

**Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Uteriner Blutfluss und maternale
Erythrozytenverformbarkeit
bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss
und intravenöser Magnesium-Applikation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Barbara Karoline Mannschreck
aus
Waiblingen**

2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

Widmung

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Allgemein	3
1.2	Zur Pathogenese der Präeklampsie und der intrauterinen Wachstumsretardierung	4
1.2.1	Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft	4
1.2.2	Pathophysiologische Veränderungen in der Schwangerschaft	6
	bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung	
1.3	Die Verformbarkeit des Erythrozyten.....	10
1.4	Methoden zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit.....	13
1.5	Bisherige Untersuchungen über die Verformbarkeit von	15
	Erythrozyten bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung	
1.6	Bisherige Therapieansätze bei Präeklampsie	16
1.7	Fragestellung	17
2.	Material und Methodik	18
2.1	Das Laserdiffraktoskop.....	18
2.2	Die Dopplersonographie.....	21
2.3	Patientengut	23
2.4	Studienablauf	24
2.5	Probenaufbereitung.....	24
2.6	Statistik.....	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Allgemein	26
3.2	Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit unter	28
	intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss	

3.3	Untersuchung des Blutvolumenflusses unter32 intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss	32
3.4	Untersuchung des Resistance-Index unter40 intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss	40
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....43	43
4.	Diskussion44	44
4.1	Faktoren der Erythrozytenverformbarkeit44	44
4.2	Ursachen für die Reduktion der maternalen Erythrozyten-.....46 verformbarkeit während der Schwangerschaft bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung	46
4.3	Der Einfluss von Magnesium auf die Erythrozyten-.....48 verformbarkeit und den Blutvolumenfluss bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung	48
4.4	Die Ergebnisse dieser Studie im Ausblick50	50
5.	Zusammenfassung.....51	51
6.	Literaturverzeichnis52	52
7.	Danksagung.....67	67
8.	Lebenslauf68	68
9.	Publikationen.....69	69

1. Einleitung

1.1 Allgemein

Die älteste Beschreibung einer Eklampsie wird in der Vorschrift Nr. 33 des altägyptischen Kahun-Papyrus (2200 v. Chr.) vermutet, in der von „Krämpfen am Tag der Geburt“ die Rede ist (90). Obwohl diese Erkrankung schon mehr als 4000 Jahren bekannt ist, ist die primäre Ätiologie der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bis heute ungeklärt.

Bekannt ist jedoch, dass es eine Multiorganerkrankung ist und es mehrere Faktoren gibt, die einzeln oder zusammen zur Entwicklung des Krankheitsbildes beitragen. Um diese komplexe Kausalität zu verstehen, ist es notwendig, sowohl die begrifflichen Definitionen als auch die pathogenetischen Komponenten der Präeklampsie und den damit verbundenen Einfluss auf die Systeme des mütterlichen Organismus darzustellen.

Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen stehen in vielen Ländern an erster Stelle der mütterlichen Todesursachen (3).

Die Gesamthäufigkeit hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft beträgt laut der WHO 2-8% (162). Insgesamt muss weltweit mit 50.000 mütterlichen Todesfällen pro Jahr durch Präeklampsie gerechnet werden (38).

Die Inzidenz des HELLP-Syndroms wird mit 1 auf 150-300 Geburten, die der Eklampsie mit 1 auf 2000 Geburten angegeben (63, 72).

Nach der Definition der ISSHP [1988] (30) liegt ein Schwangerschaftshochdruck vor, wenn bei einer zuvor normotensiven Patientin nach der 20. Schwangerschaftswoche der diastolische Blutdruck bei einmaliger Messung ≥ 110 mmHg oder bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 4 Stunden ≥ 90 mmHg beträgt.

Die Präeklampsie ist definiert als das Auftreten eines Schwangerschaftshochdruckes und einer Proteinurie mit mehr als 300 mg Eiweiß im 24-Stunden-Urin mit oder ohne Ödeme nach der 20. Schwangerschaftswoche. Sie ist oft begleitet von einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Oligohydramnion und fetales Schätzwert)

< 10. Perzentile) (IUWR). Die Eklampsie ist definiert als das Auftreten von tonisch-klonischen Krampfanfällen bei Patientinnen mit Präeklampsie.

Das HELLP-Syndrom ist durch die typische laborchemische Konstellation [H Hemolysis (Hämolyse), EL elevated liver enzymes (erhöhte Leberenzyme), LP low platelets (erniedrigte Thrombozyten)] und dem klinischen Leitsymptom, dem meist rechtsseitigen Oberbauchschmerz, charakterisiert. (Def. der ISSHP [1988] (30)).

1.2 Zur Pathogenese der Präeklampsie und der intrauterinen Wachstumsretardierung

1.2.1 Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Besonders in der Schwangerschaft ist es für einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf unabdingbar, dass die terminale Strombahn optimal perfundiert wird. Bekannt ist, dass es während der Schwangerschaft im mütterlichen Organismus zu Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem kommt, um eine adäquate Perfusion der uteroplacentaren Einheit und eine optimale Sauerstoffversorgung des Feten zu gewährleisten. So kommt es physiologisch zu einer Zunahme des Blutvolumens um ca. 35 %, einem Anstieg des Herzminutenvolumens um ca. 27 % auf ca. 6 l/min, einer Herzfrequenzsteigerung, einer Abnahme des peripheren Widerstands (37, 52) und einer Reduktion des Hämatokrits (39, 52). Künzel (76) weist daraufhin, dass die oben genannten hämodynamischen Veränderungen einen praktisch konstanten Blutdruck über den gesamten Schwangerschaftsverlauf hinweg gewährleisten.

In ungestörten Schwangerschaften kommt es zudem zu einer Erweiterung des uteroplacentaren Gefäßsystems. Dadurch nimmt im Verlaufe der unauffälligen Schwangerschaft der Blutfluss in der A. uterina um etwa den Faktor 10 auf ca. 500-600 ml/min zu. Die uteroplacentaren Arterien stellen den Ort für die

Widerstandsbegrenzung des plazentaren Blutflusses dar (2). Während der normal verlaufenden Schwangerschaft wird der Widerstand in den uteroplazentaren Arterien durch strukturelle Lumenerweiterung, die mit Größenzunahme des Durchmessers und Degeneration der Arterienwand einhergeht, gesenkt. Dieser Vorgang erfolgt durch den im Rahmen der Trophoblastinvasion erfolgenden Abbau des muskuloelastischen Wandanteils der Spiralarterien (14). Entsprechend diesen beschriebenen anatomischen Veränderungen nimmt der Widerstand in den uteroplacentaren Gefäßen bis etwa zur 20. Schwangerschaftswoche kontinuierlich ab und bleibt danach bis zum Termin annähernd konstant.

Außerhalb der Schwangerschaft sowie im 1. Trimenon weist die A. uterina ein hochpulsatiles Signal auf. Außerhalb der Schwangerschaft sowie im 1. Trimenon kommt im Doppler eine postsystolische Inzisierung (Notch) als Folge des hohen Widerstandes in den nachgeschalteten Gefäßen zur Darstellung. Mit fortschreitender Trophoblastinvasion in die Spiralarterien ist dieser physiologischerweise spätestens etwa ab der 22. bis 24. Schwangerschaftswoche nicht mehr nachweisbar (s. Abb. 1) (68). Im Verlauf der Trophoblastinvasion (etwa bis zu 24. SSW) nimmt die enddiastolische Maximalgeschwindigkeit in der A. uterina zu und es verringert sich die Pulsatilität. Im Doppler zeigt sich dies in einem typischen, relativ breiten und hohen Flussmuster in der Diastole (142, 143).

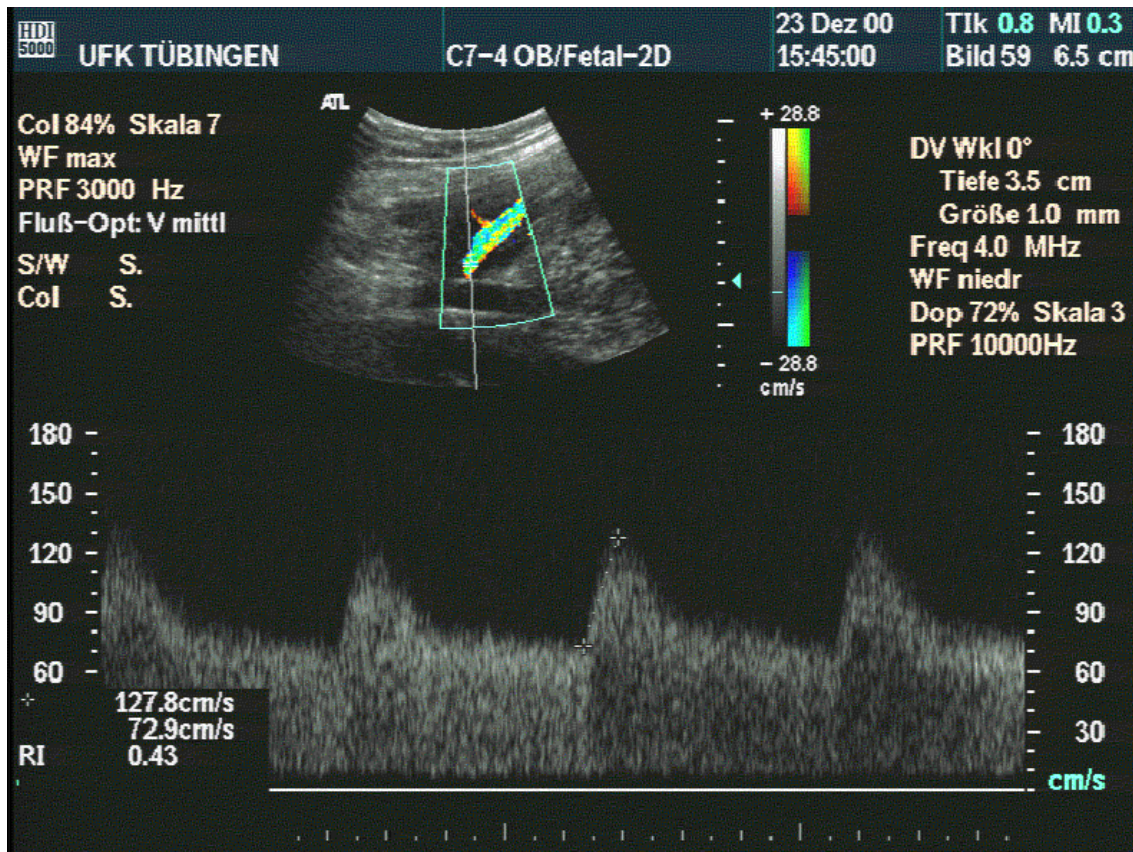


Abb. 1: Normaler uteriner Doppler

1.2.2 Pathophysiologische Veränderungen in der Schwangerschaft bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung

Im Gegensatz zur unauffälligen Schwangerschaft kommt es bei der Präeklampsie, die einen reduzierten uterinen Blutfluss und häufig eine Wachstumsretardierung aufweist, zu einer unzureichenden Dilatation (7, 14). Es konnte gezeigt werden, dass es bei IUWR und Präeklampsie zu einer Zunahme des peripheren Widerstandes (7), verbunden mit einer reduzierten Perfusion der uteroplacentaren Einheit kommt. Brosens wies 1972 (14) bei Patientinnen mit Präeklampsie in den myometranen Segmenten der Spiralarterien eine inadäquate Umwandlung in utero-plazentare Arterien nach. Grund hierfür ist eine unzureichende endovaskuläre Trophoblastinvasion. Die pathophysiologische Folge ist eine mangelhafte Dilatation der Spiralarterien sowie die verminderte Produktion vasodilatatorisch wirksamer Substanzen im

Gefäßendothel (z. B. Prostacyclin, NO) (8, 35). Dem Endothel wird dabei eine beträchtliche Rolle bei der Kontrolle der Gefäßweite zugeschrieben (116). Dies hängt mit der endothelialen Freisetzung potenter vasoaktiver Mediatoren zusammen. Dazu zählen das Prostacyclin (PGI_2) und Stickstoffmonoxid (NO). NO supprimiert die Plättchenaggregation und -adhäsion und relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur, ähnlich PGI_2 (8, 42, 111, 136). Veränderungen des Endothels können morphologisch, biochemisch und funktionell nachgewiesen werden. In uteroplacentaren Gefäßen können bei Präeklampsie umschriebene Unterbrechungen der ansonsten kontinuierlichen Endothelschicht beobachtet werden (71) mit zusätzlich verminderter Produktion dieser vasodilatatorisch wirksamen Substanzen (28, 29, 112, 114, 116). Dadurch vermindert sich die Barrierefunktion des Endothels (112). Dies ist Grundlage für eine Kaskade biochemischer Prozesse: z. B. Plättchenaggregation und Erhöhung des Fibrinogens (4), gesteigerte Lipidperoxidation (158, 159) und Freisetzung von Sauerstoffradikalen (160). Diese endotheliale Pathologie mit Endothelschwellung, Abfließen von Flüssigkeit in das Interstitium mit der Folge der Hämokonzentration, Vasokonstriktion und vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen (66) führt zu einer Verschlechterung der Blutrheologie bei Präeklampsie (62) und damit zu einer schlechteren Mikrozirkulation.

Auch wird bereits seit langem ein potenzieller Einfluss verschiedener Immunmechanismen auf die Entstehung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen diskutiert. Dafür spricht vor allem das bevorzugte Auftreten dieser Erkrankungen bei Primigravidae. Eine vorausgegangene unauffällige Schwangerschaft senkt das Risiko einer Präeklampsie signifikant unter die durchschnittliche Erkrankungswahrscheinlichkeit (144). Ein Partnerwechsel allerdings hebt diesen protektiven Effekt wieder auf (102). Diese Befunde weisen auf eine mögliche Toleranzinduktion bei der Mutter gegenüber dem semipaternalen Gewebe hin. Die Mechanismen, die in der physiologischen Schwangerschaft zur Induktion einer maternalen Immuntoleranz gegenüber dem Semi-Allotransplantat Fetus/Placenta führen, sind bisher nicht hinreichend geklärt. Allerdings wurde an der Oberfläche der extravillösen Trophoblastzellen das nichtklassische,

minimal polymorphe HLA-G (Human Leucocyte Antigene-G), eine MHC I (Major Histocompatibility Complex I)-Variante, entdeckt (75). Aufgrund seines minimalen Polymorphismus wurde dieser Substanz eine Immuntoleranz vermittelnde Wirkung zugeschrieben. Bei Präeklampsie exprimieren die extravillösen Trophoblastzellen auch HLA-G; jedoch wird es in der Dezidua von Patientinnen mit Präeklampsie vermindert gefunden (23). Das könnte ein Hinweis auf eine gestörte Immuntoleranz bei Präeklampsie sein mit einer gestörten Nidation als Folge. Dies führt zu einer ungenügenden Anpassung der uterinen Perfusion an die Erfordernisse der Schwangerschaft.

In dopplersonographischen Untersuchungen findet sich diese verminderte Perfusion der fetalen und fetoplacentaren Einheit (2, 104, 155), sowie auf der mütterlichen Seite im Bereich des uterinen (140, 155), hepatischen (105) und renalen (140) Strombettes bei der IUWR und Präeklampsie. Grund für die verminderte Perfusion der fetoplacentaren Einheit ist eine unzureichende endovaskuläre Trophoblastinvasion (115) in die Spiralarterien. Eine Persistenz des Notches nach der 24. Schwangerschaftswoche ist Ausdruck einer aufgrund des hohen Widerstands im uteroplacentaren Gefäßbett reflektierten Welle (s. Abb. 2) (142, 143).

Resultat ist ein erniedrigtes maternales Angebot an die Placenta. Ein klinisch messbarer Parameter ist das anhand von Doppleruntersuchungen häufig nachgewiesene auffällige Blutflussmuster (sog. Notch s. o.) in den uterinen Gefäßen (67, 142, 143).

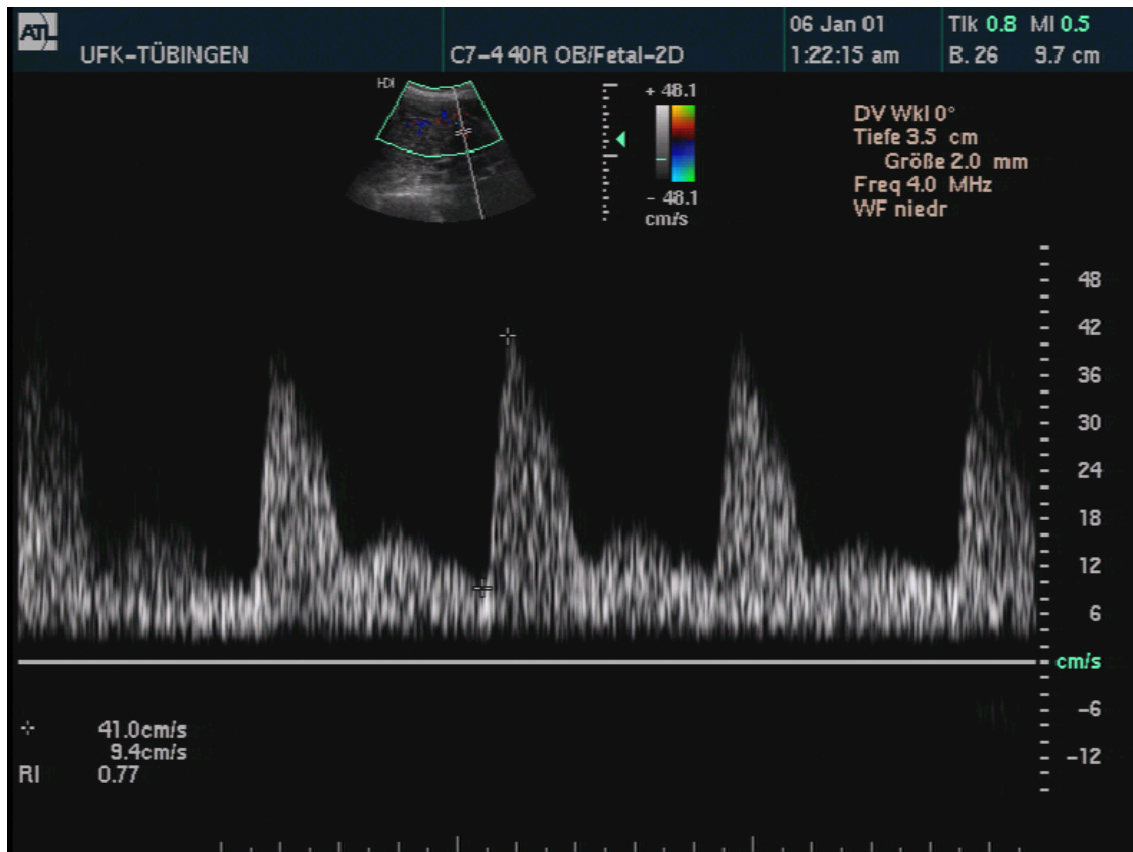


Abb. 2: Uteriner Notch 26. SSW

Dieser Parameter kann regelhaft bei Präeklampsie und auch häufig bei intrauteriner Wachstumsretardierung nachgewiesen werden und ist Ausdruck einer schlechteren Makrozirkulation. Warum es zur Ausbildung eines Hypertonus kommt, ist letztlich unklar (2, 68, 104, 118, 119, 142, 143, 155). Neben diesen Faktoren erscheint jedoch eine weitere Veränderung von Bedeutung zu sein, die gerade im Rahmen der Hämodynamik beim Krankheitsbild der Präeklampsie und IUWR eine wichtige Rolle spielt und in diesem Zusammenhang als Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit bereits bekannt ist, die gerade in kleinen Gefäßen und Kapillaren die Mikrozirkulation wesentlich mitbeeinflusst (41, 57, 60, 62, 135, 150).

