beziehung zum Kind hat und damit bedeutsam für die seelische und körperliche Gesundheit der nachfolgenden Generation ist. Dieser Aspekt wird oft unterschätzt und allenfalls nachrangig hinter möglichen teratogenen Effekten der Psychopharmaka behandelt.

Schwangerschaft und Geburt eines Kindes sind eines der bedeutsamsten Ereignisse im Leben einer Frau – und eines werdenden Vaters – und mit erheblichen hormonellen, körperlichen, aber v. a. auch seelischen Veränderungen verbunden.

Probleme mit den Ich-Grenzen, ungelöste Konflikte in der Paarbeziehung, im Beruf, zu den Eltern wie auch Störungen im Körpererleben und im Selbstwertbereich können die Schwangerschaft erheblich belasten, sodass sich die Bildung eines psychischen Symptoms als suboptimale Lösung verstehen lässt. Frauen mit Schwierigkeiten beim Geben und Nehmen können das Kind als oralen Konkurrenten erleben, der sich wie ein Endoparasit in ihren Organismus eingenistet hat. Frauen mit einem verletzlichen Ich-Gefühl können sich symbiotisch mit ihrem Kind erleben und fürchten dann v. a. die Geburt, die sie als Verlust eines Teils von sich selbst erleben.

Folgt man der Mehrzahl der Autoren, so stellt die Schwangerschaft weder einen Schutz noch eine besondere Gefährdung vor einer psychischen Erkr. dar, die postpartale Phase scheint dagegen durch eine erhöhte Vulnerabilität für Rezidive oder auch Erstmanifestation einer psychischen Erkr. gekennzeichnet zu sein (▶ 26.2). Hormonelle Faktoren, soziodemografische Faktoren und v. a. die neuen Aufgaben der Elternschaft werden in diesem multifaktoriellen Gebiet als Ursachen angesehen. Psychiatrische Erkr. erleiden in unserer Gesellschaft das Schicksal der Tabuisierung, larvierte Formen werden sowohl von den Betroffenen wie auch von den Behandlern gerne übersehen, fehlgedeutet und dadurch nicht kunstgerecht therapiert.

Definition Die psychiatrischen Erkr. lassen sich in 4 Gruppen einteilen:

- Körperlich begründbare psychische Störungen
- Endogene Psychosen
- Psychogene Störungen
- Persönlichkeitsstörungen und Intelligenzminderungen.

Der ICD-10 beinhaltet unter den Kategorien F 00 bis F 90 die derzeit gültige Klassifikation. Hier wird eher nach Syndromen klassifiziert und die Ätiologie nachrangig betrachtet.

Epidemiologie

- Die Lebenszeitprävalenz affektiver Störungen, zu denen die Depression zählt, ist bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern und beträgt ca. 25 %.
- Unter den Schwangeren erfüllen 10–16 % die Kriterien einer behandlungsbedürftigen Depression [Lee et al. 2004; Llewellyn, Stowe und Nemeroff 1997], wobei im 2. Trimenon am ehesten eine psychische Stabilisierung zu beobachten ist.
- Psychotische Erkr. und Schizophrenien sind seltener (Prävalenz ca. 0,2 %) [Oates 2003].
- Bei Frauen mit Schizophrenie treten seltener Schwangerschaften ein, als dass Frauen in der Schwangerschaft die Erstmanifestation einer Psychose erleben oder aber einen Schub einer sonstigen, z. B. paranoiden, Psychose durchmachen. Dies hängt neben möglichen physiologischen Faktoren [Howard et al. 2002] am ehesten mit der familiären Situation der betroffenen Frauen zusammen, da chron. Schizophrene seltener in festen Beziehungen leben und oft durch Betreuer eine effektive Antikonzeption erwirkt wird.
- Bei Psychosen im Wochenbett (Prävalenz ca. 0,1 %) gibt es nicht selten bereits vor der Schwangerschaft oder in deren Verlauf Hinweise auf psychotisches Erleben.

Diagnostik Das Erkennen und die kunstgerechte Behandlung einer psychiatrisch erkrankten Schwangeren dient in allererster Linie der Erhaltung ihrer eigenen Gesundheit, da psychiatrische Erkr. mit einem Anteil von ca. 30 % die Hauptursache der perinatalen maternalen Mortalität, i. d. R. durch Suizid, darstellen [National Institute for Clinical Excellence 2001].

Medikamentöse Therapie Vor allem in der Frühschwangerschaft ist die Einnahme von Medikamenten nur bei strenger Ind. und nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken statthaft. Insofern sind bei psychischen Erkr. zunächst nicht medikamentöse Strategien, i. d. R. psychother. Hilfen, angezeigt. Je schwerer und länger andauernd die Erkr. ist, umso riskanter ist der Verzicht bzw. das Absetzen der Psychopharmaka im Hinblick auf die Gefährdung der Schwangeren, ihres Ungeborenen und ihrer Umgebung.

- Die meisten der Antidepressiva, Tranquilizer und auch der Neuroleptika beinhalten kein wesentliches teratogenes Potenzial, sind also nicht kontraindiziert.
- Wenn eine medikamentöse Ther. erforderlich ist, sollte den bewährten Medikamenten der Vorzug gegenüber neu auf dem Markt befindlichen Medikamenten gegeben werden.

Betreuung nach der Entbindung Bereits frühzeitig bedenken, ob und mit welchen Hilfen die Schwangere nach der Geburt ihr Kind auch emotional versorgen kann. Ein interdisziplinäres Hilfsnetz, dem der Psychiater, der Pädiater, die Nachsorgehebamme, die Kinderschwester und ggf. weitere Personen angehören, muss gebildet werden.

Es gilt als gesichert, dass die Langzeitentwicklung der Kinder durch emotionale Störungen der Mütter (und Väter) während und nach der Schwangerschaft ungünstig beeinflusst wird [Rahman et al. 2004; Murray et al. 1990], auch mehren sich die Studien, die aversive Folgen einer emotionalen Störung der Mutter auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburtsparameter sowie das perinatale Outcome der Kinder beschreiben [Chung et al. 2001; Jablensky et al. 2005; Lou, Hansen und Nordenfolt 1994; Teixeira, Fisk und Glover 1999].

Esstörungen

Beinhalten neben psychogenen Anteilen oft auch depressive oder psychotische. Eine essgestörte Schwangere muss nicht nur die schwierigen Themen der Ernährung und, v. a. bei Anorexie, der Körperveränderung in der Schwangerschaft bewältigen, sondern auch die der Essstörung zugrunde liegenden Konflikte bearbeiten.

Die Erkr. birgt ein hohes Risiko für einen komplizierten Schwangerschaftsverlauf [Franco et al. 2001] und bedarf i. d. R. eines psychosomatischen Behandlungskonzepts.

Geburtshilfliches Vorgehen Selbstverständlich müssen depressive und psychotische Schwangere mit großer Sorgfalt auch geburtshilflich betreut werden, i. d. R. können und sollen sie normal vaginal entbinden, um nicht ein neuerliches Trauma mit Versagensgefühl zu erleiden. Die psychische Erkr. mit dem Messer, sprich einer elektiven Sectio, zu behandeln versuchen ist falsch.

17.13.1 Depression

Epidemiologie

- Ca. 70 % aller Schwangeren berichten über Gemütsschwankungen.
- Ca. 10–16 % erfüllen die Kriterien einer klinisch manifesten Depression.

Klassifikation

- Endogene Depression als Ausdruck einer affektiven Psychose (ICD: F 25; F31–33), oft mit zyklotymem Verlauf, d. h. abwechselnd manisches und depressives Erscheinungsbild
- Depressionen als Symptomatik bei Persönlichkeitsstörung (ICD: F 60)
- Reaktive Depressionen (ICD: F 32 und F43) im Anschluss an belastende Situationen.

Klinik Die Depression ist sowohl durch psychische als auch durch vegetative Symptome gekennzeichnet (► Tab. 17.37). Zum klinischen Bild der Depression gehören oft Ängste und Panikattacken. Vor allem Ängste sind in der Schwangerschaft weit verbreitet – und nicht selten begründet –, sodass es schwierig sein kann, sie als Ausdruck der Depression zu deuten. Auch Zwangssymptome können vorkommen.

Tab. 17.37 Symptome einer Depression

Psychische Symptome	Vegetative Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Niedergeschlagene Stimmung • Denkhemmung • Ängste • Antriebsstörung • Innere Unruhe • Körperliche Missempfindung • Zwangsgedanken 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafstörung • Appetitlosigkeit • Obstipation • Gewichtsabnahme (seltener -zunahme) • Libidoverlust • Abnahme des Muskeltonus • Amenorrhö

Diagnostik In erster Linie ist die psychiatrische Untersuchung geeignet, in der sowohl die körperlichen als auch die psychischen Symptome erfragt werden.

- Tests: Verschiedene psychodiagnostische Tests, z. B. die Beck-Depression-Scale (BDI) oder im Zusammenhang mit der Schwangerschaft die Edinburgh-Depression-Scale (EPDS), können sowohl zum Screening als auch zur Verlaufskontrolle angewandt werden.
- Fremdanamnese zur Einschätzung der sozialen Unterstützung ist wichtig. Mit dem sog. dritten Ohr müssen v. a. larvierte, abgewehrte oder verschobene Formen der Depression, die sich typischerweise in körperlichen Beschwerden ausdrücken, erkannt werden.
- Selbstverständlich ist eine gründliche organische Untersuchung, um die seltenen, mit psychischer Symptomatik einhergehenden körperlichen Erkr. nicht fälschlicherweise als psychogen fehlzubehandeln. Dieser Fehler ist jedoch weit aus seltener, als umgekehrt psychische Erkr. nur somatisch abzuklären und zu behandeln.

Therapie Zunächst psychother. Hilfen, z. B. stützende Gespräche, Verhaltensther. oder Kriseninterventionen ausschöpfen, evtl. mit physiotherapeutischen und phyto-pharmakologischen Maßnahmen kombiniert. Ziel ist nicht, schwere Konflikte in der frühen Entwicklung primär aufdeckend zu bearbeiten, dennoch bliebe die Psychother. ohne tiefenpsychologische Elemente zu oberflächlich.

Bei schweren Symptomen, v. a. bei suizidalen Gedanken oder Handlungen, müssen Antidepressiva eingesetzt werden. Heute sind Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Sertralin, Citalopram, Paroxetin) wegen guter Verträglichkeit und Sicherheit in der Schwangerschaft Mittel der 1. Wahl. Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) haben wegen verlässlicher Wirkung und der langjährigen Erfahrung ihren Stellenwert. Je nach Symptomatik können zusätzlich auch niedrig dosierte Neuroleptika (z. B. Haloperidol) eingesetzt werden. Cave: Benzodiazepine (z. B. Diazepam) wegen ihres hohen Abhängigkeitspotenzials und der raschen Toleranzentwicklung nur in Notfällen bei Panikattacken und schweren Angstzuständen anwenden.



Auswahl und Dosierung der Medikamente erfolgt durch den Psychiater.

Prophylaxe

- Zur Prophylaxe v. a. bei Zykllothymien werden Lithium (Hypnorex[®], Quilonum retard[®]) und Carbamazepin verwendet, beide Substanzen bergen ein gewisses, früher sicher überschätztes teratogenes Potenzial [Cohen et al. 1994].
- Bei Einnahme dieser Medikamente ein sorgfältiges Organscreening durchführen, eine Ind. zum Schwangerschaftsabbruch ist i. d. R. nicht gegeben.
- Ein verlässliches und aktuelles Standardwerk über mögliche teratogene Eigenschaften der Psychopharmaka liegt von Schaefer, Spielmann und Vetter [2012] vor.

17.13.2 Psychotische Erkrankungen

Klassifikation Von schizophrenen Psychosen (F20) sind schizoaffektive Psychosen (F25), häufig mit zyklotyper Verlaufsform, und anhaltende wahnhaftige Störungen (F22) abzugrenzen. Letztere verlaufen schubweise und in den symptomfreien Intervallen wirken die Betroffenen völlig gesund.

Klinik

- Durch den sog. Realitätsverlust gekennzeichnet
- Halluzinationen und Wahnvorstellungen sind obligate Symptome. Die Wahninhalte kreisen oft um das Ungebohrne, z. B. einen Messias zu gebären, oder aber archaischer geprägt, wie z. B. die Idee, einen Drachen oder ein Einhorn zu gebären.
- Die Pat. sind chaotisch, oft agitiert oder auch stuporös, haben ein inkohärentes Erleben und gefährden sich oder die Umgebung und auch ihr Kind, z. B. im erweiterten Suizid.
- Die psychotische Schwangere ist nicht in der Lage, sich an Gesundheitsvorschriften zu halten, ein stabiles Arbeitsbündnis ist oft nicht möglich.

Diagnostik Wenn die Psychose nicht vorbesteht, sondern es sich um eine Erstmanifestation in Schwangerschaft oder Wochenbett handelt, fällt zunächst der Realitätsverlust auf. Die Pat. sagt plötzlich Dinge, die von der Umgebung nicht mehr geteilt werden können, z. B. Wahrnehmung von Stimmen oder optischen Reizen. Ängste können sich grotesk und nicht mehr nachvollziehbar verändern. Die Entwicklung hin zu schweren psychotischen Symptomen kann sehr rasch, mitunter innerhalb weniger Stunden bis weniger Tage gehen.



Möglichst bald, notfalls auch gegen die Einsicht der Pat., einen Psychiater hinzuziehen, der die Diagnose klinisch stellt. Eine sorgfältige körperliche Untersuchung zum Ausschluss von Stoffwechsellentgleisung oder seltenen organischen Psychosyndromen muss erfolgen.

Therapie Die Ther. einer akuten Psychose verfolgt zunächst 2 Ziele:

- Sicherung der Pat. vor Selbst- und Fremdgefährdung, d. h. i. d. R. stationäre Aufnahme in eine geschlossene psychiatrische Abteilung. In schweren Fällen ist eine Zwangseinweisung auch gegen den Willen der Pat., z. B. mit Hilfe der Polizei, notwendig.
- Linderung der psychotischen, oft sehr quälenden Symptome, i. d. R. durch Neuroleptika (z. B. Haloperidol, ggf. auch atypische Neuroleptika wie Olanazepin). Evtl. muss, bei fehlender Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme die Medikation gegen den Willen der Pat. injiziert werden, z. B. i. m.

Verlauf und Prognose

- **Akute Psychose:** Bei akuten, schubweise verlaufenden Psychosen ist relativ rasch nach Beginn der medikamentösen Ther. mit einer Linderung der psychotischen Symptomatik zu rechnen. Die stationäre Behandlung erstreckt sich über ca. 4 Wo., wobei im Anschluss die Medikamente weitergegeben werden. Je nach Psychoseform können aber auch wesentlich längere stationäre Aufenthalte notwendig sein.
- **Chronische Psychose:** I. d. R. ist eine selbstständige Lebensführung kaum möglich, sodass ein interdisziplinäres Therapiekonzept mit medikamentöser, ergo- und soziother. Komponente in einer speziellen Unterbringung erforderlich ist. Nur selten ist dann der Verbleib der Kinder bei ihrer Mutter möglich und sinnvoll.

Schwangerenbetreuung Der Schwangerenbetreuung bei psychotischen Pat. liegt ein unübliches Setting zugrunde, da die Pat. nur bedingt einsichts- und einwilligungsfähig ist. Darüber hinaus ist sie oft sehr sensibel für ungeklärte Befunde, sodass möglichst nur einfache und klare Untersuchungen durchgeführt werden können und

auch die Wortwahl einfach und klar sein sollte. Viele differenzierte Abwägungen über Vor- und Nachteile und potenzielle Risiken können allenfalls mit Angehörigen oder Betreuern besprochen werden.

Gerade weil psychotische Schwangere oft nur undifferenziert über ihr eigenes Befinden berichten, muss die geburtshilfliche Betreuung sehr gewissenhaft erfolgen [Howard et al. 2003].

17.13.3 Notfälle

Angstzustände und Panikattacken

Ätiologie Sie kommen bei akuten Angstneurosen, bei schweren agitierten Depressionen und bei Schizophrenie sowie bei Drogenkonsum und bei Panikkrankheit vor.

Therapie

- Sofortmaßnahme: 5–10 mg Diazepam p. o. oder i. m. oder Lorazepam 1–2 mg p. o. Bei bekannter Schizophrenie auch Haloperidol 5–10 mg p. o. oder i. m.
- In schweren Fällen, die mit Suizidalität, Selbst- oder Fremdgefährdung verbunden sind, muss die stationäre Einweisung in eine psychiatrische Klinik erfolgen.

Akute Suizidalität und schweres depressives Syndrom

Ätiologie Kommt bei endogener Depression, Schizophrenie, abnormer Erlebnisreaktion sowie bei neurotischer Dekompensation vor.

Therapie

- ! Stationäre Einweisung, evtl. mit Unterbringungsbeschluss
- Sofortmaßnahme: 10–20 mg Diazepam p. o. oder i. m., alternativ Lorazepam 1–4 mg p. o. oder i. m.

Erregungszustände und Aggressivität

Ätiologie Kommt bei Abhängigkeit und im Entzug, bei Manien, Schizophrenien, Hirnerkr., Allgemeinerkr., Epilepsie sowie postreaktiv beim Durchgangssyndrom vor.

Therapie

- Bei ausgeprägten Erregungszuständen und bei Psychosen stationäre Einweisung
- Sofortmaßnahme: Diazepam 10 mg p. o. oder i. m. bzw. Lorazepam 2 mg p. o. oder i. m. oder Haloperidol 5–10 mg p. o. oder i. m.
- ! Falls mechanische Einwirkungen (Schläge/Sturz) auf den Bauch eingewirkt haben könnten, Sonografie und CTG zum Ausschluss einer Plazentalösung (► 16.6).

Delirante Zustände

Ätiologie Kommen im Entzug (Alkohol), seltener bei Antidepressiva vor.

Therapie

- Kreislaufüberwachung
- Diazepam 5–10 mg p. o. oder i. m., Lorazepam 1–4 mg p. o. oder i. m., ggf. Haloperidol 5–10 mg p. o. oder i. m.
- Stationäre Einweisung und Intensivüberwachung.

Halluzination und Wahn

Ätiologie Kommen bei Schizophrenien, Zykllothymien, hirnorganischen Erkr. und im Delir vor.

Therapie

- Sofortmaßnahme:
 - Im Delir Diazepam 5–20 mg p. o. oder i. m.
 - Bei Psychose Haloperidol 5–10 mg i. m. oder i. v.
- Stationäre Einweisung in eine psychiatrische Klinik.

Bewusstseinsstörung

Ätiologie Kommt bei vielen körperlichen Erkr. (Diabetes mell. ▶ 17.4, Herz-Kreislauf-Erkr. ▶ 17.6, Thrombophilie ▶ 17.20 u. v. a.), nach Traumen, bei Verwirrheitszuständen, im Delir und bei Dämmerzuständen vor.

Therapie

- Somnolenz und Koma sind quantitative Graduierungen, eine interdisziplinäre stationäre Abklärung und Ther. ist rasch notwendig. Hier sollen möglichst keine Medikamente verabreicht werden, um die Bewusstseinsstörung nicht weiter zu verschleiern.
- Bei V. a. Hypoglykämie Glukose i. v.
- Baldmöglichste geburtshilfliche Kontrolle ist selbstverständlich.

Drogennotfälle

Drogenkonsum in der Schwangerschaft ▶ Kap. 3.

Bei Opiatabhängigkeit können sowohl akute Entzugsserscheinungen als auch Überdosierungen vorkommen.

Überdosierung

- **Klinik:** Atemdepression, Somnolenz bis Koma und Miosis
- **Therapie:** Reanimation, Naloxon (0,4 mg 1 : 10 in NaCl 0,9 % langsam i. v.), Intensivüberwachung der Schwangeren ist erforderlich.

! Suizidale Absicht?

Entzug

- **Klinik:** Schwangere ist unruhig, schwitzt, klagt über Schmerzen. Nicht immer sieht man der Schwangeren an, dass sie opiatabhängig ist, bei Verdacht sofort Art der Droge und letzte Einnahmezeit gezielt erfragen.
- **Therapie** der Wahl ist die Substitution mit Levomethadon (L-Polamidon®) oder Methadon. Bei leichteren Fällen zunächst Gabe von Levomethadon 5–10 mg (1–2 ml) p. o. und Beobachtung der Wirkung. Weitere Gabe bei fehlender Wirkung nach 15–30 Min. bzw. nach erneutem Auftreten von Entzugssymptomen.
- ! Rasche geburtshilfliche Kontrolle, weil oft seltene bis fehlende Vorsorgeuntersuchungen häufig.



Alle o. g. Medikamente können ohne Bedenken in der Schwangerschaft verabreicht werden, kurzfristige Auswirkungen auf das Kind können Sedierung (eingeschränktes CTG!) bzw. bei unmittelbar nachfolgender Geburt auch Atemdepression oder Tonusverminderung (floppy infant) sein, bei längerer Gabe können Zeichen eines neonatalen Entzugssyndroms auftreten, sodass die Kinder in den ersten Tagen engmaschiger überwacht werden sollten.

17.13.4 Wochenbett



Wöchnerinnen mit psychiatrischen Erkr. immer sehr aufmerksam betreuen, da v. a. bei bekannter Depression oder vorbestehender Psychose ein Rezidiv im Wochenbett droht (▶ 26.2).

- Ob Stillen für die Wöchnerinnen eher eine heilsame Wirkung hat oder zu belastend ist, muss im Einzelfall, auch je nach Medikation, entschieden werden (▶ Kap. 4).
- Alle Psychopharmaka gehen in geringer Menge in die Muttermilch über, jedoch werden auch beim voll gestillten Kind nur sehr geringe Wirkspiegel erreicht. Sie sind deshalb auch nicht absolut kontraindiziert. Dem Wunsch der Wöchnerin, ihr Kind zu stillen, kann unter sorgfältiger Beobachtung und in Absprache mit dem Psychiater und dem Pädiater meist stattgegeben werden.
- Die Beobachtung der Neugeborenen ist wegen möglicher neonataler Entzugerscheinungen erforderlich. Die interdisziplinäre Betreuung zwischen Psychiater, Pädiater und geburtshilflichem Team ist unumgänglich.
- Wenn im Wochenbett eine Exazerbation der psychiatrischen Erkr. eintritt und eine stationäre Behandlung erforderlich ist, soll – wenn möglich – eine Mutter-Kind-Einheit aufgesucht werden. In Deutschland ist dieses international übliche Konzept [Brockington 1996] nur an einigen psychiatrischen Abteilungen etabliert.

17.14 Orthopädische Erkrankungen

Franz Kainer

17.14.1 Beckenringlockerung

Definition

- Beckenringlockerung, Symphysenschaden: schmerzhafte Auflockerung des symphysären Bindegewebes
- Symphysenruptur: Ruptur des symphysären Bandapparates.

Epidemiologie Die Inzidenz einer ausgeprägten Symphysenlockerung wird zwischen 1 : 600 bis 1 : 3.000 angegeben [Becker, Woodley und Stringer 2010]. Es handelt sich postpartal meist um eine Erweiterung des Symphysenspaltes aufgrund der hormonell bedingten Auflockerung des Bindegewebes. Eine typische Fraktur tritt meist nur bei schwer traumatischen Geburten oder außerhalb der Schwangerschaft auf.

Ätiologie Durch schwangerschaftsbedingte Bindegewebsveränderung kommt es zur Auflockerung und physiologischen Erweiterung (um 3–4 mm) des Symphysenspaltes. Durch die Geburt kann es zu einer zusätzlichen Traumatisierung der Bandstrukturen kommen, die zur ausgeprägten Belastungsinsuff. im Beckenringbereich führt.

Klinik

- Belastungsabhängige Schmerzen im Bereich der Symphyse, die bei Druck auf die Symphyse stark zunehmen
- Schmerzen bei Lagewechsel sowie beim Gehen
- Bei ausgeprägtem Befund typischer Watschelgang mit ausstrahlenden Schmerzen auch aus dem Ileosakralbereich.

Diagnostik

- Die Diagnose ist aufgrund der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung ausreichend zuverlässig zu stellen.
- Eine radiologische Diagnostik (Beckenübersichtsröntgen) oder sonografische Diagnostik kann zur Objektivierung des Befundes herangezogen werden, wobei Befunde ab 10 mm Symphysenabstand als path. anzusehen sind.

Therapie

- Antiphlogistika (Paracetamol bis 2.000 mg/d)
- Physiother. mit entsprechender Lagerung und vorsichtiger Mobilisation
- Postpartal Beckenringstützgürtel zur Fixation des Beckenringes bei starken Beschwerden
- Eine op. Versorgung ist nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Prognose

Nach 4–6 Wo. kommt es meist zu einer vollständigen Rückbildung der Beschwerdesymptomatik.

17.14.2 Rückenschmerzen, Bandscheibenvorfall

Epidemiologie Bei 30 % der Schwangeren kommt es während der Schwangerschaft zum Auftreten von Rückenbeschwerden. Bestehen bereits vor der Schwangerschaft Rückenprobleme, treten Beschwerden bei bis zu 60 % der Frauen auf.

Ätiologie

- Mechanische Belastung
- Hormonelle Faktoren (Relaxinerhöhung) spielen eine wichtige Rolle für die Instabilität der Wirbelsäule während der Schwangerschaft.
- Selten ist ein Bandscheibenvorfall für die Beschwerden verantwortlich.

Klinik Das typische Beschwerdebild betrifft hauptsächlich Schmerzen im lumbosakralen Bereich:

- Beschwerdezunahme beim Gehen und bei Belastung
- Ggf. Schmerzausstrahlung in die unteren Extremitäten
- Bei Bandscheibenvorfall oder -prolaps Schmerzverstärkung beim Husten und Niesen
- In Abhängigkeit von der Nervenschädigung Auftreten von Parästhesien oder motorischen Funktionseinschränkungen der Beinmuskulatur.

Diagnostik

- **Anamnese:** Schmerzcharakter, Zeitpunkt des Schmerzes, Schmerzausstrahlung, Parästhesien, orthopädische Erkr., Belastungsfaktoren durch Arbeitsbedingungen
- **Klinische Untersuchung:** Schmerzlokalisierung, neurologische Ausfallserscheinungen, Gangbild, Schonhaltung, Bewegungsumfang im Hüftgelenk
- **Weiterführende Diagnostik:** Nur extrem selten erforderlich. Bei neurologischen Ausfallserscheinungen, bei Tumorverdacht oder starken, therapieresistenten Schmerzen ist ein MRT indiziert.

Therapie

- Vermeiden von belastender körperlicher Tätigkeit, Physiother., Lagerung, Massage, gezielte Gymnastik, Schwimmen [Liddle und Pennick 2015]
- Medikamentöse Ther. (Paracetamol)
- Bei einem massiven Vorfall mit progredienter Parese oder mit Cauda-equina-Sy. ist auch in der Schwangerschaft die OP-Ind. gegeben.

17.15 Chirurgische Erkrankungen

Ralf Schmitz und Walter Klockenbusch

17.15.1 Appendizitis

Epidemiologie Die Entzündung des Wurmfortsatzes (Appendix vermiformis) ist die häufigste gastrointestinale Erkr. während der Schwangerschaft (1 : 1.000), die zu einer chirurgischen Intervention führt.

Ätiologie

- Obstruktion des Lumens des Wurmfortsatzes durch Kotsteine, Abknickung oder Narbenstränge und daraus folgende Entleerungsstörung
- Intestinale Infekte bei lokaler Resistenzminderung oder Hyperplasie des lymphatischen Gewebes
- Selten: Fremdkörper (z. B. Kirschkerne), Würmer (Askariden, Oxyuren) oder hämatogene Infekte.

Pathophysiologie Path.-anatomisch steht am Anfang eine Leukozyteninfiltration in die Krypten, die sich zunächst unter die Schleimhaut fortsetzt und innerhalb von 48 Stunden die Serosa erreicht. Die Größenzunahme des Uterus und die dadurch bedingte Verdrängung von Omentum majus, Dünndarm und Zökum sowie Uteruskontraktionen führen dazu, dass der Entzündungsprozess nicht in klassischer Weise abgegrenzt wird. Die stärkere Vaskularisation in der Schwangerschaft und die bessere Lymphdrainage begünstigen die Ausbreitung der Infektion. Die weitere Ausbreitung ist als eitrige Peritonitis und als Pyephebitis der Pfortadergefäße möglich.

Klassifikation/Stadien

- Nicht destruktive Stadien:
 - Katarrhalisches, reversibles Stadium mit Rötung, Schwellung und Schmerz, aber ohne Eiter – Appendizitis simplex.
 - Übergang in seropurulenten Stadium möglich.
- Destruktive Stadien:
 - Ulzero-phlegmonöse Appendizitis
 - Empyematöse Appendizitis
 - Gangränöse, nekrotisierende Appendizitis
 - Perityphlitische Appendizitis mit/ohne freie Perforation mit Abkapselung des entzündlichen Geschehens durch Peritonealverklebungen
 - Bei Einschmelzung Entstehung eines perityphlitischen Abszesses
 - Appendizitis mit freier Perforation und folgender diffuser Peritonitis.

Klinik Die typischen Symptome der Appendizitis sind durch die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft oft verschleiert. Die Symptomatik der Appendizitis kann in Abhängigkeit vom Gestationsalter variieren.

- Ab dem 1. Trimenon häufig und daher wenig spezifisch: Übelkeit, Erbrechen, Stuhlveränderungen, seltener auch Uteruskontraktionen
- Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einer kranialen Verlagerung der Appendix. In der 20. SSW liegt die Appendix ungefähr in Nabelhöhe und senkrecht über der Spina iliaca anterior. Dadurch sind atypische Schmerzlokalisationen möglich: Periumbilikale und epigastrische Schmerzen, rechtsseitige Unter- oder Mittelbauchschmerzen.
- Bei Perforation: Akutes Abdomen.



- Die bei einer Peritonitis auftretende Abwehrspannung ist durch den schlafferen Zustand der Bauchmuskulatur in der Schwangerschaft vermindert.
- Wegen fehlender Bedeckung der Appendix durch das große Netz oder die Bauchdecke bei zusätzlich besser durchbluteten Beckeneingeweiden kommt es seltener zu einer Abkapselung des entzündlichen Prozesses, sondern eher zu einer diffusen Peritonitis.

Diagnostik Die Diagnose der Appendizitis wird in der Schwangerschaft in gleicher Weise wie bei Nichtschwangeren gestellt.

- Labor:** Leukozytose durch die in der Schwangerschaft erhöhten Normalwerte von Leukozyten ($6.000\text{--}16.000/\text{mm}^3$) wenig spezifisch. Bei Leukozytenwerten $< 10.000/\text{mm}^3$ ist eine Appendizitis unwahrscheinlich. CRP-Erhöhung
- Temperatur:** Häufig besteht eine axillo-rektale Temperaturdifferenz von $> 1^\circ\text{C}$. Während die Körpertemperatur bei nicht perforierter Appendizitis meist $< 38^\circ\text{C}$ liegt, kann Fieber als Symptom einer perforierten Appendizitis angesehen werden.
- Urinstatus** zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes
- Sonografie:** Bei Schwangeren kommt der Sonografie als eine spezielle Diagnostik zur Darstellung der entzündlich transformierten Wandschichten der Appendix („Target-Zeichen“), freier Flüssigkeit oder zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen (▶ Tab. 17.38) eine besondere Bedeutung zu (▶ 17.22).

Tab. 17.38 Differenzialdiagnosen einer Appendizitis in der Schwangerschaft

Gynäkologisch	Nicht gynäkologisch
<ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Wehentätigkeit (▶ 21.1) • Vorzeitige Plazentalösung (▶ 16.6) • Chorioamnionitis • Stielgedrehte Adnexe • Extrauterin gravidität (▶ Kap. 9) • Degenerative Prozesse in Myomen • HELLP-Sy. (▶ 17.2.2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyelonephritis (▶ 17.9.1) • Nierenkolik (▶ 17.9.6) • Harnleitersteine • Cholezystitis (▶ 17.15.2) • Obstruktive Darmerkr. • Pankreatitis • Gastroenteritis • Hernien (▶ 17.15.4) • Divertikulitis



Die für die Appendizitis charakteristische Lokalisation des Druckschmerzes im rechten Unterbauch, der kontralaterale Loslassschmerz oder der Psoasanspannungsschmerz sind, bedingt durch die kraniale Verlagerung der Appendix im Schwangerschaftsverlauf, eher untypisch.

Therapie



Appendektomie

Grundsätzlich bei dringendem V. a. eine Appendizitis nach Ausschluss aller DD (▶ Tab. 17.38) in jedem Stadium der Schwangerschaft operieren.

- Indikation:** wegen der unspezifischer Symptomatik in der Schwangerschaft großzügiger als bei Nichtschwangeren stellen.

- **Verfahren:**
 - **Konventionelle Appendektomie** über einen Unterbauchwechselfchnitt. Bei fortgeschrittener Schwangerschaft wird ein medianer Unter- bzw. Oberbauchlängsschnitt durchgeführt.
 - **Laparoskopische Appendektomie**, die nach einer diagnostischen Laparoskopie bei unklarem klinischem Befund durchgeführt werden kann.
- **Durchführung:** in gleicher Weise wie bei Nichtschwangeren
 - Lagerung in Linksseitenlage
 - Empfohlen wird die Durchführung einer periop. Antibiotikather. z. B. mit Amoxicillin 2 g i. v.
 - Falls ein perityphlitischer Abszess vorliegt, wird eine Drainage eingelegt und eine Antibiotikather. angeschlossen.



- Bei nicht perforierter Appendix ist keine gleichzeitige Sectio indiziert.
- Sollte intraop. eine blande Appendix gefunden werden, appendektomieren, da das Risiko der Appendektomie nicht höher ist als außerhalb der Schwangerschaft.

Komplikationen

- **Perforierte Appendizitis mit Begleitperitonitis:** Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod aufgrund der im Rahmen des toxischen Geschehens zirkulierenden Endotoxine. Deshalb in diesen Fällen vor der Appendektomie bei fortgeschrittener Schwangerschaft eine Sectio durchführen.
- **Perityphlitischer Abszess:** Ebenfalls ab 32 + 0 SSW primär die Sectio mit anschließender Abszessspaltung und Drainage durchführen. Nach 3 Mon. erfolgen eine Intervalllaparotomie und Appendektomie. Falls wegen eines frühen Schwangerschaftsalters nicht sektioniert wird, Manipulationen an der Gebärmutter zur Vermeidung von vorzeitigen Wehen auf ein Minimum beschränken.
- **Weitere Komplikationen:** Typische postop. Komplikationen wie Ileus, Infektion oder Adhäsionen.

Prognose

- Verlauf und Prognose sind bei unkomplizierter akuter Appendizitis und bei rechtzeitiger OP günstig.
- Risiko für Mutter und Kind erhöht sich mit zunehmendem Gestationsalter.
- Maternale Letalität 2–4 % (Nichtschwängere < 0,5 %)
- Rate gangränöser Entzündungen und Perforationen bei Schwangeren bis zu 38 % höher als bei Nichtschwangeren
- Perinatale Mortalität 3,5–15 %, bei perforierter Appendizitis 20–40 %
- ! Nach Appendektomie in der Frühschwangerschaft ist eine vaginale Geburt grundsätzlich möglich.

17.15.2 Cholezystitis

Epidemiologie Eine akute Entzündung der Gallenblase tritt in der Schwangerschaft sehr selten (< 0,1 %) auf.

Ätiologie Ätiologische Faktoren sind Stase, Ischämie und Infektion. Die Entzündung der Gallenblase tritt in 90 % der Fälle bei Pat. mit Gallensteinen auf.

Es kann kein Zusammenhang zwischen einer Schwangerschaft und dem vermehrten Auftreten von Gallensteinen gezeigt werden, obwohl in der Schwangerschaft

eine Reihe von Faktoren beschrieben werden, die die Ausbildung von Gallensteinen fördern. In der Schwangerschaft finden sich eine verminderte Motilität der Gallenblase mit konsekutiver Gallenstase und eine vermehrte Cholesterinausschüttung. Zusätzlich zeigen sich ein erhöhter Gallensäurepool, ein verringerter enterohepatischer Kreislauf und eine Erhöhung des Cholsäure- bei gleichzeitiger Verminderung des Chenodeoxycholsäurespiegels. Diese Veränderungen bedingen die Entstehung von „lithogener“ Galle.

Pathophysiologie Bei Obstruktion des Ductus cysticus und aus der konzentrierten Galle wird in der geschädigten Gallenblasenschleimhaut Lysolecithin gebildet, das die Schleimhaut weiter schädigt. Aus den freigesetzten Fettsäuren entstehen Prostaglandine, die den Circulus vitiosus weiter unterhalten. Obwohl in vielen Fällen am Anfang der Entzündung aus der Galle Bakterien wie *E. coli* oder *Enterobacter* kultiviert werden können, ist die akute Cholezystitis nicht als bakterielle Entzündung anzusehen. Bei einer Salmonellose kann die Gallenblase als Reservoir dienen.

Klinik

- Bei 50 % sind Gallenkoliken vor der Schwangerschaft bekannt.
- Schmerzen im Epigastrium oder im rechten Oberbauch, häufig in den Rücken bzw. in die Schulter ausstrahlend, sind ein relativ spezifisches Symptom für eine blande Gallenkolik.
- Übelkeit, Erbrechen, Fieber und laborchemische Entzündungszeichen deuten auch bei uncharakteristischer Schmerzsymptomatik auf eine Cholezystitis hin.
- Zusätzlich evtl. Zeichen eines akuten Abdomens mit Abwehrspannung und „bretthartem“ Bauch.



- Die Beschwerden treten am häufigsten nach dem 1. Trimenon oder kurz nach der Entbindung auf.
- Bei einem Ikterus an eine Cholezystolithiasis denken: Insgesamt 7 % aller Ikterusfälle in der Schwangerschaft sind durch Gallensteine bedingt.

Diagnostik Weiterführende Diagnostik von Gallenerkr. in der Schwangerschaft beschränkt sich auf Labor- und Sonografieuntersuchungen (▶ 17.22).

- **Sonografie:** echoreiche und verdickte Gallenblasenwand, evtl. Konkremente, evtl. entzündliches Ödem um die Gallenblase
- **Labor:**
 - Passagerer Anstieg der Aminotransferasen
 - Bei akuter Cholezystitis Anstieg der Entzündungsparameter
 - Bei Cholestase mäßiger Anstieg von Bilirubin und γ -GT.



- Radiologische Untersuchungen wie Cholezystogramm oder endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie sind kontraindiziert.
- Bei strenger Indikationsstellung kann eine Abdomenübersichtsaufnahme gerechtfertigt sein.

Differenzialdiagnosen HELLP-Sy. (▶ 17.2.2), akute Appendizitis (▶ 17.15.1), akute Pankreatitis, akute Schwangerschaftsfettleber, akute Virushepatitis (▶ 17.10.5), basale Pneumonie (▶ 17.7.1), Lungenembolie (▶ 17.3).

Therapie



Es wird empfohlen, die Cholezystitis in der Schwangerschaft konservativ zu behandeln.

- **Konservative Therapie:**
 - Analgetika: Paracetamol bis 4×1 g/d
 - Spasmolytische Maßnahmen: N-Butylscopolaminiumbromid bis 100 mg/d
 - Fettarme Diät
 - I. v. Ther. mit einem gallengängigen Antibiotikum (3×2 g Ampicillin)
- **Operative Therapie:** Nur bei unter konservativen Maßnahmen weiter symptomatischen Pat., v. a. mit Choledocholithiasis, Gallenblasenempyem und chologener Pankreatitis. Günstigster Zeitpunkt ist das 2. Trimenon. (Im 1. Trimenon wird die fetale Mortalität bei chirurgischen Eingriffen mit 5 % angegeben.)
 - Die laparoskopische Cholezystektomie unter periop. Antibiotikaphrophylaxe (Ampicillin 2 g i. v.) hat sich bei unkomplizierten Fällen bewährt.
 - Bei Choledocholithiasis hat die endoskopische Papillotomie prognostische Vorteile gegenüber der offenen Cholezystektomie mit Gallengangexploration, da für diese klassische Methode, v. a. bei Pat. mit Pankreatitis, eine hohe maternale und fetale Mortalität von 15 bzw. 60 % angegeben wurde.
 - Im 3. Trimenon OP mit Laparotomie, ggf. kombiniert mit einer Sectio, empfehlenswert.

Komplikationen In etwa 10 % Perforation der Gallenblase mit lokaler Peritonitis. Bei chron. Cholezystitis finden sich offene und gedeckte Perforationen, Fistelbildungen sowie pericholezystische Abszesse.

Prognose Der oft leichten Verlaufsform der Cholezystitis in der Schwangerschaft stehen schwere Krankheitsverläufe mit gehäuften Koliken im Puerperium gegenüber. Eine Ind. zur Abortio besteht nicht.

- Letalität von etwa 15 % bei granulärer Cholezystitis oder Empyem
- Letalität von 15–25 % bei Gallenblasenperforation oder pericholezystischem Abszess.

17.15.3 Ileus

Epidemiologie Eine Störung der Darmpassage durch Darmverschluss oder Darmlähmung während der Schwangerschaft ist extrem selten.

Ätiologie

- Bei > 90 % Ileus in graviditate infolge mechanischer Ursachen wie Briden, Adhäsionen und v. a. bei Z. n. Appendektomie.
- Darüber hinaus mechanischer Ileus bei Inkarzeration, Volvulus, Invagination und Tumorobstruktion möglich.
- Paralytischer Ileus:
 - Primär bei Gefäßverschlüssen
 - Sekundär: häufigere Formen sind reflektorisch (z. B. nach Sepsis ▶ 24.8; Peritonitis), bei Stoffwechselerkr. (z. B. akute intermittierende Porphyrie oder Diabetes mellitus, ▶ 17.4) und toxisch im Endstadium eines mechanischen Ileus.