1.3 Die Verformbarkeit des Erythrozyten

Rote Blutzellen zirkulieren circa 120 Tage und müssen in dieser Zeit mehr als 100.000-mal den Kreislauf passieren. Dabei werden sie nicht nur im kapillären Bereich deformiert, sondern auch im venolären Bereich wieder zur normalen Form zurückgebracht (18). Daher müssen die Zellen eine Reihe von Mechanismen besitzen, welche die mannigfaltigen Veränderungen des osmotischen Drucks, des Shear stress und des Metabolismus kompensieren können. Vom physiologischen Standpunkt aus ist die wichtigste Eigenschaft der roten Blutzellen – um zu überleben – ihre exzellente zelluläre Verformbarkeit. Außerdem sind ihre Fließfähigkeit und ihre Rigidität auch verantwortlich für die Blutviskosität. Diese ist sehr komplex und hängt u. a. vom Hämatokrit (40, 62), der Serumviskosität, der Erythrozytenaggregation und den Fließgeschwindigkeiten (57, 58) ab. Hauptdeterminante der Blutviskosität ist der Hämatokrit. Er bestimmt die Viskosität des Blutes in Bereichen mit hohen Schergeschwindigkeiten.

Nach dem Gesetz von Hagen und Poiseuille (s. Formel 1) (134) zur Beschreibung der Stromstärke (I) in Röhren hängt der Volumenfluss vom Gefäßradius (r), von der Viskosität (η) der Flüssigkeit, der Gefäßlänge (l) und der Druckdifferenz (ΔP) zwischen Gefäßanfang und Gefäßende ab.

$$I = \frac{r^4 \pi \Delta P}{8 \eta l} \quad (\text{Formel 1})$$

Diese Gesetzmäßigkeit kann auf die großen Gefäßsysteme des Menschen übertragen werden. In Gefäßen mit einem Durchmesser unter ca. 10 μm weicht der tatsächliche Fließwiderstand zum Teil erheblich von den nach Hagen-Poiseuille kalkulierten Werten ab. Hier muss der Einfluss zellulärer Komponenten, Erythrozyten (5-7 μm) und Leukozyten (15 μm), vor allem auf die Viskosität berücksichtigt werden, da sich das Blut nicht mehr wie eine Newton'sche Flüssigkeit mit laminarem Strömungsprofil verhält. Erythrozyten besitzen einen größeren Durchmesser als die Kapillaren, die sie passieren

müssen, daher ist eine ausreichende Verformbarkeit für eine suffiziente Mikrozirkulation unabdingbar. Deshalb ist in den Kapillaren die Verformbarkeit der Erythrozyten – insbesondere bei einer reduzierten Flexibilität – der entscheidende Parameter für die Fließeigenschaften des Blutes.

Am Beispiel der Sichelzellenanämie ist die Bedeutung einer eingeschränkten zellulären Verformbarkeit für die Mikrozirkulation erkennbar (98). Bei Sichelzellenanämie sind die Erythrozyten aufgrund ihrer abnormen Hämoglobinmoleküle erheblich schlechter verformbar. Diese Verformbarkeitsabnahme führt zu einer Störung der Mikrozirkulation, die nicht selten Akren-Gangrän, multiple Organinfarkte und den beschleunigten Abbau der Erythrozyten in Milz, Leber und Knochenmark bewirkt (98).

In der Blutrheologie der fetoplacentaren Einheit scheinen die Erythrozytenverformbarkeit und die Serum-Viskosität für die Teilpathogenese bei Patientinnen mit Präeklampsie und reduziertem uterinem Blutfluss einen wesentlichen Faktor darzustellen (57, 62). Die Fähigkeit der Erythrozyten sich zu verformen ist essentiell für die placentare Mikrozirkulation, um eine ausreichende Sauerstoffabgabe und -aufnahme zu gewährleisten (91, 107). Die Deformierbarkeit der Erythrozyten hängt von den drei Variablen Geometrie, zytoplasmatische Viskosität und Membranfluidität ab (9, 88, 99, 108). Insbesondere die Membranfluidität hat eine entscheidende Bedeutung für die Verformbarkeit der Erythrozyten. Sie hängt wesentlich von der Topologie des Zytoskeletts ab. Dieses ist ein hexagonales Netzwerk, bestehend aus Spektrin und Aktin. Die Proteinmoleküle – wie Band 3, Protein 4.1 und 2.1 sowie Glycophorin-(GP) verankern das Zytoskelett mit der Lipiddoppelschicht. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der intraerythrozytären Adenosintriphosphat (ATP)- (101, 124, 149), Calcium (Ca)- (31, 34-36, 46, 47), Kalium (K)-, und Natrium-(Na)-konzentration (61, 96) und der Erythrozytenverformbarkeit. In Untersuchungen an „alternden Erythrozyten“ konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der intrazellulären Calciumkonzentration sowie eine Abnahme der ATP- und Kaliumkonzentration zu einer verminderten Erythrozytenverformbarkeit führt (125, 126, 137). Die Verformbarkeit der Erythrozyten wird ebenfalls von der Lipidzusammensetzung

der Erythrozytenmembran (27) und der Interaktion von intrazellulärem ATP, Calcium und Kalium mit der Lipidmembran und den Membranproteinen (148) beeinflusst.

1.4 Methoden zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit

Zur Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit gibt es viele Methoden, die Filtrationsmethode ist hiervon am weitesten verbreitet [Schmid-Schönbein 1973 (131, 132), Nakao 1974 (101), Heilmann 1977 (55)]. Das Messverfahren (15) beruht auf dem Prinzip, Erythrozyten mit definiertem Druck durch einen Filter mit definierter Porengröße und einer bestimmten Porendichte fließen zu lassen. Die Transitzeit des Blutes gibt eine relative Größe der Erythrozytenverformbarkeit an, je länger die Transitzeit, desto rigider sind die Erythrozyten. Das Kraftmoment wird entweder durch eine 20 cm Wassersäule (15) oder 400 Pa Stempeldruck ausgeübt. Eine weitere Variante errechnet die Volumenmenge der Erythrozyten aus der filtrierte Menge bei einer vorgegebenen Transitzeit von einer Minute (15).

Die Proben müssen zur Messung aufbereitet werden, dabei wird der Hämatokrit in einer Pufferlösung auf 2 % eingestellt. Außerdem müssen die Leukozyten und Thrombozyten aus der Blutprobe eliminiert werden. Hieraus folgt, dass die Messung der Erythrozytenverformbarkeit nicht aus Vollblut möglich ist und durch die Probenaufbereitung eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Um annähernd physiologische Bedingungen herzustellen und damit Fehlergrößen zu minimieren, wurden mehrere Mikrofiltrationstechniken entwickelt, mit variablem Filtrationsdruck statt Sog, Veränderungen des Hämatokrits, der Filterporengröße, des pH-Wertes und der Fließstärke (43, 55, 57, 131). Trotz dieser Modifikationen liegt der Messfehler bei dieser Messmethode aufgrund der Probenaufbereitung und der nicht einheitlichen Porengröße im Bereich von bis zu 10 %.

Neuere Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit sind die Elektronen-Spin-Resonanz-Technik (41, 95) und das Ektazytometer (53). Beide Messmethoden sind jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht für die Routineuntersuchung der Erythrozytenverformbarkeit geeignet. Bei der Elektro-Spin-Resonanz-Methode (ESR) wird die Verformbarkeit der Erythrozyten in einer Minikammer gemessen, wobei die Scherkräfte nur über einen kleinen Bereich verändert werden können. Hierbei werden die Spektralmuster

markierter Erythrozyten in Ruhe sowie unter Flussscherkräften für die Auswertung genutzt. Auch hier müssen die Proben aufbereitet werden, d. h. zentrifugiert und auf einen bestimmten Hämatokrit eingestellt werden, dies macht wiederum den Einsatz in der Routineuntersuchung schwer. Der Messfehler hier liegt bei 3 % pro Messung.

Bei der Ektazytometrie (11, 97) handelt es sich um eine Vorläufermethode der in dieser Arbeit verwendeten Laserdiffraktoskopie. Die Erythrozytenverformbarkeit wird über die Beugung eines Laserstrahls an einer Erythrozytensuspension bestimmt. Unter der Annahme einer elliptischen Verformung der Erythrozyten wird die Lichtintensität an zwei oder vier Punkten des Beugungsbildes gemessen und so auf das Ausmaß der elliptischen Verformung geschlossen. Eine Verlagerung der Lichtdetektoren, eine Streuung des Laserstrahls sowie unterschiedliche Hämatokritwerte verschiedener Blutproben führen zu einer Veränderung der Messwerte, die einen routinemäßigen Einsatz nur bedingt zulassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode der Laserdiffraktoskopie, eine von B. SCHAUF (1992) inaugurierte Methode (125, 129) verwendet.

Es wird ein Laserstrahl durch eine mit Dextran versetzte, mit Lithium-Heparinat antikoagulierte Blutprobe in ein gegeneinander drehbares, durchsichtiges Zylindersystem geleitet und unter variablen Scherkräften die Ellipsenachsen des entstehenden Beugungsbildes gemessen. Osmolarität, Hämatokrit und pH-Wert können dabei verändert werden.

Mit Hilfe der computergestützten Bildanalyse von Laserbeugungsbildern ist es möglich, die Verformung der Erythrozyten schnell und genau zu analysieren. Auf das Prinzip, sowie den Aufbau und die Datengewinnung des Verfahrens wird im Kapitel 2.1 Methodik noch ausführlich eingegangen.

1.5 Bisherige Untersuchungen über die Verformbarkeit von Erythrozyten bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung

Der Erythrozyt selbst verändert sich während der komplikationslosen Schwangerschaft generell nicht oder nur wenig. Das durchschnittliche Zellvolumen bleibt konstant und die Menge an Hämoglobin ist gleich derer außerhalb der Schwangerschaft (40). Bei der Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit konnte auf der einen Seite eine Zunahme der Verformbarkeit bei Schwangeren festgestellt werden (15), auf der anderen Seite beobachtete man eine unveränderte Verformbarkeit bis zur 30. Schwangerschaftswoche mit geringer, aber statistisch signifikanter Reduktion vor der Geburt (145). Dieses Phänomen trägt zur Homöostase einer suffizienten uteroplacentaren Durchblutung bei, während es bei Störungen durch verformbarkeitsreduzierende Faktoren (15, 16) zu einer Verminderung der peripheren Durchblutung, einem erhöhten peripheren Widerstand und somit zu einer fetalen Unterversorgung kommt (7, 8). Diese Unterschiede sind möglicherweise durch unterschiedliche Messtechniken (Filtrationsmethode) (15) bzw. durch unterschiedliche Scherkräfte zu erklären, die bei den jeweiligen Untersuchungen verwendet wurden. Bei Präeklampsie und IUWR konnte gezeigt werden, dass die Erythrozytenverformbarkeit reduziert ist. Diese Beobachtung wurde durch laserdiffraktoskopische Messungen bestätigt (126-128, 135).

1.6 Bisherige Therapieansätze bei Präeklampsie

Es gibt viele therapeutische Ansätze zur Behandlung der Präeklampsie. Dabei gilt es den peripheren Widerstand zu senken und den uteroplacentaren Blutfluss zu steigern. Eine mögliche Therapie, um den uteroplacentaren Blutfluss günstig zu beeinflussen, ist die Hämodilution (62, 65), vor allem bei Hyperviskositätssyndrom, d. h. Verminderung von Plasmavolumen und hohen Hämatokritwerten. Andere Autoren berichten über die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bei Präeklampsie (22, 138). Um den peripheren Widerstand bzw. den Blutdruck bei Präeklampsie zu senken besteht die Therapie in der Gabe von Dihydralazin (Nepresol) und alpha-Methyl-Dopa. Alpha-Methyl-Dopa ist ein zentraler α_2 -Agonist, Dihydralazin bewirkt eine direkte Gefäßdilatation. Beide Substanzen wirken blutdrucksenkend über eine periphere Vasodilatation. Magnesiumsulfat oral wird prophylaktisch verabreicht, es entspannt die glatte Gefäßmuskulatur durch Verminderung der Calciumaufnahme und stimuliert außerdem die Biosynthese des gefäßerweiternden Prostacyclins (92). Die hochdosierte intravenöse Magnesiumtherapie wird bisher als Krampfprophylaxe in der Behandlung der Präeklampsie eingesetzt (87, 113). Lucas et al. (87) fanden in einer retrospektiven Auswertung heraus, dass bei der Behandlung von schweren Präeklampsien mit Phenytoin (n = 1089) oder Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) (n = 1049) eine Überlegenheit der prophylaktischen Magnesiumgabe (keine Eklampsien) im Vergleich zu Phenytoin (10 Eklampsien) ergab. Die Magpie Trial Collaborative Group (151) fand in einer großen randomisierten placebokontrollierten Studie mit Magnesiumsulfat heraus (n = 9992), dass durch Magnesiumsulfat das Risiko, eine Eklampsie zu entwickeln um die Hälfte gesenkt werden kann und möglicherweise das Risiko für einen mütterlichen Tod sinkt.

Der Einfluss, den Magnesiumsulfat auf die uteroplacentare Perfusion hat, wurde bislang jedoch nicht untersucht.

1.7 Fragestellung

Es soll geklärt werden, ob die Erythrozyten unter intravenöser Magnesium Applikation ihre Verformbarkeit ändern und wie sich eine hochdosierte Magnesiumapplikation auf den uterinen Blutvolumenfluss auswirkt.

2. Material und Methodik

2.1 Das Laserdiffraktoskop

Zur Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit und ihrer möglichen Veränderung unter intravenöser Magnesiumtherapie wurde eine von B. SCHAUF 1992 (125, 129) inaugurierte Methode, die Laserdiffraktoskopie, angewandt. Mit dieser Methode ist es erstmals möglich die Erythrozytenverformbarkeit aus Vollblut mit einem Messfehler von $< 1\%$ zu bestimmen.

Das Laserdiffraktoskop besteht aus einem für Licht durchlässigen Zylindersystem, welches aus einem festen äußeren und einem mobilen inneren Zylinder besteht. Zwischen den Zylindern ist ein definierter 0,5 mm breiter Spalt. In diesen wird eine mit hochviskösem Dextran versetzte, zur Antikoagulation heparinisierte Suspension, appliziert (200 µl Vollblut und 5 ml hochvisköses Dextran).

Zur Vermeidung von Linseneffekten auf das Beugungsbild wurde der äußere Zylinder an der Durchtrittsstelle des Laserstrahls plangeschliffen. Außerdem wird der innere Zylinder mit einer Phase-matching-Flüssigkeit (Triton X100), zur Vermeidung von Brechung und Streuung an den optischen Grenzflächen, gefüllt.

Der innere Zylinder rotiert gegen den äußeren Zylinder und erzeugt somit eine definierte, von der Rotationsgeschwindigkeit abhängige Scherkraft.

Zur Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit wird ein Laserstrahl beim Durchtritt durch die Suspension (s. o.) an den Erythrozyten gebeugt. Es entsteht ein Diffraktionsbild. Das entstehende Beugungsbild korreliert mit der Form aller Erythrozyten (ca. 22 Millionen), die den Laserstrahl passieren. In Abhängigkeit von der Rotationsgeschwindigkeit des inneren Zylinders werden die Erythrozyten einer Scherkraft ausgesetzt, welche sie verformt. Das Beugungsbild repräsentiert die mittlere Verformbarkeit all dieser 22 Mio. Erythrozyten. Die auf diese Weise entstehenden Bilder werden mittels CCD-Kamera kontinuierlich aufgezeichnet. Der Aufbau des Laserdiffraktoskops ist durch Abbildung 3 nochmals verdeutlicht.