Pathophysiologie Folge der Größenzunahme des Uterus ist die Verlagerung von Darmschlingen, die zur Behinderung der Darmpassage und schließlich zum Bild eines mechanischen Ileus führen können.

Durch eine Darmdistension kommt es zu einer Erhöhung der Wandspannung mit resultierender Mikrozirkulationsstörung und lokaler Hypoxie der Darmwand. Der ischämische Zellschaden manifestiert sich zuerst an der empfindlichen Mukosa und kann zur Nekrose der Darmwand führen. Unter physiologischen Bedingungen werden ca. 5–6 l Verdauungssäfte pro 24 h in den oberen Gastrointestinaltrakt sezerniert, wobei ca. 90 % rückresorbiert werden. Beim Ileus führt die venöse Stauung in der Darmwand zum Ödem mit starker Zunahme der Flüssigkeitssequestration. Dieses führt wiederum zu einer Darmdistension (Circulus vitiosus). Durch die Stase kommt es parallel zu einem gesteigerten Bakterienwachstum mit Endotoxinfreisetzung. Diese Mechanismen führen letztlich zum hypovolämisch-septisch-toxischen Schock und konsekutiv zum Multiorganversagen.

Klassifikation

- Mechanisch oder paralytisch
- Komplette oder inkomplette Passagestörung des Dünndarms (hoher Ileus) oder des Kolons (tiefer Ileus)
- Nach Verlauf: Akut, subakut (Subileus), rezidivierend oder chron. rezidivierend.

Klinik Die Symptome (► Tab. 17.39) können als Wehentätigkeit fehlinterpretiert werden. Auch Meteorismus und Obstipation sind während der Schwangerschaft aufgrund der hormonell induzierten Darmatonie häufig.



Leitsymptome: Abdominalschmerz, Erbrechen, Stuhl- und Windverhalten.

Diagnostik

- **Auskultation:**
 - Mechanischer Ileus: Zeichen einer Hyperperistaltik mit spritzenden und plätschernden Darmgeräuschen
 - Paralytischer Ileus: fehlende Peristaltik, sog. „Totenstille im Abdomen“
- **Perkussion:** typischer tympanischer Klopfeschall
- **Sonografie:** lässt oft eine Differenzierung zwischen paralytischem oder mechanischem Ileus zu (► 17.22). Mechanischer Ileus:
 - Im Frühstadium Hyperperistaltik, Luft, flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen
 - Im Spätstadium bei aufgehobener Peristaltik Unterscheidung zum paralytischen Ileus nicht mehr möglich. Durch gedehnte Dünndarmschlingen kann sonografisch das Bild eines Strickleitermusters entstehen.
- **Labor:** Bei Erbrechen metabolische Azidose und Hypokaliämie. Durch Elektrolyt- und Volumenverlust Hämokonzentration.

Röntgen

- Nach Abschluss des 1. Trimenons ist eine Abdomenübersichtsaufnahme zum Nachweis einer Spiegelbildung vertretbar.
- Röntgenologische Kontrastmitteluntersuchungen und Verlaufskontrollen vermeiden.

Erstmaßnahmen

- Ggf. Schockbehandlung mit Volumenersatz
- Magensonde zur Entlastung des gestauten Darms
- Flüssigkeitsbilanzierung durch Blasendauerkatheter, Einlauf oder Klysmen.

Konservative Therapie des paralytischen Ileus Durch den rechtzeitigen Einsatz von Elektrolytlösungen sowie den Einsatz von motilitätssteigernden Parasympathomimetika kann das Vollbild eines paralytischen Ileus vermieden werden:

- Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution: ZVD zwischen 4–10 cmH₂O.
- Hohe Einläufe und Darmstimulation mit Metoclopramid und Neostigmin (z. B. 60 mg Metoclopramid +3 mg Prostigmin in 500 ml NaCl 0,9 % mit 40–80 ml/h)
- Antibiotikagabe: z. B. Cefotaxim 3 × 2 g/d i. v. Bei septischem Verlauf in Kombination mit Metronidazol 3 × 500 mg/d und/oder p. p. in Kombination mit Gentamicin 1 × 3–5 mg/kg KG/d i. v. (Spiegelkontrolle, Dosisanpassung bei Niereninsuff.).
- Die akute Pseudoobstruktion des Kolons macht eine mechanische Entlastung durch einen Einlauf, Darmrohr oder endoskopische Darmdekompression notwendig.



Bei einem paralytischen Ileus, der aus einem mechanischen Ileus entstanden ist, besteht eine absolute und dringende OP-Ind.

Operative Therapie bei mechanischem Ileus

! Die OP-Ind. ist beim mechanischen Ileus zeitlich dringend.

- **Durchführung:**
- Über eine mediane Laparotomie erfolgt die Resektion irreversibel geschädigter Dünndarmschlingen mit evtl. Adhäsilyse oder Retorquierung eines Volvulus.
- Bei einem Dickdarmileus erfolgt eine notfallmäßige Entlastungskolostomie im Colon ascendens als zweizeitiges Vorgehen.
- Nach 32 + 0 SSW kann die OP mit einer Sectio kombiniert werden.



Eine Ind. zur Abruptio ist bei einem Darmverschluss infolge malignen Tumorwachstums zu erwägen.

Komplikationen Jeder mechanische Ileus geht, wenn er lange genug besteht, in einen paralytischen Ileus über. Aus der Mukosaschädigung mit Darmgangrän oder Perforation entsteht eine Peritonitis mit konsekutivem Multiorganversagen.

Prognose

- Bei frühzeitiger Diagnose und Ther. ist die Prognose günstig.
- Mit jeder Stunde Verzögerung steigt die Letalität um ca. 1 %.
- Bei verschleppten mechanischen Ileusformen mit Peritonitis oder Darmgangrän beträgt die maternale Letalität in der Schwangerschaft 20–40 %, die kindliche Letalität 25–60 %.
- In den ersten 4 Jahren muss mit einer bis zu 50-prozentigen Rezidivrate gerechnet werden.

Tab. 17.39 Symptomatik bei unterschiedlichen Ileusformen

Ileusform	Schmerz	Erbrechen	Stuhl-/Windverhalten	Meteorismus	Peristaltik
Mechanisch, hoch	Eher gering Kolikartig	Sofort Voluminös	Eher gering Spät	Spärlich	Regelgerecht, später auch hochgestellt und klingend
Mechanisch, tief	Krampfartig	Spät	Vorhanden	Vorhanden	Hochgestellt und klingend
Paralytisch	Fehlt	Vorhanden	Vorhanden	Spärlich	Fehlt

17.15.4 Hernien

Definition Vorfall von Eingeweideanteilen (Bruchinhalt) in eine Vorbuchtung des parietalen Peritoneums (Bruchsack) durch eine Bauchwandlücke (Bruchpforte).

DD: Als Prolaps wird ein Vorfall von Eingeweiden durch eine Lücke des Peritoneums bezeichnet (Syn.: Hernia spuria = falsche Hernie).

Ätiologie Die Entstehung einer Hernie wird neben einer angeborenen Bindegewebsschwäche durch einen erhöhten intraabdominellen Druck begünstigt, wie er z. B. in der Schwangerschaft oder bei Aszites auftritt. Auch häufiger Einsatz der Bauchpresse bei Obstipation oder bei Blasenentleerungsstörungen sowie intraabdominelle Tumoren können für die Entwicklung einer Hernie mitverantwortlich sein.

Pathophysiologie Voraussetzung für das Auftreten einer Hernie ist eine anlagemäßige Schwäche der Bauchdecken, die sich v. a. im Bereich anatomisch ohnehin „kritischer“ Stellen, wie der Inguinalregion, im Bereich von Laparotomienarben und der Nabelgegend, auswirkt. Zu dieser Prädisposition gesellt sich oft eine chron. Erhöhung des intraabdominellen Drucks als zusätzlicher Faktor, wie er bei Schwangeren oder bei Pat. mit einer chron. Bronchitis zu finden ist.

Klassifikation Unterschieden werden äußere Hernien mit Bruchpforten, die aus der Bauchwand austreten, von inneren Hernien, bei denen die Bruchpforte im Abdomen liegt (► Tab. 17.40). Als symptomatische Hernie wird eine Hernie bezeichnet, die als Symptom einer Erkr. Beschwerden verursacht.

Tab. 17.40 Klassifikation der Hernien

Äußere Hernie	Innere Hernie
<ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Leistenhernie (erworben oder angeboren) • Direkte Leistenhernie (immer erworben) • Nabelhernie (umbilikal oder paraumbilikal) • Epigastrische Hernie • Schenkelhernie • Becken- und Lumbalhernien 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwerchfellhernie • Darmwandhernie (sog. Richter-Hernie)

Klinik

- Erstes Symptom oft ein ziehender oder stechender Schmerz im Bereich der Bruchpforte, der in die Umgebung ausstrahlen kann.
- Schmerzverstärkung beim Durchtritt der Organteile durch die Bruchpforte
- Vorwölbung durch den Organprolaps
 - Bei reponibler Hernie verschwindet die Vorwölbung unter Druckentlastung des Bauchraums spontan oder lässt sich von außen vollständig zurückdrängen.
 - Ist die Reposition nicht möglich, liegt eine Einklemmung (Inkarzeration) vor (irreponible Hernie). Die Inkarzeration verursacht eine zunehmende schmerzhafteste und gerötete Vorwölbung und kann mit einer peritonealen Reizung einhergehen.
- Beim Einklemmen von Darmanteilen kommen abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsprobleme und ggf. eine Ileussituation hinzu.

Diagnostik

- **Äußere Hernie:** Diagnose wird durch die klinische Untersuchung gestellt.
- **Innere Hernie:** häufig erst Befunde bei der explorativen Laparotomie, wenn sie vorher nicht durch radiologische Verfahren diagnostiziert sind.

- **Inspektion:** Auf asymmetrische Vorwölbungen, Haueränderungen und Hautrötung achten. Durch die Aufforderung zum Pressen oder Aufrichten aus der Rückenlage lassen sich vorher nicht sichtbare Brüche teilweise verdeutlichen.
- **Auskultation:** In großen Brüchen lassen sich aufgrund auskultierbarer Darmgeräusche häufig Darmanteile identifizieren.
- **Sonografie:** Darstellung von Darmanteilen und v. a. in der Leistenregion Differenzierung zwischen flüssigen (echoarmen, z. B. Zysten, Abszesse) und soliden (echoreichen, z. B. Lymphknoten) Strukturen.

Therapie Flussdiagramm ▶ Abb. 17.14.

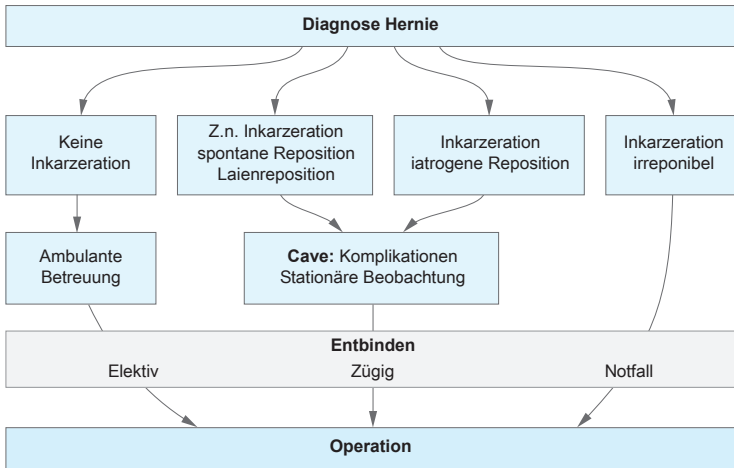


Abb. 17.14 Flussdiagramm Hernie [L157]



Ein dauerhafter Behandlungserfolg ist nur durch den op. Bruchlückenverschluss möglich.

- **Fehlende Inkarzeration:** ambulante Betreuung mit anschließender elektiver OP möglich. Cave: Gefahr einer Inkarzeration ist umso größer, je kleiner die Bruchforde ist.
- **Inkarzeration:** Jede Inkarzeration umgehend beseitigen
 - Reponible Inkarzeration bzw. bei Z. n. Inkarzeration mit iatrogener oder Laienreposition: stationäre Überwachung zum Ausschluss eines Rezidivs. Eine op. Versorgung wird in den nächsten Tagen empfohlen.
 - Irreponible Hernien mit Inkarzeration: Sofortige op. Versorgung. Etabliertes Alternativverfahren zur konventionellen Hernioplastik mittels Laparotomie stellt bei Inguinal- oder Schenkelhernien die laparoskopische Versorgung dar. Die OP beginnt mit der Darstellung des Bruchsacks und der Beurteilung des Inhalts.

- Erholt sich der zuvor eingeklemmte Darminhalt nicht zügig oder liegt eine Darmperforation vor, ist die Resektion des betroffenen Darmabschnitts durchzuführen. Anschließend erfolgen die Herniotomie und die Hernioplastik.
- Nach einer OP im 1. oder 2. Trimenon ist nach Rücksprache mit dem Operateur eine vaginale Entbindung möglich. Jenseits der 32. SSW kann die OP auch mit einer Sectio kombiniert werden.
- Empfohlen wird die Durchführung einer periop. Antibiotikather. mit z. B. Amoxillin 2 g.
- Postop. zur Rezidivprophylaxe für 3 Mon. große körperliche Belastungen vermeiden.

Komplikationen Durch die Verlagerung von Darmanteilen in den Bruchsack kann eine Störung der Darmpassage mit konsekutiver Ileuskrankheit entstehen. Diese führt unbehandelt zu den toxischen Folgen einer Darmangrän mit Peritonitis und Multiorganversagen.

Prognose

- Bei frühzeitiger Diagnose und Ther. ist die Prognose günstig.
- Bei Inkarzeration mit mechanischem Ileus mit Peritonitis oder Darmangrän beträgt die maternale Letalität in der Schwangerschaft 20–40 %, die kindliche Letalität 25–60 %.
- Rezidivquote ist abhängig von der Hernienlokalisation, der OP-Technik und begünstigenden Faktoren wie chron. Bronchitis oder zu großer körperlicher Belastung in der frühen postop. Phase.

17.16 Adipositas

Ute M. Schäfer-Graf

Definition Adipositas wird nicht über das Gewicht definiert, sondern über den Body Mass Index (BMI), der die Körpergröße mitberücksichtigt. Ein BMI zwischen 20–25 kg/m² gilt als Normalgewicht. Adipositas wird je nach Schwere in Grad I, II, und III (> 40) unterteilt.

Epidemiologie Im Jahr 2014 hatten 21,3 % der Schwangeren in Deutschland einen BMI von 25–29 kg/m² und galten damit als übergewichtig. 13,6 % lagen über 30 kg/m², dem Kriterium für Adipositas. Die Zahlen für 2013 waren vergleichbar.

17.16.1 Maternale Begleiterkrankungen

Adipöse Frauen gehen häufig schon mit chron. Erkr., die durch Adipositas bedingt oder begünstigt werden, in die Schwangerschaft hinein (► Tab. 17.41). Bei Kinderwunsch sollte deshalb bereits präkonzeptionell ein aktueller Status erhoben werden und die Ther. ggf. angepasst werden.

✓ Bei adipösen Frauen mit Kinderwunsch ist eine präkonzeptionelle Beratung über den ungünstigen Einfluss von Adipositas auf Fertilität und Schwangerschaftsverlauf, mit Motivation zur Gewichtsabnahme, vor Konzeption dringend empfohlen. Die Chance einer höheren Motivation für eine Lebensstilberatung/-änderung durch den Kinderwunsch sollte unbedingt genutzt werden.

Tab. 17.41 Management von Adipositas bedingten Begleiterkr.

	Präkonzeptionell	Schwangerschaft
Hypertonus	<ul style="list-style-type: none"> Absetzen von ACE-Hemmer, ATIII-Blocker Umstellung auf Methydoxa 	Evtl. Auslassversuch Antihypertensiva
Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> Statine absetzen wegen fraglicher Teratogenität Ernährungsberatung 	Problem der Überwachung: <ul style="list-style-type: none"> Lipide in der Schwangerschaft immer erhöht, es gibt keine Grenzwerte Durch erhöhte Lipide erhöhtes Risiko für Makrosomie, Präeklampsie und Frühgeburt
PCOS	<ul style="list-style-type: none"> 70 % der PCOS-Frauen übergewichtig Subfertilität primär durch Adipositas bedingt Metformin verbessert nicht die Lebendgeburtenrate bei adipösen PCOS-Frauen 	Keine Evidenz für Reduzierung von Abort-, GDM- oder Präeklampsierate durch Fortführung der Metforminther. nach Konzeption [DGGG 2015]
Subfertilität	<ul style="list-style-type: none"> Hyperinsulinismus reduziert die Fertilität und die Ansprechbarkeit auf Fertilitätsther.; Gewichtsabnahme, erst dann Kinderwunschbehandlung 	
Risiko für Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Rate an unerkanntem Diabetes Typ 2 DM Präkonzeptioneller oGTT angeraten 	<ul style="list-style-type: none"> Nü-BZ bei Erstvorstellung oGTT früh im Zeitfenster 24–27+6 SSW oGTT statt 50-g-Test wegen höherer Sensitivität Evtl. Wiederholung bei fetaler Makrosomie

17.16.2 Maternale Komplikationen

Unsicheres Gestationsalter wegen Zyklusunregelmäßigkeiten Adipöse Frauen haben häufiger einen unregelmäßiger Menstruationszyklus (OR = 2,61; CI 1,28–5,35). Ursache sind endokrinologische Veränderungen wie hohe Spiegel von Insulin und Testosteron, ein hoher Index von freien Androgenen und erniedrigtes sexualhormonbindendes Globulin. Somit ist die Festlegung der Entbindungstermins nach letzter Regel unzuverlässig. In einer Studie mit 800.000 Schwangerschaften eines Schwedischen Geburtenregisters wurde die Diskrepanz zwischen ET nach LMP und Ultraschallbefund erhoben. Die Prävalenz stieg signifikant mit dem BMI der Mütter: 6,3 % Verlegung des Entbindungstermins um –14 Tage bei BMI 20–25 kg/m² versus 9,4 % bei BMI > 30 kg/m² (OR 1,65), um 7–13 Tage bei 17,4 vs 22,5 % der Schwangerschaften (OR 1,45) [Simic et al. 2010]. Daher ist dringend eine Überprüfung des Gestationsalters im 1. Trimenon durch vaginalen Ultraschall, am besten durch wiederholte Untersuchungen, zu empfehlen.

Aborte Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Abort mit einer OR von 1,49 (CI 1,11–1,7) und OR 3,5 (1,03–12,01) für habituelle Aborte. Das vermehrte Auftreten von Aborten ist unabhängig von embryonaler Aneuploidie und vermutlich bedingt durch maternalen Hyperinsulinismus und andere endokrinologische Störungen [Landres, Milki und Lathi 2010].

Hypertonus/Präeklampsie Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH) und Präeklampsie treten bei adipösen Frauen deutlich häufiger auf. Für jeden Anstieg des BMI um 5 kg/m^2 verdoppelt sich das Risiko. Eine aktuelle Übersicht von Reviews zu geburtshilflichen Komplikationen von 2015 gibt für einen BMI von $30\text{--}35 \text{ kg/m}^2$ ein Risiko für SIH von 2,6 (2,4–3,0) sowie bei einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ von 3,4 (2,5–4,5) an [Marchi et al. 2015]. Bei einem Gewicht von $90\text{--}120 \text{ kg}$ ist zu erwarten, dass 10 % der Schwangeren einen SIH entwickeln. Bei $> 120 \text{ kg}$ sind 70 % der Schwangeren betroffen.

Gestationsdiabetes Adipositas reduziert langfristig die Insulinsensitivität, was sich in der Schwangerschaft als Gestationsdiabetes manifestiert. Dementsprechend hoch ist die Prävalenz von GDM bei adipösen Schwangeren. Das Risiko für einen GDM ist bei einem BMI von $30\text{--}35 \text{ kg/m}^2$ viermal (CI 3,0–4,2) und bei einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ neunmal höher (CI 5,7–16,0) als bei normalgewichtigen Frauen [Marchi et al. 2015].

In zahlreichen kleineren Interventionsstudien, die untersuchten, ob in der Schwangerschaft ein Programm aus Ernährungsberatung in Kombination mit Anleitung zur Steigerung der körperlichen Aktivität die GDM-Rate verringert, wurde die Umstellung der Ernährung eher umgesetzt als eine vermehrte körperliche Aktivität. Der Einfluss auf die GDM-Prävalenz war sehr begrenzt. Eine Interventionsstudie mit 360 adipösen Schwangeren mit umfangreichem Angebot zur Lifestyle-Modifikation führte nur zu einer Verringerung der physiologischen Abnahme der Insulinsensitivität bei jedoch gleichbleibend hohen Lipidwerten [Vinter et al. 2014] und GDM-Rate.

Zwei große Studien, UPBEAT und DALI, mit Schwangeren mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, die neben GDM auch andere geburtshilfliche Ergebnisparameter untersuchen, stehen vor dem Abschluss. Aber auch hier lässt sich bereits absehen, dass nur eine Gewichtsreduzierung vor der Schwangerschaft effektiv die vielfältigen Schwangerschaftskomplikationen bei Adipositas verringern kann.

Frühgebur Frühgebur ist die wichtigste Ursache von neonataler Morbidität und Mortalität. Bei Frauen mit Frühgeburten wurden erhöhte Spiegel von inflammatorischen Proteinen nachgewiesen, die mit Zervixreifung und Myometriumkontraktionen assoziiert sind. Adipositas führt durch die vermehrte Produktion von Adipokinen im Fettgewebe und die vermehrte systemische Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen zu einer chron. inflammatorischen Reaktion. In der Schwangerschaft nimmt das viszerale Fettgewebe insbesondere bei übergewichtigen Frauen zu. Die im viszeralen Fettgewebe produzierten Adipokine verstärken die systemische Inflammation.

Das Risiko für eine Frühgebur steigt mit dem BMI. Bisherige Studien zeigten diesen Zusammenhang jedoch eher moderat und nur für Mütter mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ [Donald 2015]. Eine aktuelle Arbeit aus Schweden mit 3.082 extremen Frühgeburten (22–27 SSW) zeigte jedoch auch hier ein steigendes Risiko bereits ab einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$: Es lag bei einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ bei 0,17 %, bei einem BMI von 25 bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ bei 0,21 % (OR 1,26), bei einem BMI von 30 bis $< 35 \text{ kg/m}^2$ bei 0,27 % (OR 1,58), bei einem BMI von 35 bis $< 40 \text{ kg/m}^2$ bei 0,35 % (OR 2,01) und bei einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ bei 0,52 (OR 2,3). Das Risiko für spontane Frühgebur stieg in der Gruppe der adipösen Schwangeren ab einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, während die induzierten Frühgeburten durch maternale Begleiterkr. oder IUGR bereits bei übergewichtigen Frauen vermehrt waren [Cnattingius et al. 2013].

Gewichtszunahme Die maternale Gewichtszunahme in der Schwangerschaft beeinflusst das Geburtsgewicht des Kindes. Es besteht eine unabhängige positive Korrelation [Starling et al. 2015]. Das Institut of Medicine hat 2009 Empfehlungen zur Gesamtgewichtszunahme in Abhängigkeit vom Ausgangs-BMI der Mutter herausgegeben. Demnach sollen Schwangere mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ nur 5–9 kg bzw. 0,2–0,3 kg/Wo. zunehmen [IOM 2009]. Perzentilkurven für die empfohlene Gewichtszunahme finden sich als Anhang bei der GDM-Leitlinie der DGGG/DDG; sie sollten den Schwangeren zur eigenen kontinuierlichen, anschaulichen Kontrolle zur Verfügung gestellt werden.

Studienlage

Es wird kontrovers diskutiert, ob die Gewichtszunahme für übergewichtige/adipöse Frauen weiter reduziert werden sollte. Eine Studie weist darauf hin, dass dadurch die SGA-Rate steigt. Eine Gewichtszunahme $< 5 \text{ kg}$ führte zu 9,6 % SGA vs. 4,9 % bei Gewichtszunahme $> 5 \text{ kg}$ [Catalano et al. 2014], sowohl mit geringerem Körperfett, als auch mit geringerer Lean mass und geringerem Kopfumfang. In einer Population von adipösen Typ-2-Diabetikerinnen führte eine Gewichtszunahme $< 5 \text{ kg}$ zu geringeren Raten von LGA ohne Erhöhung von SGA und geringerer perinataler Morbidität [Asbjörnsdóttir et al. 2013]. Noch weiter geht eine Studie an einer großen Population von 854 Schwangeren mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, die während der Schwangerschaft an Gewicht verloren. Bei ihnen waren der schwangerschaftsindizierte Hypertonus, Notfallsectiones und Makrosomie reduziert, ohne dass die SGA-Rate anstieg oder mehr Kinder in die Kinderklinik verlegt werden mussten [Bogaerts et al. 2015]. Die Autoren empfehlen, basierend auf ihren Daten, bei einem BMI von 30–35 kg/m^2 eine Gewichtszunahme von nur 5 kg, bei einem BMI von 35–40 kg/m^2 von 0 kg und bei einem BMI von $> 40 \text{ kg/m}^2$ eine Gewichtsabnahme.

Eine Interventionsstudie mit 360 adipösen Schwangeren zeigte, dass ein Programm zur Lifestyle-Modifikation (Ernährung, körperliche Aktivität) eine geringere mediane Gewichtszunahme erbrachte (7,0 vs 8,6 kg). Die IOM-Empfehlungen wurden aber trotzdem von 35,4 vs. 46,6 % der Frauen überschritten [Vinter et al. 2011].



Eine Gewichtszunahme unterhalb der IOM-Empfehlung von 5–9 kg bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, bis hin zur Gewichtsabnahme bei ausgeprägter Adipositas, scheint das perinatale Outcome zu verbessern.

17.16.3 Fetale Komplikationen

Kongenitale Fehlbildungen Unabhängig vom maternalen Diabetes besteht bei Übergewicht per se ein deutlich erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen (OR 2,47; CI 1,09–5,6). Der pathophysiologische Mechanismus ist noch unklar. Bekannt ist jedoch, dass der maternale Hyperinsulinismus mit Neuralrohrdefekten assoziiert ist.

Die häufigsten Fehlbildungen bei Adipositas sind [Hendricks et al. 2001; Stothard et al. 2009]:

- Spina bifida (OR 2,24; CI 1,86–2,9)
- Neuralrohrdefekte (OR 1,87; 1,62–2,15)
- Kardiovaskuläre Fehlbildungen (OR 1,30; 1,12–1,50).

Fetales Wachstum Übergewichtige Mütter gebären tendenziell eher Kinder mit hohem Geburtsgewicht, wenn nicht gleichzeitig ein Hypertonus besteht. Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2013 unter Einbeziehung von 45 Studien ergab bei Übergewicht/Adipositas der Mutter eine OR von 1,53/2,08 für LGA, 1,67/3,23 für Makrosomie und 1,95/3,96 für ein Übergewicht der Kinder im späteren Leben [Yu et al. 2013].

Intrauteriner Fruchttod Für übergewichtige Frauen besteht ein deutlich höheres Risiko für einen intrauterinen Fruchttod, das mit dem BMI zunimmt [Aune et al. 2014]. Bei einem BMI < 30 kg/m² ergibt sich eine OR von 1,4, bei einem BMI von > 35 kg/m² eine OR von 1,7 und bei einem BMI > 40 kg/m² eine OR von 2,19. Das macht sich insbesondere bei Terminüberschreitung, aber auch schon im späten 3. Trimenon bemerkbar [Nohr 2005]: Bei 676 Fällen mit IUFT aus einer dänischen Kohorte von 40.000 Entbindungen betrug die OR für den intrauterinen Fruchttod bei Adipositas der Mutter nach 37–39 SSW 3,5 (CI 1,9–6,4) und bei 40+ SSW 4,6 (CI 1,6–13,4). Bei Übergewicht der Mutter lag die OR für den intrauterinen Fruchttod nach 40+ SSW bei 2,9 (CI 1,1–7,7) (► Abb. 17.15).

✓ Die grundsätzliche Einleitung von adipösen Schwangeren am Termin, wegen des erhöhten IUFT-Risikos, ist jedoch problematisch, da die Ansprechbarkeit auf die Einleitung eher schlechter ist und die Geburten eher protrahiert verlaufen. Eine engmaschige Überwachung ist jedoch angeraten.

Fehlbildungsdiagnostik Ultraschalluntersuchungen von adipösen Schwangeren sind wegen der erforderlichen Eindringtiefe und der Absorption der Ultraschallenergie durch abdominale Fettschichten schwierig. Diese Problematik betrifft insbesondere die Erfassung von Fehlbildungen, für die bei Adipositas ein erhöhtes Risiko besteht:

- Bei 10.112 Schwangeren mit einem Ultraschall nach 18–24 SSW sank die Rate von vollständigen Beurteilungen aller fetalen Strukturen von 70 % bei einem BMI < 30 kg/m² auf 57 % bei einem BMI von 30–34,9 kg/m², 41 % bei einem BMI von 35–39,9 kg/m² und 30 % bei BMI > 40 kg/m² [Dashe, McIntire und Twickler 2009].
- Die unvollständige Darstellung der bei Adipositas am häufigsten auftretenden kardialen und kraniospinalen Fehlbildungen beträgt bei Adipositas Grad I 29,6–36,8 %, bei Adipositas Grad III 39,5–43,3 % und bei extremer Adipositas 50 % [Hendler et al. 2004].
- Bei Untersuchungen nach 18 SSW signifikant bessere Darstellbarkeit mit Reduktion der unvollständigen Darstellungen um 50 % [Hendler et al. 2004].
- Primäre Ultraschalluntersuchungen in spezialisierten Zentren (targeted scan) erhöhen die Detektionsrate von Fehlbildungen bei einem BMI > 35 kg/m² von 42 % auf 67 % und bei einem BMI > 40 kg/m² von 25 % auf 67 % [Dashe, McIntire und Twickler 2009].

- ✓
- Da die Zuverlässigkeit der Fehlbildungsdiagnostik bei Adipositas eingeschränkt ist und gleichzeitig ein hohes Fehlbildungsrisiko besteht, muss dokumentiert werden, dass die Eltern darüber aufgeklärt wurden.
 - Der Ultraschall sollte primär auf DEGUM-2-Niveau und nach 18 SSW erfolgen.

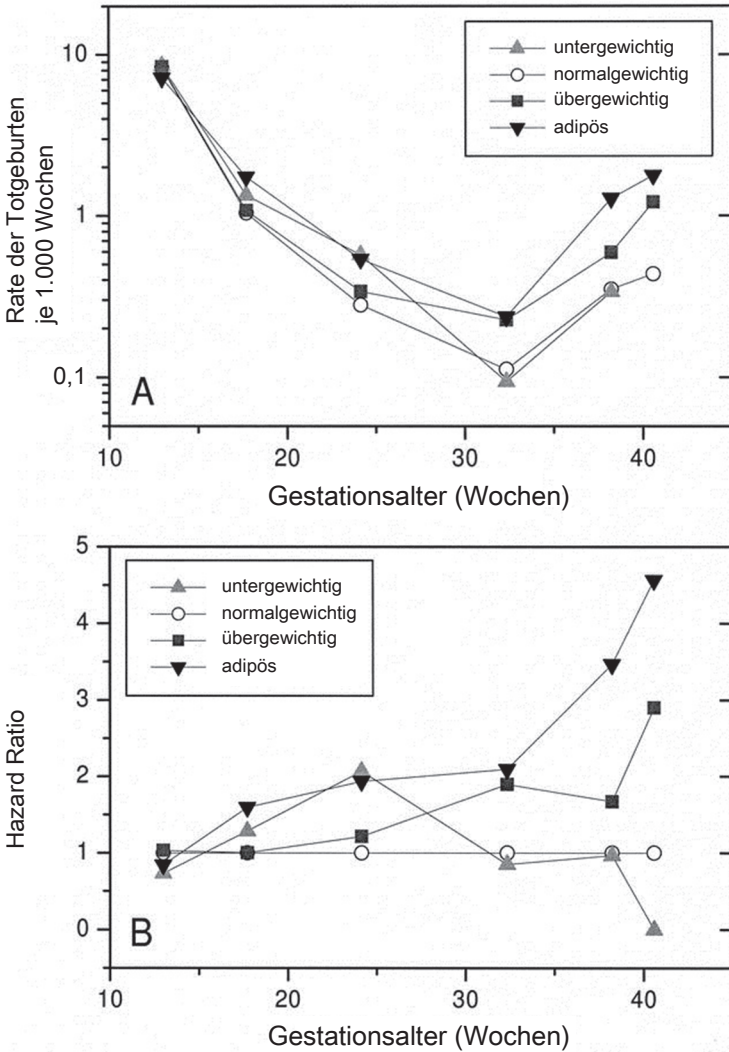


Abb. 17.15 Anzahl und Risiko von Totgeburten gemäß BMI und Gestationsalter. Dänische nationale Kohorte (n = 54.505) mit 679 Totgeburten. Die Hazard Ratio beträgt bei adipösen Frauen in der 37.–39. SSW 3,5 (1,9–6,4) und nach 40+ SSW 4,6 (1,6–13,4). Bei übergewichtigen Frauen liegt er nach 40+ SSW bei 2,9 (1,1–7,7) [F875-001]

Schätzen des fetalen Gewichtes Die Genauigkeit des sonografisch erhobenen Schätzwertes ist eingeschränkt. Sie sinkt mit dem Gestationsalter und dem Gewicht des Kindes. Makrosome Feten werden eher unterschätzt; die Genauigkeit sinkt kontinuierlich ab einem Kindsgewicht von 3.500 g [Cohen et al. 2010]. Bei einer Population von 400 Diabetikerinnen wurde bei einem Geburtsgewicht > 4.000 g

bei 35 % der Kinder das Gewicht um 10–20 % und bei 15 % der Kinder um 20% unterschätzt [Schäfer-Graf, unveröffentlicht].

Subjektiv wird die Möglichkeit einer zuverlässigen Erhebung des Schätzwertes bei Übergewicht eher schlechter eingeschätzt. Erstaunlicherweise wird dies jedoch in Studien nicht bestätigt: Das Schätzwert wach bei einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ in 75 % der Fälle um $\leq 10 \%$ vom Geburtsgewicht ab und in $\leq 92,9 \%$ um $\leq 15 \%$, versus 71,5 % und 85,8% bei BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ [Cohen et al. 2010]. Auch andere Studien berichten von einem gleichen Anteil von Schätzwerten innerhalb eines Fehlerbereichs von 5 % [Field, Piper und Langer 1995]. Bei Diabetikerinnen lagen bei Schwangeren mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ 68 % und bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ 62 % der Schätzungen in einem Fehlerbereich von 10 % [Schäfer-Graf, unveröffentlicht].

Die Genauigkeit lässt sich signifikant durch die Reduktion des zeitlichen Abstands zwischen Ultraschall und Geburt verbessern (▶ Abb. 17.16).

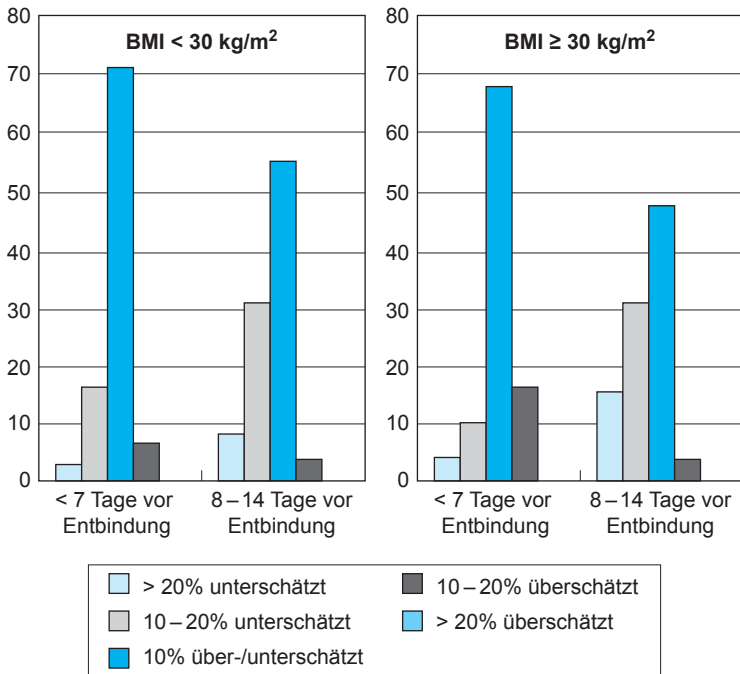


Abb. 17.16 Genauigkeit des Schätzwertes bei einem maternalen BMI $< \text{und} > 30 \text{ kg/m}^2$, abhängig vom Abstand der Untersuchung von der Geburt. 377 Scans, im Mittel 4,7 Tage vor der Entbindung (70 % < 7 Tage) [F877-001, L143].



Die Genauigkeit des Schätzwertes bei Adipositas ist nicht schlechter als bei Normalgewicht. Der Ultraschall sollte jedoch wegen des hohen Makrosomierisikos sehr zeitnah zur Entbindung durchgeführt werden, da die Rate von Unterschätzung dann geringer ist.

17.16.4 Entbindung und Wochenbett

Schulterdystokie Schulterdystokie tritt bei der Entbindung von adipösen Schwangeren zwei- bis dreimal häufiger auf, bei einem Ausgangsgewicht von 115 kg in bis zu 5 % der Fälle. Adipöse Frauen gebären jedoch häufiger makrosome Kinder oder haben Diabetes. Beides sind Risikofaktoren für Schulterdystokie, bei deren Berücksichtigung keine unabhängige Assoziation zwischen Adipositas und Schulterdystokie besteht [Robinson und Tkatch 2003].

Einleitung/Geburt

- Adipöse Schwangere brauchen kumulativ höhere Oxytocin- und Prostaglandindosen zur Einleitung [Pevzner et al. 2009].
- Die Eröffnungsperiode ist verlangsamt [Pevzner et al. 2009].
- Adipositas ist ein Risikofaktor für erfolglose Einleitungsversuche, u. a. bedingt durch ein früheres Gestationsalter wegen maternaler Komplikationen [Ronconi et al. 2015].

Sectio Adipöse Schwangere werden häufiger sectioniert. Das Sectionrisiko steigt mit dem BMI [Marchi et al. 2015]: Bei einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ beträgt die OR 2,2 für eine elektive Sectio 1,7 und für eine Notfallsectio 2,23. Ind. für die Sectio ist überproportional häufig ein Geburtsstillstand (OR 2,3; CI 1,8–2,8) [Heslehurst 2008]. Gründe dafür sind die vermehrten Cholesterindepots im Myometrium, welche die Kontraktilität der Uterusmuskulatur beeinflussen sowie das vermehrte intrapelvine Fettgewebe, das den Geburtskanal verengt.



Die Erfolgsrate für eine vaginale Geburt nach Sectio ist für adipöse Schwangere geringer. Bis zu einem BMI von 30 kg/m^2 wurden bis zu 68 % der Kinder vaginal geboren, ab einem BMI von 30 kg/m^2 sank die Rate auf 13 % [Dietz et al. 2005].

Postpartal

- Vermehrt postpartale Blutungen: aktive Leitung der Austreibungsperiode, prophylaktisch Uterotonika
- Wundinfektionen sind deutlich häufiger.
- **Stillen:** Adipöse Mütter stillen bis zu 50 % seltener und kürzer als normgewichtige. Die Ursachen sind vielfältig und reichen von niedrigerem Sozialstatus, mechanischen Problemen durch die übergroße Mammas mit kleinen Brustwarzen und verspätetem Milcheinschuss (fraglich fehlender physiologischer Abfall der Progesterone zur Laktogenese durch Progesterondepots im Fettgewebe) bis zur höheren Sectorate.

17.16.5 Schwangerschaft nach bariatrischer Operation

Bariatrische Operationen sind eine effektive Ther. bei schwerer Adipositas mit einem BMI $> 40\text{--}50 \text{ kg/m}^2$ oder einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ mit Komorbidität und Versagen von Ernährungs- und Sportprogrammen zur Gewichtsreduktion. Parallel mit der Zunahme von Adipositas hat die Zahl der bariatrischen OPs enorm zugenommen. In Deutschland wurden 2013 7.126 Eingriffe durchgeführt. Das bedeutet eine Steigerung um 22 % im Vergleich zum Vorjahr. Als restriktive OP-Techniken wurde 3.285-mal die Schlauchmagen-OP (SG) durchgeführt (Reduktion um 80 % durch longitudinale Magenresektion entlang der kleinen Krümmung) und bei 228 Pat. ein Magenband gelegt, das wegen häufiger Komplikationen zunehmend weniger einge-

setzt wird. Der Roux-en-Y-Bypass ist eine Malabsorptionstechnik und wurde 3.235 Mal durchgeführt.

Nach OP müssen regelmäßig Blutbild, Eisen, Kalzium, Ferritin, 25-OH-Vitamin D₃, Parathormon, Vitamin B₁, B₁₂ und Folsäure bestimmt werden, um Art und Umfang von Stoffwechselfdefiziten zu erfassen und zu substituieren. Einnahme von Multi-Vitamin-/Mineral-Präparaten mit doppelter Tagesdosis, Kalzium/Vitamin-D-Präparaten ist notwendig, (Cave: Osteoporose), parenteral müssen Eisen und Vitamin B₁₂ substituiert werden, insbesondere bei Bypass-OP, weniger bei restriktiven OPs. Alle Präparate, die die Magenschleimhaut schädigen können, sollen nach einer bariatrischen OP nicht mehr eingenommen werden (ASS, Kortison, NSAR).

Bereits 2008 wurden 49 % der bariatrischen OPs bei Frauen im Alter von 18–45 Jahren durchgeführt, neuere Zahlen sprechen von bis zu 70 %.

Die Fertilität verbessert sich nach der OP, die Frauen sollten auf die Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption hingewiesen werden. Die Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zur OP sind uneinheitlich. Die amerikanische Society of Fetal Maternal Medicine rät 18 Mon. bis zum Absetzen der Kontrazeptiva abzuwarten. Die Rate an Wachstumsretardierung war jedoch in einer Arbeit 1,8 Jahre nach der OP mit 17,5 vs. 13,4 % höher als bei früherer Konzeption [Johansson, Stephansson und Neovius 2015], in einer anderen steigt das Geburtsgewicht mit dem zeitlichen Abstand zur Operation [Norgaard 2013].

Die Schwangeren-Vorsorge sollte bei bariatrischen Pat. engmaschig erfolgen.

Maternale Aspekte/Komplikationen

- Gewichtsverlust nach der OP verringert die Rate an Präeklampsie, Hypertonus und GDM.
- Auf Gewichtszunahme innerhalb der OIM-Empfehlungen achten
- In der zweiten Schwangerschaftshälfte besteht durch den erhöhten intraabdominellen Druck ein Risiko für intestinale Hernien und Darmverschluss, bei Roux-en-Y-Bypass ca. bis zu 5 %. Desgleichen durch die Veränderung der Druckverhältnisse am Termin mit Tiefertreten des Uterus und postpartal. Eine Ind. zur Entbindung per primärer Sectio besteht jedoch nicht.
- Verschiebung des Magenbandes mit Erbrechen, Dehydration, Magenzulzera
- Eventuell erhöhter Bedarf an Vitamin- und Eisensubstitution
- Bei 40 % Anämie im 3. Trimenon

Fetale und neonatale Aspekte Die Datenlage ist noch begrenzt, die Tendenz spricht jedoch für ein deutlich besseres Outcome im Vergleich zu Frauen mit einem BMI, wie ihn die operierten Frauen vor der OP hatten. Die derzeit größte Kohorte wurde in Schweden untersucht, allerdings wurde bei 98 % der Frauen ein Roux-en-Y-Bypass gelegt (► Tab. 17.42).

Management und Überwachung während der Schwangerschaft:

- Bei Schwangerschaftsfeststellung Erhebung eines aktuellen Status der Substitution, regelmäßige Kontrollen während der Schwangerschaft und Anpassung
- Detaillierte Fehlbildungsdiagnostik und engmaschige Wachstumskontrolle
- Bei abdominalen Beschwerden cave Darmverschluss/Hernien
- Monitoring von Nüchternblutzucker und postprandialem Blutzucker statt oralem oGTT zur GDM-Diagnostik.

Tab. 17.42 Geburtshilfliches Outcome nach bariatrischer OP [Johansson, Stephansson und Neovius 2015]. Die Kontrollgruppe ist gematcht entsprechend des BMIs der operierten Frauen vor der OP

Variable	Anzahl in %		Odds Ratio (95% CI)	P-Wert
	Bariatrische Gruppe (n = 596)	Kontrolle (n = 2.356)		
GDM Insulin behandelt	1,9 0,7	6,8 3,6	0,25 (0,12–0,47) 0,17(0,06–0,4)	< 0,001 < 0,001
LGA	8,6	22,4	0,33 (0,24–0,44)	< 0,001
Makrosomie	1,2	22,4	0,11 (0,05–0,24)	< 0,001
SGA	15,6	7,6	2,20 (1,6–2,95)	< 0,001
Frühgeburt	10,0	7,5	1,28(0,9–1,7)	0,15
Totgeburt	1,0	0,5	1,89(0,5–6,0)	0,28
Kongenitale Fehlbildungen	2,4	3,4	0,72 (0,4–1,2)	0,27

17.17 Unfallverletzungen in der Schwangerschaft

Franz Kainer

Epidemiologie Während der Schwangerschaft ist bei 5–7 % mit einem Unfall zu rechnen, wobei über 50 % der Unfälle im 3. Trimenon vorkommen. Verkehrsunfälle sind mit über 50 % die häufigste Unfallursache [Jain et al. 2014]. Der Unfalltod ist die häufigste nicht schwangerschaftsbedingte Todesursache während der Schwangerschaft [Battaloglu et al. 2015].



Spezielle fetale Risiken

Der Fetus ist gefährdet durch:

- Direktes Trauma
- Vorzeitige Plazentalösung (▶ 16.6). Häufigste Ursache für fetale Schädigung. Traumen der Plazenta können zur schweren fetomaternalen Transfusion führen.
- Maternale Kreislaufdekompensation
- Eine Ruptur des Uterus ist extrem selten, wobei es jedoch durch „Zerplatzen“ des flüssigkeitsgefüllten Uterus zum Absterben des Fetus kommt.

17.17.1 Bauchtrauma

Klinik Hämatome im Bereich des Abdomens sind ein wichtiger Hinweis für ein direktes Trauma, wobei auch bei gering ausgeprägten oberflächlichen Hämatomen schwere innere Verletzungen vorhanden sein können.

Schmerzen können durch das Trauma, durch Wehen oder durch eine vorzeitige Plazentalösung (▶ 16.6) verursacht werden.

Diagnostik

- Klinische Untersuchung
- Sonografie ist die entscheidende Untersuchung:
 - Parenchymatöse Hämatome in Leber, Niere, Milz, Retroperitonealraum?
 - Rasche Erfassung von freier intraabdomineller Flüssigkeit

- Beurteilung des fetalen Wohlbefindens (Plazenta, Fruchtwasser, Herzaktion) erfolgt durch Sonografie und CTG-Überwachung (▶ 6.1).
- Eine weiterführende Diagnostik ist bei unklarer Diagnose mit der CT-Diagnostik oder MRT-Diagnostik möglich.

Therapie Für eine op. Intervention gelten die gleichen Ind. wie außerhalb der Schwangerschaft.

- Bei nur oberflächlichen Organverletzungen der Leber, Milz ohne wesentliche Blutung ist das Legen einer Drainage ausreichend.
- Bei anhaltender Blutung erfolgt primär eine Übernähung.
- Bei ausgeprägten Milzrupturen wird das Organ entfernt.
- Bei ausgeprägter Parenchymblutung in der Leber erfolgt die Blutstillung primär durch eine Tamponade. Die weitere Versorgung erfolgt in einem Zweiteingriff.
- **Uterus:** Oberflächliche Uteruswunden werden bei intakter Schwangerschaft durch Nähte versorgt. Bei ausgeprägter Verletzung des Uterus wird der Fetus unabhängig von der SSW entfernt. **Cave:** Primär wird eine konservative Versorgung des Uterus angestrebt, nur bei ausgedehnten Zerreißen der Uteruswand erfolgt die Hysterektomie.

17.17.2 Frakturen

Diagnostik (Rö-Diagnostik) und Ther. (Osteosynthese, Gipsbehandlung) entsprechend den chirurgischen Vorgaben, von der Schwangerschaft kaum beeinflusst (Vermeidung von nicht unbedingt erforderlichen Rö-Untersuchungen!).

Beckenfrakturen

Diagnostik

- Auf urogenitale Verletzungen achten
- Für eine exakte Diagnose ist meist eine CT-Untersuchung erforderlich.

Therapie

- Stabile Beckenringfraktur: Ventrale Stabilisierung ausreichend (Verplattung der Symphyse, Zuggurtung der Symphyse)
- Komplette Beckenringverletzung: Zusätzlich Stabilisierung des Ileosakralgelenks notwendig.

Geburtshilffliches Vorgehen Der Entbindungsmodus bei Z. n. Beckenfraktur ist von der Verschiebung der Fragmente sowie der Kallusbildung abhängig.

17.17.3 Polytrauma

Bei Polytrauma der Schwangeren haben die exakte Diagnose (Rö-Diagnostik) und Ther. (medikamentöse Ther., erforderliche OP) der Mutter Vorrang vor eventuellen Nachteilen für den Fetus. Bei Hirntod der Mutter ist das weitere Vorgehen von der SSW abhängig zu machen. Ein Fortführen der Schwangerschaft über mehrere Wochen ist auch bei Hirntod der Mutter möglich. Das Vorgehen ist individuell in Zusammenarbeit mit Juristen, Medizinern und den Angehörigen zu besprechen und festzulegen.

17.18 Hauterkrankungen in der Schwangerschaft

Peer Hantschmann

Für die korrekte Diagnosestellung und ggf. die Einleitung von adäquaten Therapiemaßnahmen bei Hauteffloreszenzen in der Schwangerschaft ist es notwendig, path. Läsionen von physiologischen Veränderungen zu differenzieren.



- Abgrenzen schwangerschaftsspezifischer Dermatosen von Hauterkr., die auch außerhalb der Schwangerschaft auftreten, aber deren Verlauf z. T. gestationsbedingten Besonderheiten unterliegen kann.
- Einschätzen des maternalen und fetalen Risikos
- Ther. von Hauterkr. in Schwangerschaft und Stillperiode aufgrund der teilweise wesentlichen Risiken der eingesetzten Medikamente individuell planen und ggf. umstellen
- Grundsätzlich bei allen Dermatosen in graviditate Diagnostik und Ther. interdisziplinär mit einem Dermatologen vornehmen.

17.18.1 Physiologische Veränderungen

Hyperpigmentierung der Haut

Tritt bei fast allen Frauen während der Schwangerschaft auf. Ursächlich sind die Melanozytenzunahme, der stimulierende Effekt von Estrogen und Gestagen sowie die vermehrte Bildung des melanozytenstimulierenden Hormons MSH.

- **Generalisierte Pigmentzunahme:** Selten, kann Zeichen eines Hyperthyreoidismus sein.
- **Lokalisierte Hyperpigmentierung:** typische Prädispositionsstellen
- **Areola:** Zunahme der Pigmentierungsintensität. Vergrößerung der pigmentierten Zone mit zunehmendem Gestationsalter (sog. sekundäre Areola)
- **Linea alba:** Zwischen Symphyse und Xiphoid, i. d. R. subumbilikal betont, aufgrund der bräunlichen Verfärbung als Linea fusca bezeichnet
- Lentiginose der Perianalregion und Genitalien
- Streifenförmige Pigmentierung der Fingernägel
- Selten können auch Hautareale mit unterschiedlicher Pigmentierung scharf voneinander getrennt auftreten, die evtl. als Folge unterschiedlicher neuronaler Einflüsse auf die Melanozytenpopulation im Versorgungsgebiet der verschiedenen Hautnerven entstehen.

Melasma Fleckige, meist symmetrische graubraune Färbung im Gesicht, die durch Sonnenlicht exazerbiert. Kann zu einer ausgeprägten psychischen Belastung der Schwangeren führen.

- **Ursache:** erhöhter Estrogen- und Progesteroneinfluss, genetische Faktoren, UV-Strahlung
- **Verteilungsmuster:** zentral (Stirn, Wangen, Oberlippe und Kinn; häufigster Typ), maxillar (Jochbein), mandibular (am seltensten, ca. < 10 %)
- Mittels Wood-Licht lassen sich 4 verschiedene Typen der Pigmentierung unterscheiden: Epidermaler Typ (70 %; Verstärkung im Wood-Licht mit erhöhtem Melanin in der Basal- und Suprabasalschicht; spricht gut auf depigmentierende Substanzen an). Dermal Typ (10 %; ohne Intensitätszunahme im Wood-Licht:

spricht schlecht auf depigmentierende topische Medikamente an) Gemischter Typ (20 %) und nicht determinierbar (2 %)

- **Therapie:** Zur Verminderung der Intensität des Melasmas haben sich die Vermeidung starker Sonnenexposition und ggf. die kontinuierliche Anwendung von Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor bewährt. Bei einem persistierenden Melasma kann Azelainsäure-Creme versucht werden.
- **Prognose:** postpartal meist komplette Rückbildung, kann aber partiell fortbestehen und in weiteren Schwangerschaften oder bei Anwendung oaler Kontrazeptiva wieder auftreten.

Gefäßveränderungen

Alle Frauen entwickeln in der Schwangerschaft Gefäßveränderungen unterschiedlichen Ausmaßes in der Haut. Es handelt sich dabei um eine physiologische Adaptation, mediiert durch hormonelle Stimulation durch hCG, ACTH, LHRH und TRH. Diese induzieren eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens mit erhöhter Vaskularisierung, vasomotorischer Instabilität und Proliferation sowie einer Dilatation der Hautgefäße.

Spider-Nävi

- Inzidenz in der kaukasischen Bevölkerung 67 %
- **Physiologie:** entwickeln sich typischerweise am Ende des 1. Trimenons und nehmen im Schwangerschaftsverlauf an Größe und Zahl zu
- **Lokalisation:** besonders im Abstrom der V. cava superior, v. a. an Nacken, Kehle, Gesicht und oberer Extremität
- **Prognose:** I. d. R. innerhalb von 3 Mon. postpartal Regression. 10 % persistieren und benötigen ggf. eine Elektrokauterisation.

Palmarerythem

- **Pathophysiologie:** Folge einer venös-kapillären Abflussstörung
- **Lokalisation:** diffuses fleckiges Erythem meist unter Aussparung der Finger. Zum Teil finden sich auch blasse und zyanotische Areale.
- **DD:** kutaner Ausbruch eines SLE (Finger und Nagelhaut mit betroffen), Hypothyreose, Leberzirrhose.
- **Prognose:** Zurückbildung meist innerhalb 1 Wo. p. p.

Varikose

- **Epidemiologie:** Bei 40 % aller Schwangeren
- **Pathophysiologie:** Ursächlich ist neben dem erhöhten Venendruck eine Fragilitätszunahme des elastischen Bindegewebes in der Schwangerschaft.
- **Lokalisation:** vor allem in Anus, Rektum, Vulva und Unterschenkelbereich
 - **Jacquemier-Chatwick-Zeichen:** purpurne Färbung der Vaginalhaut durch Gefäßerweiterung in Vagina und Vestibulum
 - **Goodell-Zeichen:** bläuliche Zervixverfärbung
- **Therapie:** Beinhochlagern und Schlafen in Seiten-Trendelenburg-Lage zur Verminderung des venösen Drucks physikalisch wirksam, Laxanzien und Lokalanästhetika können bei Hämorrhoiden Erleichterung verschaffen.
- **Prognose:** Häufig bilden sich die Veränderungen p. p. zurück.

Cutis marmorata Fleckige blaue Verfärbung der Unterschenkel bei Kälteexposition durch die erhöhte vasomotorische Instabilität unter hohem Estrogeneinfluss. Verschwindet meist nach der Geburt. Bei Fortbestehen an eine Livido reticularis denken und eine Abklärung auf Kollagenosen, Neoplasien und Blutbildveränderungen vornehmen.

Spontane Hämangiome Entwickeln sich bei 5 % der Schwangeren v. a. an Händen und Nacken. Sie treten im 2. oder 3. Trimenon auf, vergrößern sich langsam bis zur Entbindung und bilden sich anschließend zurück.

Granuloma oder Epulis gravidarum Sonderform eines oralen kapillären Hämangioms. Imponiert rötlich papulo-nodulär. Tritt meist im 2. Trimenon auf. Ätiologisch scheint das Zusammenspiel der Hormone mit Traumata und Irritationen (Karies, Kronen) verantwortlich zu sein. Zur Ther. der häufig unangenehm blutenden und sekundär ulzerierenden Tumoren kann Vitamin C versucht werden.

Purpura und diffuse Petechien Sind betont an den Unterschenkeln, häufig in der 2. Schwangerschaftshälfte und bilden sich i. d. R. postpartal spontan zurück.

Strukturelle Veränderungen

Striae gravidarum

- **Epidemiologie:** entwickeln sich in bis zu 90 % der Schwangerschaften. Erhöhtes Risiko bei jungen Schwangeren, fetaler Makrosomie und erhöhtem BMI
- **Lokalisation:** v. a. an Abdomen, aber auch an Brüsten, Oberschenkeln, Gesäß, Armen, Leisten
- **Pathophysiologie:** unklar, angenommen werden die ausgeprägte Hautdehnung mit physikalischer Schädigung der Kollagenfasern sowie hormonelle Einflüsse.
- **Klinik:** Beginn als pink-violette Verdünnung der Haut mit postpartaler Abbläsung, aber nicht vollständiger Rückbildung
- **Prophylaxe:** keine echte Evidenz für die vielfach propagierten Externa!
- **Therapie:** unbefriedigend. Vorgeschlagen werden Massagen mit Öl, Retinoide sowie Laser.

Molluscum fibrosum gravidarum

- **Klinik:** Charakteristisch sind zahlreiche kleine gestielte und leicht pigmentierte weiche Hautauswüchse.
- **Lokalisation:** bevorzugt seitlich am Nacken, in der Axilla, der Inguinalregion und der Submammärfalte
- **Therapie:** Sehr effektiv sind Elektrokauterisation, Stickstoffvereisung und die oberflächliche Exzision (shave excision).
- **Prognose:** treten in der 2. Schwangerschaftshälfte auf und bilden sich häufig postpartal zurück. Persistierende Läsionen können in folgenden Schwangerschaften ein deutliches Wachstum aufweisen.

Veränderungen der Hautanhangsgebilde

Ekkrine Schweißdrüsen Die Aktivität nimmt im Schwangerschaftsverlauf durch eine Veränderung der Nebennierenrindenaktivität und der Regulation des autonomen Nervensystems deutlich zu. Ausgenommen sind die Handflächen, da die erhöhte Nebennierenaktivität hier zu einer Suppression führt. Entsprechend ist die Inzidenz für Miliaria und dyshidrotische Ekzeme erhöht. **Ther.:** Bei belastender Hyperhidrosis 10–20-prozentige Aluminiumchloridlösung einsetzen.

Apokrine Drüsen Die Aktivität ist in der Schwangerschaft reduziert. Folglich kommt es häufig zur Besserung bei Fox-Fordyce-Erkr. und einer Hidradenitis suppurativa. Postpartal ist dagegen ein schweres Wiederaufflammen möglich.

Talgdrüsen Die Talgproduktion ist v. a. in der 2. Schwangerschaftshälfte deutlich erhöht. Schwangere sind häufig im 3. Trimenon durch fettige Haut belastet. Ent-

sprechend kann eine Akne in der Schwangerschaft erstmals auftreten oder sich verschlechtern, allerdings sind auch Verbesserungen beschrieben.

Die Vergrößerung und Hypertrophie der Talgdrüsen der Areolae imponieren als zahlreiche, leicht elevierte braune Papeln (Montgomery-Tuberkel), die zu den frühen Schwangerschaftszeichen zählen und sich postpartal spontan zurückbilden.

Kopfhaare

- **Klinik:** Während der Schwangerschaft oft Verdickung und Zunahme der Kopfhaare, p. p. häufig verstärkter Haarausfall. Gelegentlich kann es zu einem ausgeprägten Verlust von Kopfhaaren kommen, die postpartal wieder nachwachsen, allerdings häufig weniger voll. **Cave:** Sollte eine Effluvium > 6 Mon. postpartal fortbestehen, andere Ursachen diagnostisch abklären.
- **Pathophysiologie:** Verlangsamung der Konversion von der Anagenphase (aktive Wachstumsphase) zur Telogenphase (Abwurfphase) in der Schwangerschaft, gefolgt von einer postpartalen Akzeleration. Das Effluvium wird durch die abrupte hormonale Umstellung sowie Trauma und emotionalen Stress unter der Geburt beeinflusst.

Körperbehaarung Kann in der Schwangerschaft, v. a. bei Frauen mit konstitutionell ausgeprägter Körperbehaarung, zunehmen. **Cave:** Bei ausgeprägtem Hirsutismus dennoch Androgenquelle ausschließen.

Finger- und Zehennägel An den Nägeln können sich quere Beau-Reil-Furchen ausbilden sowie eine Abhebung der Nagelplatte vom distalen Rand (distale Onycholyse). Bei einer vermehrten Brüchigkeit der Nägel (Onychorrhexis) sind Nagelsalben oder rückfettende Bäder sinnvoll.

17.18.2 Dermatosen und Schwangerschaft



Prinzipiell können sämtliche Dermatosen auch in der Schwangerschaft auftreten. Dabei kommt den Infektionskrankheiten besondere Bedeutung zu.

Infektionsbedingte Hauterkrankungen in der Schwangerschaft

Unter den bakteriellen Infektionen mit Beteiligung der Haut ist neben der Lues v. a. die Borreliose hervorzuheben. Entwickelt sich nach Zeckenkontakt ein Erythema chronicum migrans oder finden sich kutane rötliche Noduli, eine Borrelieninfektion abklären und ggf. frühzeitig mit Penicillin oder Cephalosporinen therapieren, da sonst das Risiko für Aborte, Frühgeburtlichkeit und IUGR erhöht ist.

Die Entwicklung eines Erythema nodosum ist in der 1. Schwangerschaftshälfte häufiger.

Durch die Schwangerschaft beeinflusste Dermatosen in graviditate

Für einige Dermatosen wurde eine schwangerschaftsbedingte Aggravierung beschrieben (► Tab. 17.43). Eine exakte Vorhersage des Verlaufs in der Schwangerschaft ist dabei grundsätzlich nicht möglich.

Tab. 17.43 Dermatosen mit potenzieller schwangerschaftsbedingter Verschlechterung [nach Winton 1989]

Infektionen	Autoimmunerkrankungen	Sonstige
<ul style="list-style-type: none"> • Vulvo-vaginale Candidose • Trichomoniasis (▶ 18.3.3) • Condylomata acuminata • Pityrosporumfollikulitis • Herpes simplex (▶ 18.1.1) • Varizellen, Zoster (▶ 18.1.5) 	<ul style="list-style-type: none"> • SLE (▶ 17.19.3) • Systemische Sklerodermie • Dermatomyositis • Pemphigus 	<ul style="list-style-type: none"> • Acrodermatitis enteropathica • Neurofibromatose • Atopisches Ekzem • Psoriasis vulgaris

Psoriasis und atopisches Ekzem Sowohl Verschlechterung als auch Besserung möglich.

Impetigo herpetiformis Sonderform der Psoriasis pustularis in der Schwangerschaft, häufig als schwangerschaftsspezifische Dermatose klassifiziert. Auftreten in der zweiten Schwangerschaftshälfte.

- **Klinik:** großflächige Erytheme mit randständigen Pusteln v. a. am unteren Abdomen und an den Oberschenkelinnenseiten. Typisch ist die Aussparung von Gesicht, Händen und Füßen, dagegen kann die Mundschleimhaut betroffen sein und eine Onycholyse aufgrund einer subungualen Pustelbildung auftreten. Systemische Symptome (Nausea, Emesis, Diarrhö, Lymphadenopathie), z. T. Hypoalbuminämie, Septikämie
- **Diagnostik:** Leukozytose, Serumkalzium ↓. Histologisch spongiforme Pustel.
- **Therapie:** systemisch Glukokortikoide. Bei Sekundärinfektion zus. Antibiotika
- **Prognose:** Die früher schlechte maternale Prognose hat sich durch die Glukokortikoidther. deutlich gebessert, dagegen treten auch heute noch gehäuft Totgeburten (▶ Kap. 19) und IUGR (▶ Kap. 14) auf.

Pemphigus vulgaris Negative Beeinflussung durch eine Schwangerschaft. Häufig findet sich auch eine Erstmanifestation, die von einem Herpes gestationis ggf. immunhistochemisch abgegrenzt werden muss.

- **Pathophysiologie:** Die Auto-AK beim Pemphigus sind gegen einen desmosomalen Adhäsionsproteinkomplex gerichtet und können die Plazentaschranke passieren. In diesen Fällen sind Blasenbildungen beim Neugeborenen möglich.
- **Prognose:** Die kindliche Morbidität und Mortalität sind erhöht.

Nävi Zeigen nach der klinischen Beobachtung in der Schwangerschaft häufig eine Größen- und Pigmentierungszunahme, allerdings konnte dies nicht durch objektive Kriterien nachgewiesen werden. Diese klinische Erfahrung kann unter Umständen die Diagnose eines malignen Melanoms verzögern. In Zweifelsfällen immer eine histologische Klärung anstreben.

Maligne Melanome Zeigen durchschnittlich eine größere Tumordicke in der Schwangerschaft.

- **Inzidenz:** 0,14–2,8/1.000 Entbindungen
- **Therapie:** nach den gleichen Standards wie bei nicht schwangeren Pat.
- **Prognose:** allgemein unverändert, allerdings scheint sie bei lymphogen metastasierenden Tumoren schlechter zu sein.

! Es besteht keine grundsätzliche Ind. zum Schwangerschaftsabbruch.

Sklerodermie und Dermatomyositis Negative Schwangerschaftseinflüsse auf die Erkr. sind beschrieben. Bei einer Sklerodermie eine mögliche Nierenbeteiligung abklären, da diese Pat. das Risiko einer Pfropfpräeklampsieentwicklung aufweisen.

17.18.3 Schwangerschaftsspezifische Dermatosen

Einteilung Aus einer Vielzahl von Synonymen haben Holmes und Black eine systematische Terminologie der schwangerschaftsspezifischen Dermatosen entwickelt (► Tab. 17.44). Die Impetigo herpetiformis wird dabei nicht als schwangerschaftsspezifisch, sondern als eine schwangerschaftsgetriggerte Form der Psoriasis pustularis klassifiziert (► 17.18.2).

Tab. 17.44 Schwangerschaftsspezifische Dermatosen [nach Holmes und Black]

Dermatose	Klinik	Effloreszenzen	Labor/ Histologie	Rezidiv	Fetales Risiko
Intrahepatische Schwangerschaftscholestase ► 17.10.1	3. Trimenon, postpartale Rückbildung	Kratzeffekte, Ikterus (20 %)	Gallensäuren ↑, γ-GT ↑, AP ↑, Bilirubin ↑, Vit.-K ↓ Biopsie unspezifisch	++	Totgeburt, Frühgeburt, Fetal Disstress
Herpes gestationis	2.–3. Trimenon, postpartal	Initial abdominal Urtikaria, generalisiertes bullöses Exanthem	Subepidermale Vesiculae, linear C3 ± Ig	+++	Neonataler HG, SGA, Frühgeburt
Puritische urtikarielle Papeln und Plaques in der Schwangerschaft	3. Trimenon, postpartal	Polymorph, initial abdominal in Striae, Nabel frei	Spongiöse Dermatitis, eosinophiles Infiltrat	–	–
Prurigo gestationis	2.–3. Trimenon, postpartal Rückbildung	Gruppierte Papeln an Extremitätenstreckseiten	Biopsie unspezifisch, Labor unauffällig	–	–
Puritische Schwangerschaftsfollikulitis	2.–3. Trimenon, postpartal Rückbildung	Follikuläre Papeln und Pusteln	Sterile Follikulitis, Labor unauffällig	–	–

Evidenzbasierte Medizin in der Therapie der Schwangerschaftsdermatosen Grundsätzlich liegen kontrolliert randomisierte Studien nur sehr eingeschränkt aufgrund der Seltenheit der Krankheitsbilder und der heterogenen Nomenklatur vor. Zusammenstellung der Therapieoptionen bei schwangerschaftsspezifischen Erkr. nach Fairlie (► Tab. 17.45).

Herpes gestationis (HG)

Synonyme Pemphigoid gestationis, Dermatitis multiformis gestationis.

Definition Seltene autoimmune bullöse Dermato­se der Schwangerschaft mit molekularbiologischer und immungenetischer Verwandtschaft zum bullösen Pemphigoid, selten auch bei Molenschwangerschaften oder paraneoplastisch bei Trophoblasttumoren.

Epidemiologie Die Inzidenz wird mit 1 : 10.000 bis 1 : 50.000 Schwangerschaften angegeben.

Tab. 17.45 Evidenzbasierte Therapieoptionen bei schwangerschaftsspezifischen Hauterkr.

Maßnahme	Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Intrahepatische Schwangerschaftscholestase		
Fetales Monitoring	III	B
	IIB	B
Entbindung als definitive Ther.	–	v
Cholestyramin	–	v
Adenosyl-L-Methionin	IB	A
Dexamethason	III	B
Ursodesoxycholsäure	IB	A
Herpes gestationis		
Hautbiopsie in Zweifelsfällen	IV	C
Orale Antihistaminika	–	v
Topische Kortikosteroide	–	v
Plasmapherese bei Prednisolonversagen	IV	C
Fetales Monitoring	–	v
Pruritische urtikarielle Papeln und Plaques in der Schwangerschaft		
Hautbiopsie bei atypischen Effloreszenzen oder schwerem Verlauf	IV	C
Orale Antihistaminika	IB	A
Topische Kortikosteroide	–	v
Oral Prednis(ol)on	III	B
Prurigo gestationis		
Topische Kortikosteroide	–	v
Orale Antihistaminika	IB	A
Pruritische Schwangerschaftsfollikulitis		
Hautbiopsie bei schwerem Verlauf	IV	C
10 % Benzoylperoxid/1 % Hydrokortison	–	v

Pathophysiologie Bei dieser HLA-DR3- und HLA-DR4-assoziierten Autoimmunerkr. führen IgG1-Auto-AK gegen BP180 (hemidesmosomales Glykoprotein) über eine klassische Komplementaktivierung mit Eosinophilenchemotaxis und -degranulation zur Schädigung der Hemidesmosomen. Hypothetisch wird die Entstehung aufgrund einer immunologischen Reaktion gegen paternale Klasse-II-Antigene an der plazentaren Basalmembran angenommen, die mit der Haut kreuzreagieren. Diese Hypothese wird unterstützt durch den Nachweis von Anti-HLA-AK bei allen Pat. mit HG, da das Plazentagewebe aus paternalen Genen entsteht und entsprechend die abnormale Expression von paternalen Klasse-II-Antigenen zu einem Anstieg der Anti-HLA-AK führen könnte. Es müssen aber weitere unbekannte Pathomechanismen involviert sein, da AK-Level und Stärke der Eosinophilie nicht mit der Krankheitsausprägung korrelieren und Auto-AK und C3 auch nach Rückbildung positiv sein können.

Klinik Manifestation im 2. oder 3. Trimenon, häufig Besserung in der sehr späten Schwangerschaft, Exazerbation in 20 % unmittelbar postpartal.

- 50 % entwickeln zunächst eine abdominale Urtikaria, bevorzugt periumbilikal.

- Die generalisierte bullöse Reaktion spart das Gesicht, die Handflächen und die Fußsohlen sowie die Schleimhäute aus.
- Starker, belastender Juckreiz
- Im Verlauf entwickeln 75 % eine Verschlechterung sub partu.
- In 10 % Ausbildung von neonatalen Vesikulae, wahrscheinlich aufgrund einer Plazentapassage der Auto-AK. Die Läsionen sind i. d. R. gering ausgeprägt und selbstlimitierend, allerdings besteht die Gefahr der Superinfektion.
- Aufgrund der möglichen Kreuzreaktion der Auto-AK mit placentaren Antigenen kann sich eine milde placentare Insuff. ausbilden, → IUGR (► Kap. 14) und vorzeitige Entbindungen beschrieben, allerdings keine kindliche Morbiditäts- oder Mortalitätssteigerung.

Differenzialdiagnosen Kontaktdermatitis und Arzneimittelexantheme.

Diagnostik

- **Labor:** Eosinophilie
- **Histologie:**
 - Subepidermale Vesiculae, spongiotische Epidermis und perivaskuläre Infiltrate aus Lymphozyten, Histiozyten und Eosinophilen
 - Immunhistologisch in der periläsionalen Haut linear C3 entlang der Basalmembran
 - Direkte Immunfluoreszenz: IgG lediglich bei < 40 % nachweisbar, in der indirekten immer als Zeichen der hohen Komplementbindungskapazität der Auto-AK.

Therapie Glukokortikoide, in der Frühphase evtl. topisch, sonst oral (20–40 mg/d Prednison meist ausreichend). Orale Antihistaminika. Bei refraktären Verläufen ggf. postpartal Cyclophosphamid, Pyridoxin, Gold oder Methotrexat, unklar ist die Bedeutung von Tetracyclinen, Ciclosporin A und i. v. Immunglobulinen.

Prognose Meist spontane Rückbildung postpartal. Allerdings auch protrahierte Verläufe, Konversionen zu einem bullösen Pemphigoid sowie Rezidive mit der Menstruation und der Einnahme oraler Kontrazeptiva möglich.

- Weitere Schwangerschaft: Hohes Wiederholungsrisiko, in ausgeprägterer Form und postpartal länger anhaltend. Auch fehlende Krankheitszeichen in einer Folgeschwangerschaft mit einem erneuten Auftreten in der nächsten Schwangerschaft (sog. Skip-pregnancies) sind beschrieben.
- Erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkr. (v. a. Basedow-Krankheit).

Prurische urtikarielle Papeln und Plaques in der Schwangerschaft

Synonyme Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP), Bourne toxisches Schwangerschaftserythem, polymorphes Schwangerschaftsexanthem.

Epidemiologie Häufigste schwangerschaftsspezifische Dermatose mit einer Inzidenz von 1 : 130 bis 1 : 300.

Pathophysiologie Die Entstehung der Erkr. ist nicht geklärt. Hypothetisch wird aufgrund der schnellen Bauchumfangszunahme eine Schädigung im Bindegewebe diskutiert, die zur Konversion ursprünglich nicht antigener Moleküle in Antigene führt. Diese Theorie wird durch die Assoziation des Krankheitsbildes mit Mehrlingsschwangerschaften und starker Gewichtszunahme in der Schwangerschaft unterstützt. Der Nachweis fetaler DNA in den Läsionen führte zu der Spekulation,

dass eine Migration fetaler Zellen an der Pathogenese beteiligt sein könnte, die in den Striae aufgrund der erhöhten Gefäßpermeabilität besonders ausgeprägt ist. Darüber hinaus wird eine Bedeutung der Sexualhormone, v. a. des Progesterons, diskutiert.

Klinik Manifestation typischerweise im 3. Trimenon bei Erstgravidae, selten auch postpartal. Besonders häufig sind Mehrlingsschwangerschaften betroffen (11,7 %).

- Stark juckende, polymorphe Läsionen mit urtikariellem, z. T. auch vesikulärem oder polyzyklischem Erscheinungsbild. In $\frac{2}{3}$ beginnt das Exanthem an den abdominalen Striae unter Aussparung des Nabels mit anschließender Ausbreitung über Stamm und Extremitäten. Dabei bleiben die Handflächen und Fußsohlen typischerweise frei.
- Kratzbedingte Sekundäreffekte sind auffallend selten, wohl als Folge einer vermehrten Scheuerbewegung gegen den Juckreiz.

Diagnostik Ausschlussdiagnose, da das klinische Bild sehr variabel sein kann und typische diagnostische Kriterien ebenso wie Laborauffälligkeiten fehlen. Sowohl Serologie als auch Immunfluoreszenz sind unauffällig, histologisch findet sich ein uncharakteristisches dermales perivaskuläres lymphohistiozytäres Infiltrat. **Cave:** Wichtigste DD ist der Herpes gestationis, bei dem aber i. d. R. die Striae keine Prä-dilektionsstelle darstellen und der Nabel mitbetroffen ist.

Therapie Zur Behandlung sind topische Antipruriginosa oder Kortikosteroide ausreichend, nur selten ist eine kurzzeitige systemische Kortikosteroidapplikation erforderlich.

Prognose Mütterliche und fetale Prognose sind sehr gut. Rezidive in Folgeschwangerschaften, unter oraler Kontrazeptivaeinnahme und während der Menses sind selten.

Prurigo gestationis (Prurigo of pregnancy = PP)

Synonyme Papulöse Dermatitis Spangler.

Epidemiologie Zweithäufigste schwangerschaftsspezifische Dermatose. Inzidenz von 1 : 300 bis 1 : 450.

Pathophysiologie Auch hier liegen kaum pathogenetische Erkenntnisse vor. Es werden teilweise eine Assoziation zur atopischen Diathese beschrieben sowie erhöhte Serum-IgE-Werte gefunden. Dies hat zur Hypothese geführt, die PP evtl. als Pruritus gravidarum bei Pat. mit atopischer Prädisposition zu erklären.

Klinik Die Erkr. tritt meist im 2. oder 3. Trimenon auf.

- Gruppierte exkorierte und verkrustete Papeln vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten und selten am Abdomen
- Nach Aufkratzen heilen die Veränderungen häufig narbig unter Hyperpigmentierung ab.

Diagnostik Problematisch ist die Abgrenzung zur ICP. Häufig ist der wesentliche Unterschied das Fehlen initialer Effloreszenzen bei der ICP.

Therapie Die Behandlung erfolgt rein symptomatisch.

Prognose Die Prognose für Mutter und Kind ist sehr gut. Nach der Entbindung erfolgt üblicherweise eine protrahierte Rückbildung der Symptomatik, die durchaus 3 Mon. dauern kann. Häufig kommt es in Folgeschwangerschaften zum Rezidiv.

Pruritische Schwangerschaftsfolikulitis

Synonyme Pruritic folliculitis of pregnancy = PFP.

Epidemiologie Inzidenz ist nicht exakt bekannt, da sie häufig als mikrobielle Follikulitis oder PUPPP fehlinterpretiert wird.

Pathophysiologie Das Fehlen hormonaler oder immunologischer Auffälligkeiten lässt die Pathogenese ungeklärt, allerdings wird eine hormoninduzierte Akneform durch hypersensible Endorgane unter schwangerschaftsbedingt erhöhten Sexualhormonspiegeln diskutiert.

Klinik Es finden sich meist stark juckende follikuläre Papeln und Pusteln am Stamm und an der oberen Extremität. In einer größeren Studie konnten ein vermindertes Geburtsgewicht sowie eine größere Anzahl männlicher Feten (2 : 1) nachgewiesen werden.

Diagnostik Histopath. findet sich eine sterile Follikulitis ohne auffällige Immunfluoreszenz.

Therapie Topisch Benzoylperoxid, topisch Glukokortikoide, UV-B-Ther.

Prognose Keine erhöhte maternale oder fetale Morbidität. Die Erkr. heilt postpartal spontan.

17.18.4 Therapeutische Grundsätze bei Dermatosen in der Schwangerschaft



Ther. grundsätzlich mit den geringstmöglichen NW und Risiken für den Fetus durchführen. Häufig ist eine topische Applikation der systemischen vorzuziehen.

Nach der Klassifikation der US Food and Drug Administration (FDA) werden Medikamente bezüglich ihrer Anwendungssicherheit in verschiedene Klassen eingeteilt. Die vorwiegend gegen Pruritus verwendeten Medikamente sind dabei in die Klasse B (kein Hinweis auf humane Risiken) und C (Risiko kann nicht ausgeschlossen werden) eingeordnet (Übersicht bei Hale).

- **Antihistaminika:** Für die 1. Generation bestehen deutlich längere Erfahrungen, dagegen weist die 2. Generation keinen sedierenden Effekt mehr auf. Die beiden H₁-Blocker der 2. Generation mit FDA-Klasse B sind Cetrizin und Loratadin.
- **Topischen Glukokortikoide** (FDA-Klasse C): Die systemische Resorption hängt von der Potenz, der Vehikelsubstanz und der therapierten Körperoberfläche ab.
- **Systemische Glukokortikoide:** Prednison und Prednisolon werden der Klasse B zugeordnet, Dexamethason und Betamethason der Klasse C. Bei der systemischen Gabe hat sich im Tierversuch eine erhöhte Inzidenz von Gesichtsspaltbildungen gezeigt, die sich aber beim Menschen bislang nicht bestätigen ließ.

Spezielle Krankheitsbilder

- **Psoriasis:** KI für zahlreiche Therapeutika (Retinoide, MTX) beachten. Bewährt hat sich für Erkr., die weniger als 10 % der KÖF betreffen, die Kombination aus Vit.-D₃-Analoge und topischen Glukokortikoiden.
- **Atopisches Ekzem:** Topisch mit harnstoff- oder glukokortikoidhaltigen Salben behandeln. Über mögliche Auswirkungen auf den Fetus durch die Anwendung von UV-Strahlen liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor.
- **Pemphigus vulgaris:** Ther. mit zytotoxischen Substanzen vermeiden und systemische Glukokortikoide bevorzugen.

17.19 Autoimmunkrankheiten

Stephanie Pildner von Steinburg

Autoimmunreaktion Autoimmunreaktionen sind gekennzeichnet durch das Auftreten autoreaktiver B-Zellen und zytotoxischer T-Zellen. Im gesunden Zustand der Selbsttoleranz sind zwar autoreaktive Zellklone vorhanden, ihnen wird jedoch keine Hilfe durch T-Helferzellen gewährt, sodass sie nicht aktiv werden können. Verschiedene Mechanismen ermöglichen die Aktivierung autoreaktiver T-Helferzellen:

- Spezielle T-Zellen (Kontrasuppressorzellen) unterlaufen die T-Suppressorzellen und bewirken eine Aktivierung der T-Helferzellen.
- Die Expression eines Autoantigens zusammen mit einem HLA-Antigen auf Monozyten kann zur Aktivierung der T-Helferzellen führen.
- Die Änderung eines tolerierten Autoantigens durch Konjugation mit einem bakteriellen Antigen oder einer chemischen Substanz kann die T-Helferzelle aktivieren (molekulares Mimikry).
- Viren können B-Zellen und zytotoxische T-Zellen unter Umgehung der T-Helferzellen aktivieren.

Es gibt abhängig von der Lokalisation des Autoantigens organspezifische und systemische Autoimmunerkr. (▶ Tab. 17.46).

Tab. 17.46 Auswahl organspezifischer und systemischer Autoimmunerkr.