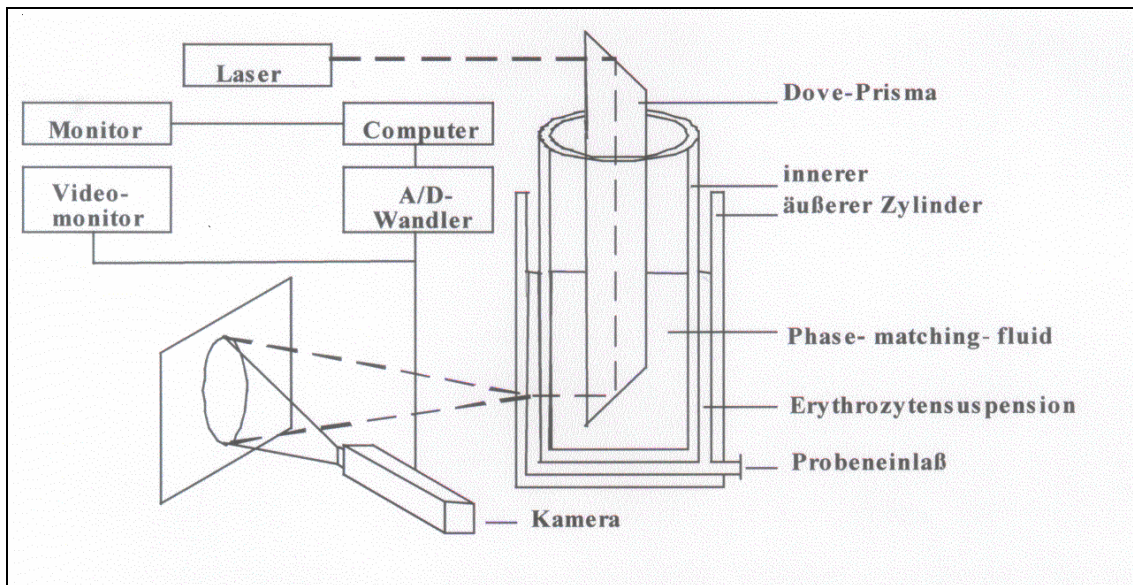


Abb. 3: Schematischer Aufbau des Laserdiffraktoskops (aus: Inauguraldissertation, B. Schauf (125))

Die entstehenden Bilder werden computergestützt in geometrische Figuren und somit mathematisch definierbare Ellipsen umgewandelt. Auf diese Weise lässt sich ein Elongationswert (E) nach folgender Formel 2 berechnen:

Formel 2:

$$E = \frac{\text{Durchmesser (lange Achse}_{\text{Ellipse}}) - \text{Durchmesser (kurze Achse}_{\text{Ellipse}})}{\text{Durchmesser (lange Achse}_{\text{Ellipse}}) + \text{Durchmesser (kurze Achse}_{\text{Ellipse}})}$$

Die Ellipsenbildung ist Ausdruck der Verformbarkeit des einzelnen Erythrozyten im Vollblut bzw. der Blutsuspension. Ein Elongationswert von $E = 0$ bedeutet keine Verformung, ein Elongationswert von $E > 0$ eine zunehmende Verformung. Mit zunehmender Scherkraft werden die Erythrozyten stärker verformt. Mit dem Laserdiffraktoskop ist es möglich Scherkräfte von 0 – 30 Pa zu applizieren, und für jede Scherkraft den dazugehörigen Elongationswert zu ermitteln.

Die bislang durchgeführten Studien erfolgten bei 1,85 Pa, da die Anstiegssteilheit der Verformbarkeitskurve in diesem Bereich einen maximalen Wert aufweist und demzufolge Veränderungen hier zuerst zu erkennen sind. Dies entspricht gleichzeitig dem Bereich der physiologisch auftretenden Scherkräfte. In dieser Studie werden deshalb ebenfalls die Verformbarkeitswerte bei 1,85 Pa untersucht.

2.2 Die Dopplersonographie

Zur Untersuchung des Blutvolumenflusses (Flow) und des Resistance-Index (RI) wurde die Dopplersonographie (143) angewandt. Das physikalische Prinzip, das der Dopplersonographie zugrunde liegt, beschrieb erstmals Christian Johann Doppler 1907. Es wurde das gepulste Dopplerverfahren angewandt (PW-Doppler); dabei wird dieselbe Kristallgruppe (Piezokristalle) zum Senden und Empfangen der Signale genutzt. Dadurch, dass zwischen den einzelnen, kurzen Schallpulsen die Kristallgruppen dem Empfang des reflektierten Schallstrahls dienen und in den Sendepausen die reflektierten Schallsignale sowohl für die Frequenzanalyse als auch für die B-Bildverarbeitung empfangen und verarbeiten, entsteht durch diese intermittierende Verarbeitung der Signale ein Real-time-Bild (Duplexscanner), wenn auch mit reduzierter zeitlicher Auflösung. Damit können die im Dopplerverfahren zu untersuchenden Blutgefäße selektiv anhand der Sonomorphologie visualisiert werden. Das Echofenster, das sog. sample volume, definiert hierbei die Laufzeit der reflektierten Schallwellen aus einer definierten Tiefe. Somit werden nur die aus einer definierten Tiefe reflektierten Schallwellen registriert und die zeitlich vorher oder nachher eintreffenden Schallwellen ignoriert. Die Änderung der Empfangszeiten kann auch die räumliche Ausdehnung des Echofensters variieren und diese somit unterschiedlichen Gefäßquerschnitten anpassen. Damit ist es möglich, die Blutströmung gezielt aus dem gesamten Querschnitt des interessierenden Gefäßes (hier: Arteriae uterinae) zu registrieren. Durch Selektion einzelner Kristallgruppen des Schallkopfes ist es weiterhin möglich, den Insonationswinkel (Winkel zwischen Schallstrahl und Gefäßachse) zu variieren und damit zu optimieren.

In der Analyse des Blutflussmusters wird das Blutflussvolumen wie folgt nach Formel 3 berechnet (Erskine u. Ritchie 1985) (44):

$$\text{Flow [ml}^3\text{/s]} = \frac{(V_{\max} + V_{\min})}{2} \times \frac{(d)^2}{4} \times \pi \quad (\text{Formel 3})$$

Dabei ist zu beachten, dass der Gefäßdurchmesser mit dem Quadrat in die Gleichung eingeht, daher nimmt der Messfehler eines falsch gemessenen Durchmessers mit dem Quadrat zu, genauso ist es wichtig den Insonationswinkel zu kennen um die reale Blutflussgeschwindigkeit bei der quantitativen Signalanalyse zu berechnen. Bei einem falsch gemessenen Schallwinkel nimmt der Messfehler der Geschwindigkeit exponentiell mit der Vergrößerung des Schallwinkels zu. Diese Tatsache ist in der Berechnung der Stromgeschwindigkeit als $\cos\alpha$ (Cosinus des Winkels zwischen emittiertem Schallstrahl und Reflektorbewegung, also der Gefäßachse) enthalten. Bei einem Insonationswinkel von 90° ergibt sich ein $\cos\alpha$ von 0, womit die resultierende Strömungsgeschwindigkeit ebenfalls 0 betragen würde. Je steiler also der Insonationswinkel ist, desto höher liegt die resultierende Frequenzverschiebung. Aufgrund der angesprochenen Schwierigkeiten und der Potenzierung der vielen Fehlerquellen wurden die Messung von einem Spezialisten für dieses Gebiet durchgeführt und der Insonationswinkel auf $\leq 50^\circ$, möglichst $< 30^\circ$ korrigiert.

Der Resistance-Index (RI) [nach Pourcelot 1974 beschrieben in (154)] ist eine Verhältniszahl, die beschreibt um wie viel das enddiastolische Minimum (B) gegenüber dem systolischen Maximum (A) abnimmt (s. Formel 4):

$$\text{RI} = (A - B) / A \quad (\text{Formel 4})$$

Da der diastolische Blutfluss zu einem großen Teil vom peripheren Gefäßwiderstand abhängt, ist der RI somit ein Maß für den peripheren Gefäßwiderstand. Je höher der Gefäßwiderstand wird, desto kleiner wird das enddiastolische Minimum, umso größer wird der RI und umgekehrt.

2.3 Patientengut

Das untersuchte Patientengut bestand aus insgesamt 25 Patientinnen mit einem pathologischen uteroplacentaren Doppler. Dieser wurde als Vorliegen eines persistierenden Notches nach der 24. SSW definiert.

Zusätzlich hatten 13 Patientinnen eine Präeklampsie (RR syst. > 140 mmHg; diast. > 90 mmHg, Proteinurie > 0,3g/Tag im 24-Stunden-Urin).

1 Patientin hatte eine schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (RR syst. > 140 mmHg, RR diast. > 90 mmHg; > 20. SSW) und eine Geminigravidität.

8 Patientinnen hatten eine IUWR (Intrauteriner Wachstumsretardierung wird definiert mit Schätzwicht < 10. Percentile), davon hatte eine Patientin ein Sneddon-Syndrom (d. h. eine Autoimmunerkrankung mit Vaskulitis, Hypertonie und Antiphospholipid-Antikörper).

3 Patientinnen hatten nur einen pathologischen uteroplacentaren Doppler (d. h. einen persistierenden Notch nach der 24. SSW), davon hatte eine Patientin einen Morbus Behcet (d. h. eine Iritis, orale und genitale Aphthen, Erythema nodosum und Arthralgien).

Die Magnesiumapplikation erfolgte intravenös, 4 Ampullen Magnesium pro 500 ml NaCl 0,9 % Infusionsgeschwindigkeit 25 ml/h, das entspricht einer Infusionsmenge von 1 g/h.

2.4 Studienablauf

Zur Prüfung der Hypothese, ob sich die Erythrozytenverformbarkeit nach 24-stündiger intravenöser Magnesiumapplikation verbessert, wurde die Erythrozytenverformbarkeit vor intravenöser Magnesiumapplikation und 24 Stunden nach intravenöser Magnesiumapplikation gemessen. Dazu wurde venöses, mit Lithium–Heparinat antikoaguliertes Vollblut vor intravenöser Magnesiumapplikation und 24 Stunden später entnommen, und innerhalb 4 Stunden mit Hilfe des Laserdiffraktoskops die Erythrozytenverformbarkeit gemessen. Die Messung erfolgte aus venösem Vollblut ohne weitere Aufbereitung.

Gleichzeitig wurde der Magnesiumplasmaspiegel in mmol/l bestimmt.

Außerdem wurde zum gleichen Zeitpunkt, vor intravenöser Magnesiumapplikation und 24 Stunden später, ein uteroplacentaler Doppler mit Durchmesserbestimmung der A. uterina beidseits durchgeführt und das Blutflussvolumen (nach Erskine und Ritchie 1985) berechnet (s. Formel 3) (44).

2.5 Probenaufbereitung

Für die Untersuchung wurden 200 µl mit Lithium-Heparinat antikoguliertes venöses Vollblut mit 5 ml hochviskösem Dextran versetzt und zur Verformbarkeitsmessung in das Laserdiffraktoskop appliziert. Die Dextranlösung besteht aus 210 g Dextran 60 (Fa. Serva), sowie 1000 ml MOPS gepufferter Saline, bestehend aus 8,5 g NaCl (Natriumchlorid), 0,3 g KCl (Kaliumchlorid), 1,0 g Glucose und 0,63 g Morpholinopropansulfonsäure (MOPS) (jeweils Fa. Serva), die bei einem pH-Wert von 7,40 in 1000 ml destilliertem Wasser gelöst wird.

2.6 Statistik

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 (Version 9.0). Die weitere Auswertung wurde in der Abteilung für medizinische Informatik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit Hilfe des jmp discovery (Version 5.0) ausgeführt.

Die Darstellungen der Ergebnisse wurden mit den Programmen Microsoft Word 2000 (Version 9.0) und Microsoft Powerpoint 2000 (Version 9.0) realisiert.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein

Die Untersuchungen wurden an jeweils 25 Schwangeren mit der Diagnose eines reduzierten uterinen Blutflusses durchgeführt.

Insgesamt konnten 25 Patientinnen zur statistischen Auswertung der Erythrozytenverformbarkeit und 19 Patientinnen zur statistischen Auswertung des Blutvolumenfluss (Flow) und Resistance-Index (RI) herangezogen werden. Bei 6 Patientinnen war eine Analyse des Blutvolumenflusses und Resistance-Indexes aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Bei jeder Patientin wurden die Untersuchungen hinsichtlich Erythrozytenverformbarkeit, Blutvolumenfluss und Resistance-Index vor und nach 24 Stunden intravenöser Magnesiumapplikation durchgeführt und jeweils gegenüber gestellt.

Die Tabelle 1 zeigt einen Überblick über klinische Charakteristika und Entbindungsarten der Patientenkollektive.

Tab. 1: Klinische Charakteristika und Entbindungsarten der Patientenkollektive bei der Untersuchung der maternalen Erythrozytenverformbarkeit, Blutvolumenfluss und Resistance-Index. *, Mittelwert +/- SD; **, Median und range; ***, Absolutzahlen

	PE N = 13	SIH N = 1	IUWR N = 8	Notch N = 3
Alter*	33 +/- 4	29	28 +/- 6	33 +/- 2,5
Gest.alter (Wo.)*	32 +/- 3	36	30 +/- 3	32,7 +/- 4,2
RR (mmHg)*				
- syst.	165 +/- 20	155	140 +/- 22	120 +/- 0
- diast.	100 +/- 15	90	85 +/- 27	70 +/- 0
Geburtsgewicht (g)* und Percentile (Perc.)*	2348 +/- 799 (31 +/- 27)	2270 / 2530 (7. Perc./ 20. Perc.)	1391 +/- 464 (5 +/- 2)	3216 +/- 453 (22 +/- 14)
Parität **	1 (1 - 3)	1	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)
Gravidität **	2 (1 - 3)	2	1 (1 - 3)	2 (1 - 2)
APGAR (5 min)**	9 (7 - 8)	8 / 8	9 (7 - 10)	9 / 9
Spontan***	1			
Sectio***	12	1	8	3
Op. Vag.***	0			
Todgeburt***	0		1	

Legende: PE = Präeklampsie, SIH = Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, IUWR = Intrauterine Wachstumsretardierung

Bei einer Patientin mit pathologischem uteroplacentaren Doppler kam es zu einer Todgeburt, in diesem speziellen Fall bestand zusätzlich der Verdacht einer Chromosomenanomalie. Die hierfür notwendige Diagnostik lehnte die Patientin jedoch ab und brach die Therapie nach Erhebung aller notwendigen Daten für diese Studie ab.

3.2 Untersuchung der Erythrozytenverformbarkeit unter intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss

Alle Patientinnen zeigten eine reduzierte Erythrozytenverformbarkeit mit einer Elongation von $< 0,2$ bei Messung des Vollblutes vor intravenöser Magnesiumapplikation.

Abbildung 4 zeigt die Verformbarkeit des Studienkollektives (Punkte) im Vergleich zu unauffälligen Schwangerschaften (Graphen MW \pm SD Daten aus Schaaf (127)).

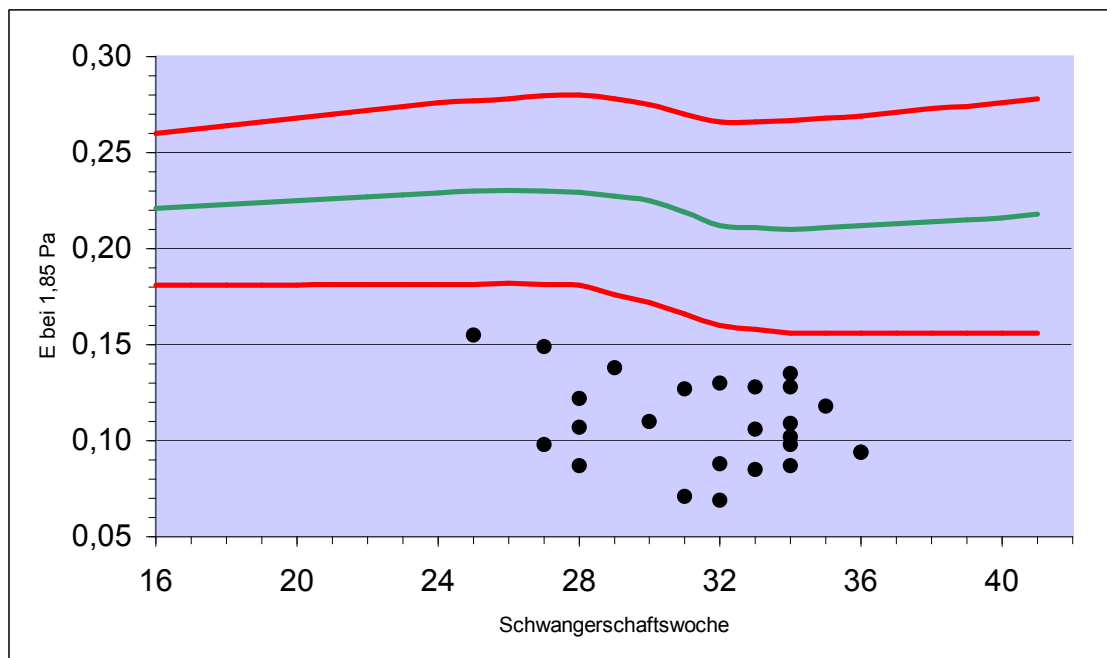


Abb. 4: Untersuchtes Patientengut (siehe Punkte) im Vergleich zu unauffälligen Schwangerschaften (siehe Graphen, MW \pm SD) (Schaaf (127))

Zum einen wurde der mögliche Einfluss einer 24-stündigen intravenösen Magnesiumapplikation auf die Verformbarkeit der Erythrozyten bei einer Scherkraft von 1,85 Pa untersucht. Unter identischen Bedingungen fand diese Untersuchung vor und nach 24 Stunden intravenöser Magnesiumapplikation statt.

Es zeigte sich hierbei ein statistisch signifikanter Einfluss von intravenös (i.v.) appliziertem Magnesium auf die Verformbarkeit von Erythrozyten Schwangerer

mit reduziertem uterinem Blutfluss ($p = 0,043$) im Sinne einer Verbesserung. Den geschilderten Sachverhalt ist im nachstehenden Diagramm nochmals veranschaulicht (Abb. 5).