Organspezifische Autoimmunerkr.	Systemische Autoimmunerkr.
<ul style="list-style-type: none"> • Endokrines System <ul style="list-style-type: none"> – Hashimoto-Thyreoiditis – Basedow-Krankheit (▶ 17.8.4) – Typ-1-Diabetes (▶ 17.4) – Addison-Krankheit • Gastrointestinales System <ul style="list-style-type: none"> – Autoimmunhepatitis (▶ 17.10.6) – Primäre biliäre Zirrhose (▶ 17.10.7) – Sklerosierende Cholangitis (▶ 17.10.8) – Glutensensitive Enteropathie – Enteritis regionalis Crohn (▶ 17.11), Colitis ulcerosa (▶ 17.11) • Haut <ul style="list-style-type: none"> – Erythema nodosum – Pemphigus vulgaris – Autoimmune Alopezie • Hämatologisches System <ul style="list-style-type: none"> – Autoimmune hämolytische Anämie – Autoimmune thrombozytopenische Purpura • Neuromuskuläres System <ul style="list-style-type: none"> – Myasthenia gravis (▶ 17.12.5) – Multiple Sklerose (▶ 17.12.6) – Guillain-Barré-Sy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kollagenosen und Arthritiden <ul style="list-style-type: none"> – SLE (▶ 17.19.3) – Systemische Sklerodermie – Mischkollagenosen – Rheumatoide Arthritis (▶ 17.19.1) – Reaktive Arthritis – Psoriasisarthritis • Vaskulitiden <ul style="list-style-type: none"> – Systemische nekrotisierende Vaskulitiden – Panarteriitis nodosa – Granulomatose mit Polyangiitis – Behçet-Sy. – Thrombangiitis obliterans

Immuntoleranz in der Schwangerschaft Die maternale Immuntoleranz ist in der Schwangerschaft erheblich verändert, da der Organismus den genetisch nur zur Hälfte identischen Fetus nicht abstoßen darf. Der maternale Organismus muss aber weiterhin abwehrbereit sein, es besteht keine generalisiert verminderte Abwehr. Impfungen führen z. B. zu normaler Immunantwort. Es kommt zur Anpassung ver-

schiedener T-Zell-Subpopulationen und der Expression einzelner Zytokine. Maternale T-Zellen erkennen fetale Alloantigene, wie sich an einem Anteil von 10–30 % fetusspezifischer maternaler T-Zellen zeigt. Trotzdem tolerieren sie paternale Antigene z. B. über Mechanismen wie Auslöschung bestimmter Klone durch Apoptose und Downregulation verschiedener T-Zell-Rezeptoren.

Bedeutung von Autoimmunerkrankungen für eine Schwangerschaft Es gibt Erhebungen, die zeigen, dass ca. 3 % der Frauen im gebärfähigen Alter an systemischen Autoimmunerkr. leiden. Für den Schwangerschaftsverlauf entscheidend sind der Umfang der Organbeteiligung der Mutter, das Vorhandensein von Auto-AK und die Notwendigkeit einer medikamentösen Ther.

Daher besteht generell die Empfehlung, eine Schwangerschaft bei Vorliegen einer Autoimmunerkr. sorgfältig zu planen:

- Vorbestehende Organbeteiligungen und ihren Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und den Geburtsmodus einschätzen
- Prognose der Erkr. im Verlauf der Schwangerschaft mit der Pat. diskutieren. Eine Übersicht über das Verhalten verschiedener Autoimmunerkr. in der Schwangerschaft ▶ Tab. 17.47.
- Bei allen Erkr. nehmen Schwangerschaften den günstigsten Verlauf, wenn sie aus einer stabilen und symptomarmen Episode heraus entstehen.
- ! Für die Lupusnephritis gilt eine Schwangerschaft im aktiven Schub als kontraindiziert, um den Verlauf nicht noch zu verschlechtern.
- Laboruntersuchungen auf Anämie, Thrombozytopenie, Auto-AK und Proteinurie, um ein spezifisches Vorgehen zu konzipieren (▶ 17.19.5).

Tab. 17.47 Verhalten verschiedener Autoimmunerkr. in der Schwangerschaft.

Autoimmunerkr.	Verhalten in der Schwangerschaft	Komplikationen in der Schwangerschaft	
		Maternal	Fetal
Rheumatoide Arthritis (▶ 17.19.1)	30 % Besserung 20% Verschlechterung	Selten	SGA-Raten erhöht
Spondylitis ankylopoetica	Unverändert	Nein	Nein
SLE (▶ 17.19.3)	30–70 % Schub (7 % schwer)	Renal, hämatolog., ZNS	Neonataler Lupus, kongenitaler Herzblock
Antiphospholipidsy.	Verschlechterung	Thrombosen, Embolien, Präeklampsie	Aborte, vorzeitige Plazentalösung
Anti-SS-A/B-AK	Je nach Grunderkr.	Je nach Grunderkr.	Neonataler Lupus, kongenitaler Herzblock

17.19.1 Rheumatoide Arthritis

Definition Autoimmune, chron. inflammatorische Gelenkerkr.

Epidemiologie

- **Häufigkeit:** 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung. Häufigkeitsgipfel im 4. Lebensjahrzehnt. Frauen sind 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer. Familiäre Häufung.
- **Risikofaktoren:** genetische Disposition, Schwangerschaften mit ungünstigem Ausgang in der Anamnese, Rauchen, Adipositas, kürzlich durchgemachte Infektionen.

Ätiologie Unbekannt. Es besteht eine genetische Disposition: bis zu 70 % der Pat. haben das HLA-Antigen DR4 (Gesunde zu ca. 25 %). DR4-Homozygote zeigen oft einen schweren Verlauf.

Pathophysiologie Autoreaktive T-Helferzellen, B-Lymphozyten und andere Immunzellen infiltrieren die Synovialis der Gelenke. Durch deren Interaktionen werden Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, TNF- α usw.), Immunglobuline und Auto-AK gegen das Fc-Fragment des Immunglobulins G (Rheumafaktor) produziert, was zu Komplementaktivierung und Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren und knorpel-aggressiver Enzyme führt. Die Synovialis wird verdickt und der Knorpel unauffalt-sam zerstört.

Klinik In der Schwangerschaft ist die Klinik unverändert:

- Unspezifische Allgemeinsymptome: Müdigkeit, subfebrile Temperaturen, Myalgien, Nachtschweiß
- Symmetrische Polyarthritis: Beginn an den kleinen Gelenken (Finger!), zentripetales Fortschreiten. Im akuten Schub Gelenkergüsse. Nicht betroffen sind die distalen Interphalangealgelenke, die Brust- und die Lendenwirbelsäule.
- Rheumaknoten (20–50 %) in Sehnen und subkutan über Knochenvorsprüngen
- Nagelveränderungen (selten)
- Organmanifestationen:
 - Kardial: Perikarditis und Herzklappenveränderungen (30 %), meist asymptomatisch; granulomatöse Myokarditis
 - Lunge: Pleuritis (50 %) oft asymptomatisch; Fibrose (5 %, DD: Methotrexat-NW)
 - Leber: unspezifische Enzymerhöhung
 - Gefäße: digitale Vaskulitis, vorzeitige Arteriosklerose
 - Neuropathien
- Sicca-Sy.: insgesamt 20 %, Keratoconjunctivitis sicca in 30 %.

Diagnostik Kriterien zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis ▶ Tab. 17.48.

- **Labor:** unspezifische Entzündungszeichen (= Aktivitätszeichen): BSG und CRP \uparrow , α/γ -Globuline \uparrow , Eisen im Serum \downarrow , Infektanämie, leichte Thrombo- und Leukozytose.
 - Rheumafaktoren: initial bei 40 % positiv, im Verlauf bei 80 %.
 - Anti-CCP(cyclic citrullinated peptide)-AK: Vergleichbare Sensitivität wie Rheumafaktor, aber hohe Spezifität (> 95 %)
 - Antinukleäre AK (ANA): Bei etwa 30 %, Titer oft niedrig
 - Evtl. Anti-SS-A-, Anti-SS-B-, Anti-Phospholipid-AK
- **Bildgebende Verfahren:** Sonografie, MRT und Röntgen nur mit strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft zum Nachweis von Knorpel- und Gelenkveränderungen. **Cave:** Befallene Gelenke werden instabil.

Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft Im Gegensatz zu früheren Annahmen von bis zu 90% Remissionen während einer Schwangerschaft beruhend auf subjektiven Angaben von Pat. oder Behandler, finden sich mit objektiven Untersuchungsmethoden nur bei 30 % der Pat. eine Besserung der Symptome. 50 % behalten ihre niedrige Krankheitsaktivität, 20% verschlechtern sich oder müssen aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität im Schwangerschaftsverlauf behandelt werden.

- Eine spontane Verbesserung durch die Schwangerschaft ist bei Frauen unter laufender Glukokortikoidther. eher nicht zu erwarten
- Die Reaktion der Polyarthritis auf die Schwangerschaft ist i. d. R. ein Prädiktor für den Verlauf in künftigen Schwangerschaften.

Tab. 17.48 Kriterien zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis des American College of Rheumatology 2010 (www.rheumatology.org) [F845-001]

A. Gelenkbefall		
	1 großes Gelenk	0
	2–10 große Gelenke	1
	1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne Befall großer Gelenke)	2
	4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne Befall großer Gelenke)	3
	> 10 Gelenke (mind. 1 kleines Gelenk)	5
B. Serologie (mind. 1 Untersuchung notwendig)		
	Negativer RF und negative ACPA (AK gegen citrullinierte Peptid/Protein-Antigene)	0
	Niedrig positiver RF oder niedrig positive ACPA	2
	Hoch positiver RF oder hoch positive ACPA	3
C. Akute-Phase-Reaktion (mind. 1 Untersuchung notwendig)		
	Normales CRP und normale BSG	0
	Erhöhtes CRP oder erhöhte BSG	1
D. Dauer der Symptome		
	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

Summe der Punkte aus den Kategorien A–D; eine Punktzahl von ≥ 6/10 wird zur definitiven Diagnose einer RA benötigt

- Im Wochenbett kommt es durch den Entzug der plazentaren entzündungshemmenden Hormone bei bis zu 90 % der Betroffenen zu einer Exazerbation.



Präkonzeptionelles Vorgehen

- Frauen mit rheumatoider Arthritis brauchen länger, um schwanger zu werden, und müssen häufiger reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch nehmen.
- Vor allem bei schweren Verläufen auf die nachlassende Funktionalität der Gelenke und die damit evtl. verbundenen Schwierigkeiten in der Versorgung von Kindern hinweisen
- Beweglichkeit bezüglich des Geburtsmodus klären (ggf. durch Röntgenaufnahmen)
- Ggf. Medikation umstellen.

Schwangerschaftsverlauf

- Abortrisiko: nach derzeitiger Studienlage kein erhöhtes Risiko für Aborte bzw. Totgeburten, sofern die Pat. nicht zusätzlich Anti-Phospholipid-AK oder Anti-SS-A- oder Anti-SS-B-AK aufweist.
- Vererbung der Erkr.: geringes Risiko, kein klarer Erbgang erkennbar.
- Komplikationen in der Schwangerschaft:
 - Bei hoher Krankheitsaktivität findet sich eine Assoziation mit niedrigem Geburtsgewicht – evtl. immunologisch bedingt. Bei Glukokortikoidther. findet sich ein niedrigeres Gestationsalter bei Entbindung.
 - Bei leichten Krankheitsverläufen ist die Schwangerschaft meist unkompliziert.

- Geburtshilfliches Vorgehen: Der Geburtsmodus wird durch die Krankheit nicht beeinflusst, auch wenn eine Untersuchung zeigte, dass die Sectorate gegenüber gesunden Frauen erhöht ist – die Ursache hierfür ist nicht klar. Nur selten macht eine Bewegungseinschränkung eine Schnittentbindung notwendig. **Cave:** Eine intrapartal auftretende Bakteriämie kann in arthritische Gelenke und vorhandene Endoprothesen streuen → Antibiotikaphylaxe erwägen!

Therapie Die Ther. der rheumatoiden Arthritis unterscheidet sich in ihrer Ind. bzw. Durchführung kaum von der außerhalb der Schwangerschaft. Wichtig ist eine effektive Ther. in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung, um destruierte Prozesse an den Gelenken zu vermeiden – dieser Zeitraum kann über den weiteren Verlauf der Erkr. entscheiden! Prinzipiell gilt in der Schwangerschaft wie auch im weiteren Verlauf: So viel Ther. wie nötig, um Gelenkdestruktionen zu verhindern, so wenig wie möglich, um Langzeitfolgen der Ther. zu vermeiden.

- Physikalische Ther.: Physiother., lokale Kälte-/Wärmether.
- Medikamentöse Ther. (▶ 17.19.5): nicht steroidale Antirheumatika im 1. und 2. Trimenon; Glukokortikoide, Basistherapeutika. Zu der Gruppe der „Biologics“ liegen begrenzte Erfahrungen vor.

Prognose

- Bei $\frac{1}{3}$ kommt es nach Jahren zu invalidisierenden Gelenkveränderungen, die Lebenserwartung kann durch Komplikationen vermindert sein.
- Hohes Risiko für Herzinfarkte
- Prognostisch ungünstige Faktoren sind die Beteiligung vieler Gelenke, ein hoher Titer von Rheumafaktor, hohe Entzündungszeichen.



Hinweise auf einen Einfluss von Schwangerschaften auf den Krankheitsverlauf liegen nicht vor.

17.19.2 Seronegative Spondylarthritiden

Definition Chron.-entzündliche Erkr., vorwiegend des Achsenskeletts bei genetischer Disposition (HLA B27) und Fehlen von Rheumafaktoren („seronegativ“).

Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien der European Spondylarthropathy Study Group von 1991 weisen eine Sensitivität und Spezifität von 87 % auf.

Gefordert sind Wirbelsäulenschmerzen oder eine Arthritis/Synovitis plus eines der folgenden Kriterien:

- Positive Familienanamnese, Psoriasis, entzündliche Darmerkr. oder akute Diarrhö, Urethritis, wechselnde Gesäßschmerzen, Enthesopathie, Sakroiliitis.

Krankheitsbilder Ankylosierende Spondylitis (Bechterew-Krankheit), reaktive Arthritis (Reiter-Sy.), Psoriasisarthritis (▶ 17.18.2), enteropathische Arthritiden bei Enteritis regionalis Crohn (▶ 17.11), Colitis ulcerosa (▶ 17.11), Whipple-Krankheit usw., undifferenzierte Spondylarthritiden.

Spondylitis ankylopoetica (Bechterew-Krankheit)

Definition Chron.-entzündliche Erkr. vorwiegend des Achsenskeletts bei genetischer Disposition (Assoziation mit HLA B27) und Fehlen von Rheumafaktoren.

Epidemiologie Prävalenz: Ca. 1 % der Bevölkerung. Manifestationsalter zwischen 20. und 40. Lebensjahr. Betrifft seltener Frauen (1 : 3). Familiäre Häufung.

Ätiologie Genetische Disposition. Bis zu 90 % haben HLA B27 (bei Gesunden 8 %). Die Faktoren, die den chron.-entzündlichen Prozess in Gang setzen, sind unbekannt.

Klinik

- **Sakroiliitis:** besonders nachts oder morgens auftretende Kreuzschmerzen evtl. mit Ausstrahlung in den Oberschenkel. Klopf- und Verschiebeschmerz der Iliosakralgelenke
- **Spondylitis:** thorakolumbale Schmerzen mit zunehmender Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule. Komplikation: Versteifung von Wirbelsäule und Thorax
- Arthritis peripherer Gelenke (bei 30 %)
- Entzündungen der Sehnenansätze
- Iritis (bei 25 %)
- Selten Organmanifestationen: z. B. Kardiopathien mit AV-Block I°, Aortitis, IgA-Nephritis. Selten Amyloidose (1 %).

Diagnostik

- **Labor:** HLA-B27-positiv (90 %), unspezifische Entzündungszeichen (= Aktivitätszeichen) BSG und CRP ↑. Kein Nachweis von Rheumafaktoren.
- **MRT und Röntgen:** Nachweis von Wirbelsäulenveränderungen und Sakroiliitis (strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft).

Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft Der Verlauf der Erkr. wird durch eine Schwangerschaft nur gering oder gar nicht beeinflusst. Bei 50–60 % der Pat. kommt es zu keiner Aktivitätsänderung der Erkr.

- Vor allem im 1. und 2. Trimenon:
 - Häufig Therapiebedarf bei nächtlichen Schmerzen und Morgensteifigkeit.
 - Eine periphere Arthritis oder Iridozyklitis findet sich in diesem Zeitraum häufiger, i. S. einer vorübergehenden Aktivierung der Erkr.
- Im 3. Trimenon lässt die Symptomatik eher nach; v. a. Begleiterkr. wie periphere Arthritis, Psoriasis oder entzündliche Darmerkr. können sich bessern.

Schwangerschaftsverlauf

- **Abortrisiko:** Es besteht kein erhöhtes Risiko für Aborte bzw. Totgeburten.
- **Komplikationen:** Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie oder Wachstumsretardierungen kommen nicht gehäuft vor.

Geburtshilfliches Vorgehen Mehrere Untersuchungen zeigten, dass die Sectiorate gegenüber gesunden Frauen erhöht ist – als Ursache wird der Wunsch der Pat. bzw. der Vorschlag des betreuenden Frauenarztes angenommen, aufgrund der Bewegungseinschränkung eine Sectio durchzuführen. Bei ausreichender Beweglichkeit der Hüftgelenke – hier kommt es oft schon im jungen Lebensalter aufgrund destrukturierender Prozesse zur endoprothetischen Versorgung – ist eine vaginale Entbindung durchaus möglich.



Wahl der Anästhesie (► Kap. 23)

- Ankylosierende Veränderungen der Wirbelsäule, die eine Periduralanästhesie erschweren bis unmöglich machen, sind im gebärfähigen Alter meist noch kein Problem.
- Eine Subluxation im Bereich der kranialen Halswirbelsäule stellt ein großes Risiko bei Intubationen dar! → Bei geplanter Schwangerschaft vorher Röntgenaufnahmen von Becken, Lenden- und Halswirbelsäule anfertigen!

Therapie Keine kausale Ther. bekannt.

- Konsequente Bechterew-Gymnastik, um Versteifungen der Wirbelsäule zu vermeiden.
- **Medikamentöse Therapie** (► 4.1.5) zur Analgesie und bei schweren entzündlichen Schüben: NSAR. Glukokortikoide nur bei schweren entzündlichen Schüben und temporär. Bei peripherer Arthritis z. B. Salazosulfapyridin (Methotrexat in der Schwangerschaft nicht möglich!).

Prognose

- Verlauf in Schüben und individuell unterschiedlich
- Konsequente Bechterew-Gymnastik kann eine Invalidisierung in der Mehrzahl der Fälle vermeiden.
- Bei Frauen überwiegend leichte Verläufe.

17.19.3 Systemischer Lupus erythematoses

Definition Systemerkr. von Haut und Gefäßbindegewebe zahlreicher Organe mit Vaskulitis/Perivaskulitis der kleinen Arterien und Arteriolen, verbunden mit Ablagerungen von Immunkomplexen, die aus DNA, Anti-DNA, Komplement und Fibrin bestehen.

Epidemiologie Prävalenz 50/100.000, Inzidenz etwa 5–10/100.000/Jahr. Kommt häufiger bei US-Bevölkerung afrikanischer Abstammung vor, in Zentralafrika dagegen gar nicht. Betrifft Frauen 10-mal häufiger als Männer. Manifestationsalter zwischen 15. und 40. Lebensjahr, v. a. im gebärfähigen Alter.

Ätiologie Unbekannt. Gehäuft HLA DR2 und DR3.

Pathophysiologie

- Hypothese: Durch einen Virusinfekt kommt es zur Freisetzung von DNA durch Zytolyse. Durch Mangel an DNasen kann eine Autoimmunreaktion in Gang gesetzt werden, die durch defekte Suppressorfunktion der T-Lymphozyten persistiert.
- Östrogene führen im Tierexperiment zu einer Akzeleration der Erkr.

Klinik

- **Unspezifische Allgemeinsymptome** (95 %): Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellung
- **Muskel- und Gelenkbeschwerden** (> 80 %): Polyarthritis ohne Erosionen, Myositis
- **Hautveränderungen** (70 %): Schmetterlingserythem über den Wangen, diskoider Lupus, Lichtempfindlichkeit der Haut, oronasale Ulzerationen
- **Organmanifestationen:**
 - Kardiopulmonal (60–70 %): Pleuritis und Perikarditis mit Ergüssen, pulmonale Infiltrate
 - Renal (60–70 %): Lupusnephritis ► 17.9.7
 - Neurologisch (60 %): Vigilanzstörungen, Depressionen, Apoplex, bis zum Status epilepticus, auch MS-ähnliche Verläufe. Häufig prognosebestimmend!

Diagnostik

- Kriterien des American College of Rheumatology für einen SLE: Bei Vorliegen von 4 der folgenden 11 Kriterien ist ein systemischer Lupus wahrscheinlich: Schmetterlingserythem, renale Funktionsstörung, diskoider Lupus, neurologische Störungen (Krampfanfälle, Psychosen), Photosensibilität der Haut, hämatologische Veränderungen (Zytopenien), oronasale Ulzerationen, immunologi-

sche Veränderungen (Anti-DNA, Anti-Sm- oder Anti-Phospholipid-AK), Arthritis (nicht erosiv, ≥ 2 periphere Gelenke), antinukleäre AK, Serositis (Pleuritis oder Perikarditis)

- Unspezifische Entzündungszeichen (BSG \uparrow , CRP oft normal, hypochrome Anämie, α/γ -Globuline \uparrow)
- Hämatologische Veränderungen: Auto-AK-vermittelte Leuko-/Lympho-, Thrombozytopenien, Coombs-positive hämolytische Anämie
- Immunologische Befunde:
 - Anti-nukleäre AAK (ANA) in hohen Titern (95 %), niedrige Spezifität
 - AK gegen Doppelstrang-DNA: Hoch spezifisch für SLE (60–90 %), häufig mit Nephritis oder ZNS-Beteiligung vergesellschaftet
 - Anti-Sm-, Anti-SS-A-(Ro-), Anti-SS-B-(La-)AK
 - Antiphospholipid-AK: Bei 20–50 % (Anti-Cardiolipin-AK und Lupusantikogulans); bei höheren Titern und entsprechender Klinik Vorliegen eines Antiphospholipidsy.

Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft

- Während einer Schwangerschaft besteht ein fraglich erhöhtes Risiko für Schübe der Erkr. Dabei ist nicht sicher, ob das Risiko höher ist als außerhalb einer Schwangerschaft, 5 von 9 prospektiven Studien kamen zu diesem Ergebnis. Eine Häufung findet sich im 3. Trimenon und im Wochenbett.
 - SLE bei Eintritt der Schwangerschaft inaktiv: Risiko für einen Schub 7–33 %
 - SLE bei Eintritt der Schwangerschaft aktiv: Risiko für einen Schub 67 %
- Schübe in einer Schwangerschaft verlaufen:
 - Bei 75 % leichter als außerhalb und betreffen dieselben Organsysteme: Überwiegend Haut, Gelenke und Allgemeinsymptome
 - Bei 11–25 % schwerer, mit renaler oder hämatologischer Beteiligung
- Schwangerschaftsspezifische Erkr. wie Präeklampsie (▶ 17.2.1) oder HELLP-Sy. (▶ 17.2.2), auch gestörte Glukosetoleranz (▶ 17.4) finden sich gehäuft.
- In 7 % der Fälle wurden sehr ernste Komplikationen wie Thrombosen, Lupusnephritis bis hin zur Dialysepflichtigkeit, Retinopathien (bilaterale Retinaablösungen), Apoplex oder ZNS-Beteiligung, aber auch Uterusrupturen beobachtet.
- Für die Planung einer Schwangerschaft der Pat. raten, den Zeitpunkt einer möglichst seit 6–12 Mon. stabilen oder inaktiven Krankheitssituation abzuwarten, da der Schwangerschaftsverlauf dann günstiger ist. Die Medikation muss so eingestellt werden, dass auf embryo- oder fetotoxische Substanzen wie Methotrexat, Mycophenolat oder Cyclophosphamid verzichtet werden kann.
- Liegt eine aktive Lupusnephritis (▶ 17.9.7) vor, wegen hoher Komplikationsraten von einer Schwangerschaft abraten, daher sollte die Nierenfunktion vorher abgeklärt werden.
- Bei schwerer Exazerbation im 1. Trimenon ist ein Abbruch aus medizinischer Ind. mit der Mutter zu diskutieren.

Schwangerschaftsverlauf Erhöhtes Risiko für Aborte (bis 23 %), Wachstumsretardierungen (13 %) und Frühgeburtlichkeit (39 %) sowie für Präeklampsie, Hypertonus oder Schub (30–40 %). Risikofaktoren dafür sind eine anamnestiche oder aktive Lupusnephritis, vorbestehende arterielle Hypertonie, Nachweis von Auto-AK und vorangegangene Aborte oder Schwangerschaftskomplikationen. Besonders bei einer Lupusnephritis ist das Risiko für eine Präeklampsie erhöht und differenzialdiagnostisch schwierig. Cave: Eine Schwangerschaft bei SLE gilt als Risikoschwangerschaft!



Für das Kind besteht bei Vorliegen von Anti-SS-A-AK das Risiko eines irreversiblen kongenitalen Herzblocks (2 %) bzw. bei Anti-SS-B-AK eines reversiblen neonatalen Lupus (bis 15 %).

Geburtshilfliches Vorgehen Der Geburtsmodus wird durch die Krankheit nicht beeinflusst.

Management von Schwangerschaften bei SLE

- Im 1. und 2. Trimenon 14-tägige Intervalle der Vorstellungen, im 3. Trimenon wöchentlich
- Laboruntersuchungen zu Beginn der Schwangerschaft und monatlich:
 - Blutbild, Serumchemie (v. a. Transaminasen, Nierenwerte und BZ)
 - Initial aPTT
 - Urinanalyse mit Chemie, Sediment und 24-h-Eiweißausscheidung
 - AK-Status (monatlich Titerverlauf bei initial positivem Nachweis)
 - Evtl. Komplement C3 und C4 als Aktivitätsmarker
- Differenzierte Sonografie (▶ 5.3 und ▶ 12), Ausschluss fetaler Wachstumsretardierung
- Bei Vorliegen von Anti-SS-A/Anti-SS-B-AK Kontrolle der fetalen Herzfunktion ab 24. SSW wöchentlich.
- Aufmerksame Anamnese und Untersuchung bzgl. Symptomen des SLE, aber auch schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (bei 50 % der Pat. mit Nierenbeteiligung), Präeklampsie (▶ 17.2.1) und HELLP-Sy. (▶ 17.2.2), zur DD Lupus-schub bzw. Präeklampsie sind niedriges Komplement und hohe Titer von dsDNA und ein erhöhter Quotient von soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) und placental growth factor (PlGF) geeignet.
- ASS niedrig dosiert erwägen (Nutzen nur bei Vorliegen von Antiphospholipid-AK und Lupusnephritis nachgewiesen)
- Information der Neonatologen: Ausschluss neonataler Lupus, Herzblock, Medikation.
- Im Wochenbett: Gefahr für erneuten Schub, daher weiteres Monitoring.
- Speziell bei Lupusnephritis (▶ 17.9.7).

Therapie

- Stadienadaptierte interdisziplinäre Ther., im Schub meist Glukokortikoide, kleine Fallzahlen mit Tacrolimus ermutigend
- Bei kutanem LE: Lichtschutz, glukokortikoidhaltige Externa.

Prognose Erheblich variable Krankheitsverläufe. Die Prognose einschränkend sind neurologische, renale und kardiologische Manifestationen. 10-Jahres-Überlebensrate insgesamt bei 90 %.

17.19.4 Schwangerschaften beim Vorliegen von Autoantikörpern

Antiphospholipid-Antikörper (APA)

Vorkommen 20–50 % der Pat. mit SLE, aber auch bei anderen Autoimmunerkr. oder isoliert (bei 1–5 % der Gesunden).

Klinik Antiphospholipidsy.:

- Nachweis von APA (IgG/IgM oder Lupusantikoagulans 2× im Abstand von 6–8 Wo.) kombiniert mit klinischer Trias: arterielle oder venöse Thrombosen, habituelle Aborte oder ein Spätabort, Thrombozytopenie

- Weitere Manifestationen sind IUGR (▶ Kap. 14) oder Präeklampsie (▶ 17.2.1) sowie Livedo reticularis, Herzklappenvegetationen, MS-ähnliche Syndrome oder progressive kognitive Dysfunktion.

Empfehlungen für die Schwangerschaft

- Nachweis von APA ohne Klinik oder Anamnese: Keine Ther. oder ASS niedrig dosiert
- Nachweis von APA und Zustand nach Thrombose:
 - Langzeit-Antikoagulation auch außerhalb einer Schwangerschaft empfohlen (Rezidivrisiko der Thrombose 70 %)
 - Umstellung auf ther. dosierte niedermolekulare Heparine möglichst vor Konzeption
- Nachweis von APA und habituelle Aborte (Risiko für erneuten Abort bis zu 90 %):
 - Ausschluss zusätzlicher anderer Abortursachen, z. B. Thrombophilie
 - ASS 75 mg, Beginn perikonzeptionell
 - Kombination mit prophylaktisch dosierten niedermolekularen Heparinen scheint von Vorteil zu sein.
 - Für die Gabe von i. v. Immunglobulinen und Glukokortikoden konnte bisher kein Nutzen nachgewiesen werden.

Anti-SS-A- und Anti-SS-B-Antikörper

Vorkommen Bei etwa 30 % der Pat. mit SLE.

Klinik Übertragung der AK transplazentar auf das Kind:

- Reversibler neonataler Lupus erythematoses (≤ 15 %): Die Symptome verschwinden mit Abbau der maternalen AK 3–6 Mon. nach Geburt. Lupusähnliche Hauterscheinungen, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Leberwerte, Myokarditis, Perikarditis
 - Hepatosplenomegalie
- Irreversibler kongenitaler Herzblock (2 %):
 - Bei Anti-SS-A-AK bisher keine sichere Identifikation gefährdeter Frauen möglich.
 - 52-kD-Anti-SS-A-AK häufiger damit vergesellschaftet als 60-kD-AK (Immuno-blot).
 - Manifestation 16.–24. SSW durch Bradykardie von 60–80/Min.
 - Bei Nachweis von Anti-SS-A-AK Überwachung der fetalen Herzfunktion ab 24 SSW wöchentlich.

Therapie Bei AV-Block I Beginn mit Dexamethason 4 mg/d oral, Plasmapherese wird diskutiert, allerdings gibt es keine Behandlung, die zu einem Verschwinden des Blocks führt.

Prognose Wiederholungsrisiko in nächster Schwangerschaft 21,2 %, bei Einnahme von HCQ, mit Beginn vor 10 SSW reduziert sich das Risiko auf 7,5% (RR 0,23).



Bei 60 % der Kinder Schrittmacherimplantation notwendig, bei 10 % späte Kardiomyopathie. 10-Jahres-Mortalität 20–35 %.

17.19.5 Medikamentöse Therapieoptionen

Therapieprinzipien Ziel ist die Unterdrückung der Symptome, v. a. Schmerz und Entzündung. Zudem richtet sich die Ther. nach der jeweiligen Krankheitsaktivität.



Therapie

So aggressiv wie notwendig, um eine Progression der Gelenkdestruktion oder der Organschäden zu hemmen; aber so wenig wie möglich, um die Risiken einer Langzeitther. zu minimieren.

- Bestehende physikalische Therapiemaßnahmen haben keinen negativen Einfluss auf den Fetus und dienen dem Erhalt der Funktionalität der Gelenke.
- Therapieregime im interdisziplinären Dialog mit dem betreuenden Internisten festlegen.
- Medikamente:
 - Bei der Planung einer Schwangerschaft beachten, dass einige Antirheumatika prophylaktisch abgesetzt werden.
 - Keines der in diesem Abschnitt besprochenen Medikamente rechtfertigt einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch, auch nicht Methotrexat. Eine differenzierte Sonografie sollte jedoch angeboten werden.
- Ein Überblick über die wichtigsten Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit ▶ Tab. 17.49 und ▶ Tab. 17.50.

Tab. 17.49 Medikamente während der Schwangerschaft [nach Østensen et al. 2015, Soh und Nelson-Piercy 2015 und Schaefer et al. 2012]

Substanz	Absetzen empfohlen präkonzeptionell oder in Frühschwangerschaft	Mütterliche Toxizität	Fetale Toxizität
NSAID	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongierte Geburt • Blutungsneigung 	<ul style="list-style-type: none"> • Verschluss Ductus Botalli • Blutungsneigung • Pulmonale Hypertonie
Glukokortikoide	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesexazerbation • Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • IUGR/ Frühgeburt
Chloroquin/ Hydroxychloroquin	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Gering 	<ul style="list-style-type: none"> • Gering und fraglich (Innenohrschäden)
Sulfasalazin	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Fehlbildungen • Am Termin: Hyperbilirubinämie
Gold	3 Mon. vor Konzeption	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • 1× Gaumenspalte und ZNS-Fehlbildung
D-Penicillamin	3–6 Mon. vor Konzeption	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • IUGR, Frühgeburt, Immunsuppression
Methotrexat	vor Konzeption	<ul style="list-style-type: none"> • Spontanaborte 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Fehlbildungen
Cyclophosphamid	Vor Konzeption, keine einheitliche Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Fehlbildungen
Leflunomid	Ja, evtl. Ausscheidung beschleunigen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten

Tab. 17.49 Medikamente während der Schwangerschaft [nach Østensen et al. 2015, Soh und Nelson-Piercy 2015 und Schaefer et al. 2012] (Forts.)

Substanz	Absetzen empfohlen präkonzeptionell oder in Frühschwangerschaft	Mütterliche Toxizität	Fetale Toxizität
Azathioprin	Nein	• Keine Daten	• Cutis laxa?
Ciclosporin	Nein	• Keine Daten	• IUGR/Frühgeburt?
Tacrolimus	Nein	• Vermehrt Gestationsdiabetes	• Passagere Nierenfunktionseinschränkung
„Biologicals“	Vermutlich kein teratogenes Potenzial, Einzelfallentscheidung	• Keine Daten	• Immunsuppression • Infliximab mit 20 SSW, sonst mit ca. 28 SSW absetzen

Tab. 17.50 Medikamente während Stillzeit [nach Østensen 2003 und Schaefer et al. 2006]

Substanz	Konzentration in Muttermilch (% Serumspiegel)	Verbreichung während Laktation
NSAID	1–7 %	Erlaubt, möglichst geringe Dosis Mittel d. Wahl: Ibuprofen
Glukokortikoide	5–25 %, dosisabhängig	Erlaubt, bei wiederholten hohen Dosen: Stillen vor oder > 4 h nach Einnahme Mittel d. Wahl: Prednison, (Methyl-)Prednisolon
Chloroquin/Hydroxychloroquin	2 %	Nicht empfohlen, aber akzeptabel. Falls nötig Hydroxychloroquin bevorzugen
Sulfasalazin	40–45 %	Nicht empfohlen, aber möglich
Gold	20–170 %	Nicht empfohlen
D-Penicillamin	?	Nicht empfohlen
Methotrexat	3–4 %	Kontraindiziert
Cyclophosphamid	Hoch	Kontraindiziert
Azathioprin	Niedrig	Nicht empfohlen, keine Hinweise für Toxizität
Ciclosporin	0,01 %	Nicht empfohlen, keine Hinweise für Toxizität
Leflunomid	?	Keine Daten
„Biologicals“	gering	Aufgrund der Molekülgröße wohl keine Einschränkung erforderlich

Nicht steroidale Antiphlogistika Trotz geringgradig unterschiedlicher Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen sind die beschriebenen Risikoprofile gleichartig. Ein Absetzen bei Planung einer Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen vor. Risiken für die frühe Embryogenese können jedoch nicht ausgeschlossen werden, sodass eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich ist.

Schwangerschaftsrelevante NW:

- Im 3. Trimenon vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli möglich: Der früheste Zeitpunkt für diese Komplikation ist die 27. SSW, nach der 32. SSW etwa 50 %, nach der 34. SSW nahezu 100 % der Feten.

- Kinder, deren Mütter in der späten Schwangerschaft NSAR eingenommen haben, zeigen evtl. später häufiger eine pulmonale Hypertonie.
- Reduktion der Nierenfunktion des Fetus bis hin zur Anurie (ther. verwendet beim Polyhydramnion).
- Fragliche Assoziation mit der nekrotisierenden Enterokolitis und intrakraniellen Blutungen, v. a. bei Frühgeborenen
- Durch tokolytische Wirksamkeit Verzögerung des Geburtsverlaufs möglich.



- Absetzen der Substanzen mit spätestens 32 SSW empfohlen.
- Falls Paracetamol nicht ausreicht, kann unter Kontrolle des fetalen Kreislaufs 1–2× Wo auf ein NSAR mit kurzer Halbwertszeit umgestellt werden.
- In der Stillzeit ist das Mittel der Wahl Ibuprofen.

COX-2-Inhibitoren Ob COX-2-Hemmer ein zu NSAID unterschiedliches Risikoprofil zeigen, ist derzeit unbekannt. Aufgrund mangelnder Erfahrungen sind sie in der Schwangerschaft und in der Stillzeit zu meiden. Nach heutigem Kenntnisstand ergibt sich aus einer dennoch erfolgten Exposition keine Risikosituation, die zu invasiver Diagnostik oder einem risikobegründeten Abbruch führen muss. Ein differenzierter Ultraschall sollte jedoch angeboten werden.

Glukokortikoide Prinzipiell in allen Abschnitten der Schwangerschaft geeignet. Je nach Substanz ist die transplazentare Passage unterschiedlich. Prednison und Prednisolon sind geeignete Substanzen, Dexamethason passiert die Plazentaschranke fast vollständig, daher sollte es zur Langzeither. nicht verwendet werden.

Schwangerschaftsrelevante NW: Neuere Daten stellen keinen Zusammenhang mehr mit dem früher berichteten Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (▶ 13.2.2) her, sicherheitsshalber sollte zwischen SSW 8 und 11 die Tagesdosis 10 mg nicht überschreiten, wenn dies ther. möglich ist.

In späteren Abschnitten der Schwangerschaft:

- Eine maternale Behandlung mit Dosen > 20 mg/d erhöht das Risiko für Frühgeburtlichkeit.
- Bei hoch dosierter Gabe besteht das Risiko einer Wachstumsretardierung.
- Sollte die Gabe bis zur Geburt erforderlich sein, muss die Gefahr einer neonatalen Nebennierenrindeninsuff. beachtet werden.



- Kontrollen von Blutdruck und BZ-Stoffwechsel sind obligat.
- Das Risiko für einen Gestationsdiabetes und seine Folgen (▶ 17.5) ist erhöht.

Immunsuppressiva/Zytostatika

- **Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Leflunomid:** in der Schwangerschaft, v. a. im 1. Trimenon, kontraindiziert! Schwere fetale Toxizitäten und teratogenes Potenzial sind beschrieben. Methotrexat gilt als Abortivum. Daher wird ein Absetzen vor der Schwangerschaft mit ausreichendem Abstand (Cave: Lange Halbwertszeit von 14 d bei Leflunomid) empfohlen. Die Elimination von Leflunomid kann durch Gabe von Cholestyramin beschleunigt werden.

- **Tacrolimus:** Kleinere Studien zeigen gute Ergebnisse bei der Behandlung eines SLE-Schubs mit Tacrolimus allein oder kombiniert. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine Teratogenität bei Exposition im 1. Trimenon. Erfahrungsumfang mittel. Evtl. gehäuft Gestationsdiabetes, bei Neugeborenen passagere Nierenfunktionseinschränkung und Hyperkaliämie.
- **Ciclosporin A, Azathioprin:** Für Ciclosporin A ist keine erhöhte Rate kindlicher Fehlbildungen bekannt. Allerdings scheint das Frühgeburtsrisiko unter Ciclosporinther. erhöht. Azathioprin ist aus Schwangerschaften von Transplantierten und Lupuspat. sehr gut untersucht. Es hat sich kein erhöhtes Risiko für das Auftreten kindlicher Anomalien oder Komplikationen während der Schwangerschaft gefunden. Um einen negativen Effekt auf die Hämatoopoese des Fetus zu vermeiden, sollten Dosen von 2 mg/kg KG/d nicht überschritten werden. Standarddosis 1–2,5 mg/kg KG/d.
- **Sulfasalazin:** In keiner Studie wurde, z. T. auch in Kombination mit Glukokortikoiden, eine erhöhte Fehlbildungsrate oder häufigeres Auftreten eines neonatalen Ikterus für Sulfasalazin beschrieben. Nachdem es sich um einen Folsäureantagonisten handelt, wird jedoch die Supplementation von Folsäure während der gesamten Schwangerschaft empfohlen. Besonders bei chron.-entzündlichen Darmerkr. stellen sie einen wichtigen Bestandteil der Ther. dar.
- **Chloroquin, Hydroxychloroquin:** Ob die gelegentlich beschriebene erhöhte Abortrate mit der Dosierung des Medikaments oder der Aktivität der Grunderkr. zusammenhängt, ist nicht geklärt. Nur in einem Fallbericht wurde von einer möglichen fetalen Schädigung unter Chloroquin berichtet, größere Studien ergaben keine Hinweise auf erhöhte Fehlbildungsraten oder fetale Komplikationen. **Cave:** Hydroxychloroquin dem Chloroquin vorziehen. Hydroxychloroquin vermindert die Schubfrequenz und Krankheitsaktivität bei SLE. Mehrheitlich wird empfohlen, die Gabe wegen der erhöhten Gefahr eines Schubs über die gesamte Schwangerschaft durchzuführen. Dosierung 5 mg/kg KG/d.
- **„Biologicals“:** heterogene Gruppe von Substanzen mit selektivem Eingriff in Entzündungsprozesse. Tierversuche sind ermutigend. Bei langsam wachsenden Erfahrungen ist nicht mehr generell abzuraten. Erfahrungen gibt es mit den TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Infliximab, Etanercept und Certolizumab. Für Anakinra, Golimumab und Tocilizumab liegen unzureichende Erfahrungen vor.
 - Adalimumab und Infliximab werden als IgG1 über ihr Fc-Stück aktiv über die Plazenta transportiert und kumulieren im Feten.
 - Etanercept bindet nicht so effektiv an den Fc-Rezeptor und hat eine sehr kurze Halbwertszeit.
 - Certolizumab hat ein Fab-Fragment und diffundiert passiv. Daher sind die Konzentrationen im Nabelschnurblut sehr gering.
 - Rituximab zur B-Zell-Depletion: sollte aufgrund zu erwartender Zytopenien und B-Zell-Depression etwa 12 Wo. vor Entbindung abgesetzt werden.