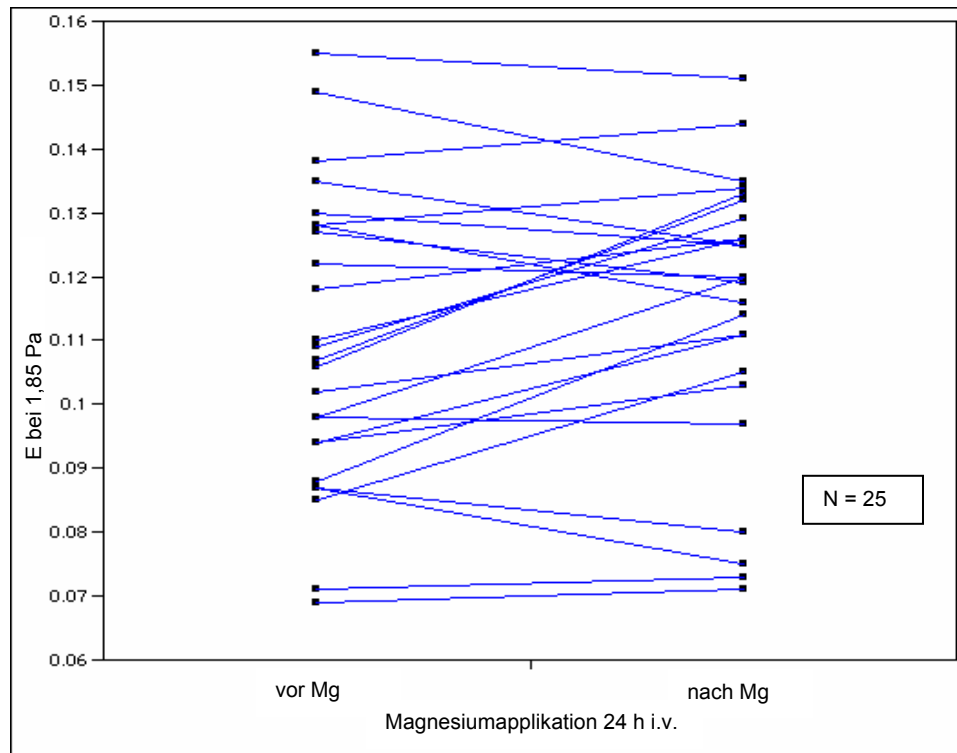


Abb. 5: Zeitabhängige Darstellung der Verformbarkeit von Erythrozyten Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss bei einer Scherkraft von 1,85 Pa vor und nach 24 h (Stunden) Magnesiumapplikation i.v.

Außerdem sind zur besseren Übersicht in Tabelle 2 die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen beider Untersuchungen nochmals vergleichend gegenübergestellt.

Tab. 2: Übersicht der Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung (SD)

Elongation [E] bei 1,85 Pa	
Erythrozyten vor Magnesium i.v.	Erythrozyten nach 24 h Magnesium i.v.
0,109 (SD +/- 0,023)	0,115 (SD +/- 0,021)

Da sich in der Gruppe sehr unterschiedliche Ausgangswerte im Bezug auf die Erythrozytenverformbarkeit zeigte, wurde der Ausgangswert der Erythrozytenverformbarkeit vor intravenöser Magnesiumapplikation auf 100 % normiert und die Abweichung nach 24 Stunden Magnesiumapplikation in Prozent dargestellt (siehe nachstehendes Diagramm (Abb. 6)).

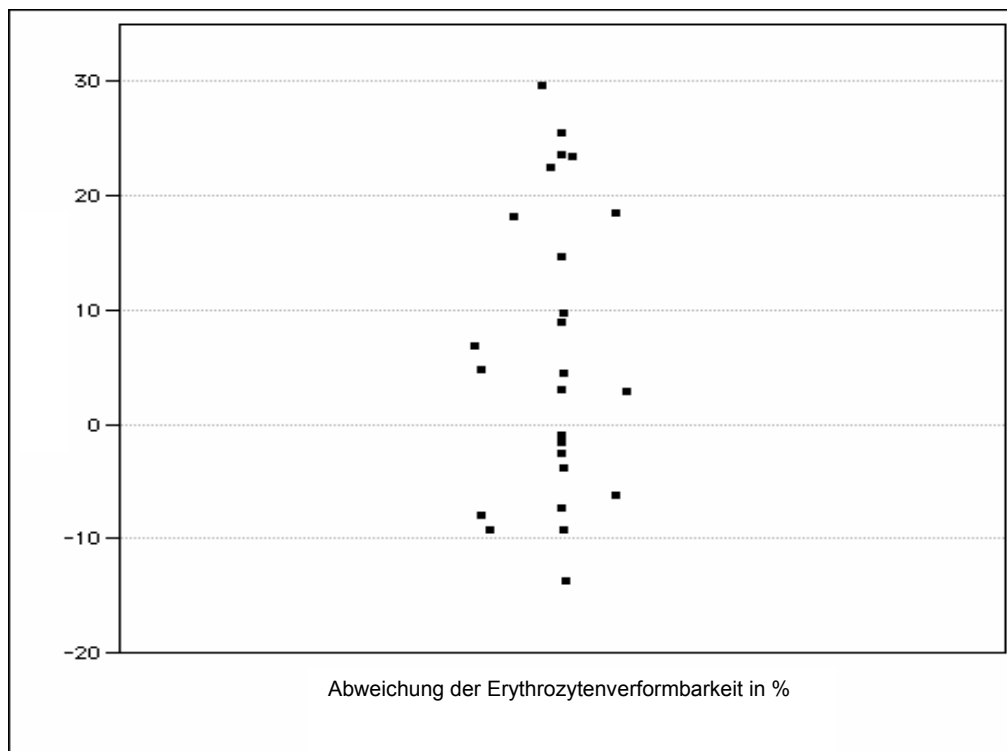


Abb. 6: Darstellung der Erythrozytenverformbarkeit nach 24 h Magnesiumapplikation i.v. in Prozent der Ausgangserythrozytenverformbarkeit

In nachfolgender Abbildung (Abb. 7) sind die einzelnen Untergruppen des Patientenkollektivs dargestellt. Dabei zeigt sich, dass in der Gruppe der Patientinnen mit Präeklampsie bei 11 der 13 Patientinnen zu einer Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit kam, im Gegensatz zur Gruppe der Patientinnen mit intrauteriner Wachstumsretardierung, hier zeigte sich nur bei 3 von 8 Patientinnen ein Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit.

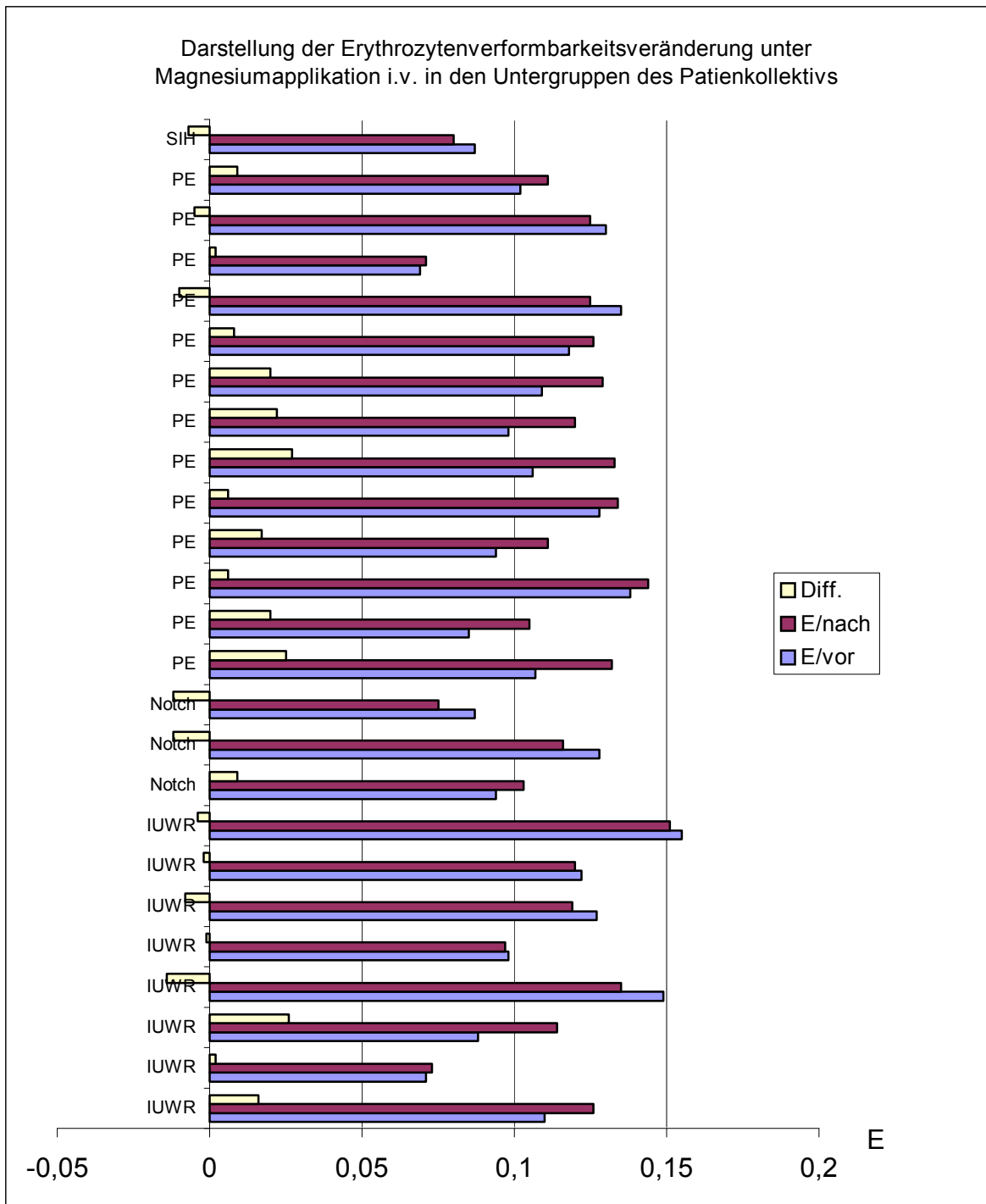


Abb. 7: Darstellung der Untergruppen des Patientenkollektivs und der Effekte durch Magnesiumapplikation i.v. auf die Erythrozytenverformbarkeit
 SIH = Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, PE = Präeklampsie,
 IUWR = Intrauterine Wachstumsretardierung, Diff = Differenz, E = Elongation

3.3 Untersuchung des Blutvolumenflusses unter intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss

Zum Zweiten wurde der Einfluss einer 24-stündigen intravenösen Magnesiumapplikation auf den Blutvolumenfluss untersucht. Hierbei wurde der systolische (V_{max}) und diastolische (V_{min}) Blutfluss beider Aa. uterinae mit Durchmesserbestimmung (D) erfasst und der Blutvolumenfluss (Flow) mit nachstehender Formel (s. auch Formel 3 nach Erskine und Ritchie 1985) berechnet.

$$\text{Flow [ml}^3\text{/s]} = \frac{(V_{max} + V_{min})}{2} \times \frac{(d)^2}{4} \times \pi \quad (\text{Formel 3})$$

Nachfolgend sind die Einzelparameter, die in die Formel eingehen beschrieben.

Die Abbildungen 8 - 10 zeigen die zeitabhängige Darstellung des Blutflusses V_{max} , V_{min} und des Durchmessers D der Aa. uterinae.

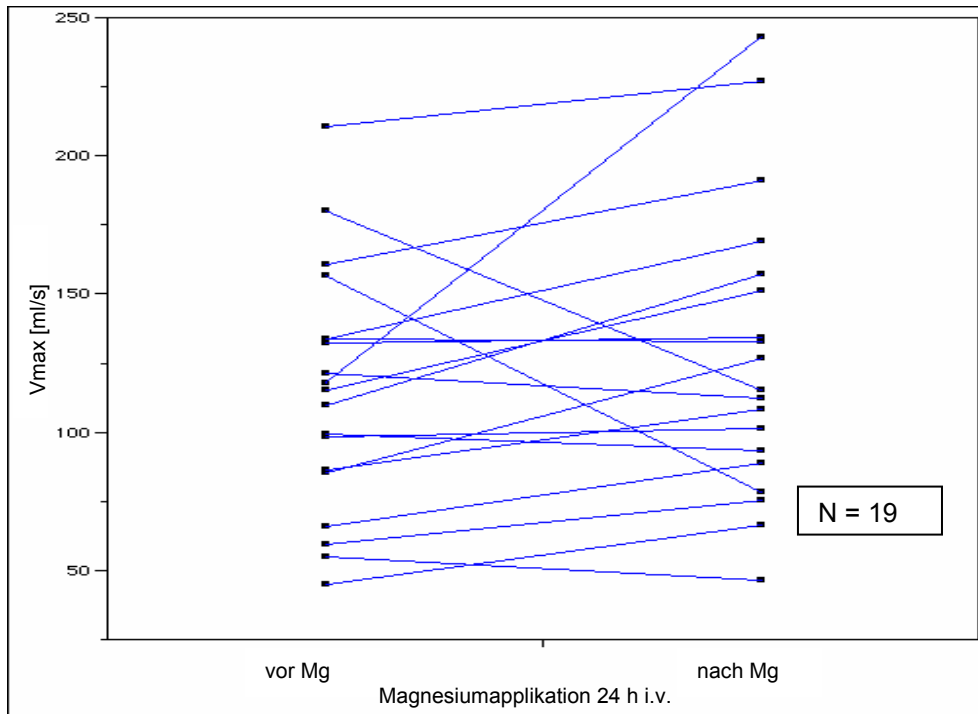


Abb. 8: Zeitabhängige Darstellung des systolischen Blutfluss (V_{max}) der Aa. uterinae Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss

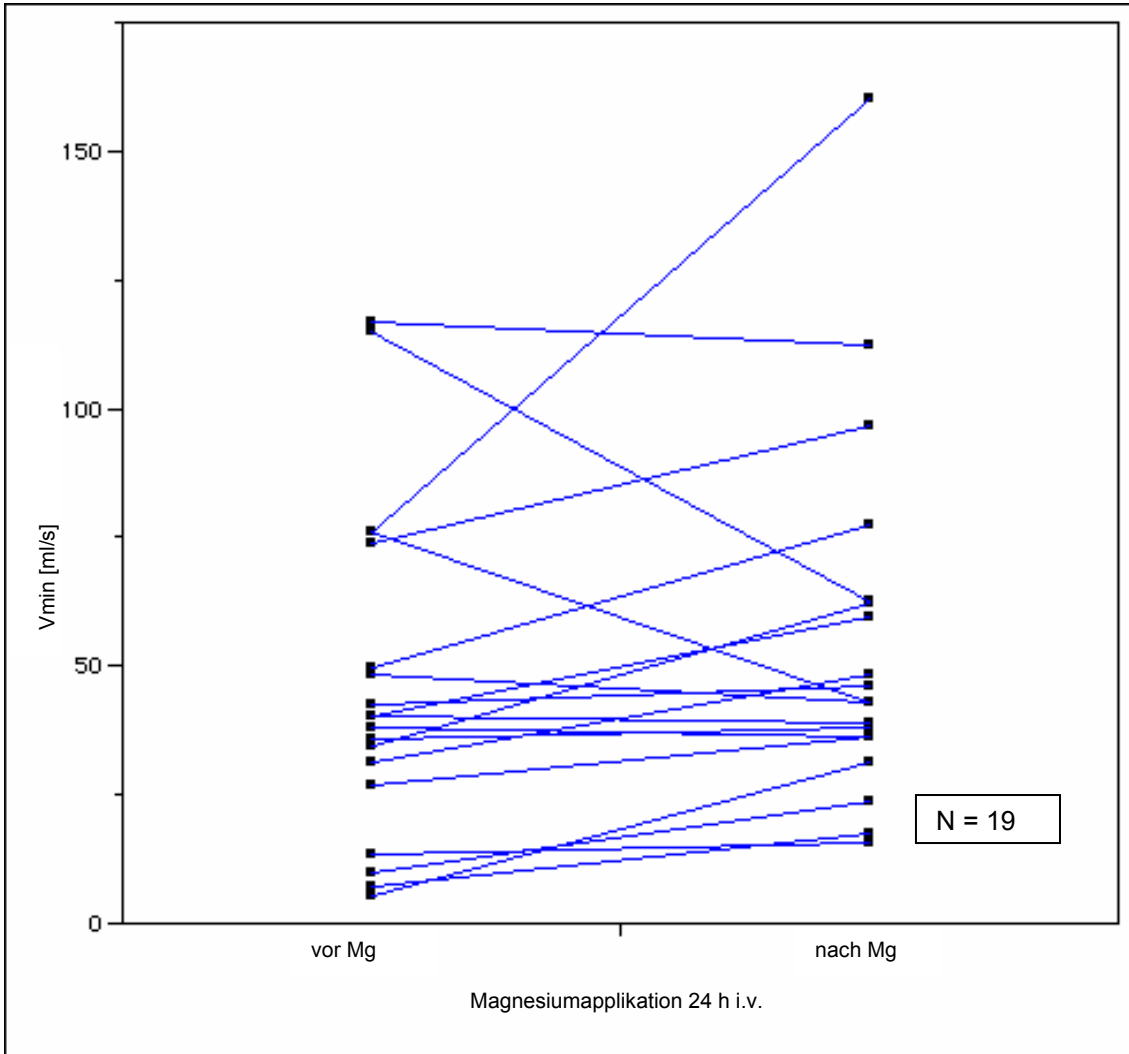


Abb. 9: Zeitabhängige Darstellung des diastolischen Blutfluss (Vmin) der Aa. uterinae Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss

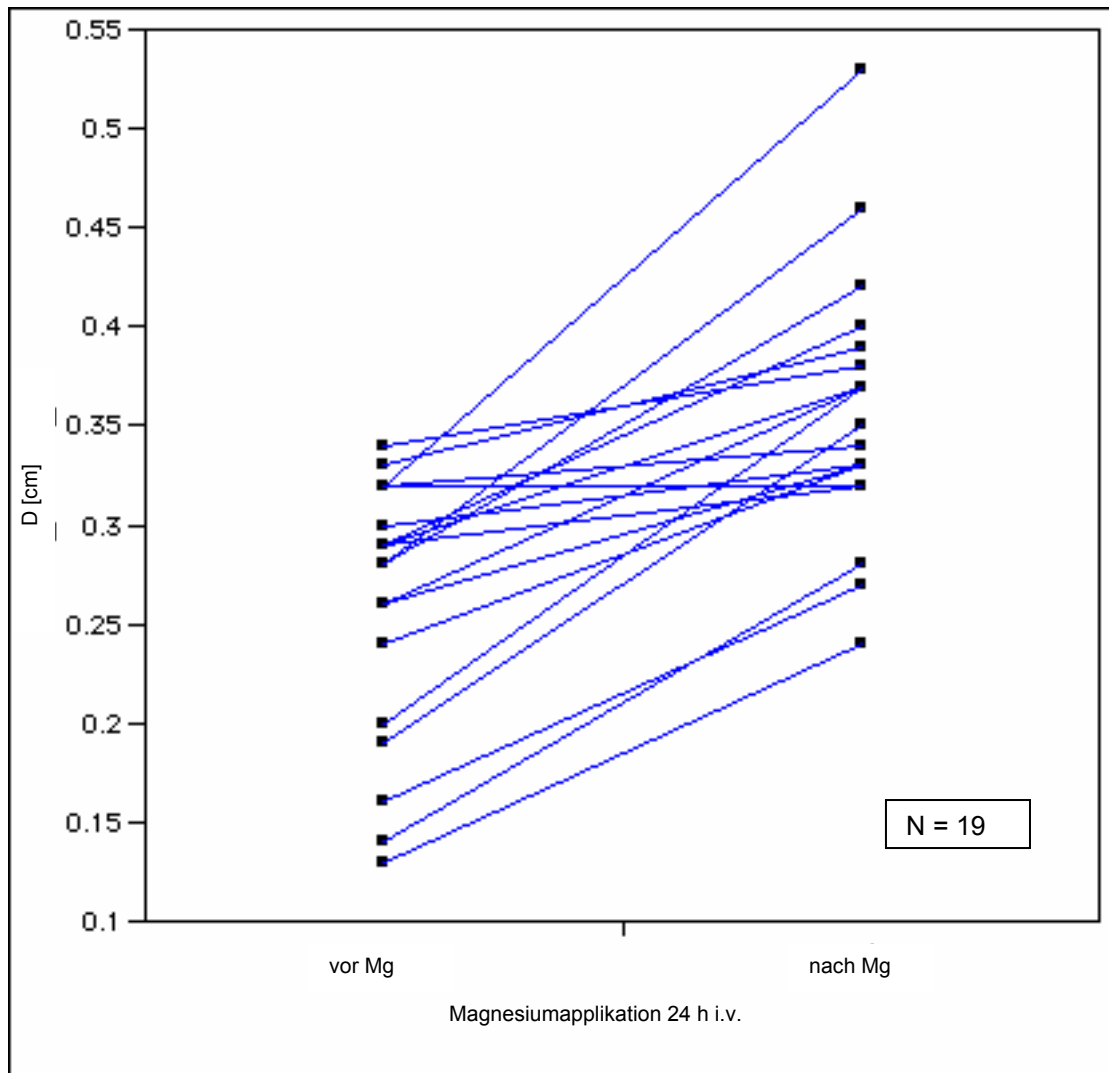


Abb. 10: Zeitabhängige Darstellung der Durchmesser (D) der Aa. uterinae Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung (SD) des systolischen und diastolischen Blutflusses und Durchmessers vor und nach 24 Stunden Magnesium i.v. Hierbei zeigte sich für Vmax und Vmin keine statistische Signifikanz (Vmax p = 0,405, Vmin p = 0,432). Für D zeigte sich eine Signifikanz von p = <.0001.

Tab. 3: Übersicht der Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung (SD)

	vor Magnesium i.v.	nach 24 h Magnesium i.v.
Vmax [cm/s]	114,03 (SD +/- 43,79)	127,26 (SD +/- 52,75)
Vmin [cm/s]	46,39 (SD +/- 32,37)	55,17 (SD +/- 35,66)
D [cm]	0,26 (SD +/- 0,06)	0,36 (SD +/- 0,07)

Für den Blutvolumenfluss zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss hinsichtlich einer Verbesserung ($p = 0,0002$).

Der geschilderte Sachverhalt ist im nachstehenden Diagramm nochmals veranschaulicht (Abb. 11).

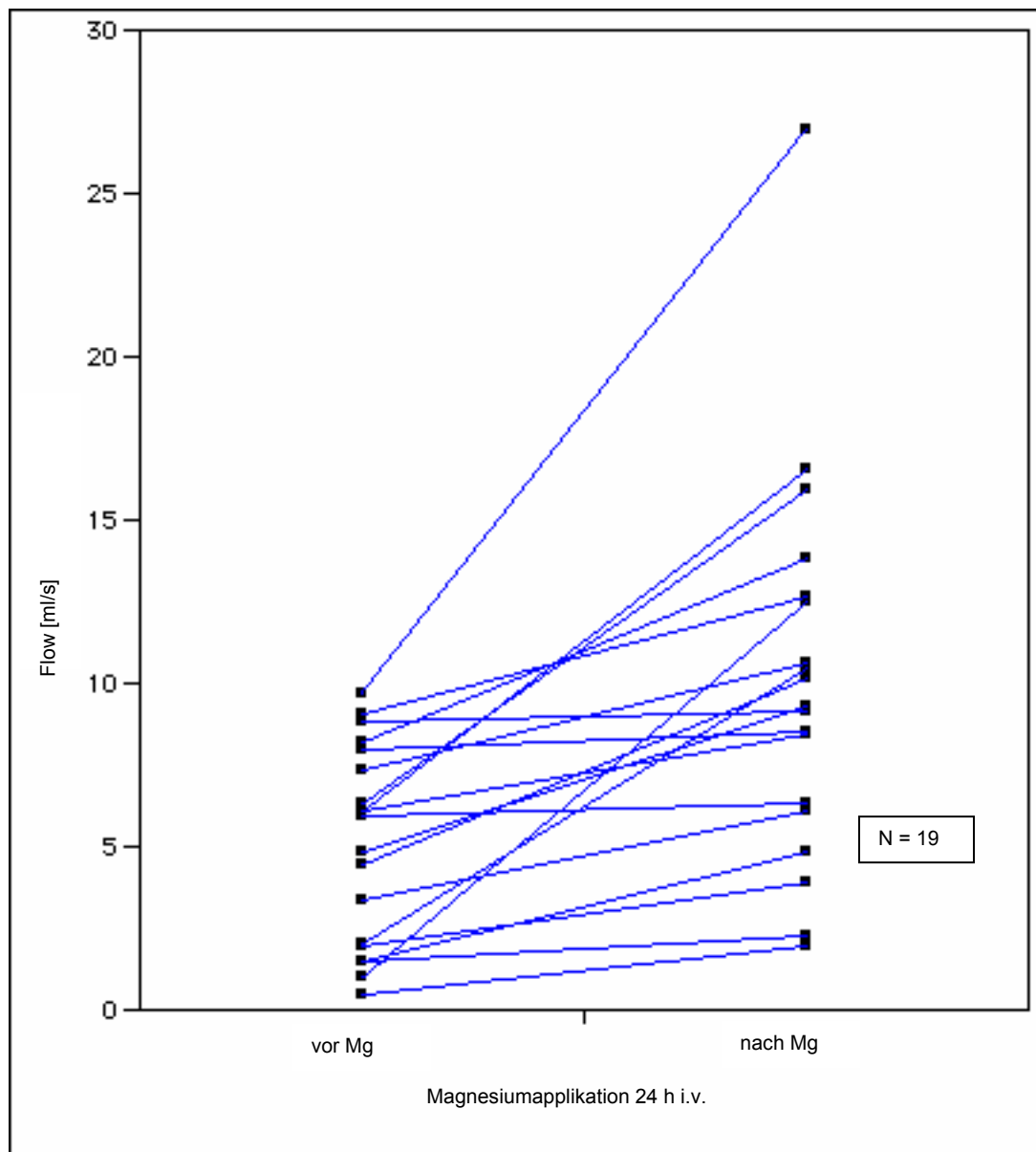


Abb. 11: Zeitabhängige Darstellung des Blutvolumenfluss Flow [ml/s] Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss

Außerdem sind zur besseren Übersicht in Tabelle 4 die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen beider Untersuchungen nochmals vergleichend gegenübergestellt.

Tab. 4: Übersicht der Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung (SD)

Flow [ml/s]	
Flow vor Magnesium i.v.	Flow nach 24 h Magnesium i.v.
5,09 (SD +/- 3,03)	10,02 (SD +/- 5,86)

Auch hier zeigten sich sehr unterschiedliche Ausgangswerte des Blutvolumenflusses, deshalb wurde dieser vor intravenöser Magnesiumapplikation auf 100 % normiert und die Abweichung nach 24 Stunden Magnesiumapplikation logarithmisch dargestellt, siehe nachstehende Abbildung (Abb. 12). Dabei wurde in der logarithmischen Darstellung der Ausgangswert auf 1 festgelegt. Es zeigte sich bei allen Patientinnen eine Zunahme des Blutvolumenflusses.

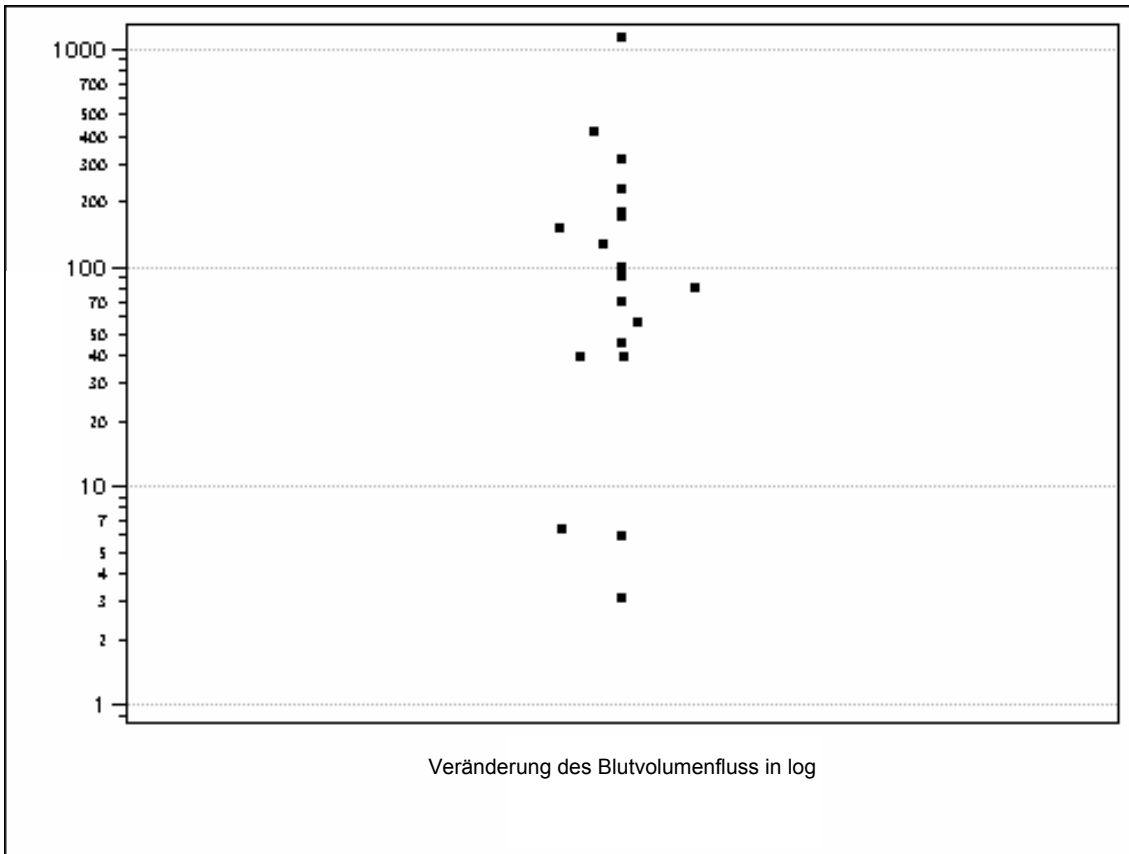


Abb. 12: Darstellung der Zunahme des Blutvolumenfluss nach 24 h Magnesiumapplikation i.v. in logarithmischer Darstellung

3.4 Untersuchung des Resistance-Index unter intravenöser Magnesiumtherapie bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss

Des Weiteren wurde zu den gleichen Zeitpunkten wie bei den vorherigen Untersuchungen der Einfluss einer 24-stündigen intravenösen Magnesiumapplikation auf den Resistance-Index Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss untersucht. Der Resistance-Index ist ein klinisch genutztes Maß für den peripheren Gefäßwiderstand. Je höher der Gefäßwiderstand wird, desto kleiner wird das enddiastolische Minimum, umso größer wird der Resistance-Index und umgekehrt (s. Formel 4).

$$\text{RI} = (A - B) / A \quad (\text{Formel 4})$$

Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Einfluss auf den Resistance-Index Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss ($p = 0,457$).

Der geschilderte Sachverhalt ist im nachstehenden Diagramm nochmals veranschaulicht (Abb. 13).

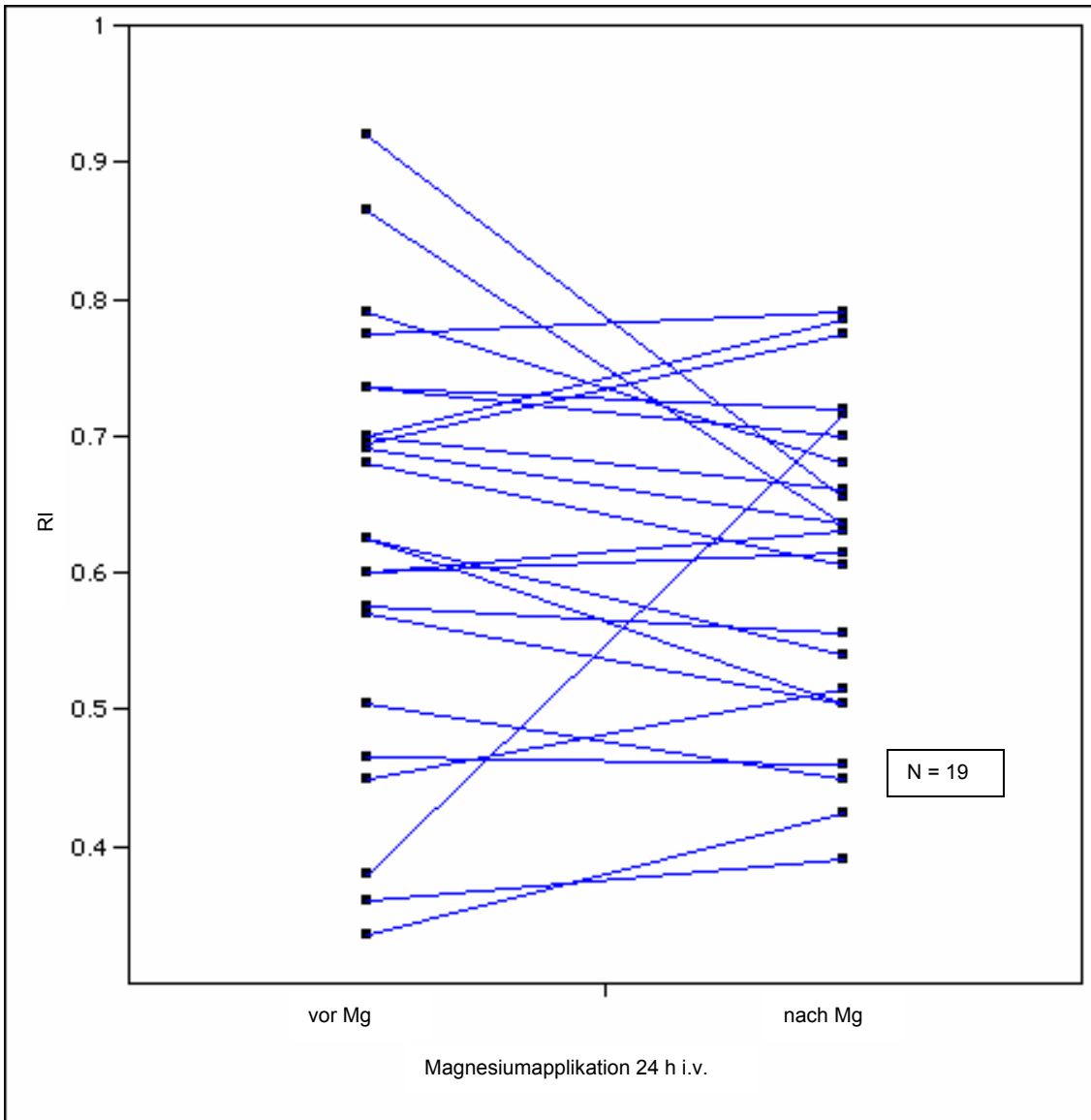


Abb. 13: Zeitabhängige Darstellung des Resistance-Index Schwangerer mit reduziertem uterinem Blutfluss

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 5 die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen beider Untersuchungen nochmals vergleichend gegenübergestellt.

Tab. 5: Übersicht der Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung (SD)

Resistance-Index [RI]	
RI vor Magnesium i.v.	RI nach 24 h Magnesium i.v.
0,62 (SD +/- 0,17)	0,60 (SD +/- 0,13)

Wiederum zeigte die Gruppe sehr unterschiedliche Auswirkungen auf den Resistance-Index, deshalb wurde der Ausgangswert des Resistance-Index vor intravenöser Magnesiumapplikation auf 100 % normiert und die Abweichung nach 24 h Magnesiumapplikation in Prozent dargestellt, siehe nachstehende Abbildung (Abb. 14). Dabei ist eine Abnahme des Resistance-Index positiv zu bewerten.