- Grund für die Vorsicht mit diesen „Biologicals“ ist der Tod eines Säuglings mit 4,5 Mon. an disseminierter Tuberkulose nach routinemäßiger BCG-Impfung im Alter von 3 Mon. Daher Empfehlung: nach Exposition in den ersten 6 Lebensmon. auf Lebendimpfungen verzichten.
- Aufgrund der Molekülgröße keine Einschränkung des Stillens, sollte aber im Einzelfall noch einmal geprüft werden.

17.20 Hämatologische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Ekkehard Schleußner

17.20.1 Anämie

Definition Grenzwerte einer Anämie in der Schwangerschaft:

- WHO: Abfall der Hämoglobinkonzentration < 11 g/dl (6,8 mmol/l)
- Centers for Disease Control, Atlanta, USA:
 - 1. und 3. Trimenon 11 g/dl (6,8 mmol/l)
 - 2. Trimenon 10,5 g/dl (6,5 mmol/l) als Grenzwerte angegeben
- Grenzwert einer postpartalen Anämie bei Hämoglobin < 10 g/dl (6,2 mmol/l).

Epidemiologie

- Eisenmangelanämie: Weltweit mit einer Prävalenz von 20–80 % bei Frauen im gebärfähigen Alter die häufigste Mangelsituation [Breyman 2015]. Bei Schwangeren ist von einer Prävalenz von 10–15 % im Mitteleuropa und 50–75 % in Entwicklungsländern auszugehen.
- Anämie im Wochenbett, meist durch peripartale Blutverluste:
 - In Mitteleuropa bei ca. 15,2 % aller Geburten [Thüringer Perinatalerhebung 2014]
 - Ist immer noch weltweit in ca. 27 % die Ursache für maternale Mortalität [Millennium Goal Report 2015].
- Andere Anämieursachen spielen in der Schwangerschaft eine untergeordnete Rolle, müssen aber bei der diagnostischen Abklärung beachtet werden.

Ätiologie Eine Anämie (▶ Tab. 17.51) entsteht durch eine verminderte Hämoglobinsynthese, einen vermehrten Abbau (Hämolyse) oder einen verstärkten Verlust (Blutung). Die häufigste Ursache einer Anämie in der Schwangerschaft ist ein Eisenmangel.

Tab. 17.51 Ätiologie einer Anämie in der Schwangerschaft

Verminderte Hämoglobinsynthese	
	<ul style="list-style-type: none"> • Eisenmangel • Chron. und akute Entzündungen • Fehl- und Mangelernährung (▶ 2.1) • Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel • Erythropoetinmangel bei chron. Niereninsuff. • Knochenmarkinsuff. (aplastische Anämie)
Verstärkter Hämoglobinabbau (Hämolyse)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Präeklampsie/HELLP-Sy. (▶ 17.2) • Infektionen (Malaria, Toxoplasmose u. a. ▶ Kap. 18) • Membrandefekte (Sphärozytose u. a.) • Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie u. a.) • Mikroangiopathien (TTP, HUS) • Autoimmunhämolytisch • Toxisch (Medikamente, Chemikalien) • Enzymdefekte (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel u. a.)
Blutungsanämie	
	<ul style="list-style-type: none"> • Chron. Blutverluste (Hypermenorrhö präkonzeptionell) • Akute Blutung bei Placenta praevia (▶ 16.2), vorzeitiger Plazentalösung (▶ 16.3), post partum (▶ 24.7)

Unter mitteleuropäischen Ernährungsbedingungen sind Risikofaktoren für einen vorbestehenden Eisenmangel:

- Sozioökonomische Faktoren (niedriger Sozialstatus, Migrantinnen, junge Schwangere)
- Ernährungsgewohnheiten (Fehlernährung, Alkoholismus)
- Chron. Blutverluste (Hypermenorrhö, gastrointestinal)
- Rasche Schwangerschaftsfolge
- Eisenmangelanämie in vorangehender Schwangerschaft
- Chron. Darmerkr./Malabsorptionssyndrom [Bencaiova, Burkhardt und Breymann 2012].

Pathophysiologie

- **Plasmavolumen:** nimmt bis zur 24. SSW stärker zu als die ebenfalls gesteigerte Erythropoese, was zu einer physiologischen Hämodilution führt.
- **Eisen:** Bei dem häufig vorbestehenden Eisenmangel kann der erhöhte Eisenbedarf in der Schwangerschaft nicht gedeckt werden.
 - Täglicher Eisenbedarf: 4–6 mg/d in der Frühschwangerschaft, 6–7 mg/d in der Spätschwangerschaft
 - Intestinale Eisenresorption 1–3 mg/d → Es entsteht eine tägliche Negativbilanz von ca. 3 mg, die zu einer Entleerung der Eisenspeicher führen muss [Breymann 2004].
 - Trotz der Dominanz des Eisenmangels ist die Pathophysiologie der Anämie jedoch multifaktoriell und bedarf über die einfache Hämoglobinbestimmung hinaus einer differenzierten anamnestischen und labordiagnostischen Abklärung.
- **Folsäure und Vitamin B₁₂:** Durch die gesteigerte Erythropoese besteht auch ein erhöhter Bedarf an Folsäure und Vitamin B₁₂ (Cobalamin), wobei jedoch ein Mangel selten und nur bei Fehl- oder Unterernährung auftritt.

Klassifikation Neben der Einteilung nach Hämoglobinsynthese und -abbau (siehe Ätiologie) wird in der klinischen Praxis meist die Klassifikation entsprechend morphologischer Kriterien genutzt, die initial Erythrozytenvolumen (MCV) und Hämoglobingehalt (MHC) berücksichtigt (▶ Tab. 17.52).

Klinik Durch die Routinebestimmung des Hämoglobinspiegels im Rahmen der Schwangerenvorsorge fällt eine Anämie meist noch klinisch symptomlos auf.

Die Symptome einer Anämie sind charakteristisch, jedoch unspezifisch, leicht als übliche Schwangerschaftsbeschwerden fehlzudeuten und korrelieren nicht mit der Schwere der Anämie. Sie sind Folge der Minderversorgung der Peripherie mit Sauerstoff und Ausdruck einer kompensatorischen Hyperventilation und Hyperzirkulation [Schleußner 2013].

Symptome können sein:

- Reduzierte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit
- Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen
- Belastungs- und Ruhedyspnoe
- Herzklopfen, Tachykardie, weite Blutdruckamplitude, funktionelle Herzgeräusche
- Blasse Haut und Schleimhäute (unzuverlässig).

Abhängig von der Schwere der Anämie treten häufiger Schwangerschaftskomplikationen wie Aborte (▶ Kap. 10), Frühgeburten (▶ 21.1), IUGR (▶ Kap. 14) bis hin zum intrauterinen Fruchttod sowie maternale Harnwegsinfektionen auf [Schaefer et al. 2005].

Tab. 17.52 Morphologische Anämie-Klassifikation

Anämie	Blutbefund	Ätiologie
Mikrozytäre hypochrome Anämie	MCV < 80 fl ($80 \mu\text{m}^3$) MCH < 1,65 fmol (27 pg)	Störungen von: <ul style="list-style-type: none"> • Eisenstoffwechsel (meist Eisenmangel) • Globinsynthese (Thalassämie, Hämoglobinopathie) • Häm- oder Porphyrinsynthese
Normozytäre normochrome Anämie	MCV 80–100 fl (μm^3) MCH 1,65–2,1 fmol (27–34 pg)	Mit verminderter Erythrozytenbildung: <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkerkr. (aplastische Anämie; Virusinfekte, z. B. HIV ▶ 18.1.2, CMV ▶ 18.1.6, Parvovirus B19 ▶ 18.1.3, Malignome) • Verminderter Erythropoetinspiegel (Nieren-, Leber- und chron. Erkr.) • Schilddrüsenerkr. (▶ 17.8), Infektanämie Mit vermehrter Erythrozytenbildung: <ul style="list-style-type: none"> • Hämolytische Anämie • Akuter Blutverlust (▶ 16 und ▶ 24.7)
Mikrozytäre hyperchrome Anämie	MCV > 100 fl ($100 \mu\text{m}^3$) MCH > 2,1 fmol (34 pg)	Megaloblasten im Knochenmark: <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin-B₁₂-Mangel • Folsäuremangel • Medikamenten- und toxininduziert • Normale Erythropoese: • Chron. Blutung oder Hämolyse • Hypothyreose (▶ 17.8.5), Alkoholismus u. a.



Eine fetale Anämie aufgrund eines maternalen Eisenmangels kommt praktisch nicht vor, da Eisen spezifisch und sehr effektiv über die Plazenta zum Fetus transportiert wird.

Diagnostik

- **Kleines Blutbild:** Hb, Hkt, MCH, MCV, Erythrozyten- und Retikulozytenzahl. Standarddiagnostik, wenn im Rahmen der Schwangerenvorsorge ein verminderter Hämoglobinwert auffällt. Für den am häufigsten auftretenden Eisenmangel sind diese Parameter jedoch nur von geringer Sensitivität, sodass bei einer Anämie immer der Ferritinspiegel bestimmt werden muss.
- **Serumferritin** < 30 $\mu\text{l/l}$ zeigt insuffiziente und < 12 $\mu\text{l/l}$ entleerte Eisenspeicher an [Bergmann et al. 2009]. Damit ist bereits eine weitgehende Zuordnung zu den oben klassifizierten Anämieformen und somit eine rationelle weiterführende Diagnostik möglich.
- **CRP:** Bei normalen oder erhöhten Ferritinwerten ist eine CRP-Bestimmung notwendig, da als eine Entzündungsreaktion Ferritin als Akute-Phasen-Protein ebenfalls ansteigt und so ein Eisenmangel maskiert werden kann.
- **Haptoglobin:** Eine Hämolyse wird durch die Bestimmung von Haptoglobin oder freiem Hämoglobin gesichert.
- **Serumeisenspiegel- und Transferrinmessungen** sind verzichtbar, da meist ohne weiteren diagnostischen Wert.



Blutverluste > 500 ml post partum können eine akute Blutungsanämie auslösen, wobei oft der Blutverlust schwer quantifizierbar ist und dadurch meist unterschätzt wird.

- Alle nicht durch Eisenmangel oder bekannte Blutverluste bedingten Anämieformen sollten gemeinsam mit einem Hämatologen weiter abgeklärt werden.

Differenzialdiagnostik ► Abb. 17.17.

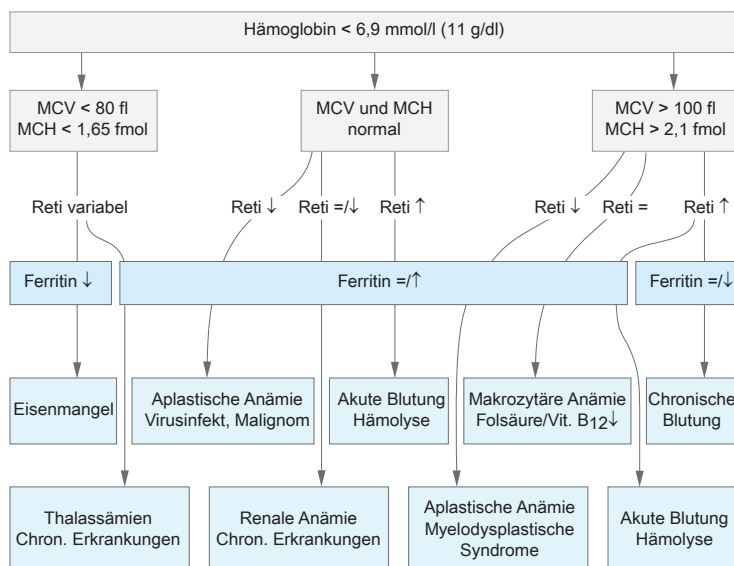


Abb. 17.17 Differenzialdiagnostik einer Anämie während der Schwangerschaft [nach Frickhofen 2007]. MCV (Erythrozytenvolumen), MCH (Hämoglobingehalt) [L157]

Therapie

Therapeutische Strategie: Die Ther. der Anämie richtet sich nach deren Ursache und Schwere und muss maternale und fetale Risikozustände berücksichtigen, die durch die maternale Anämie negativ beeinflusst werden. Außerdem ist die tolerierbare Zeitspanne für einen notwendigen Therapieeffekt v. a. kurz vor der Entbindung und bei schweren postpartalen Blutverlusten für die Auswahl der Therapieoptionen von Bedeutung. Eine Anämie in der Schwangerschaft $< 6,5$ mmol/l (10,5 g/dl) und ein Serumferritin < 30 $\mu\text{g/l}$ ist behandlungsbedürftig.

Als Ther. einer Anämie kommen infrage (Stufenschema ► Tab. 17.53): orale Eisensubstitution, parenterale Eisengabe, Bluttransfusion. Die zur Anämie führenden Grunderkr. müssen spezifisch therapiert werden, auf spezielle Ther. seltener Anämieformen kann hier nicht eingegangen werden.

Orale Eisensubstitution: Ther. der 1. Wahl bei gesichertem Eisenmangel ist die Verabreichung von Eisen-II-Sulfat $1-2 \times 80$ mg/d, alternativ von Eisen-III-Polymaltose-Komplex $1-2 \times 100$ mg/d (oder Äquivalent) über 6 Wo. je $1-2$ h vor den Mahlzeiten [Schaefer et al. 2005]. Eine weitere Steigerung der Dosis ist nicht sinnvoll, da dies nicht zu einer höheren enteralen Resorption, aber häufigeren NW führt.

Tab. 17.53 Stufenschema einer Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft
[Bergmann et al. 2009]

Schwere der Anämie (Hämoglobinwert)	Therapie
< 6,5 mmol/l (< 10,5 g/dl)	Oral Eisen-II-Sulfat 160 mg/d
< 5,4 mmol/l (< 9 g/dl) und Ferritin < 30 µg/l	i. v. Eisen-Polymaltose (Ferrinject®) einmalig bis 1.000 mg/Woche oder Eisensaccharose (Venofer®) 200 mg i. v. 1–2×/Wo.
< 4,5 mmol/l (< 7 g/dl)	Transfusion

- NW sind v. a. gastrointestinale Symptome, wie Oberbauchschmerz, Übelkeit, Sodbrennen, Obstipation, aber auch Durchfall, und unspezifische Unverträglichkeitsreaktionen.
- Der Therapieerfolg ist kontrollierbar anhand:
 - Retikulozytenanstieg ab dem 4. Therapietag
 - Hämoglobinanstieg nach 10–14 Tagen
 - Anstieg des Ferritinspiegels auf 50–80 µg/l [Breyman 2015]
- Bleibt ein Erfolg aus oder bei schwerer Eisenmangelanämie < 6,2 mmol/l (10 mg/dl) ist aufgrund der deutlich höheren Effektivität eine i. v. Eisenapplikation zu bevorzugen.

! Durch eine Ernährung mit eisenangereicherten Nahrungsmitteln (Säften, Mineralwässer u. a.) kann das Risiko für das Entstehen eines Eisenmangels vermindert werden, zur Ther. sind sie jedoch **allein** nicht ausreichend.

Parenterale Eisengabe: Bei einem Serumferritin < 12 µg/l und einem Hb < 5,4 mmol/l (9 g/dl) wird die i. v. Eisengabe empfohlen [Bergmann et al. 2009]. Die notwendige Dosierung errechnet sich nach der Ganzoni-Formel Eisendefizit (mg) = Körpergewicht (kg) × [Sooll-Hb – Ist-Hb (g/dl)] × 2,4 + 500 mg. Um einen Hb-Anstieg von 1 g/dl zu erreichen, müssen bei einem Körpergewicht von 70 kg ca. 700 mg Eisen appliziert werden.

- **Dosierung:**
 - Fe(II)-hydroxid-Polymaltose 100–1.000 mg in 50–100 ml NaCl 0,9 % als einmalige Kurzinfusion, max. 1.000 mg/Wo.
 - Eisensaccharose 200 mg in 200 ml NaCl 0,9 % als Kurzinfusion 1–2×/Wo., max. 1.600 mg
- **NW:** Flushreaktion und generalisierte Hauteffloreszenzen, Kopfschmerzen, metallischer Mundgeschmack während Kurzinfusion.

Bluttransfusion: Eine Fremdbluttransfusion nur nach strenger Indikationsstellung und Aufklärung der Schwangeren über Notwendigkeit und Risiken durchführen. Eine Eigenblutgewinnung ist während der Schwangerschaft nicht möglich. Trotzdem bei dringlicher Ind. durch unverhältnismäßige Betonung der Risiken nicht auf eine notwendige Transfusion verzichten, da sie die sicherste Methode ist, um eine Anämie zeitnah zu therapieren. **Ind:**

- Auch hämodynamisch stabilen Schwangeren spätestens ab Hb < 4,3 mmol/l (7 g/dl) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten anbieten.
- Bei Thalassämie und Sichelzellanämie stellt die Bluttransfusion die Ther. der Wahl während der Schwangerschaft dar.
- Im Weiteren wird auf die in jeder Klinik vorhandene Transfusionsordnung verwiesen.

Anämie im Wochenbett: Eine Anämie $< 6,2$ mmol/l (< 10 g/dl) p. p. ist i. d. R. eine akute Blutungsanämie, die durch einen vorbestehenden Eisenmangel noch verstärkt wird. Zur Ther. der peri- und postpartalen Blutung ▶ 24.7. Die nachfolgende Anämie verursacht bei der Wöchnerin je nach Schwere:

- Eine erhöhte kardiovaskuläre Belastung (orthostatische Beschwerden, Schwindel)
- Verminderte Leistungsfähigkeit und schnelle Ermüdung
- Verzögerte Wundheilung und erhöhtes Infektionsrisiko

Bei schwereren Anämien (Stufenschema ▶ Tab. 17.54):

- Gabe von oralen Eisenpräparaten oft nicht ausreichend, da die Eisenspeicher weitgehend entleert sind und durch postpartale Entzündungsreaktionen gleichzeitig die Eisenresorption vermindert wird.
- Alternative: Parenterale Applikation
- Bluttransfusionen nur im Notfall oder bei schwersten, klinisch symptomatischen Anämien ca. ab Hb-Werten < 4 mmol/l ($< 6,5$ g/dl)
- Unabhängig davon großzügig Plasmaexpander und kristalloide Lösungen zur Kreislaufstabilisierung infundieren.

Tab. 17.54 Stufenschema einer Anämie im Wochenbett [Bergmann et al. 2009]

Schwere der Anämie (Hämoglobinwert)	Therapie
$< 6,2$ mmol/l (< 10 g/dl)	Eisen-II-Sulfat 200 mg/d oral
$< 5,0$ mmol/l ($< 8,0$ g/dl)	Fe(II)-Hydroxid-Polymaltose 1.000 mg einmalig oder Eisensaccharose 200 mg/d i. v. über 2–4 d
Schwere peripartale Blutverluste mit Symptomen des Volumenmangels	Transfusion

Schwangerenvorsorge Die routinemäßige Bestimmung der Hb-Konzentration ist Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien.

Die Prophylaxe eines Eisenmangels und einer daraus folgenden Eisenmangelanämie ist sinnvoll und effektiv [Peña-Rosas et al. 2015]. Ob dafür eine generelle Prophylaxe für jede Schwangere oder eine selektive Prophylaxe für Frauen mit erhöhtem Risiko effizienter ist, hängt von der Prävalenz eines Eisenmangels in der Bevölkerung ab.

Noch bevor sich eine Anämie manifestiert, kann durch eine Ferritinbestimmung auf eine ausreichende Füllung der Eisenspeicher geschlossen werden (Normbereich 50–80 $\mu\text{g/l}$).

17.20.2 Thrombozytopenie

Definition Die mittlere Thrombozytenzahl in graviditate liegt wie außerhalb der Schwangerschaft im Bereich von 150–400 G/l, wobei physiologisch die Thrombozytenzahl um ca. 10 % im Schwangerschaftsverlauf fällt.

Thrombozytopenie in der Schwangerschaft:

- Leicht: 100–150 G/l
- Mild: 50–100 G/l
- Schwer: < 50 G/l.

Epidemiologie Bei 7–8 % aller Schwangeren muss mit Thrombozytenzahlen < 150 G/l gerechnet werden, davon:

- In 75 % eine klinisch nicht bedeutsame Schwangerschaftsthrombozytopenie mit Werten zwischen 110 und 150 G/l. In Einzelfällen bis 70 G/l, ohne dass ein Risiko für maternale Blutungen oder eine fetale Thrombozytopenie besteht
- In 1–2 % Pseudothrombozytopenie durch methodenbedingte Laborfehler
- Schwangerschaftsspezifische Erkr. (Präeklampsie ▶ 17.21, HELLP-Sy. ▶ 17.2.2, Fettleber)
- Thrombozytopenien im Rahmen von schwangerschaftsunabhängigen Systemerkr.
- Selten Immunthrombozytopenie (ITP): Häufigkeit 1 : 1.200 Geburten, mit schwerwiegenden fetalen Komplikationen durch einen transplazentaren AK-Übertritt [Birchall et al. 2003]
- Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) bei unfractioniertem Heparin bis 5 %, bei Anwendung niedermolekularer Heparine < 0,5 %. Ther. Intervention nur bei HIT Typ II (0,2–1 %) [Greinacher et al. 2003].

Pathophysiologie

✓ Neben der inzidentellen Gestationsthrombozytopenie, deren Ursachen bisher nicht aufgeklärt wurden, werden immunologische Formen von primären oder sekundären thrombotischen Mikroangiopathien unterschieden.

Immunthrombozytopenie

- **Idiopathische Immunthrombozytopenie:** Wird durch spezifische Auto-AK gegen Oberflächenglykoproteine der zirkulierenden Thrombozyten hervorgerufen, wobei die AK plazentagängig sind und beim Fetus in 3–13 % ebenfalls zu einer Thrombozytopenie führen.
- **Fetale/neonatale Alloimmunthrombozytopenie:** Es findet sich keine maternale Thrombozytopenie, jedoch zirkulieren Allo-AK gegen fetale, vom Vater geerbte Thrombozytenantigene, wenn die sich von den maternalen unterscheiden. Diese können (im Unterschied zur vergleichbaren Rh-Inkompatibilität) bereits in der ersten Schwangerschaft auftreten und transplazentar beim Fetus eine Thrombozytopenie mit Hirnblutungen hervorrufen.
- **Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie:** Unter der Vielzahl von Medikamentenverursachten (▶ Tab. 17.55) ist die heparininduzierte Thrombozytopenie klinisch die bedeutendste. Es werden 2 Formen unterschieden, wobei nur die HIT Typ II (s. u.) durch AK gegen den Heparinkomplex zu einem Plättchenabfall < 100 G/l führt.

Tab. 17.55 Medikamentenbedingte Thrombozytopenien

Indikationsgruppe	Beispiele
Antithrombotika	Heparin, ASS und andere Thrombozytenaggregationshemmer
Analgetika	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen
Antibiotika	Penicillin, Ampicillin, Aminoglykoside, Vancomycin
Diuretika	Furosemid, Thiazide
Antiepileptika, Sedativa	Phenytoin, Valproat, Carbamazepin, Diazepam, Imipramin
Antazida	Cimetidin, Ranitidin, Omeprazol

Mikroangiopathische Systemerkr.:■ **Primäre thrombotische Mikroangiopathie:**

- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, bei der die Aktivität der den Von-Willebrand-Faktor spaltenden Protease ADAMTS 13 vermindert ist.
- Hämolytisch-urämisches Sy.: beim Erwachsenen sehr selten. Störung des Komplementsystems. Proteaseaktivität normal.
- Der Proteasendefekt kann angeboren oder erworben sein.
- Durch Proteasendefekt (angeboren oder erworben) vermehrte Plättchenadhäsion an der Gefäßwand → Mikroangiopathie mit Thrombusbildung und Hämolyse

■ **Sekundäre Mikroangiopathie:**

- Schwere Formen von Präeklampsie (▶ 17.2.1) und HELLP-Sy. (▶ 17.2.2): Endothelaktivierung und daraus folgende Plättchenaggregation
- Autoimmunerkr. wie SLE (▶ 17.19.2) und dem Antiphospholipidsy. → Schädigung der Gefäßwand durch Auto-AK.

Klassifikation Thrombozytopenien während der Schwangerschaft können isoliert oder im Rahmen von Systemerkr. auftreten, wobei diese schwangerschaftsspezifisch oder unabhängig davon sein können (▶ Tab. 17.56).

Tab. 17.56 Klassifikation der Thrombozytopenien in der Schwangerschaft

Isolierte Thrombozytopenie	
<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsthrombozytopenie • Immunthrombozytopenie (ITP) • Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Von-Willebrand-Sy. Typ II (▶ 17.20.3) • Kongenital • Pseudothrombozytopenie (laborbedingt)
Im Rahmen von Systemerkrankungen	
Schwangerschaftsspezifisch	Schwangerschaftsunabhängig
<ul style="list-style-type: none"> • Präeklampsie (▶ 17.2.1) • HELLP-Sy. (▶ 17.2.2) • Akute Schwangerschaftsfettleber (▶ 17.10.3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) • Hämolytisch-urämisches Sy. (HUS) • SLE (▶ 17.19.3) • Antiphospholipidsy. (APL) • Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) • Virusinfektionen (HIV ▶ 18.1.2, EBV, CMV ▶ 18.1.6) • Knochenmarkinsuff. • Mangelernährung (Folsäure- und Vit.-B₁₂-Mangel) • Splenomegalie (verstärkte Sequestrierung)

Klinik Die mit einer Thrombozytopenie verbundenen klinischen Symptome in der Schwangerschaft werden durch die zugrunde liegende Grunderkr. bestimmt und sind entsprechend vielgestaltig [Bergmann und Rath 2015].

■ **Schwangerschaftsthrombozytopenie:**

- Klinisch oft symptomlos und ohne Risiko für eine erhöhte Blutungsneigung
- Erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkr.
- Schwangerschaftsspezifische Thrombozytopenien bei Präeklampsie (▶ 17.2.1 und ▶ Tab. 17.57), HELLP-Sy. (▶ 17.2.2 und ▶ Tab. 17.58), Infektionen (▶ Kap. 18), Autoimmunerkr. (▶ 17.19)

- **Immunthrombozytopenie:**
 - Petechiale Blutungen v. a. an den Beinen, aber auch Brust und Nacken sowie Schleimhautblutungen
 - Intrauterine und peripartale Blutungen treten nur bei Thrombozytenzahlen < 20 G/l auf und sind selten.
 - Bei fetaler Alloimmunthrombozytopenie imponieren keine typischen Symptome, sodass erst nach der Geburt beim Neugeborenen unerwartet Hirnblutungen auftreten, da die thrombozytären AK plazentagängig sind und so eine neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) hervorrufen.
 - Bei Mehrgebärenden und selten auch bei Erstgraviden kann es auch intrauterin zu fetalen Hirnblutungen kommen, sodass bei ab dem 2. Trimenon neu auftretender Ventrikulomegalie oder Porencephalie an eine fetale Alloimmunthrombozytopenie (FAIT) gedacht werden muss.
- **Primär thrombotische Mikroangiopathien (TTP, HUS):**
 - Petechiale Blutungen, hämolytische Anämie, Fieber, neurologische Symptome (Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Krampfneigung u. a.), Nierenfunktionsstörung
 - TTP manifestiert sich v. a. während der Schwangerschaft (60 % vor 24. SSW).
 - HUS tritt meist postpartal auf.
- **Medikamenteninduzierte Thrombozytopenie:** Tritt meist 7–20 Tage nach Therapiebeginn auf und ist mit Blutungskomplikationen assoziiert.
- **Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT):** eher arterielle und venöse Thrombembolien als Blutungen.
 - Nicht immunologische HIT Typ I: Thrombozytenzahlen fallen innerhalb der ersten 1–2 Tage nur relativ gering (<30 %) und normalisieren sich auch unter weiterer Heparinabgabe spontan. Klinische Symptome treten i. d. R. nicht auf.
 - AK-assoziierte HIT Typ II: Schwere Komplikationen möglich. Tritt 5–14 Tage nach Therapiebeginn auf. Das Verhältnis von venösen zu arteriellen Thrombosen ist 5 : 1, häufig sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien.
- **Systemerkr.:** Symptomatik ▶ Tab. 17.57.

Tab. 17.57 Symptomatik verschiedener Systemerkr. mit Thrombozytopenie

	Prä-eklampsie	HELLP	TTP	HUS	SLE/APL	ITP
Thrombozytopenie	+	+++	++	++	+	+++
Hämolyse	+	+++	+++	+++	± bis +++	±
Hypertonie	+++	± bis ++	±	±	±	±
Fieber	±	±	++	+	±	±
Nierenstörung	+	+	± bis +	+++	± bis ++	±
ZNS	+	±	+++	±	+	±
Manifestation	2./3. Trimenon	2./3. Trimenon	2. Trimenon	Postpartal	Jederzeit	1./2. Trimenon

Diagnostik

Diagnostische Strategie: Die „Labordiagnose“ Thrombozytopenie muss durch gezielte klinische und laborchemische Untersuchungen validiert werden.

- Für die Geburtshilfe steht die schnelle Diagnose eines HELLP-Sy. (▶ 17.2.2) oder einer schweren Präeklampsie (▶ 17.2.1) als häufigste Ursache im Vordergrund.
 - Kombination mit Hypertonie, Proteinurie und ggf. Leberenzymerrhöhung (beim HELLP-Sy.) gekennzeichnet
 - Pflropfgestose häufig sekundär bei TTP, SLE oder dem Antiphospholipidsy. → bei zusätzlichen klinischen oder anamnestischen Hinweisen entsprechende immunologische Diagnostik notwendig.
- Bei der häufigsten Form der milden Gestationsthrombozytopenie ist bei fehlenden anamnestischen Risiken und klinischen Symptomen die ausgeweitete Labor- und AK-Diagnostik nicht erforderlich, da keine Konsequenzen daraus erwachsen.
- Da die Differenzialdiagnostik der insgesamt seltenen schweren Thrombozytopenien schwierig ist, erfordert eine rationelle Diagnostik die Kooperation mit einem Hämatologen und/oder Transfusionsmediziner. [Bergmann und Rath 2015].

Diagnostische Schritte

- **Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie:** Da im EDTA-Blut eine Plättchenaggregation auftreten kann, erneute Bestimmung im Citrat-Blut (die dann unauffällig ist) sowie ein Blutausschlag zum Nachweis der Aggregate
- **Anamnese:**
 - Aktuelle Infekte und Medikamenteneinnahme
 - Eigene und familiäre thrombembolische Erkr.
 - Verstärkte Menstruation, Nasen- und Zahnfleischblutungen, Schleimhautblutungen, neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Krampfanfälle)
 - Fehl-/Totgeburten und Komplikationen in vorangegangenen Schwangerschaften
- **Körperliche Untersuchung:** achten auf Fieber, Hepato- und Splenomegalie, Lymphknotenschwellungen, petechiale Blutungen. Hypertoniediagnostik
- **Urinanalyse:** Ausschluss einer Proteinurie und Mikrohämaturie
- **Labor:**
 - Leberenzyme („HELLP-Labor“)
 - Gerinnungsstatus: Blutungszeit, PTT, Quick, AT III, Fibrinogen, D-Dimere
 - Untersuchung der Knochenmarkfunktion und Hämolyse: Blutausschlag, Diff.-BB, Erythrozyten- und Retikulozytenzahl, ggf. Knochenmarkpunktion, Hkt, Hb, Haptoglobin, freies Hämoglobin, Bilirubin, Fragmentozyten im Blutausschlag
- **Immunologische und AK-Diagnostik:**
 - Thrombozytäre AK (MAIPA-Test)
 - Auto-AK (ANA, ENA, Anti-Cardiolipin-AK, Lupusantikoagulans), Rheumafaktoren
 - Heparininduzierte AK
 - Von-Willebrand-Faktor spaltende Protease ADAMTS 13, Faktor H
- **Sonografie:** fetale Wachstumsdynamik, Fruchtwassermenge, Ventrikulomegalie oder andere zerebrale Auffälligkeiten. Bei Nachweis einer ITP ggf. Nabelschnurpunktion zur Bestimmung der fetalen Thrombozytenzahl.

✓ Die aufwendige immunologische und AK-Diagnostik ist bei Auftreten petechialer Blutungen und/oder V. a. eine fetale oder neonatale Alloimmunthrombozytopenie in einer vorangegangenen Schwangerschaft erforderlich. Bestätigt sich eine ITP/FAIT bei der Schwangeren, muss bei einer maternalen Thrombozytopenie $< 50 \text{ G/l}$ in ca. 10 % auch mit einer fetalen/neonatalen Thrombozytopenie gerechnet werden. Deshalb ist in diesem Fall zur Senkung des Risikos intrakranieller Blutungen eine primäre Sectio caesarea mit den Eltern zu besprechen.

Differenzialdiagnosen ▶ Abb. 17.18.

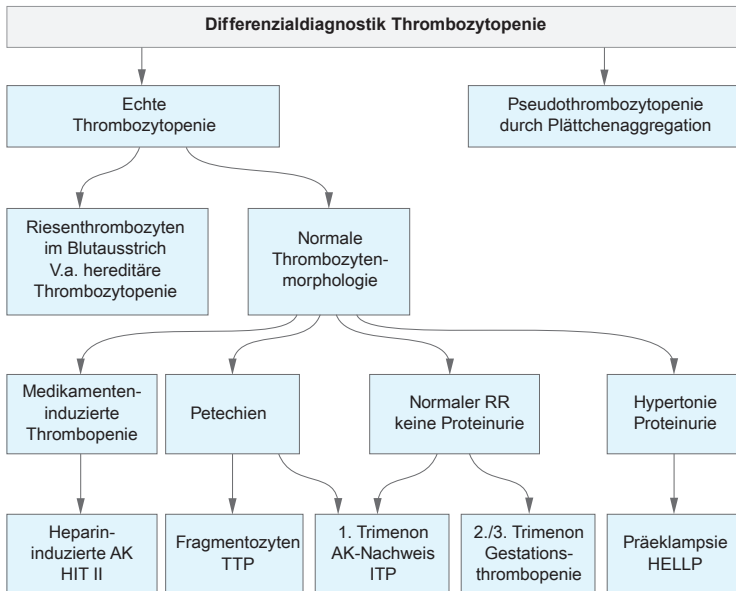


Abb. 17.18 Differenzialdiagnostik einer Thrombozytopenie während der Schwangerschaft [L157]

Therapie

✓ Die ther. Entscheidungen hängen von der Ursache der Thrombozytopenie ab.

Gestationsthrombozytopenie:

- Ther. im Allgemeinen nicht erforderlich.
- Vaginale Entbindung ist bei allen symptomfreien Schwangeren möglich, da kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.
- Es besteht keine Ind. für eine Sectio.

Präeklampsie/HELLP-Syndrom ▶ 17.2.1 und ▶ 17.2.2.

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I: Keine spezifische Ther. erforderlich. Auch unter Fortsetzung der Heparin-gabe kommt es im weiteren Verlauf zur Normalisierung der Thrombozytenzahl.

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II:

- Sofortige Beendigung der Heparinisierung
- ! Etwa 50 % haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine thrombembolische Komplikation, weitere 25 % haben das Risiko einer Thrombose innerhalb der folgenden 30 Tage [Greinacher et al. 2003].
- Alternative Thromboseprophylaxe und -ther.:
 - Danaparoid 2–3 × 750 E/d s. c. (kann in Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden)
 - Fondaparinux als Zweitlinien-Behandlung möglich
 - Prophylaxe bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl fortsetzen und die Therapieintensität bei einer bereits eingetretenen Thrombose im Verlauf der Gerinnungssituation anpassen [Linkins et al. 2012].



Bei begründetem klinischem HIT-II-Verdacht unverzüglich mit der alternativen Antikoagulation beginnen, da eine Verzögerung bis zum Nachweis der HIT-AK das Komplikationsrisiko erheblich erhöht.

Immunthrombozytopenie (ITP) und fetale Alloimmunthrombozytopenie (FAIT)

- **Maternale Therapie:** Ziel ist die Vermeidung von Blutungskomplikationen prä-, peri- und postpartal.
 - **Ind.:** Blutungen, bei Thrombozytenabfall < 20–30 G/l im 1. und 2. Trimenon oder < 50 G/l im 3. Trimenon (ab 50 G/l für Sectio und > 80 G/l für PDA ausreichend) [Matzdorf et al. 2015]
 - **Ther. der 1. Wahl:** Prednisolon 20–30 mg/d initial. Bei Therapieerfolg rasche Dosisreduktion auf Erhaltungsdosis 10–20 mg/d [Matzdorf et al. 2015]
 - Bei Nichtansprechen oder unmittelbar präpartal: Immunglobuline 1–2 g/kg KG i. v. für 1–3 d (Thrombozytenanstieg nach 6–72 h)
 - Bei lebensbedrohlichen Blutungen präop. oder intrapartal Thrombozytenkonzentrate
 - Splenektomie als Ultima Ratio.



Das Ausmaß der Thrombozytopenie der Mutter korreliert nicht mit der des Fetus, sodass auch bei Thrombozytenzahlen > 50 G/l oder erfolgreicher Ther. eine fetale Thrombozytopenie möglich ist

- **Fetale Therapie:** Zwei Strategien wurden in einer europäischen Multicenterstudie evaluiert [Birchall et al. 2003]:
 - Transplazentare Ther. durch maternale Immunglobulingabe 1 g/kg KG i. v., wenn nicht ausreichend Kombination mit Prednisolon 0,5 mg/kg KG, ggf. mit Therapiekontrolle durch fetale Blutentnahme (Ansprechrate ca. 66 %).
 - Intrauterine Thrombozytentransfusion entsprechend der Thrombozytenzahl: < 20 G/l: wöchentliche Transfusionen bis 32.–36. SSW, dann Entbindung; > 20 G/l: Nabelschnurpunktion und Transfusionen in größeren Abständen möglich (Ansprechrate 58 %, höhere Komplikationsrate durch Invasivität).
 - Im internationalen Konsens wird das noninvasive Vorgehen präferiert [Espinoza et al. 2013; Rayment et al. 2009].

Mikroangiopathische Thrombozytopenie: Bei der TTP ist die Ther. der Wahl die wiederholte Plasmapherese. Durch den Plasmaaustausch wird die fehlende Protease ADAMTS 13 frisch zugeführt, was zu einem Abbau der Von-Willebrandt-Faktor-Multimere und damit zum Thrombozytenanstieg führt. Die Wiederholungsfre-

quenz richtet sich nach der Dynamik der Thrombozytenzahl. Eine begleitende Ther. mit Prednisolon initial 100 mg i. v., dann ausschleichend, kann erfolgen.

Ther. eines HUS wie bei TTP, zusätzlich:

- Bei Niereninsuff. ggf. Hämodialyse
- Als Ultima ratio ist eine Ther. mit Eculizumap beim HUS erfolgversprechend, jedoch noch keine ausreichende Studienlage [Wong und Kavanagh 2015].
- Thrombozytenkonzentrate sind nur bei akuten Blutungen indiziert, da nur kurzzeitig effektiv.
- Ther. des SLE und anderer Autoimmunerkr. wie außerhalb der Schwangerschaft.

Geburtshilfliches Vorgehen Bei Thrombozytenwerten > 50 GPT/l besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko unter der Geburt. Eine vaginale Entbindung ist möglich, eine Ind. zur primären Sectio besteht nicht. Therapieziel ist daher, durch eine präpartale Ther. eine stabile Thrombozytenzahl > 50 GPT/l zu erreichen. Ist dies aus Zeitgründen oder durch Nichtansprechen der Ther. nicht möglich, peripartale Thrombozytenkonzentrate bereitstellen, um entweder prophylaktisch oder bei Blutungen unverzüglich transfundieren zu können.

Bei einer fetalen Alloimmunthrombozytopenie muss vor der Geburt ebenfalls eine fetale Thrombozytenzahl > 50 GPT/l erreicht werden, um peripartale Hirnblutungen zu vermeiden. Ob diese Feten von einer primären Sectio profitieren, ist nicht geklärt. Bei unklarer oder niedrigerer Thrombozytenzahl die schonendste Entbindungsvariante bevorzugen und eine unmittelbare Diagnostik aus Nabelschnurblut und ggf. eine neonatale Thrombozytentransfusion veranlassen.

17.20.3 Von-Willebrand-Syndrom

Definition Das Von-Willebrand-Sy. (vWS) ist die häufigste angeborene oder – selbener – erworbene Bluterkr. Typisch ist eine primäre Blutstillungsstörung, wobei sekundär eine Blutgerinnungsstörung in Form eines Faktor-VIII-Mangels hinzukommen kann. Aufgrund der multifunktionellen Natur des Von-Willebrand-Faktors (vWF) können sehr unterschiedliche Defekte des vWF und daraus folgend klinisch differente Manifestationen der Blutungsneigung auftreten.

Eine exakte Diagnostik hat für den Patienten eine große Bedeutung für eine optimale Beratung und Behandlung und sollte aufgrund der Komplexität der Blutgerinnungsstörung immer interdisziplinär mit einem erfahrenen Hämostaseologen erfolgen.

Epidemiologie

- Männern : Frauen = 1 : 1
- Prävalenz 0,8–1,3 %
 - Nur in 8 % ist mit einer klinischen Relevanz zu rechnen.
 - Eine schwere Form ist sehr selten (0,5–3,0 auf 1.000.000), also in Deutschland max. 250 Patienten.
 - Leichtere Formen bei etwa 10.000 Personen, die meist erst bei besonderen Ereignissen wie OP oder Geburten durch unvorhergesehene starke Blutungen manifest werden.

Ätiologie Der vWF ist ein komplexes Protein, das ausschließlich im Endothel und in Megakaryozyten gebildet und konsekutiv von der Endotheloberfläche ins Blut freigesetzt wird. Es besteht aus der Kombination von mehr als 20 Untereinheiten

(Dimere), wobei an jedem Dimer Bindungsstellen für Faktor VIII, Kollagen, Heparin und Thrombozytenglykoproteine existieren. Die Wirkung dieses größten löslichen Proteins des Menschen mit einer Plasmakonzentration von ca. 10 µg/ml ist abhängig von der Größe des Multimers.

Es hat 2 Funktionen:

- Bei Verletzung des Endothels wird durch den freigesetzten vWF die Thrombozytenaggregation und damit die Thrombusbildung gefördert sowie die Adhäsion der Thrombozyten an das Subendothel der Gefäßwand durch die Kollagenbindung vermittelt (primäre Hämostase).
- Der im Blut zirkulierende vWF ist selbst kein Protein der plasmatischen Gerinnung, stabilisiert aber den Faktor VIII, der ohne diese Bindung sehr rasch abgebaut wird. Dies stellt sich dann als ausgeprägter Faktor-VIII-Mangel dar, obwohl dieser primär ausreichend synthetisiert wird (Störung der sekundären Hämostase).

Die Gerinnungsstörung wird durch eine Verminderung oder eine völlige Fehlen und/oder einen funktionellen Defekt des vWF verursacht.

Pathophysiologie Das Gen des vWF ist auf dem distalen Ende des kurzen Arms von Chromosom 12 lokalisiert. Es wurde eine Vielzahl verschiedener Mutationen beschrieben, die entweder zu quantitativen oder qualitativen Defekten führen können. Die Vererbung kann sowohl autosomal-dominant (Typ 1, Typ 2) als auch autosomal-rezessiv (Typ 3, Typ 2N) sein.

Neben dem „klassischen“ vererbten vWS wird auch in ca. 25 % eine erworbene Form beschrieben, bei der normal oder sogar vermehrt sezernierte vWF im Plasma durch unterschiedliche Pathomechanismen (► Tab. 17.58), die abhängig von verschiedenen Grunderkr. sind, vermindert oder qualitativ verändert wird.

Tab. 17.58 Pathomechanismen und Krankheitsbilder, die ein erworbenes vWS hervorrufen können

Krankheitsbilder	Pathomechanismen
Lympho- und myeloproliferative Erkr., Neoplasien, Autoimmunerkr.	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-AK gegen vWF • Adsorption an Zelloberflächen • Verstärkte Proteolyse
Angeborene Herz- und Gefäßanomalien, Aortenstenose, Endokarditis, schwere Arteriosklerose, β-Thalassämie	<ul style="list-style-type: none"> • Path. Scherstress an der Endotheloberfläche
Hypothyreose Urämie	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Synthese • Verstärkte Proteolyse
Medikamente: Ciprofloxacin, Valproat Hepatitis C und Hepatopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Unbekannte Mechanismen

Klassifikation Die verwendete klinische Klassifikation in 3 Gruppen (► Tab. 17.59) erfolgt nach der Schwere der Blutungssymptomatik und spiegelt die unterschiedlichen Pathomechanismen nur unzureichend wider. Während der Typ 1 durch eine milde Verlaufsform und der Typ 3 durch schwere Blutungen charakterisiert ist, kann die Ausprägung sowohl in den Subtypen des Typs 2 als auch des erworbenen vWS erheblich variieren.

Tab. 17.59 Klassifikation des kongenitalen Von-Willebrand-Syndroms und Häufigkeit [nach Schneppenheim und Budde 2004]

Typ 1 (47 %)	Mengenmäßige Verminderung des funktionell normalen vWF
Typ 2 (51 %) 4 Subtypen A, B, M, N	Funktionelle Störung des vWF, häufig auch mengenmäßige Verminderung
Typ 3 (3 %)	Vollkommener Mangel an vWF mit schwerer Blutungsneigung

Klinik Das Leitsymptom ist die verstärkte Blutungsneigung. Häufigkeit von auftretenden Blutungen bei vWS [Schneppenheim und Budde 2004]

- Nasenbluten 64 %
- Verstärkte und verlängerte Menstruation 60 %
- Nachblutung nach Zahnbehandlung 52 %
- Neigung zu „blauen Flecken“ 49 %
- Zahnfleischbluten 35 %
- Blutung bei und nach Operationen 28 %
- Nachblutung nach Entbindung 23 %

Pat. mit dem seltenen vWS Typ 3 haben schwerste Blutungsneigungen, z. T. hämophilieartig mit spontanen Gelenk- und Muskeleinblutungen sowie häufigen gastro-intestinalen Blutungen.



Menorrhagie

- Prävalenz eines vWS bei Frauen mit Menorrhagie 7–20 %
 - Bei vWS treten in 74–100 % überstarke Menstruationen auf, wobei alle Frauen mit Typ 3 und auch ⅔ mit dem leichteren Typ 1 an Menorrhagien leiden.
 - Bei vWS Typ 2 und 3 musste in 23 % und bei Typ 1 in 8–18 % eine Hysterektomie wegen der schweren Blutungen mit sekundärer Anämie durchgeführt werden.
- In der Schwangerschaft treten häufiger Aborte im 1. Trimenon sowie Früh- und Totgeburten auf.
 - Am häufigsten sind unerwartete schwere postpartale Blutungen.
 - Während der Schwangerschaft nimmt (außer beim Typ 3) die Blutungsneigung i. d. R. ab, da ab 1. Trimenon der Faktor-VIII-/vWF-Komplex ansteigt und damit die Blutungszeit verkürzt wird.
 - Unter der Geburt fällt der vWF aber wieder ab.

Diagnostik Aufgrund der Vielgestaltigkeit der Befundkonstellationen muss eine solche Diagnostik in engster Kooperation mit einem erfahrenen Hämostaseologen und einem darauf spezialisierten Labor erfolgen.

Bei V. a. eine verstärkte Blutungsneigung folgende Stufendiagnostik durchführen:

- **Orientierende Diagnostik:** ausführliche Anamnese, v. a. Familienanamnese, Blutungszeit, partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- **Erweiterte Diagnostik:** Von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag), Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (RiCof), Faktor-VIII-Aktivität (VIII:C)
- **Spezielle Diagnostik:** vWF-Kollagen-Bindungsaktivität (CBA), ristocetininduzierte Plättchenaggregation (RIPA), Multimernanalyse, vWF-Parameter in Thrombozyten, VIII-Bindungsfähigkeit des vWF.

In der Schwangerschaft steigt die Konzentration des vWF v. a. zum Ende deutlich an, sodass die Blutungsneigung abnimmt. Bereits ab dem 1. Trimenon nehmen die Faktor-VIII-/vWF-Komplexe zu, dadurch wird die Blutungszeit normalisiert, was

v. a. beim Typ 1 die Diagnostik erschwert. Bei schweren Formen des Typs 3 findet sich dieser Effekt nicht.

Alle weitergehenden Untersuchungen, wie auch die molekulargenetische Diagnostik, erfordern spezielle Erfahrungen und sollten Spezialisten vorbehalten bleiben.

✓ Um eine falsch-positive „Überdiagnostik“ zu vermeiden, sollten für eine Diagnose eines vWS folgende Kriterien erfüllt sein:

- Typische Blutungszeichen und eine dafür positive Familienanamnese
- Mehrfach path. vWF-Laborbestimmungen.

Differenzialdiagnosen Die charakteristisch verlängerte Blutungszeit ist ein Globaltest der primären Hämostase, der sowohl qualitative und quantitative Störungen der Thrombozytenfunktion, des Von-Willebrand-Faktors als auch Gefäßwandstörungen und eine verminderte Erythrozytenzahl erfasst (standardisierte Messmethode erforderlich).

Nur schwere Formen mit einer deutlichen Faktor-VIII-Verminderung und qualitative Störungen des vWF vom Typ 2N werden durch eine isolierte Verlängerung der aPPT auffällig, was eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zur Hämophilie notwendig macht (▶ Abb. 17.19).

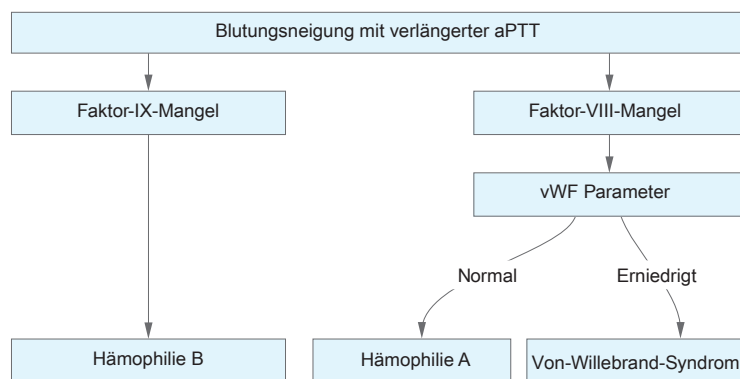


Abb. 17.19 Differenzialdiagnostik der Hämophilie und des vWS [nach Schneppenheim und Budde 2004] [L157]

Therapie Da die klinische Ausprägung eines vWS sehr unterschiedlich sein kann, sind eine mögliche Prophylaxe und Ther. am klinischen Schweregrad, dem zu erwartenden Blutungsrisiko und dem Typ des vWS auszurichten.

DDAVP: Aufgrund des Wirkprinzips ist DDAVP nur indiziert, wenn der funktionelle vWF (Ristocetin-Cofaktor) > 10 % ist. Um die klinische Ansprechbarkeit zu überprüfen, muss vor dem ther. Einsatz ein sog. Minirintest erfolgen: Die Plasmaspiegel von vWF und Faktor VIII steigen innerhalb von 1 h auf ihr Maximum (bis 4-Faches des Basalwertes) an und fallen dann über 4–8 h ab.

- **Dosierung:**
 - Octostim® Nasalspray 1–2 Sprühstöße/d
 - Minirin®: Kurzinfusion über 30 Min. 0,3–0,4 µg/kg KG in 100–200 ml NaCl 0,9 %
- **KI:** vWS Typ 2B wegen der Gefahr einer Thrombozytopenie, Angina pectoris oder Herzinsuff., Hypertonie, Epilepsie
- **NW:** Flushsymptome und Kopfschmerzen, Wasserretention (Vasopressineffekt), Hypotonie, Krampfanfälle bei prädisponierten Patienten.



- Ein Ansprechen ist nur bei dem milden Typ 1 und dem Typ 2A zu erwarten.
- Die wiederholte Anwendung führt zu einer Tachyphylaxie und geringerer Wirksamkeit innerhalb der nächsten 12 h.
- Die NW resultieren aus dem antidiuretischen Effekt und können durch eine sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung bis zum Einsetzen der Diurese weitgehend vermieden werden.

Plasmakonzentrate mit einem hohen Anteil von hochmolekularem vWF sind bei schweren Blutungen, längeren postop. Verläufen und Pat. mit < 10 % funktionell aktivem vWF einzusetzen. Dies trifft v. a. auf die schweren Fälle des Typs 3, aber auch auf viele Fälle mit einem Typ 2 des vWS zu. Die längsten Erfahrungen liegen mit dem Plasmakonzentrat Haemate HS® vor. In Deutschland sind weiterhin zur Verfügung: Immunate®, Willate®.

- **Dosierung** ist abhängig vom klinischen Schweregrad und Typ:
 - Schwerer Typ 1, 2A und 3: 60–80 E/kg KG Haemate HS® alle 12 h
 - Mittelschwerer Typ 1, 2B und 2N: 40 E/kg KG Haemate HS® alle 24 h
- **Therapiemonitoring:**
 - Verkürzung bis Normalisierung der Blutungszeit
 - Erhöhung über 30 % bis hin zur Normalisierung der Aktivität des Ristocetin-Cofaktors in Abhängigkeit des Blutungsrisikos
- **NW:** Entwicklung von Hemmkörpern, dadurch Wirkungsverlust, allergische Reaktionen.

Geburtshilfliches Vorgehen

Geringerer klinischer Schweregrad: Auch beim leichten Typ 1 fällt nach der Geburt der während der Schwangerschaft angestiegene vWF-Spiegel ab, sodass Spätblutungen noch am 7.–10. Tag post partum auftreten können. Deshalb in jedem Fall bei einer Schwangeren mit bekanntem Von-Willebrand-Sy. sowohl DDAVP als auch Plasmakonzentrate prophylaktisch bereithalten.

Es empfiehlt sich folgende Stufenther.:

- Bei komplikationsloser Entbindung keine Substitution notwendig
- Bei postpartaler Blutung Minirin® nasal oder als Kurzinfusion
- Bei verstärkter postpartaler Blutung Haemate HS® in o. g. Dosierung.

Schweres Von-Willebrand-Syndrom: Entbindung in einem Zentrum, in dem prophylaktisch Substitutionspläne für Spontangeburt und Sectio erstellt werden. Plasmakonzentrate wie o. g. über 10–14 Tage in einer Dosierung von 40–60 E/kg KG. **Cave:** ASS und i. m. Injektionen sind kontraindiziert.

17.20.4 Evidenzbasierte Medizin, Leitlinien

Die AWMF Leitlinie 025-021 Eisenmangelanämie beschäftigt sich nicht mit der Schwangerschaft, sodass aktuell keine deutsche Leitlinie zu hämatologischen Erkr. in der Schwangerschaft existiert.

Für die Schweiz wird im Expertenbrief No 22 der Kommission Qualitätssicherung zur Diagnostik und Ther. der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal Stellung genommen.

Für die Immunthrombozytopenie findet sich eine Oncopedia-Leitlinie der hämatologischen Fachgesellschaften

Für die Prophylaxe und Ther. einer Anämie in Schwangerschaft und Wochenbett existieren eine Reihe von Metaanalysen der Cochrane-Datenbank, während unter dem Stichwort Thrombozytopenie sich nur eine Metaanalyse zur fetomaternalen Alloimmunthrombozytopenie und keine zum Von-Willebrand-Sy. in der Schwangerschaft findet (► Tab. 17.60).

Tab. 17.60 Übersicht über die Metaanalysen der Cochrane-Datenbank zum Thema Schwangerschaft und Anämie bzw. Thrombozytopenie

Aussage	Bewertung	Studie
Eisen- und Folsäuresubstitution in der Schwangerschaft	Prävention der Anämie zur Geburt und im Wochenbett, jedoch ohne nachweisbaren sonstigen Effekt auf fetalen und maternalen Zustand und Schwangerschaftserfolg	[Peña-Rosas et al. 2015]
Ther. der Eisenmangelanämie	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche orale Eisengabe senkt Anämiehäufigkeit im Vergleich zu Placebo • Eisen wirkt parenteral effektiver als oral • Keine ausreichenden Daten über Effekte auf Schwangerschaftsentwicklung und -erfolg • Insgesamt nicht ausreichende Studienlage 	[Revez et al. 2011]
Ther. der postpartalen Anämie	Studien fokussiert auf Laboreffekte, keine guten Aussagen über klinischen Erfolg möglich Kombination mit Erythropoetin weiterhin unklar	[Markova et al. 2015]
Ther. der fetomaternalen Alloimmunthrombozytopenie	<ul style="list-style-type: none"> • Optimale Ther. bleibt unklar • Vergleich Immunglobuline i. v. ± Glukokortikoide ohne erkennbare Unterschiede 	[Rayment et al. 2011]

17.21 Karzinom und Schwangerschaft

Dieter Grab

17.21.1 Mammakarzinom

Epidemiologie Neben dem Zervixkarzinom (► 17.21.3) das häufigste Karzinom in der Schwangerschaft.

- Inzidenz: 0,1–0,3 ‰ [Isaacs 1995; Samuels et al. 1998; Sorosky und Scott-Conner 1998]
- Etwa 0,2–3,8 ‰ aller Mammakarzinome treten in Schwangerschaft und Stillzeit auf [Bernik et al. 1998].

Durch den Aufschub der Reproduktion in das 3. und 4. Lebensjahrzehnt ist entsprechend der steigenden Inzidenz des Lebensalters mit einer steigenden Koinzidenz von Schwangerschaft und Mammakarzinom zu rechnen [Desting und Intraphuvasak 2004].

Ätiologie

- Genetische Prädisposition:
 - Etwa 5 % aller Mammakarzinome mit autosomal-dominantem Erbgang
 - Weitere 10 % treten familiär gehäuft auf, ohne erkennbaren eindeutigen Erbgang.
 - Der genetischen Prädisposition liegen Veränderungen einer Reihe von Genen zugrunde (z. B. Mutationen des BRCA1- und des BRCA2-Gens). Durch gestörte DNA-Reparaturmechanismen steigt das Risiko, im Lauf des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, erheblich.
- Die meisten Mammakarzinome treten sporadisch auf.
- Steroidhormone, sowohl Östrogene als auch Gestagene, spielen eine entscheidende Rolle in der Ätiologie. Positive Korrelation zwischen Mammakarzinom und früher Menarche, später Menopause, hohem Lebensalter bei der 1. Schwangerschaft und Kinderlosigkeit.
- Daneben spielen soziokulturelle Faktoren (fette Ernährung, regelmäßiger Alkoholkonsum, Vitamin-A-Mangel) eine Rolle.

Pathophysiologie Aufgrund des physiologischen Umbaus der Brust zur Vorbereitung auf die Laktation kommt es durch die veränderten hormonellen Bedingungen (Serumspiegel ↑ für Östrogen, Progesteron, Prolaktin, hCG) zu einer Proliferation des Brustdrüsengewebes mit Zellvermehrung, Wasserretention, Zunahme der Vaskularisation, Dichte und Festigkeit der Brustdrüse. Kleinere Tumoren entgehen damit der Tastuntersuchung oder werden als benigne Adenome fehlgedeutet.

Werden zur Bestimmung der Hormonrezeptoren kompetitive Testverfahren angewendet, sind die Östrogenrezeptoren aufgrund der hohen endogenen Östrogenwerte im Blut meist negativ, da alle Rezeptoren gebunden sind. Deshalb sind immunzytochemische Untersuchungsverfahren sensitiver als die klassischen Bindungstests [Elledge et al. 1993].

Klassifikation Die Stadieneinteilung entspricht der Klassifikation außerhalb der Schwangerschaft [Wittekind, Meyer und Bootz 2009]:

Primärtumor:

- pTis: Carcinoma in situ
 - Tis (DCIS): duktales Carcinoma in situ
 - Tis (LCIS): lobuläres Carcinoma in situ
 - Tis (Paget): Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
- pT1: Tumor ≤ 2 cm in seiner größten Ausdehnung
 - T1 mic: Mikroinvasion ≤ 0,1cm in größter Ausdehnung
 - T1a: > 0,1 cm bis < 0,5 cm in seiner größten Ausdehnung
 - T1b: > 0,5 cm bis < 1 cm in seiner größten Ausdehnung
 - T1c: > 1 cm bis < 2 cm in seiner größten Ausdehnung
- pT2: > 2cm bis < 5 cm in seiner größten Ausdehnung
- pT3: > 5 cm in seiner größten Ausdehnung
- pT4: Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
 - pT4a: Ausdehnung auf Brustwand
 - pT4b: Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut
 - pT4c: Kriterien 4a und 4b gemeinsam
 - pT4d: Inflammatorisches Karzinom

Lymphknoten:

- pN1mi: Mikrometastase (> 0,2 mm bis < 2 mm)
- pN1: Metastase in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten
- pN2: Metastase in 4–9 axillären Lymphknoten
- pN3: Metastase in > 9 axillären Lymphknoten

Fernmetastasen:

- MX: Nicht beurteilbar
- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen.

Klinik Die Diagnose wird meist durch einen tastbaren Knoten in der Brust gestellt. Obwohl bei den meisten Frauen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge eine klinische Untersuchung der Brüste erfolgt, entgehen kleine Mammakarzinome aufgrund der hormonell induzierten physiologischen Veränderungen der Brustdrüse oft der Tastuntersuchung. Aber auch tastbare Knoten werden in der Schwangerschaft häufig nicht konsequent genug abgeklärt: Die durchschnittliche zeitliche Verzögerung von der Entdeckung des Befundes bis zur Einleitung einer effektiven Ther. liegt bei 5 Mon. [Moore und Forster 2000].

Weitere klassische Symptome wie Konturveränderungen und Hauteinziehungen sind in der Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen bei großen Tumoren zu erwarten.

Diagnostik

- Bildgebende Verfahren in der Schwangerschaft nur eingeschränkt verwertbar: Die vermehrte Wassereinlagerung führt zu einer erhöhten Dichte des Drüsenkörpers und erschwert sowohl Mammografie als auch Sonografie [Barvanon und Wallack 1990].
- Histologische Sicherung: Mittel der Wahl zur Abklärung eines suspekten Tastbefundes [Gallenberg und Loprinzi 1989]
 - Treffsicherheit von aspirationszytologischen Untersuchungen wird kontrovers diskutiert: Carillo et al. [1999] fanden in einem Kollektiv von 213 Pat., die eine histologische Abklärung eines tastbaren Mammaknotens erhielten, eine Sensitivität von 93 %, eine Spezifität von 97 % und einen positiven Vorhersagewert von 97 %. Andere Gruppen fanden wesentlich schlechtere Ergebnisse und raten von einer aspirationszytologischen Abklärung ab [Mitre, Kanbour und Mauser 1997].
 - Sofern sich die Befunde sonografisch darstellen lassen, ist heute die sonografisch kontrollierte Stanzbiopsie die Methode der Wahl zur Abklärung suspekter Brustbefunde.
- Bei histologischem Nachweis eines Mammakarzinoms sind als Staginguntersuchungen in jedem Fall ein Röntgen-Thorax, ein Oberbauchsonogramm, Tumormarkern (CA 15, CA 15–3), ein kleines Blutbild sowie eine Bestimmung der Leberenzyme erforderlich.
- Die Skelettszintigrafie hat eine relativ hohe Strahlenbelastung für den Fetus und sollte nur bei Symptomen oder sehr großem Tumor mit hohem Metastasierungspotenzial bereits in graviditate erfolgen.
- Hirnmetastasen können mittels MRT ausgeschlossen werden [Barvanon und Wallack 1990]. Die Untersuchung ist aber nur bei entsprechendem klinischen Verdacht indiziert.

Operative Therapie Ther. der Wahl.

- Lumpektomie oder Mastektomie je nach Tumorgroße sowie axilläre Lymphonodektomie oder Sentinel-Node-Biopsie [Khera et al. 2008]
- Bei brusterhaltendem Vorgehen wie außerhalb der Schwangerschaft eine Radiotherapie binnen 12 Wo. anschließen. → Brusterhaltende Ther. daher nur möglich, wenn Diagnosestellung im 3. Trimenon erfolgt ist, oder bei Pat. mit Ind. zur Chemother., bei denen die Strahlenther. bis nach der Entbindung verschoben werden kann.

Systemische Therapie

- Im 1. Trimenon sollte wegen der hohen teratogenen Gefahr keine Chemother. durchgeführt werden.
- Im 2. und 3. Trimenon leitliniengerechte Chemother. möglich, allerdings ist Methotrexat während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Bevorzugt (neo)adjuvante Chemother. mit anthrazyklinhaltigen Schemata in Standarddosierung
- Taxane und Cisplatin sind mögliche Optionen [Mir et al. 2010].
- Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab, Bisphosphonate und Tyrosinkinase-Inhibitoren sind aufgrund ihres teratogenen Risikos und aufgrund mangelnder Datenlage kontraindiziert [Würstlein et al. 2015].

Abruptio bzw. Fortsetzung der Schwangerschaft

1. Trimenon:

- Unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden Behandlungsergebnisse führt eine Abruptio nicht zu einer Verbesserung der Überlebensrate bei Mammakarzinomen in der Schwangerschaft [Petrek, Dukoff und Rogatko 1991]. Wurde bereits im 1. Trimenon eine Chemother. durchgeführt, mit der Schwangeren die Problematik einer teratogenen Schädigung des Fetus diskutieren → Schwangerschaftsabbruch in dieser Situation.
- Möchte die Mutter die Schwangerschaft im Bewusstsein des erhöhten kindlichen Risikos fortsetzen, kann ihr eine entsprechende pränatale Überwachung mit Sonografie, ggf. Amniozentese (eine Punktmutation kann jedoch nicht erkannt werden!) und AFP im maternalen Serum angeboten werden.

2. **Trimenon:** Eine Exposition des Fetus mit Zytostatika im 2. Trimenon rechtfertigt nach Datenlage keine Abruptio aufgrund der Medikamentenexposition [Adler-Ganal 2006; Cardonick et al. 2015].

Komplikationen

- Bei einer Kombinations-Chemother. im 1. Trimenon 25 % Fehlbildungen
- Nach Ausschluss der Folsäure-Antagonisten und nach zytostatischer Monother. nur noch in 6 % Fehlbildungen [Doll, Ringenberg und Yarbrow 1988]
- Fetale Wachstumsretardierung
- Frühgeburtlichkeit
- Fetale Anämie und Leukopenie
- Kardiotoxizität nach anthrazyklinhaltiger Chemother.

Prognose Bezüglich der Prognose des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft liegen widersprüchliche Daten vor. Lange Zeit wurde eine negative Auswirkung der Schwangerschaft auf den Verlauf einer malignen Krankheit vermutet. Vergleicht man Pat. gleichen Alters mit gleichem Tumorstadium und Lymphknotenstatus, haben schwangere Pat. ein signifikant erhöhtes Risiko, an dem Mammakarzinom zu sterben. Diese Relation besteht auch für Pat., deren Mammakarzinom bei weniger

als ein Jahr zurückliegender Schwangerschaft erstdiagnostiziert wurde. Ursächlich wurde die gesteigerte Immuntoleranz gegenüber körperfremdem Gewebe diskutiert [Gleicher und Seigel 1981].

Eine Reihe aktueller Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die schweren Krankheitsverläufe eher an der zu spät gestellten Diagnose und einer zögerlichen und inkonsequenten Ther. liegen als an einem das Tumorwachstum fördernden Einfluss der Schwangerschaft [Barvanon und Wallack 1990; Nettleton et al. 1996, Raphael, Trudeau und Chan 2015]. Amant et al. [2013] fanden nach Adjustierung der Prognosefaktoren ein ähnliches Gesamtüberleben für Pat. mit Brustkrebs in der Schwangerschaft wie bei nicht schwangeren Pat. mit Brustkrebs.



Wichtigster gesicherter und unabhängiger Prognosefaktor ist der axilläre Lymphknotenstatus. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Frauen mit metastasenfremden Lymphknoten 79 %, bei Lymphknotenmetastasierung nur noch 45 %.

Schwangerschaft nach behandeltem Mammakarzinom Schwangerschaften, die im Anschluss an die Behandlung eines Mammakarzinoms auftreten, führen nicht zu einer Prognoseverschlechterung [Sorosky und Scott-Conner 1998]. In einer Matched-Pairs-Analyse bei 23 Pat. mit Brustkrebs, die nach Abschluss der Ther. schwanger wurden:

- Rate von Rezidiven und Fernmetastasen nicht größer als im Vergleichskollektiv therapierter Brustkrebspat. ohne nachfolgende Schwangerschaft [Dow, Harris und Roy 1994].
- Studien an 5.762 Pat. < 45 J. [Kroman et al. 1997] und an 383 Pat. < 35 J. [Blakely et al. 2004], von denen insgesamt 220 im Anschluss an Operation und adjuvante Chemother. schwanger wurden sowie eine Metaanalyse von Azim et al. [2011] zeigten keine schwangerschaftsbedingte Prognoseverschlechterung.
- Die Kinder konnten ohne Risiko einer Prognoseverschlechterung gestillt werden.

Nach brusterhaltender Ther. gelingt die Laktation häufig auch auf der operierten Seite, auch nach Bestrahlung [Cardoso et al. 2012; Higgins und Haffty 1994].

Dennoch ist Pat. nach der Ther. eines Mammakarzinoms zu empfehlen, für 2–3 Jahre auf eine Schwangerschaft zu verzichten. Dieser Zeitraum stellt hinsichtlich einer Progression der Erkr. die kritischste Phase dar [Cunningham et al. 1997].

Evidenzbasierte Medizin, Leitlinien Die interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft für die Diagnostik und Ther. des Mammakarzinoms der Frau [Kreienberg et al. 2012] ist noch nicht in separater Form für die Schwangerschaft ausgearbeitet, die Empfehlungen können aber in entsprechend adaptierter Form angewandt werden.

Forensische Gesichtspunkte Arzthaftungsfragen beim Mammakarzinom entstehen v. a. bei Versäumnissen in der Diagnostik. Obwohl bei den meisten Frauen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge eine klinische Untersuchung der Brüste erfolgt, werden aufgrund der hormonell induzierten physiologischen Veränderungen der Brustdrüse Mammakarzinome häufig nicht erkannt. Die durchschnittliche zeitliche Verzögerung bis zur effektiven Ther. überschreitet oft 5 Mon., da die Befunde häufig zunächst als benigne eingestuft werden. Durch die eingeschränkte Verwertbarkeit bildgebender Verfahren hat die histologische Abklärung eines suspekten Tastbefundes in Schwangerschaft und Stillzeit einen besonders hohen Stellenwert.

Gutachterlich wichtig ist auch die Abgrenzung einer Mastitis von einem inflammatorischen Karzinom. Hier ist eine kurzfristige klinische Untersuchung nach entsprechender resorptiver oder antibiotischer Behandlung zu fordern. Bei über 2 Wo. persistierenden Symptomen muss ein inflammatorisches Mammakarzinom ausgeschlossen werden.

17.21.2 Ovarialkarzinom

Epidemiologie Ovarialkarzinome sind in der Schwangerschaft außerordentlich selten. Inzidenz von 1 : 25.000 Entbindungen [Behtash et al. 2008; Jakob und Stringer 1990].

Ätiologie Bei 5 % der Fälle genetische Disposition (BRCA1 und 2 Mutation, Lynch-Sy.). Bei 95 % sporadisches Auftreten.

Risikofaktoren

- Lebensalter, Umwelt und Ernährungsfaktoren (fleisch- und fetthaltige Ernährung).
- Die Dauer ovulatorischer Zyklen ist positiv mit dem Auftreten des Ovarialkarzinoms korreliert, während Multiparität und die Einnahme von Ovulationshemmern protektive Faktoren darstellen.

Pathophysiologie Von praktischer Bedeutung ist die Expression der Tumormarker.

- Das häufig für den Therapieverlauf verwendete CA-125 ist im 1. Trimenon deutlich erhöht und fällt ab Ende des 1. Trimenons auf normale Werte (< 35 U/ml) ab. Kurz nach der Entbindung steigen die Werte erneut an.
- CEA ist unter physiologischen Bedingungen über den gesamten Schwangerschaftsverlauf niedrig. Es wird allerdings nur von 10 % der malignen Ovarialtumoren exprimiert. In diesen Fällen ist der Parameter zur Verlaufskontrolle geeignet.
- Einige Keimzelltumoren exprimieren AFP. Eine deutliche AFP-Erhöhung bei schwangeren Frauen hat neben fetalen Fehlbildungen einen Keimzelltumor als DD [Wienhard, Münstedt und Zygmunt 2004].

Klassifikation In der Schwangerschaft sind nur ca. $\frac{1}{3}$ der malignen Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs [Jolles 1989], bei $\frac{1}{3}$ werden die sonst sehr seltenen Keimbahn- und Keimstrangtumoren diagnostiziert. Die Stadieneinteilung entspricht der Klassifikation außerhalb der Schwangerschaft.

Primärtumor:

- T1: Tumor begrenzt auf Ovarien
 - T1a: Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt
 - T1b: Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt
 - T1: Tumor auf ein oder beide Ovarien begrenzt mit Kapselruptur
- T2: Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus.
 - T2a: Tumor auf Uterus und Tube begrenzt
 - T2b: Ausbreitung auf andere Beckengewebe
 - T2c: Wie a oder b, aber mit malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
- T3: Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit Peritonealmetastasen jenseits des Beckens.
 - T3a: Mikroskopische Peritonealmetastasen
 - T3b: Makroskopische Peritonealmetastasen < 2 cm
 - T3c: Makroskopische Peritonealmetastasen > 2 cm

Lymphknoten:

- Nx: Keine Beurteilung möglich
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen:

- MX: Nicht beurteilbar
- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen.

Klinik

- Die meisten in der Schwangerschaft auftretenden Adnextumoren sind asymptomatisch und werden im 1. Trimenon beim Sonografie-Screening entdeckt.
- Stieldrehungen oder Rupturen der Zystenwand können zu einer starken abdominalen Symptomatik bis zum akuten Abdomen führen.

Diagnostik Algorithmus zum Vorgehen bei der Diagnose von Adnextumoren in der Schwangerschaft ▶ Abb. 17.20.

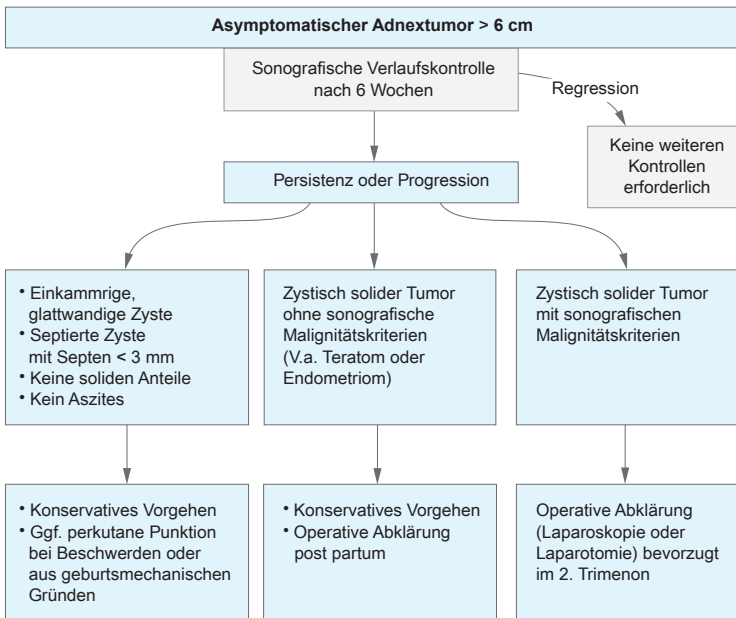


Abb. 17.20 Algorithmus bei der Diagnose von Adnextumoren in der Schwangerschaft [L157]

- Die sonografischen Kriterien entsprechen denen außerhalb der Schwangerschaft [Bromley und Benacerraf 1997].
- Bei Tumoren < 6 cm Größe handelt es sich in der Mehrzahl um funktionelle Ovarialzysten, die sich i. d. R. am Ende des 1. Trimenons zurückbilden [Platek, Henderson und Goldberg 1995].
- DD: Saktosalpingen, Pseudoperitonealzysten, subseröse oder intraligamentäre Myome.

Therapie Wird bei der op. Abklärung eines Adnextumors die Diagnose eines Ovarialkarzinoms gestellt, stadiengerecht operieren:

- T1a und T1b: Ovarektomie ausreichend. Zusätzlich ein komplettes Staging mit Spülzytologie, Peritonealbiopsien, partieller Omentektomie und Appendektomie durchführen [Cunningham et al. 1997].
- Bei fortgeschrittenen Stadien:
 - Nach Beendigung der Schwangerschaft op. Versorgung entsprechend den Standards außerhalb der Schwangerschaft durchführen.
 - Dies schließt die abdominale Hysterektomie, Salpingo-Oophorektomie beidseits, Resektion des Douglas-Peritoneums, Omentektomie, Appendektomie und paraortale Lymphonodektomie mit ein.
 - In Einzelfällen kann zunächst eine präop. platinhaltige Chemother. in der laufenden Schwangerschaft durchgeführt werden, bis die Lungenreife gegeben ist.



Keimbahn- und Keimstrangtumoren (Dysgerminome, Stromatumoren, endodermale Sinustumoren) entsprechend den Richtlinien außerhalb der Schwangerschaft behandeln.

Komplikationen Torsion und Wandruptur erhöhen die Inzidenz von Spontanaborten und Frühgeburten.

Prognose Schwangerschaften verändern die Prognose der Ovarialkarzinome nicht.

- **Epitheliale Tumoren:** Bei Schwangeren Tumoren mit niedrigem Malignitätsgrad und Frühstadien überrepräsentiert [Dgani et al. 1989]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt analog den Verhältnissen außerhalb der Schwangerschaft bei > 90 %.
- **Dysgerminome und gonadale Stromatumoren:** Für die uteruserhaltende Ther. werden gute Langzeitergebnisse berichtet [Buller et al. 1992; Young, Dudley und Scully 1984].
- **Endodermaler Sinustumor:** Prognose bei dem sehr selten während der Schwangerschaft beobachteten Tumor äußerst ungünstig [Farahmand et al. 1991].

17.21.3 Zervixkarzinom

Epidemiologie

- Inzidenz während der Schwangerschaft: 0,1–0,5 ‰.
- Bei knapp 2–3 % aller Zervixkarzinome besteht gleichzeitig eine Schwangerschaft [Allen et al. 1995; Nevin et al. 1995; Norstrom, Jansson und Andersson 1997; Schweppe 1990].

Ätiologie

- Vor allem exogene, beim Geschlechtsverkehr übertragene Faktoren von Bedeutung
- Risikofaktoren: früh begonnener Geschlechtsverkehr, häufig wechselnde Sexualpartner und vorangegangene venerische Infektionen
- Weitere Faktoren: Zigarettenkonsum, niedriger sozioökonomischer Status
- Von besonderer Bedeutung ist die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), v. a. mit den Subtypen HPV 16 und 18.

Pathophysiologie Der Entwicklung eines Zervixkarzinoms gehen i. d. R. dysplastische Veränderungen der Transformationszone voraus. Es wird von einem schrittweisen Krebsentstehungsprozess über leichte zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN I) und mittelschwere und schwere Dysplasien (CIN II und III) bis zum Carcinoma in situ ausgingen.



Leichte bis mittelschwere Dysplasien können sich spontan zurückbilden, bei den schweren Dysplasien und beim Carcinoma in situ handelt es sich um obligate Präkanzerosen.

Klassifikation Die Stadieneinteilung entspricht der Einteilung außerhalb der Schwangerschaft.

Primärtumor:

- T1 Karzinom auf die Zervix begrenzt
 - T1a: Invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert
 - T1a1: Stromainvasion < 3 mm und größter horizontaler Durchmesser < 7 mm
 - T1a2: Größere, nur mikroskopisch sichtbare Läsion
 - T1b: Makroskopisch sichtbare Läsion auf der Zervix:
 - T1b1: < 4 cm
 - T1b2: > 4 cm
- T2: Infiltration jenseits des Uterus
 - T2a: Ohne Infiltration des Parametriums
 - T2b: Mit Infiltration des Parametriums
- T3: Ausbreitung bis zur Beckenwand oder ins untere Drittel der Vagina
 - T3a: Tumor befällt unteres Drittel der Vagina
 - T3b: Befall des Parametriums bis zur Beckenwand
- T4: Infiltration von Harnblase und/oder Rektum

Lymphknoten:

- Nx: Keine Beurteilung möglich
- N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen:

- MX: Nicht beurteilbar
- M0: Keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen.

Klinik

- Bei jeder Blutung in der Schwangerschaft (► Kap. 16) differenzialdiagnostisch auch an eine Neoplasie der Zervix denken.
- Bei der Spekulumuntersuchung beachten, dass es häufig zu einer verstärkten Ekstroponierung des Zylinderepithels auf die Portio kommt. Die ektopische Zervixschleimhaut kann eine ausgeprägte deziduale Reaktion aufweisen [Schneider und Barnes 1981], sodass manchmal sowohl klinisch als auch zytologisch die DD zu Dysplasien, Carcinoma in situ oder endozervikalem Adenokarzinom sehr schwierig ist [Grab und Kreienberg 2002].
- Die klinische Beurteilung der Parametrien ist in der Schwangerschaft mit zunehmendem Gestationsalter erschwert.

Diagnostik Algorithmus zum Vorgehen bei path. Zervixbefunden in der Schwangerschaft ▶ Abb. 17.21.

- Bei jeder Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien eine Spekulumuntersuchung, eine zytologische Untersuchung der Ektozervix und des Zervikalkanals sowie eine Kolposkopie durchführen, möglichst im 1. Trimenon.
- Das Vorgehen bei auffälligen zytologischen und/oder kolposkopischen Befunden entspricht im Wesentlichen den Richtlinien außerhalb der Schwangerschaft.
- Kolposkopie: In der Schwangerschaft leichter, da die Transformationszone besser exponiert ist.
- Jeden auffälligen kolposkopischen Befund biopsieren. Hierbei beträgt die Treffsicherheit 99 %, Komplikationen treten < 1 % auf [Economos et al. 1993]: Blutungen aus der Biopsiestelle können meist durch Betupfen mit Policresulen (Alcoholyl-Konzentrat) oder durch eine Tamponade gestillt werden. In Einzelfällen ist eine Umstechung erforderlich.
- Endozervikale Kürettage: Wegen der Gefahr der Infektion und des Blasen-sprungs unterlassen
- Konisation:
 - Ausnahmefällen vorbehalten (bei Mikroinvasion und in Zweifelsfällen, wenn eine Invasion nicht auszuschließen ist, ▶ Abb. 17.21).
 - Bei Schwangeren treten gehäuft starke Blutungen auf, daher Eingriff evtl. mit totalem Muttermundverschluss kombinieren.
 - Bei bis zu 27 % Fehl- und Frühgeburten [Hannigan 1990]
- Biopsie eines kolposkopisch auffälligen Befundes:
 - Bei Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms weitere Diagnostik wie außerhalb der Schwangerschaft.
 - Bei Frühkarzinomen (T1a) die Tumorgöße durch Konisation exakt bestimmen.
 - Bei makroskopisch sichtbaren Tumoren genügt die Biopsie zur Diagnosestellung.
- Stadienbestimmung: Wie außerhalb der Schwangerschaft durch die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren feststellen, ob die Parametrien befallen sind. Die klinische Untersuchung ist in der Schwangerschaft, v. a. im 2. und 3. Trimenon, außerordentlich erschwert.
- Bildgebende Verfahren: MRT gegenüber der CT bevorzugen.