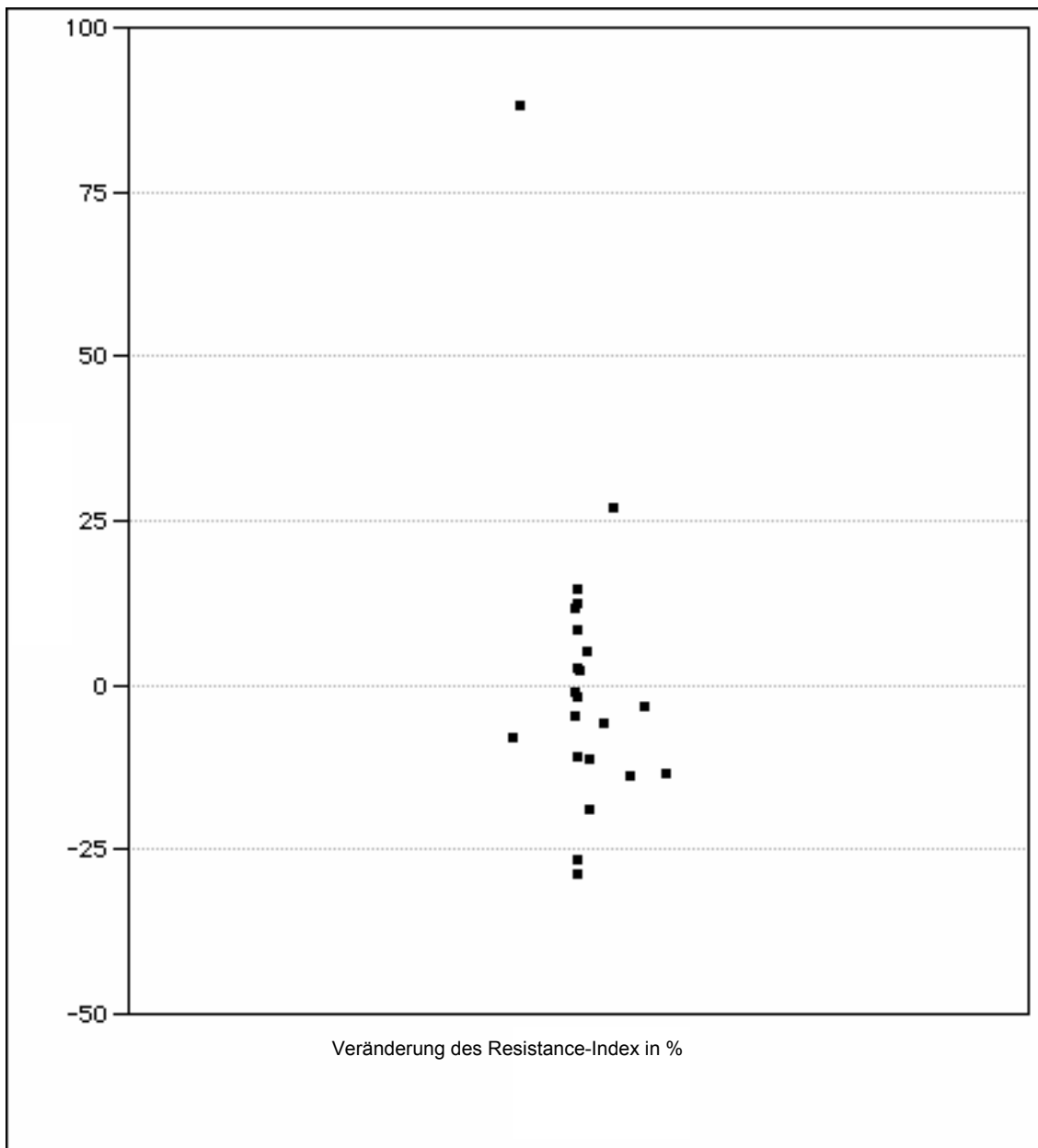


Abb. 14: Darstellung des Resistance-Index nach 24 h Magnesiumapplikation i.v. in Prozent

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei den Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit ($p = 0,043$) nach einer 24-stündigen intravenösen Magnesiumapplikation, genauso konnte eine signifikante Verbesserung des Blutvolumenfluss ($p = 0,0002$) nachgewiesen werden. Für die Einzelparameter, systolischer Blutfluss (V_{\max}) ($p = 0,405$) und diastolischer Blutfluss (V_{\min}) ($p = 0,432$) der Aa. uterinae ergab sich keine statistische Signifikanz, für den Durchmesser der Aa. uterinae konnte eine signifikante Verbesserung ($p < .0001$) nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung des Resistance-Index zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss ($p = 0,457$).

4. Diskussion

4.1 Faktoren der Erythrozytenverformbarkeit

Jeder Erythrozyt hat die Fähigkeit sich zu verformen. Es ist jedoch unterschiedlich mit welchem Ausmaß und welcher Leichtigkeit ein Erythrozyt sich verformt. Als wesentliches Element zur Aufrechterhaltung der erythrozytären Morphologie und damit der zellulären Deformierbarkeit spielt die Membran eine wesentliche Rolle (Abb. 15) (19).

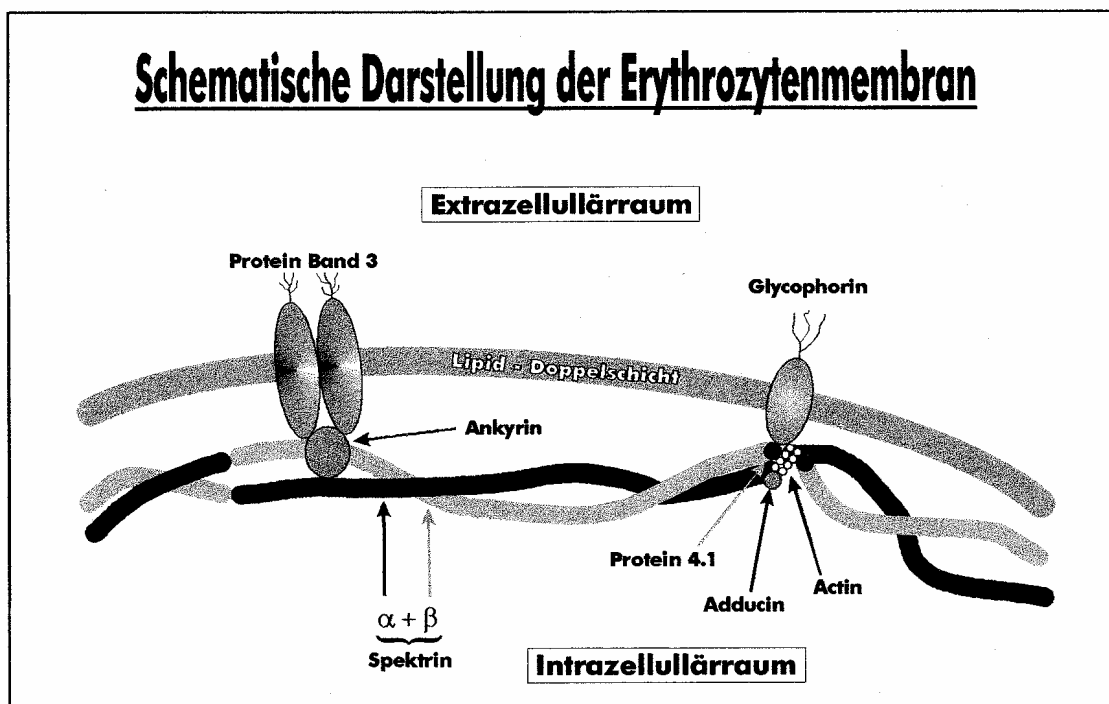


Abb. 15: Schematische Darstellung der Erythrozytenmembran

Bei der Flexibilitätsänderung scheint die Phospholipidmembran und an ihrer Innenseite befindliches und zum Teil mit ihr verbundenes Netzwerk von Strukturproteinen die entscheidende Rolle zu spielen (9, 78, 79, 88, 111, 165). Dieses hexagonale Netzwerk besteht aus Aktin und Spektren, ein wabenförmig angeordnetes Protein, welches aus zwei Untereinheiten α und β besteht und somit als Heterodimer auftritt. Eine weitere Verbindung dieser Dimere zu Tetrameren führt zur Ausbildung einer Netzstruktur. Die Proteinmoleküle – wie Band 3, Protein 4.1 und 2.1 sowie Glycophorin - verankern das Zytoskelett mit

der Lipiddoppelschicht. Diese besteht aus Phospholipiden, Cholesterin, freien Fettsäuren und Glykolipiden. Die vier wichtigsten Phospholipide sind Phosphatidylcholin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolam und Phosphatidylserin. Unter Berücksichtigung der biophysikalischen Eigenschaften einer derartig angeordneten Struktur lässt sich insbesondere anhand des netzförmigen Spektrinaufbaus ein gutes Modell des flexibilitätsbestimmenden Mechanismus entwerfen, der auf dem Nachweis eines dehnbaren Charakters des Proteins basiert (88, 108). Die Fähigkeit einer reversiblen und somit physiologischen Deformabilität ist in hohem Maße von der molekularen Neustrukturierung des Membranskeletts, bzw. der Notwendigkeit einer stereometrischen Veränderung des Spektrins abhängig (88, 108). Eine weitere entscheidende Rolle für die Verformbarkeit spielt von den Proteinen das Band 3 – ein transmembranes Glykoprotein. Seine strukturelle Veränderung führt zu einer Reduktion der Verformbarkeit bei Erythrozyten, da es zu einer Ausdehnungsbehinderung des Netzproteins im Falle einer Einwirkung von Scherkräften kommt (88, 108). Im Hinblick auf die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse soll auf mögliche Faktoren eingegangen werden, die eine Veränderung der Erythrozytenverformbarkeit bewirken.

4.2 Ursachen für die Reduktion der maternalen Erythrozytenverformbarkeit während der Schwangerschaft bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung

Bei Patientinnen mit Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Verformbarkeit von Erythrozyten signifikant reduziert (40, 127, 135). Die Ursache hierfür ist letztlich unbekannt.

Eine Komponente zur Erklärung der reduzierten Erythrozytenverformbarkeit ist die oxidative Schädigung von roten Blutzellen von Patientinnen mit Präeklampsie und/oder IUWR, die durch einen generalisierten inflammatorischen Status des maternalen Systems erklärt wird. Auf Grund der dabei freigesetzten Substanzen kommt es zu einer Belastung des Körpers mit zum Beispiel aktivierten Sauerstoffradikalen, die zur Aktivierung der Thrombozyten führen und im hohen Maße zur Denaturierung membrangebundener Proteinstrukturen beitragen, was über eine vermehrte intraerythrozytäre Calciumkonzentration zu einer Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit führt (28, 29, 114).

Eine weitere Komponente wird über eine Änderung der Membraneigenschaften diskutiert: Spektrindephosphorylierung (horizontale Störung), Änderung des Lipid-Cholesterin-Quotienten (vertikale Störung) sowie ein Anstieg der Hämoglobinviskosität mit Veränderung der Natrium-Transportsysteme. Dabei kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Calcium (31, 34, 36, 46, 47, 141) und weiterhin zur Lipidoxidation der Zellmembran (64, 158, 159). Um den kausalen Zusammenhang zu verstehen, soll auf die Transportmechanismen der Zellmembran eingegangen werden. Unter den Transportmechanismen der Zellmembran ist die Natrium/Kalium-(Na^+/K^+)-Pumpe von größter Bedeutung für die Aufrechterhaltung des physiologischen wichtigen Kationengradienten. Dabei handelt es sich um einen aktiven Adenosintriphosphat (ATP) abhängigen Transportmodus, der Na^+ (Natrium) und K^+ (Kalium) im Verhältnis 3:2, d. h. 3 Na^+ aus der Zelle heraus und im Gegenzug 2 K^+ in die Zelle hineinpumpt. Der Transport erfolgt gegen einen elektrochemischen Gradienten und erfordert daher Energie, die aus der hydrolytischen Spaltung von Adenosintriphosphat

(ATP) resultiert. In zirkulierenden Zellen gewährleistet die Na^+/K^+ -Pumpe die niedrigen intrazellulären Na^+ - und hohen K^+ -Konzentrationen. In normalen Schwangerschaften kommt es zu einer Zunahme der Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität in Erythrozyten. Daraus resultiert ein Abfall der intrazellulären Na^+ -Konzentration (49, 50, 89). Bei Präeklampsie-Patientinnen und/oder IUWR zeigt sich dagegen eine verminderte Pumpfunktion mit Verlust an ATP und einem damit verbundenen konsekutiven Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration (70, 96). Die erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration erschwert den transmembranären $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austausch, der Na^+ entsprechend seinem transmembranären Gradienten in die Zelle und dafür Ca^{2+} aus der Zelle führt. Der daraus ableitbare Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration könnte ursächlich für die reduzierte Verformbarkeit bei der Präeklampsie und/oder IUWR sein. Durch eine intraerythrozytäre Calciumakkumulation kommt es zu einer vermehrten Bindung an das Zytoskelett der Erythrozytenmembran und dies bewirkt wiederum eine Aggregation der Membranproteine durch Aktivierung des Enzyms Transglutaminase (59, 99). Da die Verformbarkeit der Membran und ihre stereometrische Struktur reversibel zu verändern im wesentlichen von der Fähigkeit der Proteine, und hier besonders des Spektrins, bestimmt wird, ist die elastische Eigenschaft aufgrund der so bedingten Interkalation von Eiweißdimeren und -tetrameren stark beeinträchtigt bis nahezu aufgehoben (99). D. h. kurz: Auf Grund der Verarmung des Erythrozyten an ATP kommt es zu einer verminderten Ca^{2+} -Pumpleistung und somit zu einer intraerythrozytären Calciumakkumulation, welches zu einer „Härtung“ des Erythrozyten führt.

4.3 Der Einfluss von Magnesium auf die maternale Erythrozytenverformbarkeit und den Blutvolumenfluss bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung

Die Therapie bei Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung ist auch heute noch schwierig. Meist besteht sie in der Beendigung der Schwangerschaft, häufig mit den Folgen der Frühgeburtlichkeit für das Kind und aufgrund der hohen Sectiorate bei vorzeitiger Entbindung, des Operationsrisikos für die Mutter. Medikamentöse therapeutische Ansätze bei Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung, wie eine antihypertensive Therapie oder Hämodilution bzw. die Gabe von hochdosiertem Magnesium intravenös als Krampfprophylaxe, sind bislang rein symptomatisch. Einer der bestimmenden Parameter für eine suffiziente Mikrozirkulation ist die Verformbarkeit der Erythrozyten. Da Erythrozyten größer sind als der Kapillardurchmesser ist eine gute Verformbarkeit essentiell, eine schlechte Verformbarkeit führt zu einer schlechten Mikrozirkulation. Der genaue Wirkmechanismus der Magnesiumapplikation auf die Erythrozytenverformbarkeit ist bis jetzt unklar. Diskutiert wird, dass Magnesium als Calcium-Antagonist wirkt, die hier gezeigten Ergebnisse bestätigen diese Vermutung. Bekannt ist, dass Calcium über eine Polymerisation des Tubulin-Skelettes eine „Härtung“ des Erythrozyten bedingt. Magnesium als Calcium-Antagonist führt dementsprechend zu einer Antagonisierung dieses Effekts und somit zu einer Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit. Darüber hinaus antagonisiert Magnesium die Wirkung des Calciums auf das Gefäßbett und es kommt zu einer Dilatation. Daraus folgt eine Zunahme des Blutvolumenflusses und damit eine verbesserte Mikrozirkulation. Beide Wirkungen verbessern das Sauerstoffangebot des Fetus.

Der hier gezeigte geringe Effekt auf den Resistance-Index, welcher doch ein wichtiger klinischer Parameter ist, kann wie folgt erklärt werden: Der Resistance-Index ist ein mathematischer Parameter, der über den Quotienten aus systolischem und diastolischem Blutfluss berechnet wird. Wenn nun beide Parameter um denselben Faktor zunehmen, ist der Effekt auf den Resistance-

Index gleich Null und somit ist auch keine Änderung des Resistance-Index zu erwarten.

4.4 Die Ergebnisse dieser Studie im Ausblick

Bei der hochdosierten therapeutischen Intervention mittels Magnesium intravenös wird in den hier nachgewiesenen Ergebnissen gezeigt, dass die Verformbarkeit der Erythrozyten zunimmt und der Blutvolumenfluss in den uterinen Gefäßen bei diesen Patientinnen verbessert wird. Dies wird hauptsächlich mit dem Effekt von Magnesium auf die uterinen Gefäße begründet, der zu einer Dilatation der uterinen Gefäße führt und es dadurch zu einer Zunahme des Blutvolumenflusses kommt mit einer verbesserten Makrozirkulation. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den zur Zeit diskutierten Modellen zur Klinik der Präeklampsie, die durch einen generalisierten inflammatorischen Status des maternalen Systems erklärt wird. Hierbei kommt es zu einer Belastung des Körpers mit zum Beispiel aktivierten Sauerstoffradikalen, die am Erythrozyten zu einer Überladung mit Calcium führt. Dies führt wie bereits oben erwähnt zu einer Polymerisation des Tubulinskeletts und zu einer „Härtung“ des Erythrozyten. Magnesium als Calciumantagonist führt dementsprechend zu einer Antagonisierung dieses Effektes und somit zu einer Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit. Auf Grund der Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit kommt es zudem zu einer verbesserten Mikrozirkulation. Alle Effekte konnten in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv müssen zeigen, ob die hier dargestellten Ergebnisse im Sinne eines Benefiz für die Patientin und den Feten belegt werden können.

5. Zusammenfassung

Wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte, ist die Erythrozytenverformbarkeit bei Schwangeren mit Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung reduziert. Hochdosiertes Magnesium intravenös wird bisher zu Krampfprophylaxe eingesetzt. Detaillierte Untersuchungen zur Auswirkung einer hochdosierten Magnesiumtherapie i.v. auf die Versorgung des Fetus liegen jedoch nicht vor.

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, welche Auswirkung eine 24-stündige Magnesiumapplikation i.v. auf die Erythrozytenverformbarkeit, den uterinen Blutvolumenfluss (Flow) und den Resistance-Index (RI) bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss hat.