Das Tumorstadium wird in der Schwangerschaft klinisch häufig unterschätzt.

Therapie Erfolgt abhängig vom Tumorstadium.

Exspektatives Vorgehen

- Bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien und bei Carcinoma in situ wird heute ein exspektatives Vorgehen empfohlen [Woodrow et al. 1998].
- Vaginale Entbindung möglich
- Ther. der Wahl ist die Konisation 6 Wo. p. p. [Madeij 1996, Petru et al. 1998].
- Leichte und mittelschwere Dysplasien:
 - Können p. p. in Regression gehen → zytologische und kolposkopische Kontrolle 6 Wo. p. p. ausreichend
 - Risiko einer Progression in ein invasives Karzinom zu vernachlässigen [Patsner 1990]

! Dies gilt nicht für Risikogruppen (Rauchen, Immunsuppression, v. a. HIV-Infektion). Bei diesen Pat. ist eine rasche Progression zu befürchten. → Deshalb auch bei Grad-I- und -II-Dysplasien engmaschige zytologische und kolposkopische Kontrollen und ggf. mehrfache Biopsien im Schwangerschaftsverlauf erforderlich.

- Im Zweifelsfall oder bei V. a. Mikroinvasion Konisation während der Schwangerschaft durchführen.

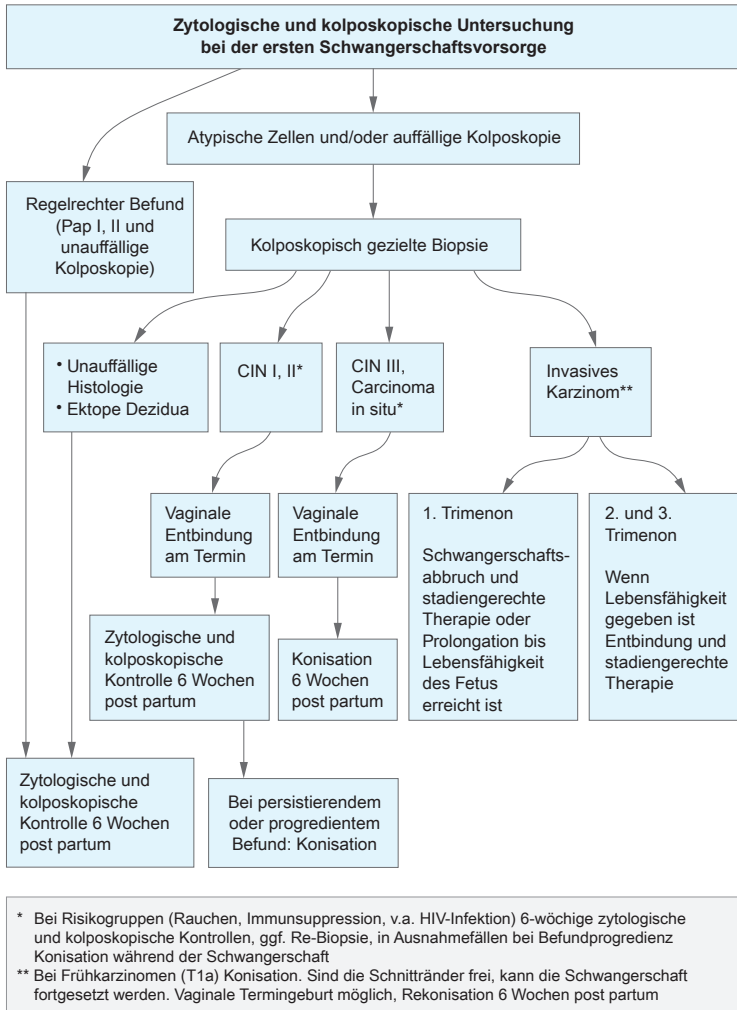


Abb. 17.21 Algorithmus zum Vorgehen bei path. Zervixbefunden in der Schwangerschaft [L157]

- **Carcinoma in situ:** außer bei Risikogruppen erst p. p. behandeln (► Abb. 17.21).
- **Frühkarzinome (T1a):**
 - Wie außerhalb der Schwangerschaft Konisation im Gesunden
 - Bei freien Schnitträndern im Konisat kann vaginal am Termin entbunden werden.
 - Engmaschige kolposkopische und zytologische Kontrolluntersuchungen in der Schwangerschaft obligat.
 - Empfehlenswert ist die Re-Konisation 6 Wo. p. p. [Connor 1998].
- **Tumorstadien T1b bis T2b:**
 - Wie außerhalb der Schwangerschaft Ther. der Wahl die Wertheim-Meigs-Radikaloperation [Method und Brost 1999; Van der Wange et al. 1995].
 - 1. Trimenon: Schwangerschaftsabbruch erwägen
 - Bei fortgeschrittener Schwangerschaft: Abwarten, bis der Fetus lebensfähig ist.
 - Bei hohem Risiko für Lymphknotenmetastasierung laparoskopisches Staging Lymphadenektomie [Alouini, Rida und Mathevet 2008]
 - Vaginale Entbindungen bergen das Risiko der Implantation von Tumorzellen in die Episiotomienarbe oder in einen Dammriss [Cliby, Dodson und Podratz 1994; Khalil et al. 1993] → nach Lungenreifebehandlung Sectio.
 - Die wesentlich verbesserten perinatalogischen Möglichkeiten lassen heute eine frühzeitige Ther. zu. Unter Abwägung der Risiken der Frühgeburtlichkeit wird die Sectio i. d. R. erst nach 28 SSW durchgeführt. Die erweiterte Hysterektomie und die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erfolgen in gleicher Sitzung [Monk und Montz 1992].
 - OP führt in diesen Stadien zu besseren Ergebnissen als die Bestrahlung [Lewandowsky et al., 1995].
- Bei weiter fortgeschrittenen Zervixkarzinomen wird die kombinierte Strahlenther., beginnend ab 3 Wo. p. p., empfohlen [Sood und Sorosky 1998].

Komplikationen Bedeutsame Komplikationen sind v. a. Aborte nach diagnostischen Eingriffen (Biopsien und Konisationen) in der Schwangerschaft. Tritt eine Schwangerschaft nach einer ausgedehnten Konisation auf, einen totalen Muttermundverschluss und ggf. eine Zerklage (► 21.2) erwägen.

Prognose

- **Zervixkarzinom:** Ob die Schwangerschaft zu einer Verschlechterung der Prognose führt, wird nicht einheitlich beurteilt. Baltzer und Mitarbeiter [1990] fanden in einem Kollektiv von 1.092 Patienten mit Zervixkarzinomen 40 schwangere Pat. Es zeigten sich zwar keine Unterschiede im Grading und in der Tumorstadiumsgeschwindigkeit, aber häufiger eine Haemangiosis carcinomatosa, v. a. im Wochenbett.
- Aufgrund der Schwangerschaftsvorsorge wird das Zervixkarzinom in günstigeren Stadien diagnostiziert als außerhalb der Schwangerschaft [Zemlickis et al. 1991].
- Die Überlebensrate wird durch die Schwangerschaft nicht beeinflusst [Duggan et al. 1993]. Im Stadium Ib beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Hysterektomie und Lymphonodektomie > 90 % [Magrina 1996].
- Das Abwarten bis zur Lebensfähigkeit des Fetus verschlechtert die Prognose nicht [Duggan et al. 1993, van Vliet et al. 1998].

- **Plattenepithelkarzinom:** Betrifft die Mehrheit der Pat., spricht auf die Ther. gleich an wie bei nicht schwangeren Frauen im gleichen Tumorstadium.
- **Adenokarzinome oder Mischformen:** Ein ungünstiger Einfluss der Schwangerschaft auf den Verlauf der Erkr. wird vermutet [Schweppe 1990]. Ein Vergleich von 24 Schwangeren und 408 nicht schwangeren Pat. zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied der Überlebensraten [Senekijan et al. 1986].

17.22 Sonografie bei „akutem Abdomen“

Heinrich-Otto Steitz

Ätiologie Zahlreiche abdominelle und teilweise auch nicht abdominelle Erkr. mit einer Schmerzprojektion in den Bauchraum.

Klinik Teils dramatisch!

- **Leitsymptome:** Akut einsetzende abdominelle Schmerzen, schweres subjektives Krankheitsgefühl, Dysfunktion des Gastrointestinaltraktes, dessen Funktionalität ursächlich oder reaktiv gestört sein kann.
- **Begleitsymptome:** häufig Brechreiz mit und ohne Erbrechen, Fieber sowie als Ausdruck einer Mitreaktion des zirkulatorischen Systems eine arterielle Hypotension mit Tachykardie und Eskalation bis zum Schock.
- **Befunde:** path. abdominelle Druckdolenz mit umschriebener oder generalisierter Abwehrspannung („Defense“) und einer path. veränderten Darmperistaltik.



Das klinische Bild ist immer ein Notfall mit der Symptomatik einer akuten abdominalen Erkr. und dem Potenzial einer vitalen Gefährdung.

Prognose Wird maßgeblich bestimmt durch eine stringente, jeden unnötigen Zeitverlust exkludierende Diagnostik und der unmittelbar konsekutiv abgeleiteten Ind. der adäquaten Therapiemaßnahmen.

Diagnostisches Vorgehen

- **Anamnese:** zentraler Ausgangspunkt der Diagnostik! Bei fehlender Kommunikationsfähigkeit Erhebung einer Fremdanamnese
- **Klinische Untersuchung:** Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation
- **Primäre apparative Diagnostik:** Sonografie, Röntgen-Übersichtsdiagnostik von Abdomen und Thorax, möglichst im Stehen, sonst in Linksseitenlage, Labordiagnostik, EKG, endoskopische Verfahren.

Häufig können Anamnese, klinische Untersuchung und apparative Primärdiagnostik bereits eine so eindeutige Befundkonstellation ergeben, dass eine klare Diagnose zugeordnet werden kann. Bei systematischer Nutzung der Ultraschalldiagnostik ist in etwa 60 % der Fälle eine eindeutige Diagnose möglich. Oft ist bereits auch ein Ausschluss sonografisch darstellbarer Befunde differenzialdiagnostisch weiterführend. Nur wenn bis zu diesem Zeitpunkt keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sind spezielle Laboruntersuchungen sowie ggf. eine CT oder MRT indiziert.



Kontrastmittelapplikationen und szintigrafische Verfahren sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Durchführung der Sonografie Generell erfordert die orientierende sonografische Exploration des Abdomen einen Schallkopf mit einer Sendefrequenz von 3,5 MHz. Praktisch bewährt haben sich besonders Schallköpfe mit konvexer Schallabstrahlung. Die Beurteilung der Darmpathologien erfordert obligatorisch den Einsatz eines hochauflösenden Schallkopfes mit einer Frequenz von mind. 5 MHz. Die Oberfläche des Scanners kann konvex oder auch linear sein. Um einen Wechsel des Schallkopfes während der Untersuchung vermeiden zu können, empfiehlt sich der Einsatz konvexer Multifrequenzschallköpfe, deren Frequenzband eine dynamische Anpassung der Sendefrequenz an die jeweilige Fragestellung ermöglicht. Trotz des meist bei der klinischen Untersuchung auffallenden Peritonismus ist die sonografische Exploration bei vorsichtig dosierter Kompression der Bauchwand und Anwendung eines subjektiv als angenehm empfundenen kühlen Ultraschallgels im Allgemeinen problemlos möglich.

17.22.1 Stellenwert der Sonografie

Hoher diagnostischer Stellenwert

- Hohe diagnostische Effizienz, die oft bereits unter synoptischer Bewertung von Anamnese, klinischer Untersuchung und Labordiagnostik eine eindeutige Diagnose gestattet.
- Hohe Verfügbarkeit, im Notfall ohne Transport oder Vorbereitung des Patienten „bedside“
- Unabhängig von der Bewusstseinslage durchführbar
- Bei Bedarf beliebig oft wiederholbar
- Die Sonografie ist sogar in den Fällen wertvoll, in denen sie letztlich keine Formulierung einer Diagnose zulässt, weil sie zumindest einen wichtigen Beitrag im Rahmen der Ausschlussdiagnostik liefern kann. Es hat sich daher bewährt, im Rahmen der Abklärung des akuten Abdomens grundsätzlich die Ultraschalldiagnostik zu implementieren. Dies begünstigt auch den notwendigen guten Trainingszustand des Untersuchers.

Sonografisch „blinde“ Krankheitsbilder In ► Tab. 17.61 sind Krankheitsbilder aufgelistet, die unter dem Bild eines akuten Abdomen auftreten, aber keinen charakteristischen sonografischen Befund zeigen. Die Sonografie trägt deshalb hier nicht zur Diagnosefindung bei. Trotzdem können nebenbefundlich sonografisch darstellbare Korrelate vorhanden sein, z. B. ein Pleuraerguss im Rahmen einer Pleuritis oder Aortenruptur.

Sonografisch erkennbare Krankheitsbilder Wenn das Bild des akuten Abdomens durch eine abdominelle oder retroperitoneale Erkr. induziert wird, ist meist die sonografische Darstellung möglich (► Tab. 17.62).

Die topografische Zuordnung der Schmerzen in den Ober-, Mittel- und Unterbauch ist häufig nicht möglich, da die Schmerzen häufig insbesondere bei fortgeschrittenen Befunden nicht auf eine Region des Abdomens beschränkt bleiben und das akute Abdomen eine Dynamik zeigt, in deren Verlauf die Schmerzlokalisation wandern kann. Ist eine Schmerzlokalisation möglich, v. a. in der frühen Phase einer Erkr., kann meist auf das ursächliche Krankheitsbild geschlossen werden. Mitberücksichtigt werden muss auch die Größenzunahme des Uterus in der Schwangerschaft, die zusätzlich zur Verlagerung von typischen Schmerzpunkten (Appendizitis) führen kann.

Tab. 17.61 Ursachen des akuten Abdomens ohne eindeutiges sonografisches Korrelat

Pulmonal	Basale Pneumonie, Pleuritis, Lungenembolie (▶ 17.3), Pneumothorax
Kardiovaskulär	Angina pectoris, Myokardinfarkt (▶ 17.6), Perikarditis, akute Herzinsuff., Aneurysma und/oder Dissektion mit/ohne Ruptur der thorakalen Aorta
Metabolisch	Akute intermittierende Porphyrie, Urämie, Hypertriglyzeridämie, Hämochromatose, Amyloidose
Endokrines System	Diabetes mellitus (Pseudoperitonitis diabetica), Hypoglykämie (▶ 17.4), Hyperparathyreoidismus, NNR-Insuff. (Addison-Krise)
Hämatopoetisches System	Leukosen, Sichelzellanämie, Hämophilie, hämolytische Krisen
Neurologisch	Diskusprolaps, Wirbelfraktur, Meningitis, Tabes dorsalis, Herpes zoster (▶ 18.1.1), Interkostalneuralgie
Infektionen	Typhus, Paratyphus, Herpes zoster (▶ 18.1.1), akutes rheumatisches Fieber, Tuberkulose, Malaria (▶ 18.3.1)
Intoxikation	Blei, Thallium, Arsen, Quecksilber
Autoimmunerkr.	Panarteriitis nodosa, SLE (▶ 17.19.3)
Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit	Entzugssymptomatik (▶ Kap. 3)

Tab. 17.62 Krankheitsbilder des akuten Abdomens mit sonografischem Korrelat

Schmerzlokalisation	Krankheitsbild	Sonografie
Mittleres Epigastrium	Refluxösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis	–
	Symptomatisches Ulcus ventriculi sive duodeni (mit Penetration oder Perforation)	+
	Akute Pankreatitis, akuter Schub einer chron. Pankreatitis	±
	Tumor oder Entzündung im Colon transversum	±
	Akute Appendizitis (Frühstadium, ▶ 17.15.1)	+
Rechter Oberbauch	Symptomatische Cholelithiasis (▶ 17.10.13)	++
	Choledocholithiasis (▶ 17.10.13)	++
	Akute Cholezystitis	++
	Gallenblasenempyem	++
	Gallenblasenperforation	++
	Symptomatisches Ulcus duodeni	–
	Akute Pankreatitis	±
	Subphrenischer Abszess rechts	++
	Leberabszess	++
	Echinokokkose	++
	Tumor oder Entzündung in oder nahe der re. Kolonflexur	±
	Akute Appendizitis (retrozökal hochgeschlagen, ▶ 17.15.1)	+
	Nephrolithiasis (▶ 17.9.6), Niereninfarkt, -ruptur rechts	+

Tab. 17.62 Krankheitsbilder des akuten Abdomens mit sonografischem Korrelat (Forts.)

Schmerz-lokalisierung	Krankheitsbild	Sonografie
Linker Oberbauch	Akute Pankreatitis	±
	Subphrenischer Abszess li.	++
	Milzinfarkt/-ruptur	+
	Nephrolithiasis (▶ 17.9.6), Niereninfarkt, -ruptur links	+
	Tumor oder Entzündung in oder nahe der li. Kolonflexur	+
	Magenperforation	+
Mittelbauch	Ileus (Dünn- und Dickdarm; ▶ 17.15.3)	+
	Invagination	++
	Angina abdominalis	-
	Mesenterialischämie, -infarkt	-
	Inkarzerierte Nabel-, Narbenhernie	++
	Enterokolitis	+
	Colitis ulcerosa (▶ 17.11)	+
	Penetrierendes/perforiertes Bauchaortenaneurysma	++
Rektusscheidenhämatom (Antikoagulanzen-ther.)	++	
Unterbauch	Ureterstein	++ (Nierenstauung)
	Adnexitis, Extrauterin-Gravidität (▶ Kap. 9), stielgedrehte Ovarialzyste, Follikelsprung	+
	Inkarzerierte Hernie (▶ 17.15.4)	++
	Akute Harnblasenabflussstörung	++
Rechter Unterbauch	Akute Appendizitis (▶ 17.15.1)	++
	Lymphadenitis mesenterialis	+
	Ileitis regionalis, Enteritis regionalis Crohn (▶ 17.11)	+
	Meckel-Divertikulitis	+
	Divertikulitis im Colon ascendens oder bei Elongation im Colon sigmoideum	++
	Zökumkarzinom mit Penetration/Perforation	+
Linker Unterbauch	Sigmadivertikulitis	++
	Sigmakarzinom mit Penetration/Perforation	+
Alle Quadranten/diffuse Peritonitis	Hohlorganperforation	+
	Pankreasruptur	+
	Hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis	+
	Infizierter Aszites	++
	Septisches Mehrorganversagen	-
	Infektion postop. /posttraumatisch	+

+ Sonografie leistet Beitrag zur Diagnosefindung

++ Mittels Sonografie ist eine Diagnosedstellung eindeutig möglich

- Sonografie leistet keinen Beitrag zur Diagnosefindung

17.22.2 Chirurgisch relevante Differenzialdiagnosen

Appendizitis

Sonografie Die Appendix sollte immer primär aus dem Längsschnitt über dem kaudalen Pol des Zökums entwickelt werden. Bei gezielter Kompression mit dem Schallkopf korrespondiert die Lokalisation mit dem Punctum maximum des Schmerzes.

- Path. kleine Kokarde im rechten Unterbauch:
 - Inhomogen echoarmes Lumen, begrenzt durch kräftigen echoreichen Reflex, der umgeben ist von einer echoarmen äußeren Schicht, die dem entzündlichen Wandödem entspricht (▶ Abb. 17.22 und ▶ Abb. 17.23).
 - Die Appendixkokarde ist gegenüber dem ebenfalls kokardenförmig dargestellten Ileum oder Zökum deutlich kleiner und nimmt nicht an der Peristaltik teil.
 - Durchmesser ≥ 9 mm: sicher path. vergrößert (normal: ≤ 6 mm)
- Teilweise lässt sich als Ursache der Entzündung ein intraluminaler Appendikolith darstellen.
- Je ausgeprägter die phlegmonöse oder gar ulzero-phlegmonöse Komponente der Entzündung ist, desto sicherer gelingt der sonografische Nachweis der Appendizitis.
- ! Katarrhalische Appendizitis: nativ sonomorphologisch nicht von der normalen Appendix abgrenzbar
- Fortgeschrittene Entzündung: Nachweis freier Flüssigkeit in der Umgebung der Appendix als Korrelat für das umgebende Exsudat (▶ Abb. 17.24) bzw. den ggf. vorhandenen perityphlitischen Abszess.

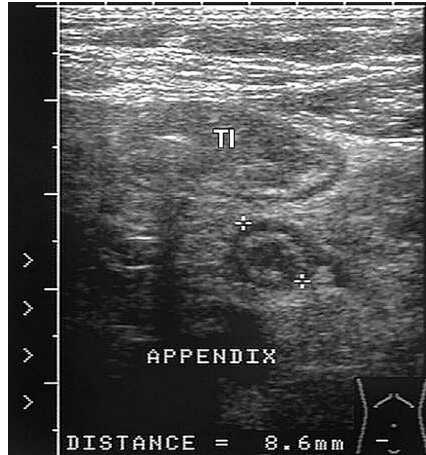


Abb. 17.22 Akute Appendizitis. Dorsal des terminalen Ileum (TI) ist die path. verdickte Kokarde der Appendix im Querschnitt zu erkennen. Der „Halo-Saum“ des echoreichen umgebenden Fettgewebes ist Folge der entzündlichen Reaktion im benachbarten Gewebe [M378]

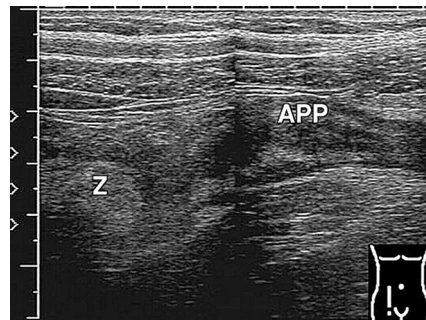


Abb. 17.23 Akute Appendizitis. Im Längsschnitt ist die aufgetriebene Basis der Appendix (APP) zu erkennen, die sich aus dem Zökum (Z) entwickelt. Bei der Fahndung nach der Appendix wird immer am kaudalen Zökalpol der Abgang der Appendix aufgesucht und dann der weitere Verlauf des Organs erarbeitet [M378]

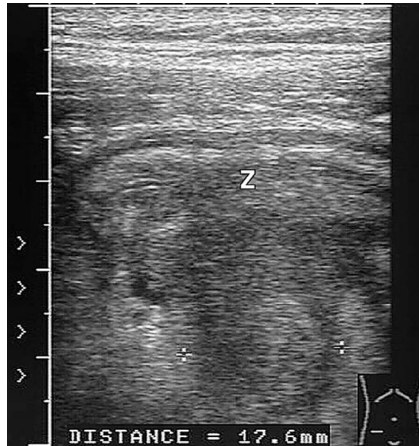


Abb. 17.24 Retrozökaler perityphlitischer Abszess. Dorsal des Zökums (Z) stellt sich inhomogen echoarm und -reich die Einschmelzung des Fettgewebes dar [M378]



Nachweis freier Flüssigkeit

- Häufig das erste und z. T. auch einzige sonografische Zeichen einer Appendizitis, v. a. bei atypischer Lokalisation (retrozökale Lokalisation, Verdrängung durch die Schwangerschaft)
- Da mit zunehmender Erfahrung und bei günstigen Untersuchungsbedingungen zunehmend die normale Appendix dargestellt wird, ist für die Diagnose die Synopse von klinischem, sonografischem und Laborbefund (Leukozytose, CRP) unerlässlich. So kann ein geringes Volumen freier intraabdominaler Flüssigkeit, z. B. in der Frühschwangerschaft, eine sehr gute somomorphologische Kontrastierung der blinden Appendix zur Folge haben, die dann nicht mit einer akuten Appendizitis verwechselt werden darf (▶ 17.15.1).

Lymphadenitis mesenterialis

Sonografie Im rechten Unterbauch vergrößerte, echoarm imponierende mesenteriale Lymphknoten. Ggf. freie Flüssigkeit. **Cave:** Fieber und Nachweis der Entzündungsparameter in der Laboruntersuchung erschweren die klinische DD zur Appendizitis erheblich.

Therapie Bei positivem Lymphknotennachweis und fehlendem Kokardenphänomenen der Appendix ist ein konservatives Vorgehen mit engmaschigen Verlaufskontrollen möglich. Sinnvoll ist eine stationäre Überwachung der Pat.

Meckel-Divertikulitis

- Kann klinisch, laborchemisch und sonografisch eine Appendizitis imitieren.
- Lagevarianten der Appendix verhindern eine eindeutige Differenzialdiagnose allein aufgrund der topografischen Lage des Meckel-Divertikels.
- Path. Kokarde im Organlängsschnitt untersuchen → Im Allgemeinen Entwicklung des Meckel-Divertikels aus dem Ileum nachweisbar (Appendix entwickelt sich aus dem Zöcum).



- Nachweis der Lagebeziehung bei schwerer phlegmonöser Appendizitis mitunter sehr schwierig.
- Die schwierige sonografische DD ist ohne ther. Konsequenz, da beide Erkr. op. saniert werden müssen.

Enteritis regionalis Crohn

Sonografie Im Querschnitt als Korkarde, klassisch im Bereich des terminalen Ileums. Das betroffene Segment hat meist eine Länge von mehreren Zentimetern.

- Echoarme Wandverdickung, z. T. > 10 mm (sonomorphologisch ähnlich der Kolitis)
 - ▶ Abb. 17.25)
- In der Umgebung des entzündeten Darmabschnitts inflammatorisch vergrößerte, meist relativ echogene Lymphknoten.

Komplikationen (Domäne der Sonografie): transmurale Fistel mit oder ohne Abszessbildung, regionales entzündliches Exsudat oder der entzündliche Konglomeratumor, in den die benachbarten Dünndarmschlingen bzw. das Zökum und Colon ascendens einbezogen sein können (erleichtern die sonografische Diagnose).

Invagination

Seltenes Krankheitsbild beim Erwachsenen (bei Kindern häufig als passagere ileokolische Intussuszeption). Meist nicht passagere, sondern persistierende Einstülpung benachbarter Dünndarmsegmente, v. a. im Zusammenhang mit einem Tumorleiden.

Sonografie

- Als Korrelat der Invagination Zwiebelschalen-(Zielscheiben- oder Bull-eye-)Phänomen (▶ Abb. 17.26)
- Bei persistierender Invagination: Wandödem (als echoarme



Abb. 17.25 Pseudomembranöse Kolitis. Die Wand ist massiv ödematös verdickt und daher gut echoarm darstellbar, während das echoreiche Lumen rerefiziert ist und kaum noch Gasartefakte die Untersuchung erschweren [F228-002]

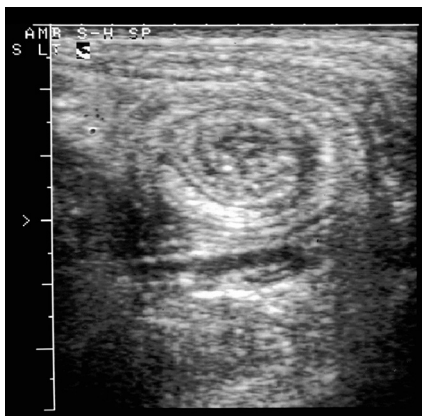


Abb. 17.26 Invagination des Ileum im rechten Unterbauch. Typisches „Zwiebelschalenphänomen“, bei Erwachsenen häufig bedingt durch eine peritoneale Manifestation eines metastasierten Tumorleidens. Der vorgeschaltete Darm stellt sich im Sinne des Ileus distendiert dar [T409]

Wandverdickung erkennbar), fehlende Peristaltik, lumenerweiterte vorgeschaltete Darmabschnitte mit Hyperperistaltik und Distension infolge der Obstruktion.

Leberhämatom und Leberperforation

In der Schwangerschaft kann es im Rahmen des HELLP-Sy. (▶ 17.2.2) zu spontanen Leberrupturen mit ausgeprägten subkapsulären Leberhämatomen kommen.

Sonografie

- Das subkapsuläre Leberhämatom stellt sich abhängig von der Manifestationsdauer als echoarme oder zunehmend inhomogene Raumforderung mit Verdrängungseffekt der intrahepatischen benachbarten Strukturen dar (▶ Abb. 17.27). Je nach Ausdehnung des Hämatoms besteht ein mehr oder weniger ausgeprägtes, relatives distales Schallverstärkungsphänomen.
- Bei der Leberperforation wird zusätzlich zum Leberhämatom (s. o.) intraabdominelle freie Flüssigkeit (echoarm irregulär, nicht nur in Umgebung der Leber) nachgewiesen.

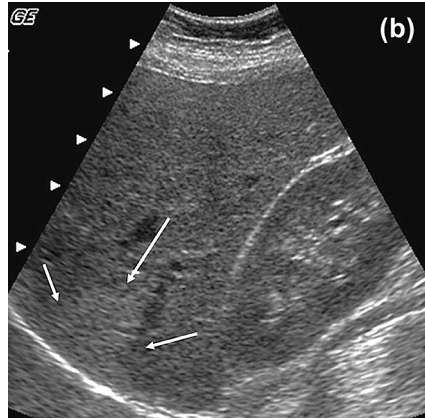


Abb. 17.27 HELLP-Sy. Bei ausgeprägtem Schmerz im rechten Oberbauch ist im rechtslateralen Längsschnitt subdiaphragmal eine echoreiche Raumforderung abgrenzbar [F284-001]

Leberabszess

Sonografie Stellt sich sonografisch je nach Zusammensetzung, Ursache sowie Keimbefestigung echoarm, inhomogen oder auch partiell echoreich dar:

- Bei Besiedlung mit gasbildenden Keimen echoreiche und schallschattenproduzierende Einzelreflexe (▶ Abb. 17.28)
- Je liquider der Prozess, desto deutlicher ist distal eine relative Schallverstärkung nachzuweisen.
- Je ausgeprägter die Gasbildung, desto mehr wird die Schallverstärkung durch Gasartefakte überlagert.

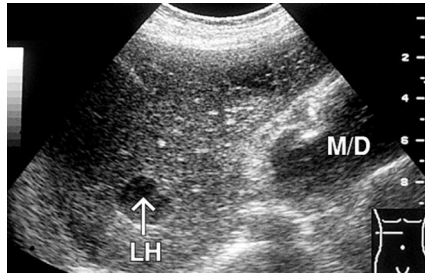


Abb. 17.28 Leberabszess. Scharf begrenzter, inhomogener echoarmer Leberherd (LH), in diesem Schnitt ohne erkennbare relative distale Schallverstärkung. Medial ist der Magen-Darmtrakt (M/D) angeschnitten [M379]

Therapie Diagnose und Ther. erfolgen in einer Sitzung. Bei sonografischem Nachweis eines Abszesses grundsätzlich in derselben Sitzung ultraschallgezielte diagnostische und ggf. ther. Punktion (solitäre Abszesse bis max. 100 ml Evakuierung) oder Platzierung eines perkutan eingebrachten Saug-/Spülkathetersystems (PCD).

Cholezystolithiasis

Sonografie

- **Konkremente:** lagevariable Raumforderungen in der Gallenblase. Verursachen je nach chemischer Zusammensetzung (Kalzifizierungsgrad) das Phänomen der distalen Schallauslöschung.
 - Bei starker Kalzifizierung ist die Steinmorphologie evtl. nicht mehr erkennbar, sondern nur ein echoreicher Eintrittsreflex sowie direkt von dort ausgehend die distale Schallauslöschung (▶ Abb. 17.29).
 - Nicht kalzifizierte Konkreme sind morphologisch vollständig darstellbar. Ggf. ist eine Abgrenzung zu Gallenblasenwandpolypen oder -karzinomen durch Prüfung der Lagevariabilität notwendig. Gallenblasentumoren verursachen aber üblicherweise kein akutes Abdomen, kleine Konkreme können bei infundibulumnaher Lokalisation Koliken induzieren.
- **Sludge:** Auch wenn in der Gallenblase nur Sludge darstellbar ist, können kleine kristalline Konkreme enthalten sein, die evtl. bei Inkrustierung im Infundibulum oder Gallengangsystem kolikartige Schmerzen verursachen (v. a. wenn sich, ausgehend vom dargestellten Sludge, kleine scharfe Schallschatten darstellen lassen, die verkalkte Konkreme im Sludge reflektieren).
- **Tonnenstein:** Bei einem die Gallenblase weitgehend oder vollständig ausfüllenden verkalkten Tonnenstein kann das Organ selbst nicht mehr darstellbar sein. In Projektion auf das Gallenblasenlager findet sich dann nur ein die Größe des Tonnensteins reflektierender, meist bogenförmig aufgespannter Eintrittsreflex mit kräftiger distaler Schallauslöschung.

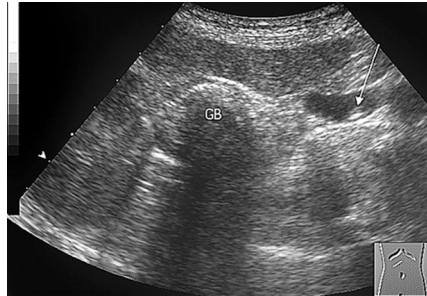


Abb. 17.29 Cholezystolithiasis. Der Tonnenstein füllt die Gallenblase (GB) fast vollständig aus, sodass praktisch kein Lumen mehr abgrenzbar ist und nur die schallkopfnahе sichelförmige Kontur des verkalkten Konkrementes sowie die dahinter erkennbare, als Folge der Totalreflexion der Schallwellen entstehende distale Schallauslöschung zu erkennen ist. Nebenbefundlich zeigt der Pfeil einen Thrombus in der Vena cava inferior [M392]

Komplikationen

- **Mirizzi-Sy.:** Entzündung der steingefüllten Gallenblase verursacht im Bereich des Infundibulum eine Schwellung des Organs mit Druck auf das benachbarte Gallengangsystem → Ductus hepaticus communis wird eingengt und sein Abfluss behindert → extra- und intrahepatische Cholestase.
- **Cholestase** auch Folge der Choledocholithiasis. Die cholangiolären Konkreme können sehr klein und dann schwer darstellbar sein, wohingegen größere Steine mit einem Durchmesser > 3 mm, v. a. bei Verkalkung, leicht sonografisch im Verlauf des Ductus hepatocholedochus, auch in seinem intrapankreatischen Anteil erkennbar sind. Lediglich die häufigste klinische Lokalisation der Konkreme direkt präpapillär kann für die Bildgebung problematisch sein.

Kalkulöse Cholezystitis

Sonografie

- Wandverdickung der Gallenblase auf > 3 mm
- Bei zunehmender Schwere der Entzündung immer deutlicher erkennbares Phänomen der Dreischichtung (echoreich, -arm, -reich). **Cave:** Bei fehlendem Murphy-Zeichen (Peritonismus unter dem rechten Rippenbogen direkt über der Gallenblase, insbesondere bei Inspiration) und Z. n. Nahrungsaufnahme in den letzten 2 h muss an eine normale postprandiale Kontraktion der Gallenblase und daraus resultierende Dreischichtung gedacht werden!
- Perivesikales Ödem im Vollbild der Cholezystitis zwischen Leber und Gallenblasenwand als mehr oder weniger kräftiger, echoarmer Saum in Projektion auf das benachbarte Leberparenchym
- Irreguläre Flüssigkeit perivesikal zwischen Leber und Gallenblase ist ein Hinweis auf eine mögliche gedeckte Perforation der Gallenblase. Freie Flüssigkeit perivesikal und insbesondere auch subhepatisch ist als peritonitisches Exsudat zu bewerten, kann aber auch auf eine Perforation der Gallenblase hinweisen. **Cave:** Bei Aszites bzw. freier Flüssigkeit (z. B. Blut) in der Umgebung der Gallenblasenwand kann eine entzündliche Wandverdickung vorgetäuscht werden! Abgrenzbar ist dieses Artefakt durch Analyse des Abschnittes der Gallenblasenwand, der direkt an die Leber grenzt und in diesen Fällen die reale Wanddicke darstellt.
- **Gallenblasenempyem:**
 - Gallenblasenwand zunehmend verdickt und im fortgeschrittenen Bild geschichtet
 - Ein äußerer und ein innerer echoreicher Saum umgeben den zentralen echoarmen Anteil (Halo-Phänomen). Der echoarme Anteil reflektiert die ödematös aufgetriebene Gallenblasenwand. Die echoreichen Randsäume reflektieren die Artefakte am Übertritt der Schallwellen von der Gallenblase zum Gallenblasenlumen bzw. von der Gallenblasenwand zur Umgebung der Gallenblase.
 - Die geschichtete Wand zeigt bei weiterem Fortschreiten eine v. a. umschriebene Ausdünnung. → Sicherer Hinweis auf eine drohende Perforation.

Akalkulöse Cholezystitis

Eine akalkulöse Cholezystitis entsteht als entzündliche Komplikation, z. B. im Rahmen eines Entzündungs- oder Schockgeschehens.

Sonografie Die steinfreie Gallenblase zeigt eine verdickte, im Vollbild dreischichtige Wand (▶ Abb. 17.30).

Therapie In derselben Sitzung kann nach der Diagnosestellung die Ther. durch eine sonografisch kontrollierte perkutane transhepatische Drainage der Gallenblase erfolgen. Alternativ kann die Cholezystektomie laparoskopisch oder

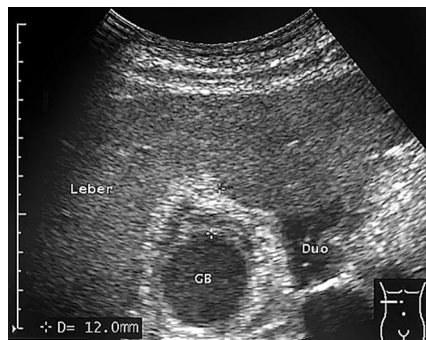


Abb. 17.30 Akute akalkulöse Cholezystitis. Die dreischichtig dargestellte Wand der Gallenblase (GB) ist erheblich verdickt (hier 12 mm). Ein Konkrement ist nicht auffindbar. Das Duodenum (DUO) ist reflektorisch aton und mit Flüssigkeit gefüllt [M392]

offen zur Sanierung des entzündlichen Fokus vorteilhaft sein, da hierbei die Möglichkeit der Peritoneallavage besteht. Das Vorgehen wird wesentlich durch den Zustand der Pat. und der Schwangerschaft bestimmt. Eine spätere op. Cholezystektomie nach primärer transhepatischer Gallenblasendrainage ist im Allgemeinen nicht erforderlich (► 17.15.2).

Akute Pankreatitis

Sonografie Frühstadium sonografisch „blind“ (Diagnose durch typische Amylasämie und Lipasämie in Verbindung mit einer Leukozytose und dem laborchemischen Anstieg des C-reaktiven Proteins). Im Verlauf (Veränderungen sonografisch gut erkennbar):

- **Ödematöse Pankreatitis:** Ab dem 3. Tag deutliche ödematöse Organschwellung. Das Pankreas wird echoärmer und die Kontur geglättet (► Abb. 17.31). Nachweis von peripankreatischem Sekret, v. a. in der Bursa omentalis.



Abb. 17.31 Akute nekrotisierende Pankreatitis. Weitgehende Aufhebung der Kontur des Pankreas Kopfes, der von echoarmen Nekrosestraßen (x x) retroperitoneal und intraperitoneal umgeben ist. Im Oberbauchquerschnitt sind die Gefäße Aorta (AO) und Arteria mesenterica superior (AMS) die gut erkennbaren anatomischen Leitstrukturen, während das Pankreas je nach Stadium der Erkr. zunehmend schwer abgrenzbar ist. Retrogastrale Flüssigkeit (A) in der Bursa omentalis wirkt als zusätzliches „Schallfenster“ [M386]

✓ Obwohl ein engmaschiges bildgebendes Monitoring des Pankreas wünschenswert ist, kann die Sonografie nur in bis zu 60 % den Übergang der ödematösen in die hämorrhagisch nekrotisierende Form der akuten Pankreatitis abbilden, da mit zunehmender Entzündungsdauer eine reflektorische Paralyse des Darms einsetzt und die Gasüberlagerung die Beurteilung des Pankreas zunehmend erschwert.

- **Hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis.** Wenn eine sonografische Beurteilung möglich ist:
 - Darstellung eines entzündlichen Exsudats in der Umgebung des Pankreas, das seinerseits häufig kaum noch morphologisch abgrenzbar ist
 - Echoarme Nekrosestraßen können dann retrokolisch darstellbar sein (Ausmaß und genaue Ausbreitung wegen der Gasüberlagerung meist unterschätzt).
 - Neben dem systematischen Monitoring der Laborparameter muss bei der Überwachung der Pat. die bildgebende Diagnostik den Übergang von der ödematösen zur hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis erfassen.

✓ Die Defizite der Sonografie als Folge des begleitenden paralytischen Ileus machen prinzipiell den Einsatz des CT erforderlich, um den Zeitpunkt der OP zu definieren, bei der Nekrosen ausgeräumt werden und ein geschlossenes Spülsystem eingebracht wird. Da jedoch nur das kontrastmittelverstärkte CT diagnostisch wertvoll ist und ggf. wiederholt eingesetzt werden müsste, wird in der Schwangerschaft die Ind. zur op. Exploration eher großzügig gestellt werden müssen.

Chronische Pankreatitis

Sonografie Bietet v. a. in der Phase der rezidivierenden akuten Schübe häufig ein buntes, teilweise schwer verständliches Bild (▶ Abb. 17.32):

- Parenchym: Infolge des progredienten bindegewebigen Umbaus echogen und zunehmend rarefiziert
- Ductus pancreaticus: Glatt oder lakunenartig („Chain-of-lakes-Phänomen“) erweitert mit einem Kaliber bis ≥ 1 cm
- Verkalkungen im umgebenden Gewebe (Eintrittsreflex und distale Schallauslöschung) → können die Interpretation zusätzlich erschweren.