Methoden und Auswahl von Patientinnen: Magnesium wurde Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss intravenös über 24 Stunden appliziert. Die Erythrozytenverformbarkeit wurde mittels Laserdiffraktoskop gemessen, der Blutvolumenfluss mittels Dopplersonographie. Alle Messungen wurden vor und nach 24 Stunden Magnesiumapplikation ermittelt.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit von $E = 0,109$ (SD $\pm 0,023$) auf $E = 0,115$ (SD $\pm 0,021$) nach 24 h Magnesium i.v. ($p = 0,043$). Der Blutvolumenfluss nahm von $5,09$ ml/s (SD $\pm 3,03$) auf $10,02$ ml/s (SD $\pm 5,86$) zu ($p = 0,0002$). Die Auswirkungen auf den Resistance-Index sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,457$).

Schlussfolgerung: Intravenös appliziertes Magnesium verbessert die Erythrozytenverformbarkeit und steigert den Blutvolumenfluss bei Schwangeren mit reduziertem uterinem Blutfluss. Beide Parameter verbessern die Sauerstoffversorgung des Fetus, was in den meisten Fällen dieser Schwangerschaften ein kritischer Parameter ist. Nicht nur die Frauen profitieren von einem antikonvulsiven Effekt des Magnesiums, sondern auch die Entwicklung des Fetus könnte durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung positiv beeinflusst werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Allen J. E., Valeri R. (1974): Prostaglandins in Hematology. Arch Intern Med. 333: 86 - 96.
2. Arabin B., Bergmann P. L., Saling E. (1987): Pathophysiologic and clinical aspects of measuring blood flow in utero-placental vessels, the umbilical artery, the fetal aorta and the fetal common carotid artery. Geburtshilfe Frauenheilkd. 47 (9): 587 - 593.
3. Augensen K., Bergsjø P. (1984): Maternal mortality in the Nordic Countries 1970 - 79. Acta Obstet Gynecol Scand. 63 : 115 - 121.
4. Ballegeer V., Spitz B., Kieckens L., Moreau H., VanAssche A., Collen D. (1989): Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol. 161: 432 - 436.
5. Barbagallo M., Dominguez L. J., Tagliamonte M. R., Resnick L. M., Paolisso G. (1999): Effects of Glutathione an Red Blood Cell Intracellular Magnesium. Hypertension. 34: 76 - 82.
6. Bayer R., Plewa S., Borcescu E., Claus W. (1988): Filterability of Human Erythrocytes – Drug Induced Prevention of Aging in vitro. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38 (12): 1765 - 1767.
7. Beinder E., Lang N. (1994): Veränderung der mikrozirkulatorischen Reaktivität bei Patientinnen mit Gestose. Geburtshilfe Frauenheilkd. 54: 268 - 272.
8. Beinder E., Mohaupt M. G., Schlembach D., Fischer T., Sterzel R. B., Lang N., Baylis C. (1999): Nitric oxide synthase activity and doppler parameters in the uteroplacental circulation in preeclampsia. Hypert Preg. 18 (2): 115 - 127.
9. Bessis M., Mohandas N. (1975a): Deformability of Normal, Shape-Altered and Pathological Red Cells. Blood Cells. 1: 315- 321.
10. Bessis M., Mohandas N. (1975b): A Diffractometric Method for the Measurement of Cellular Deformability. Blood Cells. 1: 307 – 313.
11. Bessis M., Mohandas N., Feo C. (1980): Automated Ektacytometry: A New Method of Measuring Red Cell Deformability and Red Cell Indices. Blood Cells. 6: 315 - 327.
12. Böhler T., Leo A., Stadler A., Linderkamp O. (1992): Mechanical Fragility of Erythrocyte Membrane in Neonates and Adults. Pediatric Research. 32 (1): 92 - 96.

13. Brady K., Duff P., Yancey M. K. (1990): Plasma fibronectin concentrations during normal term labor. *Obstet Gynecol.* 75 (4): 619 - 621.
14. Brosens I. A. Robertson W. B., Dixon H.G. (1972): The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynaecol Annu.* 1: 177 - 191.
15. Buchan P. C. (1980): Evaluation and modification of whole blood filtration in the measurement of erythrocyte deformability in pregnancy and the newborn. *Brit J Haematol.* 45 (1): 97 - 105.
16. Buchan P. C. (1982): Preeclampsia – a hyperviscosity syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 142 (1): 111 - 112.
17. Campbell S., Bewley S., Cohen-Overbeek T. (1987): Investigation of the uteroplacental circulation by Doppler ultrasound. *Semin Perinatol.* 11 (4): 362 - 368.
18. Chan T., Jaffrin M. Y., Seshadri V., McKay C. (1982): Flows of Red Blood Cell Suspensions through narrow Two-Dimensional Channels. *Biorheology.* 19: 253 - 267.
19. Chien S. (1987): Red Cell Deformability and its Relevance to Blood Flow. *Ann Rev Physiol.* 49: 177 - 192.
20. Chmiel H., Anadere I., Walitza E. (1990): The determination of blood viscoelasticity in clinical hemorheology. *Biorheology.* 27 (6): 883 - 894.
21. Clark P., Boswell F., Greer I.A. (1998): The Neutrophil and Preeclampsia. *Sem Rep Endoc.* 16 (1): 57 - 64.
22. CLASP (1994): a randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet.* 343 (8898): 619 - 629.
23. Colbern G. T., Chiang M. H., Main E. K. (1994): Expression of the nonclassic histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 170 (5): 1244 - 1250.
24. Cokelet G.R. (1981): Dynamics of erythrocyte motion in filtration tests and in vivo flow. *Scand J clin Lab Invest.* 41 (156): 77 - 82.
25. Conde-Agudelo A., Lede R., Balizan J. (1994): Evaluation of Methods Used in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy - Review. *Obstet Gynecol Sur.* 49 (3): 210 - 222.

26. Crandall E. D., Critz A. M., Osher A.S., Keljo D. J., Forster R. E. (1978): Influence of pH on elastic deformability of the human erythrocyte membrane. *Am J Physiol.: Cell Physiol.* 4 (3): 269 - 278.
27. Cunningham F. G., Lowe T., Guss S., Mason R. (1985): Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 153 (4): 358 - 363.
28. Dadelszen P. von, Watson R. W. G., Noorwali F., Marshall J. C., Parodo J., Farine D., Lye S. J., Ritchie J. W. K., Rotstein O.D. (1999): Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia, and normotensive intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 181: 408 - 414.
29. Dadelszen P. von, Magee L. A., Marshall J. C., Rotstein O. D. (2000): The Maternal Syndrome of Preeclampsia: A forme fruste of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Sepsis.* 4: 34 - 47.
30. Davey D. A., MacGillivray, I. (1988): The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 158 (4): 892 - 898.
31. David-Dufilho M., Astarie C., Pernollet M.-G., Del Pino M., Levenson J., Simon A., Devynck M.-A. (1992): Control of the Erythrocyte Free Ca²⁺ Concentration in Essential Hypertension. *Hypertension.* 19: 167 - 174.
32. Davidge S. T. (1998): Oxidative Stress and Altered Endothelial Cell Function in Preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 16 (1): 65 - 73.
33. Dianrong S., Lirong Y., Yinglin L. (2000): A comparison of phentolamine and magnesium sulfate therapy in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 68 (3): 259 - 260.
34. Dodson R. A., Hinds T. R., Vincenzi F. F. (1987): Effects of Calcium and A23187 on Deformability and Volume of Human Red Blood Cells. *Blood Cells.* 12: 555 - 561.
35. Dreher K. L., Eaton J. W., Kuettner J. F., Breslawec K. P., Blackshear P. L., White J. G. (1978): Retention of Water and Potassium by Erythrocytes prevents Calcium-Induced Membrane Rigidity. *Am J Pathol.* 92: 215 - 226.
36. Dreher K. L., Eaton J. W., Breslawec K. P., Berger E., Blackshear P. L., White J. G. (1980): Calcium-Induced Erythrocyte Rigidity. *Am J Pathol.* 101: 543 - 556.
37. Dudenhausen J. W., Pschyrembel W. (2001): *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen.* Walter de Gruyter. 14.

38. Duley L. (1992): Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol.* 99 : 547 - 553.
39. Eguchi K., Mitsue Y., Yonezawa M., Oguni N., Hiramatsu Y. (1993): Changes of Hemorheologic Properties during Normal Human Pregnancy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 19 (1): 109 - 114.
40. Eguchi K., Sawai T., Mizutani Y. (1995a): Erythrocyte deformability of nonpregnant, pregnant and fetal blood. *J Perinat Med.* 23: 301 - 306.
41. Eguchi K., Sawai T., Mizutani Y., Yonezawa M. (1995b): Comparative Study of Erythrocyte Deformability in Maternal and Cord Blood. *Am J Perinat.* 12 (1): 39 - 42.
42. Epstein F. H. (1990): Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 323 (1): 27 - 36.
43. Ernst E. (1981): Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenflexibilität. *Das Medizinische Laboratorium.* 34 (6): 155 - 158.
44. Erskine R. L., Ritchie J. W. (1985): Quantitative measurement of fetal blood flow using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 92 (6): 600 - 604.
45. Fahraeus R. (1958): The influence of the rouleaux formation of erythrocytes on the rheology of blood. *Acta med Scand.* 16:165.
46. Friederichs E., Meiselman H. J. (1994): Effects of Calcium Permeabilization on RBC Rheologic Behavior. *Biorheology.* 31 (2): 207 - 215.
47. Fujita J., Tsuda K., Takeda T., Yu L., Fujimoto S., Kajikawa M., Nishimura M., Mizuno N., Hamamoto Y., Mukai E., Adachi T., Seino Y. (1999): Nisoldipine improves the impaired erythrocyte deformability correlating with elevated intracellular free calcium-ion concentration and poor glycaemic control in NIDDM. *Br J Clin Pharmacol.* 47: 499 - 506.
48. Gallery E., Hunyor S. N., Györy A. Z. (1979): Plasma Volume Contraction: A Significant Factor in Both Pregnancy-Associated Hypertension (Pre-Eclampsia) and Chronic Hypertension in Pregnancy. *Quart J Med.* 192: 593 - 602.
49. Gallery E. D. M., Rowe J., Brown M. A., Ross M. A. (1988): Effect of changes in dietary sodium on active electrolyte transport by erythrocytes at different stages of human pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 74 (2): 145 – 150.

50. Gless K. H., Sutterlin U., Schaz K., Schutz V., Hunstein W. (1986) Intracellular sodium concentrations and transport in red cells in essential hypertension, hyperthyroidism, pregnancy and hypokalemia. *Clin Physiol Biochem.* 4 (3): 199 - 209.
51. Goodlin R. C., Dobry C. A., Anderson J. C., Woods R. E., Quaife M. (1983): Clinical signs of normal plasma volume expansion during pregnancy. *J Obstet Gynecol.* 145: 1001 - 1009.
52. Groenendijk R., Trimbos J. B., Wallenburg H. C. (1984): Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol.* 150 (3): 232 - 236.
53. Groner W., Mohandas N., Bessis M. (1980): New Optical Technique for Measuring Erythrocyte Deformability with the Ektacytometer. *Clin Chem* 26 (9): 1435 - 1442.
54. Hardeman M. R., Goedhart P., Breederveld D. (1987): Laser diffraction ellipsometry of erythrocytes under controlled shear stress using a rotational viscosimeter. *Clinica Chimica Acta.* 165: 227 - 234.
55. Heilmann L., Kurz E. (1977): Die Beschreibung einer einfachen Filtrationstechnik zur Erfassung der Erythrozyten-Verformbarkeit in der Schwangerschaft. *Blut.* 35: 213 - 221.
56. Heilmann L., Siekmann U., Schmid Schoenbein H., Ludwig H. (1981): Hemoconcentration and Preeclampsia. *Arch Gynecol.* 231 (1): 7 - 21.
57. Heilmann L., Siekmann U., Schmid-Schönbein H. (1985): Die Fließgeschwindigkeit des Blutes in der Schwangerschaft. *Dtsch Med Wochenschr.* 110: 1705 - 1708.
58. Heilmann L. (1986): Die Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes während der Schwangerschaft. *Zentralbl Gynakol.* 108: 393 - 402.
59. Heilmann L., Miller B. (1988): Hämorheologische Befunde bei Betablockade. *Perfusion.* 1: 30 - 33.
60. Heilmann L., Hojnacki B., Spanuth E. (1991): Hämostase und Präeklampsie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 51 (3): 223 - 227.
61. Heilmann L., Tempelhoff v. G.-F., Ulrich St. (1993): The Na⁺/K⁺ Co-Transport system in erythrocyts from pregnant patients. *Arch Gynecol Obstet.* 253: 167 - 174.
62. Heilmann L. (1994): Hämorheologie und Schwangerschaftshochdruck. *Zentralb Gynakol.* 116: 138 – 142.

63. Heilmann L., Rath W. (2002): Schwangerschaftshochdruck: Edition Gynäkologie und Geburtsmedizin. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
64. Hubel C. A., Roberts J. M., Taylor R. N., Musci T. J., Rogers G. M., McLaughlin M. K. (1989): Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 1025 - 1034.
65. Hübner F., Sander C. (1995): Dopplersonographische Befunde unter Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke bei intrauteriner fetaler Retardierung. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 55: 87 - 92.
66. Heyl W., Handt S., Reister F., Gehlen J., Mittermayer C., Rath W. (1999): The role of soluble adhesion molecules for evaluating endothelial activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 180: 68 - 72.
67. Jörn H., Dinkloh C., Ritter S., Fendel H., Rath W. (2003): Vorhersage von Schwangerschaftskomplikationen mittels Doppler-Sonographie der Arteria uterina in der Schwangerschaftsmitt. *Geburtshilfe Frauenheilkd;* 63: 49 - 55.
68. Jerat S., Morrish D. W., Davidge S. T., Kaufman S. (2001): Effect of Adrenomedullin on Placental Arteries in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Hypertension.* 37: 227 - 231.
69. Jouppila P., Räsänen J., Alahuhta S., Jouppila R. (1995): Vasoactive Drugs in Obstetrics: A Review of Data obtained by Doppler and Color Doppler Methods. *Hypert Preg.* 14 (3): 261 - 275.
70. Kaminski K., Rechberger T. (1991): Concentration of digoxin-like immunoreactive substance in patients with preeclampsia and its relation to severity of pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 165 (3): 733 - 736.
71. Khong T. Y., Sawyer I. H., Heryet A. R. (1992): An immunohistological study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy – evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 167: 751 - 755.
72. Klockenbusch W. (1996): Pathomechanismen bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie. *Gynäkologe.* 29: 713 - 719.
73. Klose H.J., Volger E., Brechtelsbauer H., Heinich L., Schmid-Schönbein H. (1972): Microrheology and light transmission of blood. I The photometric effects of red cell aggregation and red cell orientation. *Pflügers Arch.* 333 (2): 126 - 139.

74. Kon K., Kon H. (1985): Study of the effect of varying hematocrit on free deformation and orientation of erythrocytes in flow. *Biorheology*. 22: 323 - 335.
75. Kovats S., Main E. K., Librach C., Stubblebine M., Fisher S. J., DeMars R. (1990): A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science*. 248 (4952): 220 - 223.
76. Künzel W. (1990): Das Goldblatt-Phänomen am Uterus. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 50: 833 - 841.
77. Kuettner J. F., Dreher K. L., Rao G. H. R., Eaton J. W., Blackshear P. L., White J. G. (1977): Influence of the Ionophore A23187 on the Plastic Behavior of Normal Erythrocytes. *Am J Pathol*. 88: 81 - 94.
78. LaCelle P. L., Evans E. A., Hochmuth R. M. (1977): Erythrocyte Membrane Elasticity, Fragmentation and Lysis. *Blood Cells*. 3: 335 - 350.
79. LaCelle P. L., Smith B. D. (1981): Biochemical factors influencing erythrocyte deformability and capillary entrance phenomena. *Scand J clin Lab Invest*. 41 (156): 145 - 149.
80. Larsen F. L., Katz S., Roufogalis B. D., Brooks D. E. (1981): Physiological shear stresses enhance the Ca^{2+} permeability of human erythrocytes. *Nature*. 294: 667 - 668.
81. Liewendahl K., Johnsson R., Majuri H. (1981): Effect of anticonvulsant drugs on red cell flexibility, adenosine triphosphatase activities and cation transport. *Scand J clin Lab Invest*. 41 (156): 279 - 280.
82. Linderkamp O., Ozanne P., Wu P. Y. K., Meiselman H. J. (1984): Red Blood Cell Aggregation in Preterm and Term Neonates and Adults. *Pediatric Research*. 18 (12): 1356 - 1360.
83. Linderkamp O., Güntner M., Hiltl W., Vargas V. M. (1986): Erythrocyte Deformability in the Fetus, Preterm, and Term Neonate. *Pediatric Research*. 20 (1): 93 - 96.
84. Linderkamp O., Stadler A. A., Zilow E. P. (1992): Blood Viscosity and Optimal Hematocrit in Preterm and Full-Term Neonates in 50- to 500- μ m Tubes. *Pediatric Research*. 32 (1): 97 - 101.
85. Linderkamp O., Friederichs E., Meiselman H. J. (1993): Mechanical and Geometrical Properties of Density-Separated Neonatal and Adult Erythrocytes. *Pediatric Research*. 34 (5): 688 - 693.