Komplikationen Bei chron.-rezidivierender Pankreatitis teils imposante Pseudozysten, v. a. im Pankreasschwanz (zentral echofrei, bei Kammerung septiert, ohne Randsaum, mit ausgeprägter distaler Schallverstärkung).



Abb. 17.32 Akuter Schub einer chron.-rezidivierenden Pankreatitis. Im Oberbauchquerschnitt stellt sich das Organ infolge beginnender Nekrotisierung echoarm vergrößert dar. Der Ductus wirsungianus ist hier nur diskret erweitert, die Vena lienalis zeigt unregelmäßig echoreich abgrenzbare Thromben nahe des Confluentia venosum, der Einmündung in die Vena mesenterica superior [G454]

Nephrolithiasis

Sonografie Sonografisch meist unspektakulär:

- Harte echoreiche Eintrittsechos mit distaler Schallauslöschung unabhängig vom Ausmaß der Kalzifizierung
- Bei kleineren Konkrementen z. T. nur distale Schallauslöschungsphänomene ohne einen Eintrittsreflex erkennbar.
- Große Konkreme sind im Pylon und am Übertritt zum Ureter darstellbar mit der postobstruktiven Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems.

Hydronephrose

Ätiologie Entsteht bei einem Abflusshindernis der ableitenden Harnwege:

- Intraluminal: Ursachen: Konkreme, Tumoren, Ureterstenosen, Blutungen
- Extraluminal: Verlegung des Abflusssystems.

Sonografie Der Parenchym-Pylon-Index verschiebt sich zugunsten des Nierenbeckens, das echoarm aufgestaut zur Darstellung kommt. Stadien:

- Stadium I: erweitertes echofreies Nierenbecken bei normal breitem Parenchymsaum
- Stadium II: zunehmende Dilatation des Pylons und des Nierenbeckenkelchsystems, Parenchymsaum verschmälert, gestauter Ureter kann darstellbar sein.
- Stadium III: Verplumpung des Kelchsystems, zunehmende Erweiterung des Nierenbeckens (▶ Abb. 17.33), Parenchym nur noch sehr schmal
- Stadium IV: hydronephrotische Sackniere mit vollständigem Parenchymschwund.

Inkarzerierte Nabel- oder Narbenhernie

Sonografie Sonografisch in Ergänzung zur klinischen Diagnostik leicht darstellbar. Die Lücke in der Bauchwand ist als Unterbrechung in der Schicht der inneren Faszie

und ggf. der Bauchwandmuskulatur meist schon ohne Provokationstest zu erkennen. Der Bruchinhalt (entzündliches Exsudat, ggf. Anteile des Omentum majus oder Darmschlingen) ist meist gut zu differenzieren.

- Grundsätzlich mit Valsalva-Pressmanöver eine Vorwölbung des Bruchinhalts über das Niveau der Faszie prüfen

! Bei inkarzerierten Hernien ist meist ohne Pressversuch bereits die Herniation zu erkennen (▶ Abb. 17.34). Der sehr schmerzhafte Pressversuch führt dann zu keiner weiteren Vorwölbung des Bruchinhalts.

Divertikulitis

Sonografie

- **Kolitis:** Dickdarm langstreckig wandverdickt
- **Divertikulitis:** Während das gesunde Kolon sonografisch kaum darstellbar ist (Gasüberlagerung), stellt sich das entzündete Kolon segmental infolge der Ödembildung in der Wand, im Mesokolon und in den Appendices epiploicae bei simultaner Lumenreduktion und vermindertem intraluminalen Gasgehalt gut kontrastiert dar.
 - Das betroffene Kolonsegment ist meist etwa 10 cm lang und hat ein Kaliber („Targetphänomen“) von etwa 4–5 cm.
 - Das Lumen der entzündeten Abschnitte ist deutlich verengt.
 - Endoluminal oft kräftige Gasreflexe, fixiert ohne Beteiligung an der segmental spärlichen Peristaltik (▶ Abb. 17.35). Reflexe korrelieren mit der intradivertikulären Gasansammlung.
 - Evtl. inkarzerierte Kotsteine



Abb. 17.33 Hydronephrose Grad II. Dilatation des Pyelons, Verplumpung des Kelchsystems aber noch keine Verschmälерung des Rindenparenchyms [M389]



Abb. 17.34 Inkarzerierte Nabelhernie. Querschnitt mit Darstellung der nicht reponiblen Herniation über das Faszieniveau. Das prolabierte Fettgewebe des Omentum majus ist als Folge der Strangulation inflammatorisch verändert und daher echoreich dargestellt [E833]



Abb. 17.35 Sigmadivertikulitis mit gedeckter Perforation [T405]

- Die Kolonwand ist in der Divertikulitis inflammatorisch ödematös auf 5–10 mm verdickt. Ein echoreicher Randsaum („Halo-Zeichen“) mit einer Breite von etwa 2–3 mm kommt als Ausdruck der Peridivertikulitis bei etwa 40 % der Patienten zur Darstellung.



Indikation der Sonografie bei Divertikulitis

- Sensitivität für den Nachweis der Divertikulitis mittels Sonografie 80 %
- Abgrenzung einer blanden Divertikulitis mit Peridivertikulitis von einer komplizierten Entzündung mit gedeckter oder offener Perforation: Komplikation meist gut darstellbar, v. a. bei gedeckter Perforation zwischen Kolon und Bauchwand bzw. zwischen Kolon und Harnblase.
- Auch der durch einen entzündlichen Konglomerattumor aus herangezogenen Dünndarmschlingen abgegrenzte perikolische, in den Douglas-Raum reichende Abszess ist häufig gut darstellbar.
- Die freie Perforation kann bei freiem entzündlichem Exsudat dargestellt werden.

Peritonitis

Sonografie

- **Generalisierte Peritonitis:** Bei entsprechender klinischer Symptomatik und Konstellation der Laborbefunde sonografisch nachweisbar, sobald sich diffus peritonitisches Exsudat in ausreichender Menge intraabdominell findet (► Abb. 17.36).
- **Zunehmende Chronifizierung:** Verdickung aller darstellbaren Darmwandabschnitte.



Die Peritonitis geht mit einer progredienten Paralyse des Darms einher, die infolge von Gasüberlagerung die sonografische Exploration zunehmend erschwert.

- Freies Exsudat bei fehlendem Keimnachweis und klinischem V. a. eine diffuse Peritonitis durch eine sonografisch gestützte Punktion asservieren und mikrobiologisch untersuchen
- **Hohlorganperforation:** Eine der möglichen Ursachen für die Entwicklung der diffusen Peritonitis. Nachweis von freiem Gas ist weitaus problematischer als der Nachweis freier Flüssigkeit. Die Abgrenzung gegenüber Darmgasen ist über den Darmschlingen nur schwer möglich. Ein sicherer Nachweis von freiem Gas gelingt nur dann, wenn sich Gasreflexe oder auf Gas zurückzuführende Artefakte wie die Wiederholungsechos (Reverberationen) zwischen Leber und Zwerchfell bzw. zwischen Milz und Zwerchfell im Subphrenium nachweisen lassen.

Ileus



Ist immer Teil des Symptomenkomplexes des akuten Abdomens (► 17.15.3).

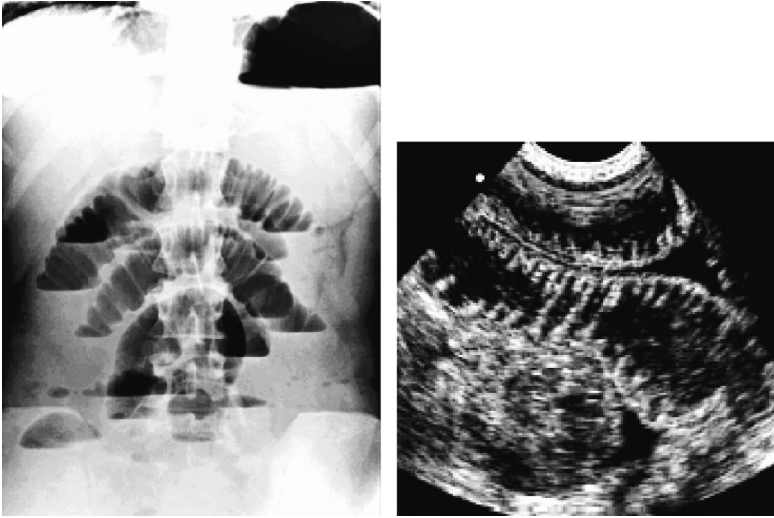


Abb. 17.36 Mechanischer Ileus [M412]

Sonografie Der mechanische Ileus kann sonografisch gut diagnostiziert werden (► Abb. 17.36). Häufig kann der Ort der Obstruktion sonografisch nachgewiesen werden. Verdickte Wand im vor dem Hindernis liegenden Darmsegment sowie Hyperperistaltik des Darms.

- Wandödem in dem vor das Hindernis geschalteten Darmabschnitt, das umso ausgeprägter ist, je länger der Ileuszustand dauert. Dann ist der wandverdickte Darm gut gegenüber dem nicht wandverdickten, der Obstruktion nachgeschalteten „Hungerdarm“ abzugrenzen.
- Weitere sonografische Zeichen: zunehmende Distension der flüssigkeitsgefüllten Darmschlingen, ggf. „Klaviertasten-Phänomen“ als Korrelat der ödematösen Kerckring-Falten (erscheint bei tangenalem Anschnitt der Darmschlinge als „Leiter-Phänomen“), Pendelperistaltik vor dem Hindernis. Cave: Auch für diese zunächst gut erkennbaren Phänomene gilt, dass mit zunehmendem Übergang des mechanisch obstruktiven Ileus in den paralytischen Ileus die sonografische Exploration schwieriger wird und letztlich durch andere bildgebende Verfahren ersetzt werden muss.

✓ Beim **paralytischem Ileus** ist die Sonografie infolge der Gasüberlagerung durch die zunehmende Paralyse erschwert und schließlich unmöglich, sodass eine Schnittbild-diagnostik nur noch mit CT oder MRT möglich ist. In der Schwangerschaft sollte das MRT eingesetzt und nur bei hohem Zeitdruck auf das CT ausgewichen werden. Da nur das kontrastmittelverstärkte CT/MRT diagnostisch weiterführend ist und der Übergang in den paralytischen Ileus ein Spätstadium des akuten Abdomens ist, wird die Ind. zur op. Exploration in der Schwangerschaft eher großzügig zu stellen sein.

Relevante darmpathologische Befunde

- Dünndarmdistension > 3 cm
- Dick Darmdistension > 5 cm
- Darmwandverdickung > 5 mm
- Propulsive Peristaltik bei inkomplettem und eine Pendelperistaltik bei komplettem mechanischem Ileus
- Freie, periintestinale liquide Kollektion
- Bei segmentalem Charakter der Befunde kann die Ind. zu einer Laparotomie unter Notfallbedingungen nach Heistermann mit folgendem positivem Vorhersagewert (pV+) abgeleitet werden:
 - 1 Darmpathologie → pV+ 11 %
 - 2 Darmpathologien → pV+ 26 %
 - > 2 Darmpathologien → pV+ 100 %.

Literatur

- Abas MN et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6): 1272–1279.
- Abramson D, Jankelson IR, Milner LR. Pregnancy in idiopathic ulcerative colitis. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 121–129.
- Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985; 66(6): 762–768.
- ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167.
- ACOG. Techn Bull 2000 Diabetes and pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 48: 331–339.
- Adler-Ganal S. Mammakarzinom in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Kreienberg R, Möbus V, Alt D (Hrsg). *Management des Mammakarzinoms*. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
- Agret F et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 509–513.
- Akolekar R et al. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8–15.
- Al Fares SI, Jones SV, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(3): 197–206.
- Allen DG et al. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 408.
- Al-Mulhim AA. Acute appendicitis in pregnancy. *Int Surg* 1996; 81: 295–297.
- Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 472–7.
- Alstead E. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 455–459.
- Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159–161.
- Alvarez L et al. An unusual cause of nephrotic syndrome and hypertension in a young woman. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2026–2029.
- Amant F et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2532–2539.
- Asbjörnsdóttir B et al. Impact of restricted maternal weight gain on fetal growth and perinatal morbidity in obese women with type 2 diabetes. *JAMA* 2014; 311(15): 1536–46.

- Augustin G, Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 4–12. Review.
- Augustin G et al. Abdominal hernias in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 203–211. Review.
- Aune D et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 16: 1536–46.
- Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260–279.
- Azim HA Jr et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74–83.
- Bacq Y et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492–1501.
- Baglin T et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
- Baillie J et al. Endoscopic management of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 1–4.
- Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987–994.
- Baley JE, Schacter BZ. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *J Immunol* 1985; 134: 3042–3048.
- Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(3): 236–240.
- Barnavon Y, Wallack MK. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surgery Gynecol Obstet* 1990; 171: 347–52.
- Barone JE, Bears S, Chen S. Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg* 1999; 232–236.
- Battaloglu E et al. Epidemiology and outcomes of pregnancy and obstetric complications in trauma in the United Kingdom. *Injury* 2015 Aug 22. pii: S0020–1383(15)00501-X.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641–1657.
- Bayer EM et al. Autoimmune Lebererkrankungen. Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 19–30.
- Becker I, Woodley SJ, Stringer MD. The adult human pubic symphysis: a systematic review *J Anat* 2010; 217(5): 475–487.
- Behtash N et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature: *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 3.
- Bell R et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012 Feb 8.
- Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia – prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Int Med* 2012; 23: 529–533.
- Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 413–317.
- Bergauer F. Nierentransplantation und Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2004; 37: 435–442.
- Berger T, Brezinka C, Luef G (Hrsg.). Neurologische Erkrankungen in der Schwangerschaft. Springer Verlag; 2006.
- Bergmann F, Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy – an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 795–802.
- Bergmann RL et al. Diagnostik und Behandlung der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: 682–686.
- Bernik SF et al. Carcinoma of the breast during pregnancy: a review and update on treatment options. *Surg Oncol* 1998; 7: 45–49.
- Best W et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *J Gastroenterol* 1978; 439–444.
- Birchall J et al. European collaborative study of the antenatal management of foeto-maternal alloimmune thrombozytopenia. *Br J Haematol* 2003; 122: 275–288.

- Bithell JF, Draper GJ, Gorbach PD. Association between malignant disease in children and maternal virus infections during pregnancy. *Br J Prev Soc Med* 1973; 27: 68.
- Black MM. Dermatoses of pregnancy: new developments. *J Dermatol* 2001; 28(11): 635–637.
- Blakely LJ et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100: 465–469.
- Blume C et al. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 222–227.
- Bogaerts A et al. Weight loss in obese pregnant women and risk for adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2015; 125(3): 566–575.
- Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918–1922.
- Brecher A et al. Perinatal mortality in diabetic patients undergoing antepartum fetal evaluation: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 423–427.
- Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 339–347.
- Breymann C et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gyn Obstet* 2010; 282: 577–80.
- Brill-Edwards P et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–1444.
- Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol* 2002; 1: 20–28.
- Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 121–132.
- Brockington IF. *Motherhood and mental health*. Oxford University Press; 1996.
- Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med* 1997; 16(7): 447–52; quiz 453–4.
- Buch KE, Tabrizian P, Divino CM. Management of hernias in pregnancy. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 539–542.
- Bujold E et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414.
- Buller RE et al. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 78: 887–890.
- Bulmer R, Hancock KW. Depletion of circulating T lymphocytes in pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1977; 28: 302–305.
- Bung P et al. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991; 40: 182–185.
- Burlew BS. Managing the pregnant patient with heart disease. *Clin Cardiol* 1990; 13: 757–762.
- Bush MC et al. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 237–241.
- Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2353–2361.
- Cardonick EH et al. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapeutic-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 658.e1–8.
- Cardoso F et al. The European Society of Breast Cancer Specialists: recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355–3377.
- Carillo JF et al. Accuracy of combined clinical findings and fine needle aspiration cytology for the diagnosis in palpable breast tumors. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 333–339.

- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (Suppl 5): V1–16.
- Castiglione F et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 199–204.
- Catalano PM et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? *AJOG* 2014; 211(2) 137.e1–137.e7.
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–196.
- Chardonens X, Jeannot M. Lymphocyte-mediated cytotoxicity and humoral antibodies in human pregnancy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980; 61: 467–471.
- Chew E et al. Metabolic control and progression of retinopathy: the diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 1995; 18: 631–637.
- Chien PF et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 2000; 107: 196–208.
- Chung TK et al. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med* 2001; 63: 830–834.
- Clark SM, Dutta E, Hankins GD. The outpatient management and special considerations of nausea and vomiting in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014; 38(8): 496–502.
- Cliby WA, Dodson MK, Podratz KC. Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 179.
- Cnattingius S et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309(22): 2362–70.
- Cohen JM et al. Influence of ultrasound-to-delivery interval and maternal-fetal characteristics on validity of estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(4): 434–41.
- Cohen LS et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–150.
- Connolly MM, Unti JA, Nora PF. Bowel obstruction in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 101–113.
- Cornelissen M et al. Supplements of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevent neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, 168: 884–888.
- Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999; 178: 545–548.
- Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 214.e1–6.
- Cundy T, Gamble G, Townend K. Type II diabetes mellitus in pregnancy was associated with greater perinatal mortality than type I diabetes in pregnancy or gestational diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 33–39.
- Cunningham FG et al. *Williams Obstetrics*, 20th Ed. 57: Neoplastic Diseases. Stamford: Appleton & Lange; 1997: 1281.
- Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5): 1001–7.
- Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008; 196: 599–608. Review.
- Davison JM, Bailey D. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 227–233.
- Degli Esposti S. Pregnancy in patients with advanced chronic liver disease. *Clinical Liver Disease* 2014; 3: 62–68.
- Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital Durban. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 953–958.
- Desting C, Intraphuvasak J. Mammakarzinom in der Schwangerschaft. *Gynäkologie* 2004; 6: 500–506.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Registernr. 055–002. 2014.

- Deutsche Diabetesgesellschaft. Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. AWMF-Registernr. 057/023. 2014.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes. AWMF-Registernr. Nr. 057/008. 2011.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), et al. Betreuung Neugeborener diabetischer Mütter. AWMF-Registernr. 024/006. 2010.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin. Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernr. Nr. 065/002. 2015.
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 871–930.
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 320–334.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Registernr. 015/018. 2014.
- Dgani R et al. Ovarian carcinoma during pregnancy: A study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 326–331.
- Diethelm L, Xu H. Diagnostic imaging of the lung during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 36–55.
- Dietrich CS 3rd, Hill CC, Hueman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 403–419. Review.
- Dietz PM et al. Population-based assessment of the risk of primary cesarean delivery due to excess prepregnancy weight among nulliparous women delivering term infants. *Matern Child Health J* 2005; 9(3): 237–44.
- Ditto A et al. Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 232–236.
- Dixon PH et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 76–84.
- Doll RC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2058–2064.
- Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641–648.
- Doveren RFC, Block R. Tuberculosis and pregnancy: a provincial study (1990–1996). *Neth J Med* 1998; 52: 100–106.
- Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 131–137.
- Duerr RH. Genetics of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2: 48–60.
- Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 358–367.
- Duggan B et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 598–602.
- Duley L. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.
- Economos K et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 145: 915–918.
- Edelstein PH, Meyer RD. Legionnaires' disease. A review. *Chest* 1984; 85: 114–120.
- Elledge RM et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499–2506.

- Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997; 15(1): 35–43.
- Espinoza JP et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol* 2013; 6(1): e15–e21.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3–22.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671–685.
- Fadda G et al. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51.
- Farahmand SM et al. Case report of ovarian endodermal sinus tumor associated with pregnancy: Review of the literature. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 156–160.
- Faridi A, Rath W. Differentialdiagnose des HELLP-Syndroms. *Z Geburtsh Neonatol* 1996; 200: 88–95.
- Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 998–1.001.
- Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2014 Mar 19; 2014. pii: 1405.
- Field NT, Piper JM, Langer O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 1995; 86(1): 102–7.
- Fischer T et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am J Transplantation* 2005; 5(11): 2732–2739.
- Fischer T, Langenfeld M. Nachbetreuung von Präeklampsie-Pat.. In: Rath W, Heilmann L (Hrsg) Schwangerschaftshochdruck. 1. Ausgabe. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2002: 279–299.
- Flechsigs U, Richter P, Seidel H. [Ulcerative colitis and pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 1989; 111: 1128–1131.
- Flexer SM, Tabib N, Peter MB. Suspected appendicitis in pregnancy. *Surgeon* 2014; 12: 82–86. Review.
- Fonager K et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426–2430.
- Francella A et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9–17.
- Franko DL et al. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158(9): 1461–1466.
- Fuhrman L. Common dermatoses of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14(1): 1–16.
- Gallenberg MM, Loprinzi CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 369–376.
- Gambino R et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55(5): 1019–1021.
- Gärtner HV, Friedberg V. Morphologische Veränderungen und funktionelle Veränderungen der Nieren. *Gynäkologe* 1992; 25: 398–415.
- Geenes V et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482–1491.
- Germain A, Brunaud L. Visceral surgery and pregnancy. *J Visc Surg* 2010; 147:e129–135. Review.
- Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 586–596. Review.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–474.

- Glasgow RE, Visser BC, Harris HW. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998; 12: 241–246.
- Gleicher N, Seigel I. Common denominators of pregnancy and malignancy. *Prog Clin Biol Res* 1981; 70: 339–353.
- Gold R. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF-Registernr. 030/050. 2015.
- Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: 390–397.
- Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 276–283.
- Grab D, Kreienberg R. Gynäkologische Erkrankungen während der Schwangerschaft. In: Künzel W (Hrsg.). *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Bd 5, Schwangerschaft II, 4. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2002.
- Greinacher A et al. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A2200–2229.
- Grevenitis P, Thomas A, Lodhia N. Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am.* 2015; 95(6): 1159–82.
- Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131(12): 1453–1457.
- Grunewald C, Divon M, Lunell N. Doppler velocimetry in last trimester pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 804–809.
- Guttuso T Jr, Shaman M, Thornburg LL. Potential maternal symptomatic benefit of gabapentin and review of its safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 280–3.
- Haake DA et al. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 788–798.
- Hadlock FP et al. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991; 181(1): 129–133.
- Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41(4): 197–203.
- Hammoud GM, Ibdah JA. The liver in pregnancy. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AS (Hrsg.). *Zakim and Boyer's Hepatology. A textbook of liver disease.* 6. Aufl. Saunders, Philadelphia; 2012: 919–940.
- Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86: 125–126.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management: A Review. *BMC Pregnancy & Childbirth* 2009; 9: 8.
- Heilmann L, Rath W. Thrombophilie in der Schwangerschaft. UNI-MED 2002.
- Hendler I et al. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(12): 1607–11.
- Hendricks KA et al. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001; 12(6): 630–5.
- Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 2175–2180.
- Hodjati H, Kazerooni T. Location of the appendix in the gravid patient: a re-evaluation of the established concept. *Int J Gyn Obst* 2003; 81: 245–247.
- Holmes RC, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with specific emphasis on a proposed simplified clinical classification. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 65–73.
- Howard LM et al. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6): 991–997.
- Howard LM et al. Medical outcome of pregnancy in women with psychotic disorders and their infants in the first year after birth. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 63–67.
- Hypertension in Pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2013; 122: 1122–1131.

- Institut of Medicine. Weight gain in pregnancy: reevaluation of guidelines. Washington DC: National academic press 2009.
- Isaacs JH. Cancer of the breast in pregnancy. *Surg Clin North America* 1995; 75: 47–51.
- Jablensky AV et al. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1): 79–91.
- Jacquemin E et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448–1458.
- Jain V et al. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(6): 553–74.
- James D et al. Evidence-based obstetrics. Philadelphia: Saunders; 2002: 1–424.
- James DK et al. High risk pregnancy. New York: Elsevier; 2011.
- Jensen DM et al. Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 3: 1046–1048.
- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000145.
- Johansson K, Stephansson O, Neovius M. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2267.
- Johnstone FD, Steel JM, Hadded NG. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 135–140.
- Jolles CJ. Gynecologic cancer associated with pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 417–424.
- Jonasson JM et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *J Diabetes Care* 2007; 30: 2271.
- Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–232.
- Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med* 2010; 8: 46.
- Juhász-Böss I et al. Abdominal surgery in pregnancy-an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 465–472. Review.
- Jungers P et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346: 1122–1124.
- Kavanagh D et al. Management of hemolytic uremic syndrome. *FI000 Prime Reports* 2014; 6: 119.
- Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002; 53: 285–302.
- Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev* 1981; 12: 159–218.
- Khalil AM et al. Squamous cell carcinoma of the cervix implanting in the episiotomy site. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 408–410.
- Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1699–708.
- Khera SY et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14: 250–254.
- Kilpatrick CC, Monga M. Approach to the acute abdomen in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 389–402. Review.
- Kilpatrick CC, Orejuela FJ. Management of the acute abdomen in pregnancy: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 534–539. Review.
- Kjos S, Berkowitz K, Kung B. Prospective delivery of reliably dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparison to historical control. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 433–437.
- Kjos SL et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1532–9.
- Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359–365.
- Koopmans CM et al., group FTHS. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 979–988.

- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942–946.
- Kovacevich GJ et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1089–1092.
- Kreienberg R et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. AWMF-Register-Nummer 032–045. 2012.
- Kroman N et al. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment? *Lancet* 1997; 350: 319–322.
- Kroumpouzos G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(1): 1–19.
- Kroumpouzos G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: an evidence-based systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4): 1083–1092.
- Kwon H, Lok AS. Viral hepatitis and pregnancy. *Clinical Liver Disease* 2014; 3: 55–57
- Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 216–222.
- Lammert F, Marschall HU, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 123–132.
- Lammert F, Rath W, Matern S. Lebererkrankungen in der Schwangerschaft. Molekulare Pathogenese und interdisziplinäres Management. *Gynäkologe* 2004; 37: 418–426.
- Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–1021.
- Lammert F et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 971–1001.
- Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010; 25(5): 1123–6.
- Langer O et al. A comparison of Glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134–1138.
- Larsen JW Jr. Influenza and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 599–603.
- Laufs R, Polywka S. Risiko der Hepatitis-C-Übertragung durch Stillen. *Dt Ärztebl* 2000; 38: A2462–A2463.
- Lavery J. Nonstress fetal heart rate testing. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 689–694.
- Lawley CM et al. Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122(11): 1446–55.
- Lazarus J et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94.
- Leck I, Steward JK. Incidence of neoplasms in children born after influenza epidemics. *Br Med J* 1972; 4: 631–634.
- Lee DT et al. A prevalence study of antenatal depression among Chinese women. *J Affect Disord* 2004 (Oct 1); 82(1): 93–99.
- Lens MB et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4369–75.
- Levine RJ et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992–1005.
- Lewandowski GS, Vaccarello L, Copeland LJ. Surgical issues in the management of carcinoma of the cervix in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 89–100.
- Li G et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015a; 292(1): 111–120.
- Li L et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015b; 2015: 278905.
- Liddle SD, Pennick V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 30; 9: CD001139.

- Lim WS, MacFarlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and Pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 398–405.
- Lin MS, Arteaga LA, Diaz LA. Herpes gestationis. *Clin Dermatol* 2001; 19(6): 697–702.
- Linkins LA et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S–530S.
- Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 15): 26–32.
- Lohse AW et al. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971–1004.
- Lou H, Hansen D, Nordenfolt M. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med and Child Neurol* 1994; 36: 826–832.
- Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Inflammatory bowel disease in mother or father and neonatal outcome. *Acta Paediatr* 2002; 91: 145–151.
- Ludvigsson JF et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 95–100.
- MacKenzie JS, Houghton M. Influenza infections during pregnancy: association with congenital malformations and with subsequent neoplasms in children, and potential hazards of live virus vaccines. *Bacteriol Rev* 1974; 38: 356–370.
- Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 657–662.
- Magrina JF. Primary surgery for stage IB-IIA cervical cancer, including short-term and long-term morbidity and treatment in pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21: 53–59.
- Mahadevan U et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733–738.
- Management of hyperemesis gravidarum. *Drug Ther Bull* 2013; 51(11): 126–9.
- Manconi M et al. Restless legs syndrome and pregnancy *Neurology* 2004; 63: 1065–1069.
- Mancuso P. Dermatologic manifestations of infectious diseases in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14(1): 17–38.
- Marchi J et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16(8): 621–38.
- Markova V et al. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 13; 8:CD010861.
- Marsh JE, Maclean D, Pattison JM. Renal disease. *Best Practice & Research. Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 891–901.
- Martinez-Frias M. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1994; 51: 108–113.
- Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: Epidemiology, Management and research gaps. *Clin Inf Dis* 2012; 55(11): 1532–49.
- Mathiesen E, Kinsely B, Amiel S. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776.
- Mathiesen E et al.; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012a; 35(10): 2012–7.
- Mathiesen ER et al. Obstetric nephropathy: pregnancy in women with diabetic nephropathy – the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012b; 12: 2081–88.
- Matthews A et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD007575.
- Matzdorf A et al. Immnthrombozytopenie (ITP) 2013. Verfügbar auf www.onkopedia.com.

- Maynard SE et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658.
- Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 100–103.
- McKinney WP, Volkert P, Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 213–215.
- Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 251–260.
- Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221–225.
- Milne JA, Howie AD, Pack AI. Dyspnoea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 260–263.
- Minakami H, Yamada H, Suzuki S. Gestational thrombocytopenia and pregnancy-induced antithrombin deficiency: progenitors to the development of the HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 515–518.
- Mir O et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2010; 21: 425.
- Mitre BK, Kanbour AL, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol* 1997; 411: 1121–30.
- Mogadam M et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265–269.
- Moll W. Die physiologische Kreislaufumstellung in der Schwangerschaft. Ihre Bedeutung für kardiale Erkrankungen. *Z Kardiol* 2001; 90: 2–9.
- Monk BJ, Montz FJ. Invasive cervical cancer complicating intrauterine pregnancy: treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 199–203.
- Moore HC, Foster RS Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 646–653.
- Morales M et al. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1595–1598.
- Moran GW et al. Novel concepts in inflammatory bowel disease. *Br Med Bull.* 2014; 109: 55–72.
- Moser MA et al. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021–1026.
- Mottet C et al. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 54–61.
- Munch S. Chicken or the egg? The biological-psychological controversy surrounding hyperemesis gravidarum. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1267–1278.
- Munn MB et al. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 151–154.
- Murray L et al. The socioemotional development of 5 year olds with postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 1259–1271.
- Mylonas I, Gingelmaier A, Kainer F. Emesis und Hyperemesis gravidarum. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 125: A1821–1826.
- National Institute for Clinical Excellence. Why mothers die 1997–1999. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom (CEMD). London: RCOG Press; 2001.
- Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001; 108: 9–15.
- Nettleton J et al. Breast cancer during pregnancy. Quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 414–418.
- Nevin J et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 228–239.
- Nguyen HT et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14: 617.

- Nielsen L et al. Reduced prevalence of early preterm delivery in women with Type 1 diabetes and microalbuminuria—possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med.* 2006; 23(4): 426–31.
- Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1699–1708.
- Nielsen OH et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735–742.
- Niemeijer MN et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2): 150.e1–15.
- Norgard B et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2006–2010.
- Norgard B et al. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1947–1954.
- Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 583–589.
- Nyhan D, Quigley C, Bredin CP. Acute respiratory failure in pregnancy due to staphylococcal pneumonia. *Ir Med J* 1983; 76: 320–321.
- Oakley C et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003; 24: 761–781.
- Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull* 2003; 67: 219–229.
- Oliveira LG et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(4): 735–42.
- Ooi BS, Remzi FH, Fazio VW. Turnbull-Blowhole colostomy for toxic ulcerative colitis in pregnancy: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 111–115.
- Orchard TR et al. Genetics of inflammatory bowel disease: a reappraisal. *Scand J Immunol* 2000; 51: 10–17.
- Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56: 494–499.
- Østensen M et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimm Rev* 2015; 14: 376–386.
- O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60(9): 2750–61.
- Parangi S et al. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 2007; 193: 223–232. Review.
- Park F et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 419–423.
- Patsner B. Management of low-grade cervical dysplasia during pregnancy. *South Med J* 1990; 83: 1405–6, 1412.
- Payne DC et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis* 2014; 209(12): 1870–1872.
- Pebody RG et al. Epidemiological features of *Coxiella burnetii* infection in England and Wales: 1984 to 1994. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1996; 6: R128–132.
- Peña-Rosas JP et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD009997.
- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872.
- Petru E et al. Zervixkarzinom während der Schwangerschaft – Empfehlungen für die Praxis. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1998; 38: 85–87.
- Pettersson BF et al. Invasive carcinoma of the cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010; 116: 2243–2249.
- Pevzner L et al. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1315–21.

- Picchetti DL et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Med Rev* 2015; 22: 64–77.
- Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011; 63(3): 629–42.
- Plagemann A et al. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997; 40: 1094–1100.
- Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1236–1240.
- Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126(3): e12–24.
- Prajapati DN et al. Successful treatment of an acute flare of steroid-resistant Crohn's colitis during pregnancy with unfractionated heparin. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 192–195.
- Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 795–819.
- Rahman A et al. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 (Sep); 61(9): 946–952.
- Rana S et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911–919.
- Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy: a risk for women, fetuses and obstetricians. *N Engl J Med* 1994; 330: 371.
- Raphael J, Trudeau ME, Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol* 2015; 22: S8–18.
- Rath W. Das HELLP-Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Ärzteztbl* 1998; 95: A2997–A3003.
- Rath W. HELLP-Syndrom. In: Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.). *Hämostaseologie*, 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg; 2010; 542–548.
- Rath W, Bartz C. Die Diagnose des HELLP-Syndroms. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2004, 33: 389–394.
- Rath W, Gembruch U, Schmidt S. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. Stuttgart: Thieme; 2010.
- Ravid A et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1283–1288.
- Ravindra VM et al. Management of intracranial pathology during pregnancy: Case example and review of management strategies. *Surg Neurol Int* 2015; 6: 43. eCollection 2015.
- Rayment R et al. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004226.
- Reece E, Homko C, Hagay Z. Diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol Clin North America* 1996; 23: 161–171.
- Rey E, Rivard G-E. Is testing for aspirin response worthwhile in high-risk pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157: 38–42.
- Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94–106.
- Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *American College of Gastroenterology Practice Guideline*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1728–1732.
- Riely CA. Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7 (Suppl. 1): 74–76.
- Riis L et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539–1545.
- Roberge S et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 141–146.

- Roberge S et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2013; 29(7): 551–556.
- Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiol Bull* 2010; 31: 299–309.
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline. *Hepatology* 2008; 47: 2089–2111.
- Roberts JM et al., NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437–445.
- Robinson H, Tkatch S. Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 24–27.
- Rodger MA et al., TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1673–1683.
- Rollins, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: a new standard of care. *Surg Endosc* 2004; 18: 237–241.
- Ronzoni S et al. Maternal Obesity Class as a Predictor of Induction Failure: A Practical Risk Assessment Tool. *Am J Perinatol* 2015 Sep 9. [Epub ahead of print].
- Rowan JA et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 2003–2015.
- Rowan JA et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2279–2284.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 43. Obstetric cholestasis 2006: 1–10.
- Runmarker B, Anderson O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–261.
- Safari HR et al. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921–924.
- Samuels TH et al. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49: 172–180.
- Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 407–436.
- Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002; 325: 157–160.
- Schaefer C et al. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*, 8. Aufl. München: Urban & Fischer; 2012.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Aufl. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012.
- Schaefer RM et al. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie – update 2005. *Eisenbrief* 2005; 3: 1–12. Verfügbar auf www.journalmed.de.
- Schaefer UM et al. Congenital Malformations in Offspring of Women with Hyperglycemia First Detected During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165–71.
- Schaefer-Graf U et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 313–320.
- Schaefer-Graf UM et al. A randomized trial evaluating a predominately fetal-growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004; 27: 297–302.
- Schaefer-Graf UM et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1745–1750.
- Schleußner E. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der gynäkologischen Praxis*. Therapiecard Eisenmangelanämie. Stuttgart; Georg Thieme Verlag; 2013.

- Schmailzl KJG, Hacklör BJ. Schwangerschaft und Krankheit. Berlin-Wien: Blackwell; 2002.
- Schneider V, Barnes A. Ectopic decidual reaction of the uterine cervix: frequency and cytologic presentation. *Acta Cytol* 1981; 25(6): 616–622.
- Schneppenheim R, Budde U. von Willebrand-Syndrom und von Willebrand-Faktor. Bremen: UNI-MED Verlag; 2004: 16–80.
- Schramm C et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 556–560.
- Schulze H, Esters P, Dignass A. Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(9): 991–1008.
- Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365: 439–446.
- Semnis MJ, Matlaga BR. Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Women's Health*. 2013; 5: 599–604.
- Semnis MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 163–168.
- Senekijan EK et al. Clear cell adenocarcinoma (CCA) of the vagina and cervix in association with pregnancy. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 207–219.
- Sharp HT. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 405–413.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 915–922.
- Sherard GB, III, Atkinson SM, Jr. Focus on primary care: pruritic dermatological conditions in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(7): 427–432.
- Shimanovich I, Brocker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG* 2002; 109(9): 970–976.
- Shornick JK. Herpes gestationis. *Dermatol Clin* 1993; 11(3): 527–533.
- Silvermann B et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes care* 1995; 18: 611–617.
- Simic M et al. Maternal obesity is a potential source of error in mid-trimester ultrasound estimation of gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(1): 48–53.
- Siston AM et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303(15): 1517–1525.
- Siu SC et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002 (May 7); 105(18): 2179–2184.
- Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology* 2015; 54(4): 572–87.
- Sood AK, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 343–352.
- Sorosky JI, Scott-Conner CE. Breast disease complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 353–363.
- Sridama V et al. Decreased levels of helper T cells: a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1982; 307: 352–356.
- Stange EF et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl 1): i1–15.
- Stange EF et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1–23.
- Starling AP et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1102–6.
- Stegers EA et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741): 631–644.
- Stepan H et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241–246.
- Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 531–532.
- Stothard KJ et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(6): 636–50.

- Sucandy I, Tellagorry J, Kolff JW. Minimally invasive surgical management of acute cholecystitis during pregnancy: what are the recommendations? *Am Surg* 2013; 79: 251–252. Review.
- Tauscher AE et al. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(6): 561–570.
- Teixeira JMA, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ* 1999; 318: 153–157.
- Temple R, Aldrig V, Sampson M. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 573–577.
- Tennant PW et al. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014 Feb; 57(2): 285–94.
- Tham TC et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 308–311. The ASPRE trial: <https://fetalmedicine.org/aspri-1>.
- Thomas CE et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253–1260.
- Thüringer Perinatalerhebung 2014. Landesärztekammer Thüringen, Projektgeschäftsstelle für Qualitätssicherung. Jena 2015.
- Trivedi PJ et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1179–1185.
- Tunzi M, Gray GM. Common Skin Conditions During Pregnancy. *Am Fam Physician*, 2007; 75: 211–8.
- Uexküll T et al. Psychosomatische Medizin. Modelle ärztlichen Denkens und Handelns. München: Elsevier Verlag; 2008.
- United Nations. The Millennium Development Goals Report 2015. Verfügbar auf www.un.org.
- Van Vliet W et al. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 153–157.
- Verlohren S et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161.e1–161.e11.
- Verlohren S et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63: 346–352.
- Verlohren S et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 58.e1–58.e8.
- Viale L et al.; EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015 Aug 25. pii: S0140-6736(15)00045-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8. [Epub ahead of print].
- Vinter CA et al. Metabolic effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. Results from the randomized controlled trial 'Lifestyle in Pregnancy' (LiP). *Diabet Med* 2014; 31(11): 1323–30.
- Vinter CA et al. The LiP (Lifestyle in Pregnancy) study: a randomized controlled trial of lifestyle intervention in 360 obese pregnant women. *Diabetes Care* 2011; 34(12): 2502–7.
- Wardlaw J, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000213.
- Weiß PAM. Diabetes und Schwangerschaft. Wien, New York: Springer Verlag; 2002.
- Wellge BE et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011; 60: 1117–1121.
- Westbrook RH et al. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 694–699.
- Westbrook RH et al. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience. *Liver Transpl* 2015; 21: 1153–1159.
- Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. AWMF-Registernr. 030–087. 2015.

- Wienhard J, Münstedt K, Zygmunt M. Malignome in der Schwangerschaft. Ovarialkarzinom, Plazentatumoren, Chorionkarzinom. *Gynäkologe* 2004; 37: 519–526.
- Wikström Shemer EA et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456–461.
- Wilasrusmee C et al. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendicectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg* 2012; 99: 1470–1478. Review.
- Williams DJ. Renal disease in pregnancy. *Current Obstet Gynaecol* 2004; 14: 166–174.
- Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469–474.
- Wilson MG, Stein AM. Teratogenic effects of asian influenza. An extended study. *JAMA* 1969; 210: 336–337.
- Winton GB. Skin diseases aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1–13.
- Wittekind CH, Meyer H-J, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin: Springer; 2009.
- Wong EK, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res* 2015; 165(2): 306–20.
- Wong SF et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 292–297.
- Woodrow N et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 161–165.
- Wrone DA, Duncan LM, Sober AJ. Melanoma and pregnancy: eight questions with discussion. *J Gend Specif Med* 1999; 2(4): 52–54.
- Würstlein R et al. Mammakarzinom und Schwangerschaft. In: Bauerfeind I (Hrsg.) *Manual Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 15. Auflage. München – Wien – New York: Zuckschwerdt Verlag; 2015.
- Young RH, Dudley AG, Scully RE. Granulosa cell, Sertoli-Leydig cell, and unclassified sex cord-stromal tumors associated with pregnancy: A clinicopathological analysis of thirty-six cases. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 181–205.
- Yu Z et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(4): e61627.
- Zeldis SM. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 1992; 13: 567–585.
- Zemlickis D et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1956–1961.
- Zeisler H et al. sFlt-1/PlGF Ratio and Outcome in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 13–22.
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endothelial invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–2164.