86. Lowe G. D. O. (1987): Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clinical Hematology*. 1 (3): 597 - 636.
87. Lucas M. J., Leveno K. J., Cunningham G. (1995): A Comparison of Magnesium Sulfate with Phenytoin for the Prevention of Eclampsia. *N Eng J Med*. 333: 201 - 205.
88. Lux S. E. (1979): Spectrin-Actin Membrane Skeleton of Normal and Abnormal Red Blood Cells. *Semin Hematol*. 16 (1): 21 - 51.
89. MacPhail S., Thomas T. H., Wilkinson R., Davison J. M., Dunlop W. (1992): Pregnancy induced hypertension and sodium pump function in erythrocytes. *Br J Obstet Gynaecol*. 99 (10): 803 - 807.
90. Manascha I. (1927): Die Geburtshilfe bei den alten Ägyptern. *Arch Gynaecol*. 131: 425 - 461.
91. Mandelli B., Polatti F., Bolis P. F. (1985): Study of Erythrocyte Deformability in physiological Pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 12: 16 - 20.
92. McGiff J. C., Carroll M. A. (1994): Eicosanoids in Preeclampsia – Eclampsia: The effect of Magnesium. *Invited Editorial. Hypert Preg*. 13 (3): 217 - 226.
93. McKenney J., Valeri C. R., Mohandas N., Fortier N., Giorgio A., Snyder L.M. (1990): Decreased In Vivo Survival Hydrogen Peroxide-Damaged Baboon Red Blood Cells. *Blood*. 76 (1): 206 - 211.
94. Meyberg R., Boos R., Babajan A., Ertan A. K., Schmidt W. (2000): Die intrauterine Wachstumsretardierung – Perinatalle Mortalität und postnatale Morbidität an einem Perinatalzentrum. *Z Geburtsh Neonatol*. 204: 218 - 223.
95. Mitsui Y., Eguchi K., Hiramatsu Y., Noji S. (1994): Changes in Erythrocyte Deformability in Normal Pregnancy and Pregnancy-Induced Hypertension, as Revealed by Electron Spin Resonance. *Acta Med Okayama*. 48 (1): 1 - 5.
96. Miyamoto S., Makino N., Shimokawa H., Akazawa K., Wake N., Nakano H. (1992): The characteristics of erythrocyte Na⁺ transport systems in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens*. 10 (4): 367 - 372.
97. Mohandas N., Clark M. R., Jacobs M. S., Groner W., Shohet S.B. (1980): Ektacytometric Analysis of Factors Regulating Red Cell Deformability. *Blood Cells*. 6: 329 - 334.

98. Mohandas N., Rossi M. E., Clark M. R. (1986): Association Between Morphologic Distortion of Sickle Cells and Deoxygenation-Induced Cation Permeability Increase. *Blood*. 68 (2): 450 - 454.
99. Mohandas N., Chasis J. A. (1993): Red Blood Cell Deformability, Membrane Material Properties and Shape: Regulation by Transmembrane, Skeletal and Cytosolic Proteins and Lipids. *Semin Hematol*. 30 (3): 171 - 192.
100. Nagasawa T. (1982): Deformability and Osmotic Fragility of Phenylhydrazine-injected Rat Erythrocytes Fractionated by Percoll Density-gradients. *Jap J Physiol*. 32: 161 - 170.
101. Nakao M. (1974): ATP-Requiring Phenomena in Red-Cell Membrans. *Cellular and Molecular Biology of Erythrocytes*; Urban & Schwarzenberg. 348 - 367.
102. Need J. A. (1975): Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J*. 1 (5957): 548 - 549.
103. Nelle M., Zilow E. P., Kraus M., Bastert G., Linderkamp O. (1993): The effect of Leboyer delivery on blood viscosity and other hemorheologic parameters in term neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 169 (1): 189 - 192.
104. Özeren M., Dinc H., Ekmen Ü., Senekayli C., Aydemir V. (1999): Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Europ J Obstet Gynecol*. 82: 11 - 16.
105. Oosterhof H., Voorhoeve P. G., Aaroudse J. G. (1994): Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 171 (2): 526 - 530.
106. Orlov S. N., Pokudin N. I., Postnov Y. V. (1983): Calmodulin-Dependent Ca^{2+} Transport in Erythrocytes of Spontaneously Hypertensive Rats. *Pflügers Arch*. 397: 54 - 56.
107. Ozanne P., Linderkamp O., Miller F. C., Meiselmann H. J. (1983): Erythrocyte aggregation during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 147: 576 - 583.
108. Palek J., Liu S.-C. (1979): Dependence of Spectrin Organization in Red Blood Cell Membranes on Cell Metabolism: Implications for Control of Red Cell Shape, Deformability, and Surface Area. *Semin Hematol*. 16 (1): 75 - 93.

109. Paternoster D. M., De Fusco D., Tambuscio B. (2000): Treatment with antithrombin III (AT III) concentrate in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 71: 175 - 176.
110. Pöschl J. M. B., Linderkamp O. (1992): Effect of lipid A on the deformability, membrane rigidity and geometry of human adult red blood cells. *Europ J Clin Invest.* 22: 625 - 629.
111. Rampling M. W., Sirs J. A. (1976): A survey of the variation of erythrocyte flexibility within a healthy population. *Biorheology.* 13 (2): 101 - 105.
112. Rath W., Schrader J. (1993): Endothelin--possible significance in pregnancy and hypertensive pregnancy. *Zentralbl Gynäkol.* 115 (9): 388 - 395.
113. Rath W., Fridi A. (1999): Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie: Risikominderung durch rationale Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe.* 32: 46 - 54.
114. Redman C. W. G., Sacks G. P., Sargent I. L. (1999): Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 180: 499 - 506.
115. Reister F., Heyl W., Kaufmann P., Rath W. (1998): Die gestörte Trophoblastinvasion bei Präeklampsie – eine Übersicht über neue Erkenntnisse in der Ätiologie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 58: 625 - 631.
116. Roberts J. M. (1998): Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Sem Reprod Endocrinol.* 16 (1): 5 - 15.
117. Rodgers G. P., Schechter A. N., Noguchi C., Klein H. G., Nienhuis A. W., Bonner R. F. (1984): Periodic Microcirculatory Flow in Patients with Sickle-Cell Disease. *N Eng J Med.* 311: 1534 - 1538.
118. Rudelstorfer R., Deutinger J., Bernaschek G. (1988a): Pulsed Doppler flow measurements using a vaginal ultrasound probe—integration into fetomaternal hemodynamics. *Ultraschall Med.* 9 (1):25 - 29.
119. Rudelstorfer R., Deutinger J., Katz E., Bernaschek G. (1988b) Vaginal sonographic flow measurements in the uterine artery in pregnancy--advantages of the pulsed Doppler method. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 192 (1):14 - 18.
120. Rusch P., Herrmann T., Geysant A., Vasselon C., Champailier A., Healy J.C. (1981): Influence of oxygen tension, intracellular enzymes and hematological factors on RBC filterability. *Biorheology.* 18 (3-6): 493 - 499.

121. Sacks F. M., Brown L. E., Appel L., Borhani N. O., Evans D., Whelton P. (1995): Combinations of Potassium, Calcium, and Magnesium Supplements in Hypertension. *Hypertension*. 26: 950 - 956.
122. Sacks F. M., Willett W. C., Smith A., Brown L. E., Rosner B., Moore Th. J. (1998): Effect on Blood Pressure of Potassium, Calcium, and Magnesium in Women with Low Habitual Intake. *Hypertension*. 31(1): 131 - 138.
123. Sacks G. P., Studena K., Sargent I. L., Redman C. W. G. (1998): Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 179: 80 - 86.
124. Schaefer W., Prießen J., Mannhold R., Gries A. F. (1987): Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase Activity of Human Red Blood Cells in Healthy and Diabetic Volunteers. *Klin Wochenschr*. 65: 17 - 21.
125. Schauf B. (1992): Erythrozytenflexibilität: Entwicklung eines neuen Meßverfahrens und dessen Anwendung bei der Analyse der in vitro Alterung humaner Erythrozyten. Inauguraldissertation. Universität Düsseldorf
126. Schauf B., Aydeniz B., Pijnenborg R., Wallwiender D. (2002a): Zusammenhang zwischen Erythrozytenverformbarkeit und intraerythrozytärem ATP in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 62: 477 - 480.
127. Schauf B., Lang U., Stute P., Schneider St., Dietz K., Aydeniz B., Wallwiener D. (2002b): Reduced Red-Blood-Cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in Preeclampsia and IUGR. *Hypertens Pregnancy*. 21 (2): 147 - 160.
128. Schauf B., Schneider St., Lang u., Aydeniz B., Wallwiener D. (2002c): Verformbarkeit der Erythrozyten Neugeborener von Müttern mit reduzierter Erythrozytenverformbarkeit bei Präeklampsie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 62 (8): 657 - 660.
129. Schauf B., Aydeniz B., Bayer R., Wallwiener D. (2003): The Laserdiffractoscope – a new system to analyze red blood cell flexibility with high accuracy. *Lasers Med Sci*. 18 (1): 45 - 50.
130. Schmid-Schönbein H., Volger E., Klose H. J. (1972): Microrheology and Light Transmission of Blood: II. The Photometric Quantification of Red Cell Aggregate Formation and Dispersion in Flow. *Pflügers Arch*. 333: 140 - 155.

131. Schmid-Schönbein H., v. Gosen J., Heinich L., Klose H.J., Volger E. (1973a): A Counter-Rotatin „Rheoscop Chamber“ for the Study of the Microrheology of Blood Cell Aggregation by Microscopic Observation and Microphotometry. *Microvascular Research*. 6: 366 - 376.
132. Schmid-Schönbein H., Weiss J., Ludwig H. (1973b): A simple Method for Measuring Red Cell Deformability in Models of the Microcirculation. *Blut*. 26: 369 - 379.
133. Schmid-Schönbein H., Kline K.A., Heinich L., Volger E., Fischer T. (1975): Microrheology and Light Transmission of Blood: III. The Velocity of Red Cell Aggregate Formation. *Pflügers Arch*. 354: 299 - 317.
134. Schmidt R.F, Thews G. (1997): *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, 27. Auflage, 500.
135. Schneider S. (1998): Erythrozytenverformbarkeit bei Schwangerschaftsinduziertem Hypertonus und Wachstumsretardierung. Inauguraldissertation. Gießen.
136. Seligman S.P., Buyon J. P., Clancy R. M., Young B. K., Abramson S. B. (1994): The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 171: 944 - 948.
137. Shiga T., Sekiya M., Maeda N., Kon K., Okazaki M. (1985): Cell age-dependent changes in deformability and calcium accumulation of human erythrocytes. *Biochim. Biophys. Acta*. 814: 289 - 299.
138. Sibai B. M., Caritis S. N., Thom E., Klebanoff M., McNellis D., Rocco L., Paul R. H., Romero R., Witter F., Rosen M., Depp R. (1993): Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med*. 329 (17): 1213 - 1218.
139. Skalak R. (1982): Theoretical Models of Capillary Flow. *Blood Cells*. 8: 147–152.
140. Sohn C. Fendel H. (1988): Arterielle renale und uterine Durchblutung in normalen und gestotischen Schwangerschaften. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 192 (2): 43 - 48.
141. Sowers J R., Zemel M. B., Bronsteen R. A., Zemel P. C., Walsh M. F., Standley P. R., Sokol R. J. (1989): Erythrocyte cation metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 161: 441 - 450.

142. Standardkommission der Arbeitsgemeinschaft Doppler-Sonographie und materno-fetale Medizin (AGDMFM) (1996): Standards in der Perinatalmedizin – Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkd. 56 (5): 69 - 73.
143. Steiner H., Schneider K. T. M. (2000): Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
144. Strickland D. M., Guzik D. S., Cox K., Gant N. F., Rosenfeld C. R. (1986): The relationship between abortion in the first pregnancy and development of pregnancy-induced hypertension in the subsequent pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 154 (1): 146 - 148.
145. Stute P., Schauf B., Künzel W. (1996): Erythrozytenflexibilität in der unkomplizierten Schwangerschaft. Arch Gynecol Obstet. 258 (1): 117.
146. Sutura S. P., Tran-Son-Tay R., Boylan C. W., Williamson J. R., Gardner R. A. (1983): A Study of Variance in Measurements of Tank-Treading Frequency in Populations of Normal Human Red Cells. Blood Cells. 9: 485 - 495.
147. Takase H., Moreau P., Lüscher T. F. (1995): Endothelin receptor subtypes in small arteries. Studies with FR 139317 and bosentan. Hypertension. 25: 739 - 743.
148. Tamàs P., Gresele P., Kett A., Nenci G. G., Csaba I. F. (1991): Red Cell Deformability Alterations in Normal Late Pregnancy: Possible Role of Plasma Components. Gynecol Obstet Invest. 32: 213 - 216.
149. Tannert C., Steinhoff A., Rapoport I., Elsner R., Rapoport S. M. (1980): ATP-abhängige und ATP-unabhängige Veränderungen der Deformierbarkeit von Humanerythrozyten. Acta biol med germ. 39: 199 - 205.
150. Tempelhoff v. G.-F., Ulrich St., Heilmann L. (1994): Erythrozytenverformbarkeit beim Schwangerschaftshochdruck. Zentralbl Gynakol. 116: 160 - 163.
151. The-Magpie-Trial-Collaboration-Group (2002): Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 359 (9321): 1877 - 1890.
152. Tillmann W., Schröter W. (1980): Deformability of Erythrocytes in Iron Deficiency Anemia. Blut. 40: 179 - 186.

153. Tillman W., Zabel U., Lakomek M., Schroter W. (1981): Influence of the Fluidity of Hemoglobin F on the Flexibility of Red Cells of Newborn and older Infants. *Bibliotheca anat.* 20: 222 - 227.
154. Thompson R. S., Trudinger B. J., Cook C. M. (1988): Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol*; 95 (6): 581 - 588.
155. Trudinger B. J., Giles W. B., Cook C. M. (1985): Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynaecol.* 152 (2):155 - 163.
156. Ulrich St., Tempelhoff v. G.-F., Heilmann L. (1994): Der Na⁺/K⁺-Cotransport an der Erythrozytenmembran beim Schwangerschaftshochdruck. *Zentralbl Gynakol.* 116: 164 - 168.
157. Wallenburg H. C. S. (1988): Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: Rubin P.C. (Ed.) *Handbook of hypertension in pregnancy.* Elsevier, Amsterdam. 66 - 101.
158. Walsh S. W., Wang Y. (1993): Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 169: 1462 - 1466.
159. Walsh S. W. (1994): Lipid peroxidation in pregnancy. Invited Review. *Hypert Preg.* 13 (1): 1 - 32.
160. Walsh S. W. (1998): Maternal-Placental Interactions of Oxidative Stress and Antioxidants in Preeclampsia. *Sem Rep Endoc.* 16 (1): 93 - 104.
161. Weder A. B., Delgado M. C., Zhu X., Gleibermann L., Kan D., Chakravarti A. (2003): Erythrocyte Sodium-Lithium Countertransport and Blood Pressure. *Hypert.* 41 (2): 1 - 4.
162. WHO (1988). WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 158: 80 – 83.
163. Wisdom S. J., Wilson R., McKillop J. H., Walker J. J. (1991): Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy – induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 165 (6): 1701 - 1704.
164. Withmore R. L., Stalker A. L. (1976): Red Cell Deformation in the Microcirculation. *Biorheology.* 13: 115 - 125.
165. Whitemore R. L. (1981): The Influence of Erythrocyte Shape and Rigidity on the Viscosity of Blood. *Biorheology.* 18: 557 - 562.

166. Yip R., Mohandas N., Clark M. R., Jain S., Shoheit S. B., Dallman P. R. (1983): Red Cell Membrane Stiffness in Iron Deficiency. *Blood*. 62 (1): 99 - 106.
167. Zuspan F. P. (1978): Problems encountered in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 131 (6): 591 – 596.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Wallwiener für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit. Des Weiteren möchte ich Herrn OA PD Dr. B. Schauf für seine Betreuung, Beratung und Unterstützung und Herrn Prof. Dr. K. Dietz für die statistische Beratung danken. Mein Dank geht auch an alle Ärzte und Ärztinnen, Hebammen und Schwestern im Kreißaal und auf Station, die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen im Labor, für ihre Unterstützung und Mithilfe. Außerdem danke ich meiner Familie für deren Rückhalt.

8. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN	Barbara Karoline Mannschreck Geburtsdatum: 26. November 1973 Geburtsort: Waiblingen / Baden-Württemberg Staatsangehörigkeit: deutsch
SCHULBILDUNG	Grundschule, Weinstadt-Strümpfelbach (1980 - 1984) Realschule, Weinstadt-Endersbach (1984 - 1990) Ernährungswissenschaftliches Gymnasium, Waiblingen (1990 - 1993)
AUSBILDUNG	Kinderkrankenpflege, Olga-Hospital, Stuttgart (1993 - 1996) Examen – Kinderkrankenpflege (1996)
AUSLANDSAUFENTHALT	Au Pair, Neuseeland (10/96 - 03/97)
BERUFSTÄTIGKEIT	Kinderkrankenschwester, Olga-Hospital, Stuttgart, Kardiologie (04/97 - 04/98)
STUDIUM	Humanmedizin, Johannes-Gutenberg- Universität Mainz (1998 - 2000) Physikum (2000) Humanmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2000 - 2004) 1. Medizinisches Staatsexamen (2001) 2. Medizinisches Staatsexamen (2003) 3. Medizinisches Staatsexamen (23. Nov. 2004)
PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN	Kinderkrankenschwester, Universitätsklinik Tübingen, Neonatologie (09/00 - 05/04)

9. Publikationen

Originalarbeiten:

1. Schauf B., Mannschreck B., Becker S., Dietz K., Wallwiener D., Aydeniz B.: Evaluation of red blood cell deformability and uterine blood flow in pregnant women with pre-eclampsia or IUGR and reduced uterine blood flow following the intravenous application of magnesium. *Hypertens Pregnancy*, accepted.

Zitierfähige Abstracts:

1. Schauf B., Mannschreck B., Wallwiener D.: Evaluation of Deformability of Red Blood Cells and Uterine Blood Volume Flow in Pregnant Women with Pre-Eclampsia or Severe Hypertension and Reduced Uterine Blood Flow Receiving Magnesium (mg) intravenously. *Hypertens Pregnancy*. 21 (2): 66, 2002.
2. Mannschreck B., Schauf B., Aydeniz B., Tsang A., Baumann K., Wallwiener D.: Erythrozytenverformbarkeit und uteriner Blutvolumenfluss bei Patientinnen mit Präeklampsie oder SIH und reduziertem uterinem Blutfluss unter intravenöser Magnesiumapplikation. *Arch Gynecol Obstet*. 267 (1): 129, 2002.
3. Schauf B., Mannschreck B., Aydeniz B., Tsang A., Wallwiener D.: Studie zur Evaluierung der Erythrozytenverformbarkeit und des uterinen Blutvolumenflusses bei Patientinnen mit Präeklampsie oder SIH und reduziertem uterinem Blutfluss unter intravenöser Magnesiumapplikation. *Z Geburtsh Neonatol*. 207 (2): S103, 2003.